



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115444659 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 09

(21) 申请号 202211157116.7

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2015.01.21

专利代理师 周齐宏 彭昶

(30) 优先权数据

(51) Int. Cl.

61/930090 2014.01.22 US

A61F 13/02 (2006.01)

61/930104 2014.01.22 US

A61K 9/70 (2006.01)

62/014723 2014.06.20 US

62/014721 2014.06.20 US

62/083620 2014.11.24 US

(62) 分案原申请数据

201580015604.6 2015.01.21

(71) 申请人 4P治疗公司

地址 美国乔治亚州

(72) 发明人 D.J.恩斯科尔 F.塔利亚菲里

S.P.达蒙 A.史密斯 J.C.高尔丁

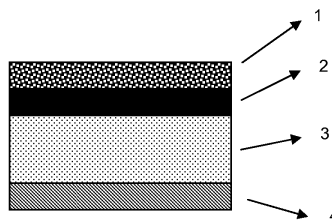
权利要求书1页 说明书10页 附图5页

(54) 发明名称

滥用和误用制止透皮系统

(57) 摘要

本发明涉及一种滥用制止和误用制止透皮贴剂,其包含在贴剂的背衬层中掺入的忌避剂。所述忌避剂可呈现两阶段或持久释放动力学,具有当暴露于溶解介质时快速释放的即刻部分和以延迟方式释放的延迟部分。所述延迟的忌避剂释放提供对从新的和用过的贴剂提取药物的制止,并且用于防止儿童偶然误用用过的贴剂。所述滥用制止和误用制止贴剂系统可用于透皮递送治疗活性剂,特别是高度易于滥用的那些药物,例如阿片剂和阿片样物质止痛剂和兴奋剂。



1. 一种滥用制止或误用制止透皮贴剂系统,其包含贴剂背衬层,其中所述背衬层包含远侧和近侧,将一种或多种忌避剂掺入到或不可逆地粘附在所述背衬层的远侧上,将粘合剂层与所述背衬层的近侧粘附,粘合剂层被用于将透皮贴剂系统粘附到皮肤,当浸没在溶解介质中时,其中所述一种或多种忌避剂呈现两阶段释放分布型,所述的两阶段释放分布型包括即刻释放阶段、随后的延迟释放阶段,和其中背衬层对于一种或多种忌避剂是不可渗透的,从而防止一种或多种忌避剂接触背衬层的近侧和皮肤。
2. 权利要求1的系统,其中所述透皮贴剂系统不含或基本上不含任何药物。
3. 权利要求1的系统,其中所述粘合剂层不含或基本上不含任何药物。
4. 权利要求1的系统,其中所述粘合剂层为含有粘合剂药物的层。
5. 权利要求4的系统,其中所述含有粘合剂药物的层包含一种或多种治疗活性剂,所述治疗活性剂选自性类固醇激素、非类固醇抗炎剂、阿片剂止痛剂和兴奋剂。
6. 权利要求5的系统,其中所述治疗活性剂选自阿片剂止痛剂和兴奋剂。
7. 权利要求4的系统,其中所述含有粘合剂药物的层包含一种或多种治疗活性剂,所述治疗活性剂选自性类固醇激素、非类固醇抗炎剂、糖皮质激素、阿片样物质。
8. 权利要求7的系统,其中所述治疗活性剂是阿片样物质。
9. 权利要求4的系统,其中所述含有粘合剂药物的层包含一种或多种治疗活性剂,所述治疗活性剂选自芬太尼、舒芬太尼、丁丙诺啡和哌甲酯。
10. 权利要求1-9中任一项的系统,其中所述系统还包含释放衬里。

滥用和误用制止透皮系统

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求以下的优先权的权益：2014年1月22日提交的美国临时申请号61/930,090；2014年1月22日提交的美国临时申请号61/930,104；2014年6月20日提交的美国临时申请号62/014,721；2014年6月20日提交的美国临时申请号62/014,723；和2014年11月24日提交的美国临时申请号62/083,620，它们均通过引用结合到本文中。本申请是国际申请号为PCT/US2015/012196、国际申请日为2015年1月21日、发明名称为“滥用和误用制止透皮系统”的发明专利申请的分案申请，原申请进入中国国家阶段获得的国家申请号为2015800156046。

技术领域

[0002] 本发明为透皮药物递送领域，更具体地，本发明为限制该系统的故意滥用或偶然误用的可能性的透皮系统。

背景技术

[0003] 已开发和市售用于一天和多天递送治疗剂的透皮药物递送系统。这些系统中的许多为透皮贴剂。贴剂通常含有显著过量的治疗剂来确保在预期的剂量给药时间段内将治疗有效量的药物递送至患者。结果，用过的贴剂可能含有大量的药物，即使在贴剂使用达到规定的剂量给药时间段后。此外，这些药物中的许多高度有效，并且易于故意滥用或偶然误用，如果被儿童或动物摄取，所述滥用或误用可引起严重的不利反应。

[0004] 当儿童或动物获取新的贴剂，在治疗期间脱离佩戴者的皮肤的贴剂，和丢弃的用过的贴剂时，可发生偶然误用。此外，如果儿童或动物正用透皮贴剂治疗时，他们可能经由除去和咀嚼和/或吞咽贴剂并以危险的大剂量(bolus dose)接受药物而误用贴剂。

[0005] 文献中报道了多种滥用这些系统的途径。主要途径为通过咀嚼或通过直接颊放置将贴剂用作颊药物递送的平台，和从贴剂提取药物用于注射或颊或口服给药。

[0006] 已授予通过在贴剂制剂中掺入对于药物特异的拮抗剂来解决滥用麻醉止痛剂的多个专利。虽然这些技术可能有效，但是它们具有显著的缺点。具体地，为了有效，拮抗剂必须为对于所述药物是特异性的，其对于麻醉止痛剂和一些其它药物是可用的(feasible)，但通常不是可透皮递送的药物。此外，此滥用制止途径的机理需要麻醉及其拮抗剂二的全身递送者是有效的。激动剂和拮抗剂必须以适当的比率递送，并且拮抗剂必须不能比麻醉止痛剂更快地从身体清除。经由掺入药物拮抗剂致力于(addressing)透皮系统滥用制止的示例性专利为US 5,149,538、US 5,236,714，和US 7,182,955。

[0007] 其它专利通过掺入使滥用贴剂变得困难的忌避剂(苦味、辛辣和催吐剂)自更一般性方向接近滥用制止透皮贴剂。如果忌避剂与透皮贴剂中皮肤接触层的药物组合，该剂必须不为可透皮渗透的或不引起不利的全身效果并且当贴剂如预期的使用时必须不刺激皮肤或呈现它们预期的忌避效果(例如，当辛辣剂例如辣椒素用作忌避剂时，引起灼烧感觉)。因此，大多数技术公开在贴剂中在不可透皮递送的位置掺入忌避剂，但是当贴剂被滥用时

可显现其制止效果。一些技术公开在远离含有药物的层的系统背衬层(backing layer)之中或之上放置忌避剂。

[0008] 使用掺入到贴剂背衬中的忌避剂为可应用于所有可透皮递送的药物并且在一些滥用情况下(例如咀嚼贴剂或与药物一起提取忌避剂用于随后的注射或颊或口服给药)可制止贴剂滥用的一般性技术。一种这样的贴剂系统公开于US 7,011,843。然而,对于使用者存在相对简单的方式在滥用之前将药物与忌避剂分离。一种方式为物理分离含有忌避剂的贴剂背衬层与贴剂的含有药物的层。另一种方式为将贴剂放置在水、醇(alcohol)或另一种常用溶剂中,以从背衬层洗脱忌避剂,同时让贴剂释放衬里处于适当的位置,以很大程度上阻止药物的洗脱。这将允许贴剂的后续滥用,即通过从不含忌避剂的制剂摄取、颊放置或洗脱药物用于颊或口服递送或注射。因此,仍需要有效制止误用和故意滥用透皮药物系统的透皮系统。

发明内容

[0009] 在一方面,本发明提供一种滥用制止或误用制止透皮贴剂系统,其包含贴剂背衬层,其中将一种或多种忌避剂掺入到或不可逆地粘附在贴剂背衬层的远侧上,并且当浸没在溶解介质中时,其中所述一种或多种忌避剂呈现两阶段或持久释放分布型(profile)。

[0010] 在另一方面,本发明提供一种滥用制止或误用制止透皮药物递送系统,其包含贴剂背衬层、含有粘合剂药物的层和释放衬里,其中将一种或多种忌避剂掺入到或不可逆地粘附在贴剂背衬层的远侧上,其中所述含有粘合剂药物的层包含一种或多种治疗活性剂,其中所述含有粘合剂药物的层与贴剂背衬层的近侧粘附,其中所述释放衬里与含有粘合剂药物的层可逆地粘附,并且其中所述释放衬里为可渗透的释放衬里。

附图说明

[0011] 图1A为根据本发明一种滥用制止/误用制止贴剂系统的横截面图。

[0012] 图1B为根据本发明另一种滥用制止/误用制止贴剂系统的横截面图。

[0013] 图2为在水中或在95%乙醇中随时间变化,忌避剂的分级释放的代表性图。

[0014] 图3为在各种释放衬里存在或不存在下,在水中随时间变化,利多卡因的分级释放的代表性图。

[0015] 图4为在各种释放衬里存在或不存在下,在50%乙醇中随时间变化,利多卡因的分级释放的代表性图。

[0016] 图5为在各种释放衬里存在或不存在下,在水中随时间变化,芬太尼的分级释放的代表性图。

[0017] 图6为在各种释放衬里存在或不存在下,在50%乙醇中随时间变化,芬太尼的分级释放的代表性图。

[0018] 图7为在各种释放衬里存在或不存在下,在95%乙醇中随时间变化,芬太尼的分级释放的代表性图。

[0019] 图8为在不存在释放衬里下,在水中或在95%乙醇中随时间变化,忌避剂和芬太尼的分级释放的代表性图。

[0020] 图9为在穿孔的纤维素释放衬里存在下,在水中或在95%乙醇中随时间变化,忌避

剂和芬太尼的分级释放的代表性图。

具体实施方式

[0021] 本发明提供了一种滥用制止或误用制止贴剂系统。所述贴剂系统可为用于阻止误用的透皮药物递送贴剂系统或覆盖贴剂系统。图1说明根据本发明的具体实施方案的滥用制止或误用制止贴剂系统。忌避剂层1与贴剂背衬层2的远侧不可逆地粘附。粘合剂层或含有粘合剂药物的层3与背衬层2的近侧不可逆地粘附。释放衬里4与粘合剂层或含有粘合剂药物的层3可逆地粘附。

[0022] 本发明的滥用制止或误用制止透皮系统利用一种忌避剂或多种忌避剂的组合。本文使用的术语“忌避剂”指在暴露于剂的动物(包括人)中引起强的、暂时的、不致死的负面反应的任何剂。这样的忌避剂包括但不限于苦味剂、辛辣剂和催吐剂。在一种实施方案中,忌避剂为局部起作用的而不是需要由暴露于剂的动物全身吸收的剂。当放置在嘴中时,局部活性剂引起负面感觉(例如,恶臭味道、灼烧感觉或呕吐),或者当吸入、注射或直肠或阴道放置时,引起灼烧感觉或其它负面感觉。合适的忌避剂包括但不限于苯甲地那铵、地那铵糖、蔗糖八乙酸酯、槲皮素、辣椒素、resiniferatoxin、苦木素、番木鳖碱、胡椒碱、异硫氰酸烯丙酯、明矾、硫酸铜和吐根碱。在一些实施方案中,选择具有一定的穿过完整的人皮肤的渗透性的忌避剂。在一些实施方案中,掺入两种或更多种忌避剂,以提高制止或阻止多种滥用或误用的方法。

[0023] 本文使用的短语“治疗活性剂”指任何处方、非处方或混配的药物或药用剂,包括维生素、矿物质补充和天然产物,其在给予剂之后在动物中引起生理学响应并且通常预期治疗或预防损伤或疾病。短语“治疗活性剂”和术语“药物”在本文中可互换使用。

[0024] 本发明的透皮贴剂系统包含背衬层。背衬层通常由对忌避剂和治疗活性剂(如果存在)不可渗透或至少基本上不可渗透的一种材料或多种材料的组合制成。背衬层可为相同或不同材料的单层或多层。用于制备用于透皮贴剂系统的背衬层的材料为本领域公知的。用于背衬层的合适的材料包括聚烯烃,包括聚乙烯和聚丙烯;聚酯,包括聚对苯二甲酸乙二醇酯,多层EVA膜和聚酯;聚氨酯;或它们的组合。其它合适的材料包括但不限于乙酸纤维素、塑化乙酸乙烯酯-氯乙烯共聚物、尼龙、聚偏二氯乙烯(例如,SARAN)、乙烯-甲基丙烯酸酯共聚物(Surlyn)、铝箔和聚合物-金属复合材料。

[0025] 背衬层可为柔韧的或非柔韧的。在一种实施方案中,背衬层为柔韧的并且可符合透皮贴剂系统与之粘附的动物的身体部件(body member)的形状。

[0026] 本发明的背衬层具有远侧和近侧。将忌避剂掺入到透皮贴剂的背衬层的远侧之中或之上。与佩戴该贴剂的动物的皮肤接触的具有或不具有治疗活性剂的粘合剂层在背衬层的近侧上。在不可渗透的背衬层的远侧上布置忌避剂防止将忌避剂递送至贴剂的近侧。在不可渗透的背衬层的近侧上布置治疗活性剂防止将治疗活性剂递送至背衬层的远侧。

[0027] 忌避剂可单独与背衬层的远侧结合,或者可溶解、分散或溶解并分散于应用于背衬层的一种或多种聚合物膜层中。优选的聚合物层与背衬层强粘附,但是非粘性的,以防止忌避剂层与衣服或毛皮粘附。

[0028] 在一些实施方案中,背衬层具有延伸的表面积或另外的层,例如泡沫或织造或非织造织物,其与药物不可渗透的背衬层的一侧或两侧不可逆地结合。延伸的表面可用作忌

避剂层、含有粘性药物的层或二者的锚定物,并且用于提高贴剂层彼此物理分离的难度。图1B说明根据本发明的该具体实施方案的滥用制止或误用制止贴剂系统。忌避剂层1经由非织造织物或泡沫层5与贴剂背衬2的远侧不可逆地粘附。粘合剂层或含有粘性药物的层3经由非织造织物或泡沫层5与背衬层2的近侧不可逆地粘附。释放衬里4与粘合剂层或含有粘性药物的层3可逆地粘附。在图1B中,不可渗透的背衬层2的近侧和远侧二者具有非织造织物5的结合层。然而,在某些实施方案中,非织造织物层5仅存在于背衬层2的远侧或仅存在于背衬层2的近侧上。

[0029] 可将忌避剂掺入到一种或多种聚合物中,以形成薄膜。用于制备这样的层的合适的聚合物包括但不限于聚异丁烯、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物、天然橡胶、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(5-60%乙酸乙烯酯)、聚乙烯、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物(5-60%丙烯酸乙酯)、聚乙烯基吡咯烷酮和交联的聚乙烯基吡咯烷酮和纤维素聚合物。本文使用的短语“聚合物层”指一种或多种聚合的薄膜层。单个膜层可在挤压(extrusion)后层压(laminated),可在背衬层上溶剂浇铸(cast)或者可共挤压(co-extruded)。这样的单膜层和多膜层的制造为本领域公知的。含有忌避剂的聚合物层可含有高度水溶性剂,例如简单盐(simple salts)或聚乙烯基吡咯烷酮,当聚合物层接触溶解介质时,以促进忌避剂的快速初始释放。

[0030] 本文使用的短语“溶解介质”指含水或非含水液体溶剂。含水液体溶剂包括但不限于仅包含水的那些液体、包含水和一种或多种盐、酸或碱的溶液,或包含水和一种或多种醇例如乙醇或异丙醇的溶液。非含水液体溶剂包括但不限于除水和水溶液以外的那些液体,其包括但不限于常用的家用溶剂,例如乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、甲苯和矿物溶剂。专业技术人员理解某些非含水液体溶剂可包含一些量的水,例如含有约5%水的95%乙醇。因此,就本发明的目的而言,显示非含水性质的那些溶剂(例如95%乙醇)认为是非含水的,而显示含水性质的溶液(例如50%乙醇和50%水)通常认为是含水溶剂。

[0031] 在某些实施方案中,当浸没在溶解介质中时,忌避剂以两阶段释放分布型,或者以持久释放分布型释放。两阶段或持久释放分布型由即刻释放阶段和延迟释放阶段组成。即刻释放阶段为这样的阶段,其中一部分忌避剂在一个或多个体腔(例如嘴、鼻、直肠或阴道)中在接触溶解介质或水分后立即或不久就从背衬层释放而无需咀嚼或另外研磨或磨损贴剂。在本发明的一种实施方案中,忌避剂的即刻释放比例为在过量或有效毒性剂量的药物从贴剂释放之前足以引起忌避效果的量。例如,如果使用辛辣忌避剂并且将系统放置在嘴中,忌避剂的即刻释放比例为在过量或有效毒性剂量的药物释放之前足以产生灼烧感觉的量,所述灼烧感觉迫使正暴露的动物从其嘴中除去贴剂。

[0032] 忌避剂的延迟部分以比即刻部分更缓慢释放的方式掺入到聚合物层中。在本发明的一种实施方案中,延迟释放部分为经过足够长的时间段释放的忌避剂的部分,这使得贴剂中的大量药物将在与忌避剂相同的时间段期间提取到溶解介质中,在具有或不具有贴剂释放衬里留就位的情况下。延迟释放部分使得更难以通过序贯提取有效分离药物和忌避剂。此外,忌避剂的延迟释放部分在用过的贴剂中可提供有效量的忌避剂,即使在洗澡或游泳期间贴剂被用旧。

[0033] 忌避剂释放的两阶段或持久方式可经由若干机理实现。在一种实施方案中,可将忌避剂掺入到对于忌避剂具有低扩散性和溶解性并且不能被溶解介质塑化基质聚合物中。合适的基质聚合物包括但不限于聚异丁烯。在另一实施方案中,通过掺入多层基质聚合物

或包含不同浓度的忌避剂的相同或不同基质聚合物的层,可改变忌避剂从基质聚合物的释放方式。在其它实施方案中,在将剂掺入到聚合物层中之前,可经由微囊化忌避剂的延迟释放部分实现两阶段或持久释放方式。药物递送领域已知的包封聚合物可用于产生忌避剂微囊。这样的聚合物包括但不限于聚乳酸、乳酸/羟基乙酸共聚物、聚乙烯醇、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物以及纤维素聚合物。延迟忌避剂的延迟释放部分的释放的其它方法包括在聚合物层内的离散的控制膜层后面布置该剂并且根据本发明还有使该剂与聚合物层的链可逆地结合。速率控制膜可为致密的或微孔的,并且选自但不限于乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(5-60%乙酸乙烯酯)、聚乙烯、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物(5-60%丙烯酸乙酯)、聚乙烯、聚丙烯和纤维素聚合物。

[0034] 透皮贴剂系统通常包括释放衬里。释放衬里与粘合剂层可逆地粘附并且经除去以暴露粘合剂,以允许使用者将贴剂与皮肤粘附。用于透皮贴剂的释放衬里通常为由玻璃样的聚合物例如聚对苯二甲酸乙二醇酯组成的膜,其涂布有硅酮或氟烃释放涂层。衬里通常对包含在贴剂中的药物不可渗透并且不受浸没在水中或其它液体介质的影响。在本发明的一种实施方案中,当干燥时,释放衬里与上述衬里同样起作用,但是当浸没在溶解介质中时,本发明的衬里变得对包含在贴剂中的药物高度可渗透。这样的衬里在下文中称为“可渗透的释放衬里”。用于可渗透的释放衬里的合适的材料包括但不限于涂布有硅酮或氟烃释放涂层的可水合的纤维素和淀粉-浸渍的Kraft纸。溶解介质可为酸性、碱性或中性pH,并且可包括纯水。

[0035] 在另一实施方案中,衬里为穿孔的可渗透的释放衬里。穿孔的可渗透的释放衬里为以洞的阵列穿孔的可渗透的释放衬里,当将贴剂浸没在非含水的溶解介质中时,使得衬里对药物高度可渗透,除此之外,当将衬浸没在含水溶解介质时,变得对贴剂中的药物可渗透。在一种实施方案中,穿孔的可渗透的释放衬里中的洞的直径为约0.05-约0.50 mm。在另一实施方案中,洞的直径为约0.2-约0.4 mm。在某些实施方案中,洞以约75-150个洞/平方厘米的密度相对均匀地分散。在另一实施方案中,洞以约100-150个洞/平方厘米的密度相对均匀地分散。不局限于任何具体的理论,在非含水液体介质中,单独的穿孔可能足以使药物渗透通过衬里,但是在许多含水液体介质中,由于水的高表面张力,不足以使药物渗透通过衬里。当暴露于含水液体介质时变得高度药物可渗透的衬里或由于穿孔当暴露于非含水液体介质时穿孔的并且也变得高度药物可渗透的类似的可渗透的释放衬里限制潜在的滥用者有效序贯地洗脱忌避剂接着不含忌避剂的治疗活性剂。本领域技术人员理解不是所有的药物和所有的忌避剂都将在相同的溶剂中在类似的时间框内被洗脱。因此,在某些实施方案中,忌避剂和药物将具有类似的溶解度特性。

[0036] 含有以两阶段或持久方式释放的忌避剂的背衬层、当放置在溶解介质中时变得药物可渗透的释放衬里以及当放置在溶解介质中时变得药物可渗透的穿孔的释放衬里可与具有含有粘性药物的层的任何类型的透皮贴剂一起使用。含有粘性药物的层可为在粘合剂层中的单一药物、多层药物释放系统或药物储器系统。本发明的合适的含有粘性药物的透皮贴剂包括但不限于在粘性(基质)贴剂中的药物、具有或不具有速率控制膜的多层压贴剂和液体储器贴剂。在一种实施方案中,贴剂系统为基质贴剂。在另一实施方案中,贴剂系统为多层压贴剂。在另一实施方案中,贴剂系统为液体储器贴剂。贴剂系统例如如前提及的那些为本领域公知的。参见例如Transdermal and Topical Drug Delivery Systems (透皮

和局部药物递送系统), Ghosh, Pfister, 和 Yum 编辑, Interpharm Press, 1997。

[0037] 本发明的滥用制止和误用制止系统可与含有适用于透皮递送的任何治疗活性剂的透皮贴剂一起使用。在某些实施方案中, 贴剂含有具有已知滥用史的治疗活性剂, 例如但不限于阿片样物质和阿片剂止痛剂(包括芬太尼、舒芬太尼和丁丙诺啡) 和兴奋剂药物(例如哌甲酯)。在其它实施方案中, 滥用制止和误用制止系统可用于最小化被儿童或照料者误用或偶然使用含有粘性药物的贴剂。这样的贴剂可含有非阿片剂止痛剂, 例如利多卡因、双氯芬酸或糖皮质激素, 或性类固醇激素例如孕酮、雌激素或睾酮。

[0038] 在本发明的一些实施方案中, 含有忌避剂的滥用制止和误用制止聚合物层可用于不含任何治疗活性剂, 而是替代地意图施用在另一个透皮药物递送系统上或在动物的损伤或治疗区域上的粘性贴剂。这样的系统可用于阻止非人动物或儿童在施用的贴剂或治疗或损伤区域上舔或咀嚼。忌避剂背衬可采用与以上针对含有药物的贴剂系统所述的类似方式在背衬层上掺入。忌避剂可立即、随时间或以持久释放或两阶段方式释放。因此, 在一种实施方案中, 本发明提供一种包含粘合剂层的滥用制止或误用制止透皮贴剂系统, 其中粘合剂层和整个贴剂系统不含或基本上不含任何药物。

[0039] 以下实施例仅用于说明本发明的某些实施方案, 并且不应认为是以任何方式限制本发明的范围。鉴于本公开内容和随附权利要求, 这些实施例及其等价物对于本领域技术人员将变得更加显而易见。

实施例

[0040] 实施例1。使用商售背衬制备用于透皮贴剂的滥用制止系统背衬, 其包含50微米与乙烯/乙酸乙烯酯膜结合的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜, 该乙烯/乙酸乙烯酯膜含有溶解的和分散的忌避剂和分散在聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)微粒中的忌避剂。将苯甲地那铵(1重量%)、辣椒素(3重量%)和聚乙烯基吡咯烷酮(3重量%; K值30)的混合物加入到乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(40%VA)中。将混合物加热, 在捏合机挤压机(kneader extruder)的混合室中搅动, 直至均匀。将总计10重量%(按干燥量基准)的苯甲地那铵和辣椒素的1:3共混物溶解于聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)在二氯甲烷中的10重量%溶液中。经由喷雾干燥或水包油乳液/蒸发制造忌避剂和PLGA的微粒, 将颗粒以20重量%载荷加入到忌避剂、聚乙烯基吡咯烷酮和乙烯/乙酸乙烯酯共聚物的加热的共混物中, 并将混合物搅动, 直至均匀。将25微米厚的加热的聚合物层的膜挤压到聚对苯二甲酸乙二醇酯膜的一侧上。

[0041] 将用于常用亚饱和芬太尼透皮贴剂的含有芬太尼的丙烯酸粘合剂溶液中的标准制剂浇铸在聚对苯二甲酸乙二醇酯背衬的另一侧上, 并让其干燥。将2毫英寸(mi)厚的硅化聚对苯二甲酸乙二醇酯释放衬里与干燥的粘合剂层压。将成品滥用制止透皮芬太尼贴剂冲切至合适的面积并且装入袋中。

[0042] 实施例2。使用商售背衬制备用于透皮贴剂的滥用制止系统背衬, 其包含50微米与乙烯/乙酸乙烯酯膜结合的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜, 该乙烯/乙酸乙烯酯膜含有溶解的和分散的忌避剂和分散在聚DL-丙交酯微粒中的忌避剂。将辣椒素(5重量%)和聚乙烯基吡咯烷酮(3重量%; K值30)的混合物加入到乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(40%VA)中。将混合物加热并在捏合机挤压机的混合室中搅动, 直至均匀。将辣椒素(10重量%)溶解于10重量%聚DL-丙交酯在二氯甲烷中的溶液中。经由喷雾干燥或水包油乳液/蒸发制造辣椒素和聚DL-丙交酯的

微粒,将颗粒以20重量%载荷加入到忌避剂、聚乙烯基吡咯烷酮和乙烯/乙酸乙烯酯共聚物的加热的共混物中,并将混合物搅动,直至均匀。将25微米厚的加热的聚合物层的膜挤压到聚对苯二甲酸乙二醇酯膜的一侧上。

[0043] 将用于常用亚饱和芬太尼透皮贴剂的含有芬太尼的丙烯酸粘合剂溶液中的标准制剂浇铸在聚对苯二甲酸乙二醇酯背衬的另一侧上,并让其干燥。将2毫米厚的硅化聚对苯二甲酸乙二醇酯释放衬里与干燥的粘合剂层压。将成品滥用制止透皮芬太尼贴剂冲切至合适的面积并且装入袋中。

[0044] 实施例3。使用商售背衬制备用于透皮贴剂的滥用制止系统背衬,其包含与致密的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜的层粘附层压的非织造聚酯的层。将2重量%苯甲地那铵和5重量%辣椒素和5重量%聚乙烯基吡咯烷酮(K值30)加入(按固体基准)到溶解于二氯甲烷中的乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(40%VA)的40重量%溶液中。将混合物搅动,直至均匀,随后浇铸在商售背衬材料的非织造侧上的膜中,并让其干燥。

[0045] 将用于常用亚饱和芬太尼透皮贴剂的含有芬太尼的丙烯酸粘合剂溶液中的标准制剂浇铸在背衬的致密的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜侧上,并让其干燥。将涂布有硅酮释放涂层的2毫米厚的可水合的纤维素的膜与干燥的含有芬太尼的粘合剂层层压。将成品滥用制止透皮芬太尼贴剂冲切至合适的面积并且装入袋中。

[0046] 实施例4。如实施例3制备透皮贴剂,不同之处在于2毫米厚的涂布有硅酮释放涂层的可水合的纤维素的膜用3毫米厚的涂布有硅酮释放涂层的可水合的纤维素的膜代替,该涂层以125个洞/平方厘米的密度用0.3 mm直径洞的阵列穿孔。将穿孔的释放衬里与干燥的含有芬太尼粘合剂层压层。将成品滥用制止透皮芬太尼贴剂冲切至合适的面积并且装入袋中。

[0047] 实施例5。使用商售背衬制备用于透皮贴剂的误用制止系统衬里,其包含50微米与乙烯/乙酸乙烯酯膜结合的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜,该乙烯/乙酸乙烯酯膜含有溶解的和分散的忌避剂和分散在聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)微粒中的忌避剂。将苯甲地那铵(1重量%)、辣椒素(3重量%)和聚乙烯基吡咯烷酮(3重量%;K值30)的混合物加入到乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(40%VA)中。将混合物加热,在捏合机挤压机的混合室中搅动,直至均匀。在超过80°C的温度下,将总计10重量%(按干燥量基准)的苯甲地那铵和辣椒素的1:3共混物溶解于10重量%淀粉的水溶液中。经由喷雾干燥,制造忌避剂和淀粉的微粒,将颗粒以20重量%载荷加入到忌避剂、聚乙烯基吡咯烷酮和乙烯/乙酸乙烯酯共聚物的加热的共混物中,将混合物搅动,直至均匀。将25微米厚的加热的聚合物层的膜挤压在聚对苯二甲酸乙二醇酯膜的一侧上。

[0048] 将用于常用亚饱和芬太尼透皮贴剂的含有芬太尼的丙烯酸粘合剂溶液中的标准制剂浇铸在背衬的致密的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜侧上,并让其干燥。将涂布有硅酮释放涂层的2毫米厚的可水合的纤维素的膜与干燥的含有芬太尼的粘合剂层层压。将成品滥用制止透皮芬太尼贴剂冲切至合适的面积并且装入袋中。

[0049] 实施例6。如实施例1中的滥用制止背衬那样制备误用制止覆盖贴剂,不同之处在于浇铸50微米(干厚度)的不含药物的市售可得的丙烯酸酯粘合剂(而不是实施例1的溶解有芬太尼的丙烯酸粘合剂)的膜。随后将硅化聚酯释放衬里与干燥的粘合剂层压。

[0050] 实施例7。使用商售背衬制备误用制止覆盖贴剂,其包含12微米与乙烯/乙酸乙烯

酯膜结合的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜,该乙烯/乙酸乙烯酯膜含有溶解的和分散的忌避剂和忌避剂。将辣椒素(5重量%)和聚乙烯基吡咯烷酮(3重量%;K值30)的混合物加入到乙烯/乙酸乙烯酯共聚物(40%VA)中。将混合物加热,在捏合机挤压机的混合室中搅动,直至均匀。将辣椒素(10重量%)与乙烯/乙酸乙烯酯共聚物混合,将25微米厚的加热的聚合物层的膜挤压在聚对苯二甲酸乙二醇酯膜的一侧上。将50微米(干厚度)市售可得的丙烯酸酯粘合剂的膜浇铸在与覆盖背衬含有忌避剂的一侧相对的一侧上,并让其干燥。随后将硅化聚酯释放衬里与干燥的粘合剂层压。

[0051] 实施例8。如实施例5中滥用制止背衬那样制备误用制止覆盖贴剂,不同之处在于浇铸将50微米(干厚度)的不含药物的市售可得的丙烯酸酯粘合剂(而不是实施例5的溶解有芬太尼的丙烯酸粘合剂)的膜。随后将硅化聚酯释放衬里与干燥的粘合剂层压。

[0052] 实施例9。使用含有3层(乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯和中密度聚乙烯(Scotchpak 9730,3M))的用于透皮贴剂的商售背衬制备用于透皮贴剂的误用制止系统背衬。将聚异丁烯(MW 1,000,000,BASF)溶解于正庚烷(Fisher Scientific)中,并测定固体含量(solids content)。称取约2 mL体积的聚异丁烯溶液到玻璃闪烁小瓶(scintillation vial)中,并计算聚合物的质量。计算在聚异丁烯(按干燥量基准)中导致15重量%载荷的每一种剂的苯甲地那铵(Alfa Aesar)和辣椒素(Chem-Impex,Int'l)的质量。将所述质量的忌避剂称取到单独的闪烁小瓶中,并且溶解于小体积的二氯甲烷(Spectrum)中。将忌避剂二氯甲烷溶液加入到含有聚异丁烯溶液的小瓶中,并将混合物涡旋,直至形成在视觉上均匀分散体。使用铸刀将含有聚异丁烯和忌避剂的溶液浇铸在背衬膜的中密度聚乙烯侧上,将所得到的膜在对流烘箱中80°C干燥。

[0053] 将用于常用亚饱和芬太尼透皮贴剂的含有芬太尼的丙烯酸粘合剂溶液中的标准制剂浇铸在背衬的致密的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜侧上,并让其干燥。将涂布有硅酮释放涂层的2毫米厚的可水合的纤维素的膜与干燥的含有芬太尼的粘合剂层层压。将成品滥用制止透皮芬太尼贴剂冲切至合适的面积并且装入袋中。

[0054] 实施例10。使用含有3层(乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚对苯二甲酸乙二醇酯和中密度聚乙烯(Scotchpak 9730,3M))的用于透皮贴剂的商售背衬制备具有两层忌避剂基质的用于透皮贴剂的误用制止系统背衬。如下制备第一忌避剂层。将聚异丁烯(MW 1,000,000,BASF)溶解于正庚烷(Fisher Scientific)中,并测定固体含量。称取约2 mL体积的聚异丁烯溶液到玻璃闪烁小瓶中,并计算聚合物的质量。计算在聚异丁烯(按干燥量基准)中导致15重量%载荷的每一种剂的苯甲地那铵(Alfa Aesar)和辣椒素(Chem-Impex,Int'l)的质量。将所述质量的忌避剂称取到单独的闪烁小瓶中,并且溶解于小体积的二氯甲烷(Spectrum)中。将忌避剂二氯甲烷溶液加入到含有聚异丁烯溶液的小瓶中,并将混合物涡旋,直至形成在视觉上均匀分散体。使用铸刀将含有聚异丁烯和忌避剂的溶液浇铸在背衬膜的中密度聚乙烯侧上,将所得到的膜在对流烘箱中80°C干燥。如下制备第二忌避剂层。将聚异丁烯(MW 1,000,000)溶解于正庚烷中,并测定固体含量。称取约2 mL体积的聚异丁烯溶液到玻璃闪烁小瓶中,并计算聚合物的质量。计算在聚异丁烯(按干燥量基准)中导致5重量%载荷的每一种剂的苯甲地那铵和辣椒素的质量。称取所述质量的忌避剂到单独的闪烁小瓶中,并且溶解于小体积的二氯甲烷(Spectrum)中。将忌避剂二氯甲烷溶液加入到含有聚异丁烯溶液的小瓶中,并将混合物涡旋,直至形成在视觉上均匀分散体。使用铸刀在

第一层之上浇铸含有聚异丁烯和忌避剂的溶液,将所得到的双层膜在对流烘箱中80℃干燥。

[0055] 将用于常用亚饱和芬太尼透皮贴剂的含有芬太尼的丙烯酸粘合剂溶液中的标准制剂浇铸在背衬的致密的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜侧上,并让其干燥。将涂布有硅酮释放涂层的2毫英寸厚的可水合的纤维素的膜与干燥的含有芬太尼的粘合剂层层压。将成品滥用制止透皮芬太尼贴剂冲切至合适的面积并且装入袋中。

[0056] 实施例11。如实施例9中滥用制止背衬那样制备误用制止覆盖贴剂,不同之处在于随后将不含药物的市售可得的丙烯酸酯粘合剂(而不是实施例5的溶解有芬太尼的丙烯酸粘合剂)的50微米(干厚度)膜,一种硅化聚酯释放衬里与干燥的粘合剂层压。

[0057] 实施例12。制备忌避剂背衬层,以确定两种忌避剂的释放方式。将聚异丁烯(MW 1,000,000,BASF)溶解于正庚烷(Fisher Scientific)中,并测定固体含量。称取约2 mL体积的聚异丁烯溶液到玻璃闪烁小瓶中,并计算聚合物的质量。计算导致在聚异丁烯(按干燥量基准)中15重量%载荷的每一种剂的苯甲地那铵(Alfa Aesar)和辣椒素(Chem-Impex,Int'l)的质量。称取所述质量的剂到单独的闪烁小瓶中,并且溶解于小体积的二氯甲烷(Spectrum)中。将忌避剂二氯甲烷溶液加入到含有聚异丁烯溶液的小瓶中,并将混合物涡旋,直至形成在视觉上均匀的分散体。使用铸刀在背衬膜(Scotchpak 9730,3M)的有颜色的聚乙烯侧上浇铸含有聚异丁烯和忌避剂的溶液,将所得到的膜在对流烘箱中80℃干燥。

[0058] 使用拱形穿孔器(arch punch)切割涂布的背衬的圆形样品,并且使用USP Apparatus 7 (Agilent Technologies),在32℃下,在酸化的水(pH 4)和95%乙醇中测试忌避剂释放动力学。通过HPLC定量辣椒素和地那铵,计算释放的每一种剂的分级量。结果示于图2,其中在第一个15分钟内释放忌避剂的即刻释放部分,忌避剂的延迟释放部分释放持续至少四小时。

[0059] 实施例13。以1.25:1.0比率,通过在正庚烷中溶解聚异丁烯(1,000,000 MW,BASF)和聚异丁烯(30,000 MW,BASF),并且按固体基准,加入50重量%轻矿物油(Sonneborn),制备利多卡因贴剂。将10重量%利多卡因基料(ICN Biomedicals)加入到PIB/MO溶液(干燥量基准),并让其溶解。在滚动仪(roller)上混合溶液,直至均匀。浇铸膜,将溶剂在对流烘箱中80℃干燥。

[0060] 将硅化PET、硅化纤维素、穿孔的硅化纤维素或穿孔的硅化PET释放衬里与干燥的利多卡因膜层压。通过使8针×24排(192个针) DermaRoller (ZGTS,Jiatai longhe (北京) Technologies)穿过硅化纤维素或PET衬里,制备穿孔的衬里。穿孔的衬里具有0.3 mm直径洞的阵列,密度为约125个洞/平方厘米。对于所有衬里结构,使用拱形穿孔器切割18 mm直径的测试贴剂,用于释放测试。

[0061] 使用USP Apparatus 7 (Agilent Technologies),在酸化的水(pH 4)、50%乙醇/水和95%乙醇/水中测试每一个衬里结构的贴剂的药物释放。使用HPLC定量利多卡因,计算释放的利多卡因的分级量。利多卡因贴剂在水中的结果和利多卡因在50%乙醇中的结果分别示于图3和图4。没有测试在水中穿孔的硅化纤维素的释放,由于在水中未穿孔的硅化纤维素提供与无衬里类似的结果。也不测试在50%乙醇中穿孔的硅化纤维素和穿孔的PET衬里。

[0062] 实施例14。对于五种释放衬里结构,在32℃下,测试含有0.41 mg芬太尼基料/平方

厘米 (Mylan) 的商售芬太尼透皮系统的药物释放动力学。测试不具有商售供应的衬里或具有供应的PET衬里的商售贴剂。对于其余的三种结构,除去商售供应的PET衬里,用硅化纤维素、穿孔的硅化纤维素或穿孔的硅化PET衬里代替。通过使8针×24排(192个针) DermaRoller (ZGTS, Jiatai longhe (北京) Technologies) 穿过商售供应的PET衬里,制备穿孔的衬里。穿孔的衬里具有0.3 mm直径的洞阵列,密度为约125个洞/平方厘米。对于所有衬里结构,使用拱形穿孔器切割18 mm直径测试贴剂,用于药物释放测试。

[0063] 使用USP Apparatus 7 (Agilent Technologies),在酸化的水(pH 4)、50%乙醇/水和95%乙醇中测试每一种衬里结构的贴剂的药物释放。使用HPLC定量芬太尼,计算释放的芬太尼的分级量。对于每一种衬里结构,在水、50%乙醇和95%乙醇中,释放的芬太尼的结果分别示于图5、图6和图7。

[0064] 实施例15。将在不存在衬里的情况下或存在实施例14的穿孔的纤维素衬里的情况下,在95%乙醇中和在酸化的水中对于芬太尼得到的释放数据与在实施例12中得到的辣椒素和地那铵(denatonium)释放数据组合。分别在图8和图9中,这些组合的图显示不具有衬里或具有穿孔的纤维素衬里的贴剂。四小时后,在贴剂中仍存在至少70%的忌避剂,其中至少60%的芬太尼已释放。

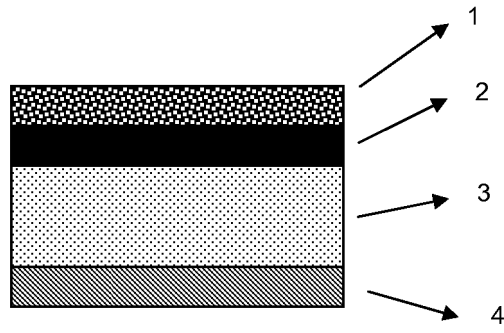


图 1A

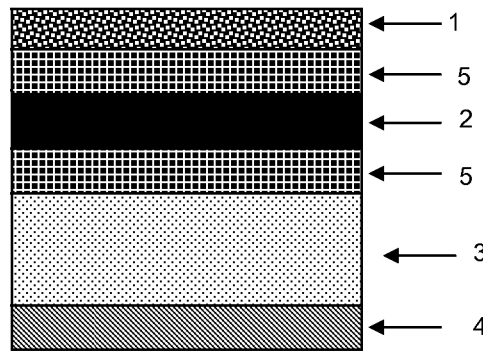


图 1B

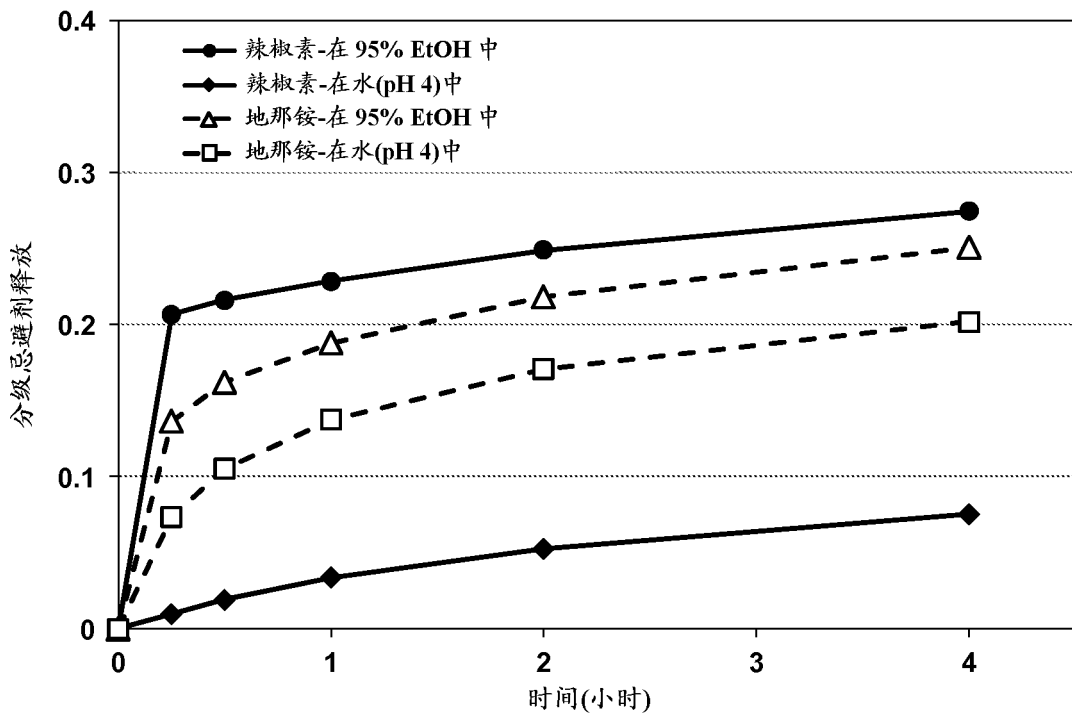


图 2

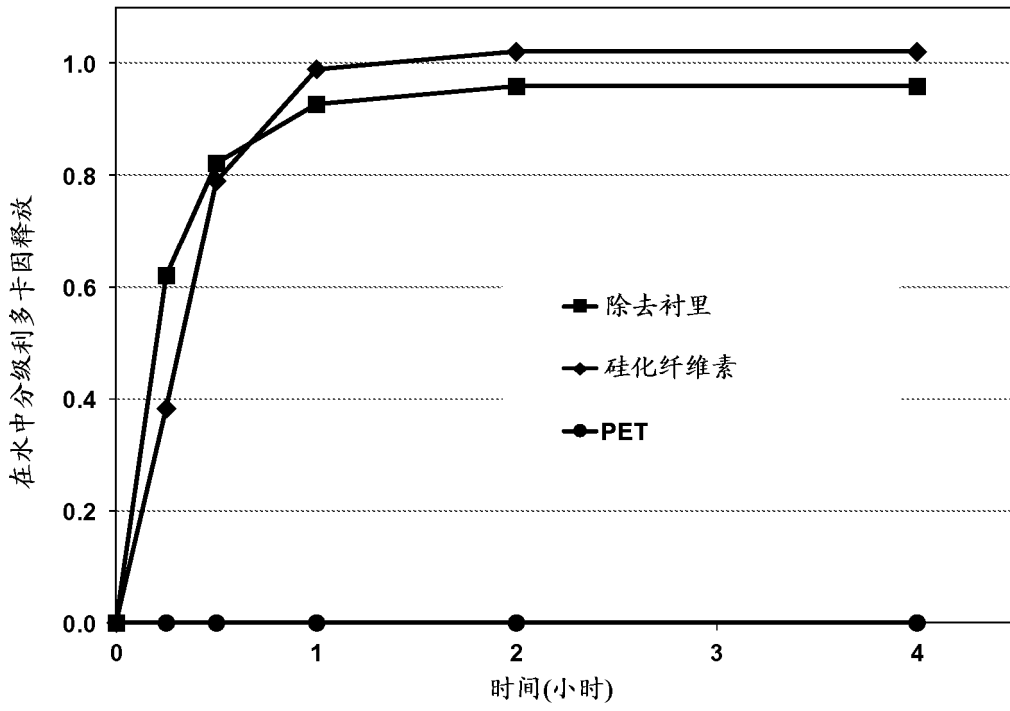


图 3

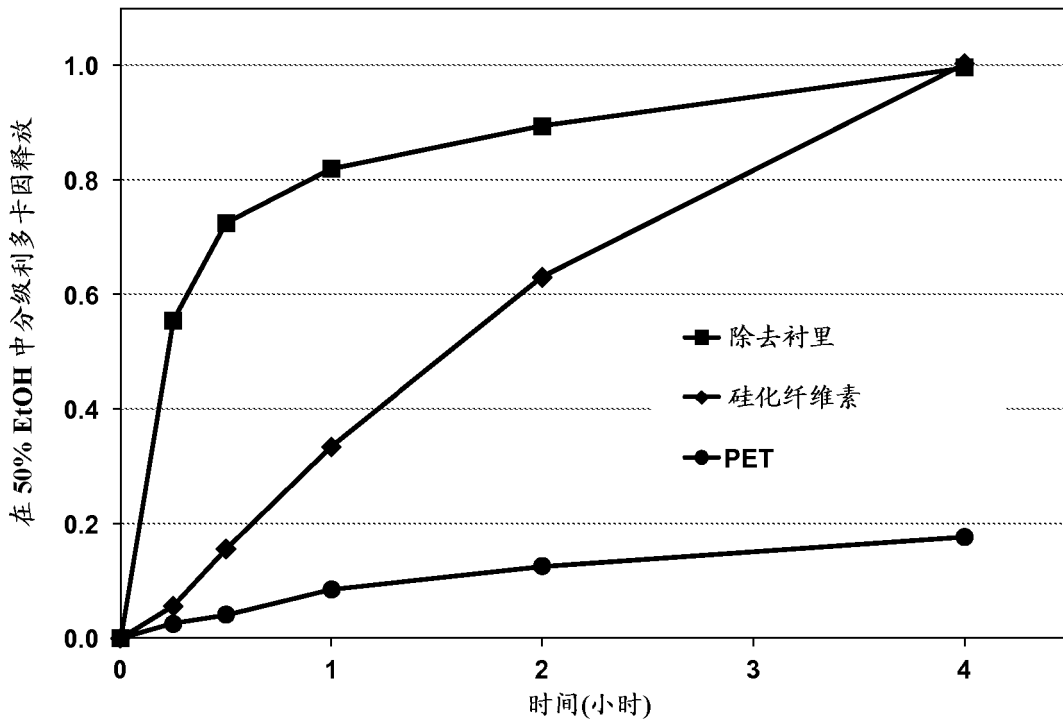


图 4

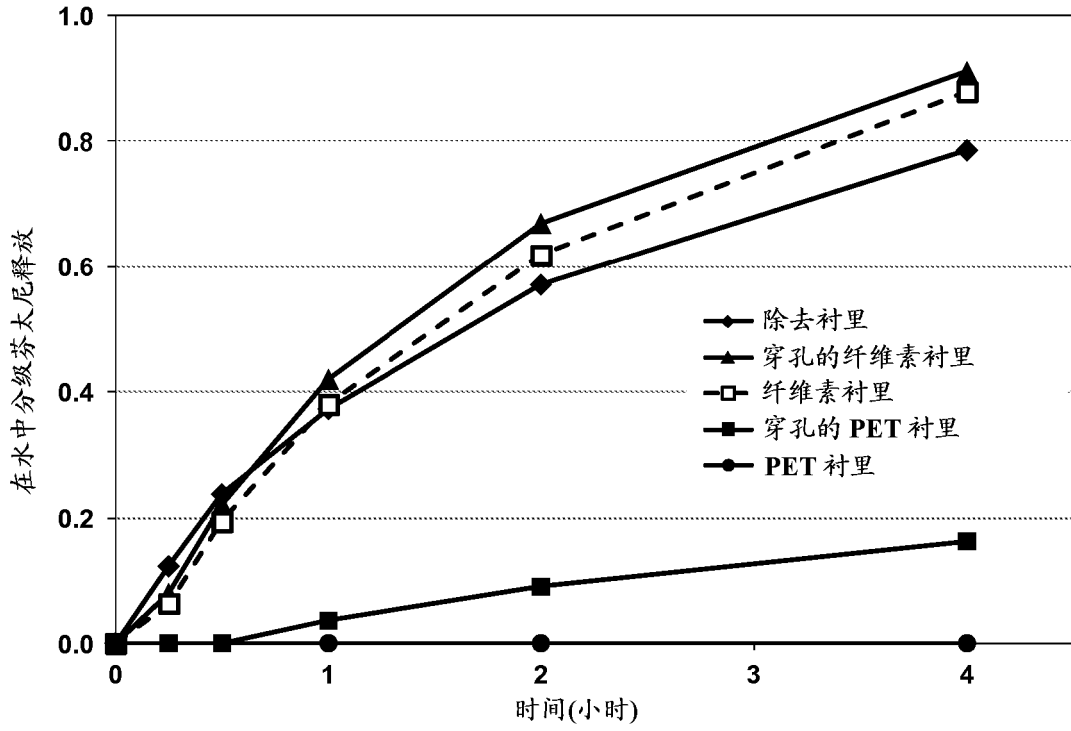


图 5

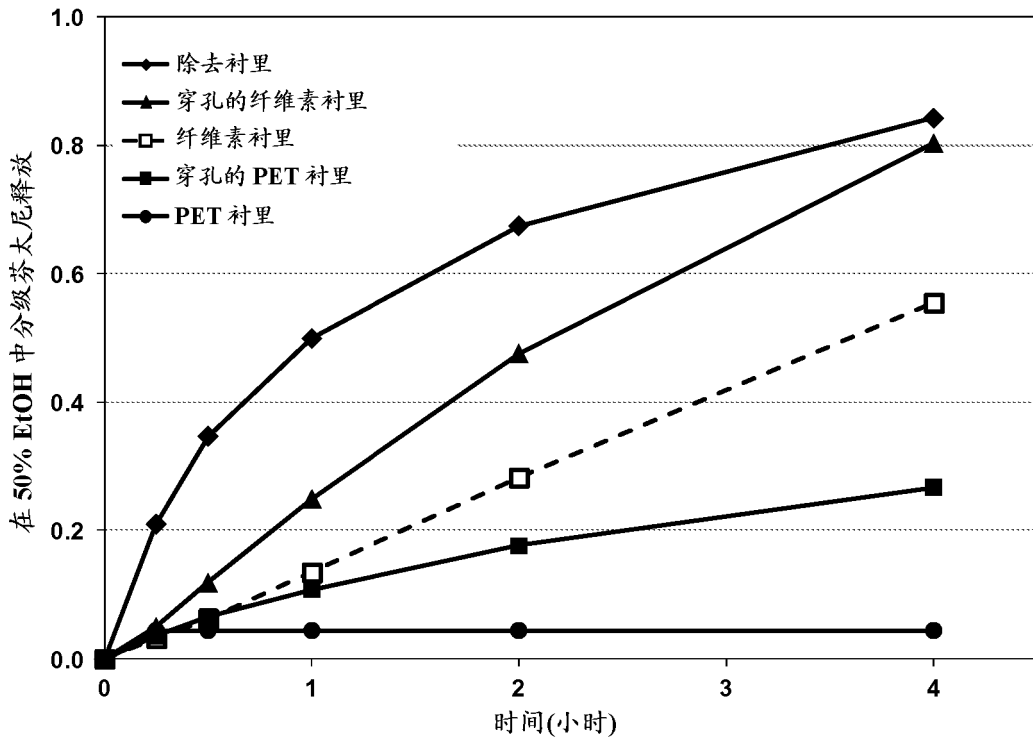


图 6

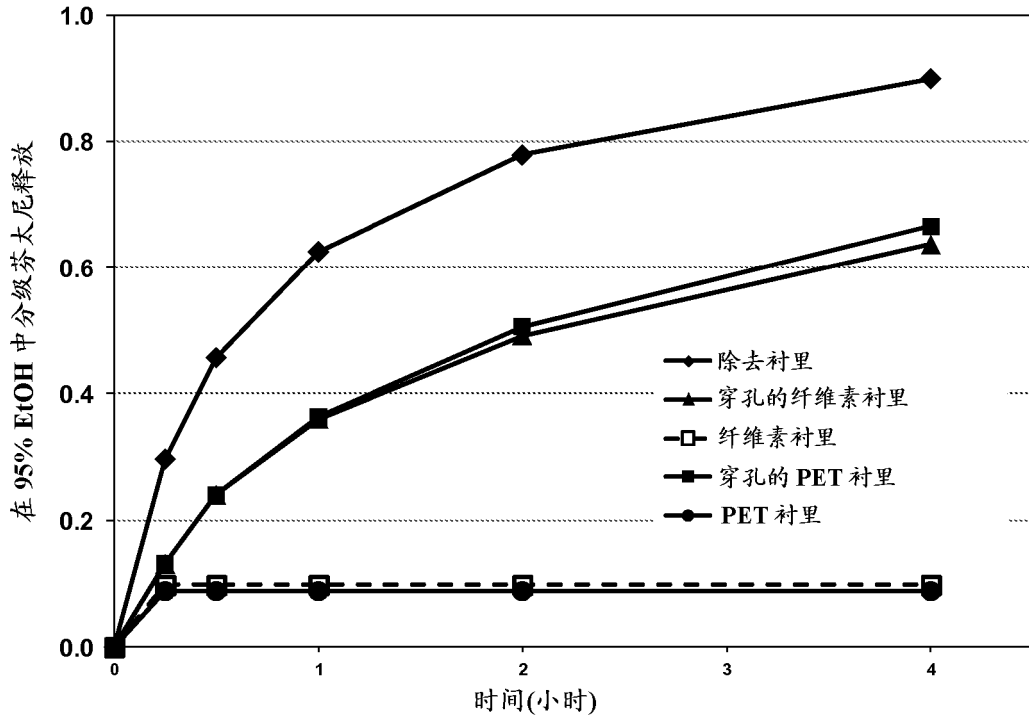


图 7

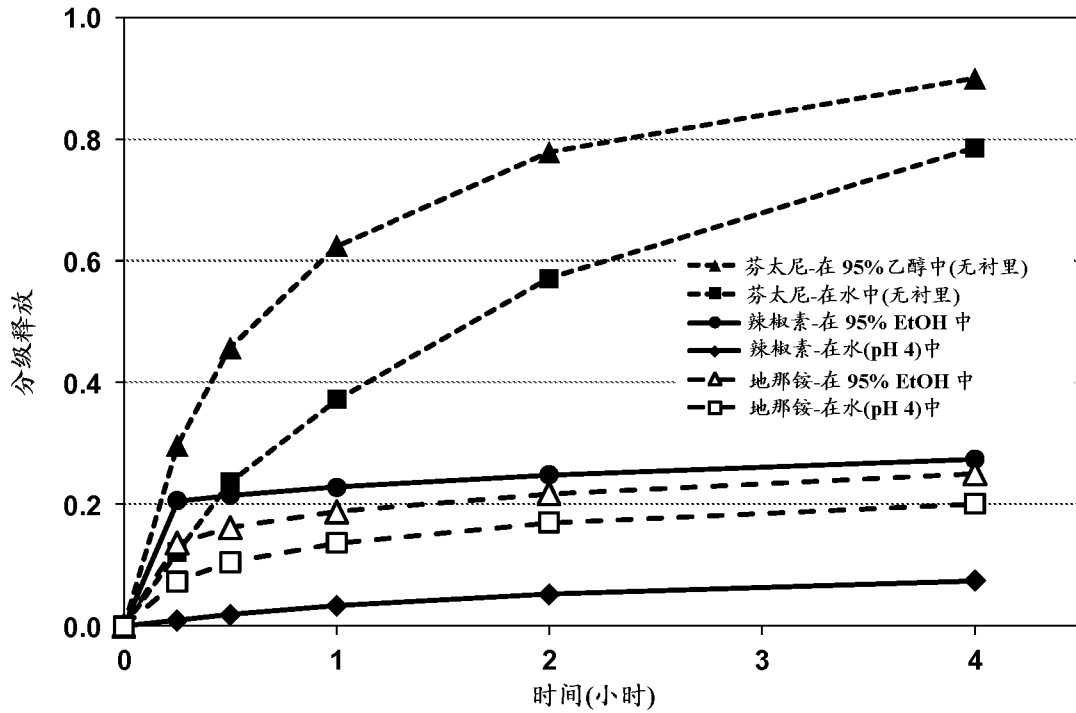


图 8

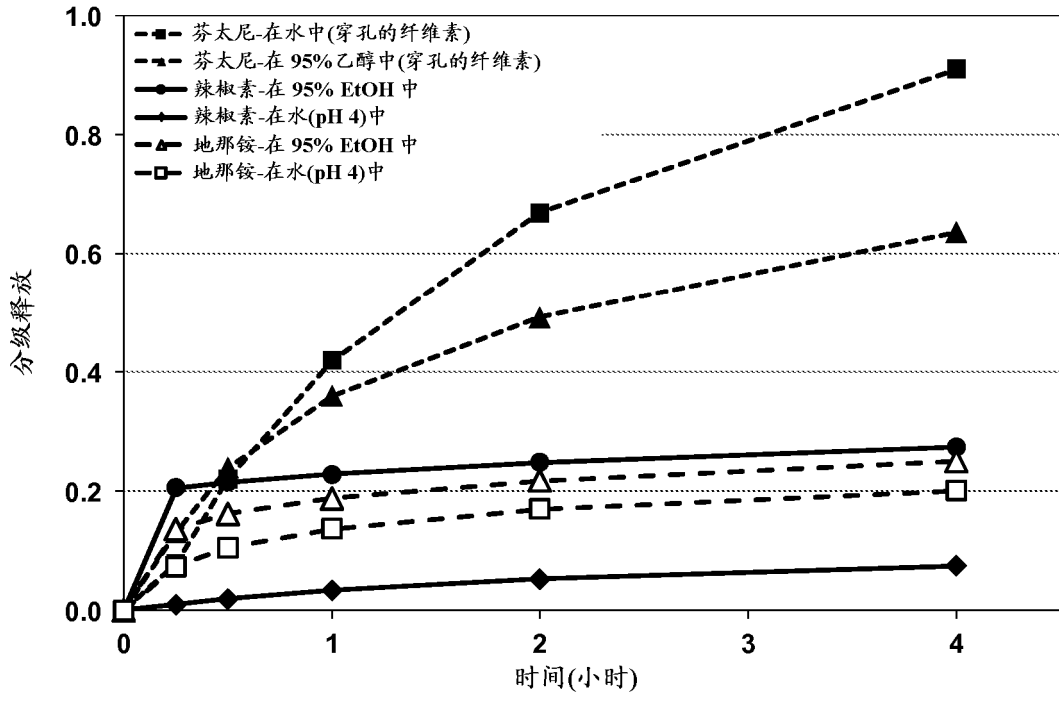


图 9