



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202203921 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：110111395

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/485 (2006.01)**A61K47/32 (2006.01)**A61K9/70 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/03/30

美國

63/001,607

(71)申請人：美商神經治療有限責任公司 (美國) SHINKEI THERAPEUTICS LLC (US)
美國(72)發明人：波爾沙迪亞 蘇雷許 BORSADIA, SURESH (US)；帕特爾 卡爾帕納 PATEL,
KALPANA (US)；陳 福成 TAN, HOCK S. (US)；瑞弗 克魯納爾 RAVAL,
KRUNAL (IN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：6 共 142 頁

(54)名稱

右美沙芬之經皮輸送技術

(57)摘要

本文提供包含右美沙芬之新穎的經皮輸送裝置(或貼片)、包含右美沙芬之醫藥組成物、其製備方法，以及經皮投予右美沙芬的方法。本文亦提供使用本文之經皮輸送裝置及/或醫藥組成物治療各種疾病及障礙的方法，諸如神經疾病或神經障礙(譬如 PBA)。

Provided herein are novel transdermal delivery devices (or patches) comprising dextromethorphan, pharmaceutical compositions comprising dextromethorphan, methods of preparation thereof, and methods of administering dextromethorphan transdermally. Also provided herein are methods of treating various diseases and disorders such as neurological diseases or disorders (e.g., PBA) using the transdermal delivery devices and/or pharmaceutical compositions herein.



202203921

【發明摘要】

【中文發明名稱】

右美沙芬之經皮輸送技術

【英文發明名稱】

TRANSDERMAL DELIVERY OF DEXTROMETHORPHAN

【中文】

本文提供包含右美沙芬之新穎的經皮輸送裝置(或貼片)、包含右美沙芬之醫藥組成物、其製備方法，以及經皮投予右美沙芬的方法。本文亦提供使用本文之經皮輸送裝置及/或醫藥組成物治療各種疾病及障礙的方法，諸如神經疾病或神經障礙(譬如 PBA)。

【英文】

Provided herein are novel transdermal delivery devices (or patches) comprising dextromethorphan, pharmaceutical compositions comprising dextromethorphan, methods of preparation thereof, and methods of administering dextromethorphan transdermally. Also provided herein are methods of treating various diseases and disorders such as neurological diseases or disorders (e.g., PBA) using the transdermal delivery devices and/or pharmaceutical compositions 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】

右美沙芬之經皮輸送技術

【英文發明名稱】

TRANSDERMAL DELIVERY OF DEXTROMETHORPHAN

【技術領域】

【0001】 在各種實施態樣中，本揭露內容一般關於包含右美沙芬之經皮輸送裝置、其製備方法及其用途，例如供用來治療疾病或障礙，諸如本文所述的神經疾病。

【先前技術】

【0002】 NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊20mg/10mg係一組合產品，其含有右美沙芬氫溴酸鹽(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)與奎寧定硫酸鹽(CYP450 2D6抑制劑)。此產品適用於假性延髓效應(PBA)的治療。右美沙芬氫溴酸鹽為NUEDEXTA®的藥學活性成分，其作用於中樞神經系統(CNS)。奎寧定硫酸鹽係CYP2D6依賴性氧化代謝的特異抑制劑，其使用於NUEDEXTA®來增加右美沙芬之全身性生體可用率。

【0003】 NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊20mg/10mg的推薦起始劑量為療法的起始七天每日口服一粒膠囊。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兩粒膠囊。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。使用個別組分右美沙芬已被報

導有下列不良反應：嗜睡、暈眩、緊張或不安、噁心、嘔吐及胃痛。

【發明內容】

【0005】 在各種實施態樣中，本揭露內容係部分基於非預期的發現：可能自本文之經皮輸送裝置(貼片)以連續高通量的右美沙芬來經皮投予右美沙芬。本文之右美沙芬的經皮輸送係達到右美沙芬的治療有效血漿濃度，其係例如用於治療本文的疾病或障礙(諸如PBA)。與當前可用之透過諸如Nuedexta®之調配物的口服輸送相比，本文之右美沙芬的經皮輸送具有諸多優點並解決了該等口服調配物之許多未滿足的醫學需求。舉例而言，在不論是否共同投予諸如奎寧定之CYP2D6抑制劑的情況下，可投予本文之經皮輸送裝置或調配物(譬如黏著劑組成物)來達到一治療有效血漿濃度。因此，可投予本文之經皮輸送裝置或調配物來經皮輸送右美沙芬至對諸如奎寧定之CYP2D6抑制劑敏感或不耐受的個體。無論有無先判定該個體是否為右美沙芬之慢速代謝者、中等代謝者或迅速代謝者，皆可便利地投予本文之經皮輸送裝置或調配物以經皮輸送右美沙芬至一個體。使用本文之經皮輸送裝置或調配物來投予右美沙芬亦可以提供較Nuedexta®更優良的臨床經驗，例如更準確的給藥、較不頻繁的給藥、減少潛在與奎寧定及/或更高暴露(譬如C_{max})的右美沙芬相關聯之副作用的可能性、減少藥丸負擔，以及較佳的患者順應性。

【0006】 在各種實施態樣中，本文提供包含右美沙芬之新穎的經皮輸送裝置(或貼片)、包含右美沙芬的醫藥組成物(譬如經皮調配物，諸如黏著劑組成物)、其之製備方法，以及經皮投予右美沙芬的方法。本文之經皮輸送裝置、醫藥組成物及方法可用來治療各種疾病及障礙，諸如神經疾病或神經障礙(譬如PBA)。

【0007】 本揭露內容之一些實施態樣係針對包含右美沙芬之經皮輸送裝置。典型地，該經皮輸送裝置係一種黏著劑包藥(DIA)基質類型貼片，諸如單層DIA貼片。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可具有額外的層，諸如一可選的

貯藏層。其他適合的貼片設計係述於本文中。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係包含下述、基本上由下述所構成、或由下述所構成：一背襯層、一黏著劑包藥層，以及可選地一釋放襯墊。該黏著劑包藥層典型包括本文所述之一黏著劑組成物。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層包含右美沙芬、一皮膚滲透增強劑、一壓敏黏著劑，及可選地一結晶抑制劑。該黏著劑包藥層典型包括右美沙芬作為唯一的活性成分。右美沙芬及皮膚滲透增強劑係典型地分散(譬如均質分散或均質溶解)於壓敏黏著劑中。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層係一均質混合物。在一些實施態樣中，該皮膚滲透增強劑為肉豆蔻酸異丙酯。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑係一以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑，諸如Duro-Tak 87-2287。亦發現將一結晶抑制劑(乙烯吡咯啉酮聚合物(Plasdone K29/32))納入右美沙芬經皮貼片中顯著地增強了活體外與活體內右美沙芬自貼片的滲透。因此，在一些實施態樣中存在結晶，其優選地為乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮(povidone))，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。該經皮輸送裝置係典型地呈一單片貼片的形式，其可具有例如約30cm²至約100cm²的活性表面積。該經皮輸送裝置典型地包括足夠量的右美沙芬以提供每日劑量約15mg至約50mg(諸如約35mg)的右美沙芬至一有需要之個體。當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時，該經皮輸送裝置典型地具有至少約200ug/cm²/天(諸如約200-800ug/cm²/天、約300-800ug/cm²/天、約400-800ug/cm²/天、約500-800ug/cm²/天等)的一右美沙芬通量。該經皮輸送裝置之成分的適合類型及量包括本文所述之彼等的任何組合。在本揭露內容中亦提供製備本文之經皮輸送裝置或調配物的方法。

【0008】 在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供一種治療在一有需要之個體(典型為人類個體)內之本文所述之一疾病或障礙的方法，其包含經皮輸送一治療有效量的右美沙芬至該個體。典型地，該方法包含施用本文所述之經皮貼片

至該個體。該經皮貼片可以每日一次到一週一次的給藥頻率施用至該個體，例如經皮輸送一每日劑量為約15mg至約50mg的右美沙芬至該個體。該疾病或障礙典型為本文所述之神經疾病或神經障礙，例如假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。在一些實施態樣中，該個體為右美沙芬之迅速代謝者。在一些實施態樣中，該個體為右美沙芬之慢速代謝者。適合的給藥方案、給藥量、持續時間、經皮輸送裝置等包括本文所述彼等之任一者的任何組合。

【0009】 在一些實施態樣中，本揭露內容提供一種治療在一有需要之個體(典型為一人類個體)內之本文所述之一疾病或障礙的方法，該方法包含根據本文所述之一或多個藥物動力學(PK)曲線投予右美沙芬至該個體。典型地，該方法包含經皮輸送一所欲之每日劑量(譬如約15mg至約50mg，諸如約35mg)的右美沙芬至該個體以達到本文所述之PK曲線。舉例而言，在一些實施態樣中，該方法包含以一天一次到一週一次的給藥頻率施用一經皮貼片至該個體，以輸送在該個體內呈穩態之一右美沙芬治療有效血漿濃度。該經皮貼片可具有約15mg至約700mg的右美沙芬。典型地，該經皮貼片包含約30mg至約100mg的右美沙芬且一天施用一次。該疾病或障礙典型為本文所述之神經疾病或神經障礙，例如假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。適合的給藥方案、給藥量、持續時間、經皮輸送裝置等包括本文所述彼等之任一者的任何組合。

【0010】 本揭露內容的一些實施態樣係針對投予右美沙芬至一有需要之個體的方法。典型地，該方法包含施用本文所述之經皮貼片至該個體。該經皮貼片可以每日一次到一週一次的給藥頻率施用至該個體，例如經皮輸送一每日劑

量為約15mg至約50mg的右美沙芬至該個體。該個體典型地罹患本文所述之疾病或神經障礙典型為本文所述之神經疾病或障礙，例如假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。在一些實施態樣中，該個體為右美沙芬之迅速代謝者。在一些實施態樣中，該個體為右美沙芬之慢速代謝者。適合的給藥方案、給藥量、持續時間、經皮輸送裝置等包括本文所述彼等之任一者的任何組合。

【0011】 與投予Nuedexta[®]錠的方法相比，本文之方法可特別有利於特定個體，諸如對奎寧定或通常對CYP2D6抑制劑敏感或不耐受之個體。在一些實施態樣中，該個體可對CYP2D6抑制劑敏感或不耐受。在一些實施態樣中，該個體可對奎寧定為敏感或不耐受。在一些實施態樣中，該個體具有與奎寧定相關聯的一或多個副作用。在一些實施態樣中，該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受一CYP2D6抑制劑影響。在一些實施態樣中，該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受奎寧定影響。在一些實施態樣中，該個體係共同投予一藥物，該藥物可影響奎寧定之藥理作用。

【0012】 本文之方法可與其他藥物治療組合使用。在一些實施態樣中，本文之方法可進一步包含投予右美沙芬以外的一活性劑至該個體。舉例而言，在一些實施態樣中，本文之方法包含投予一抗抑鬱劑至該個體。在一些實施態樣中，本文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劑至該個體：氨氯地平、一辣椒素類物質(譬如辣椒素或其酯)、一類鴉片促效劑(譬如 μ 鴉片類止痛劑(譬如特拉嗎竇))、一腺苷能促效劑、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。此等額外的製劑可經由相同或不同途徑同時地或以任何順序依序投予。

【0013】 在一些實施態樣中，本揭露內容提供：

- [1] 一種治療在一有需要之個體內之一神經疾病或神經障礙(譬如本文所述彼等之任一者)的方法，該方法包含經皮輸送一每日劑量為約 15mg 至約 50mg(譬如 15mg、約 20mg、約 30mg、約 40mg、約 50mg 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 20-50mg、約 30-50mg 或約 20-40mg 等)的右美沙芬至該個體。
- [2] 如[1]之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。
- [3] 如[1]之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應。
- [4] 如[1]至[3]中任一項之方法，其中該每日劑量為約 20mg 至 40mg 的右美沙芬。
- [5] 如[1]至[3]中任一項之方法，其中該每日劑量為約 35mg 的右美沙芬。
- [6] 如[1]至[5]中任一項之方法，其包含每天施用一經皮輸送裝置一次以經皮輸送該每日劑量至該個體，其中該經皮輸送裝置包含一黏著劑包藥層，其中該黏著劑包藥層包含呈一數量約 2 重量%至約 12 重量%、較佳約 6 重量%至約 12 重量%(譬如約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約 6-12 重量%、8-12 重量%等)的右美沙芬、一壓敏黏著劑及一皮膚滲透增強劑。
- [7] 如[6]之方法，其中該經皮輸送裝置具有約 30cm²至約 100cm²的活性表面積，譬如約 30cm²、約 40cm²、約 50cm²、約 60cm²、約 70cm²、約 80cm²、約 90cm²、約 100cm² 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 40-60cm²、約 60-80cm²等。

- [8] 如[6]或[7]之方法，其中該壓敏黏著劑為一丙烯酸酯黏著劑，譬如一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如 Duro-Tak 87-2287 黏著劑及類似物，其以該黏著劑包藥層之約 65 重量%至約 85 重量%(譬如約 65 重量%、約 70 重量%、約 75 重量%、約 80 重量%或約 85 重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約 70-85 重量%、約 75-85 重量%等)的量存在。
- [9] 如[6]至[8]中任一項之方法，其中該皮膚滲透增強劑為肉豆蔻酸異丙酯，其以該黏著劑包藥層之約 6 重量%至約 12 重量%(譬如約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約 8-12 重量%等)的量存在。
- [10] 如[6]至[9]中任一項之方法，其中該黏著劑包藥層進一步包含一結晶抑制劑，其較佳為乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如 Povidone K30、Plasdone K29/32 及類似物，其呈一數量為該黏著劑包藥層之約 6 重量%至約 12 重量%(譬如約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約 8-12 重量%等)。
- [11] 如[6]至[10]中任一項之方法，其中該黏著劑包藥層包含約 20mg 至約 100mg(譬如約 30mg、約 40mg、約 50mg、約 60mg、約 70mg、約 80mg、約 90mg、約 100mg)的右美沙芬，或在所述值之間的任何範圍(諸如約 40-60mg、50-60mg 或約 50-70mg 等)的右美沙芬。
- [12] 如[6]至[11]中任一項之方法，其中該黏著劑包藥層包含約 30mg 至約 100mg(譬如約 30mg、約 40mg、約 50mg、約 60mg、約 70mg、約 80mg、

約 90mg、約 100mg)的肉豆蔻酸異丙酯，或是在所述值之間的任何範圍(諸如約 40-60mg、50-60mg 或約 50-70mg 等)的肉豆蔻酸異丙酯。

[13] 如[6]至[12]中任一項之方法，其中該黏著劑包藥層包含約 150mg 至約 900mg(譬如約 300mg、約 350mg、約 400mg、約 450mg、約 500mg、約 550mg、約 600mg、約 700mg、約 800mg、約 900mg)的該壓敏黏著劑，或在所述值之間的任何範圍(諸如約 300-500mg、350-450mg 或約 300-550mg 等)的該壓敏黏著劑。

[14] 如[10]至[13]中任一項之方法，其中該結晶抑制劑以約 30mg 至約 100mg 的量存在，譬如 30mg、約 40mg、約 50mg、約 60mg、約 70mg、約 80mg、約 90mg、約 100mg 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 40-60mg、50-60mg 或約 50-70mg 等。

[15] 如[6]至[14]中任一項之方法，其中該每日劑量為約 35mg 的右美沙芬，且該黏著劑包藥層包含約 50mg 至約 70mg 的右美沙芬。

[16] 如[6]至[15]中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置具有約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至約 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 的總右美沙芬裝載，諸如約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.3\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.8\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 $0.2-1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.5-1\text{mg}/\text{cm}^2$ 等。

[17] 如[6]至[16]中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時具有至少約 $200\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 的右美沙芬通量，諸如約 $200\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $300\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $400\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $500\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $600\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $700\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $1000\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 $200-800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $300-800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $400-800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $500-800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 等。

[18] 一種經皮貼片包含：

i. 一背襯層；以及

ii. 一黏著劑包藥層，其包含：1) 右美沙芬，呈一數量係約2重量%至約12重量%；2) 肉豆蔻酸異丙酯，呈一數量係約6重量%至約12重量%；3) 一壓敏黏著劑，其較佳為一以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑，呈一數量係約65重量%至約85重量%；以及可選地4) 一結晶抑制劑，呈一數量係約6重量%至約12重量%，

其中該經皮貼片具有約30cm²至約100cm²的活性表面積。

[19] 如[18]之經皮貼片，其中該以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑係一丙烯酸酯共聚物黏著劑，譬如一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如 Duro-Tak 87-2287 黏著劑及類似物。

[20] 如[18]或[19]之經皮貼片，其中該以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑呈一數量為約 65 重量%、約 70 重量%、約 75 重量%、約 80 重量%或約 85 重量%或所述值之間的任何範圍，諸如約 70-85 重量%、約 75-85 重量%等。

[21] 如[18]至[20]中任一項之經皮貼片，其中存在該結晶抑制劑，其為一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如 Povidone K30、Plasdone K29/32 及類似物。

[22] 如[18]至[21]中任一項之經皮貼片，其中該結晶抑制劑以約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 11%或約 12%的量存在，或所述值之間的任何範圍，諸如約 6-12%或 8-12%等。

[23] 如[18]至[22]中任一項之經皮貼片，其中該肉豆蔻酸異丙酯呈一數量係約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約

11 重量%或約 12 重量%，或在所述值之間的任何範圍，諸如約 8-12 重量%等。

[24] 如[18]至[23]中任一項之經皮貼片，其中該右美沙芬呈一數量係約 6 重量%、約重量 7%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%或約 12 重量%，或是在所述值之間的任何範圍，諸如約 8-12 重量%等。

[25] 如[18]至[24]中任一項之經皮貼片，其中該黏著劑包藥層包含約 20mg 至約 100mg(譬如約 30mg、約 40mg、約 50mg、約 60mg、約 70mg、約 80mg、約 90mg、約 100mg)的右美沙芬，或在所述值之間的任何範圍(諸如約 40-60mg、50-60mg 或約 50-70mg 等)的右美沙芬。

[26] 如[18]至[25]中任一項之經皮貼片，其中該黏著劑包藥層包含約 30mg 至約 100mg(譬如約 30mg、約 40mg、約 50mg、約 60mg、約 70mg、約 80mg、約 90mg、約 100mg)的肉豆蔻酸異丙酯，或是在所述值之間的任何範圍(諸如約 40-60mg、50-60mg 或約 50-70mg 等)的肉豆蔻酸異丙酯。

[27] 如[18]至[26]中任一項之經皮貼片，其中該黏著劑包藥層包含約 150mg 至約 900mg(譬如約 300mg、約 350mg、約 400mg、約 450mg、約 500mg、約 550mg、約 600mg、約 700mg、約 800mg、約 900mg)的該壓敏黏著劑(較佳為以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑)，或在所述值之間的任何範圍(諸如約 300-500mg、350-450mg 或約 300-550mg 等)的該壓敏黏著劑。

[28] 如[18]至[27]中任一項之經皮貼片，其中該黏著劑包藥層包含該結晶抑制劑，呈一數量係約 30mg 至約 100mg，譬如約 30mg、約 40mg、約 50mg、約 60mg、約 70mg、約 80mg、約 90mg、約 100mg 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 40-60mg、50-60mg 或約 50-70mg 等。

- [29] 如[18]至[28]中任一項之經皮貼片，其中該黏著劑包藥層包含右美沙芬作為唯一的活性成分。
- [30] 如[18]至[29]中任一項之經皮貼片，其中該黏著劑包藥層包含約 56mg 的右美沙芬。
- [31] 如[18]至[30]中任一項之經皮貼片，其具有約 70cm^2 的活性表面積。
- [32] 如[18]至[31]中任一項之經皮貼片，其具有約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至約 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 之總右美沙芬裝載，諸如約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.3\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.8\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 $0.2\text{-}1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.5\text{-}1\text{mg}/\text{cm}^2$ 等。
- [33] 如[18]至[32]中任一項之經皮貼片，其由該背襯層、黏著劑包藥層，以及可選地一釋放襯墊所構成。
- [34] 如[18]至[33]中任一項之經皮貼片，呈一單片貼片的形式。
- [35] 如[18]至[34]中任一項之經皮貼片，其具有至少約 $200\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 之右美沙芬通量當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時，諸如約 $200\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $300\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $400\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $500\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $600\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $700\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $1000\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 $200\text{-}800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $300\text{-}800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $400\text{-}800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 、約 $500\text{-}800\text{ug}/\text{cm}^2/\text{天}$ 等。
- [36] 一種治療在一有需要之個體內之一神經疾病或神經障礙(譬如本文所述彼等之任一者)的方法，該方法包含施用如[18]至[35]中任一項之經皮貼片至該個體。
- [37] 如[36]之方法，其中該施用係經皮輸送一治療有效量的右美沙芬至該個體。

- [38] 如[36]之方法，其中該施用係經皮輸送一每日劑量為約 15mg 至約 50mg(譬如約 15mg、約 20mg、約 30mg、約 40mg、約 50mg 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 20-50mg、約 30-50mg 或約 20-40mg 等)的右美沙芬至該個體。
- [39] 如[38]之方法，其中該每日劑量為約 35mg 的右美沙芬。
- [40] 如[36]至[39]中任一項之方法，其中該經皮貼片係每日施用一次至該個體。
- [41] 如[36]至[40]中任一項之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合，
- [42] 如[41]之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應。
- [43] 一種治療在一有需要之個體內之一神經疾病或神經障礙(譬如本文所述彼等的任一者)的方法，該方法包含以一天一次至一週一次的給藥頻率施用一經皮貼片至該個體，其中該經皮貼片包含約 15mg 至約 700mg(譬如約 15mg、約 30mg、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 150mg、約 200mg、約 300mg、約 400mg、約 500mg、約 600mg、約 700mg 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 15-100mg、約 30-100mg、約 30-75mg 或約 150-500mg 等)的右美沙芬，以及其中該施用導致在該個體內呈穩態之一右美沙芬治療有效血漿濃度。
- [44] 如[43]之方法，其中該經皮貼片包含約 30mg 至約 100mg 的右美沙芬。
- [45] 如[43]或[44]之方法，其中該給藥頻率為一天一次。
- [46] 如[43]至[45]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於在第 7 天或穩態階段下之一 $AUC_{0-24, DXM}$ ，係介

於約 180h*ng/mL 至約 2000h*ng/mL 之間，例如約 200h*ng/mL 至約 600h*ng/mL 或約 300h*ng/mL 至約 500h*ng/mL。

[47] 如[43]至[46]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於在第 7 天或穩態階段下之一 $C_{Avg, DXM}$ ，係介於約 8ng/mL 至約 100ng/mL 之間，譬如約 10h*ng/mL 至約 20ng/mL，諸如約 15ng/mL。

[48] 如[43]至[47]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於在第 7 天或穩態階段下之一 $C_{min, DXM}$ ，係介於約 6ng/mL 至約 65ng/mL 之間，譬如約 6ng/mL 至約 20ng/mL。

[49] 如[43]至[48]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於在第 7 天或穩態階段下之一 $C_{max, DXM}$ ，係介於約 8ng/mL 至約 90ng/mL 之間，譬如約 10ng/mL 至約 30ng/mL。

[50] 如[43]至[49]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於第 7 天或穩態階段下針對右美沙芬之一波動程度 $[(C_{max}-C_{min})/C_{avg}]$ ，係介於約 0.18 至約 0.8 之間，譬如約 0.18 至約 0.8，諸如約 0.3 至約 0.5。

[51] 如[43]至[50]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於第 7 天或穩態階段下針對右美沙芬之一擺幅 $[(C_{max}-C_{min})/C_{min}]$ ，係介於約 0.2 至約 1.35 之間，譬如約 0.3 至約 1，諸如約 0.4 至 0.7。

[52] 如[43]至[51]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於 $AUC_{0-24, DXM}$ 於穩態階段下對 $AUC_{0-24, DXM, D1}$ 的一比率，係約 1.5 至約 5，譬如約 1.5 至約 3，諸如約 1.5-2.5。

- [53] 如[43]至[52]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於在穩態階段下之 $AUC_{0-24, DXM}$ 對 $AUC_{0-24, DOR}$ 的一比率，係約 12 至約 35。
- [54] 如[43]至[53]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於在穩態階段下之 $C_{max, DXM}$ 對 $C_{max, DOR}$ 的一比率，係約 12 至約 35。
- [55] 如[43]至[54]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於在穩態階段下之 $C_{Avg, DXM}$ 對 $C_{Avg, DOR}$ 一比率，係約 12 至約 35。
- [56] 如[43]至[55]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於 a) 在第 7 天或穩態階段下之一 $AUC_{0-24, DXM}$ ，係約 $200h*ng/mL$ 至約 $600h*ng/mL$ ；b) 在第 7 天或穩態階段下之一 $C_{Avg, DXM}$ ，係約 $10ng/mL$ 至約 $20ng/mL$ ，諸如約 $15ng/mL$ ；c) 在第 7 天或穩態階段下之一 $C_{min, DXM}$ ，係介於約 $6ng/mL$ 至約 $20ng/mL$ ；及/或 d) 在第 7 天或穩態階段下之一 $C_{max, DXM}$ ，係介於約 $10ng/mL$ 至約 $30ng/mL$ 。
- [57] 如[43]至[56]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於 e) 在第 7 天或穩態階段針對右美沙芬之一波動程度 $[(C_{max}-C_{min})/C_{avg}]$ ，係介於約 0.18 至約 1 之間；及/或 f) 在第 7 天或穩態階段針對右美沙芬之一擺幅 $[(C_{max}-C_{min})/C_{min}]$ ，係介於約 0.3 至約 1 之間。
- [58] 如[43]至[57]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於 g) 在穩態階段下之 $AUC_{0-24, DXM}$ 對 $AUC_{0-24, DXM, D1}$ 的一比率，係約 1.5 至約 3。

- [59] 如[43]至[58]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於 h)在穩態階段下之 $AUC_{0-24, DXM}$ 對 $AUC_{0-24, DOR}$ 的一比率，係約 12 至約 35；i)在穩態階段下之 $C_{max, DXM}$ 對 $C_{max, DOR}$ 的一比率，係約 12 至約 35；及/或 j)在穩態階段下之 $C_{Avg, DXM}$ 對 $C_{Avg, DOR}$ 的一比率，係約 12 至約 35。
- [60] 如[43]至[59]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於針對該經皮貼片除了第一劑以外的每一施用，右美沙芬之給藥前血漿濃度係不低於前一劑所觀察到之平均濃度($C_{Avg, DXM}$)的約 20%。
- [61] 如[43]至[60]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於右美沙芬之累積因子係在約 1 至約 5 的範圍內，譬如約 1.2 至約 3，其中該個體為一迅速代謝者或一超迅速代謝者。
- [62] 如[43]至[61]中任一項之方法，其中該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於 k)於一迅速代謝者或迅速代謝者中在穩態階段之一右美沙芬半衰期，係介於約 11 至約 29 小時之間，譬如約 11 至約 24 小時，諸如約 17 小時；及/或 l)於一迅速代謝者或迅速代謝者中在最後一劑量已達穩態階段後之一表觀一級末端處置速率常數(λ_z)，其係約 $0.018h^{-1}$ 至約 $0.065h^{-1}$ 之間，譬如約 $0.020h^{-1}$ 至約 $0.06h^{-1}$ 。
- [63] 如[43]至[62]中任一項之方法，其中該施用係經皮輸送一每日劑量約 15mg 至約 50mg(譬如約 15mg、約 20mg、約 30mg、約 40mg、約 50mg 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 20-50mg、約 30-50mg 或約 20-40mg 等)的右美沙芬至該個體。
- [64] 如[43]至[62]中任一項之方法，其中該施用係經皮輸送一每日劑量為約 35mg 的右美沙芬至該個體。

- [65] 如[43]至[64]中任一項之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。
- [66] 如[43]至[65]中任一項之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應。
- [67] 如[43]至[66]中任一項之方法，其中該經皮貼片為本文所述之彼等的任一者，諸如[18]至[35]中任一項之經皮貼片。
- [68] 如[43]至[67]中任一項之方法，其中該經皮貼片包含一背襯層及一黏著劑包藥層，其中該黏著劑包藥層包含右美沙芬作為唯一的活性成分，且該黏著劑包藥層包含：右美沙芬，呈一數量係約 6 重量%至約 12 重量%(譬如約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約 8-12 重量%等)；肉豆蔻酸異丙酯，呈一數量係約 6 重量%至約 12 重量%(譬如約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約 8-12 重量%等)；一壓敏黏著劑，呈一數量係約 65 重量%至約 85 重量%(譬如約 65 重量%、約 70 重量%、約 75 重量%、約 80 重量%、約 85 重量%或所述值之間的任何範圍，諸如約 65-85 重量%、約 70-85 重量%、約 75-85 重量%等)；及可選地一結晶抑制劑，呈一數量係約 6 重量%至約 12 重量%(譬如約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約 8-12 重量%)。

- [69] 如[68]之方法，其中該壓敏黏著劑為一以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑，諸如一丙烯酸酯共聚物黏著劑，譬如一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如 Duro-Tak 87-2287 黏著劑及類似物；及該黏著劑包藥層包含結晶抑制劑，其較佳為一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如 Povidone K30、Plasdone K29/32 及類似物。
- [70] 如[68]或[69]之方法，其中該經皮貼片當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時具有至少約 200ug/cm²/天的右美沙芬通量，諸如約 200ug/cm²/天、約 300ug/cm²/天、約 400ug/cm²/天、約 500ug/cm²/天、約 600ug/cm²/天、約 700ug/cm²/天、約 800ug/cm²/天、約 1000ug/cm²/天或在所述值之間的任何範圍，諸如約 200-800ug/cm²/天、約 300-800ug/cm²/天、約 400-800ug/cm²/天、約 500-800ug/cm²/天等。
- [71] 如[68]至[70]中任一項之方法，其中該經皮貼片包含約 56mg 的右美沙芬且具有約 70cm²的活性表面積。
- [72] 如[1]至[17]及[36]至[71]中任一項之方法，其中該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。
- [73] 如[1]至[17]及[36]至[72]中任一項之方法，其中該個體係特徵在於右美沙芬之迅速代謝者。
- [74] 如[1]至[17]及[36]至[72]中任一項之方法，其中該個體係特徵在於右美沙芬之慢速代謝者。
- [75] 如[1]至[17]及[36]至[74]中任一項之方法，其中該個體對 CYP2D6 抑制劑敏感或不耐受。
- [76] 如[1]至[17]及[36]至[75]中任一項之方法，其中該個體具有與奎寧定相關聯之一或多個副作用。

[77] 如[1]至[17]及[36]至[76]中任一項之方法，其中該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受一 CYP2D6 抑制劑影響。

[78] 如[1]至[17]及[36]至[77]中任一項之方法，其進一步包含投予一抗抑鬱劑至該個體。

[79] 如[1]至[17]及[36]至[78]中任一項之方法，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，以及其等之組合。

[80] 如[1]至[17]及[36]至[79]中任一項之方法，其中該個體沒有投予奎寧定。

[81] 如[1]至[17]及[36]至[80]中任一項之方法，其中該個體為一人類個體。

[82] 如[1]至[17]及[36]至[81]中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置或貼片係一天施用一次，且該經皮輸送裝置或貼片內右美沙芬的殘留量係小於該經皮輸送裝置或貼片內之起始右美沙芬量的 50%(譬如小於 40%)。

[83] 如[1]至[17]及[36]至[82]中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置或貼片係一天施用一次，且輸送至該個體之右美沙芬的百分比係該經皮輸送裝置或貼片內之起始右美沙芬量的約 50%至約 80%。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1呈現的是顯示具有調配物A與B之經皮輸送裝置的活體外通量研究結果的圖，該等調配物具有不同的黏著劑，具有調配物A(丙烯酸酯黏著劑)之貼片的右美沙芬(DXM)之通量係示於頂部，其具有調配物B(聚矽氧黏著劑)之貼片有更快的通量。

【0015】 圖2呈現的是顯示具有調配物C1-C3之貼片的活體外通量研究結果的圖，其含有不同的聚矽氧黏著劑對丙烯酸酯黏著劑比例：54:46(中間)、18:82(底部)及9:91(頂部)。

【0016】 圖3A呈現的是顯示一皮膚滲透增強劑(肉豆蔻酸異丙酯，IPM)對

活體外通量之功效的圖：10%IPM(頂部)、7.7%IPM(中間)及0%IPM(底部)。

【0017】圖3B呈現的是顯示一具有調配物E1之貼片的平均右美沙芬滲透量對時間側寫的圖。

【0018】圖4A顯示用於人類臨床研究之整個96小時過程中右美沙芬血漿濃度，其比較投予DXM經皮貼片24小時(測試A)與一天口服投予兩次Nuedexta(20mg DXM/10mg奎寧定)(參考B)的功效。圖4B顯示相同研究之整個96小時過程中代謝物右啡烷(dextrophan)(DOR)的血漿濃度。於圖4A與4B中，測試與參考之投予均須於禁食條件下受試。血漿濃度意指平均血漿濃度，其中N=16。

【0019】圖5顯示一種多層貼片的設計。頂層為一接觸皮膚之黏著層，中間層為一貯藏層，以及底層為一背襯層或黏著層，其與頂層可為相同或不同。

【0020】圖6A顯示用於人類臨床研究之整個11天過程中平均右美沙芬血漿濃度，其比較每24小時投予一DXM經皮貼片歷時7天(治療A)與一天口服投予兩次Nuedexta[®](20mg DXM/10mg奎寧定)歷時7天(治療B)的功效，在此研究中N係20。圖6B顯示在相同試驗之治療A或B後第1天的平均右美沙芬血漿濃度對時間之曲線。圖6C顯示在相同試驗之治療A或B後第7天的平均右美沙芬血漿濃度對時間之曲線。圖6D顯示在相同試驗之治療A或B後用於人類臨床研究之11天過程中的平均右啡烷血漿濃度。圖6E顯示在相同試驗之治療A或B後第1天的平均右啡烷血漿濃度對時間之曲線。圖6F顯示在相同試驗之治療A或B後第7天的平均右啡烷血漿濃度對時間之曲線。

【實施方式】

【0021】右美沙芬(DXM)已被用來口服治療神經障礙，諸如假性延髓效應(PBA)、情緒不穩、阿茲海默症中的精神激動、重度抑鬱障礙、難治型障礙、疼痛管理、其他CNS障礙等。但是為了要有效，其必須與會競爭性抑制肝臟酵素細胞色素P450 2D6(CYP2D6)的物質一起輸送。具體上，此意謂著其係與奎寧定

共同投予。否則，其罕能渡過肝臟對經消化食物的勤奮工作。

【0022】 本揭露內容大體上關於使用本文所述之經皮輸送裝置、調配物(譬如黏著劑組成物)及方法的右美沙芬經皮輸送技術，其提供高於當前可用之口服調配物(譬如Nuedexta[®])的諸多優勢，並且解決此等口服調配物之許多未滿足的醫學需求。舉例而言，在不論是否共同投予諸如奎寧定等CYP2D6抑制劑的情況下，本文之經皮輸送裝置或調配物可被投予來達到一治療有效血漿濃度。因此，可投予本文之經皮輸送裝置或調配物來經皮輸送右美沙芬至個體，該個體可例如對諸如奎寧定等CYP2D6抑制劑敏感或不耐受(譬如具有一或多個與奎寧定相關聯的副作用，或被共同投予一遭諸如奎寧定等CYP2D6抑制劑影響代謝的藥物)。另外，無論有無先判定該個體是否為右美沙芬之慢速代謝者、中等代謝者或迅速代謝者，皆可便利地投予本文之經皮輸送裝置或調配物以經皮輸送右美沙芬至一個體。為簡潔起見，當使用於本文中，除非從上下文顯見另有所指，否則慢速代謝者(PM)、中等代謝者(IM)或迅速代謝者(EM)係意指該個體代謝右美沙芬的能力。個體分類為PM、IM或EM(替代地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. *et al. Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, Article 305 (2018年4月)，其基於基因型指定個體為UM，若含有「 ≥ 3 正常功能基因拷貝數」)。

【0023】 使用本文之經皮輸送裝置或調配物來投予右美沙芬亦可以提供較Nuedexta[®]更為優良的臨床經驗，例如更準確的給藥、較不頻繁的給藥、減少潛在與奎寧定及/或更高暴露(譬如C_{max})的右美沙芬相關的副作用、減少藥丸負擔，以及較佳的患者順應性。鑒於本揭露內容，習於此藝者可選擇一適當貼片以更精確地輸送一治療有效量的右美沙芬至該個體。再者，本文所述之穩態PK曲線顯示，與Nuedexta[®]錠之一天二次口服給藥相比，右美沙芬之經皮輸送能達到一顯然較低但仍有效之右美沙芬血漿暴露量。因此，預期本文之方法會至少提供

一低減的副作用發生率，所述副作用與高暴露度(譬如 $C_{\max}$, AUC等)之右美沙芬相關聯。本文之經皮輸送裝置亦可經構形成1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，其適用於範圍從一天一次至一週一次的給藥頻率，例如超過24小時、超過36小時、超過48小時一次等，或一週1、2、3、4、5或6次。使用本文之經皮輸送裝置能提供經改善的患者順應性，至少係藉由避免Nuedexta[®]之一天兩次給藥方案而改善。

【0024】在早於申請人之工作時，尚不知是否可藉經皮輸送右美沙芬來達到一治療有效血漿濃度以供治療神經疾病或神經障礙，諸如PBA。經皮投予之不可預測性係惡名昭彰的。舉例而言，罂固酮可在無增強劑下以比 β 雌二醇高三個數量級的速率經皮輸送。此等化合物在結構上且在算出之LogP上非常相似，是以無從預期到有如此之差異。參見2017年10月4日申請之美國臨時專利申請案第62/568,028號，其內容係以全文引用之方式併入本文中。U.S. 6,335,030 B1描述一些右美沙芬貼片的實例，其目標在於達到鎮咳作用。然而，在美國臨時申請案第60/680,182號與國際申請案第PCT/US2018/054178號(公開為WO2019/070864)中所述之申請人的工作前，在右美沙芬之經皮投予上尚未知有任何藥物動力學資料，前述各案內容係以全文引用之方式併入本文中。

【0025】在PCT/US2018/054178中，證實了在沒有使用奎寧定的情況下，右美沙芬的經皮輸送能提供顯著的右美沙芬人類血液位準。PCT/US2018/054178描述一人類藥物動力學研究，其證實：施用含有約35mg的右美沙芬且大小為45cm²之一示例性貼片至健康人類歷時約24小時，會達到包括約6ng/mL之平均 $C_{\max}$ 及約92h·ng/mL之平均AUC_{0-24h}，其接近從一天二次口服投予Nuedexta[®]錠(20mg的右美沙芬及10mg的奎寧定之組合)至該人類個體所觀察到者，所述貼片經設計成每天經皮輸送15mg，並在黏著層(黏著劑包藥層)中含有約80重量%的一黏著劑(Duro-Tak 87-2287)、約10重量%的右美沙芬鹼及約10重量%的滲透增強劑

肉豆蔻酸異丙酯。

【0026】如本文所詳述，進一步的發展顯示，將一結晶抑制劑、一乙烯吡咯啉酮聚合物(Plasdone K29/32)納入右美沙芬經皮貼片中顯著地增強了活體外與活體內右美沙芬自貼片的滲透。在實施例一節中，證實了施用24小時的70cm²貼片能輸送一每日劑量為約32.4mg至約41.1mg的右美沙芬至人類個體，其因此具有約0.46mg/cm²/天至約0.59mg/cm²/天的右美沙芬通量。這代表與一類似但不具有乙烯吡咯啉酮聚合物(以黏著劑基質Duro-Tak 87-2287代替)的貼片相較，有顯著較高的通量，該類似貼片具有約0.33mg/cm²/天之估計通量。額外的活體內資料亦顯示具有乙烯吡咯啉酮聚合物之貼片可增強右美沙芬之每單位貼片面積(cm²)的輸送。舉例而言，如實施例4中所示，第1天的C_{max}或AUC₀₋₂₄(經以貼片面積正規化)，就具有乙烯吡咯啉酮聚合物之貼片而言，其比沒有乙烯基吡咯啉酮聚合物之貼片所觀察到者高出約20%。此增強的通量不需要每cm²較高的右美沙芬裝載。實際上，貼片之右美沙芬裝載並無不同，兩者均約0.8mg/cm²。

【0027】此外亦發現，要達到所欲每日劑量，本文之經皮貼片的右美沙芬所需量並不超過所欲每日劑量的兩倍。舉例而言，實施例顯示，可能藉由具有小於70mg之右美沙芬(約56mg之右美沙芬)的經皮貼片來輸送約35mg的所欲每日劑量。因此，經皮生體可用率(即經輸送的右美沙芬除以貼片內之初始右美沙芬)係通常高於50%、高達80%或更高。該高生體可用率得以實現，部分歸因於非預期之發現：本文之經皮貼片可能達到連續高通量的右美沙芬。鑒於此等結果，使用本文之貼片可更為有益，包括例如以較小尺寸之貼片來輸送相似量的右美沙芬，在經佩戴的貼片內有較低殘留量的右美沙芬等。

【0028】在各種實施態樣中，本揭露內容提供包含右美沙芬之經皮輸送裝置及調配物、其製備方法、使用本文之經皮輸送裝置或調配物來經皮輸送右美沙芬的方法，以及使用本文之經皮輸送裝置或調配物來治療疾病或障礙的方法。

包含右美沙芬之經皮輸送裝置

【0029】 本揭露內容之某些實施態樣係針對包含右美沙芬的新穎經皮輸送裝置。

【0030】 各式各樣的貼片設計可使用在本文之經皮輸送裝置。本文之經皮輸送裝置典型包含一背襯層；一黏著層(譬如一黏著劑包藥層)，其於使用時為皮膚接觸層；以及可選地一貯藏層。該黏著層典型包含分散(譬如均質分散，其亦包括溶解)於一黏著劑內之右美沙芬，該黏著劑較佳為一壓敏黏著劑。本文之經皮輸送裝置可使用多於一個黏著層。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時間期間。舉例而言，在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置能連續附著於使用者的皮膚約8小時、約12小時、約18小時、約24小時、約2天、約3天、約4天、約5天、約6天，或約7天或更多天。

【0031】 在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可為一黏著劑包藥層(DIA)貼片。在一些實施態樣中，該DIA貼片為一單層貼片，例如該單層包括均質分散於黏著劑內之右美沙芬。在一些實施態樣中，該DIA貼片為一多層貼片。舉例而言，貼片可包括兩個黏著劑包藥層，其可選地由一膜(例如一速率控制膜)或由一貯藏層隔開。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層的其中一者可為一貯藏層，其例如具有較另一層更高的右美沙芬濃度。在一些實施態樣中，該兩個黏著劑包藥層可將一貯藏層夾置其間。

【0032】 一貯藏包藥(drug-in-reservoir, DIR)設計亦可用於本文之經皮輸送裝置。在一些實施態樣中，該貯藏層與該黏著層可彼此層壓或者例如由一速率控制膜隔開。舉例而言，在一些實施態樣中，該貯藏層(諸如一藥物基質)能以黏著層予以層壓。習於此藝者會理解此種黏著層亦可例如透過平衡而含有一定數量的藥物。

【0033】 其他的貼片設計亦可使用在本文之經皮輸送裝置。舉例而言，在

一實施態樣中，該經皮輸送裝置可為一活性貼片，諸如一離子電滲貼片。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可為一最小程度侵入性貼片，諸如以微針為主的貼片。

【0034】該經皮輸送裝置可包括右美沙芬作為唯一的藥物或與另一藥物組合。除非明顯矛盾，否則於本文所述任一實施態樣中，右美沙芬可為該經皮輸送裝置內唯一的藥物。右美沙芬能以各種形式存在，例如作為一游離鹼或一藥學上可接受之鹽。當使用於本文中，關於右美沙芬之重量百分比、濃度、通量等應被理解為量測到及/或計算出的右美沙芬總量，其值以右美沙芬鹼之當量值表達。另外，除非從上下文顯見另有所指，否則所有的重量百分比應意指基於最終調配物(譬如最終黏著層或貯藏層等)而計的重量百分比，或視情況為基於經皮輸送裝置。在本文所述任一實施態樣中，右美沙芬能以其游離鹼之形式存在，除此之外能透過與其他成分平衡而質子化。舉例而言，在本文所述任一實施態樣中，本文所述之經皮輸送裝置或醫藥組成物可藉由直接或間接混合所述量的右美沙芬鹼與其他成分來製備。

【0035】在本文所述任一實施態樣中，該經皮輸送裝置內之右美沙芬可部分或完全以氘化右美沙芬代替，譬如d3類似物(O-CD₃或N-CD₃)或d6類似物(N-CD₃、O-CD₃)，參見譬如U.S.7,973,049之請求項1與17，其內容係以全文引用之方式併入本文中。明顯地，在此等實施態樣中，使用氘化右美沙芬貼片的方法會提供氘化右美沙芬至使用者。當使用於本文中，氘化右美沙芬意指一種化合物，其由氘來取代右美沙芬的一或多個氫原子，以使得每一經取代的位置具有高於天然豐度的氘含量，即經取代的位置富含氘。在一些實施態樣中，氘化右美沙芬具有至少一個帶有氘的位置，其富含至少10%氘、至少50%氘、至少90%氘、至少95%氘或至少98%氘。在本文所述任一實施態樣中，該經皮輸送裝置內之右美沙芬亦可部分或完全以一右美沙芬類似物替代，諸如氘化右美沙芬或一

可滲透皮膚的右美沙芬前驅藥等。

【0036】黏著層典型包括一壓敏黏著劑(PSA)。壓敏黏著劑有用的特徵包括足夠的黏性、良好的附著力及內聚強度。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)、調配物相容性、輸送系統相容性等。有用的壓敏黏著劑包括例如聚丙烯酸化物、聚丙烯酸酯、聚矽氧、聚異丁烯等。

【0037】PSA為本技藝眾所周知的。參見譬如Tan et al., Pharm Sci & Tech Today, 2:60-69 (1999)。非限制性之有用的PSA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。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑包含一聚異丁烯黏著劑、一聚矽氧聚合物黏著劑、一丙烯酸酯共聚物黏著劑，或其等之一組合。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑包含一丙烯酸酯共聚物黏著劑。非限制性之有用的丙烯酸酯共聚物包括例如丙烯酸壓敏黏著劑，諸如聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，譬如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，其等由漢高黏著劑(Henkel Adhesives)製造。PIB為PSA普遍使用的彈性聚合物，作為一級鹼聚合物及作為膠黏劑兩者。PIB為異丁烯之均聚物而特色在於規則的碳-氫主鏈結構且只有末端不飽和。非限制性之有用的PIB包括由BASF以商品名Oppanol在市場上銷售之物。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留矽醇官能性(SiOH)。供用於藥學應用之非限制性的有用聚矽氧PSA包括可獲自Dow Corning公司者，例如商品名BIO-PSA，譬如BIO-7-4202。在一些實施態樣中，該黏著層為約0.1mils至約10mils，譬如約1.5mils至約10mils(譬如約1.5mils至約2mils)厚。

【0038】在一些實施態樣中，適合的黏著劑包括例如來自Dow Corning之以下聚矽氧黏著劑：BIO-PSA 7-410X、BIO-PSA 7-420X、BIO-PSA 7-430X、BIO-PSA 7-440X、BIO-PSA 7-450X、BIO-PSA 7-460X，以及BIO-PSA熱熔黏著劑。在一

些實施態樣中，適合的黏著劑包括例如來自漢高黏著劑之以下聚丙烯酸化物/聚丙烯酸酯黏著劑：Duro-Tak 87-900A、87-9301、87-4098、87-2510、87-2287、87-2677、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及387-2054、GELVA GMS 3083、3253、788及9073。其等可例如具有羥基、羧基、羥基與羧基，或無官能基(如前述般具活性之官能基)。其等可例如包括或不包括乙酸乙烯酯單體。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑可為由丙烯酸酯單體及乙酸乙烯酯所形成之共聚物，包括含有非酸性羥基官能基者，諸如DuroTak[®] 2287(87-2287、387-2287等)黏著劑及類似物。DuroTak[®] 2287之典型組成物可包括由以下單體形成之無規共聚物：2-乙基己基丙烯酸酯(譬如約68.2%)、乙酸乙烯酯(譬如約26.5%)、丙烯酸羥乙酯(譬如約5.2%)，及甲基丙烯酸縮水甘油酯(譬如約0.15%)。在一些實施態樣中，該丙烯酸酯共聚物黏著劑可由包括約5.2wt%的2-羥基乙基丙烯酸酯、約20-40wt%的乙酸乙烯酯，及約55-75wt%的2-乙基己基丙烯酸酯的單體形成。亦參見美國公開申請案第US20060257462A1號及美國專利第5,693,335號，每一該等之內容係以全文引用之方式併入本文中。

【0039】 典型地，該經皮輸送裝置(譬如DIA貼片)係由一背襯層支撐，諸如一不透性背襯膜，且該黏著劑表面在使用前係用一剝離襯墊保護。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，諸如聚酯(PET)或聚乙烯(PE)膜。在一些實施態樣中，該背襯層可包含一聚酯(諸如Scotchpak 9736或Scotchpak 1012)、一聚胺甲酸酯膜(諸如Scotchpak 9701)，或一聚乙烯膜，諸如CoTran 9720。在一些實施態樣中，背襯為一覆蓋物的一部分，且可為一不織布、一聚胺甲酸酯膜，或其他柔韌的材料以提供可撓性並更為耐穿。

【0040】 該釋放襯墊可被製成本發明所欲的大小。該釋放襯墊可由經塗覆聚矽氧或者氟聚合物的聚酯膜組成。該釋放襯墊於儲存期間保護該經皮輸送裝置且在其使用前移去。經塗覆聚矽氧的釋放襯墊包括由邁蘭(Mylan)公司、耐恒(Loparex)公司及3M藥物輸送系統所製造者。經塗覆氟聚合物的釋放襯墊包括由3M藥物輸送系統及耐恒所製造與供應者。在一些實施態樣中，該釋放襯墊包含3M的ScotchPak 9744或Scotchpak 1022。

【0041】 本文之經皮輸送裝置亦可以可選地包括其他適合的賦形劑，諸如保濕劑、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。此等賦形劑係在習於此藝者之知識範圍內，以及可例如於Handbook of Pharmaceutical Excipients(7th ed. 2012)中找到，其之整體內容係藉此併入本文中。在一些實施態樣中，額外的活性成分亦可含納於本文之經皮輸送裝置中。

【0042】 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，該貼片的大小可為約5cm²至約300cm²(譬如約5cm²、約10cm²、約20cm²、約30cm²、約40cm²、約50cm²、約60cm²、約80cm²、約100cm²、約120cm²、約150cm²、約200cm²或在該等具體數值之間的任何範圍)，例如約10cm²至約100cm²。

【0043】 當施用本文之經皮輸送裝置(譬如DIA貼片)至一個體的皮膚時，理論上整個黏著劑表面可呈與皮膚接觸。因此，黏著劑表面之面積界定出一皮膚接觸面積，來自裝置的活性成分可在該處滲透皮膚，其於本文亦稱為一活性表面積。在一些實施態樣中，於施用時黏著劑表面係經皮輸送裝置與皮膚接觸的唯一表面，且該活性表面積與黏著劑表面之面積相同。在一些實施態樣中，於施用時黏著劑表面及經皮輸送裝置的一或多個其他表面係與皮膚接觸，且全部的皮膚接觸面積係該活性表面積。在典型的DIA貼片中，該貼片大小與該活性表面積相同。除非從上下文顯見另有所指，否則單位「/cm²」應理解為每平方公分

之如本文所界定之活性表面積。

【0044】該活性表面積可決定要輸送的藥物劑量。典型地，該活性表面積可為約 5cm^2 至約 300cm^2 (譬如約 5cm^2 、約 10cm^2 、約 20cm^2 、約 30cm^2 、約 40cm^2 、約 50cm^2 、約 60cm^2 、約 80cm^2 、約 100cm^2 、約 120cm^2 、約 150cm^2 、約 200cm^2 或在該等具體數值之間的任何範圍)，例如約 10cm^2 至約 100cm^2 。

【0045】在一些實施態樣中，本文所述之經皮輸送裝置可經構形來提供至少約 $2\text{mg}/\text{天}$ (譬如約 $2\text{mg}/\text{天}$ 至約 $50\text{mg}/\text{天}$)的右美沙芬至一使用者(譬如人類個體)歷時1天或更多天的時間期間，例如2天、3天、4天、5天、6天或7天。舉例來說，在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係經構形以經皮輸送約 $5\text{mg}/\text{天}$ 至約 $50\text{mg}/\text{天}$ (譬如約 $5\text{mg}/\text{天}$ 、約 $10\text{mg}/\text{天}$ 、約 $20\text{mg}/\text{天}$ 、約 $30\text{mg}/\text{天}$ 、約 $40\text{mg}/\text{天}$ 、約 $50\text{mg}/\text{天}$ 或在所述值之間的任何範圍)的右美沙芬至一使用者歷時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)。

【0046】該經皮輸送裝置之總右美沙芬裝載可基於所欲的總劑量來調整。典型地，總右美沙芬裝載會超過 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ (譬如至少 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、至少 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 、至少 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 、至少 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、至少 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 等)。舉例而言，在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可具有約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至約 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 的總右美沙芬裝載，譬如約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至約 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ (譬如約 $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.3\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.4\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.6\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.8\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.9\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $1.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $1.8\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 或在所述值之間的任何範圍，諸如約 $0.2\text{-}1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.5\text{-}1\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $0.5\text{-}1.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 等)、約 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至約 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ ，或約 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至約 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ (譬如約 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $3\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $5\text{mg}/\text{cm}^2$ 、約 $6\text{mg}/\text{cm}^2$ 或在所述值之間的任何範圍)。當使用於本文時，一貼片之總右美沙芬裝載可藉由將貼片內右美沙芬的總量除以貼片之活性表面積來計算。

示例性經皮輸送裝置與調配物

【0047】 在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供以下非限制性且示例性之經皮輸送裝置(或在本文中替代地稱為經皮貼片或簡稱為貼片)，及經皮調配物，諸如黏著劑組成物。

【0048】 在一些實施態樣中，本揭露內容提供一種黏著劑組成物，其包含(1)右美沙芬；(2)一壓敏黏著劑；(3)一皮膚滲透增強劑(譬如肉豆蔻酸異丙酯)；及可選地(4)一結晶抑制劑(譬如乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物)。在一些實施態樣中，該右美沙芬呈一數量為該黏著劑組成物之約2重量%至約12重量%，較佳為約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；該皮膚滲透增強劑(譬如肉豆蔻酸異丙酯)呈一數量為該黏著劑組成物之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；以及該壓敏黏著劑呈一數量為該黏著劑組成物之約65重量%至約85重量%(譬如約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約65-85重量%、約70-85重量%、約75-85重量%等)。該右美沙芬及皮膚滲透增強劑係典型地分散(譬如均質分散或均質溶解)於該壓敏黏著劑中。在一些實施態樣中，該右美沙芬及皮膚滲透增強劑係與該壓敏黏著劑均質地混合。在一些實施態樣中，該黏著劑組成物係一均質混合物。在一些實施態樣中，該黏著劑組成物包含呈一數量約6重量%至約12重量%之該結晶抑制劑(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)。在一些實施態樣中，該黏著劑組成物包含右美沙芬作為唯一的活性成分。在一些實施

態樣中，該皮膚滲透增強劑為肉豆蔻酸異丙酯。該壓敏黏著劑可為本文所述之彼等中的任一者。典型地，該壓敏黏著劑係一丙烯酸酯共聚物黏著劑，譬如一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物，其由漢高黏著劑製造。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑包含一丙烯酸酯共聚物黏著劑及一額外黏著劑。舉例而言，在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑可為呈各種比例之一丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如Duro-Tak 87-2287)與一聚矽氧黏著劑(譬如BIO-7-4202)的混合物(譬如從約1:20至約20:1範圍的丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比，譬如約10:1至約1:10，諸如約10:1、約4:1、約1:1、約1:4或在所述值之間的任何範圍。該結晶抑制劑(當存在時)可為一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。在一些實施態樣中，該結晶抑制劑係一乙烯吡咯啉酮聚合物，其具有約25-35的一標稱K值，諸如約29-32。各種等級之PVP聚合物所定K值表徵平均分子量、聚合程度及固有黏度。K值係衍生自黏度的量測且係根據Fikentscher公式來計算。如習於此藝者會理解的，任何標稱K值允許該標稱值某程度的變異，其典型為90-108%。舉例而言，針對Povidone K30(即標稱K值為30)，美國藥典及歐洲藥典通常允許所述值之90%-108%的變異；因此K值範圍介於27.0-32.4之間的普維酮係在Povidone K30聚合物之規格內。除非從上下文顯見另有所指，否則本文中所指K值應理解為標稱K值。在本文所述之任一實施態樣中，除非另有指定或與上下文矛盾，否則乙烯吡咯啉酮聚合物(諸如乙烯基吡咯啉酮均聚物(或普維酮))可具有約25-35之標稱K值，諸如約29-32。乙烯吡咯啉酮聚合物在使用於本文時應廣泛性理解為涵蓋均聚物與共聚物兩者。該黏著劑組成物係典型使用作為本文所述之經皮輸送裝置內的一黏著層(譬如黏著劑包藥層)。

【0049】 在一些實施態樣中，本揭露內容提供一種經皮貼片，其包含a)一

背襯層(譬如本文所述者)；以及b)本文所揭露之該黏著劑組成物或黏著層。黏著劑表面於使用前係典型以一釋放襯墊保護。本文描述適合的釋放襯墊。在一些實施態樣中，該經皮貼片包含下述、基本上由下述所構成或由下述所構成：a)一背襯層；b)本文所揭露之該黏著劑組成物或黏著層；以及c)可選地一釋放襯墊。

【0050】 本文之經皮貼片典型包含一種黏著劑包藥層，其包含下述、基本上由下述所構成、或由下述所構成：(1)右美沙芬；(2)一壓敏黏著劑；(3)一皮膚滲透增強劑(譬如肉豆蔻酸異丙酯)；及可選地(4)一結晶抑制劑(譬如乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物，其中右美沙芬係呈一數量為約2重量%至約12重量%，較佳為約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；該皮膚滲透增強劑(譬如肉豆蔻酸異丙酯)係呈一數量為約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；以及該壓敏黏著劑係呈一數量為約65重量%至約85重量%(譬如約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約65-85重量%、約70-85重量%、約75-85重量%等)。該右美沙芬及皮膚滲透增強劑係典型地分散(譬如均質分散或溶解)於該壓敏黏著劑中。在一些實施態樣中，該右美沙芬及皮膚滲透增強劑係與該壓敏黏著劑均質地混合。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層係一均質混合物。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層包含呈一數量約6重量%至約12重量%之該結晶抑制劑(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層包含右美沙芬作為唯一的活性成分。在一些實施態樣中，該皮膚滲透增強劑為

肉豆蔻酸異丙酯。該壓敏黏著劑可為本文所述之彼等中的任一者。典型地，該壓敏黏著劑係一丙烯酸酯共聚物黏著劑，譬如一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物，其由漢高黏著劑製造。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑包含一丙烯酸酯共聚物黏著劑及一額外黏著劑。舉例而言，在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑可為呈各種比例之一丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如Duro-Tak 87-2287)與一聚矽氧黏著劑(譬如BIO-7-4202)的混合物(譬如從約1:20至約20:1範圍的丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比，譬如約10:1至約1:10，諸如約10:1、約4:1、約1:1、約1:4或在所述值之間的任何範圍。該結晶抑制劑(當存在時)可為一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。在一些實施態樣中，該結晶抑制劑係一乙烯吡咯啉酮均聚物聚合物，其具有約25-35的一標稱K值，諸如約29-32。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層包含下述、基本上由下述所構成、或由下述所構成：(1)右美沙芬；(2)一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及相似物；(3)肉豆蔻酸異丙酯；及(4)一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物，其中每一組分的範圍/量可為本文所述之彼等中任一適當者之任何組合。該經皮貼片典型具有約30cm²至約100cm²的活性表面積，譬如約30cm²、約40cm²、約50cm²、約60cm²、約70cm²、約80cm²、約90cm²、約100cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60cm²、約60-80cm²等。在一些實施態樣中，該經皮貼片具有約70cm²的活性表面積。在一些實施態樣中，該經皮貼片亦可具有大於約100cm²的活性表面積，譬如高達300cm²。

【0051】 本文之經皮貼片亦可經構形以含有所欲量的右美沙芬。在一些實施態樣中，該經皮貼片包含一種黏著劑包藥層，其包含下述、基本上由下述所

構成、或由下述所構成：(1)約20mg至約100mg的右美沙芬，譬如約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80大、約90mg、約100mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等的右美沙芬；(2)約30mg至約100mg的肉豆蔻酸異丙酯，譬如約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg大、約90mg、約100mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等的肉豆蔻酸異丙酯；(3)約150mg至約900mg之一壓敏黏著劑，譬如約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg或所述值之間的任何範圍，諸如約300-500mg、350-450mg或約350-550mg等之該壓敏黏著劑；及可選地(4)呈一數量約30mg至約100mg之一結晶抑制劑，譬如呈一數量約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等。該右美沙芬及肉豆蔻酸異丙酯係典型地分散(譬如均質分散或溶解)於該壓敏黏著劑中。在一些實施態樣中，該右美沙芬及肉豆蔻酸異丙酯與該壓敏黏著劑均質地混合。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層係一均質混合物。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑係一以丙烯酸酯為主之黏著劑，譬如丙烯酸酯共聚物。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑係一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑包含一丙烯酸酯共聚物黏著劑及一額外黏著劑。舉例而言，在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑可為呈各種比例之一丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如Durotak 87-2287)與一聚矽氧黏著劑(譬如BIO-7-4202)的混合物(譬如從約1:20至約20:1範圍的丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比，譬如約10:1至約1:10，諸如約10:1、約4:1、約1:1、約1:4或在所述值之間的任何範圍。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層包含該結晶抑制劑。在一些實施態樣中，該結晶抑制劑為一乙烯

吡咯啉酮聚合物，諸如乙炔吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。在一些實施態樣中，該結晶抑制劑係一乙炔吡咯啉酮均聚物聚合物，其具有約25-35的一標稱K值，諸如約29-32。典型地，該黏著劑包藥層包含：呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)的右美沙芬；呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)的肉豆蔻酸異丙酯；呈一數量約65重量%至約85重量%(譬如本文所述者，諸如約70重量%或約80重量%)的該壓敏黏著劑；以及當存在時呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)的結晶抑制劑。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層包含右美沙芬作為唯一的活性成分。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層包含約56mg的右美沙芬。在一些實施態樣中，該經皮貼片包含約56mg的右美沙芬。該經皮貼片典型具有約30cm²至約100cm²的活性表面積，譬如約30cm²、約40cm²、約50cm²、約60cm²、約70cm²、約80cm²、約90cm²、約100cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60cm²、約60-80cm²等。在一些實施態樣中，該經皮貼片具有約70cm²的活性表面積。在一些實施態樣中，該經皮貼片亦可具有大於約100cm²的活性表面積，譬如高達300cm²。在本文所述之任一實施態樣中，該經皮貼片可呈一單片貼片形式。

【0052】 本文之經皮貼片典型具有約0.2mg/cm²至約5mg/cm²之總右美沙芬裝載，諸如約0.2mg/cm²、約0.3mg/cm²、約0.4mg/cm²、約0.5mg/cm²、約0.6mg/cm²、約0.7mg/cm²、約0.8mg/cm²、約0.9mg/cm²、約1mg/cm²、約2mg/cm²、約5mg/cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約0.2-1mg/cm²、0.2-2mg/cm²、約0.5-1mg/cm²等。典型地，供使用於一天一次之給藥方案時，本文之經皮貼片可具有較低的總右美沙芬裝載，例如從約0.2mg至約1mg/cm²的範圍內。另一方面，當給藥間隔較長時，諸如一週一次的給藥方案，或介於一天一次至一週一次之間，本文之經皮貼片可具有相對較高的總右美沙芬裝載，例如從約1mg至約5mg/cm²的範

圍內。

【0053】 典型地，本文之經皮貼片所含右美沙芬之量足以輸送一治療有效量的右美沙芬至一有需要之個體。在一些實施態樣中，本文之經皮貼片所含右美沙芬之量係足以經皮輸送一每日劑量為約15mg至約50mg(譬如約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約20-50mg、約30-50mg或約20-40mg等)的右美沙芬至一有需要之個體。較佳地，一個單一貼片係用來輸送本文之每日劑量。舉例而言，針對每天一次的給藥方案，較佳為一天一次施用一個單一貼片以輸送每日劑量；然而，在一些情況中，實質上可一天一次同時施用二或更多個貼片以滿足所欲的每日劑量。在一些實施態樣中，該經皮貼片可適合供使用作為1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，其中該貼片包括一足夠量的右美沙芬，使得當該貼片施用於該個體歷經所設計之持續時間(譬如1天貼片歷時1天、2天貼片歷時2天等)時，其輸送一每日劑量約15mg至約50mg(譬如約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約20-50mg、約30-50mg或約20-40mg等)的右美沙芬至一有需要之個體。

【0054】 在一些較佳實施態樣中，本文所述之經皮貼片(譬如1天貼片)可包括一數量之右美沙芬，當該貼片施用至該個體24小時該數量足以輸送一數量為約15mg至約50mg(譬如約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約20-50mg、約30-50mg或約20-40mg等)的右美沙芬至一有需要之個體。於本文之經皮貼片中，用以達到所欲每日劑量的右美沙芬所需量並不超過所欲每日劑量的兩倍。舉例而言，在一些實施態樣中，所欲之每日劑量係約35mg，而該經皮貼片可包括小於70mg的右美沙芬，諸如小於60mg的右美沙芬。因此，經皮生體可用率(即經輸送的右美沙芬除以貼片內之初始右美沙芬)係通常高於50%、高達80%或更高。該高生體可用率得以實現，部分歸

因於非預期之發現：本文之經皮貼片可能達到連續高通量的右美沙芬。在一些實施態樣中，該貼片係經設計以佩戴更長的持續時間，諸如2天及高達一週。且在此等實施態樣中，施用結束時右美沙芬殘留量係典型亦低於所欲每日劑量。

【0055】 本文之經皮貼片典型具有一右美沙芬通量，其適於輸送一治療有效量至一有需要之個體。舉例而言，在一些實施態樣中，當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時，該經皮貼片具有至少約200ug/cm²/天的右美沙芬通量，諸如約200ug/cm²/天、約300ug/cm²/天、約400ug/cm²/天、約500ug/cm²/天、約600ug/cm²/天、約700ug/cm²/天、約800ug/cm²/天、約1000ug/cm²/天或在所述值之間的任何範圍，諸如約200-800ug/cm²/天、約300-800ug/cm²/天、約400-800ug/cm²/天、約500-800ug/cm²/天等。如本文中所討論，發現到結晶抑制劑乙烯吡咯啉酮聚合物(Plasdone K29/32)可在活體外及活體內皆顯著地提高來自本文之經皮貼片的右美沙芬通量。在本文所述任一實施態樣中，除非直接與上下文矛盾，否則本文所述之經皮貼片較佳包括位於黏著劑包藥層中之本文所述的一結晶抑制劑，諸如一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。該黏著劑包藥層係典型包括呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)的該結晶抑制劑。在一些實施態樣中，亦可包括呈一數量高於約12%(例如高達50%)的該結晶抑制劑，只要黏著層仍可維持足夠的附著力而適於該個體佩戴所欲持續時間，諸如24小時。

【0056】 在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供一種用於本文所述方法(譬如治療PBA的方法)之經皮貼片選擇方法，該方法包含量測來自本文所揭露之經皮貼片的活體外右美沙芬通量(譬如發明內容章節中[18]至[35]所示者)，譬如使用人類屍體皮膚；以及選擇一經皮貼片，其在使用人類屍體皮膚進行活體外量

測時具有至少約200ug/cm²/天之右美沙芬通量，譬如約200ug/cm²/天、約300ug/cm²/天、約400ug/cm²/天、約500ug/cm²/天、約600ug/cm²/天、約700ug/cm²/天、約800ug/cm²/天、約1000ug/cm²/天或在所述值之間的任何範圍，諸如約200-800ug/cm²/天、約300-800ug/cm²/天、約400-800ug/cm²/天、約500-800ug/cm²/天等。

【0057】 在一些具體實施態樣中，該經皮貼片包含下述、基本上由下述所構成、或由下述所構成：a)一背襯層(譬如本文所述者)、b)一黏著劑包藥層，以及c)一可選的釋放襯墊，其中該黏著劑包藥層包含(1)右美沙芬，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)；(2)一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物，呈一數量約65重量%至約85重量%(譬如本文所述者，諸如約70重量%)；(3)肉豆蔻酸異丙酯，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)；及(4)一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)。在一些實施態樣中，當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時，該經皮貼片具有至少約400ug/cm²/天(譬如約500ug/cm²/天至約800ug/cm²/天)的右美沙芬通量。

【0058】 在一些具體實施態樣中，本揭露內容提供一種單片經皮貼片，其包含下述、基本上由下述所構成、或由下述所構成：：a)一背襯層(諸如本文所述者)、b)一黏著劑包藥層，以及c)一可選的釋放襯墊，其中該黏著劑包藥層包含以下、基本上由以下所構成或由以下所構成：(1)約20mg至約100mg(譬如本文所述者，諸如約56mg)的右美沙芬；(2)約150mg至約900mg(譬如本文所述者，諸如約392mg)的一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物；(3)約30mg

至約100mg(譬如本文所述者，諸如約56mg)的肉豆蔻酸異丙酯；及(4)約30mg至約100mg(譬如本文所述者，諸如約56mg)的一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。在一些實施態樣中，在該黏著劑包藥層中之成分的重量百分比可為(1)右美沙芬，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)；(2)該聚丙烯酸乙酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物，呈一數量約65重量%至約85重量%(譬如本文所述者，諸如約70重量%)；(3)肉豆蔻酸異丙酯，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)；及(4)該乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)。在一些實施態樣中，該經皮貼片具有約30cm²至約100cm²(譬如本文所述者，諸如約70cm²)的活性表面積。在一些實施態樣中，當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時，該經皮貼片具有至少約400ug/cm²/天(譬如約500ug/cm²/天至約800ug/cm²/天)的右美沙芬通量。

【0059】 在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供一種經皮貼片，其包含下述、基本上由下述所構成、或由下述所構成：一背襯層、一黏著劑包藥層及可選地一釋放襯墊，其中該黏著劑包藥層包含一調配物，其選自於調配物A、B、C1、C2、C3、D0、D1、D2及E1，如實施例一節所示。在一些具體實施態樣中，該黏著劑包藥層包含調配物E1、基本上由調配物E1所構成、或由調配物E1所構成，該調配物含有(以乾燥重量百分比計)約10%的右美沙芬鹼、約10%的肉豆蔻酸異丙酯、約70%的聚丙烯酸酯黏著劑(DuroTak 387-2287)及結晶抑制劑Plasdone K-29/32。在一些具體實施態樣中，該黏著劑包藥層包含調配物E1、基本上由調配物E1所構成、或由調配物E1所構成，該調配物係藉由根據實施例1所述過程的

方法所產生。在一些實施態樣中，該經皮貼片具有約56mg的右美沙芬鹼及約70cm²的大小。在本文所述任一實施態樣中，除非與上下文另有矛盾，否則本文所述之經皮貼片可具有一黏著劑包藥層，其包含調配物E1、基本上由調配物E1所構成、或由調配物E1所構成，該調配物含有(按乾燥重量百分比)約10%的右美沙芬鹼、約10%的肉豆蔻酸異丙酯、約70%的聚丙烯酸酯黏著劑(DuroTak 387-2287)，以及結晶抑制劑Plasdone K-29/32；或為藉由實施例1所述過程的方法所產生的調配物E1。

【0060】該經皮貼片及調配物當儲存在室溫(25±2°C)、60%相對濕度(RH)±5%RH下約1個月、3個月、6個月或更久時，係較佳地為穩定儲存。穩定儲存要表示的是經皮貼片或調配物會被習於此藝者所接受而視為等效於起始的經皮貼片或調配物，即處於開始儲存時。穩定儲存的特徵典型在於以下一或多者：(1)實質上相同量的藥物相關雜質，個別或總雜質的量均未顯著增加；(2)實質上相同量的右美沙芬；(3)實質上相同的物理性質，諸如剝離附著力、剪切附著力、工作力、釋放力等；以及(4)實質上相同的藥物釋放速率及/或右美沙芬的滲透速率。「實質上相同」應理解為意指在80-125%內或量測誤差界限內。舉例而言，由調配物E1所製備的貼片已發現在室溫(25±2°C)、60%相對濕度(RH)±5%RH下持續6個月或更長的儲存後係穩定儲存，該貼片含有56mg的右美沙芬並具有約70cm²的活性表面積。

【0061】在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供一種製備一經皮輸送裝置或黏著劑組成物的方法。在一些實施態樣中，該方法包含：a)混合右美沙芬、一黏著劑(譬如本文所述之一壓敏黏著劑，諸如Duro-Tak 87-2287)、一滲透增強劑(譬如肉豆蔻酸異丙酯)及一可選的結晶抑制劑(譬如本文所述之諸如一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物

於適合的溶劑中(譬如有機溶劑，諸如酯類溶劑或醇類溶劑，典型地具有揮發性，譬如乙酸乙酯或異丙醇或其組合物)以形成一均質混合物；b)將該均質混合物澆鑄至一釋放襯墊上；以及c)將鑄件乾燥以移除溶劑，以形成在該釋放襯墊上之一黏著劑組成物。在一些實施態樣中，該方法進一步包含將該黏著劑組成物層壓至一背襯層。右美沙芬之適合用量及適合的黏著劑、可選的結晶抑制劑、滲透增強劑及其等之各別量可包括本文所述之任一者的任何組合。藉由本文之方法所製備的該黏著劑組成物(具有或不具該釋放襯墊)及經皮輸送裝置係亦為本揭露內容之新穎態樣。一些示例性程序係描述於本文實施例一節中。

具有一可選之貯藏層的TDD

【0062】 在一些實施態樣中，可選地一貯藏層可含於本文之經皮輸送裝置中。舉例而言，針對高每日劑量及/或延長時間期間的施用(譬如1天或更多天)，該貯藏層能提供更持久的右美沙芬通量至一使用者。

【0063】 在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含：一含有黏著劑的黏著層以及可選地一含有右美沙芬之貯藏層。在一些實施態樣中，該黏著層可選地包含分散於該黏著劑內之右美沙芬。在一些實施態樣中，該黏著層不包括右美沙芬，除非透過與該貯藏層之平衡而含有。在一些實施態樣中，該黏著層包含分散於該黏著劑內之右美沙芬。在一些實施態樣中，該貯藏層包含該黏著劑內之右美沙芬。在一些實施態樣中，該貯藏層與該黏著層係同一層。在一些實施態樣中，該貯藏層係夾置於該黏著層及一背襯層之間。在一些實施態樣中，該貯藏層可被夾置於兩個黏著層之間，該等黏著層可為相同或不同。舉例而言，在一些實施態樣中，該兩個黏著層可具有相同濃度之相同成分，且在一些實施態樣中，亦可具有相同的厚度。然而，在一些實施態樣中，該兩個黏著層可具有不同的成分、或不同濃度的同一成分，或具有不同的厚度等。圖5中可見一示例性構形，其中該黏著層為頂層，及該背襯層或一黏著層係底層，其可與頂層

相同或不同，而該貯藏層為中間層。

【0064】 在一些實施態樣中，該貯藏層係藉由一膜而與該黏著層隔開，譬如一速率控制膜，諸如一微孔膜。該貯藏層較佳含有一黏著劑；然而，當與該黏著層和該背襯層相容時，貯藏層的其他設計亦適合。舉例而言，在一些實施態樣中，該貯藏層可為浸透右美沙芬的稀洋紗/不織布，或具有分散於其他適合的載劑/基質內的右美沙芬。

【0065】 右美沙芬可呈各種濃度含納於該黏著層與該貯藏層內。典型地，在該貯藏層內之右美沙芬的濃度係高於在該黏著層內者。舉例而言，在一些實施態樣中，該黏著層可包含呈一數量為該黏著層之約2重量%至約12重量%(譬如約2重量%、約4重量%、約6重量%、約8重量%、約10重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的右美沙芬；而該貯藏層可包含呈一數量為該貯藏層之約20重量%或更多的右美沙芬，例如約30重量%或更多、約40重量%或更多、約50重量%或更多，諸如約20重量%至約60重量%、約30重量%至約50重量%。在一些實施態樣中，該黏著層包含呈一數量為該黏著層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的右美沙芬。在一些實施態樣中，該黏著層包含位於該黏著劑內之處於飽和濃度或接近飽和濃度的右美沙芬，例如以約10重量%位於丙烯酸酯黏著劑內。在一些實施態樣中，該貯藏層包含位於該黏著劑內之高於飽和濃度的右美沙芬。換言之，該貯藏層內的右美沙芬係過飽和的並可因此含有固態右美沙芬，其可作為一藥物貯藏庫。

【0066】 適合用於黏著層與貯藏層(如適用)的黏著劑包括本文所述之彼等中的任一者，較佳為壓敏黏著劑。黏著層與貯藏層所含黏著劑可為相同或不同。在一些實施態樣中，黏著層與貯藏層所含黏著劑可為相同，例如以丙烯酸酯為主之黏著劑。其他適合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，諸如本文中所述之具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物)或其等之一組合。舉例而言，在本文所述任一實施態樣中，除非直接與上下文相反，否則壓敏黏著劑可為一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，譬如含有非酸性羥基官能基，諸如本文所述之DuroTak[®] 2287黏著劑。在一些實施態樣中，該黏著劑可為呈各種比例之一丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如Durotak 87-2287)與一聚矽氧黏著劑(譬如BIO-7-4202)的混合物(譬如從約1:20至約20:1範圍的丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比)。在一些實施態樣中，丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比率係在從約10:1至約1:10的範圍內(譬如約10:1、約4:1、約1:1、約1:4或在所述值之間的任何範圍)。在本文所述任一實施態樣中，該黏著層可經構形以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)。

【0067】 該黏著劑(譬如一壓敏黏著劑)典型為用於黏著層與貯藏層(如適用)的主要成分。舉例而言，在一些實施態樣中，該黏著層包含呈一數量為該黏著層之約50重量%至約90重量%的一壓敏黏著劑。在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑以該黏著層之約60重量%至約85重量%(譬如約60重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。在一些實施態樣中，該貯藏層可包括呈一數量為該貯藏層之約20重量%至約80重量%的壓敏黏著劑。舉例而言，在一些實施態樣中，該壓敏黏著劑以該貯藏層之約20重量%至約65重量%(譬如約20重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約50重量%、約60重量%、約65重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

【0068】 本文描述經皮輸送裝置的適合大小。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置具有約5cm²至約200cm²的活性表面積。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置具有約10cm²至約150cm²的活性表面積。在一些實施態樣中，該經皮輸送

裝置具有約 30cm^2 至約 100cm^2 (譬如約 30cm^2 、約 40cm^2 、約 50cm^2 、約 60cm^2 、約 70cm^2 、約 80cm^2 、約 90cm^2 、約 100cm^2 或在所述值之間的任何範圍)的活性表面積。

【0069】黏著層及貯藏層可以為各種厚度。舉例而言，在一些實施態樣中，黏著層為約0.1mil至約10mils厚(譬如約0.5mil至約10mils、約1mil至10mils)。在一些實施態樣中，貯藏層亦可為約0.1mil至約10mils厚(譬如約0.5mil至約10mils、約1mil至10mils)。

【0070】黏著層及貯藏層亦可以包括皮膚滲透增強劑。舉例而言，在一些實施態樣中，該黏著層包含選自於下列的一皮膚滲透增強劑：肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸酯、油酸、甘油單油酸酯、具有 C_{12} 至 C_{18} 之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。在一些實施態樣中，該黏著層包含肉豆蔻酸異丙酯。相似地，在一些實施態樣中，該貯藏層包含選自於下列的一皮膚滲透增強劑：肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸酯、油酸、甘油單油酸酯、具有 C_{12} 至 C_{18} 之碳鏈長度的其他脂肪酸及脂肪酸酯，及其等之組合。在一些實施態樣中，該貯藏層包含肉豆蔻酸異丙酯。

【0071】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該黏著層或貯藏層之約2重量%至約15重量%的量存在。舉例而言，在一些實施態樣中，該皮膚滲透增強劑以該黏著層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。在一些實施態樣中，皮膚滲透增強劑以該貯藏層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。然而，在一些實施態樣中，該黏著層及/或該貯藏層亦可實質上不含選自於下列的一皮膚滲透增強劑：肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸

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。

【0072】 在一些實施態樣中，該黏著層及/或該貯藏層可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)、Kollidon(譬如Kollidon 30 LP、Kollidon 90或Kollidon VA64)、二氧化矽、二氧化鈦及其等之組合。在一些實施態樣中，該製劑可以該黏著層或貯藏層的約2重量%至約20重量%(譬如約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。在不希望受理論的束縛下，咸信此等製劑能改善該黏著層或貯藏層的內聚強度。另外，此等製劑可具有其他的功能譬如抑制結晶。在一些實施態樣中，該黏著層包含能有效改善該黏著層之內聚強度的一製劑。在一些實施態樣中，該貯藏層包含能有效改善該貯藏層之內聚強度的一製劑。

【0073】 應當注意的是用於黏著層及貯藏層之成分的本體(諸如黏著劑、皮膚滲透增強劑、製劑及其等之數量)係獨立選擇的，其等可為相同或不同。典型地，數量可有所不同而本體可相同。在一些實施態樣中，黏著層可為本文所述之一黏著劑包藥層(譬如如發明內容章節中[18]至[35]所示)。黏著層及貯藏層的厚度亦可為相同或不同。

【0074】 如實施例一節中詳述，黏著劑組分的變化會影響包含右美沙芬之經皮輸送裝置的通量特徵。因此， 在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供一種包含一黏著層的經皮輸送裝置，其中該黏著層包含二或更多個黏著劑。典型地，該黏著層包含經分散(譬如均質分散)於二或更多個黏著劑內的右美沙芬。右美沙芬典型地以該黏著層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

【0075】 在一些實施態樣中，該黏著劑層可包括呈各種比例之一丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如Durotak 87-2287)與一聚矽氧黏著劑(譬如BIO-7-4202)的混合物(譬如從約1:20至約20:1範圍的丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比)。在一些實施態樣中，丙烯酸酯黏著劑對聚矽氧黏著劑之重量比係在從約10:1至約1:10的範圍內(譬如約10:1、約4:1、約1:1、約1:4或在所述值之間的任何範圍)。在一些實施態樣中，除非明顯與上下文相反，否則丙烯酸酯共聚物黏著劑與聚矽氧黏著劑之該混合物可用於本文所述之任一黏著劑包藥層。可選地可含於黏著層內的其他成分及適合的量，諸如皮膚滲透增強劑，係包括本文所述之彼等。

【0076】 本文之經皮輸送裝置任一者可以包括/使用具有二或更多個黏著劑之黏著層。舉例而言，在一些實施態樣中，本文所述之包含一貯藏層的該經皮輸送裝置可具有一黏著層，該黏著層具有呈各種比例之一丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如Durotak 87-2287)與一聚矽氧黏著劑(譬如BIO-7-4202)的混合物。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含本文所述之黏著層，其具有呈各種比率之一丙烯酸酯共聚物黏著劑(譬如Durotak 87-2287)與一聚矽氧黏著劑(譬如BIO-7-4202)的混合物，並且具有或不具本文所述之貯藏層。

【0077】 皮膚滲透增強劑(經皮增強劑)可提高右美沙芬通過皮膚之皮膚滲透性且可選地可含於本文之經皮輸送裝置內。可包括各種皮膚滲透增強劑。非限制性且有用的皮膚滲透增強劑包括例如亞砒類(譬如二甲亞砒, DMSO)、氮酮類(譬如月桂氮酮)、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Tween 80)、萜烯類及其等之組合。參見譬如Williams et al., Adv Drug Deliv Rev. 27;56(5):603-18 (2004)。在一些實施態樣中，皮膚滲透增強劑包含選自於下列的一或多個化合物：亞砒類、醇類、烷醇類、酯類、二醇類及表面活性劑。在一些實施態樣中，皮膚滲透增強劑包含選自於下列的一或多個化合物：二甲亞砒(DMSO)、油醇、

油醇油酸酯、油酸、果糖衍酸、其他脂肪酸及脂肪酸酯、丙二醇、二丙烯甘醇、乙醇及表面活性劑諸如Tween 80。在一些實施態樣中，該經皮裝置包括選自於下列的一或多個化合物：DMSO、N-甲基-2-吡咯啉酮、氮酮、肉豆蔻酸、倍半萜油、4-癸基嘔唑啉-2-酮、尿素等。在一些實施態樣中，該皮膚滲透增強劑係選自於肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸酯、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。在本文所述任一實施態樣中，除非直接與上下文相反，否則該皮膚滲透增強劑可為肉豆蔻酸異丙酯。

【0078】 所含皮膚滲透增強劑典型呈一數量為該黏著層的約1重量%至約25重量%，例如該黏著層的約2重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%或在該等具體數值之間的任何範圍。在一些實施態樣中，該經皮裝置可實質上不含經皮增強劑。在一些實施態樣中，若為下述則該經皮裝置係實質上不含經皮增強劑：任何可能的此等增強劑的量係約20%或更低於已證實可提高約50%以上經皮通量的最小量。

【0079】 在一些實施態樣中，該皮膚滲透增強劑及其量係經選擇以提供特定經改善的通量特徵。舉例而言，在一些實施態樣中，本揭露內容提供一種包含一黏著層之經皮輸送裝置且該黏著層包含分散於黏著劑內之右美沙芬，其中該黏著層包含呈一數量之一皮膚滲透增強劑以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後24小時的平均累積右美沙芬滲透量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)。

右美沙芬典型地以該黏著層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。該壓敏黏著劑典型地以該黏著層之約60重量%至約85重量%(譬如約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重

量%、約85重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約65-85重量%、約60-80重量%等)的量存在。術語「無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置」應理解為一對照的經皮輸送裝置，其中黏著層內的皮膚滲透增強劑含量係置換成黏著劑，而所有其他方面皆相同。舉例而言，一經皮輸送裝置包括一黏著層，其包含分散於80重量%的丙烯酸酯黏著劑內的10重量%皮膚滲透增強劑及10重量%右美沙芬；而在其他方面等效的該裝置會包括一相應的黏著層，其具有分散於90重量%之相同丙烯酸酯黏著劑內之10重量%的右美沙芬，而該兩個裝置的所有其他方面皆相同。

【0080】 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的提升。舉例而言，在一些實施態樣中，該皮膚滲透增強劑係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供以下一或多者：1)施用後8小時至24小時之平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)；2)施用後4小時至8小時之平均右美沙芬平均通量，其為無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者之至少約2倍(譬如約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍或在所述值之間的任何範圍)；以及3)施用後0小時至4小時之平均右美沙芬平均通量，為無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者之至少約5倍(譬如約5倍、約8倍、約10倍、約20倍或在所述值之間的任何範圍)。如實施例一節中詳述，於一個實施例中，當滲透增強劑(肉豆蔻酸異丙酯)的量增加至約10重量%時，可觀察到顯著增強的通量，甚至在施用後4小時或更早。

【0081】 在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供一種用於本文之經皮貼片的皮膚滲透增強劑及其量的選擇方法，該方法包含

由具有一測試用皮膚滲透增強劑的一測試用經皮貼片於活體外量測右美沙

芬之通量(譬如使用人類屍體皮膚)，以及選擇呈一數量之一皮膚增強劑，其在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供以下一或多者：1)施用後8小時至24小時之平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)；2)施用後4小時至8小時之平均右美沙芬平均通量，其為無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者之至少約2倍(譬如約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍或在所述值之間的任何範圍)；以及3)施用後0小時至4小時之平均右美沙芬平均通量，為無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者之至少約5倍(譬如約5倍、約8倍、約10倍、約20倍或在所述值之間的任何範圍)。

【0082】 本文之經皮輸送裝置任一者可包括/使用具有皮膚滲透增強劑之黏著層。舉例而言，在一些實施態樣中，本文所述包含一貯藏層之經皮輸送裝置可具有一黏著層且該黏著層具有一皮膚滲透增強劑。可選地可含於黏著層內的其他成分及適合的量係包括本文所述之彼等。

【0083】 在一些具體實施態樣中，該經皮輸送裝置可包括一黏著層及一貯藏層，其中該黏著層及貯藏層可例如具有下表中所示的成分及量。

黏著層成分			
	實施例	典型量	較佳量
黏著劑	Duro-Tak 87-2287	約65%至約85%	約75%至約77.5%
藥物	右美沙芬鹼	約2%至約12%	約10%
滲透增強劑	肉豆蔻酸異丙酯	約6%至約12%	約10%
其他	Kollidon ， 譬如 Kollidon VA64	約1%至約20%	約2.5%至約5%
貯藏層成分			
黏著劑	Duro-Tak 87-2287	約20%至約70%	約20%至約57.5%
藥物	右美沙芬鹼	約20%至約60%	約30%至約50%
滲透增強劑	肉豆蔻酸異丙酯	約6%至約12%	約10%
其他	Kollidon ， 譬如 Kollidon VA64	約1%至約20%	約2.5%至約20%

表中所有的量意指各別層的重量百分比(基於最終調配物)且每一層的總量為100%。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置具有約60cm²或更大的活性表面積，譬如約70cm²。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係經構形以提供約15mg/天至約40mg/天的右美沙芬至一使用者，例如約15mg/天、約20mg/天、約25mg/天、約30mg/天、約35mg/天、約40mg/天或在所述值之間的任何範圍。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含約50mg至約700mg(譬如約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg或在所述值之間的任何範圍)的右美沙芬。在一些實施態樣中，該貯藏層可被夾置於兩個黏著層之間，該等黏著層可為相同或不同。典型地，此等經皮輸送裝置亦可包括一背襯層以及在使用前保護黏著劑表面之一釋放襯墊。典型地，可低於一天一次的給藥頻率來使用此等貼片，例如一天一次，或者二或更多天一次，譬如一週一次，或一週2、3、4、5或6次，諸如一週2次。

【0084】 在一些具體實施態樣中，該經皮輸送裝置可包括一黏著層，其可例如具有下表中所示的成分及量。

黏著層成分			
	實施例	典型量	較佳量
黏著劑	Duro-Tak 87-2287	約65%至約85%	約80%，或約75%至約77.5%
藥物	右美沙芬鹼	約2%至約12%	約10%
滲透增強劑	肉豆蔻酸異丙酯	約6%至約12%	約10%
其他	Kollidon，譬如 Kollidon VA64	0%至約20%	0%，或約2.5%至約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%。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可具有約10cm²或更大的活性表面積，譬如約30cm²、約45cm²、約60cm²、約75cm²、約90cm²。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係經構形以提供約15mg/天至約40mg/天的右美沙芬至一使用者，例如約15mg/天、約20mg/天、約25mg/天、約30mg/天、約35mg/天、約40mg/天或在所述值之間的

任何範圍。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含約5mg至約100mg(譬如約15mg、約30mg、約45mg、約60mg、約90mg或在所述值之間的任何範圍)的右美沙芬。典型地，此等經皮輸送裝置亦可包括一背襯層以及在使用前保護黏著劑表面之一釋放襯墊。典型地，可不低於一天一次的給藥頻率來使用此等貼片，例如每天一次或12小時一次等。

活體外通量特徵

【0085】 在一些實施態樣中，本文之經皮輸送裝置係經構形以提供特定活體外的右美沙芬通量曲線，譬如當使用人類屍體皮膚測試時。舉例來說，在一些實施態樣中，本文之任一經皮輸送裝置可經構形以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供 1) 施用後24小時至少約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ (ug意指微克)(譬如約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ 至約 $2000\text{ug}/\text{cm}^2$)之平均累積右美沙芬滲透量；及/或2) 施用後8小時至24小時至少約 $5\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ (譬如約 $5\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 至約 $20\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 、約 $10\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 至約 $18\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)之平均右美沙芬平均通量。在一些實施態樣中，本揭露內容亦提供一種用於本文所述方法(譬如治療PBA的方法)之經皮貼片選擇方法，該方法包含量測來自本文所揭露之經皮貼片的活體外右美沙芬通量(譬如發明內容章節中[18]至[35]所示者)，譬如使用人類屍體皮膚；以及選擇一經皮貼片，其在使用人類屍體皮膚進行活體外量測時具有如下特徵之右美沙芬通量：1) 施用後24小時至少約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ (ug意指微克)(譬如約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ 至約 $2000\text{ug}/\text{cm}^2$)之平均累積右美沙芬滲透量；及/或2) 施用後8小時至24小時至少約 $5\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ (譬如約 $5\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 至約 $20\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 、約 $10\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 至約 $18\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)之平均右美沙芬平均通量。

【0086】 在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可每天經皮輸送至少約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ (譬如約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ 至約 $2000\text{ug}/\text{cm}^2$)至一有需要之個體。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係經構形以具有一通量特徵，使得施用該經皮輸送裝置至一有需要之個體係將約2mg/天至約50mg/天的右美沙芬經皮輸送至該個體。在

一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可經皮輸送約5mg/天至約50mg/天(譬如約5mg/天、約10mg/天、約20mg/天、約30mg/天、約40mg/天、約50mg/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約5cm²至約200cm²，例如約10cm²至約100cm²。

【0087】 習於此藝者鑒於本揭露內容可製備出具有以上通量特徵的經皮輸送裝置。幾個經皮輸送裝置之製備亦於實施例一節中示例說明。可例如藉由變化黏著層的組成(譬如藥物濃度、滲透增強劑、藥物裝載、黏著劑種類等)來調整累積藥物滲透量(右美沙芬、氙化右美沙芬或其等之一組合)。

【0088】 應當注意的是經調配用於本文所述之黏著層及/或貯藏層的醫藥組成物亦為本揭露內容之新穎態樣。

【0089】 本文之經皮輸送裝置的特徵亦可在於特定的活體內釋放曲線，用以譬如提供所欲的藥物動力學(PK)曲線，譬如本文所述之彼等的任一者。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可經構形以於一有需要之個體內提供一PK曲線，譬如本文所述之任一PK曲線(譬如發明內容章節中[46]至[62]中所示者)。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係經構形以於該個體內提供一PK曲線，其例如用於治療該個體之一疾病或障礙(譬如本文所述者，諸如PBA)。

【0090】 本揭露內容之經皮輸送裝置與調配物的各種態樣能以所有可能之組合形式來組合。

投予右美沙芬及治療的方法

【0091】 在各種實施態樣中，本揭露內容亦提供一種使用本文所述的經皮輸送裝置或醫藥組成物的方法，例如供投予右美沙芬至一有需要之個體，譬如罹患本文所述的任一疾病或障礙者。

【0092】 一些實施態樣係針對一種投予右美沙芬至一有需要之個體(如人

類個體)的方法。在一些實施態樣中，該個體對諸如奎寧定之CYP2D6抑制劑敏感或者不耐受，譬如具有一或多個與奎寧定相關聯的副作用，及/或共同投予(或需要)一藥物且該藥物的代謝受諸如奎寧定之CYP2D6抑制劑影響。在一些實施態樣中，該個體係對奎寧定敏感或者不耐受，譬如具有QTc延長。在一些實施態樣中，該方法包含施用任一經皮輸送裝置(譬如發明內容章節中[18]-[35]所示的彼等)或醫藥組成物至該個體，例如至該個體的皮膚。在一些實施態樣中，該個體並沒有透過另一來源投予右美沙芬，例如透過口服投予。然而，在一些實施態樣中，該個體亦可以補充另一來源的右美沙芬，例如藉由共同投予右美沙芬的口服調配物至該個體。在一些實施態樣中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。在一些實施態樣中，該個體係特徵在於一迅速代謝者。在一些實施態樣中，該個體係特徵在於一慢速代謝者。在一些實施態樣中，該個體沒有共同投予CYP2D6抑制劑。在一些實施態樣中，該個體沒有共同投予奎寧定。在一些實施態樣中，該個體係共同投予CYP2D6抑制劑，諸如奎寧定、安非他酮等。

【0093】 各種給藥方案係適合本文之方法。舉例而言，在一些實施態樣中，該方法包含投予一經皮輸送裝置(譬如本文所述者，諸如發明內容章節中[18]至[35]所示者)至該個體每天一次(譬如每24小時替換)並歷時所欲時間期間。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含約5mg至約100mg的右美沙芬。在一些實施態樣中，該方法亦包含投予一經皮輸送裝置(譬如本文所述者)至該個體二或更多天一次(譬如兩天一次、三天一次、四天一次、五天一次、六天一次、一週一次等)並歷時所欲時間期間。在一些實施態樣中，該方法亦包含投予一經皮輸送裝置(譬如本文所述者)至該個體至少一天一次，例如二或更多天一次(譬如一週一次)，或一週1、2、3、4、5或6次並歷時所欲時間期間。在一些實施態樣中，該方法亦可包含投予一經皮輸送裝置(譬如本文所述者，諸如發明內容章節中[18]至[35]所示者)至該個體一週一次。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含約50mg至

約700mg的右美沙芬。雖然本文之方法典型以一天一次或每次超過1天的頻率施用該經皮輸送裝置至該個體，但是在一些實施態樣中，該方法亦可用每次低於1天的頻率施用該經皮輸送裝置至該個體，諸如一天二次或一天三次。為了避免疑問，當該經皮輸送裝置係施用至個體一天一次時，應意謂該經皮輸送裝置的每次施用具有約24小時的持續時間或在治療期間每24小時作替換。類似地，當該經皮輸送裝置係施用至一個體一週一次時，應意謂該經皮輸送裝置的每次施用具有約1週的持續時間或在治療期間每週替換。其他表達應被類似地理解。

【0094】 本文之投予右美沙芬的方法係典型於一有需要之個體(如人類個體)中提供特定的藥物動力學曲線，其係適合於(譬如有效於)例如治療該個體內之一疾病或障礙(譬如本文所述之彼等的任一者諸如PBA)。PCT/US2018/054178描述一些此類藥物動力學曲線，實施例係顯示於示例性實施態樣章節中實施態樣B1、B3-7、B9、B11-21及B15-18。額外的藥物動力學曲線係於本文中描述，參見譬如發明內容章節中之[46]至[62]。

【0095】 本文之方法不限於特定個體或特定類別的個體。在一些實施態樣中，該個體係特徵在於一迅速代謝者。在一些實施態樣中，該個體係特徵在於一慢速代謝者。在一些實施態樣中，該個體沒有共同投予CYP2D6抑制劑。在一些實施態樣中，該個體沒有共同投予奎寧定。在一些實施態樣中，該個體係共同投予CYP2D6抑制劑，諸如奎寧定、安非他酮等。然而，在本文所述任一實施態樣中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

【0096】 在一些實施態樣中，該個體(譬如人類個體)係特徵在於具有一神經疾病或神經障礙。在一些實施態樣中，該個體(如人類個體)係特徵在於具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、癲癇障礙及頭痛。在一些實施態樣中，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。在一些實施態樣中，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、普里昂蛋白相關疾病、小腦性失調症、脊髓小腦性失調症(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或路格裡克氏病)、多發性硬化(MS)、多重系統萎縮、Shy-Drager症候群、皮質基底核退化、進行性核上性麻痺、威爾森氏症、門克斯症(Menkes disease)、腎上腺腦白質病、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、夏馬杜三氏病(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、Guillain-Barré症候群，以及痙攣性截癱。在本文中任一實施態樣中，該個體可能罹患假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛(譬如手術後疼痛、神經性疼痛)、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。在本文任一實施態樣中，該個體可能罹患假性延髓效應。

治療方法

【0097】 已知右美沙芬可用來治療各式各樣的疾病或障礙。參見譬如 Nguyen, L. *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics* 159:1022 (2016)。因此，在一些實施態樣中，本揭露內容亦針對一種治療在一有需要之個體內之一疾病或障礙的方法，就此而言投予右美沙芬對該個體是有益的。在一些實施態樣中，該方法

包含經皮投予一治療有效量的右美沙芬至該個體。在一些實施態樣中，該投予包含施用該經皮輸送裝置(譬如本文所述者，諸如發明內容章節中[18]-[35]所示者)至該個體的皮膚。在一些實施態樣中，該投予導致本文所述的一PK曲線(譬如發明內容章節中[46]至[62]所示)。在一些實施態樣中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。在一些實施態樣中，該個體為右美沙芬之迅速代謝者。在一些實施態樣中，該個體為右美沙芬之慢速代謝者。在一些實施態樣中，該個體對CYP2D6抑制劑敏感或不耐受。在一些實施態樣中，該個體係對奎寧定敏感或者不耐受，譬如具有QTc延長。在一些實施態樣中，該個體具有與奎寧定相關聯的一或多個副作用。在一些實施態樣中，該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受一CYP2D6抑制劑影響。

【0098】 本文之方法適合治療各式各樣的疾病及障礙。在一些實施態樣中，該疾病或障礙為一神經障礙。非限制性且示例性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、癲癇障礙及頭痛。

【0099】 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。

【0100】 可以用本文之方法治療的精神障礙包括但不限於焦慮症，該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、與創傷後精神壓力障礙(PTSD)；躁狂症、躁狂抑鬱症、輕度躁狂症、單極抑鬱症、抑鬱症、精神壓力障礙、似體形障礙、人格障礙、思覺失調症、精神分裂症、妄想症、精神分裂感情型障礙、類精神分裂病質、攻擊性、阿茲海默症的攻擊性、精神激動與阿茲海默症的精神激動。

【0101】 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及對以下成癮：古柯鹼、精神興奮劑(譬如快克(crack)、古柯鹼、安非他命(speed)、甲基安非他命(meth))、尼古丁、酒精、類鴉片、抗焦慮劑及安眠藥、大麻屬(大麻)、安非他命、迷幻劑、苯環己哌啶、揮發性溶劑，以及揮發性亞硝酸鹽。尼古丁成癮包括所有已知形式的尼古丁成癮，諸如吸煙、雪茄及/或煙斗，及咀嚼煙草成癮。

【0102】 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諸如老年失智症、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、多動症候群及精神分裂症。大腦功能障礙亦包括腦血管疾病導致的障礙，其包括但不限於：中風、腦梗塞、腦出血、腦動脈硬化、腦靜脈血栓形成、頭部損傷等，其中的症狀包括意識障礙、老年失智症、失智症、昏迷、注意力降低及言語障礙。

【0103】 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、手指徐動病、共濟失調、顫抖、偏側顫抖、運動遲緩、腦性麻痺、舞蹈症、亨丁頓氏症、風濕性舞蹈症、薛登漢氏舞蹈症(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、自發性震顫及妥瑞氏症候群，以及威爾森氏症。

【0104】 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), 及匹克症(Pick's disease)。

【0105】 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), 及遺傳性痙攣性截癱。

【0106】 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、普里昂蛋白相關疾病、小腦性失調症、脊髓小腦性失調症(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或路格裡克氏病)、多發性硬化(MS)、多重系統萎縮、Shy-Drager症候群、皮質基底核退化、進行性核上性麻痺、威爾森氏症、門克斯症、腎上腺腦白質病、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、夏馬杜三氏病(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、Guillain-Barré症候群, 以及痙攣性截癱。

【0107】 可以用本文之方法治療的癲癇障礙包括但不限於癲癇性發作、非癲癇性發作、癲癇、發熱性癲癇; 局部型癲癇包括但不限於單純性局部癲癇、傑克遜癲癇(Jacksonian seizures)、複雜性局部癲癇及持續性局部癲癇症(epilepsia partialis continua); 廣泛型癲癇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、肌抽躍性癲癇、青少年肌抽躍性癲癇及嬰兒痙攣症; 以及癲癇重積狀態。

【0108】 可以用本文之方法治療的頭痛類型包括但不限於偏頭痛、緊張及

叢集性頭痛。

【0109】 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諸如胺甲喋呤神經毒性；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。

【0110】 在一些實施態樣中，該疾病或障礙為疼痛、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(包括重度抑鬱症障礙、難治型抑鬱症等)、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(Rhett's Syndrome)、癲癇、咳嗽(包括慢性咳嗽)等。

【0111】 本文之方法亦可用來治療任何類型的疼痛，或為其提供緩解，所述疼痛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、發炎性疼痛、關節炎疼痛、複雜性局部疼痛症候群等。

【0112】 在一些實施態樣中，該疾病或障礙可為觸摸痛、難治療型痛覺過敏、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。

【0113】 在本文所述任一實施態樣中，該方法能用於治療假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症、難治型抑鬱症等)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛(譬如手術後疼痛、神經性疼痛)、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。

【0114】 適合的給藥方案、給藥量、持續時間、經皮輸送裝置等包括本文所述彼等之任一者的任何組合。在本文所述之任一實施態樣中，該個體可為一人類個體。

【0115】 在一些具體實施態樣中，本揭露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(譬如發明內容章節中[18]至[35]所示者)至一有需要之個體。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含約5mg至約100mg的右美沙芬。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係每天施用一次，並譬如歷時高達7天、至少7天、1個月的時間期間，或任何所欲時間期間。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置包含約50mg至約700mg的右美沙芬。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係一週施用一次，並譬如歷時1週、1個月，或任何所欲時間期間。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係施用一週1、2、3、4、5或6次，並譬如歷時1週、1個月，或任何所欲時間期間。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置係經施用以達到本文所述的任一藥物動力學曲線(譬如，如發明內容章節中[46]至[62]所示者或在示例性實施態樣一節中實施態樣B1、B3-7、B9、B11-21及B15-18所示者)。在一些實施態樣中，該個體沒有投予CYP2D6抑制劑。在一些實施態樣中，該個體沒有投予奎寧定。在一些實施態樣中，該個體沒有罹患咳嗽或需要鎮咳作用。在一些實施態樣中，該個體係特徵在於一慢速代謝者。在一些實施態樣中，該個體係特徵在於一迅速代謝者。

【0116】 在一些實施態樣中，本文之方法可進一步包含投予右美沙芬以外的一活性劑至該個體。舉例而言，在一些實施態樣中，本文所述之方法進一步包含投予一抗抑鬱劑至該個體。在一些實施態樣中，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，以及其等之組合。舉例而言於U.S. Pat. No. 9,861,595中敘述了其他適合的抗抑鬱劑，其內容以全文引用方式併入本文中。在一些實施態樣中，本文所述的方法進一步包含投予奎寧定至該個體。在一些實施態樣中，本文所述的方法進一步包含投予CYP2D6抑制劑至該個體。在一些實施態樣中，本文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劑至該個體：氨

氯地平、一辣椒素類物質(譬如辣椒素或其酯)、一類鴉片促效劑(譬如 μ 鴉片類止痛劑(譬如特拉嗎竇))、一腺苷能促效劑、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依序地投予。另外，此等額外的製劑可經由相同或不同途徑投予。舉例而言，在一些實施態樣中，該額外的製劑可經皮或口服投予。然而，在一些實施態樣中，該額外的製劑亦可與於相同的經皮輸送裝置內的右美沙芬組合。

【0117】 因為本文所述之經皮施用繞過了首渡肝代謝，故本文之方法可提供右美沙芬給正在服用可能干擾右美沙芬肝代謝之藥物的個體。在一些實施態樣中，該方法包含投予下列至該個體：去甲丙咪吡(desipramine)、帕羅西汀(paroxetine)、硫利達吡(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，在一些實施態樣中，該個體沒有投予下列任一者：去甲丙咪吡、帕羅西汀、硫利達吡、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。在一些實施態樣中，該方法不需要判定該個體是否為右美沙芬之迅速代謝者或慢速代謝者。

示例性方法

【0118】 本揭露內容提供下列非限制性且示例性的經皮投予右美沙芬之方法。

【0119】 典型地，本文之方法用來治療一投予右美沙芬對其有益的疾病或障礙。在此描述可用本文之方法治療的適合疾病或障礙。在一些實施態樣中，本文之方法係用來治療一有需要之個體的神經疾病或神經障礙。此等神經疾病或神經障礙包括但不限於情感障礙、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、癲癇障礙及頭痛。在一些實施態樣

中，該方法為用來治療假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。在一些實施態樣中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

【0120】 Nuedexta[®]錠係藉由FDA核准用來治療假性延髓效應或PBA，參見Nuedexta[®]處方資訊(2019年6月版本)，其內容以全文引用之方式併入本文中。如Nuedexta處方資訊中所陳述，PBA繼發於多種其他非相關的神經病況，且其特徵在於非自主、突然及頻繁發作的大笑及/或哭泣。PBA的發作典型與潛在的情緒狀態不成比例或不一致。PBA係特定病況，其不同於其他類型之可能發生於患有神經疾病或神經損傷之患者中的情緒不穩。

【0121】 在一些具體實施態樣中，本文之方法用於治療在一有需要之個體內之PBA。在一些實施態樣中，該個體亦罹患神經退化性疾病，諸如肌肉萎縮性側索硬化、多發性硬化、帕金森氏病及/或阿茲海默氏病、中風或腦損傷，諸如創傷性腦損傷。

【0122】 本文之方法典型地包含經皮輸送一治療有效量的右美沙芬至一有需要之個體。在一些實施態樣中，該方法包含經皮輸送一每日劑量為約15mg至約50mg(譬如約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約20-50mg、約30-50mg或約20-40mg等)的右美沙芬至一有需要之個體。在一些實施態樣中，該每日劑量為約20mg至40mg的右美沙芬，諸如約35mg。在一些實施態樣中，該每日劑量亦可為高於50mg(諸如約60mg)、高達約100mg的右美沙芬。在一些實施態樣中，該每日劑量可為低於15mg，例如約5mg、約10mg或約5-10mg的右美沙芬。該右美沙芬之每日劑量係典型地藉由施用本文所述之經皮輸送裝置或貼片或黏著劑組成物/調配物來輸送至該個體，譬如本文所述之彼等的任一者(譬如發明內容章節中[18]至[35]所示者)。

【0123】 在一些實施態樣中，右美沙芬之每日劑量係藉由施用包含一黏著劑包藥層的經皮輸送裝置而輸送至該個體，其中該黏著劑包藥層包含呈一數量約2重量%至約12重量%、較佳約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約6-12重量%、8-12重量%等)的右美沙芬、一壓敏黏著劑及一皮膚滲透增強劑。該右美沙芬及皮膚滲透增強劑係典型分散(譬如均質分散)於該壓敏黏著劑中。在一些實施態樣中，該右美沙芬及皮膚滲透增強劑可與該壓敏黏著劑均質地混合。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層係一均質混合物。該壓敏黏著劑係典型為一丙烯酸酯黏著劑，諸如聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之Duro-Tak 87-2287黏著劑及相似物。該壓敏黏著劑典型以該黏著劑包藥層之約65重量%至約85重量%(譬如約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%或約85重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約70-85重量%、約75-85重量%等)的量存在。該皮膚滲透增強劑係典型為肉豆蔻酸異丙酯。該皮膚滲透增強劑典型以該黏著劑包藥層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)的量存在。較佳地，該黏著劑包藥層進一步包含一結晶抑制劑，譬如一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。較佳地，該結晶抑制劑以該黏著劑包藥層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)的量存在。如本文所討論，與不含乙烯吡咯啉酮聚合物但其他方面相同的貼片相比，含有乙烯吡咯啉酮聚合物能顯著提高活體外與活體內兩者的右美沙芬通量。該經皮輸送裝置典型具有約30cm²至約100cm²的活性表面積，譬如約30cm²、

約40cm²、約50cm²、約60cm²、約70cm²、約80cm²、約90cm²、約100cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60cm²、約60-80cm²等。

【0124】該經皮輸送裝置係典型經構形以包括一足夠量的右美沙芬來輸送所欲的每日劑量。舉例而言，在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置具有約0.2mg/cm²至約5mg/cm²之總右美沙芬裝載，諸如約0.2mg/cm²、約0.3mg/cm²、約0.4mg/cm²、約0.5mg/cm²、約0.6mg/cm²、約0.7mg/cm²、約0.8mg/cm²、約0.9mg/cm²、約1mg/cm²、約2mg/cm²、約5mg/cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約0.2-1mg/cm²、約0.5-1mg/cm²等。典型地，該經皮輸送裝置可每天一次施用於一有需要之個體，且每次施用的持續時間約24小時。針對每天一次的給藥方案，總右美沙芬裝載可典型於較低的範圍內，諸如約0.2-1mg/cm²、約0.5-1mg/cm²。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置可用每次超過一天的給藥頻率施用於一有需要之個體，諸如1.5天、2天、3天、4天、5天或一週一次，而在此等實施態樣中，為了輸送所欲的每日劑量，該經皮輸送裝置典型地具有較高的總右美沙芬裝載，諸如約1-5mg/cm²或甚至高於5mg/cm²而高達8mg/cm²。

【0125】在一些較佳實施態樣中，該經皮輸送裝置係每天一次施用至一有需要之個體以輸送一每日劑量為約15mg至40mg的右美沙芬。典型地，該經皮輸送裝置之該黏著劑包藥層包括約20mg至約100mg(譬如約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80大、約90mg、約100mg)的右美沙芬，或在所述值之間的任何範圍(諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等)的右美沙芬。在一些實施態樣中，該每日劑量為約20mg至40mg(譬如約35mg)的右美沙芬，以及該黏著劑包藥層包含約50mg至約70mg的右美沙芬，例如約56mg的右美沙芬。該黏著劑包藥層典型包括約30mg至約100mg(譬如約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg)的肉豆蔻酸異丙酯，或是在所述值之間的任何範圍(諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等)的肉豆蔻酸異丙

酯。該壓敏黏著劑係典型含於該黏著劑包藥層內，呈一數量約150mg至約900mg，譬如約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約300-500mg、350-450mg或約300-550mg等。在一些實施態樣中，該結晶抑制劑較佳係含於該黏著劑包藥層內，呈一數量約30mg至約100mg，譬如約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等。雖然黏著劑包藥層的成分係描述於絕對量的範圍內，但應理解的是在一些實施態樣中該成分於本文所述之黏著劑包藥層內可具有相對應的重量百分比。該右美沙芬及肉豆蔻酸異丙酯係典型分散(譬如均質分散)於該壓敏黏著劑內。在一些實施態樣中，該右美沙芬及肉豆蔻酸異丙酯係與該壓敏黏著劑均質地混合。在一些實施態樣中，該黏著劑包藥層係一均質混合物。該壓敏黏著劑係典型為一丙烯酸酯黏著劑，諸如聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之Duro-Tak 87-2287黏著劑及相似物。該結晶抑制劑係典型為一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置具有約30cm²至約100cm²的活性表面積，譬如約30cm²、約40cm²、約50cm²、約60cm²、約70cm²、約80cm²、約90cm²、約100cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60cm²、約60-80cm²等。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置具有約50-70mg的右美沙芬及約60-80cm²的活性表面積，諸如約70cm²。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置具有約56mg的右美沙芬及約70cm²的活性表面積。

【0126】 當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時，本文之經皮輸送裝置典型具有至少約200ug/cm²/天的右美沙芬通量，諸如約200ug/cm²/天、約300ug/cm²/天、約400ug/cm²/天、約500ug/cm²/天、約600ug/cm²/天、約700ug/cm²/天、約

800ug/cm²/天、約1000ug/cm²/天或在所述值之間的任何範圍，諸如約200-800ug/cm²/天、約300-800ug/cm²/天、約400-800ug/cm²/天、約500-800ug/cm²/天等。在一些實施態樣中，本文之經皮輸送裝置包含一乙烯吡咯啉酮聚合物於該黏著劑包藥層內，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如約10重量%)，諸如一乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物，而且該經皮輸送裝置當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時典型地具有例如約400-800ug/cm²/天或約500-800ug/cm²/天的一右美沙芬通量。

【0127】 在一些較佳實施態樣中，本文之方法的特徵可在於具有高經皮生體可用率(即經輸送的右美沙芬除以該貼片中起始的右美沙芬)。舉例而言，如實施例4B所示，在一示例性貼片內起始(即施用前)的右美沙芬量(含有Plasdone K29/32)為約56mg，而將該示例性貼片施用至該個體歷時24小時則輸送了約32.4mg至約41.1mg的右美沙芬至該個體，因此來自貼片的經皮生體可用率為約58%(32.4/56)至約73%(41.1/56)。如此高百分比的輸送成為可能的原因，一部分是出自未預期的發現：連續高通量的右美沙芬可能藉由本文之經皮貼片達成。在本文之方法的一些實施態樣中，該經皮輸送裝置或貼片(譬如本文所述者)係一天一次施用至該個體，並且該經皮輸送裝置或貼片中右美沙芬的殘留量(即該裝置或貼片於佩戴約24小時後移除)係低於該經皮輸送裝置或貼片內之起始右美沙芬量的50%(譬如小於40%)。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置或貼片係一天施用一次，而右美沙芬輸送至該個體的百分比係該經皮輸送裝置或貼片內之起始右美沙芬量的約50%至約80%。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置或貼片係一次施用超過一天，譬如1.5天、2天、3天或一週一次，以及該經皮輸送裝置或貼片中右美沙芬的殘留量小於輸送至該個體的所欲每日劑量，例如小於90%(譬如小於80%或小於60%)。在一些實施態樣中，該經皮輸送裝置或貼片係1.5天、2天、3天或一週施用一次，以及輸送至該個體的右美沙芬之百分比為該經皮輸送

裝置或貼片內之起始右美沙芬量的約60%至約90%。典型地，該經皮輸送裝置或貼片包含一黏著劑包藥層，其包含(1)右美沙芬，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)的量；(2)聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物，呈一數量約65重量%至約85重量%(譬如本文所述者，諸如約70重量%)；(3)肉豆蔻酸異丙酯，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)；以及(4)乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物，呈一數量約6重量%至約12重量%(譬如本文所述者，諸如約10重量%)。針對每天一次的給藥方案，該經皮輸送裝置或貼片典型地包含約30mg至約100mg的右美沙芬並具有約30cm²至約100cm²的貼片大小。

【0128】 在一些實施態樣中，本文之方法的特徵亦可在於一獨特的活體內藥物動力學(PK)曲線，如本文所述。如實施例一節中更詳細地顯示，施用一示例性貼片至人類個體每天一次，提供了一治療有效血漿濃度持續一段時間。具有本文所述之新穎PK曲線之對本文所述疾病或障礙的治療，本身即為本揭露內容的新穎特徵。此等獨特的PK曲線提供許多優點，其包括但不限於：更準確的給藥、更低的給藥頻率、奎寧定及/或較高暴露(譬如C_{max})之右美沙芬相關副作用的潛在性降低、減少藥丸負擔，以及較佳的患者順應性。

【0129】 本文之方法的一些實施態樣係針對本文所述之新穎的PK曲線。如習於此藝者會理解的，雖然本揭露內容主要聚焦於右美沙芬之經皮輸送，但凡繞過首渡代謝並輸送(諸如連續或實質上連續輸送)右美沙芬至該個體的其他輸送途徑係能達到相似的PK曲線。因此，本揭露內容亦特別深入思量此等輸送右美沙芬之方法，對此例如可包括靜脈內投予、皮下投予、肌肉內投予或者經由一貯藏庫投予右美沙芬。

【0130】 在一些實施態樣中，本揭露內容提供一種治療在一有需要之一個體內之一神經疾病或神經障礙(譬如本文所述之彼等的任一者諸如PBA)的方法，該方法包含以一天一次至一週一次的給藥頻率施用一經皮貼片至該個體，其中該經皮貼片包含約15mg至約700mg(譬如約15mg、約30mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約15-100mg、約30-100mg、約30-75mg或約150-500mg等)的右美沙芬，以及其中該施用導致在該個體內呈穩態之一右美沙芬治療有效血漿濃度。在一些實施態樣中，該經皮貼片包含約30mg至約100mg的右美沙芬。在一些實施態樣中，給藥頻率為一天一次。

【0131】 在一些實施態樣中，該方法之特徵在於藉由施用該經皮貼片所產生的PK曲線。舉例而言，在一些實施態樣中，本揭露內容提供一種治療在一有需要之一個體內之一神經疾病或神經障礙(譬如本文所述之彼等的任一者諸如PBA)的方法，該方法包含施用一含有約30mg至約100mg之右美沙芬的經皮貼片至該個體，較佳為每天一次，以輸送一每日劑量約15mg至約50mg的右美沙芬，以及該施用導致該個體內之藥物動力學曲線，其特徵如下列一或多者：

a) 在第7天或穩態階段下之一 $AUC_{0-24, DXM}$ ，係介於約180h*ng/mL至約2000h*ng/mL之間，例如約200h*ng/mL至約600h*ng/mL或約300h*ng/mL至約500h*ng/mL之間；

b) 在第7天或穩態階段下之一 $C_{Avg, DXM}$ ，係介於約8ng/mL至約100ng/mL之間，譬如約10ng/mL至約20ng/mL之間，諸如約15ng/mL；

c) 在第7天或穩態階段下之一 $C_{min, DXM}$ ，係介於約6ng/mL至約65ng/mL之間，譬如約6ng/mL至約20ng/mL之間；

d) 在第7天或穩態階段下之一 $C_{max, DXM}$ ，係於約8ng/mL至約90ng/mL之間，譬如約10ng/mL至約30ng/mL之間；

e)在第7天或穩態階段下針對右美沙芬之一波動程度 $[(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{avg}}]$ ，其係介於約0.18至約0.8之間，譬如約0.18至約0.8之間，諸如約0.3至約0.5之間；

f)在第7天或穩態階段下針對右美沙芬之一擺幅 $[(C_{\max}-C_{\min})/C_{\min}]$ ，其係介於約0.2至約1.35之間，譬如約0.3至約1之間，諸如約0.4至0.7之間；

g) $AUC_{0-24, \text{DXM}}$ 於穩態階段下對 $AUC_{0-24, \text{DXM}, \text{D1}}$ 的一比率，係約1.5至約5，譬如約1.5至約3，諸如約1.5-2.5；

h)在穩態階段下之 $AUC_{0-24, \text{DXM}}$ 對 $AUC_{0-24, \text{DOR}}$ 的一比率，係約12至約35；

i)在穩態階段下之 $C_{\max, \text{DXM}}$ 對 $C_{\max, \text{DOR}}$ 的一比率，係約12至約35；以及

j)在穩態階段下之 $C_{\text{Avg}, \text{DXM}}$ 對 $C_{\text{Avg}, \text{DOR}}$ 的一比率，係約12至約35。

應瞭解的是右啡烷(Dor)濃度及相關參數係基於游離的右美沙芬，即未結合者。在一些實施態樣中，該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於a)在第7天或穩態階段下之一 $AUC_{0-24, \text{DXM}}$ ，係約200h*ng/mL至約600h*ng/mL；b)在第7天或穩態階段下之一 $C_{\text{Avg}, \text{DXM}}$ ，係約10ng/mL至約20ng/mL，諸如約15ng/mL；c) 在第7天或穩態階段下之一 $C_{\min, \text{DXM}}$ ，係介於約6ng/mL至約20ng/mL；及/或d)在第7天或穩態階段下之一 $C_{\max, \text{DXM}}$ ，係介於約10ng/mL至約30ng/mL。此等右美沙芬暴露之位準可具有優勢。如實施例4B所示，在一天口服投予兩次Nuedexta[®]錠後於第7天或穩態下，右美沙芬血漿濃度係遠高於以上所述者。因此，預期本文之方法會至少提供一低減的副作用發生率，所述副作用與高暴露度(譬如 $C_{\max}$ ，AUC等)之右美沙芬相關聯。在一些實施態樣中，該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於e)在第7天或穩態階段針對右美沙芬之一波動程度 $[(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{avg}}]$ ，係介於約0.18至約1之間；及/或f)在第7天或穩態階段針對右美沙芬之一擺幅 $[(C_{\max}-C_{\min})/C_{\min}]$ ，係介於約0.3至約1之間。在一些實施態樣中，該施用導致該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於g)在穩態階段下之 $AUC_{0-24, \text{DXM}}$ 對 $AUC_{0-24, \text{DXM}, \text{D1}}$ 的一比率，係約1.5至約3。在一

些實施態樣中，該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於h)在穩態階段下之AUC₀₋₂₄, DXM 對AUC₀₋₂₄, DOR的一比率，係約12至約35；i)在穩態階段下之C_{max}, DXM對C_{max}, DOR的一比率，係約12至約35；及/或j)在穩態階段下之C_{Avg}, DXM 對C_{Avg}, DOR的一比率，係約12至約35。典型地，針對該經皮貼片除了第一劑以外的每次施用，右美沙芬之給藥前血漿濃度係不低於前一劑所觀測到之平均濃度(C_{Avg}, DXM)的約20%，例如第二劑的給藥前濃度不低於第一劑所觀測到之平均濃度的約20%。在一些實施態樣中，右美沙芬之累積因子係在約1至約5的範圍內，譬如約1.2至約3，其中該個體為一迅速代謝者或一超迅速代謝者。在一些實施態樣中，該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於k)於一迅速代謝者或迅速代謝者中在穩態階段之一右美沙芬半衰期，係介於約11至約29小時之間，譬如約11至約24小時，諸如約17小時；及/或l)於一迅速代謝者或迅速代謝者中在最後一劑量已達穩態階段後之一表觀一級末端處置速率常數(λ_z)，其係約0.018h⁻¹至約0.065h⁻¹之間，譬如約0.020h⁻¹至約0.06h⁻¹。以上本文所述之PK曲線係適合用來治療各種神經疾病或神經障礙。在一些實施態樣中，該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。在一些實施態樣中，該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應。在一些實施態樣中，該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。可用來提供該PK曲線的適合貼片係包括本文所述之彼等的任一者(譬如發明內容章節中[18]至[35]所示者)。習於此藝者可鑒於本揭露內容之教示來選擇或設計適當貼片以供達成本文所述PK曲線。舉例而言，藉由選擇具有適當之右美沙芬通量率及每日劑量的貼片，諸如與實施例4B所示示例性貼片相似者，習於此藝者可達成本文所述的PK曲線。

【0132】 在一些實施態樣中，本文之方法可對治療特定個體特別有用及有

優勢。具有神經障礙的患者通常具有多重的合併症及/或正在以眾多其他藥物治療。舉例而言，針對PBA進行的臨床試驗(對照或非對照)係基於亦患有肌肉萎縮性側索硬化症(ALS)、多發性硬化症(MS)及各種其他潛在神經病況(包括中風及創傷性腦損傷)之患者群。因此，患有PBA的患者典型亦正以其他藥物療法治療，諸如用來治療ALS、MS、中風及創傷性腦損傷等的藥物等。因此，Nuedexta[®]錠的使用、或作為相似策略之CYP2D6抑制劑的使用，在提高右美沙芬血漿濃度上是有極限的，且可能造成此等患者的各種限制及藥物與藥物間的交互作用。一些該等副作用或受CYP2D6抑制劑影響的藥物，係描述於Nuedexta[®]的處方資訊(2019年六月版本)中，其內容係以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，Nuedexta[®]的處方資訊描述以下禁忌：1)有奎寧定、奎寧或美爾奎寧誘發之血小板減少症、肝炎、或者諸如骨髓細胞減少或類狼瘡症候群等其他過敏性反應之病史的患者；2)已知對右美沙芬過敏的患者；3)與MAOI一起使用或在停止MAOI的14天內使用。在停止NUEDEXTA後等待14天再開始MAOI；4)延長的QT間隔、先天性長QT症候群、提示有多型性心室心搏過速的病史、或心臟衰竭；5)在未植入心律調節器下的完全房室(AV)傳導阻斷，或完全AV傳導阻斷之高風險患者；以及6)伴隨使用會延長QT間隔且藉CYP2D6代謝的藥物(譬如硫利達井(thioridazine)或哌迷清(pimozide))。Nuedexta[®]之處方資訊亦描述各種警告及注意事項，其包括a)血小板減少症或其他過敏反應；b)肝炎；c)QT延長；d)左心室肥大(LVH)或左心室功能障礙(LVD)；e)CYP2D6受質；f)暈眩；g)血清素症候群；及h)奎寧定之抗膽鹼效應。許多此等禁忌、警告及注意事項係與奎寧定相關聯。舉例而言，Nuedexta[®]之處方資訊描述「奎寧定可引起免疫所介導之血小板減少症，其可能是嚴重或致命的」；「奎寧定亦與涉及多發性關節炎的類狼瘡症候群相關聯」；「其他關聯症包括皮疹、支氣管痙攣、淋巴結腫大、溶血性貧血、血管炎、眼色素層炎、血管性水腫、顆粒性白血球缺乏症、乾燥症候群、肌痛、

血中骨骼肌酶濃度的升高及肺炎」；「在接受奎寧定之患者中曾報導罹患肝炎，包括肉芽腫性肝炎」；奎寧定亦可能造成「母體藥物之累積及/或活性代謝物之形成失敗可能會降低與NUEDEXTA併用之藥物的安全性及/或功效，其係由CYP2D6所代謝」；「NUEDEXTA過量可能會導致在暴露奎寧定下發生潛在致命性的心律不整，包括多型性心室心搏過速」。NUEDEXTA治療可能會有慢性奎寧定毒性。另外，各種藥物可對奎寧定之藥理作用有影響，諸如CYP3A4抑制劑、P醣蛋白阻斷劑、直接對QTc有影響或其本身為心律不整藥物、與利尿劑相關聯之低血鉀或與中度低鉀濃度，其可限制NUEDEXTA的用途。因為奎寧定抑制CYP2D6，所以對CYP2D6受質而言各種藥物與藥物間的交互作用係亦可能的，該CYP2D6受質諸如去甲丙咪咩、帕羅西汀。如Nuedexta[®]之處方資訊所描述，「在前驅藥的作用係由CYP2D6產生之代謝物所介導的情況下(例如可待因與氫可酮，其鎮痛及鎮咳作用分別由嗎啡與二氫嗎啡酮介導而產生)，可能無法達成在NUEDEXTA存在下所欲的臨床益處，其係來自於奎寧定介導之CYP2D6抑制作用」。奎寧定亦為p醣蛋白之一抑制劑，其可顯著影響藥物的血漿濃度，該藥物為p醣蛋白受質，諸如毛地黃(digoxine)。總而言之，因為與奎寧定相關聯的各種潛在副作用，所以存在未滿足的醫療需求，至少針對在具有一或多個與奎寧定或一般CYP2D6抑制劑相關聯之限制及/或副作用的患者群體中的PBA治療。

【0133】 本文所述之經皮輸送途徑並不需要使用奎寧定或其他CYP2D6抑制劑，且因此可有利地使用來治療患者，並無與奎寧定或CYP2D6抑制劑相關聯的限制。舉例而言，在一些實施態樣中，本文之方法可治療對奎寧定(或廣泛來說對CYP2D6抑制劑)敏感或不耐受的個體。在一些實施態樣中，該個體可對CYP2D6抑制劑敏感或不耐受。在一些實施態樣中，該個體可對奎寧定敏感或不耐受。在一些實施態樣中，該個體具有與奎寧定相關聯的一或多個副作用。在

一些實施態樣中，該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受一CYP2D6抑制劑影響。在一些實施態樣中，該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受奎寧定影響。在一些實施態樣中，該個體被共同投予可影響奎寧定之藥理作用的藥物，諸如CYP3A4抑制劑(譬如阿扎那韋(atazanavir)、克拉黴素、克瀉滿(indinavir)、艾妥可那唑、酮康唑、奈法唑酮(nefazodone)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、泰利黴素(telithromycin)、安普那韋(amprenavir)、阿瑞匹坦(aprepitant)、迪太贊(diltiazem)、紅黴素、氟康那唑、福沙那韋(fosamprenavir)、葡萄柚汁，及唯律脈必利(verapamil))。在一些實施態樣中，該個體可進一步以選擇性血清素再吸收抑制劑(諸如氟西汀(floxetine))、三環抗抑鬱劑(諸如氯米帕明(clomipramine)與伊米帕明(imipramine))，及/或單胺氧化酶抑制劑(MAOI)治療。

【0134】另外，因本文所述之經皮輸送途徑不需要使用奎寧定或其他CYP2D6抑制劑，故無論有無先判定該個體是否為右美沙芬之慢速代謝者、中等代謝者或迅速代謝者，皆可便利地投予本文之經皮輸送裝置或調配物以經皮輸送右美沙芬至一個體。在慢速代謝者中，奎寧定或其他CYP2D6抑制劑的添加並不預期會對右美沙芬之血漿暴露有顯著的影響，但此等添加仍會使該個體暴露於與奎寧定或其他CYP2D6抑制劑相關聯的潛在副作用。本文所述之經皮輸送方法不會遭受此等缺點。在一些實施態樣中，本文之方法可在未先判定該個體是否為右美沙芬之慢速代謝者、中等代謝者或迅速代謝者的情況下治療一個體。在一些實施態樣中，本文之方法可治療一個體，其為一迅速代謝者。在一些實施態樣中，本文之方法可治療一個體，其為一慢速代謝者。在一些實施態樣中，本文之方法亦可包含判定一個體是否為右美沙芬之慢速代謝者、中等代謝者或迅速代謝者，以及投予適當每日劑量的右美沙芬至該個體。舉例而言，在一些實施態樣中，該每日劑量可經調整以使得該經皮輸送導致該個體內之一治療有

效血漿濃度的右美沙芬。在一些實施態樣中，該每日劑量可經調整以使得該經皮輸送導致本文所述之任一PK曲線(譬如發明內容章節中[46]至[62]所示者)。舉例而言，在一些實施態樣中，本揭露內容提供一種治療在一有需要之個體內一神經疾病或障礙(譬如本文所述之彼等的任一者)的方法，該方法包含(a)以一天一次至一週一次的給藥頻率施用一第一經皮貼片(譬如發明內容一節中[18]至[35]所示者)至該個體以輸送一第一每日劑量(典型為約15mg至約50mg)的右美沙芬至該個體；(b)判定該施用是否導致本文所揭露之藥物動力學曲線中的任一者(譬如發明內容一節中[46]至[62]所示者)；及可選地(c)將該第一每日劑量調高或調低，以使得該施用導致本文所揭露之藥物動力學曲線(譬如發明內容章節中[46]至[62]所示者)中之一或多者。適合的經皮貼片及給藥方案包括本文所述之彼等的任一者。

【0135】如本文所論述，本文之方法預期會至少產生一低減的副作用發生率，所述副作用係與高暴露(譬如 C_{max} ，AUC等)之右美沙芬相關聯。因此，在一些實施態樣中，本文之方法亦可有利地使用來治療一個體，該個體具有一或多個與右美沙芬之高暴露(譬如 C_{max} ，AUC等)相關聯的副作用。

【0136】本文之方法可與其他藥物治療組合使用。舉例而言，在一些實施態樣中，該方法可進一步包含投予一抗抑鬱劑至該個體。在一些實施態樣中，該抗抑鬱劑係安非他酮、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，以及其等之組合。在一些實施態樣中，該方法可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：氮氯地平、一辣椒素類物質(譬如辣椒素或其酯)、一鴉片促效劑(譬如 μ 鴉片類止痛劑(譬如特拉嗎竇))、一腺苷能促效劑、3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)酚、加巴噴丁，及其藥學上可接受之鹽。典型地，本文之方法並不投予奎寧定至該個體。然而，在一些實施態樣中，亦可投予奎寧定。此等額外的製劑可同時或

依序地投予。另外，此等額外的製劑可經由相同或不同途徑投予。舉例而言，在一些實施態樣中，該額外的製劑可經皮或口服投予。然而，在一些實施態樣中，該額外的製劑亦可與於相同的經皮輸送裝置內的右美沙芬組合。

定義

【0137】 當使用於本文中，修飾與本發明相關之量的術語「約」意指數量上的變化，其會透過例如下述而發生：透過例行性測試及處理；透過在此等測試及處理中無意的誤差；透過本發明所用之成分/材料於製造、來源或純度上的差異；類似者。當使用於本文中，「約」一具體數值亦包括該具體數值，例如約10%包括10%。無論是否由術語「約」修飾，請求項包括所記載之量的等效物。在一實施態樣中，術語「約」意指在所報出之數值的20%以內。

【0138】 當使用於本文中，術語「累積藥物滲透量」意指在一給定時間期間每平方公分所滲透的藥物總量。除非從上下文顯見另有所指，否則在一給定時間下(譬如於投予後24小時)的「累積藥物滲透量」意指從時間0(即投予之時)至該給定時間的每平方公分所滲透之藥物總量。除非從上下文顯見另有所指，否則「累積藥物滲透量」意指依據本文所述方法所量測及/或計算出的算術平均值。當未指定時，術語「平均值」於本文中使用时亦指算術平均值，除非與本領域的普遍做法相矛盾。

【0139】 當使用於本文中，術語「通量」意指每單位時間每單位面積藥物滲透皮膚的量。除非從上下文顯見另有所指，否則「通量」意指依據本文所述方法所量測及/或計算出的算術平均值。典型的通量單位為每天或每小時每平方公分毫克。每天的右美沙芬通量於本文中使用时應理解為依據本文所述方法量測及/或計算出之施用後24小時的累積右美沙芬滲透量的算術平均值。

【0140】 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量測者。一種量測通量的方式係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，並量測在特定時間限制內有多少藥物會滲透過皮膚。習於此藝者會理解在一些情況中，當使用不同屍體來源量測時，活體外通量的絕對值可有幾倍的差異。當使用於本文中，在特別提及為藉由使用人類屍體皮膚之活體外方法來量測時，通量率應理解為依據實施例2中所述的方法所量測者。舉例而言，可以使用實施例2測試的貼片作為參考貼片，該參考貼片於依據實施例2之方法測試時，應產出如實施例2觀察到的相同通量，並在於習於此藝者普遍可接受的實驗誤差範圍內。儘管活體外方法使用從屍體獲得的人類表皮膜，而非使用人類志願者來量測穿過皮膚的藥物通量，但習於此藝者普遍接受：經適當設計與執行的活體外測試結果可用來預估或預測活體內測試結果並具有合理的可靠性。

【0141】 當使用於本文中，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」、「治療(treatment)」及類似語意指消除、降低或改善疾病或病況，及/或與之相關的症狀。儘管沒有排除，但是治療疾病或病況不需要完全消除疾病、病況，或相關聯的症狀。

【0142】 術語「治療有效量」於本文中使用时，意指一治療劑(譬如右美沙芬)的量，其足以導致一障礙或病況(譬如PBA)之一或多種症狀的改善，或者預防一障礙或病況的出現或進展，或使該障礙或病況消退或治癒。

【0143】 術語「個體」(於本文中或稱為「患者」)於本文中使用时，意指一動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類，其已是治療、觀察或實驗的對象。

【0144】 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依據此等經皮輸送裝置正常如何施用或投予至譬如人類個體的皮膚。

示例性實施態樣

【0145】 示例性實施態樣A1-55

以下顯示非限制性且示例性實施態樣A1-55：

1.一種經皮輸送裝置，其包含：

a.包含一黏著劑之一黏著層，其可選地包含分散於該黏著劑內並呈一數量為該黏著層之約2重量%至約12重量%的右美沙芬；及可選地

b.一貯藏層，其包含呈一數量為該貯藏層之至少10重量%(譬如約20重量%至約60重量%)的右美沙芬。

2.如實施態樣A1之經皮輸送裝置，其中該經皮輸送裝置係經構形以經皮輸送約2mg/天至約50mg/天的右美沙芬至一使用者。

3.如實施態樣A1或2之經皮輸送裝置，其中該經皮輸送裝置係經構形以經皮輸送約5mg/天至約50mg/天(譬如約5mg/天、約10mg/天、約20mg/天、約30mg/天、約40mg/天、約50mg/天或在所述值之間的任何範圍)的右美沙芬至一使用者歷時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)。

4.如實施態樣A1-3中任一者之經皮輸送裝置，其具有約0.5mg/cm²至約8mg/cm²之總右美沙芬裝載。

5.如實施態樣A1-4中任一者之經皮輸送裝置，其具有約2mg/cm²至約6mg/cm²(譬如約2mg/cm²、約3mg/cm²、約4mg/cm²、約5mg/cm²、約6mg/cm²或在所述值之間的任何範圍)之總右美沙芬裝載。

6.如實施態樣A1-5中任一者之經皮輸送裝置，其具有約5cm²至約200cm²的活性表面積。

7.如實施態樣A1-6中任一者之經皮輸送裝置，其具有約10cm²至約150cm²的活性表面積。

8.如實施態樣A1-7中任一者之經皮輸送裝置，其具有約30cm²至約100cm²(譬如約30cm²、約40cm²、約50cm²、約60cm²、約70cm²、約80cm²、約90cm²、約100cm²或在所述值之間的任何範圍)的活性表面積。

9.如實施態樣A1-8中任一者之經皮輸送裝置，其中該黏著層包含右美沙芬，呈一數量為該黏著層之約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)。

10.如實施態樣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.如實施態樣A10之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係選自於肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸酯、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.如實施態樣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約2重量%至約15重量%的量存在。

13.如實施態樣A10-12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約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

14. 如實施態樣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.如實施態樣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)、Kollidon(譬如Kollidon 30 LP、Kollidon 90或Kollidon VA64)、二氧化矽、二氧化鈦及其等之組合。

16.如實施態樣A14或15之經皮輸送裝置，其中該製劑係以該黏著層的約1重量%至約20重量%的量存在。

17.如實施態樣A14-16中任一者之經皮輸送裝置，其中該製劑係以該貯藏層

的約2重量%至約20重量%(譬如約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%或在所述值之間的任何範圍), 例如約2重量%至約6重量%(譬如, 約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

18.如實施態樣A1-17中任一者之經皮輸送裝置, 其中該黏著劑包括一壓敏黏著劑。

19.如實施態樣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, 聚丙烯酸酯乙酸乙酯共聚物, 如本文中所述之具有非酸性羥基官能基者, 諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物)或其等之一組合。

20.如實施態樣A18或19之經皮輸送裝置, 其中該壓敏黏著劑係以該黏著層之約50重量%至約90重量%的量存在。

21.如實施態樣A18-20中任一者之經皮輸送裝置, 其中該壓敏黏著劑係以該黏著層之約60重量%至約85重量%(譬如約60重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

22.如實施態樣A1-21中任一者之經皮輸送裝置, 其中該黏著層能夠附著於一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.如實施態樣A1-22中任一者之經皮輸送裝置, 其中該黏著層為約0.1mil至約10mils厚(譬如約0.5mil至約10mils、約1mil至10mils)。

24.如實施態樣A1-23中任一者之經皮輸送裝置, 其中該貯藏層包含右美沙芬, 其呈一數量為該貯藏層之約30重量%至約50重量%(譬如約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%或在所述值之間的任何範圍)。

25.如實施態樣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.如實施態樣A25之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係選自於肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸酯、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.如實施態樣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約2重量%至約15重量%的量存在。

28.如實施態樣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約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

29.如實施態樣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.如實施態樣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)、Kollidon(譬如Kollidon 30 LP、Kollidon 90或Kollidon VA64)、二氧化矽、二氧化鈦及其等之組合。

31.如實施態樣A29或30之經皮輸送裝置，其中該製劑係以該貯藏層的約1重量%至約20重量%的量存在。

32.如實施態樣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約2重量%至約20重量%(譬如約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%或在所述值之間的任何範圍)，例如約2重量%至約6重量%(譬如，約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

33.如實施態樣A1-32中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯藏層包含右美沙

芬，其分散(譬如均質分散)於一壓敏黏著劑內。

34.如實施態樣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，聚丙烯酸酯乙酸乙酯共聚物，如本文中所述之具有非酸性羥基官能基的彼等者，諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物)或其等之一組合。

35.如實施態樣A33或34之經皮輸送裝置，其中該壓敏黏著劑係以該貯藏層之約20重量%至約80重量%的量存在。

36.如實施態樣A33-35中任一者之經皮輸送裝置，其中該壓敏黏著劑係以該貯藏層之約20重量%至約65重量%(譬如約20重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約50重量%、約60重量%、約65重量%或在所述值之間的任何範圍)的量存在。

37.如實施態樣A1-36中任一者之經皮輸送裝置，其中該貯藏層為約0.1 mil至約10 mils厚(譬如，約0.5 mil至約10 mils、約1 mil至10 mils)。

38.如實施態樣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。

39.一種投予右美沙芬至一有需要之個體的方法，該方法包含施用實施態樣A1-38、C1-21及發明內容章節中[18]至[35]所示者中之任一經皮輸送裝置/貼片於該個體，或者該方法包含施用一經皮輸送裝置於該個體，該經皮輸送裝置包含一黏著層，其具有與實施例中之調配物A、B、C1、C2、C3、D0、D1、D2或E1相同或實質上相同之成分。

40.如實施態樣A39之方法，其中該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

41.如實施態樣A39或40的方法，其中該個體係特徵在於一迅速代謝者。

42.如實施態樣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.如實施態樣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、癲癇障礙及頭痛。

44.如實施態樣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.如實施態樣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、普里昂蛋白相關疾病、小腦性失調症、脊髓小腦性失調症(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或路格裡克氏病)、多發性硬化(MS)、多重系統萎縮、Shy-Drager症候群、皮質基底核退化、進行性核上性麻痺、威爾森氏症、門克斯症、腎上腺腦白質病、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、夏馬杜三氏病(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、Guillain-Barré症候群，以及痙攣性截癱。

46.如實施態樣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(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之組合。

47.如實施態樣A39-46中任一者之方法，其進一步包含投予一抗抑鬱劑至該

個體。

48.如實施態樣A47之方法，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，以及其等之組合。

49.如實施態樣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.如實施態樣A39-46中任一者的方法，其中該個體沒有投予CYP2D6抑制劑。

51.如實施態樣A39-46中任一者的方法，其中該個體沒有投予奎寧定。

52.如實施態樣A39-46中任一者之方法，其中該個體沒有投予下列任一者：去甲丙咪吩、帕羅西汀、硫利達吩、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.如實施態樣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、一辣椒素類物質(譬如辣椒素或其酯)、一鴉片促效劑(譬如 μ 鴉片類止痛劑(譬如特拉嗎竇))、一腺苷能促效劑、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.如實施態樣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，並譬如歷時高達7天或更多天的期間，或歷時至少7天或任何所欲時間期間。

55.如實施態樣A39-53中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置係以一週一次或一週2、3、4、5或6次施用。

【0146】 示例性實施態樣B1-26

以下顯示非限制性且示例性實施態樣B1-26：

1.一種投予右美沙芬至一有需要之人類個體的方法，該方法包含施用一含右美沙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天右美沙芬之平均 $C_{\max}$ 為至少約3ng/ml(譬如約3ng/ml至約12ng/ml)；
 - b.於施用後第1天右美沙芬之平均 AUC_{0-24} 為至少約40ng*h/ml(譬如約40ng*h/ml至約150ng*h/ml)；
 - c.於施用後第1天右美沙芬之平均 C_{24h}/C_{12h} 比率為不多於約1.5(譬如約1至約1.5)；
 - d.於施用後第1天右美沙芬之平均 C_{24h}/C_{6h} 比率為至少約1.2(譬如約1.5至約2.5)；
 - e.於施用後第1天右美沙芬之平均 C_{24h}/C_{18h} 比率為約0.85至約1.3；
 - f.於施用後第1天右啡烷之平均 $C_{\max}$ 為不多於2ng/ml(譬如不多於2ng/ml、不多於1ng/ml，或不多於0.5ng/ml)；
 - g.於施用後第1天右啡烷之平均 AUC_{0-24} 為不多於10ng*h/ml(譬如不多於10ng*h/ml或不多於5ng*h/ml)；
 - h.於施用後第1天右美沙芬之平均 $C_{\max}$ 對右啡烷 $C_{\max}$ 的比率為至少約5(譬如至少約10、至少約15、至少約20)；且
 - i.於施用後第1天平均右美沙芬 AUC_{0-24} 對右啡烷 AUC_{0-24} 的比率為至少約5(譬如至少約10、至少約15、至少約20或至少約25)。
- 2.如實施態樣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.如實施態樣B1或2之方法，其中該人類個體係特徵在於一迅速代謝者。
 - 4.如實施態樣B1-3中任一項之方法，其中該施用導致施用後第1天量測時之右美沙芬的平均 $C_{\max}$ 為下述之至少約30%(譬如約30%至約80%)：口服投予一20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次所觀察到者。
 - 5.如實施態樣B1-4中任一項之方法，其中該施用導致施用後第1天量測時右美沙芬之平均 AUC_{0-24} 為下述之至少約30%(譬如約30%至約80%)：口服投予一

20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次所觀察到者。

6.如實施態樣B1-5中任一項之方法，其中在該施用導致在施用後第1天量測時右啡烷之平均 C_{max} 為不高於下述之約50%(譬如約10%至約30%)：口服投予一20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次所觀察到者。

7.如實施態樣B1-6中任一項之方法，其中在該施用導致在施用後第1天量測時右啡烷之平均 AUC_{0-24} 為不高於下述之約50%(譬如約10%至約30%)：口服投予一20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次所觀察到者。

8.如實施態樣B1-7中任一者之方法，其中該個體罹患假性延髓效應、抑鬱症(譬如重度抑鬱症或難治型抑鬱症)、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。

9.如實施態樣B1-8中任一者之方法，其包含施用該經皮輸送裝置一天一次歷時高達七天的時間期間、或至少7天或任何所欲時間期間，其中該施用係於該人類個體內導致下列藥物動力學曲線之一或兩者：

a.於施用後第7天右美沙芬之平均 C_{max} 為至少約8ng/ml(譬如約8ng/ml至約20ng/ml)；以及

b.於施用後第7天右啡烷之平均 C_{max} 為不多於2ng/ml(譬如譬如不多於2ng/ml、不多於1ng/ml或不多於0.5ng/ml)。

10. 如實施態樣B1-9中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置包含約5mg至約100mg的右美沙芬。

11.一種投予右美沙芬至一有需要之人類個體的方法，該方法包含施用一含右美沙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天右美沙芬之平均 C_{max} 為至少約3ng/ml(譬如約3ng/ml至約12ng/ml)；

b.於施用後第1天右美沙芬之平均 AUC_{0-24} 為至少約 $40ng \cdot h/ml$ (譬如約 $40ng \cdot h/ml$ 至約 $150ng \cdot h/ml$)；

c.於施用後第1天右美沙芬之平均 C_{24h}/C_{12h} 比率為不多於約1.5(譬如約1至約1.5)；

d.於施用後第1天右美沙芬之平均 C_{24h}/C_{6h} 比率為至少約1.2(譬如約1.5至約2.5)；

e.於施用後第1天右美沙芬之平均 C_{24h}/C_{18h} 比率為約0.85至約1.3；

f.於施用後第1天右啡烷之平均 C_{max} 為不多於 $2ng/ml$ (譬如不多於 $2ng/ml$ 、不多於 $1ng/ml$ ，或不多於 $0.5ng/ml$)；

g.於施用後第1天右啡烷之平均 AUC_{0-24} 為不多於 $10ng \cdot h/ml$ (譬如不多於 $10ng \cdot h/ml$ 或不多於 $5ng \cdot h/ml$)；

h.於施用後第1天右美沙芬之平均 C_{max} 對右啡烷 C_{max} 的比率為至少約5(譬如至少約10、至少約15、至少約20)；且

i.於施用後第1天平均右美沙芬 AUC_{0-24} 對右啡烷 AUC_{0-24} 的比率為至少約5(譬如至少約10、至少約15、至少約20或至少約25)。

12.如實施態樣B11之方法，其中該施用進一步導致於該人類個體內下列藥物動力學曲線之一或兩者：

a.於施用後第7天右美沙芬之平均 C_{max} 為至少約 $8ng/ml$ (譬如約 $8ng/ml$ 至約 $20ng/ml$)；以及

b.於施用後第7天右啡烷之平均 C_{max} 為不多於 $2ng/ml$ (譬如譬如不多於 $2ng/ml$ 、不多於 $1ng/ml$ 或不多於 $0.5ng/ml$)。

13.如實施態樣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.如實施態樣B11-13中任一者的方法，其中該人類個體係特徵在於一迅速

代謝者。

15.如實施態樣B11-14中任一項之方法，其中該施用導致施用後第7天量測時之右美沙芬的平均 C_{max} 為下述之至少約30%(譬如約30%至約80%)：口服投予一20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次歷時7天所觀察到者。

16.如實施態樣B11-15中任一項之方法，其中該施用導致施用後第7天量測時之右美沙芬的 AUC_{0-24} 為下述之至少約30%(譬如約30%至約80%)：口服投予一20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次歷時7天所觀察到者。

17.如實施態樣B11-16中任一項之方法，其中在該施用導致在施用後第7天量測時右啡烷之平均 C_{max} 為不高於下述之約50%(譬如約10%至約30%)：口服投予一20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次歷時7天所觀察到者。

18.如實施態樣B11-17中任一項之方法，其中在該施用導致在施用後第7天量測時右啡烷之平均 AUC_{0-24} 為不高於下述之約50%(譬如約10%至約30%)：口服投予一20mg右美沙芬與10mg奎寧定之組合至該人類個體一天兩次歷時7天所觀察到者。

19.如實施態樣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. 如實施態樣B11-19中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置包含約50mg至約700mg的右美沙芬。

21.一種治療在一有需要之個體內一疾病或障礙的方法，該方法包含投予一含右美沙芬的經皮輸送裝置至該個體的皮膚每天一次，其中該施用導致實施態樣B1、B3-7及B9中所述的一或多個藥物動力學曲線，其中該疾病或障礙係本文所述之彼等的任一者。

22.如實施態樣B21之方法，其中該疾病或障礙為一神經疾病或神經障礙，譬如假性延髓效應。

23.一種治療在一有需要之個體內之一疾病或障礙的方法，該方法包含投予一含右美沙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，其中該施用導致實施態樣B11-12及B15-18中所述的一或多個藥物動力學曲線，其中該疾病或障礙係本文所述之彼等的任一者。

24.如實施態樣21之方法，其中該疾病或障礙為一神經疾病或神經障礙，譬如假性延髓效應。

25.如實施態樣B1-24中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置係選自於實施態樣A1-38、C1-21中任一者之經皮輸送裝置，以及發明內容章節中[18]至[35]所示者。

26.如實施態樣B1-24中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置包含一黏著層，其具有與實施例中之調配物A、B、C1、C2、C3、D0、D1、D2或E1相同或實質上相同的成份。

【0147】 示例性實施態樣C1-32

以下顯示非限制性且示例性實施態樣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美沙芬，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對聚矽氧黏著劑之重量比在從約20:1至約1:20的範圍內。

2.如實施態樣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係在從約10:1至約1:10的範圍內(譬如約10:1、約4:1、約1:1、約1:4或在所述值之間的任何範圍)。

3.如實施態樣C1或2之經皮輸送裝置，其係經構形以於使用人類屍體皮膚進行活體外測試時在施用後24小時提供至少約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ (譬如約 $200\text{ug}/\text{cm}^2$ 至約 $2000\text{ug}/\text{cm}^2$)之平均累積右美沙芬滲透量。

4.如實施態樣C1-3之經皮輸送裝置，其係經構形以於使用人類屍體皮膚進行活體外測試時，在施用後8小時至24小時提供至少約 $5\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ (譬如約 $5\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 至約 $20\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 、約 $10\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$ 至約 $18\text{ug}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)之平均右美沙芬平均通量。

5.如實施態樣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，其係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後24小時的平均累積右美沙芬滲透量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)。

6.如實施態樣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，其係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後8小時至24小時的平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)。

7.如實施態樣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，其係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後4小時至8小時的平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約2倍(譬如約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍或在所述值之間的任何範圍)。

8.如實施態樣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，其係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後0小時至4小時的平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方

面等效的一經皮輸送裝置者至少約5倍(譬如約5倍、約8倍、約10倍、約20倍或在所述值之間的任何範圍)。

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

10.如實施態樣C9之經皮輸送裝置，其係經構形以每天提供至少約200ug/cm²(譬如約200ug/cm²至約2000ug/cm²)的右美沙芬至一使用者。

11.如實施態樣C1-10中任一者之經皮輸送裝置，其具有約5cm²至約200cm²的大小。

12.如實施態樣C1-11中任一者之經皮輸送裝置，其具有約10cm²至約100cm²的大小。

13.一種經皮輸送裝置，其包含：

一黏著層，其包含分散於一黏著劑內之右美沙芬，

其中該黏著層包含一皮膚滲透增強劑，其係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後24小時的平均累積右美沙芬滲透量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)。

14.如實施態樣C13之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後8小時至24小時之平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)。

15.如實施態樣C13或14之經皮輸送裝置，其中該皮膚滲透增強劑係呈一數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後4小時至8小時的平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸

送裝置者至少約2倍(譬如約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍或在所述值之間的任何範圍)。

16.如實施態樣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數量以在使用人類屍體皮膚進行活體外測試時提供一施用後0小時至4小時的平均右美沙芬平均通量，其高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約5倍(譬如約5倍、約8倍、約10倍、約20倍或在所述值之間的任何範圍)。

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

18.如實施態樣C17之經皮輸送裝置，其係經構形以每天提供至少約200ug/cm²(譬如約200ug/cm²至約2000ug/cm²)的右美沙芬至一使用者。

19.如實施態樣C13-18中任一者之經皮輸送裝置，其具有約5cm²至約200cm²的大小。

20.如實施態樣C13-19中任一者之經皮輸送裝置，其具有約10cm²至約100cm²的大小。

21.如實施態樣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肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸酯、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。

22.一種投予右美沙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之皮膚，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一黏著劑內的右美沙芬以及一皮膚滲透增強劑，其中該皮膚滲透增強劑係呈一數量，以使得該施用導致一施用後24小時的平均累積右美沙芬滲透量高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)。

23.如實施態樣22之方法，其中該皮膚滲透增強劑係呈一數量，以使得該施用導致一施用後8小時至24小時的平均累積右美沙芬滲透量高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約 25%(譬如約25%、約50%、約100%、約150%、約200%或在所述值之間的任何範圍)。

24.如實施態樣C22或23之方法，其中該皮膚滲透增強劑係呈一數量，以使得該施用導致一施用後4小時至8小時的平均右美沙芬平均通量高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約2倍(譬如約3倍、約4倍、約5倍、約8倍、約10倍或在所述值之間的任何範圍)。

25.如實施態樣C22-24中任一者之方法，其中該皮膚滲透增強劑係呈一數量，以使得該施用導致一施用後從0小時至4小時的平均右美沙芬平均通量高於無該皮膚滲透增強劑但在其他方面等效的一經皮輸送裝置者至少約5倍(譬如約5倍、約8倍、約10倍、約20倍或在所述值之間的任何範圍)。

26.如實施態樣C22-25中任一者之方法，其中該經皮輸送裝置係一天施用一次歷時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.如實施態樣C26之方法，其每天經皮輸送至少約200ug/cm²(譬如約200ug/cm²至約2000ug/cm²)的右美沙芬至該個體。

28.如實施態樣C22-27中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置具有約5cm²至約200cm²的大小。

29.如實施態樣C22-28中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置具有約10cm²至約100cm²的大小。

30.如實施態樣C22-29中任一項之方法，其中該皮膚滲透增強劑係選自於肉豆蔻酸異丙酯、油醇油酸酯、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。

31.一種投予右美沙芬至一有需要之個體的方法，該方法包含施用一經皮輸

送裝置至該個體之皮膚，其中該經皮輸送裝置係經構形以具有一通量特徵，使得該施用會經皮輸送約2mg/天至約50mg/天的右美沙芬至該個體。

32.如實施態樣C31之方法，其中該經皮輸送裝置係經構形以具有一通量特徵，使得該施用經皮輸送約5mg/天至約50mg/天(譬如約5mg/天、約10mg/天、約20mg/天、約30mg/天、約40mg/天、約50mg/天或在所述值之間的任何範圍)的右美沙芬至該個體歷時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)。

實施例

實施例1. 右美沙芬經皮貼片之製備

【0148】此實施例顯示製備右美沙芬黏著劑包藥層貼片的一個程序。右美沙芬鹼通常為可在市面上購得。替代地，右美沙芬鹼可藉由將右美沙芬氫溴酸鹽轉化成游離鹼來製備，例如使用1:1莫耳比例的NaOH進行。

【0149】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10g的乙酸乙酯，接著2.5g的DXM。使摻合物混合以溶解DXM。混合時，在其中添加丙烯酸PSA、50g的DuroTak 87-2287(漢高黏著劑)，其具有50.5%的固體。將批次內容物混合30分鐘或直到內容物呈均質為止。接著將所得濕式溶液使用10mils的澆鑄施用器澆鑄至釋放襯墊(耐恒公司)上。鑄件於80°C之強制通風烘箱內乾燥10 min。乾燥後，乾燥的鑄件經層壓至一貼片背襯膜，Scotchpak 1012(3M藥物輸送系統)。將貼片模切成30cm²的形狀。形成的經皮貼片具有2.5mils之厚度的黏著劑基質(每貼片約180mg重之黏著劑基質)，以及含有9% DXM。HPLC分析確認一貼片含有約16mg的DXM。該貼片具有良好的皮膚附著力且緊緊地附著於皮膚上超過48小時。將貼片模切以固定於Franz槽供皮膚滲透研究。於25°C歷時6個月並未在貼片上觀察到結晶，顯示經皮貼片調配物有良好的安定性。

【0150】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10g的乙酸乙酯，接著2.5g的DXM。使摻合物混合以溶解DXM。混合時，在其中添加聚矽氧PSA、50g的Bio-PSA DC7-4502(Dow Corning)，其具有60.0%的固體。將批次內容物混合30分鐘或直到內容物呈均質為止。將所得濕式溶液係使用15mils的澆鑄施用器澆鑄至經塗覆氟聚合物之釋放襯墊(3M's 1022)上。鑄件於80°C之強制通風烘箱內乾燥10 min。乾燥後，乾燥的鑄件經層壓至一貼片背襯膜，Scotchpak 1012(3M藥物輸送系統)。將貼片模切成30cm²的形狀。所得經皮貼片具有3.5mils之厚度的黏著劑基質。該貼片具有良好的皮膚附著力且緊緊地附著於皮膚上超過48小時。將貼片模切以固定於Franz槽供皮膚滲透研究。於25°C歷時6個月並未在貼片上觀察到結晶，顯示經皮貼片調配物有良好的安定性。

【0151】調配物C之製備，其使用無皮膚滲透增強劑的丙烯酸酯與聚矽氧黏著劑之混合物，且右美沙芬濃度保持為9%。遵循類似上述之程序，製備三種調配物(調配物C1-C3)，分別具有比例為54/46、18/82及9/91之聚矽氧/丙烯酸PSA的摻合物。

【0152】調配物D之製備，遵循類似上述之程序，亦製備出具有各種數量之滲透增強劑的調配物。**調配物D1**含有呈一數量為7.7%之肉豆蔻酸異丙酯；**調配物D2**含有呈一數量為10%之肉豆蔻酸異丙酯。作為對照組，亦製備了**調配物D0**，其不含肉豆蔻酸異丙酯。

【0153】 下表1總結以上所製備之不同調配物的成分，以重量百分比計。(表內的百分比意指乾重。)

表1

調配物編號	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
總計	100	100	100	100	100	100	100	100

【0154】 **調配物E**，遵循類似上述之程序，亦製備出具有結晶抑制劑之調配物。**調配物E1**含有(以乾重百分比計)約10%的右美沙芬鹼、約10%的肉豆蔻酸異丙酯、約70%的聚丙烯酸酯黏著劑(DuroTak 387-2287)及結晶抑制劑Plasdone K-29/32(聚乙烯吡咯烷酮)。將該等成分與異丙醇摻合以形成均質溶液。此濕式調配物具有下列成分：約63.1%的聚丙烯酸酯黏著劑(DuroTak 387-2287，具有約50%的固體含量)、約4.5%的Plasdone K-29/32(聚乙烯吡咯烷酮)、約4.5%的肉豆蔻酸異丙酯、約4.5%的右美沙芬鹼，以及約23.4%的異丙醇。將此濕式調配物澆鑄至釋放襯墊(3 Mil PET 8310，經塗覆聚矽氧之聚酯膜)上然後乾燥。乾燥的鑄件接著經層壓至一貼片背襯膜，Scotchpak 9733 PET膜。將貼片模切成所欲的大小。在一個實施例中，此調配物係使用來製備經皮貼片，例如具有約56mg的右美沙芬鹼及約70cm²的大小的貼片。

實施例2. 經皮通量測試

【0155】 藉由Franz擴散槽方法、使用人類屍體皮膚測試來自貼片之右美沙芬的經皮通量。

【0156】 實施例1製備的貼片調配物**A**、**B**及**C**係使用於皮膚滲透研究，其使用以下操作程序：

- Franz槽總成-Logan儀器(6槽單元)
- 每一槽有12mL體積、1.5cm直徑孔
- 受體介質為磷酸鹽緩衝溶液(PBS)pH7.4
- 槽溫度維持在37°C
- 取樣方法：取1.5mL用於HPLC分析，將槽清空並置換成新鮮介質
- 取樣時間點：4、8、12、24及48小時
- 使用屍體的皮膚，獲自New York Fire Fighters Skin Bank。皮膚編號MM07116、白、年齡為58歲、男性、皮膚位置：左後腿。

- 介質的分析方法：基於HPLC。

【0157】 調配物A與B的研究結果係呈現於下表1中(亦可參見圖1)。進行皮膚滲透實驗高達48小時(2天)。呈現的數值為每cm²累積的DXM滲透量(即µg/cm²)。

表2

調配物	A	B
小時數	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

【0158】 調配物C1-C3的研究結果係呈現於下表3中(亦可參見圖2)。進行皮膚滲透實驗高達7天。呈現的數值為每cm²累積的DXM滲透量(即µg/cm²)。

表3

調配物	C1	C2	C3
天/ Sil：丙烯酸 比率	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3A. 具有滲透增強劑之右美沙芬經皮貼片

【0159】 調配物D0-D2亦經測試其等之活體外皮膚通量特徵，其遵循實施例2中所述相同的操作程序。該結果示於表4A中(亦可參見圖3A)。

表4A.

調配物	D0	D1	D2
IPM%	0	7.7	10.0
24-h通量， mg/cm2	141.3	240.0	334.6

【0160】 結果清楚顯示增高的IPM濃度(高達10%)，顯著提升DXM之皮膚滲透。

實施例3B. 具有Plasdone(PVP)之右美沙芬經皮貼片

【0161】 調配物E1亦經測試其等之活體外皮膚通量特徵，其使用經取皮刀分離的人類屍體皮膚。

設備：垂直擴散槽

皮膚類型：人類屍體皮膚(經取皮刀分離的)

劑量面積：1.767cm²(1cm直徑開口供擴散槽用)

擴散槽體積：12mL

受體介質：磷酸鹽緩衝生理食鹽水pH 7.4

介質溫度：37°C ± 1.0°C

取樣間隔：4、8、24及48小時

取樣體積：1.5-2.0mL

【0162】 遵循實施例2中所述的操作程序來測試調配物E1的滲透性。報出在每單位面積(即µg/cm²)、各種時間點(自每個細胞中滲透藥物的濃度計算)進入受體隔室之藥物的滲透。

【0163】 結果示於表4B中(亦可參見圖3B)。

表4B. 右美沙芬貼片於Franz槽的活體外滲透

時間點(小時)	平均DXM滲透量(µg/cm2)
4	119.6
8	250.5
24	681.0
48	1062.4

【0164】出乎意料觀察到的是，Plasdone的添加會顯著提高右美沙芬之活體外滲透。根據實施例3A，在沒有Plasdone的情況下相同調配物僅達到約334 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的24小時通量。因此，包含Plasdone使右美沙芬之活體外24小時累積滲透量超過兩倍。對新製備的貼片進行兩種研究。亦在活體內研究中觀察到此滲透量的增強，參見實施例4。

實施例4. 活體內藥物動力學研究

實施例4A. 單劑藥物動力學研究

【0165】此實施例係關於一開放標記、隨機、兩種治療、兩種期間、兩種序列交叉研究，其係對處於禁食狀態的16位健康成年男性及女性個體進行，用以評估測試的右美沙芬貼片 15mg/24hr相對於NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊20mg/10mg(Avanir Pharmaceuticals股份有限公司)的相對生體可用率。在此研究中的16位個體均進行基因型分型以判定CYP2D6基因型。所有16位個體均特徵在於右美沙芬之迅速代謝者。參見譬如Treduec A.L.D. *et al.* *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, Article 305(2018年4月)。

【0166】此研究中量測右美沙芬及右啡烷(右美沙芬的一個代謝物)兩者之藥物動力學曲線。

【0167】於該研究的一個期間中，於過夜禁食至少10小時後將一個(1)右美沙芬貼片(具有35mgDXM的45 cm^2 貼片)施用於健康個體的左上臂外側歷時24小時，該右美沙芬貼片為一黏著劑包藥層(DIA層)貼片，該DIA層含有約80重量%的黏著劑(Duro-Tak 87-2287)、約10重量%的右美沙芬鹼及約10重量%的滲透增強劑肉豆蔻酸異丙酯，該貼片係經設計以經皮輸送約15mg/24 hr。於另一研究期間中，在過夜禁食至少10小時後(第0小時)，每12小時(0及12小時)投予單一NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊(20mg/10mg)(於24小時期間達到40mg/20mg的總劑量)。

【0168】 在NUEDEXTA®治療方面，該個體僅在第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序列的隨機計畫表。在每一研究期間中，在給藥前及在研究藥物給藥(第0小時)後96小時內之時段採集血液樣本。在每一研究期間中個體從給藥(第0小時)前至少10小時直到第36小時之血液樣本收集後均被限制在臨床機構，並返回臨床機構進行第48、72及96小時的血液樣本收集。劑量之間的時間隔(第0小時)為至少10天。

【0169】 右美沙芬及其活性代謝物右啡烷的血漿濃度係藉由經完整驗證的分析程序來量測。進行使用了平均生體相等性方法論的統計分析，以評估測試調配物相對於僅有右美沙芬與右啡烷之參考物的生體可用率。

【0170】 此研究係基於NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊已知的藥物動力學、針對右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽膠囊的FDA指引草案，及用於進行禁食狀態下生體可用率/生體相等性研究及附著力研究之普遍接受的標準來設計。

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)。

【0171】 該研究亦設計用來最小化潛在可能影響此研究結果的藥物與藥物間交互作用。舉例而言，對攝取譬如MAO抑制劑、三環類抗抑鬱藥、SSRI、涉及TdP或心律不整的藥物、CYP3A4之誘導劑或抑制劑，或CYP2D6等藥物的個體進行篩選及監控。

藥物動力學結果

【0172】 於此等時間點(相對於給藥分鐘)收集血液樣本：給藥前(第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(*返回採樣)。接著處理樣本並使用經驗證的分析方法來分析右美沙芬及右啡烷兩者的濃度。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。

【0173】 表5A-5D顯示來自此研究的結果。表5A及5C分別顯示口服投予 Neudextra(參考物)一天兩次的個體內之右美沙芬及右啡烷的血漿濃度。表5B及 5D分別顯示以右美沙芬貼片治療24小時的個體內之右美沙芬及右啡烷的血漿濃度。

【0174】 表5A.以Nuedexta治療之個體內的右美沙芬PK曲線

Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-t/ AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (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	-

【0175】 表5B.以DXM貼片治療之個體內的右美沙芬PK曲線

Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-t/ AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Kel (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	-	-

【0176】 表5C.以Nuedexta治療之個體內的右啡烷PK曲線

Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-t/ AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (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	-

【0177】 表5D.以DXM貼片治療之個體內的右啡烷PK曲線

Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-t/ AUC 0-∞	AUC 0-∞	AUC 0-t (h·ng/mL)	AUC 0-24	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Kel (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	-	-

【0178】 根據此研究，亦非預期地發現到，針對以DXM貼片治療的個體，就貼片治療所觀察到的DXM對DRP之AUC₀₋₂₄、AUC_{0-t}及C_{max}的比率係顯著高於Nuedexta治療所觀察到的相應比率。舉例而言，該貼片治療所觀察到的DXM對DRP之平均AUC₀₋₂₄比率係接近Nuedexta治療所觀察到的3X(24.54:9.03)，參見下表6。

【0179】 表6. 貼片Nuedexta治療之PK曲線的比較

Nuedexta 治療						貼片治療				
Sub.	Per.	Seq.	AUC 0-t (DXM/DRP)	AUC 0-24 (DXM/DRP)	Cmax (DXM/DRP)	Per.	Seq.	AUC 0-t (DXM/DRP)	AUC 0-24 (DXM/DRP)	Cmax (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%

【0180】 圖4A及4B顯示從0-96小時之右美沙芬及右啡烷濃度的圖。

實施例4B. 多劑藥物動力學研究

【0181】 此實施例係關於一開放標籤、隨機、多劑、兩種治療、兩種期間、兩種序列交叉研究，其係對20位健康成年男性及女性個體進行，用以評估一測試右美沙芬貼片相對於NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊的生體可用率，該測試右美沙芬貼片係35mg/24 hr(每24小時施用/替換(如適用)1x貼片從第1天到第7天[於第8天早晨移除最後的貼片]歷時7天(7劑))，而該NUEDEXTA®膠囊係20mg/10mg(Avanir Pharmaceuticals股份有限公司；每12小時投予1x膠囊從第1天到第7天歷時7天[14劑]並在一24小時期間達40mg/20mg之每日總劑量)。該測試右美沙芬貼片具有根據調配物E1之黏著劑包藥層。該測試右美沙芬貼片各個包括約56mg的右美沙芬鹼、約392mg的Duro-Tak聚丙烯酸酯(Duro-Tak 387-2287)黏著劑、約56mg的Plasdone K-29/32，以及約56mg的肉豆蔻酸異丙酯，並具有約70cm²的大小。

【0182】 此研究中量測右美沙芬及右啡烷兩者。

【0183】 在該研究的一期間中，個體接受治療A：1x測試右美沙芬貼片，35mg/24hr，每24小時於指定施用位置施用/替換(如適用)自第1天至第7天(第8天早晨移除最後的貼片)持續7天(7劑)。第1天第0小時劑量係於至少10小時之過夜禁食後投予；後續劑量則於至少6小時的禁食後投予。血液樣本的收集係於每次貼片施用前、於第1天及第7天貼片施用後24小時內以及於第7天貼片移除後72小時內的多個時段。

【0184】 在另一研究期間中，該個體接受治療B：每12小時投予1x 20mg/10mg NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊從第1天到第7天歷時7天(14劑)(總每日劑量為40mg/20mg，其等效於在一24小時期間達到29.31mg的右美沙芬鹼)。第1天第0小時劑量係於至少10小時之過夜禁食後投予；後續劑量則於至少4小時的禁食後投予。血液樣本的收集係於第1天第0小時劑量

前、第1天最初12小時給藥間隔內之多個時段、在第5天與第6天早晨(第0小時)及晚間(第12小時)劑量前、在第7天早晨(第0小時)劑量前、在第7天兩次12小時給藥間隔內(即在第7天早晨劑量後24小時)之多個時段。

【0185】 在每一研究期間，個體係於第1天第0小時給藥前至少10小時直至第7天第0小時給藥後至少36小時(即在第1天第0小時給藥後180小時)被限制於臨床機構。接受治療A的個體返回臨床機構進行第48、72及96小時血液樣本收集。第I期間之最後一次劑量與第II期間之第一次劑量之間的間隔為16天。

【0186】 右美沙芬及其活性代謝物右啡烷(未結合)的血漿濃度係藉由經完整驗證的分析程序來量測。執行使用了變異數分析(ANOVA)方法論的統計分析，以評估該測試調配物相對於該參考物之第7天的生體可用率，其係於歷時7天投予兩種產物後。

【0187】 貼片施用的位置係於個體之上外臂、前胸或上背部。在施用之後24小時(± 5 分鐘)移除貼片。

藥物動力學樣本收集

【0188】 治療A：於第1天，在貼片施用前第0小時及貼片施用後第1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、18.0、20.0、22.0及23.0小時，於60分鐘內將7mL靜脈血收集至冷凍K3EDTA真空採血管中。於第2天，在貼片施用之前收集給藥前樣本。此樣本等效於第1天施用後24.0小時樣本。於第3天至第6天，在每次貼片施用前收集給藥前樣本。於第7天，在貼片施用前5分鐘內收集給藥前樣本(第0小時)，並在給藥後第1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、18.0、20.0、22.0、23.0、24.0(在貼片移除前5分鐘內)、24.5、25.0、26.0、28.0、30.0、32.0、36.0、48.0*、72.0*及96.0*小時(*返回採樣)進行。†在緊臨每次給藥前收集樣本，視需要允許-5分鐘的偏差以順應給藥行為。

【0189】 治療B：於第1天，在第0小時的早晨給藥前60分鐘內以及給藥後第1.0、2.0、3.0、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、7.0、8.0、10.0及12.0小時，將7mL靜脈血收集至冷凍K3EDTA真空採血管中。於第5天及第6天，在每次劑量投予之前(於第5天及第6天的第0與12小時之投予)收集給藥前樣本。於第7天，在給藥前5分鐘內收集給藥前樣本，並於給藥後第1.0、2.0、3.0、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、8.0、12.0、13.0、14.0、15.0、16.0、17.0、18.0、20.0及24.0小時進行。†在緊臨每次給藥前收集樣本，視需要允許-5分鐘的偏差以順應給藥行為。

【0190】 所有時間皆相對於給藥分鐘。在收集之後，處理並分析樣本。使用SAS®9.4或更高版本執行藥物動力學及統計服務以供所有的藥物動力學及統計計算。

【0191】 以下的藥物動力學參數係就每一個體以及測試與參考物的每一分析物來決定：

AUC_{0-12,D1}：在治療B之第一劑後，於第1天從時間零(0)至早晨12小時給藥間隔結束的血漿濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-24,D1}：在治療A之第一劑後，於第1天從時間零(0)至24小時給藥間隔結束的血漿濃度-時間曲線下面積

AUC_{0-12,D7}：治療B於第7天從時間零(0)至早晨12小時給藥間隔結束的血漿濃度時間曲線下面積

AUC_{0-24,D7}：治療A於第7天從時間零(0)至24小時給藥間隔結束的血漿濃度時間曲線下面積；及治療B從早晨(第0小時)劑量至晚間12小時給藥間隔結束的兩次12小時給藥間隔內24小時的血漿濃度時間曲線下面積

AF_{治療A}：針對治療A的治療A累積因子(AUC_{0-24,D7}除以AUC_{0-24,D1})。

AF_{治療B}：針對治療B的治療B累積因子(AUC_{0-12,D7}除以AUC_{0-12,D1})。

$C_{avg,D7}$ ：於第7天觀察到的平均血漿濃度，其計算為 $AUC_{0-24,D7}/24$ 小時

$C_{max,D1}$ ：治療A之24小時給藥間隔內及治療B之最初12小時給藥間隔內的第1天觀察到之血漿濃度最大值

$C_{max,D7}$ ：第7天觀察到之血漿濃度最大值

$C_{min,D7}$ ：第7天觀察到之血漿濃度最小值

$C_{pre,Dx}$ ：第1至7天所觀察到之早晨及晚間給藥前血漿濃度，其中就治療A而言 $x=1$ 至7，就治療B而言 $x=1M、5M、5E、6M、6E、7M、7E$ ($M=$ 早晨及 $E=$ 晚間)

$C_{12,D1}$ ：治療B於第1天最初12小時給藥間隔結束時所觀察到的給藥前血漿濃度

$C_{24,D7}$ ：在最後一次給藥間隔結束時所觀察到血漿濃度(即就治療A而言為第7天貼片施用後24小時，就治療B而言為第7天晚間12小時給藥後12小時，其係於第7天早晨0小時給藥後24小時)

波動：計算為 $[(C_{max,D7}-C_{min,D7})/C_{avg,D7}]$ 。 $C_{max,D7}$ 及 $C_{min,D7}$ 可能在治療B的第7天處於不同的給藥間隔。

擺幅：計算為 $[(C_{max,D7}-C_{min,D7})/C_{min,D7}]$ 。 $C_{max,D7}$ 及 $C_{min,D7}$ 可能在治療B的第7天處於不同的給藥間隔。

$T_{max,D1}$ ：於第1天達到所觀察到之血漿濃度最大值的時間，就治療A而言為24小時給藥間隔內，就治療B而言為最初12小時給藥間隔內

$T_{max,D7}$ ：於第7天達到所觀察到之血漿濃度最大值的時間

$\lambda_{z,D7}$ ：於第7天最後給藥後的表觀一級末端處置速率常數(僅用於治療A)

$t_{1/2,D7}$ ：於第7天最後給藥後的表觀一級末端處置半衰期(僅用於治療A)

MR_{Dx} 代謝比率，其就治療A表示為第1天(MR_{D1})與第7天(MR_{D7})右美沙芬 AUC_{0-24} 對右啡烷 AUC_{0-24} 的比率，就治療B表示為第1天(MR_{D1})與第7天(MR_{D7})右

美沙芬AUC₀₋₁₂對右啡烷AUC₀₋₁₂的比率；MR_{D7}/MR_{D1}的比率係定名為MR_{D7/D1}

CL_{TD}為治療A第7天之右美沙芬的表觀經皮清除率(CL_{TD}=CL/F=劑量/AUC_{0-24,D7}，其中劑量=35mg)

CL_O為治療B第7天之右美沙芬的表觀口服清除率(CL_O=CL/F=劑量/AUC_{0-12,D7}，其中劑量=14.66mg；以及=劑量/AUC_{0-24,D7}，其中劑量=2 x 14.66mg)

【0192】表7(右美沙芬)與表8(右啡烷)顯示總結了藥物動力學參數之算術平均數(未經轉換)的表格。表9(右美沙芬)及表10(右啡烷)提供基於ANOVA(經ln轉換的)之幾何平均數、幾何平均數的比率，及其等相關聯之90%信賴區間以及個體內CV(ISCV%)值。表11(右美沙芬)及表12(右啡烷)提供藉由Helmert對比進行之穩態評估分析結果。

【0193】針對治療A(測試A，貼片)，自第一次施用貼片，右美沙芬的平均血漿濃度在最初16小時期間攀升，在此時點濃度係維持於接近10990pg/mL之平均C_{max,D1}(中位數T_{max,D1}：18.0小時)，並具有最小濃度波動直到該貼片於施用後24小時移除。就大部分個體而言，於施用後10-14小時濃度會達到平台區，且濃度在第3天穩定並於隨後4天內維持相對恆定，其係由下述表明：針對實現穩態而藉由Helmert對比法就該時間期間內之給藥前濃度進行評估，其中從第3天起算，早晨給藥前右美沙芬濃度的Helmert對比最小平方幾何平均(LSGM)比率係>90%(第3天相對於第4-7天的對比p=0.0941)。於第7天，在最後貼片的24小時施用期間內，右美沙芬(平均波動：0.41)及右啡烷(平均波動：0.43)的濃度存在小波動，且在中位數T_{max,D7}為11.9小時處達到17866pg/mL的平均右美沙芬濃度峰值。兩種分析物從第1天至第7天的AUC累積因子相似，其中右美沙芬為2.1及右啡烷為2.5。於第8天移除貼片後，右美沙芬及右啡烷的濃度下降，平均末端半衰期分別為17及18小時。

【0194】 針對治療B(參考B，NUEDEXTA®膠囊)，第1天右美沙芬的平均血漿暴露峰值(9691pg/mL)係與測試A(10990pg/mL)相似。然而，就參考B而言，藉由奎寧定來抑制右美沙芬代謝成右啡烷的抑制程度，在第7天較第1天更為突出，其係由下述表明：較高的右美沙芬平均累積因子8.5，與低了許多的右啡烷平均累積因子1.9，以及與第1天相比，在第7天右美沙芬對右啡烷的代謝AUC₀₋₁₂比率大約高了5倍(即MR_{D7}/MR_{D1}幾何平均數=4.81；參見表9)；在C_{max}方面，使用第1天及第7天資料觀察到相似的結果。

【0195】 奎寧定之最大抑制作用到第7天穩定，其係由下述表明：早晨0-12小時給藥間隔(27.0L/hr)及早晚聯合給藥間隔0-24小時(26.8L/hr)之平均CL_o值的相似性；以及穩態分析，從該分析看來第6天已達到理論穩態的至少90%，其係基於第6天早晨給藥前右美沙芬濃度(C_{pre,D6M})相對於第7天之濃度(C_{pre,D7M}與C_{24,D7})的LSGM 比率為93.3%。三種Helmert對比之p值的統計顯著性高(p<0.001；參見表11)，其暗示第7天未達穩態；然而，ANOVA中的低殘差變異性增加了偵測Helmert對比方式中小差異(<10%)之間統計顯著差異的可能性。

【0196】 於第7天CL_o(參考B幾何平均數：25.8L/h)較CL_{TD}(測試A幾何平均數：113.9L/h)低了將近4.4倍。該測試及參考物在多劑特徵上的此一差異，導致於第7天之24小時期間內，測試A的右美沙芬生體可用率相對於參考B低了大約75%，LSGM測試對參考比率(A/B)就C_{max,D7}為25.56%、就C_{24,D7}為27.60%而就AUC_{0-24,D7}為26.89%。測試A所有20位個體除了一位之外係於第7天具有較低的右美沙芬濃度；此個體於測試A第1天及第7天具有最高的右美沙芬濃度，並且如基因分析所確認為一慢速的CYP2D6代謝者。

【0197】 代謝基因型分型的結果顯示，有一位個體在基因上係一慢速的CYP2D6代謝者。其他個體係特徵在於迅速代謝者(N=3)、異型組合迅速代謝者

(N=13)或中等代謝者(N=3)。

【0198】 表7.未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右美沙芬(N=20位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數 ±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
AUC _{0-12,D1} (h·pg/mL)	治療 B	20	74749.8783 ± 28549.6993 (38.1936)	35030.6866	74799.3242	135180.7672
AUC _{0-12,D7} (h·pg/mL)	治療 B	20	590311.6966 ± 167524.0182 (28.3789)	337053.3026	579940.9683	850897.8813
AUC _{0-24,D1} (h·pg/mL)	治療 A	20	173497.4718 ± 90219.2496 (52.0003)	41103.5929	149302.7639	497616.1227
AUC _{0-24,D7} (h·pg/mL)	治療 A	20	362124.6113 ± 334768.3153 (92.4456)	191630.3303	272209.9582	1750394.8187
	治療 B	20	1191241.9002 ± 345537.0485 (29.0065)	679265.4702	1174568.9794	1697903.5327
AF	治療 A	20	2.0759 ± 0.8105 (39.0434)	1.2809	1.8501	4.7188
	治療 B	20	8.5144 ± 2.3855 (28.0173)	4.0805	8.0371	12.8133
C _{avg,D7} (pg/mL)	治療 A	20	15088.5255 ± 13948.6798 (92.4456)	7984.5971	11342.0816	72933.1174
	治療 B	20	49635.0792 ± 14397.3770 (29.0065)	28302.7279	48940.3741	70745.9805
C _{max,D1} (pg/mL)	治療 A	20	10989.9847 ± 5795.5719 (52.7350)	4263.3660	8944.8775	32944.0210
	治療 B	20	9690.5274 ± 3424.3085 (35.3367)	4724.6210	10662.7945	15917.7240

【0199】 表7(續)。未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右美沙芬(N=20位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數 ±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
C _{max,D7} (pg/mL)	治療 A	20	17865.6858 ± 15775.7763 (88.3021)	9213.3210	13138.7760	82812.8870
	治療 B	20	61700.5645 ± 16511.9569 (26.7614)	39193.8300	60308.4300	90147.9910
C _{min,D7} (pg/mL)	治療 A	20	12092.4403 ± 12276.9695 (101.5260)	6037.2890	8726.7595	62889.5040
	治療 B	20	40394.4418 ± 12376.7894 (30.6398)	22151.4030	39598.4405	57874.7400
C _{pre,D1} (pg/mL)	治療 A	20	14.0873 ± 34.4580 (244.6031)	0.0000	0.0000	139.5630

	治療 B	20	28.7087 ± 91.2132 (317.7196)	0.0000	0.0000	356.8110
C _{12,D1} (pg/mL)	治療 B	20	5080.4012 ± 2678.3464 (52.7192)	1604.0240	4292.3540	12433.7990
C _{pre,D2} (pg/mL)	治療 A	20	9360.1350 ± 5320.0443 (56.8373)	4263.3660	7891.7970	29614.3410
C _{pre,D3} (pg/mL)	治療 A	20	12648.9563 ± 10242.0583 (80.9716)	3347.2760	9770.9730	53932.5140
C _{pre,D4} (pg/mL)	治療 A	20	12869.1112 ± 10762.8614 (83.6333)	6764.8410	9846.3280	56888.4080
C _{pre,D5} (pg/mL)	治療 A	20	14582.1165 ± 12594.6677 (86.3706)	7976.5680	11578.1740	66568.9520
	治療 B	20	35200.2017 ± 10467.5805 (29.7373)	20315.0190	33427.2925	51317.7370

【0200】 表7(續)。未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右美沙芬(N=20

位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
C _{pre,D5E} (pg/mL)	治療 B	20	37782.7440 ± 12377.1998 (32.7589)	20525.3120	36752.3675	56851.8030
C _{pre,D6} (pg/mL)	治療 A	20	14725.1713 ± 14099.0198 (95.7477)	7078.7980	12319.7660	72959.1750
	治療 B	20	39428.2443 ± 12572.5958 (31.8873)	19765.4650	38317.4880	59970.8530
C _{pre,D6E} (pg/mL)	治療 B	20	42544.5810 ± 12575.2701 (29.5579)	21253.1930	41212.0725	60461.5370
C _{pre,D7} (pg/mL)	治療 A	20	13571.7371 ± 12496.0394 (92.0740)	7045.9950	9933.3260	65388.2150
	治療 B	20	40552.6744 ± 12740.3226 (31.4167)	20230.4080	41582.4950	61702.1890
C _{pre,D7E} (pg/mL)	治療 B	20	45076.5851 ± 14152.4416 (31.3964)	24386.1040	43413.8095	65578.1190
C _{24,D7} (pg/mL)	治療 A	20	13522.7628 ± 12641.2673 (93.4814)	8151.9820	10043.3315	66065.9430
	治療 B	20	43744.6516 ± 13493.9408 (30.8471)	22151.4030	43092.8670	64496.8970
波動	治療 A	20	0.4078 ± 0.1581 (38.7568)	0.1867	0.3726	0.8002
	治療 B	20	0.4443 ± 0.1106 (24.8976)	0.2554	0.4609	0.6368

【0201】 表7(續)。未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右美沙芬(N=20

位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料)	算術平均數 ±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
擺幅	治療 A	20	0.5499 ± 0.2936 (53.3999)	0.2034	0.4679	1.3450
	治療 B	20	0.5563 ± 0.1645 (29.5650)	0.2904	0.5589	0.9124
T _{max,D1} (h)	治療 A	20	17.5417 ± 4.9779 (28.3776)	8.0000	18.0000	23.9167
	治療 B	20	4.5500 ± 1.0748 (23.6227)	3.0000	4.5000	7.0000
T _{max,D7} (h)	治療 A	20	10.8717 ± 5.1636 (47.4955)	1.0000	11.9167	23.0000
	治療 B	20	9.3000 ± 5.8858 (63.2877)	3.0000	5.5000	17.0000
λ _{z,D7} (h ⁻¹)	治療 A	20	0.0449 ± 0.0122 (27.1314)	0.0144	0.0464	0.0621
T _{1/2} (h)	治療 A	20	17.3676 ± 8.4036 (48.3866)	11.1690	14.9559	48.0658
MR _{D1}	治療 A	20	19.8682 ± 31.6618 (159.3596)	5.0607	12.1729	152.8822
	治療 B	20	13.0873 ± 23.1221 (176.6763)	2.1829	6.5359	108.2501
MR _{D7}	治療 A	20	15.8084 ± 21.1703 (133.9179)	6.3042	10.3924	104.6071

【0202】 表7(續)。未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右美沙芬(N=20

位個體)。

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數 ±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
	治療 B	20	42.4546 ± 25.2430 (59.4587)	14.7134	33.4066	95.8429
MR _{D7/D1}	治療 A	20	0.9033 ± 0.2278 (25.2190)	0.5158	0.8460	1.3649
	治療 B	20	5.3972 ± 2.2694 (42.0483)	0.7879	5.0887	9.9310
CL _{TD} (L/h)第 7 天，0-24 h	治療 A	20	123.1313 ± 39.0268 (31.6953)	19.9955	128.6349	182.6433
CL _o (L/h)第 7 天，0-12 h	治療 B	20	26.9530 ± 8.0535 (29.8797)	17.2289	25.2806	43.4946
CL _o (L/h)第 7 天，0-24 h	治療 B	20	26.7942 ± 8.1175 (30.2957)	17.2684	24.9664	43.1643

【0203】 表8.未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右啡烷(N=20位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
AUC _{0-12,D1} (h·pg/mL)	治療 B	20	10941.2584 ± 5906.2185 (53.9812)	1248.7818	9246.4339	24029.6153
AUC _{0-12,D7} (h·pg/mL)	治療 B	20	17396.6525 ± 8518.8347 (48.9682)	7680.6983	16211.1306	39781.3541
AUC _{0-24,D1} (h·pg/mL)	治療 A	20	13280.0698 ± 7410.7688 (55.8037)	3254.9000	11733.1696	31956.4086
AUC _{0-24,D7} (h·pg/mL)	治療 A	20	27931.4517 ± 11707.8739 (41.9165)	14290.4910	26066.1163	54518.0798
	治療 B	20	32887.4655 ± 15491.5743 (47.1048)	14527.8758	31071.0288	73123.2921
AF	治療 A	20	2.5237 ± 1.3721 (54.3697)	1.2745	2.0847	5.2555
	治療 B	20	1.8691 ± 1.2227 (65.4185)	1.0880	1.6792	6.9441
C _{avg,D7} (pg/mL)	治療 A	20	1163.8105 ± 487.8281 (41.9165)	595.4371	1086.0882	2271.5867
	治療 B	20	1370.3111 ± 645.4823 (47.1048)	605.3282	1294.6262	3046.8038
C _{max,D1} (pg/mL)	治療 A	20	1017.9785 ± 550.3797 (54.0659)	281.4560	944.5140	2427.0950
	治療 B	20	1588.8104 ± 940.7736 (59.2125)	150.9370	1212.3480	3552.2750

【0204】 表8(續)。未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右啡烷(N=20位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數 ±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
C _{max,D7} (pg/mL)	治療 A	20	1425.5856 ± 632.6479 (44.3781)	694.9440	1265.5285	2772.0470
	治療 B	20	1785.7439 ± 902.5064 (50.5395)	746.0260	1612.7775	4092.8320
C _{min,D7} (pg/mL)	治療 A	20	918.5788 ± 398.6491 (43.3985)	483.3670	826.9405	1996.3450
	治療 B	20	1083.4733 ± 480.6176 (44.3590)	531.3370	1018.8880	2337.4100
C _{pre,D1} (pg/mL)	治療 A	20	0.7097 ± 3.1739 (447.2136)	0.0000	0.0000	14.1940
	治療 B	20	1.1518 ± 5.1510 (447.2136)	0.0000	0.0000	23.0360
C _{12,D1} (pg/mL)	治療 B	20	549.4354 ± 271.0763 (49.3372)	91.5650	467.2860	1140.8070

Cpre,D2 (pg/mL)	治療 A	20	762.7322 ± 296.8505 (38.9194)	276.6270	778.8505	1339.3210
Cpre,D3 (pg/mL)	治療 A	20	1005.6861 ± 388.0801 (38.5886)	153.1850	1006.6365	1836.9160
Cpre,D4 (pg/mL)	治療 A	20	1025.3973 ± 376.1941 (36.6876)	394.9870	1030.3735	1906.8200
Cpre,D5 (pg/mL)	治療 A	20	1218.1316 ± 430.9240 (35.3758)	513.4300	1181.7345	2154.3840
	治療 B	20	1130.5131 ± 522.2663 (46.1973)	505.2710	986.0370	2273.2350

【0205】 表8(續)。未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右啡烷(N=20位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數±SD(%CV)	Min.	中位數	Max.
C _{pre,D5E} (pg/mL)	治療 B	20	1057.0865 ± 504.1891 (47.6961)	495.6660	889.7890	2343.6300
C _{pre,D6} (pg/mL)	治療 A	20	1255.6253 ± 465.6722 (37.0869)	647.9560	1080.5655	2695.4550
	治療 B	20	1406.0663 ± 917.2849 (65.2377)	552.6460	1141.2230	4397.6500
C _{pre,D6E} (pg/mL)	治療 B	20	1213.8154 ± 615.1995 (50.6831)	528.6060	1060.4475	2836.0930
C _{pre,D7} (pg/mL)	治療 A	20	1199.3382 ± 449.4199 (37.4723)	542.8730	1135.8925	2112.5470
	治療 B	20	1430.5356 ± 759.8106 (53.1137)	554.4200	1236.5555	3384.2490
C _{pre,D7E} (pg/mL)	治療 B	20	1182.9137 ± 504.6730 (42.6635)	549.5730	1126.7590	2649.7850
C _{24,D7} (pg/mL)	治療 A	20	1027.1005 ± 424.9580 (41.3745)	503.3570	887.8505	2015.2690
	治療 B	20	1253.9823 ± 578.0895 (46.1003)	580.5010	1178.1280	2925.2220
波動	治療 A	20	0.4247 ± 0.1207 (28.4314)	0.1945	0.4281	0.6399
	治療 B	20	0.4839 ± 0.1610 (33.2648)	0.2497	0.4502	0.8369

【0206】 表8(續)。未轉換數據之藥物動力學參數的總結：右啡烷(N=20位個體)

藥物動力學參數	治療	N (#資料集)	算術平均數 ±SD(% CV)	Min.	中位數	Max.
擺幅	治療 A	20	0.5487 ± 0.1869 (34.0649)	0.2172	0.5531	0.8859
	治療 B	20	0.6203 ± 0.2589 (41.7329)	0.2917	0.5550	1.2505
T _{max,D1} (h)	治療 A	20	17.1375 ± 4.9158 (28.6847)	8.0000	16.0000	23.9167
	治療 B	20	4.0250 ± 0.8347 (20.7377)	3.0000	4.5000	5.5000
T _{max,D7} (h)	治療 A	20	8.2592 ± 5.5422 (67.1039)	1.0000	8.0000	22.0000
	治療 B	20	4.9000 ± 5.1951 (106.0233)	2.0000	3.0000	24.0000
λ _{z,D7} (h ⁻¹)	治療 A	20	0.0403 ± 0.0089 (22.1030)	0.0248	0.0402	0.0576
T _{1/2} (h)	治療 A	20	18.0794 ± 4.4110 (24.3976)	12.0342	17.2724	27.9121

【0207】 表9.基於血漿右美沙芬濃度的相對生體可用率結果之總結

參數	Trt	LS 幾何平均數	對比 (#個體)	LSGM 比率 (%)	90% 信賴區間(%)	ISCV(%)	P 值 期間	P 值 序列
C _{max,D7} (pg/mL)	A	15234	A vs B (n=20)	25.56	20.39-32.04	43.0	0.7646	0.3200
	B	59600						
C _{24,D7} (pg/mL)	A	11496	A vs B (n=20)	27.60	22.90-33.28	35.1	0.1679	0.2698
	B	41649						
AUC _{0-24,D7} (h·pg/mL)	A	307250	A vs B (n=20)	26.89	21.60-33.49	41.6	0.6610	0.2931
	B	1142418						

【0208】 表10. 基於血漿右啡烷濃度的相對生體可用率結果之總結

參數	Trt	LS 幾何平均數	對比 (#個體)	LSGM 比率 (%)	90% 信賴區間(%)	ISCV(%)	P 值 期間	P 值 序列
C _{max,D7} (pg/mL)	A	1304	A vs B (n=20)	81.30	69.76-94.74	28.5	0.0611	0.9647

	B	1603						
C _{24,D7} (pg/mL)	A	950.8	A vs B (n=20)	82.68	72.79-93.90	23.5	0.1498	0.6527
	B	1150						
AUC _{0-24,D7} (h·pg/mL)	A	25789	A vs B (n=20)	85.99	75.28-98.21	24.6	0.0569	0.7551
	B	29992						

【0209】 表11. 基於早晨給藥前血漿右美沙芬濃度之穩態結果的總結

治療 A		
對比	p 值(差異)	LS 平均比率 (%)
第 2 天 vs. 第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	<0.0001	73.3
第 3 天 vs. 第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.0941	91.6
第 4 天 vs. 第 5 天、第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.0059	92.7
第 5 天 vs. 第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.0092	106.6
第 6 天 vs. 第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.0593	106.9
第 7 天(前) vs. 第 7 天(24 小時)	0.8234	100.4
治療 B		
第 5 天 vs. 第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	<0.0001	86.0
第 6 天 vs. 第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.0002	93.3
第 7 天(前) vs. 第 7 天(24 小時)	0.0003	92.5

【0210】 表12.基於早晨給藥前血漿右啡烷濃度之穩態結果的總結

治療 A		
對比	p 值(差異)	LS 平均比率 (%)
第 2 天 vs. 第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	<0.0001	67.8
第 3 天 vs. 第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.1623	84.7
第 4 天 vs. 第 5 天、第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.0011	87.3
第 5 天 vs. 第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.1364	105.9
第 6 天 vs. 第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.0339	115.0
第 7 天(前) vs. 第 7 天(24 小時)	0.0005	118.0

治療 B		
第 5 天 vs. 第 6 天、第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	<0.0001	85.4
第 6 天 vs. 第 7 天(前)、第 7 天(24 小時)	0.9310	100.5
第 7 天(前) vs. 第 7 天(24 小時)	0.0167	110.5

【0211】 整體而言，藥物動力學結果顯示來自該貼片的藥物釋放於7天期間係一致的，並具有2.1之穩態藥物累積因子以及於右美沙芬濃度之小波動。

【0212】 該測試及參考物在多劑特徵上的多個差異，導致於第7天之24小時期間內，測試A的右美沙芬生體可用率相對於參考B低了大約75%，LSGM測試對參考比率就C_{max,D7}為25.56%、就C_{24,D7}為27.60%而就AUC_{0-24,D7}為26.89%。測試A所有20位個體除了一位個體之外係於第7天具有較低的右美沙芬濃度；此個體於測試A第1天及第7天具有最高的右美沙芬濃度，且在表現型與基因型上係慢速的CYP2D6代謝者。此等數據暗示在多劑條件下，與NUEDEXTA®膠囊相比，來自貼片之右美沙芬的相對生體可用率可能受該個體的CYP2D6代謝狀態影響。

【0213】 總結來說，與於禁食條件下每12小時口服投予NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊1x 20mg/10mg歷時7天相比，在每天一次施用右美沙芬貼片 35mg/24小時歷時7天後右美沙芬之相對生體可用率低了大約4倍。與口服膠囊相比，貼片於第7天之該較低的相對生體可用率，係歸因於與第1天相比，參考B在第7天對於藉由奎寧定抑制右美沙芬代謝成右啡烷有較高的抑制程度。

【0214】 基於此研究之幾何平均CL_{TD}(貼片)值的相似性(每天施用一次右美沙芬貼片 35mg/24小時於第7天為113.9 L/h)及實施例4A之後的研究(右美沙芬貼片 15mg/24小時的單次施用於第1天為93.4 L/h)，貼片之右美沙芬的藥物動力學係呈線性(即獨立於劑量及時間)，而NUEDEXTA®(右美沙芬氫溴酸鹽及奎寧定硫酸鹽)膠囊之右美沙芬的藥物動力學係非線性的，其歸因於藉由奎寧定的右美沙芬代謝抑制係隨時間變化。

【0215】於實施例4A所示之研究中第1天的 CL_{TD} 值及 CL_o 值非常相似，如由1.07的劑量標準化 $AUC_{0-\infty}$ 幾何平均比率所表明，其意謂以相似的每日劑量在第1天的24小時期間，貼片與膠囊中右美沙芬的總血漿暴露量(AUC)應相似。而在此研究中第7天的 CL_o 比 CL_{TD} 大約低4.4倍，其表示奎寧定對右美沙芬之CYP2D6代謝的抑制作用係隨時間變化，且從第1天至第7天在量級上有所增加。因此，基於實施例4A所示研究的第1天藥物動力學數據，將劑量從15mg/24 hr增加至35mg/24 hr，以在給藥的起始24小時內貼片與膠囊達到相似的血漿暴露量，隨後在多劑療法(第7天)期間峰值及總血漿暴露量相對於膠囊減少約4倍實非意料之外，此係鑒於來自膠囊之右美沙芬的非線性、隨時間變化的藥物動力學特徵。因此，在沒有改變貼片的給藥方案的情況下，從單劑(第1天)至多劑(第7天)於貼片與膠囊之右美沙芬的全身性暴露量並沒有存在達到相似量的可能性。

右美沙芬殘留量分析

【0216】評估從臨床試驗執行單位返回之經施用(佩戴)貼片的右美沙芬含量。使用經完整驗證的HPLC方法來判定經皮輸送系統內右美沙芬的同一性及含量。

【0217】每一貼片係藉由在不加熱的情況下將其於萃取溶劑(甲醇/水)中經超聲波處理，然後藉由等度逆相HPLC以UV偵測來定量萃取右美沙芬。沖提係以一移動相來進行，其含有：移動相A：乙腈：甲醇(80:20)，及移動相B：水。移動相A：移動相B之比率為78:22(具有0.1%三氟乙酸)。管柱為Gemini C18、5 μ m、150×4.6mm、110A，其維持於40°C，且UV偵測器設定在360nm。

【0218】結果(表13A/13B)顯示在經佩戴的貼片中之平均右美沙芬殘留量係在約14.9mg至約23.6mg的範圍內。因此，所輸送的右美沙芬每日劑量為約32.4mg至約41.1mg，其與基於活體外通量數據所預測之35mg的輸送一致。

表13A. 第1期間每一經佩戴之貼片中的右美沙芬殘留量(mg/貼片)

個體	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
3001	20.1	19.2	21.8	22.9	23.3	28.5	17.5
3003	28.3	29.7	26.6	22.8	27.1	32.5	22.4
3006	9.3	14.1	13.7	11.5	13.3	18.9	9.0
3007	14.0	14.0	14.1	12.2	15.4	17.9	10.4
3009	15.1	14.8	17.3	10.3	14.9	10.8	9.1
3012	25.4	22.9	21.9	21.0	22.1	22.0	14.5
3014	28.3	28.4	27.5	24.7	21.5	34.0	20.1
3015	22.6	21.7	19.9	21.6	21.4	26.4	12.7
3017	19.6	15.2	18.5	16.4	19.9	23.7	15.6
3020	22.8	21.0	25.0	21.2	28.5	21.8	17.3
平均數，mg	20.5	20.1	20.6	18.5	20.7	23.6	14.9
輸送 mg	35.5	35.9	35.4	37.5	35.3	32.4	41.1

表13B. 第2期間每一經佩戴之貼片中的右美沙芬殘留量(mg/貼片)

個體	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
3002	19.3	15.2	21.3	16.2	15.3	13.7	14.5
3004	23.8	20.9	23.6	10.3	11.5	22.7	25.2
3005	22.7	22.9	27.9	23.0	15.6	23.2	25.2
3008	16.3	18.0	17.0	17.0	12.3	16.6	25.7
3010	18.3	16.0	18.8	16.7	17.7	21.4	23.7
3011	14.6	12.3	18.9	10.2	11.3	23.2	7.5
3013	35.2	31.4	28.8	30.0	32.1	30.8	31.4
3016	8.5	7.9	6.4	6.5	8.1	9.7	9.7
3018	23.3	20.2	24.5	19.8	14.9	24.0	26.1
3019	19.5	19.4	13.3	14.6	23.6	12.2	12.3
平均數	20.1	18.4	20.0	16.4	16.2	19.8	20.1
輸送 mg	35.9	37.6	36.0	39.6	39.8	36.2	35.9

實施例5. 多層貼片設計

【0219】 在此實施例中，描述一種新穎的多層設計。

【0220】 如圖5所示，可用於本文實施態樣之一示例性貼片設計可包括一接觸層及一貯藏層。該接觸層(圖5的頂層)可具有以下成分：1)一黏著劑(譬如DURO-TAK 87-2287)：約77.5%-約75%；2)藥物(右美沙芬鹼)：約10%；3)增強劑(譬如肉豆蔻酸異丙酯-IPM)：約10%；及4)Kollidon(譬如Kollidon VA64)：約2.5%-約5%。該貯藏層可具有以下成分：1)一黏著劑(譬如DURO-TAK 87-2287)：

約57.5%-約20%；2)藥物(右美沙芬鹼)：約30%-約50%；3)增強劑(譬如肉豆蔻酸異丙酯-IPM)：約10%；及4)Kollidon(譬如Kollidon VA64)：約2.5%-約20%。底層可為一背襯層或可為一黏著層，諸如與頂層相同者。適合的背襯層係描述於本文中。Kollidon為一品牌名，指涉一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，譬如Kollidon VA64)。施用前，該接觸層典型係以一釋放襯墊保護。適合的釋放襯墊亦描述於本文中。

【0221】 在一個實施例中，該多層貼片可具有60cm²或更大的大小，譬如約60cm²至約150cm²。

【0222】 在一個實施例中，該多層貼片可具有70cm²的大小，其係經設計以含有總計約370mg的右美沙芬鹼。此等貼片適合供施用7天，其可歷時7天每天經皮輸送約20mg或更多的右美沙芬(於7天期間總輸送大約140mg或更多))。

【0223】 應理解的是，意欲用來解釋申請專利範圍的是實施方式章節，而非發明內容及摘要章節。發明內容及摘要章節可能闡述本發明人深思熟慮的一個或多個但非所有之本發明的示例性實施態樣，因此並不意欲以任何方式限制本發明及隨附之申請專利範圍。

【0224】 以上已藉助於功能性建構單元描述本發明，該等單元例示特定功能的實施方案及其等之關係。為了方便說明，此等功能性建構單元的邊界已於本文中任意地界定。可界定替代性邊界，只要能適當地執行該等特定功能及其關係即可。

【0225】 關於本發明被描述為一屬(genus)的態樣，所有個別的物種(species)係個別視為本發明之獨立的態樣。若本發明的態樣描述為「包含(comprising)」一特徵，則亦涵蓋「由該特徵組成(consisting of)」或「基本上由該特徵組成(consisting essentially of)」的實施態樣。

【0226】 以上具體實施態樣的說明將非常充分地顯露本發明的一般性質，

在不脫離本發明之廣義概念的情況下，其他人可藉由應用本技術領域內的知識，毋需過度實驗即容易地修改及/或調整此等具體實施態樣的各種應用。因此，基於本文中所呈現之教示及指引，此等調整及修改意欲屬於所揭實施態樣之等效物的意義及範圍內。可以理解的是本文的片語或術語係為了描述而非作為限制，是以本說明書的術語或片語係由習於此藝者根據教示及指引予以詮釋。

【0227】 本發明之廣度及範疇不應受限於任何上述示例性實施態樣，而應僅依據以下申請專利範圍及其等效內容來界定。

【0228】 本文所述之所有各種態樣、實施態樣及選擇可用任何及所有變化形式組合。

【0229】 本說明書所提及的所有公開案、專利案及專利申請案係以引用的方式併入本文，等同於具體且個別表示每一個別公開案、專利案或專利申請案均以引用的方式併入。此文件中術語的任何意義或定義與以引用的方式併入之同一術語的任何意義或定義矛盾的情形之下，以本文件對該術語指定的意義或定義為準。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療在一有需要之個體內之一神經疾病或神經障礙的方法，該方法包含施用一經皮貼片至該個體，其中該經皮貼片包含：

a.一背襯層；及

b.一黏著劑包藥層，其包含：(1)右美沙芬，呈一數量係約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；(2)肉豆蔻酸異丙酯，呈一數量係約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；(3)一壓敏黏著劑，呈一數量係約65重量%至約85重量%(譬如約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約65-85重量%、約70-85重量%、約75-85重量%等)；及可選地(4)一結晶抑制劑，呈一數量係約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)，

其中該經皮貼片具有約30cm²至約100cm²的活性表面積，譬如約30cm²、約40cm²、約50cm²、約60cm²、約70cm²、約80cm²、約90cm²、約100cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60cm²、約60-80cm²等。

【請求項2】 如請求項1之方法，其中該壓敏黏著劑係一以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑，較佳為一丙烯酸酯共聚物黏著劑，譬如一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物。

【請求項3】 如請求項1或2之方法，其中該黏著劑包藥層包含呈一數量約6

重量%至約12重量%之該結晶抑制劑(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)。

【請求項4】 如請求項3之方法，其中該結晶抑制劑為一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之方法，其中該黏著劑包藥層包含：
1)約20mg至約100mg之右美沙芬，譬如約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg或在所述值之間的任何範圍諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等之右美沙芬；2)約30mg至約100mg之肉豆蔻酸異丙酯，譬如約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg或在所述值之間的任何範圍諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等之肉豆蔻酸異丙酯；3)約150mg至約900mg之該壓敏黏著劑，譬如約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg或所述值之間的任何範圍諸如約300-500mg、約350-450mg或約300-550mg等之該壓敏黏著劑；及可選地4)呈一數量約30mg至約100mg之該結晶抑制劑，譬如呈一數量約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約40-60mg、50-60mg或約50-70mg等。

【請求項6】 如請求項6之方法，其中該黏著劑包藥層包含呈一數量約30mg至約100mg的該結晶抑制劑。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之方法，其中該黏著劑包藥層包含右美沙芬作為唯一的活性成分。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項之方法，其中該黏著劑包藥層包含約

56mg的右美沙芬。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項之方法，其中該經皮貼片具有約70cm²的活性表面積。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項之方法，其中該經皮貼片具有約0.2mg/cm²至約5mg/cm²之總右美沙芬裝載，諸如約0.2mg/cm²、約0.3mg/cm²、約0.4mg/cm²、約0.5mg/cm²、約0.6mg/cm²、約0.7mg/cm²、約0.8mg/cm²、約0.9mg/cm²、約1mg/cm²、約2mg/cm²、約5mg/cm²或在所述值之間的任何範圍，諸如約0.2-1mg/cm²、約0.5-1mg/cm²等。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項之方法，其中該經皮貼片係由該背襯層、黏著劑包藥層及可選地一釋放襯墊所構成。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項之方法，其中該經皮貼片係呈一單片貼片形式。

【請求項13】 如請求項1至12中任一項之方法，其中該經皮貼片當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時具有至少約200ug/cm²/天的右美沙芬通量，諸如約200ug/cm²/天、約300ug/cm²/天、約400ug/cm²/天、約500ug/cm²/天、約600ug/cm²/天、約700ug/cm²/天、約800ug/cm²/天、約1000ug/cm²/天或在所述值之間的任何範圍，諸如約200-800ug/cm²/天、約300-800ug/cm²/天、約400-800ug/cm²/天、約500-800ug/cm²/天等。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之方法，其包含施用該經皮貼片以經皮輸送一治療有效量的右美沙芬至該個體。

【請求項15】 如請求項1至13中任一項之方法，其包含施用該經皮貼片以經皮輸送一每日劑量為約15mg至約50mg(譬如約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約20-50mg、約30-50mg或約20-40mg等)的右美沙芬至該個體。

【請求項16】如請求項15之方法，其中該每日劑量為約35mg的右美沙芬。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之方法，其中該經皮貼片係每天施用至該個體一次。

【請求項18】如請求項1至17中任一項之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應、抑鬱症，諸如重度抑鬱症或難治型抑鬱症、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。

【請求項19】如請求項18之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之方法，其中該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

【請求項21】如請求項1至20中任一項之方法，其中該個體係特徵在於右美沙芬之一迅速代謝者。

【請求項22】如請求項1至21中任一項之方法，其中該個體係特徵在於右美沙芬之一慢速代謝者。

【請求項23】如請求項1至22中任一項之方法，其中該個體對CYP2D6抑制劑敏感或不耐受。

【請求項24】如請求項1至23中任一項之方法，其中該個體具有一或多個與奎寧定相關之副作用。

【請求項25】如請求項1至24中任一項之方法，其中該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受一CYP2D6抑制劑影響。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之方法，其進一步包含投予一抗抑鬱劑至該個體。

【請求項27】如請求項26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，以及其等之組合。

【請求項28】如請求項1至27中任一項之方法，其中該個體沒有投予奎寧定。

【請求項29】一種治療在一有需要之個體內之一神經疾病或神經障礙的方法，該方法包含以一天一次至一週一次的給藥頻率施用一經皮貼片至該個體，其中該經皮貼片包含約15mg至約700mg(譬如約15mg、約30mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約15-100mg、約30-100mg、約30-75mg或約150-500mg等)的右美沙芬，以及其中該施用導致在該個體內呈穩態之一右美沙芬治療有效血漿濃度。

【請求項30】如請求項29之方法，其中該經皮貼片包含約30mg至約100mg的右美沙芬，且該施用導致在該個體內之一藥物動力學曲線，其特徵在於下列一或多个者：

a) 在第7天或穩態階段下之一 $AUC_{0-24, DXM}$ ，係介於約180h*ng/mL至約2000h*ng/mL之間，例如約200h*ng/mL至約600h*ng/mL或約300h*ng/mL至約500h*ng/mL之間；

b) 在第7天或穩態階段下之一 $C_{Avg, DXM}$ ，係介於約8ng/mL至約100ng/mL之間，譬如約10ng/mL至約20ng/mL之間，諸如約15ng/mL；

c) 在第7天或穩態階段下之一 $C_{min, DXM}$ ，係介於約6ng/mL至約65ng/mL之間，譬如約6ng/mL至約20ng/mL之間；

d) 在第7天或穩態階段下之一 $C_{max, DXM}$ ，係於約8ng/mL至約90ng/mL之間，譬如約10ng/mL至約30ng/mL之間；

e) 在第7天或穩態階段下針對右美沙芬之一波動程度 $[(C_{max}-C_{min})/C_{avg}]$ ，其係介於約0.18至約0.8之間，譬如約0.18至約0.8之間，諸如約0.3至約0.5之間；

f)在第7天或穩態階段下針對右美沙芬之一擺幅 $[(C_{\max}-C_{\min})/C_{\min}]$ ，其係介於約0.2至約1.35之間，譬如約0.3至約1之間，諸如約0.4至0.7之間；

g) $AUC_{0-24, DXM}$ 於穩態階段下對 $AUC_{0-24, DXM, D1}$ 的一比率，係約1.5至約5，譬如約1.5至約3，諸如約1.5-2.5；

h)在穩態階段下之 $AUC_{0-24, DXM}$ 對 $AUC_{0-24, DOR}$ 的一比率，係約12至約35；

i)在穩態階段下之 $C_{\max, DXM}$ 對 $C_{\max, DOR}$ 的一比率，係約12至約35；以及

j)在穩態階段下之 $C_{Avg, DXM}$ 對 $C_{Avg, DOR}$ 的一比率，係約12至約35。

【請求項31】如請求項30之方法，其中該施用導致一藥物動力學曲線，其特徵在於a)在第7天或穩態階段之一 $AUC_{0-24, DXM}$ ，係介於約200h*ng/mL至約600h*ng/mL之間；b)在第7天或穩態階段之一 $C_{Avg, DXM}$ ，係於約10ng/mL至約20ng/mL，諸如約15ng/mL；c)在第7天或穩態階段之一 $C_{\min, DXM}$ ，係介於約6ng/mL至約20ng/mL之間；及/或d)在第7天或穩態階段之一 $C_{\max, DXM}$ ，係介於約10ng/mL至約30ng/mL之間。

【請求項32】如請求項30或31之方法，其中該施用導致一藥物動力學曲線，其特徵在於e)在第7天或穩態階段針對右美沙芬之一波動程度 $[(C_{\max}-C_{\min})/C_{avg}]$ ，係介於約0.18至約1之間；及/或f)在第7天或穩態階段針對右美沙芬之一擺幅 $[(C_{\max}-C_{\min})/C_{\min}]$ ，係介於約0.3至約1之間。

【請求項33】如請求項29至32中任一項之方法，其中該施用導致一藥物動力學曲線，其特徵在於g) $AUC_{0-24, DXM}$ 於穩態階段下對 $AUC_{0-24, DXM, D1}$ 的一比率，係約1.5至約3。

【請求項34】如請求項29至33中任一項之方法，其中該施用導致一藥物動力學曲線，其特徵在於h)在穩態階段下之 $AUC_{0-24, DXM}$ 對 $AUC_{0-24, DOR}$ 的一比率，係約12至約35；i)在穩態階段下之 $C_{\max, DXM}$ 對 $C_{\max, DOR}$ 的一比率，係約12至約35；及/或j)在穩態階段下之 $C_{Avg, DXM}$ 對 $C_{Avg, DOR}$ 的一比率，係約12至約35。

【請求項35】如請求項29至34中任一項之方法，其中針對該經皮貼片除了第一劑以外的每一施用，右美沙芬之給藥前血漿濃度係不低於前一劑所觀測到之平均濃度($C_{Avg, DXM}$)的約20%。

【請求項36】如請求項29至35中任一項之方法，其中右美沙芬之累積因子係在約1至約5的範圍內，譬如約1.2至約3，其中該個體為一迅速代謝者或一超迅速代謝者。

【請求項37】如請求項29至36中任一項之方法，其中該施用導致k)於一迅速代謝者或超迅速代謝者中在穩態階段之一右美沙芬半衰期，係介於約11至約29小時之間，譬如約11至約24小時，諸如約17小時；及/或l)於一迅速代謝者或超迅速代謝者中在最後一劑量已達穩態階段後之一表觀一級末端處置速率常數(λ_z)，其係於約 $0.018h^{-1}$ 至約 $0.065h^{-1}$ 之間，譬如約 $0.020h^{-1}$ 至約 $0.06h^{-1}$ 之間。

【請求項38】如請求項29至37中任一項之方法，其中該施用係經皮輸送一每日劑量為約15mg至約50mg(譬如約15mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg或在所述值之間的任何範圍，諸如約20-50mg、約30-50mg或約20-40mg等)的右美沙芬至該個體。

【請求項39】如請求項29至38中任一項之方法，其中該施用係經皮輸送一每日劑量為約35mg的右美沙芬至該個體。

【請求項40】如請求項29至39中任一項之方法，其中該經皮貼片係每天施用至該個體一次。

【請求項41】如請求項29至40中任一項之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓效應、抑鬱症，諸如重度抑鬱症或難治型抑鬱症、中風、創傷性腦損傷、癲癇、疼痛、胺甲喋呤神經毒性、帕金森氏症、自閉症或其等之一組合。

【請求項42】如請求項41之方法，其中該神經疾病或神經障礙為假性延髓

效應。

【請求項43】如請求項29至42中任一項之方法，其中該個體沒有罹患咳嗽及/或不需要鎮咳劑。

【請求項44】如請求項29至43中任一項之方法，其中該個體係特徵在於一右美沙芬之迅速代謝者。

【請求項45】如請求項29至44中任一項之方法，其中該個體係特徵在於一右美沙芬之慢速代謝者。

【請求項46】如請求項29至45中任一項之方法，其中該個體對CYP2D6抑制劑敏感或不耐受。

【請求項47】如請求項29至46中任一項之方法，其中該個體具有一或多個與奎寧定相關之副作用。

【請求項48】如請求項29至47中任一項之方法，其中該個體係共同投予一藥物，該藥物之代謝受一CYP2D6抑制劑影響。

【請求項49】如請求項29至48中任一項之方法，其進一步包含投予一抗抑鬱劑至該個體。

【請求項50】如請求項49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，以及其等之組合。

【請求項51】如請求項29至50中任一項之方法，其中該個體沒有投予奎寧定。

【請求項52】如請求項29-51中任一項之方法，其中該經皮貼片包含一背襯層及一黏著劑包藥層，其中該黏著劑包藥層包含右美沙芬作為唯一的活性成分，且該黏著劑包藥層包含：右美沙芬，呈一數量係約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、

約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；肉豆蔻酸異丙酯，呈一數量係約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)；一壓敏黏著劑，呈一數量係約65重量%至約85重量%(譬如約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%或所述值之間的任何範圍，諸如約65-85重量%、約70-85重量%、約75-85重量%等)；及可選地一結晶抑制劑，呈一數量係約6重量%至約12重量%(譬如約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%或在所述值之間的任何範圍，諸如約8-12重量%等)。

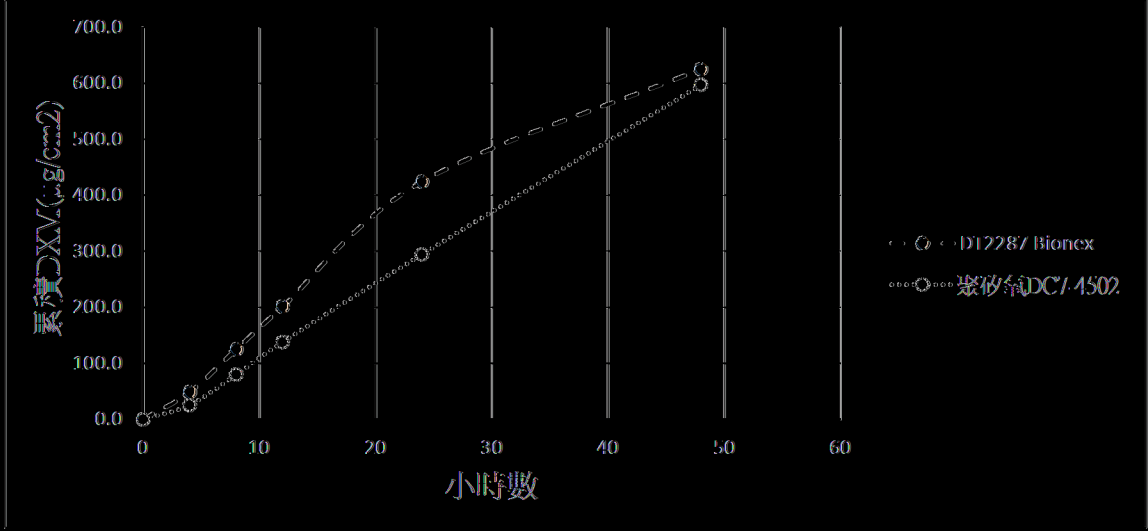
【請求項53】如請求項52之方法，其中該壓敏黏著劑為一以丙烯酸酯為主之壓敏黏著劑，諸如一丙烯酸酯共聚物黏著劑，譬如一聚丙烯酸酯乙酸乙烯酯共聚物壓敏黏著劑，諸如具有非酸性羥基官能基者，例如本文所述之諸如 Duro-Tak 87-2287黏著劑及類似物；及該黏著劑包藥層包含該結晶抑制劑，其較佳為一乙烯吡咯啉酮聚合物，諸如乙烯吡咯啉酮均聚物(或普維酮)，例如 Povidone K30、Plasdone K29/32及類似物。

【請求項54】如請求項52或53之方法，其中該經皮貼片當使用人類屍體皮膚進行活體外量測時具有至少約200ug/cm²/天的右美沙芬通量，諸如約200ug/cm²/天、約300ug/cm²/天、約400ug/cm²/天、約500ug/cm²/天、約600ug/cm²/天、約700ug/cm²/天、約800ug/cm²/天、約1000ug/cm²/天或在所述值之間的任何範圍，諸如約200-800ug/cm²/天、約300-800ug/cm²/天、約400-800ug/cm²/天、約500-800ug/cm²/天等。

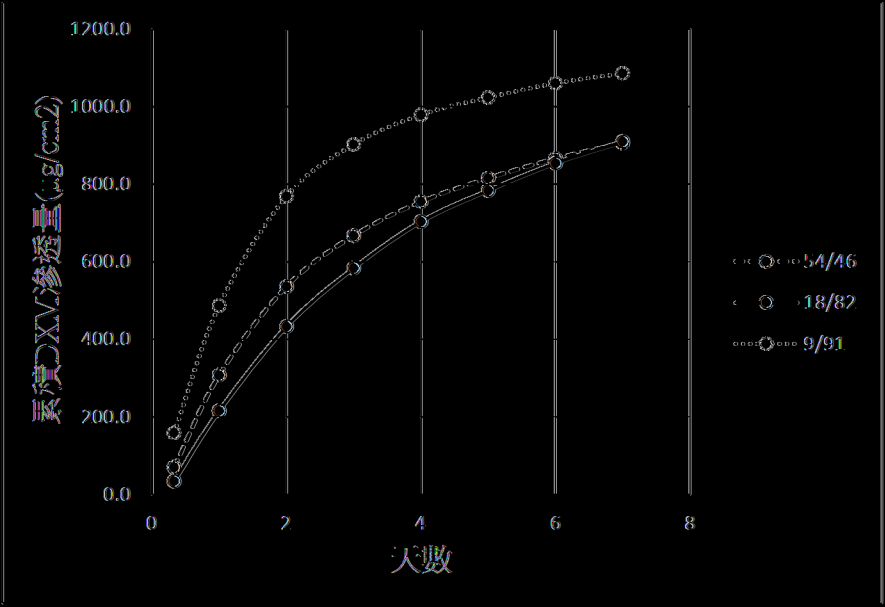
【請求項55】如請求項1至54中任一項之方法，其中該經皮輸送裝置或貼片係一天施用一次，且該經皮貼片內之右美沙芬的殘量係小於該經皮貼片內之初始右美沙芬量的50%(譬如小於40%)。

【請求項56】如請求項1至54中任一項之方法，其中該經皮貼片係一天施用一次，且輸送至該個體之右美沙芬百分比係該貼片內初始之右美沙芬量的約50%至約80%。

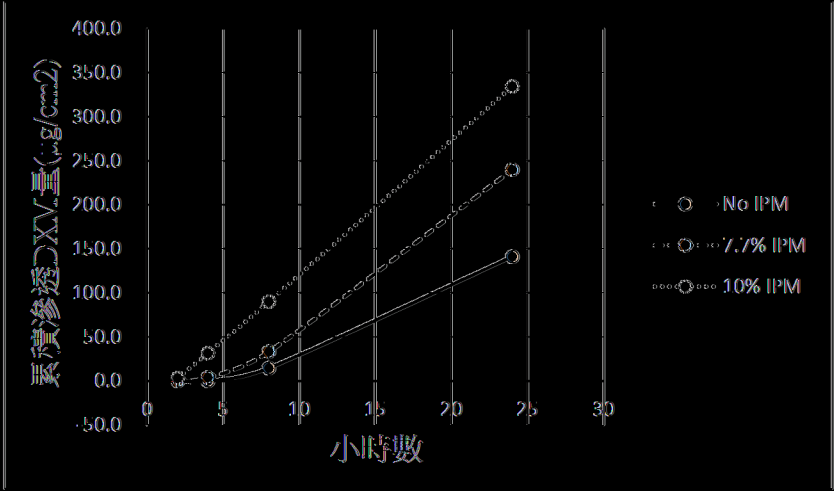
(發明圖式)



(圖1)



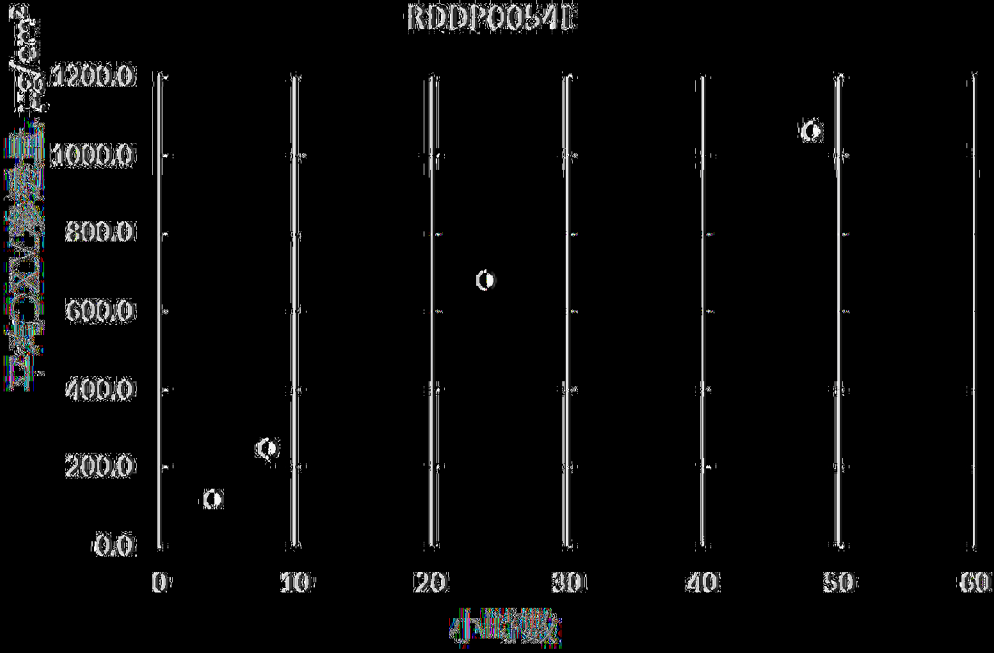
(圖2)



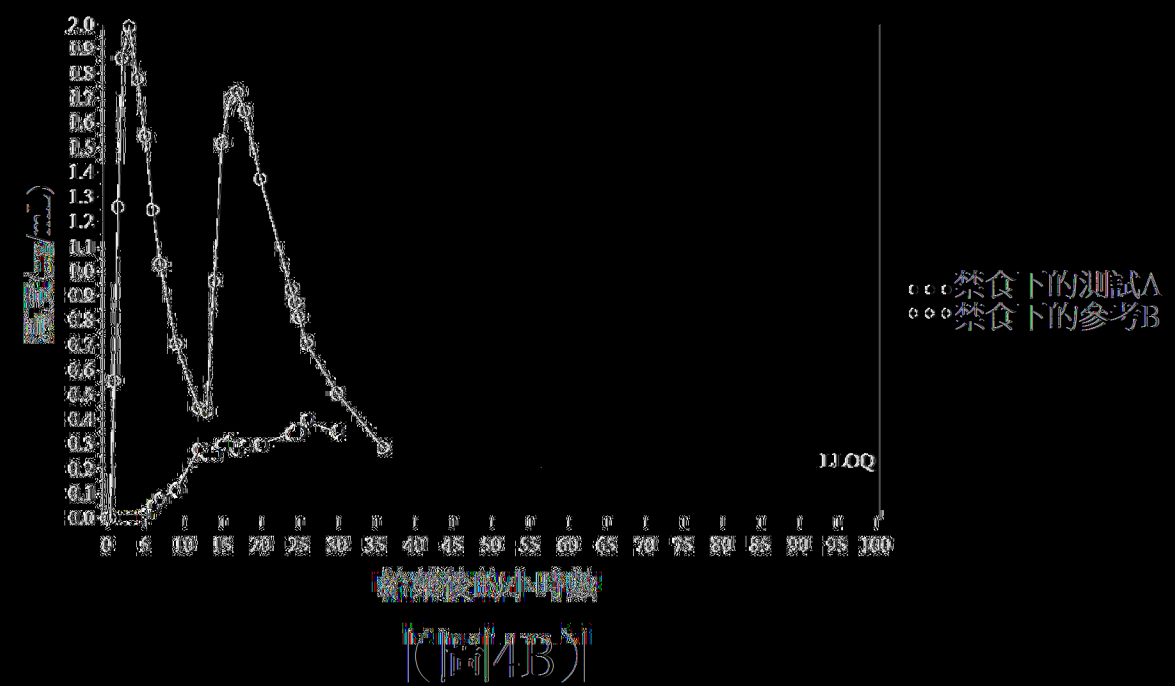
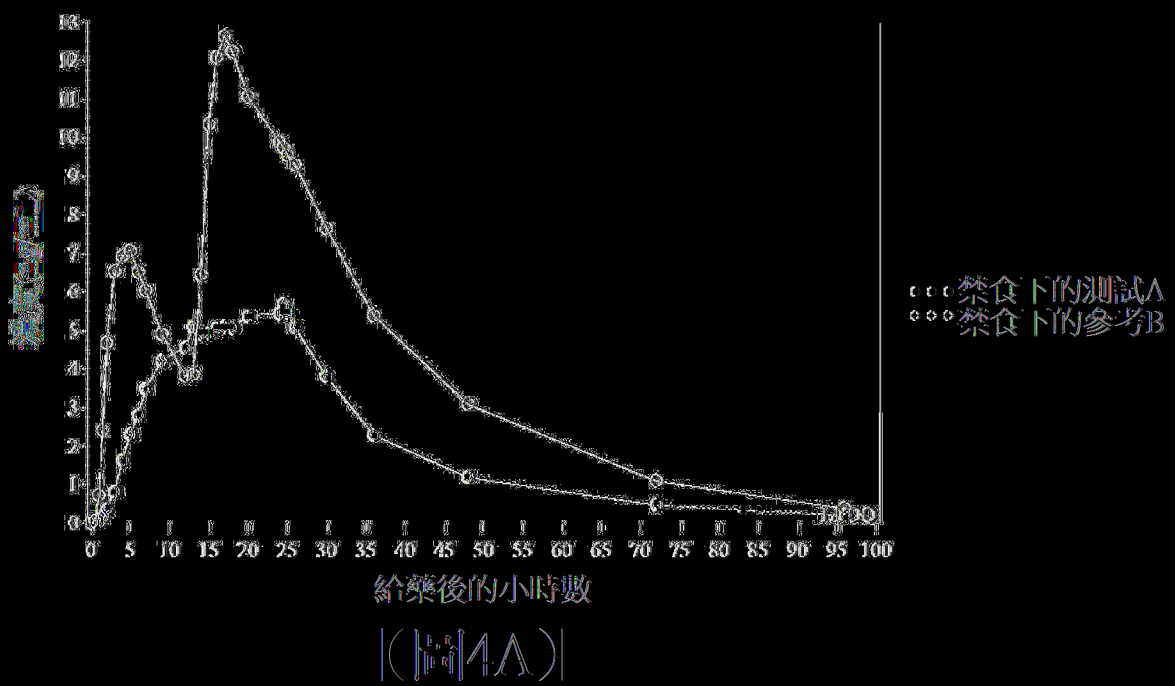
(表 3A)

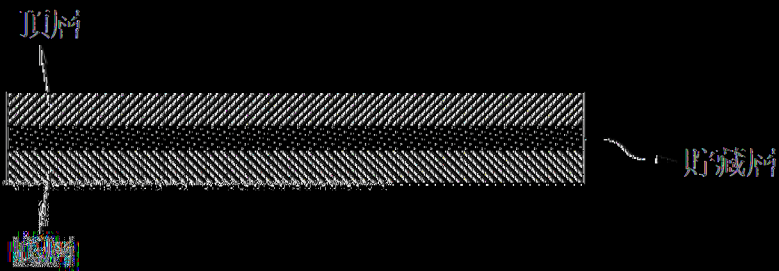
平均DXIM滲透量(μg/cm²)

RDDP0054E

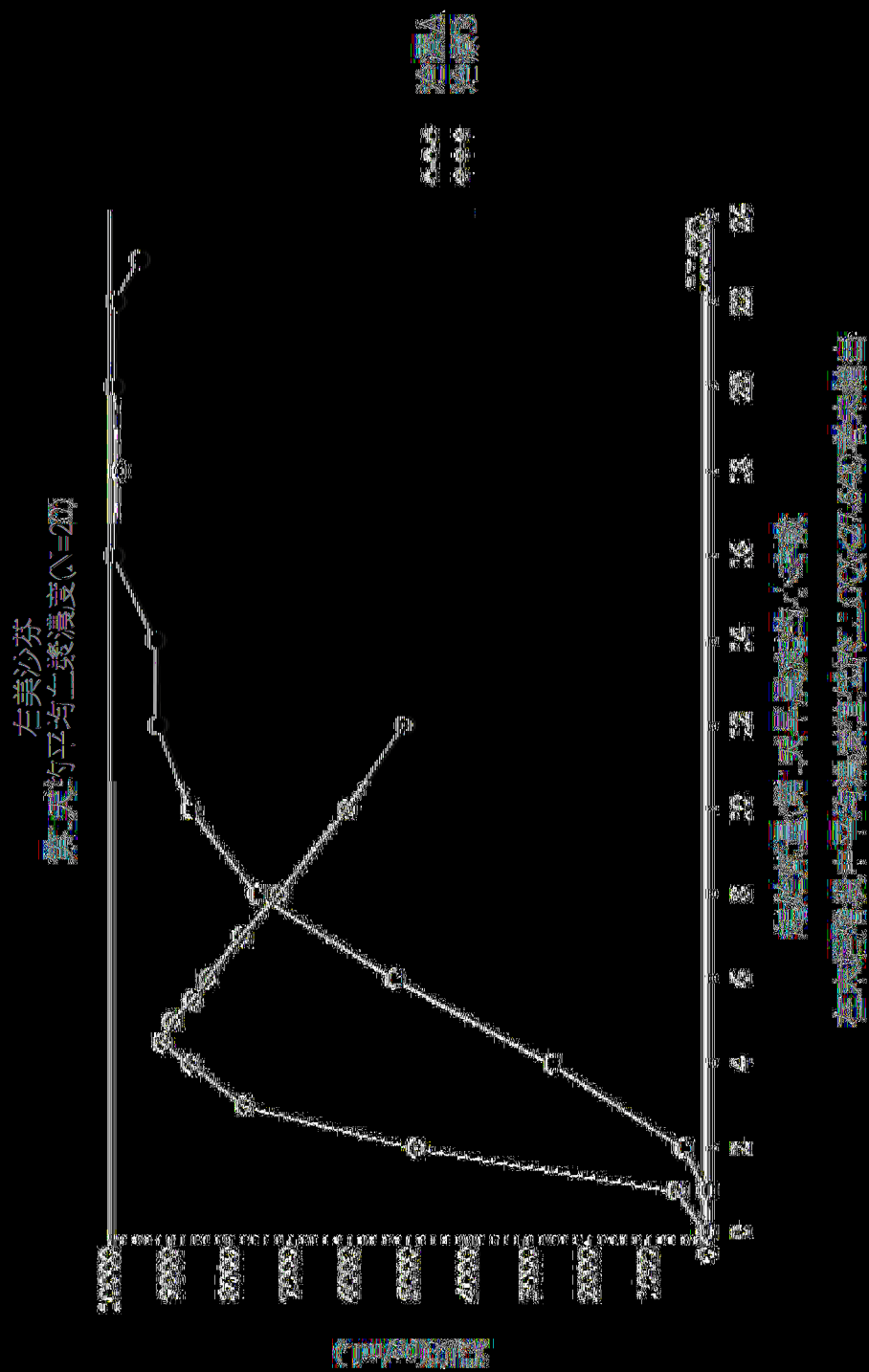


(表 3B)

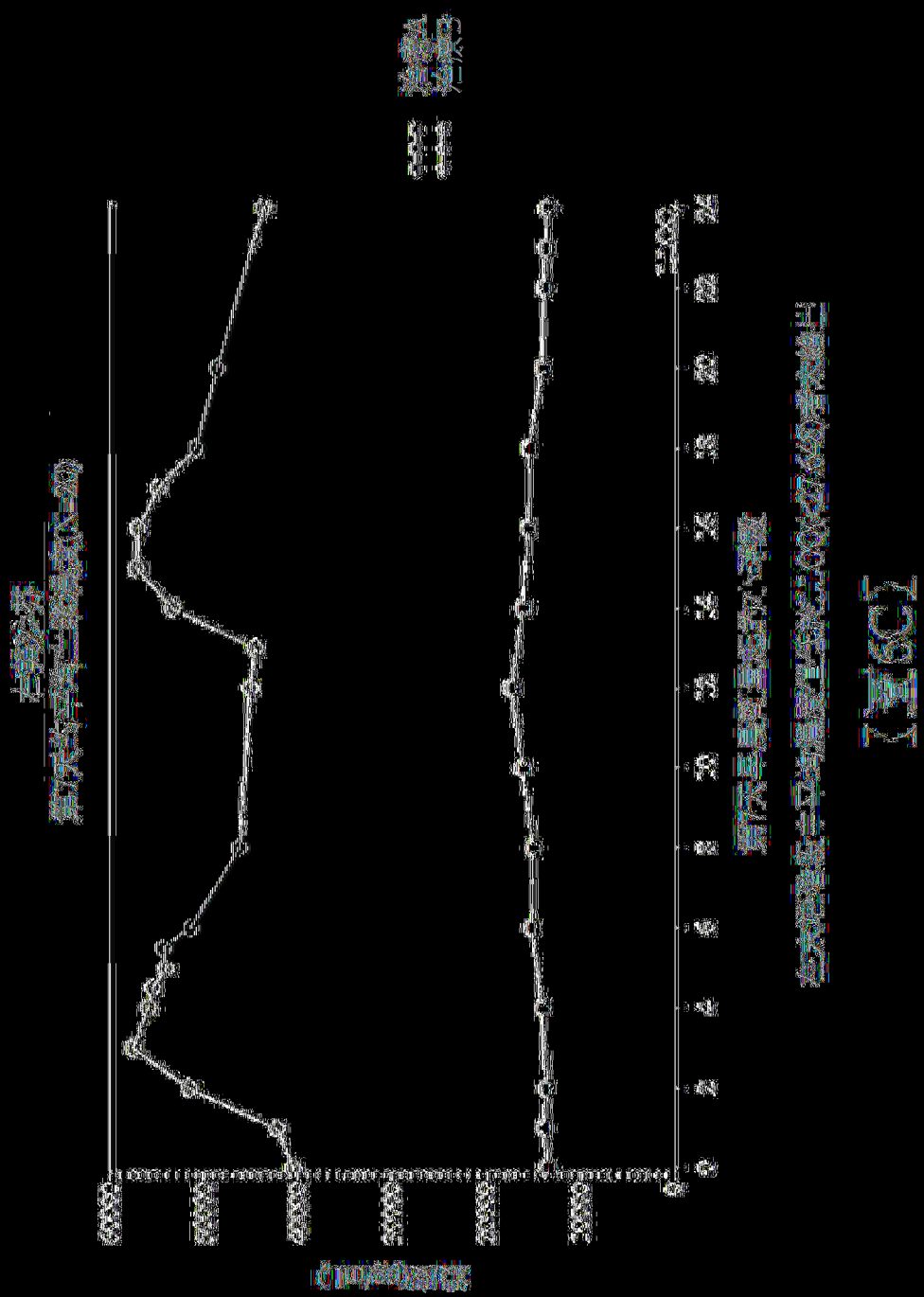


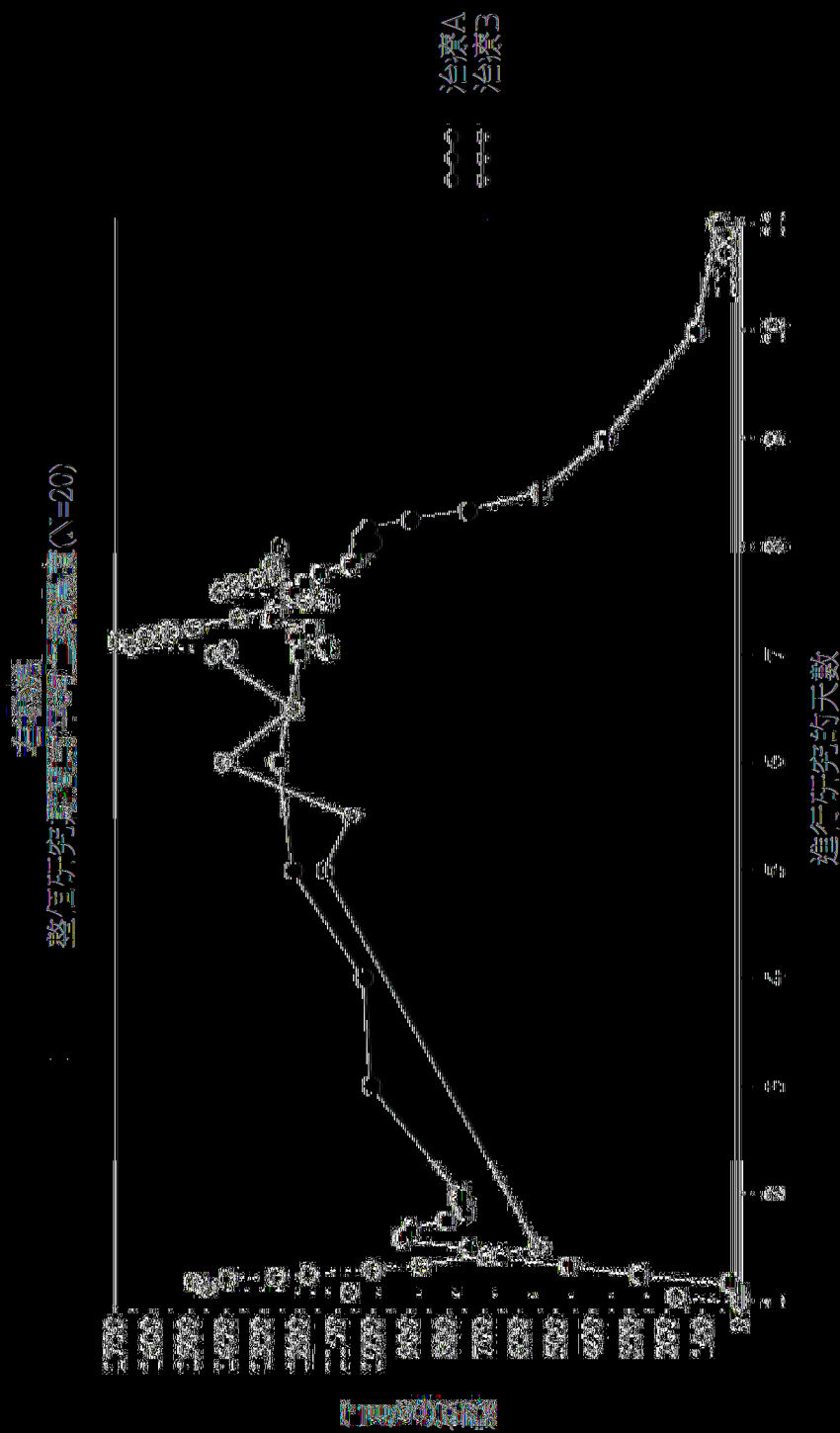


|(E₁5)|



[163]





左表繪製後中平均濃度低於0.00(%)

[圖6]

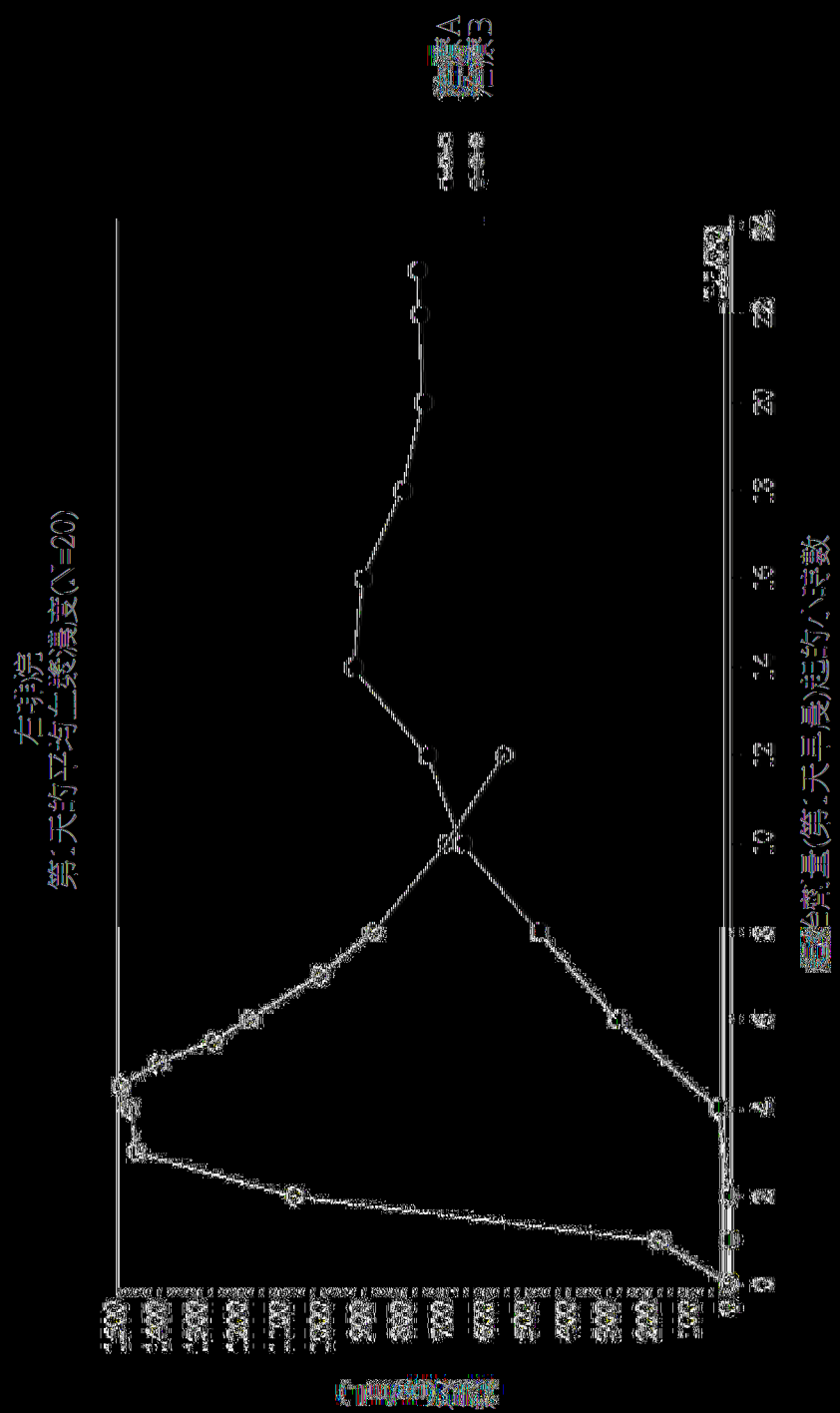
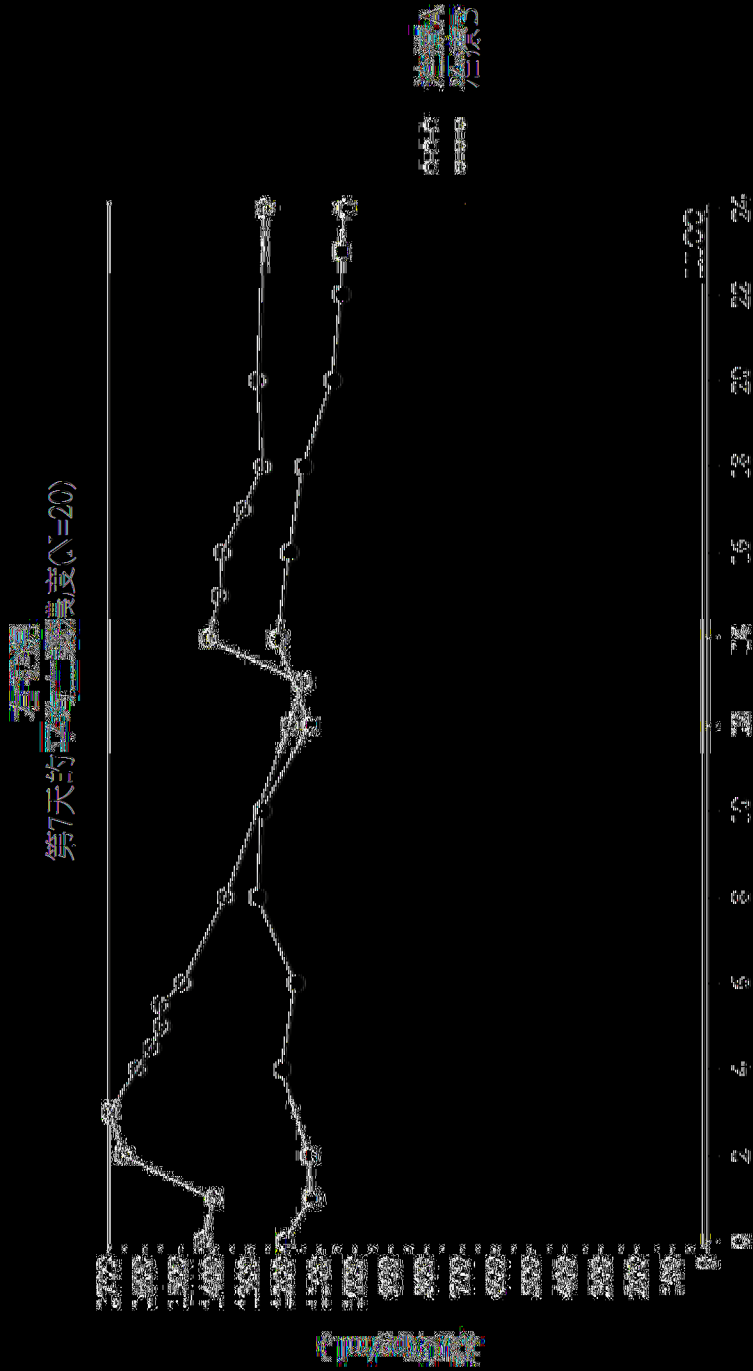


圖 6E 左羽院中平均濃度低於 2.00 (<2.82%) 者未繪出

[圖 6E]



第7天早晨累積度的小時數

左側縱段中平均累積度在 $2.0Q(<3.82\sigma)$ 者未繪出

(167)