

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910001329.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009年9月9日

[11] 公开号 CN 101524339A

[22] 申请日 2002.3.15

[21] 申请号 200910001329.9

分案原申请号 02810104.9

[30] 优先权

[32] 2001.3.16 [33] US [31] 60/276837

[71] 申请人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 S·S·文卡特拉曼 S·李

R·M·加勒 J·斯特皮克

W·W·范奥斯多尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 李连涛

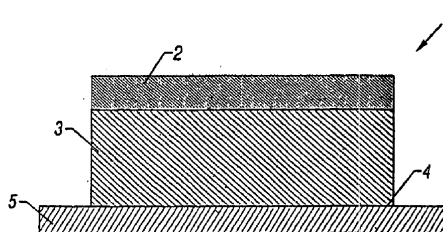
权利要求书 19 页 说明书 24 页 附图 5 页

[54] 发明名称

施用芬太尼的经皮贴剂

[57] 摘要

本发明公开了施用芬太尼的经皮贴剂，在长时间内对受治疗者通过皮肤经皮施用芬太尼及其类似物，用于止痛目的的非速率控制的单片亚饱和贴剂及其方法。



1. 一种通过皮肤施用芬太尼、阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼或曲芬太尼的经皮贴剂，它包括：

(a) 衬垫层；和

(b) 位于衬垫层上的存储层，所述存储层的至少皮肤接触表面是粘合性的；所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物，该组合物含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少3天止痛作用的芬太尼、阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼或曲芬太尼，其中所述存储层是由聚丙烯酸酯粘合剂形成的，并且其中存储层的厚度为0.0125mm - 0.1mm。

2. 权利要求1的贴剂，其中所述贴剂显示出3.3 - 82.5ng/ml-(mg/h)的校正  $C_{max}$ 。

3. 权利要求2的贴剂，其中贴剂显示出0.1 - 20 $\mu$ g/cm<sup>2</sup>/hr的稳定态药物通量。

4. 权利要求1的贴剂，其中所述贴剂显示出0.001 - 0.2ng/ml-cm<sup>2</sup>的标准  $C_{max}$ 。

5. 权利要求4的贴剂，其中贴剂显示出0.1 - 20 $\mu$ g/cm<sup>2</sup>/hr的稳定态药物通量。

6. 权利要求1的贴剂，其中所述存储层包括用量足以诱发并保持3 - 7天止痛作用的溶解芬太尼、阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼或曲芬太尼。

7. 权利要求6的贴剂，其中所述存储层包括用量足以诱发并保持3 - 7天止痛作用的溶解芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼或舒芬太尼。

8. 权利要求6的贴剂，其中所述存储层包括对芬太尼、阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼或曲芬太尼具有1wt% - 25wt%溶解度的聚合物。

9. 权利要求6的贴剂，其中存储层包括0.05 - 1.75mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼、阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼或曲芬太尼。

10. 权利要求1的贴剂，其中存储层是单层。

11. 权利要求6的贴剂，其中存储层进一步包括增强剂。

12. 权利要求 1 的贴剂, 其中衬垫层包括选自聚氨酯、聚醋酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、PET-聚烯烃层压材料和聚对苯二甲酸丁二醇酯中的聚合物。

13. 权利要求 12 的贴剂, 其中衬垫层的厚度为 0.012mm - 0.125mm。

14. 一种通过皮肤施用芬太尼的经皮贴剂, 它包括:

(a) 衬垫层; 和

(b) 位于衬垫层上的存储层, 所述存储层的至少皮肤接触表面是粘合性的; 所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物, 该组合物含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的芬太尼, 其中所述存储层是由聚丙烯酸酯粘合剂形成的, 并且其中存储层的厚度为 0.0125mm - 0.1mm。

15. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述贴剂显示出 3.3 - 82.5ng/ml - (mg/h) 的校正  $C_{50\%}$ 。

16. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述贴剂显示出 0.01 - 0.2ng/ml-cm<sup>2</sup> 的标准  $C_{50\%}$ 。

17. 权利要求 14 的贴剂, 其中贴剂显示出 1 - 10μg/cm<sup>2</sup>/hr 的稳定态药物通量。

18. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述存储层包括用量足以诱发并保持 3 - 7 天止痛作用的溶解芬太尼。

19. 权利要求 14 的贴剂, 其中芬太尼在所述存储层内具有 7wt% - 12wt% 的溶解度。

20. 权利要求 18 的贴剂, 其中存储层包括 0.05 - 1.75mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼碱。

21. 权利要求 20 的贴剂, 其中存储层包括 0.08 - 1.25mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼碱。

22. 权利要求 21 的贴剂, 其中存储层包括 0.1 - 0.75mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼碱。

23. 权利要求 22 的贴剂, 其中存储层包括 0.12 - 0.5mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼碱。

24. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯粘合剂的 Tg 小于 -10℃。

25. 权利要求 14 的贴剂, 其中存储层包括 0.05 - 1.75mg/cm<sup>2</sup> 的芬

太尼碱。

26. 权利要求 25 的贴剂，其中存储层包括  $0.08 - 1.25\text{mg}/\text{cm}^2$  的芬太尼碱。

27. 权利要求 26 的贴剂，其中存储层包括  $0.1 - 0.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的芬太尼碱。

28. 权利要求 27 的贴剂，其中存储层包括  $0.12 - 0.5\text{mg}/\text{cm}^2$  的芬太尼碱。

29. 权利要求 18 的贴剂，其中存储层进一步包括增强剂。

30. 权利要求 14 或 18 任何一项的贴剂，其中衬垫层包括选自聚氨酯、聚醋酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、PET-聚烯烃层压材料和聚对苯二甲酸丁二醇酯中的聚合物。

31. 权利要求 30 的贴剂，其中衬垫层包括低密度聚乙烯材料、中密度聚乙烯材料或高密度聚乙烯材料。

32. 权利要求 31 的贴剂，其中衬垫层包括低密度聚乙烯材料。

33. 权利要求 30 的贴剂，其中衬垫层的厚度为  $0.012\text{mm} - 0.125\text{mm}$ 。

34. 一种施用芬太尼的经皮贴剂，它包括在衬垫层上的芬太尼粘合存储层，所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物，其中粘合性存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ ，该组合物含有对芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂，以便含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的溶解芬太尼，所述贴剂显示出  $3.3 - 82.5\text{ng}/\text{ml} - (\text{mg}/\text{h})$  的校正  $C_{\text{max}}$ 。

35. 一种施用芬太尼的经皮贴剂，它包括在衬垫层上的芬太尼粘合存储层，所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物，其中粘合性存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ ，该组合物含有对芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂，以便含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的溶解芬太尼，所述贴剂显示出  $0.01 - 0.2\text{ng}/\text{ml}\cdot\text{cm}^2$  的标准  $C_{\text{max}}$ 。

36. 权利要求 34 或 35 的贴剂，其中贴剂显示出  $1 - 10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  的稳定态药物通量。

37. 权利要求 34 或 35 的贴剂，其中所述存储层包括用量足以诱发并保持 3 - 7 天止痛作用的溶解芬太尼。

38. 权利要求 37 的贴剂，其中所述粘合剂是  $T_g$  小于  $-10^\circ\text{C}$  的聚丙

烯酸酯粘合剂，和芬太尼在所述存储层内的溶解度为至少 4wt%。

39. 权利要求 38 的贴剂，其中存储层包括  $0.05 - 1.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的芬太尼碱。

40. 权利要求 39 的贴剂，其中存储层包括  $0.08 - 1.25\text{mg}/\text{cm}^2$  的芬太尼碱。

41. 权利要求 40 的贴剂，其中存储层包括  $0.1 - 0.5\text{mg}/\text{cm}^2$  的芬太尼碱。

42. 一种通过皮肤施用舒芬太尼的经皮贴剂，它包括：

(a) 衬垫层；

(b) 位于衬垫层上的存储层，所述存储层的至少皮肤接触表面是粘合性的；所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物，该组合物含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的舒芬太尼，其中所述存储层是由聚丙烯酸酯粘合剂形成的，并且其中存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ 。

43. 权利要求 42 的贴剂，其中所述贴剂显示出  $0.04 - 10\text{ng}/\text{ml} - (\text{mg}/\text{h})$  的校正  $C_{\text{max}}$ 。

44. 权利要求 42 的贴剂，其中所述贴剂显示出  $0.001 - 0.05\text{ng}/\text{ml} - \text{cm}^2$  的标准  $C_{\text{max}}$ 。

45. 权利要求 43 或 44 的贴剂，其中所述贴剂显示出  $0.1 - 10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  的稳定态药物通量。

46. 权利要求 42 的贴剂，其中所述存储层包括用量足以诱发并保持 3 - 7 天止痛作用的溶解舒芬太尼。

47. 权利要求 42 的贴剂，其中舒芬太尼在所述存储层内的溶解度为  $1\text{wt}\% - 25\text{wt}\%$ 。

48. 权利要求 47 的贴剂，其中存储层包括  $0.05 - 1.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

49. 权利要求 48 的贴剂，其中存储层包括  $0.08 - 1.25\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

50. 权利要求 49 的贴剂，其中存储层包括  $0.1 - 0.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

51. 权利要求 50 的贴剂，其中存储层包括  $0.12 - 0.5\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

52. 权利要求 42 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯粘合剂的  $T_g$  小于  $-10^\circ\text{C}$ 。

53. 权利要求 46 的贴剂, 其中存储层包括  $0.05 - 1.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

54. 权利要求 53 的贴剂, 其中存储层包括  $0.08 - 1.25\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

55. 权利要求 54 的贴剂, 其中存储层包括  $0.1 - 0.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

56. 权利要求 55 的贴剂, 其中存储层包括  $0.12 - 0.5\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

57. 权利要求 46 的贴剂, 其中存储层进一步包括增强剂。

58. 权利要求 42、46 或 50 的贴剂, 其中衬垫层包括选自聚氨酯、聚醋酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、PET-聚烯烃层压材料和聚对苯二甲酸丁二醇酯中的聚合物。

59. 权利要求 58 的贴剂, 其中衬垫层包括低密度聚乙烯材料、中密度聚乙烯材料或高密度聚乙烯材料。

60. 权利要求 59 的贴剂, 其中衬垫层包括低密度聚乙烯材料。

61. 权利要求 58 的贴剂, 其中衬垫层的厚度为  $0.012\text{mm} - 0.125\text{mm}$ 。

62. 一种施用舒芬太尼的经皮贴剂, 它包括在衬垫层上的舒芬太尼粘合存储层, 所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物, 并且其中存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ , 该组合物含有对舒芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂, 以便含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的溶解舒芬太尼, 所述贴剂显示出  $0.04 - 10\text{ng}/\text{ml} - (\text{mg}/\text{h})$  的校正  $C_{\text{max}}$ 。

63. 一种施用舒芬太尼的经皮贴剂, 它包括在衬垫层上的舒芬太尼粘合存储层, 所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物, 并且其中存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ , 该组合物含有对舒芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂, 以便含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的溶解舒芬太尼, 所述贴剂显示出  $0.001 - 0.05\text{ng}/\text{ml}\cdot\text{cm}^2$  的标准  $C_{\text{max}}$ 。

64. 权利要求 62 或 63 的贴剂, 其中贴剂显示出  $0.1 - 10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  的稳定态药物通量。

65. 权利要求 62 或 63 的贴剂, 其中所述存储层包括用量足以诱发并保持 3 - 7 天止痛作用的溶解舒芬太尼。

66. 权利要求 65 的贴剂, 其中所述粘合剂是  $T_g$  小于  $-10^{\circ}\text{C}$  的聚丙烯酸酯粘合剂, 和舒芬太尼在所述存储层内的溶解度为至少 1wt%。

67. 权利要求 66 的贴剂, 其中存储层包括  $0.05 - 1.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

68. 权利要求 67 的贴剂, 其中存储层包括  $0.08 - 1.25\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

69. 权利要求 68 的贴剂, 其中存储层包括  $0.1 - 0.5\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

70. 一种施用舒芬太尼的单片经皮贴剂, 它包括在衬垫层上的舒芬太尼粘合存储层, 所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物, 并且其中存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ , 该组合物含有对舒芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂, 以便含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的溶解舒芬太尼, 所述贴剂完全不含速率控制膜, 所述贴剂显示出  $0.04 - 10\text{ng}/\text{ml} - (\text{mg}/\text{h})$  的校正  $C_{50\%}$ 。

71. 一种施用舒芬太尼的单片经皮贴剂, 它包括在衬垫层上的舒芬太尼粘合存储层, 所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物, 并且其中存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ , 该组合物含有对舒芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂, 以便含有用量足以通过递送到全身血流中而在人体内诱发并保持至少 3 天止痛作用的溶解舒芬太尼, 所述贴剂完全不含速率控制膜, 所述贴剂显示出  $0.001 - 0.05\text{ng}/\text{ml} - \text{cm}^2$  的标准  $C_{50\%}$ 。

72. 权利要求 70 或 71 的贴剂, 其中所述存储层包括用量足以诱发并保持 3 - 7 天止痛作用的溶解舒芬太尼, 其中舒芬太尼在所述存储层内的溶解度为至少 1wt%, 该存储层的厚度为  $0.0125\text{mm} - 0.1\text{mm}$ ; 和所述贴剂显示出  $0.1 - 10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  的稳定态药物通量。

73. 权利要求 72 的贴剂, 其中存储层包括  $0.05 - 1.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的舒芬太尼碱。

74. 权利要求 1 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。

75. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。

76. 权利要求 34 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。
77. 权利要求 35 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。
78. 权利要求 42 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。
79. 权利要求 62 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。
80. 权利要求 63 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。
81. 权利要求 70 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。
82. 权利要求 71 的贴剂, 其中所述药物低于其饱和浓度。
83. 权利要求 1 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

84. 权利要求 1 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少两种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

85. 权利要求 1 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少三种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

86. 权利要求 1 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少四种选自: 丙烯酸、

甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

87. 权利要求 1 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所有的所述单体成分选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

88. 权利要求 14 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

89. 权利要求 14 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

90. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少三种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

91. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少四种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

92. 权利要求 14 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所有的所述单体成分选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、

甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

93. 权利要求 34 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

94. 权利要求 34 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

95. 权利要求 34 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少三种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

96. 权利要求 34 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少四种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯

酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

97. 权利要求 34 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所有的所述单体成分选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

98. 权利要求 35 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

99. 权利要求 35 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

100. 权利要求 35 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少三种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、

丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

101. 权利要求 35 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少四种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

102. 权利要求 35 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所有的所述单体成分选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

103. 权利要求 42 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

104. 权利要求 42 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、

甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

105. 权利要求 42 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少三种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

106. 权利要求 42 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少四种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

107. 权利要求 42 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所有的所述单体成分选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸

酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

108. 权利要求 62 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

109. 权利要求 62 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

110. 权利要求 62 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少三种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

111. 权利要求 62 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚

物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少四种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

112. 权利要求 62 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所有的所述单体成分选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

113. 权利要求 63 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

114. 权利要求 63 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基

乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

115. 权利要求 63 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少三种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

116. 权利要求 63 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所述单体成分中的至少四种选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

117. 权利要求 63 的贴剂, 其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂, 其中所有的所述单体成分选自: 丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯

酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

118. 权利要求 70 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

119. 权利要求 70 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

120. 权利要求 70 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少三种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

121. 权利要求 70 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少四种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸

酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

122. 权利要求 70 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所有的所述单体成分选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

123. 权利要求 71 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是非交联的。

124. 权利要求 71 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少两种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

125. 权利要求 71 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少三种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸

2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

126. 权利要求 71 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所述单体成分中的至少四种选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

127. 权利要求 71 的贴剂，其中所述聚丙烯酸酯是单体成分的共聚物或三元共聚物粘合剂，其中所有的所述单体成分选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和乙酸乙烯酯。

## 施用芬太尼的经皮贴剂

本申请是申请号为 02810104.9, 发明名称为“施用芬太尼的经皮贴剂”的专利申请的分案申请。

### 发明领域

本发明涉及止痛目的用的芬太尼及其类似物的经皮施用方法与贴剂。特别地, 本发明涉及在长时间内对受治疗者通过皮肤施用芬太尼及其类似物的亚饱和(subsaturated)贴剂。

### 发明背景

芬太尼及其类似物, 如阿芬太尼(alfentanil)、卡芬太尼(carfentanil)、洛芬太尼(lofentanil)、瑞芬太尼(remifentanil)、舒芬太尼、曲芬太尼(trefentanil)和类似物是强效的合成阿片样物质, 在人药和兽药中已证明了它的效用。在人药中, 已授予正式批准, 将阿芬太尼、芬太尼、瑞芬太尼和舒芬太尼用作通用麻醉剂。口部穿粘膜给药用含芬太尼的棒棒糖和含芬太尼的经皮贴剂也被批准作为在慢性疼痛的治疗中使用的止痛剂。

已建议这些化合物的经皮给药用于急性和慢性疼痛二者的治疗, 和许多专利描述了芬太尼及其类似物经皮给药的各种方式。认为下述专利美国专利 Nos. 4466953、4470962、4588580、4626539、5006342、5186939、5310559、5474783、5656286、5762952、5948433、5985317、5958446、5993849、6024976、6063399 和 6139866 是代表, 在此引入参考。这些专利披露了可用局部涂敷的软膏或乳膏或经皮贴剂施用芬太尼。

经皮贴剂(transdermal patch)是一种小的粘合剂绷带, 它含有将被传送的药物, 这些绷带可具有数种形态。最简单的一类是粘性单片(adhesive monolith), 它包括置于衬垫(backing)上的含药物的存储层(reservoir)。典型地由药学上可接受的压敏粘合剂形成存储层, 但在一些情况下, 可由非粘合性材料形成存储层, 而在所述非粘合性材料的皮肤接触表面上设有合适的粘合剂薄层。由于人与人和皮肤位置与皮肤位置之间在皮肤对药物的渗透性方面存在正常的差别, 所以由这些贴剂向患者给药的速度可以变化。

更复杂的贴剂是多层或液体存储层型贴剂，其中，在药物存储层与皮肤接触粘合剂之间没有药物释放速度控制膜。通过降低药物从贴剂中的体外释放速度，该膜起到降低皮肤渗透率变化效果的作用。当施用高效力的药物时，这种贴剂通常是优选的，但它的缺点是与单片贴剂相比通常必须覆盖更大面积的皮肤，才能达到相同的给药速度。

经皮贴剂的药物存储层可以具有完全溶解在存储层内的药物(亚饱和贴剂，参见例如美国专利 Nos. 4704282、4725439、4867982、4908027、5004610、5152997、5164190、5342623、5344656、5364630、5462745、5633008 和 6165497)，或可以含有超过饱和浓度的过量未溶解药物(储存贴剂 (depot patch))。因为经皮贴剂靠通过皮肤扩散来递送药物，所以药物从贴剂中的递送速度受到 Fick 定律支配，且与存储层内药物的饱和程度成正比。

在储存贴剂中，在贴剂被使用之后，过量的药物使得存储层保持药物的饱和状态，只要存在过量的药物，它能以最大的速度递送药物。然而，亚饱和贴剂将典型地显示出存储层内药物的饱和程度持续降低，且在使用过程中，药物的给药速度倾向于持续降低。因此，在需要相对恒定给药速度的情况下，优选储存贴剂，但在储存和使用过程中，在贴剂内存在未溶解的药物或其它成分可能引起稳定性和其它问题。

芬太尼及其类似物是具有较窄的治疗指数(therapeutic indices)的有效阿片样物质。有效是指在血液内较低的药物浓度足以产生所需的效果。具有较窄的治疗指数是指仅在窄的浓度范围内获得治疗效果；其中低于该范围的浓度无效，而高于该范围的浓度与严重的副作用相关，在阿片样物质情况下，与潜在的致死副作用有关。综合这些特征，连同患者与患者对阿片样麻醉剂应答方面的差异，决定了在阿片样药物的给药中极端谨慎。

由于对阿片样物质的个体药代动力学(例如药物的清除速度)和药效学应答(例如疼痛的主观本性和与药物过量有关的危险)的千变万化，患者典型地需要逐步增加剂量(titrate upward)，以确定合适的剂量。这意味着以预计安全的剂量开始对患者治疗，并逐渐增加剂量，直到获得充足的止痛。由于随着时间的流逝，可能出现对阿片样物质的耐药性和疼痛剧烈度增加，随后可能增加剂量和/或辅之以控制疼痛的其它麻醉剂剂量。另外，一些患者要求与他们用经皮的阿片样物质

的基本治疗一起辅助 (rescue) 使用另一阿片样物质, 用于治疗一阵阵突破性 (breakthrough) 疼痛。

尽管在现有技术中广泛建议使用以上所述的各类经皮贴剂, 芬太尼及其类似物的止痛经皮给药, 但实际上仅仅一种这样的产品在美国受到正式批准。该产品 DURAGESIC® 是给予芬太尼 3 天的贴剂并适用于治疗慢性疼痛, 这与术后或其它急性疼痛相反。描述该贴剂及其用途的标签复印件在此引入参考 (Physicians Desk Reference, 第 56 版, 2002, 1786-1789 页)。拟相继除去 DURAGESIC® 芬太尼贴剂, 并在每 3 天时间段的最后用新鲜的贴剂替换, 提供慢性疼痛的减轻, 还认为可随时间增加剂量, 和可同时使用其它麻醉剂, 治疗突破性疼痛。

由于芬太尼的高效力和窄的治疗指数, 所以将 DURAGESIC® 芬太尼体系设计为美国专利 4588580 的实施例 1-4 中所述类型的一种速率控制的液体存储层、储存贴剂。

我们已发现, 可在至少 3 天的时间段内, 由具有此后所述特征的非-速率控制的单片亚饱和贴剂安全且止痛有效地递送芬太尼及其类似物。结果, 简化了贴剂的制造, 改进了贴剂的稳定性, 并提供更舒适的对患者友好的贴剂。

我们也提供一种非-速率控制的单片亚饱和贴剂, 它与液体存储层、速率控制的储存 DURAGESIC® 经皮芬太尼贴剂生物相当或药学上相当。

#### 定义

在描述本发明的过程中, 将使用下述术语, 并打算如下所述定义。在本说明书和所附权利要求中所使用的单数形式“一种” (a, an) 和“该” (the) 包括复数形式, 除非另外清楚地规定其内容。

此处所使用的术语“芬太尼的类似物” (此后称为“类似物”) 是指效力极强且有效的止痛剂如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼和类似物。

此处所使用的术语“药物”是指芬太尼及其类似物。

此处所使用的术语“亚饱和贴剂”是指药物浓度低于其溶解度极限的贴剂。药物存储层包括单相聚合物组合物, 它不含未溶解的组分, 其中药物和所有其它组分在存储层内的存在浓度不大于并优选小于它们的饱和浓度。

此处所使用的术语“单相聚合物组合物”是指其中药物和所有其它

组分溶解在聚合物内且在存储层内的存在浓度不大于并优选小于它们的饱和浓度，以便在大部分的给药期间内，在组合物中不存在未溶解组分的组合物；其中与聚合物结合的所有组分形成单相。

此处所使用的术语“组分”是指在药物存储层内的成分，它包括，但不限于如上所定义的药物、添加剂、促渗剂、稳定剂、染料、稀释剂、增塑剂、增粘剂、颜料、载体、惰性填料、抗氧化剂、赋形剂、胶凝剂、抗刺激剂、血管收缩剂和类似物质。

此处所使用的术语“速率控制膜”是指如上所述的药物释放速率控制膜。

“DURAGESIC®芬太尼贴剂”是指如上所述的芬太尼贴剂（亦参见 Physicians Desk Reference, 第56版, 2002, 1786-1789页）。

此处所使用的术语“ $C_{max}$ ”是指药物，即芬太尼或其类似物的峰值血液或血浆浓度。

此处所使用的术语“标准化(standardized)  $C_{max}$  ( $ng/ml-cm^2$ )”是指体系的活性药物递送面积，例如药物存储层面积中每单位面积( $cm^2$ )上的  $C_{max}$  ( $ng/ml$ )。

此处所使用的术语“校正(normalized)  $C_{max}$  ( $ng/ml-cm^2$ )”是指用  $C_{max}$  ( $ng/ml$ ) 除以施用药物的速率 ( $mg/h$ )。

此处所使用的术语“稳态药物通量”是指在大部分的给药期间内，在  $1-20\mu g/h-cm^2$  范围内的药物通量(体外和体内)。

此处所使用的术语“生物利用度”是指从药物产品中吸收活性成分或活性部分且在作用部位可获得的速率与程度。通过药代动力学参数如在血液或血浆药物浓度-时间曲线(AUC)下的面积和药物的峰值血液或血浆浓度( $C_{max}$ )来确立速率和程度。

当在类似的实验条件下研究时，若两种不同的产品基本上产生相同的药代动力学效果，则认为它们是“生物相当的”。可通过数种体外和体内方法证明生物相当性。按照优先的递减次序，这些方法包括药代动力学、药物动力学、临床和体内研究。特别地，使用此后更详细地描述的统计标准，使用药物动力学测量如在血液或血浆药物浓度-时间曲线(AUC)下的面积和药物的峰值血液或血浆浓度( $C_{max}$ )来证明生物相当性。

当在类似的实验条件下研究时，若两种不同的产品基本上产生相同

的治疗效果，则认为它们是“药学上相当的”，这可通过此后更详细地描述的数种体外和体内方法来证明。治疗效果取决于各种因素，如药物的效力、在皮肤内药物的溶解度和扩散率、皮肤的厚度、在皮肤施用位置处的药物浓度、在药物存储层内的药物浓度等，此后将更详细地描述它们。一般地，使用诸如对给药速率进行校正的药物峰值血液或血浆浓度（即以上所定义的校正  $C_{0.1}$ ）或体系的活性药物递送面积中以每单位面积标准化的药物峰值血液或血浆浓度（即以上所定义的标准  $C_{0.1}$ ）之类的测量，证明药学相当性。

当比较两种不同的产品，而它们的给药速率与贴剂的尺寸成正比时，可通过对给药速率校正药物峰值血液或血浆浓度（ $C_{0.1}$ ）（校正  $C_{0.1}$ ）或通过标准化体系的活性药物递送面积中每单位面积的药物峰值血液或血浆浓度（ $C_{0.1}$ ）（标准  $C_{0.1}$ ）来确立生物相当性或药学相当性。然而，当比较每单位面积具有不同给药速率的两种不同产品时，需要基于给药速率校正药物的峰值血液或血浆浓度（ $C_{0.1}$ ），以确立生物相当性或药学相当性。

#### 发明概述

本发明提供止痛目的用的芬太尼及其类似物的经皮递送方法与贴剂，从而在长时间内通过皮肤对受治疗者施用。特别地，本发明提供一种非-速率控制的单片、亚饱和贴剂，用于在足以诱导止痛并保持至少3天止痛的给药速率下，经皮递送芬太尼及其类似物。在优选的实施方案中，药物是芬太尼，优选芬太尼的碱性形式。在另外优选的实施方案中，药物是舒芬太尼，优选舒芬太尼的碱性形式。

另一方面，本发明提供一种非-速率控制的单片、亚饱和贴剂，它与液体存储层、速率控制的储存 DURAGESIC® 芬太尼贴剂生物相当。在另一可供选择的方面，本发明提供一种非-速率控制的单片、亚饱和贴剂，它与液体存储层、速率控制的储存 DURAGESIC® 芬太尼贴剂药学上相当。

在额外的方面，本发明涉及通过皮肤施用药物的经皮贴剂，它包括：(a) 衬垫层；和 (b) 位于衬垫层上的存储层，至少存储层的皮肤接触表面是粘合性的；其中存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物，该组合物含有用量足以诱导止痛并保持至少3天止痛的药物。

根据此处所披露的内容，本领域的普通技术人员可容易地想到这些

和其它实施方案。

#### 附图的简要说明

图 1 说明了本发明的经皮治疗体系的一个实施方案的横切面示意透视图。

图 2 说明了本发明另一实施方案的横切视图。

图 3 说明了各种芬太尼贴剂的体外经皮通量。

图 4 说明了各种芬太尼和舒芬太尼贴剂的体外经皮通量。

图 5 说明了各种芬太尼和舒芬太尼贴剂的体外经皮通量。

图 6 说明了作为药物装填量的函数的各种芬太尼和舒芬太尼贴剂体外经皮通量。

图 7 说明了在各种芬太尼贴剂经皮敷用 72 小时之后，在施用后 96 小时时间段内的血清芬太尼浓度。

图 8 说明了在各种芬太尼贴剂经皮敷用 72 小时之后，在施用后 120 小时时间段的后敷用内的血清芬太尼浓度。

#### 发明详述

除非另有说明，本发明的实践将使用本领域技术人员在药物产品开发中使用的常规方法。在该文献中充分解释这一技术。参见，例如 Patini, G. A. 和 Chein, Y. W., Swarbrick, J. 和 Boylan, J. C. 编辑的 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 纽约: Marcel Dekker, Inc., 1999 和 Gale, R., Hunt, J. 和 Prevo, M., Mathiowitz, E. 编辑的 *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Patches, Passive*, 纽约: J Wiley & Sons, Inc, 1999。

此处提及的所有专利、专利申请和公报，不管在上文，还是在下文，在此全文通过参考引入。

#### 实施本发明的方式

本发明提供止痛目的用的芬太尼及其类似物的经皮递送方法与贴剂，以便在长时间内通过皮肤向受治疗者施用。特别地，本发明提供一种非-速率控制的单片、亚饱和贴剂，用于在足以向需要它的患者诱导止痛并保持在至少 3 天和最多 7 天的时间段内止痛的速率和用量下，经皮递送芬太尼及其类似物。

现参考图 1 和 2，本发明的经皮单片贴剂 1 的优选实施方案包括衬垫层 2、位于衬垫层 2 上的药物存储层 3，其中至少存储层 3 的皮肤接

触表面 4 是粘合性的，和可剥离的保护层 5。存储层 3 包括单相聚合物组合物，其中药物和所有其它组分在存储层 3 中以不大于和优选小于它们的饱和浓度的浓度存在。这产生其中不存在未溶解组分的组合物。在优选的实施方案中，由药学上可接受的粘合剂形成存储层 3。

现参考图 2，由不具有充分粘合性的材料形成存储层 3。在单片贴剂 1 的这一实施方案中，可用薄的粘合剂涂层 6 配制存储层 4 的皮肤接触表面。存储层 3 是前述的单相聚合物组合物。

衬垫层 2 可以是可透气或闭塞的材料，该材料包括织物、聚醋酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚乙烯、聚氨酯、聚酯、乙烯醋酸乙烯酯 (EVA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、带涂层的纸产品、铝片和类似物及其结合。在优选的实施方案中，衬垫层包括低密度聚乙烯 (LDPE) 材料、中密度聚乙烯 (MDPE) 材料或高密度聚乙烯 (HDPE) 材料，如 SARANEX (Dow Chemical, Midland, MI)。衬垫层可以是单片层或多层。在优选的实施方案中，衬垫层是含非线性 LDPE 层/线性 LDPE 层/非线性 LDPE 层的多层。衬垫层的厚度为约 0.012mm (0.5mil) 到约 0.125mm (5mil)，优选 0.025mm (1mil) 到约 0.1mm (4mil)，更优选 0.0625mm (1.5mil) 到约 0.0875mm (3.5mil)。

药物存储层 3 位于衬垫层上，其中至少衬垫层的皮肤接触表面是粘合性的。可由本领域已知的标准材料形成存储层 3。例如，由聚合物材料形成药物存储层，其中药物具有在所需范围内的合理溶解度，用于递送药物，所述聚合物材料例如聚氨酯、乙烯/醋酸乙烯酯共聚物 (EVA)、聚丙烯酸酯、苯乙烯嵌段共聚物等。在优选的实施方案中，由药学上可接受的压敏粘合剂，优选聚丙烯酸酯或苯乙烯嵌段共聚物-基粘合剂形成存储层 3，这在以下将更详细地描述。

由本领域已知的标准压敏粘合剂形成粘合剂存储层 3 或粘合涂层 6。压敏粘合剂的实例包括，但不限于聚丙烯酸酯、聚硅氧烷、聚异丁烯 (PIB)、聚异戊二烯、聚丁二烯、苯乙烯嵌段共聚物等。苯乙烯嵌段共聚物-基粘合剂的实例包括，但不限于苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS)、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SBS)、苯乙烯-乙烯丁烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SEBS) 和其嵌段类似物。

丙烯酸聚合物由含选自下述的至少两种例举组分的共聚物或三元共聚物组成，所述例举组分包括丙烯酸类、丙烯酸烷基酯类、甲基丙

烯酸酯类、可共聚的仲单体 (secondary monomers) 或具有官能团的单体。单体的实例包括, 但不限于丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲氧基乙酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸己酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸 2-乙基丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基丁酯、丙烯酸异辛酯、甲基丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸癸酯、丙烯酸十二烷酯、甲基丙烯酸十二烷酯、丙烯酸十三烷酯、甲基丙烯酸十三烷酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺、丙烯腈、丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、丙烯酸叔丁基氨基乙酯、甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯、丙烯酸甲氧基乙酯、甲基丙烯酸甲氧基乙酯和类似物。在 Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 第 2 版, 396 - 456 页 (D. Statas, 编辑) Van Nostrand Reinhold, 纽约 (1989) 中描述了在本发明的实践中适用的合适丙烯酸粘合剂的其他实例。可商购丙烯酸粘合剂 (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ; Solutia, MA)。聚丙烯酸酯-基粘合剂的进一步的实例如下 (用产品代号表示, 由 National Starch (Product Bulletin, 2000) 制造): 87-4098、87-2287、87-4287、87-5216、87-2051、87-2052、87-2054、87-2196、87-9259、87-9261、87-2979、87-2510、87-2353、87-2100、87-2852、87-2074、87-2258、87-9085、87-9301 和 87-5298。

丙烯酸聚合物包括交联和非交联聚合物。通过已知方法交联聚合物, 以提供所需的聚合物。在优选的实施方案中, 粘合剂是玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 小于  $-10^\circ\text{C}$ , 更优选  $T_g$  为约  $-20^\circ\text{C}$  到约  $-30^\circ\text{C}$  的聚丙烯酸酯粘合剂。在交联反应之前, 聚丙烯酸酯粘合剂的分子量 (用重均分子量 (MW) 表达) 范围通常为 25,000 - 10,000,000, 优选 50,000 - 约 3,000,000, 和更优选 100,000 - 1,000,000。一旦交联, MW 趋于无限大, 这是聚合物化学领域的技术人员公知的。

如上所述, 存储层 3 包括单相聚合物组合物, 其中不含未溶解组分, 它含有足以在人体内诱导止痛并保持至少 3 天止痛的药物用量。药物选自芬太尼及其类似物如阿芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼和类似物。在优选的实施方案中, 药物存储层包括约  $0.05 - 约 1.75\text{mg}/\text{cm}^2$  的药物, 优选约  $0.07 - 约 1.50\text{mg}/\text{cm}^2$  的药

物,优选约 0.08 - 约 1.25mg/cm<sup>2</sup> 的药物,更优选约 0.09 - 约 1.0mg/cm<sup>2</sup> 的药物,更优选约 0.1 - 约 0.75mg/cm<sup>2</sup> 的药物,和甚至更优选约 0.12 - 约 0.5mg/cm<sup>2</sup> 的药物。药物应当可以以下所述的形式溶于形成存储层 3 的聚合物中。在优选的实施方案中,药物是碱性形式和优选的药物是芬太尼或舒芬太尼。在特别优选的实施方案中,药物存储层包括约 0.05 - 约 1.75mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼,优选约 0.07 - 约 1.50mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼,优选约 0.08 - 约 1.25mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼,更优选约 0.09 - 约 1.0mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼,更优选约 0.1 - 约 0.75mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼,和甚至更优选约 0.12 - 约 0.5mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼,其中芬太尼呈碱性形式且全部溶解。在其他优选的实施方案中,药物存储层包括约 0.05 - 约 1.75mg/cm<sup>2</sup> 的舒芬太尼,优选约 0.07 - 约 1.50mg/cm<sup>2</sup> 的舒芬太尼,优选约 0.08 - 约 1.25mg/cm<sup>2</sup> 的舒芬太尼,更优选约 0.09 - 约 1.0mg/cm<sup>2</sup> 的舒芬太尼,更优选约 0.1 - 约 0.75mg/cm<sup>2</sup> 的舒芬太尼,更优选约 0.12 - 约 0.5mg/cm<sup>2</sup> 的舒芬太尼,和甚至更优选约 0.25 - 约 0.4mg/cm<sup>2</sup> 的舒芬太尼,其中舒芬太尼呈碱性形式且全部溶解。

形成存储层 3 的材料对占总聚合物组合物的约 1wt% - 约 25wt% 的药物,优选约 2wt% - 约 15wt%,更优选占总聚合物组合物的约 4wt% - 约 12wt% 药物,和甚至更优选占总聚合物组合物的约 6wt% - 约 10wt% 的药物具有溶解性。存储层 3 在有或无粘合涂层 6 的情况下,其厚度为约 0.0125mm (0.5mil) - 约 0.1mm (4mil),优选约 0.025mm (1mil) - 约 0.0875mm (3.5mil),更优选约 0.0375mm (1.5mil) - 约 0.075mm (3mil),和甚至更优选约 0.04mm (1.6mil) - 约 0.05mm (2mil)。在优选的实施方案中,药物是芬太尼,优选呈碱性形式,其中形成存储层 3 的材料对占总聚合物组合物的约 1wt% - 约 25wt%,优选约 3wt% - 约 15wt%,更优选约 5wt% - 约 12wt%;和甚至更优选占总聚合物组合物的约 7wt% - 约 10wt% 的芬太尼具有溶解性。存储层 3 在有或无粘合涂层 6 的情况下,其厚度为约 0.0125mm (0.5mil) - 约 0.1mm (4mil),优选约 0.025mm (1mil) - 约 0.075mm (3mil),更优选约 0.0375mm (1.5mil) - 约 0.00625mm (2.5mil),和甚至更优选约 0.04mm (1.6mil) - 约 0.05mm (2mil)。在其他优选的实施方案中,药物是舒芬太尼,优选呈碱性形式,其中形成存储层 3 的材料对占总聚合物组合物的约 1wt% - 约 25wt%,优选约 3wt% - 约 15wt%,更优选约 5wt% - 约 12wt%;和甚至

更优选占总聚合物组合物的约 7wt% - 约 10wt% 的舒芬太尼具有溶解性。存储层 3 在有或无粘合涂层 6 的情况下,其厚度为约 0.0125mm (0.5mil) - 约 0.1mm (4mil), 优选约 0.025mm (1mil) - 约 0.075mm (3mil), 更优选约 0.0375mm (1.5mil) - 约 0.0625mm (2.5mil), 和甚至更优选约 0.04mm (1.6mil) - 约 0.5mm (2mil)。

在其他的实施方案中,存储层 3 可任选地含有其他的组分,如添加剂、促渗剂、稳定剂、染料、稀释剂、增塑剂、增粘剂、颜料、载体、惰性填料、抗氧化剂、赋形剂、胶凝剂、抗刺激剂、血管收缩剂和经皮领域中通常已知的其它物质,条件是这些材料以低于饱和浓度存在于存储层内。

促渗剂的实例包括,但不限于甘油的脂肪酸酯,所述脂肪酸如癸酸、辛酸、十二酸、油酸;异山梨醇、蔗糖、聚乙二醇的脂肪酸酯;乙酰乳酸;劳瑞思 (laureth) -2; 劳瑞思-2 乙酸酯; 劳瑞思-2 苯甲酸酯; 劳瑞思-3 羧酸; 劳瑞思-4; 劳瑞思-5 羧酸; oleth-2; 甘油基焦谷氨酸油酸酯; 油酸甘油酯; N-月桂酰肌氨酸; N-肉豆蔻酰肌氨酸; N-辛基-2-吡咯烷酮; 月桂氨基丙酸; 聚丙二醇-4-劳瑞思-2; 聚丙二醇-4-劳瑞思-5 二甲基月桂酰胺; 月桂酰胺二乙醇胺 (DEA)。优选的促渗剂包括,但不限于焦谷氨酸月桂基酯 (LP)、甘油单月桂酸酯 (GML)、甘油单辛酸酯、甘油单癸酸酯、甘油单油酸酯 (GMO) 和脱水山梨糖醇单月桂酸酯。例如在美国专利 Nos. 5785991、5843468、5882676 和 6004578 中公开了合适的促渗剂的其他实例。

在一些实施方案中,存储层包括能降低快速粘性 (quick tack)、增加粘度和/或使基质结构体变韧的稀释剂材料,如聚甲基丙烯酸丁酯 (ELVACITE, 由 ICI Acrylics 制造,如 ELVACITE 1010、ELVACITE 1020、ELVACITE 20)、高分子量丙烯酸酯,即平均分子量为至少 500,000 的丙烯酸酯和类似物。

在一些实施方案中,将增塑剂或增粘剂掺入到粘合剂组合物中,改进粘合特征。合适的增粘剂的实例包括,但不限于脂族烃; 芳族烃; 氯化酯; 聚萘烯; 氯化木树脂; 增粘剂如 ESCOREZ, 它是由石化原料的阳离子聚合或石化原料的热聚合并随后氯化而制造的脂族烃树脂、松香酯增粘剂和类似物; 矿物油及其结合。

所使用的增粘剂应当与聚合物共混物相容。例如,苯乙烯嵌段共聚

物可与橡胶相容增粘树脂、端基封闭相容增粘树脂如聚甲基苯乙烯或增塑剂如矿物油一起配制。聚合物通常占总的粘合剂组合物的约 5 - 50 %，增粘剂占总的粘合剂组合物的约 30 - 85 %，和矿物油占总的粘合剂组合物的约 2 - 40 %。

贴剂 1 进一步包括可剥离的保护层 5。由可任选地金属化的聚合物材料制造保护层 5。聚合物材料的实例包括聚氨酯、聚醋酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、纸张和类似物及其结合。在优选的实施方案中，保护层包括硅化的聚酯片材。

以上描述了制造本发明的经皮递送贴剂的各层可使用的各种各样的材料。因此本发明覆盖使用此处所具体披露的那些之外的材料，其中包括本领域已知能行使所需功能的那些材料。

#### 药物的施用

一旦敷用到皮肤上，在经皮贴剂 1 的药物存储层 3 内的药物就扩散到皮肤内，在此药物被吸收到血流中，产生全身的止痛效果。止痛的开始取决于各种因素，如药物的效力、在皮肤内药物的溶解度和扩散度、皮肤的厚度、在皮肤敷用位置内的药物浓度、在药物存储层内的药物浓度和类似条件（参见例如美国专利 No. 4588580，关于芬太尼及其类似物的相对渗透率和效力的讨论）。优选在最初敷用的 6 小时内患者感受到充分的效果。然而，这仅在最初敷用时是显著的。当反复按序敷用时，在贴剂的敷用位置内残留的药物被身体吸收，其速率基本上相同于新贴剂中的药物被吸收到新的敷用区域。因此，患者不应当感受到任何止痛的中断。

在皮肤敷用位置内的药物浓度在确定经皮贴剂的尺寸上限和，相反地，有效的给药速率下限方面，也是重要的。一般地，当使用本发明的贴剂时，在贴剂的皮肤敷用位置内的药物总量范围为约 0.05 - 约 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。当除去这一贴剂时，止痛效果持续，直到在皮肤内的残留药物量充分地降低到低于药物的最小有效血浆浓度。例如，在除去芬太尼贴剂之后，芬太尼的血清浓度逐渐降低，在约 17 小时后在血清内的含量达到 50% 的降低（参见例如 DURAGESIC® 贴剂的标签说明）。取决于药物的溶解度和贴剂的尺寸，对于其它药物，这些量会变化。例如，舒芬太尼在表皮内的溶解度最多为芬太尼的约 25% - 约 50%。考虑到

芬太尼及其类似物的高效力，溶解在皮肤内的药物量优选维持在合适的程度，以便允许治疗的瞬时终止。

当需要连续的止痛时，除去废贴剂和向新的位置敷用新贴剂。例如，在给药期间的最后时刻，按序除去贴剂并用新贴剂替换，以提供慢性疼痛的减轻。由于药物从新贴剂吸收到新的敷用区域内的速率通常基本上与在贴剂的前一敷用位置内残留药物被身体吸收的速率相同，所以血液含量基本上保持恒定。另外，认为可随时间的流逝增加剂量，和可同时使用其它麻醉剂治疗突破性疼痛。

在优选的实施方案中，本发明提供一种经皮贴剂，它显示出范围为约 3.3 - 约 82.5ng/ml-(mg/h)，优选约 6.6 - 约 50ng/ml-(mg/h)，更优选约 13 - 约 40ng/ml-(mg/h)，和甚至更优选约 20 - 约 35ng/ml-(mg/h)的校正  $C_{\text{ss}}$  (normalized  $C_{\text{ss}}$ )；和范围为约 0.001 - 约 0.2ng/ml-cm<sup>2</sup>，优选约 0.005 - 约 0.15ng/ml-cm<sup>2</sup>，更优选约 0.008 - 约 0.1ng/ml-cm<sup>2</sup>，和甚至更优选约 0.01 - 约 0.08ng/ml-cm<sup>2</sup> 的标准  $C_{\text{ss}}$  (standardized  $C_{\text{ss}}$ )。经皮贴剂为约 0.5 - 约 150cm<sup>2</sup>，优选约 2 - 约 100cm<sup>2</sup>，更优选约 4 - 约 50cm<sup>2</sup>，和甚至更优选约 10 - 约 20cm<sup>2</sup>。一旦在皮肤上施用，经皮贴剂显示出约 0.1 - 约 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，优选约 0.75 - 约 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，优选约 1 - 约 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，更优选约 1.5 - 约 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，更优选约 2 - 约 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，和甚至更优选约 1 - 约 2.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  的稳定态的药物通量。根据本发明可获得的稳定态的施用速率范围为约 0.1 - 约 500 $\mu\text{g}/\text{h}$ ，优选约 1 - 约 300 $\mu\text{g}/\text{h}$ ，更优选约 2 - 约 250 $\mu\text{g}/\text{h}$ ，和甚至更优选约 5 - 约 200 $\mu\text{g}/\text{h}$ 。

在其他优选的实施方案中，本发明提供一种经皮的芬太尼贴剂，它显示出范围为约 3.3 - 约 82.5ng/ml-(mg/h)，优选约 10 - 约 62ng/ml-(mg/h)，更优选约 16 - 约 41ng/ml-(mg/h)，和甚至更优选约 20 - 约 35ng/ml-(mg/h)的校正  $C_{\text{ss}}$ ；和范围为约 0.01 - 约 0.2ng/ml-cm<sup>2</sup>，优选约 0.02 - 约 0.15ng/ml-cm<sup>2</sup>，更优选约 0.03 - 约 0.1ng/ml-cm<sup>2</sup>，和甚至更优选约 0.04 - 约 0.08ng/ml-cm<sup>2</sup> 的标准  $C_{\text{ss}}$ 。经皮的芬太尼贴剂为约 1 - 约 150cm<sup>2</sup>，优选约 2 - 约 125cm<sup>2</sup>，更优选约 4 - 约 100cm<sup>2</sup>，更优选约 5 - 约 75cm<sup>2</sup>，和甚至更优选约 5 - 约 50cm<sup>2</sup>。一旦在皮肤上施用，经皮的芬太尼贴剂显示出约 1 - 约 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，优选约 1.5 - 约 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，优选约 2 - 约 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，和甚至更优选

约 2 - 约  $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  的稳定态的药物通量。根据本发明获得的芬太尼贴剂的稳定态的施用速率范围为约 1 - 约  $300\mu\text{g}/\text{h}$ ，优选约 2 - 约  $250\mu\text{g}/\text{h}$ ，和更优选约 5 - 约  $200\mu\text{g}/\text{h}$ 。

在其他优选的实施方案中，本发明提供一种经皮的舒芬太尼贴剂，它显示出范围为约  $0.04 - 约 10\text{ng}/\text{ml}-(\text{mg}/\text{h})$ ，优选约 1 - 约  $8\text{ng}/\text{ml}-(\text{mg}/\text{h})$ ，和更优选约 2 - 约  $5.5\text{ng}/\text{ml}-(\text{mg}/\text{h})$ ，和甚至更优选约 2.5 - 约  $5\text{ng}/\text{ml}-(\text{mg}/\text{h})$  的校正  $C_{\text{ss}}$ ；和范围为约  $0.001 - 约 0.05\text{ng}/\text{ml}-\text{cm}^2$ ，优选约  $0.005 - 约 0.04\text{ng}/\text{ml}-\text{cm}^2$ ，更优选约  $0.0075 - 约 0.025\text{ng}/\text{ml}-\text{cm}^2$ ，和更优选约  $0.01 - 约 0.02\text{ng}/\text{ml}-\text{cm}^2$  的标准  $C_{\text{ss}}$ 。经皮的舒芬太尼贴剂为约  $0.5 - 约 40\text{cm}^2$ ，优选约 1 - 约  $35\text{cm}^2$ ，和更优选约 2 - 约  $30\text{cm}^2$ 。一旦在皮肤上施用，经皮的舒芬太尼贴剂显示出约  $0.1 - 约 10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，优选约  $0.5 - 约 8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，更优选约  $0.75 - 约 6\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，更优选约 1 - 约  $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ，和甚至更优选约 1 - 约  $2.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  的稳定态的药物通量。根据本发明获得的舒芬太尼贴剂的稳定态的施用速率范围为约  $0.1 - 约 200\mu\text{g}/\text{h}$ ，优选约  $0.25 - 约 150\mu\text{g}/\text{h}$ ，更优选约  $0.5 - 约 100\mu\text{g}/\text{h}$ ，更优选约  $0.75 - 约 50\mu\text{g}/\text{h}$ ，和甚至更优选约 1 - 约  $40\mu\text{g}/\text{h}$ 。

维持给药至少 3 天，最高达 7 天，其中 3 - 4 天的方案认为是优选的。在优选的实施方案中，贴剂内药物总量的至少 3%，但不大于 40%基本上在使用的首先 24 小时内被施用；药物总量的至少 6%，但不大于 50%基本上在使用的首先 48 小时内被施用；药物总量的至少 10%，但不大于 75%基本上在给药期间内被施用。在优选的实施方案中，贴剂是芬太尼贴剂，其中贴剂内药物总量的至少 5%，但不大于 40%基本上在使用的首先 24 小时内被施用；药物总量的至少 15%，但不大于 50%基本上在使用的首先 48 小时内被施用；和药物总量的至少 25%，但不大于 75%基本上在给药期间内被施用。在可供选择的实施方案中，贴剂是舒芬太尼贴剂，其中贴剂内药物总量的至少 3%，但不大于 40%基本上在使用的首先 24 小时内被施用；药物总量的至少 6%，但不大于 50%基本上在使用的首先 48 小时内被施用；和药物总量的至少 10%，但不大于 75%基本上在给药期间内被施用。

本发明的优选实施方案是贴剂，它与 DURAGESIC® 芬太尼体系生物相当 (bioequivalent)。特别地，当在类似的实验条件下研究时，与

DURAGESIC®经皮芬太尼体系相比，本发明的单片芬太尼贴剂产生基本上相同的药代动力学效果(通过在血液或血浆药物浓度-时间曲线(AUC)下的面积和药物的峰值血浆浓度( $C_{max}$ )来测量)，其后将更详细地描述它。

在其他优选的实施方案中，本发明的贴剂与 DURAGESIC®芬太尼体系在药学上相当。特别地，当在类似的实验条件下研究时，与 DURAGESIC®经皮芬太尼体系相比，本发明的单片舒芬太尼贴剂产生基本上相同的治疗效果，其后将更详细地描述它。

一般地，在通常具有 24 - 36 个健康成年人的小量志愿者中，以交叉(crossover)方式进行标准的生物相当性研究。施用单剂含试验产品的药物如本发明的经皮芬太尼贴剂，和参照产品如 DURAGESIC®芬太尼体系的单一剂量，测量随时间的流逝，药物的血液或血浆含量。如其后更详细地描述的，通过统计方法检测这些浓度-时间曲线特征，如血液或血浆药物浓度-时间曲线(AUC)下的面积和药物的峰值血液或血浆浓度( $C_{max}$ )。一般地，根据生物相当性研究，使用对数转化的参数(AUC和 $C_{max}$ )进行两次单侧(two one-sided)统计试验。在 0.05 的显著水平下进行两次单侧统计试验，和计算 90% 的置信度区间。若围绕药代动力学参数用平均值(试验/参照产品)之比的置信度区间不小于 80% 的下限端和不大于 125% 的上限端，则认为参照配方/组合物是生物相当的。

当在类似的实验条件下研究时，若两种不同的产品基本上产生相同的治疗效果，则认为它们是“药学上相当的”，这可通过以上所述的数种体外和体内方法来证明。治疗效果取决于各种因素，如药物的效力、在皮肤内药物的溶解度和扩散率、皮肤的厚度、在皮肤敷用位置处的药物浓度、在药物存储层内的药物浓度和类似条件，其后将更详细地描述它们。一般地，使用诸如相对于给药速率而校正的药物峰值血液或血浆浓度(即以上所定义的校正  $C_{max}$ )或体系的活性药物递送面积中以每单位面积作为标准的药物峰值血液或血浆浓度(即以上所定义的标准  $C_{max}$ )之类的量度，证明药学相当性。

当比较两种不同的产品，而它们的给药速率与贴剂的尺寸成正比时，若相对于给药速率校正药物峰值血液或血浆浓度( $C_{max}$ )，或以体系的活性药物递送面积中每单位面积上的药物峰值血液或血浆浓度( $C_{max}$ )

作为标准，以确立生物相当性或药学相当性，则不存在区别。然而，当比较每单位面积具有不同给药速率的两种不同产品时，需要基于给药速率校正药物峰值血液或血浆浓度 ( $C_{max}$ )，以确立生物相当性或药学相当性。

### 制造方法

根据已知的方法制造经皮元件 (device)。将如上所述的聚合物存储层材料的溶液加入到双行星式混合机中，接着加入所需量的药物，优选芬太尼或舒芬太尼，更优选芬太尼碱或舒芬太尼碱，和任选的促渗剂。聚合物存储层材料优选粘合剂聚合物，它溶于有机溶剂如乙醇、乙酸乙酯、己烷和类似物。然后密封混合机并活化一段时间，以实现可接受的各成分的均匀度。通过连接管将混合机连接到位于流延/膜干燥管线一端的合适流延模头上。使用氮气，使混合机加压，将溶液供应到流延模头内。在移动的硅化聚酯网上以湿式膜形式流延溶液。通过管线取出网，和使用一系列烘箱，蒸发流延溶剂到可接受的残留极限。然后将干燥的存储层膜层压到选择的衬垫膜上，并将层压材料缠绕到卷取辊上。在随后的操作中，模切单个经皮贴剂、分开并使用合适的储藏袋单位包装。使用常规设备将贴剂装箱。在另一方法中，可使用本领域已知的设备，使用干混和热法成膜，形成药物存储层。优选地，使用缝口模头，干混并挤出材料接着压延成合适的厚度。

### 实验

以下是实施本发明的具体实施方案的实例。提供实施例仅用于阐述目的，无论如何不打算限制本发明的范围。

已努力确保所使用的数字 (例如用量、温度等) 的精确性，但当然允许一些实验误差和偏差。

在其后列出的实施例中描述本发明的各种经皮贴剂的具体实施例，其中所述贴剂能在长时间内施用芬太尼及其类似物。根据我们的发明，目前认为可优选粘合剂-存储层贴剂，其中存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物，所述单相聚合物组合物含有以亚饱和浓度 (subsaturating concentration) 的用量存在的芬太尼或舒芬太尼。在下述实施例中，所有百分数是重量百分数，除非另有说明。

### 实施例 1

制备图 1 的单片经皮贴剂，其尺寸分别为 5.5、11、22、33 和 44 cm<sup>2</sup>，

它们各自分别包括 2.2、4.4、8.8、13.2 和 17.6mg 的芬太尼碱。

将聚丙烯酸酯粘合剂 (National Starch 87-2287, 100g) 溶解在溶剂 (乙酸乙酯, 128ml) 中。将芬太尼碱加入到聚丙烯粘合剂溶液中, 其用量足以在粘合剂溶液中产生含 3.4wt% 芬太尼的混合物, 并搅拌溶解药物。将溶液流延成 2mil 厚的存储层, 并蒸发溶剂。在溶剂蒸发之后, 使用标准方法, 将 3mil 厚的衬垫层层压到粘合剂药物存储层上, 其中衬垫层由多层非线性 LDPE 层/线性 LDPE 层/非线性 LDPE 层组成。从尺寸为 5.5、11、22、33 和 44cm<sup>2</sup>、各自分别包括 2.2、4.4、8.8、13.2 和 17.6mg 的芬太尼的这一层压材料中模切单个贴剂, 产生含 0.4mg /cm<sup>2</sup> 芬太尼碱的单片经皮贴剂。

#### 实施例 2

制备图 1 的单片经皮贴剂, 其尺寸分别为 5.5、11、22、33 和 44cm<sup>2</sup>, 它们各自分别包括 2.2、4.4、8.8、13.2 和 17.6mg 的芬太尼碱。

将聚丙烯酸酯粘合剂 (National Starch 87-4287, 100g) 溶解在溶剂 (乙酸乙酯, 160ml) 中。将芬太尼碱加入到聚丙烯粘合剂溶液中, 其用量足以在粘合剂溶液中产生含 2.8wt% 芬太尼的混合物, 并搅拌溶解药物。将溶液流延成 2mil 厚的存储层, 并蒸发溶剂。在溶剂蒸发之后, 使用标准方法, 将 1.7mil 厚的衬垫层层压到粘合剂药物存储层上, 其中衬垫层由多层聚乙烯/聚氨酯/聚酯层组成。从尺寸为 5.5、11、22、33 和 44cm<sup>2</sup>、各自分别包括 2.2、4.4、8.8、13.2 和 17.6mg 的芬太尼的这一层压材料中模切单个贴剂, 产生含 0.4mg /cm<sup>2</sup> 芬太尼碱的单片经皮贴剂。

#### 实施例 3

除后述条件之外, 如实施例 1 和 2 所述, 制备单片经皮贴剂, 其尺寸分别为 5.5、11、22、33 和 44cm<sup>2</sup>, 它们各自分别包括 2.2、4.4、8.8、13.2 和 17.6mg 的芬太尼。在不存在乙酸乙酯情况下干混各物质, 并使用缝口模头挤出, 接着压延成合适的厚度。

#### 实施例 4

制备图 1 的单片经皮贴剂, 其尺寸分别为 5.2、10.5、21、31.5 和 42cm<sup>2</sup>, 它们各自分别包括 2、4、8、12 和 16mg 的芬太尼碱。将聚丙烯酸酯粘合剂 (National Starch 87-2287, 500g) 甘油单月桂酸酯 (GML, 10g) 溶解在溶剂 (乙酸乙酯, 640ml) 中。将芬太尼碱加入到聚丙烯

粘合剂溶液中，其用量足以在粘合剂溶液中产生含 4wt% 芬太尼的混合物，并搅拌溶解药物。将溶液流延成 1.8mil 厚的存储层，并蒸发溶剂。在溶剂蒸发之后，使用标准方法，将 3mil 厚的衬垫层层压到粘合剂药物存储层上，其中衬垫层由多层非线性 LDPE 层/线性 LDPE 层/非线性 LDPE 层组成。从尺寸为 5.2、10.5、21、31.5 和 42cm<sup>2</sup>、各自分别包括 2.4、8、12 和 16mg 芬太尼的这一层压材料中模切单个贴剂，产生含 0.35mg /cm<sup>2</sup> 芬太尼碱的单片经皮贴剂。

#### 实施例 5

除后述条件之外，如实施例 4 所述，制备单片经皮贴剂，其尺寸分别为 5.2、10.5、21、31.5 和 42cm<sup>2</sup>，它们各自分别包括 2、4、8、12 和 16mg 的芬太尼。在不存在乙酸乙酯情况下干混各物质，并使用缝口模头挤出，接着压延成合适的厚度。

#### 实施例 6

如以上实施例 1 和 2 所述，制备尺寸为 2.54cm<sup>2</sup> 的单片经皮贴剂，它们各自分别包括 0.25、0.5、0.75、1.0 和 1.1mg (分别相当于 2、4、6、8 和 9wt%) 的舒芬太尼和聚丙烯酸酯粘合剂 (National Starch 87-4287)。

#### 实施例 7

如以上实施例 6 所述，制备尺寸为 2.54cm<sup>2</sup> 的单片经皮贴剂，它包括 1.1mg 舒芬太尼和促渗剂，各体系分别包括下述之一：焦谷氨酸月桂基酯 (1.1mg, 9wt%)、甘油单辛酸酯 (1.2mg, 10wt%) 和甘油单癸酸酯 (0.625mg, 5wt%)。

类似地，如上所述制备单片经皮体系，它们各自分别包括 0.25、0.5、0.75 和 1.0mg (分别相当于 2、4、6 和 8wt%) 的舒芬太尼和促渗剂。

#### 实施例 8

使用各种经皮芬太尼贴剂-单片芬太尼贴剂和 DURAGESIC® 芬太尼体系，进行体外芬太尼通量研究。如实施例 1 所述制备单片芬太尼贴剂，其中对于 2.54cm<sup>2</sup> 的贴剂来说，含有 0.4mg/cm<sup>2</sup> 的芬太尼碱。图 3 示出了对比的经皮通量。使用具有两个隔室的扩散小室 (其中在该小室的两半之间安装人尸表皮)，进行体外芬太尼通量研究。将经皮贴剂粘接到皮肤的一侧上，并将药物-接受介质放置在小室的受体侧。将该装置放置在维持 32±0.3℃ 的水浴中。在 72 小时的时间段内收集受体介质

样品，用于药物浓度的 HPLC 分析。根据受体体积、皮肤暴露面积、取样的时间间隔和药物浓度的数据，计算芬太尼的输送速率。药物渗透的时间平均速率为约  $1.5 (\pm 20\% \text{RSD}) \mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$ ，它是一式三份地使用至少 4 块独立的皮肤供体 (即  $n=12$ )，进行至少 4 次实验的平均。

如图 3 所示，在最高 24 小时中，本发明的非速率控制的单片亚饱和贴剂的药物通量大于速率控制的液体存储层 DURAGESIC® 芬太尼储存贴剂的药物通量。从 24 小时到 72 小时，与速率控制的液体存储层 DURAGESIC® 芬太尼储存贴剂的药物通量相比，本发明的非速率控制的单片亚饱和贴剂的药物通量降低。

#### 实施例 9

使用各种单片芬太尼和舒芬太尼贴剂，如实施例 8 所述进行体外芬太尼通量研究。如实施例 1-7 所述制备单片芬太尼贴剂，对于  $2.54 \text{ cm}^2$  的各贴剂来说，所述贴剂含有  $0.4 \text{ mg}/\text{cm}^2$  的芬太尼碱和 0.25、0.5、0.75、1.0 和  $1.1 \text{ mg}/\text{cm}^2$  (分别相当于 2、4、6、8 和 9wt%) 的舒芬太尼。图 4、5 和 6 阐述了对比的经皮通量。

#### 实施例 10

使用各种经皮芬太尼 - 实施例 1 所述的单片芬太尼贴剂和 DURAGESIC® 芬太尼体系，进行体内芬太尼通量研究，下表 1 和 2 列出了比较的药代动力学参数。如下评价贴剂的药代动力学参数。

研究是单中心、随机、单剂量、开放标记 (open label)、八组、八次治疗、三段时间的交叉研究。将健康的成年受治疗者随机指定到 8 个治疗组之一。在治疗臂 (arms) 之间具有至少 72 小时和不大于 14 天的最小洗脱期。一旦除去研究体系则开始洗脱期。各受治疗者在体系敷用之前接受 14 小时纳曲酮和在敷用过程中接受每天 2 次。在敷用之后 72 小时除去体系。在各次治疗过程中，在施剂之前和施剂后 0.5、1、2、3、5、8、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、73、74、78、84 和 96 小时，从各受治疗者中收集系列血样。使用放射免疫测定法，分析血样的芬太尼浓度水平。

表 1 和 2 列出了体内研究的结果。图 7 说明了在首次施用之后的 96 小时内，在经皮敷用各种芬太尼贴剂之后的血清芬太尼浓度，其中一次敷用芬太尼贴剂 ( $20 \text{ cm}^2$ )，两次敷用芬太尼贴剂 ( $40 \text{ cm}^2$ ) 和 DURAGESIC® 芬太尼体系 ( $100 \mu\text{g}/\text{h}$ ,  $40 \text{ cm}^2$ )。

表 1

芬太尼贴剂与 DURAGESIC® 芬太尼体系的比较药代动力学参数 (PK)

剂量 ( $\mu\text{g}/\text{h}$ )	尺寸 ( $\text{cm}^2$ )	芬太尼含量 ( $\text{mg}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\text{ng}/\text{ml}$ )	标准 $C_{\text{max}}$ ( $\text{ng}/\text{ml}-$ $\text{cm}^2$ )	校正 $C_{\text{max}}$ ( $\text{ng}/\text{ml}-(\text{mg}/\text{h})$ )
DURAGESIC®					
25	10	2.5	0.6	0.06	24
50	20	5.0	1.4	0.07	28
75	30	7.5	1.7	0.05	22.7
100	40	10.0	2.5	0.06	25
经皮芬太尼贴剂					
12.5	5.5	2.2	0.33	0.06	26.4
25	11	4.4	0.66	0.06	26.4
50	22	8.8	1.32	0.06	26.4
75	33	13.2	1.98	0.06	26.4
100	44	17.6	2.64	0.06	26.4

表 2 经皮芬太尼贴剂的平均 (CV%) 药代动力学 (PK) 参数

PK 参数	DURAGESIC® 芬太尼贴剂 ( $100\mu\text{g}/\text{h}$ ), $40\text{cm}^2$ (n=36)	芬太尼贴剂 <sup>b</sup> $20\text{cm}^2$ (n=20)	芬太尼贴剂 <sup>c</sup> $40\text{cm}^2$ (n=19)
$C_{\text{max}}$ ( $\text{ng}/\text{ml}$ )	2.76 (36.0)	1.32 (44.5)	2.91 (61.0)
$T_{\text{max}}$ (h)	41.89 (44.93)	30.10 (61.60)	31.37 (54.93)
$\text{AUC}_{0-96}$ ( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	148.5 (36.3)	73.1 (40.6)	154.6 (42.9)
$\text{AUC}_{\text{inf}}$ ( $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	172.7 (38.6)	85.1 (42.8)	166.9 (41.2)
半衰期 (h)	20.3 (39.8)	21.1 (29.6)	20.1 (42.6)
通量速率 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	2.56 (12.9)	2.99 (17.8)	2.94 (19.1)

<sup>a</sup>=变异的百分系数

<sup>b</sup>=一次敷用  $20\text{cm}^2$  的贴剂

<sup>c</sup>=2 次敷用  $40\text{cm}^2$  的贴剂

### 实施例 11

如实施例 9 所述,施用各种经皮芬太尼贴剂 - 如实施例 1 所述的单片芬太尼贴剂和 DURAGESIC®芬太尼体系,进行体内芬太尼通量研究,但有下列例外。

研究是单中心、随机、单剂量、开放标记、两组、两次治疗、两段时间的交叉研究。将健康的成年受治疗者随机指定到 2 个治疗组之一。在治疗臂之间具有至少 72 小时和不大于 14 天的最小洗脱期。一旦除去研究体系则开始洗脱期。各受治疗者在体系敷用之前接受 14 小时纳曲酮和在敷用过程中接受每天 2 次。在敷用之后 72 小时除去体系。在各次治疗过程中,在施剂前和在施剂后 0.5、1、2、3、5、8、12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、73、74、78、84、96、108 和 120 小时,从各受治疗者中收集系列血样。使用放射免疫测定法,分析血样的芬太尼浓度水平。

表 3 列出了体内研究结果。图 8 说明了在首次施用之后的 120 小时内,在经皮敷用各种芬太尼贴剂之后的血清芬太尼浓度,其中一次敷用本发明的芬太尼贴剂( $100\mu\text{g}/\text{h}$ ,  $40\text{cm}^2$ )和 DURAGESIC®芬太尼体系( $100\mu\text{g}/\text{h}$ ,  $40\text{cm}^2$ )。通过前述统计方法检测这些浓度-时间曲线特征,如血清药物浓度-时间曲线(AUC)下的面积和药物的峰值血液或血浆浓度( $C_{\text{max}}$ )。根据体内(生物相当性)研究,使用对数-转化的参数(AUC 和  $C_{\text{max}}$ )进行两次单侧统计检验。在 0.05 的显著水平下进行两次单侧检验,计算 90% 的置信度区间。若围绕药代动力学参数平均值(试验/参照产品,即治疗 B/治疗 A)之比的置信度区间不小于 80% 的下限端和不大于 125% 的上限端,则认为试验和参照配方/组合物是生物相当的。表 4 列出了对数-转化的药代动力学 (PK) 参数的统计分析结果。

表 3 经皮芬太尼贴剂的平均(CV%)药代动力学(PK)参数

PK 参数	DURAGESIC® 芬太尼贴剂 (100µg/h), 40cm <sup>2</sup> (n=33)	芬太尼贴剂 (100µg/h), 40cm <sup>2</sup> (n=31)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	2.86 (39.6)	2.93 (40.7)
T <sub>max</sub> (h)	32.2 (49.7)	29.4 (67.4)
AUC <sub>0-120</sub> (ng·h/ml)	145.9 (38.1)	154.6 (40.3)
AUC <sub>inf</sub> (ng·h/ml)	159.7 (35.0)	166.8 (37.2)
半衰期 (h)	21.2 (28.6)	21.3 (35.3)

<sup>a</sup>=变异的百分系数

表 4 对数转化的 (log transformed) 药代动力学 (PK) 参数的统计分析

参数	LnAUC <sub>inf</sub>	LnC <sub>max</sub>
对照 <sup>a</sup>	治疗 B/治疗 A	治疗 B/治疗 A
N	30	30
比率 (%)	106.58	98.46
P 值	0.068	0.808
基数 (Power) <sup>b</sup>	>99	92.4
90% 置信度区间		
下限	100.67	88.39
上限	112.84	109.67

<sup>a</sup> 治疗 A=DURAGESIC® 芬太尼贴剂 (100µg/h)

治疗 B=芬太尼贴剂 (100µg/h)

<sup>b</sup> 在 0.05 的显著水平检测出等于参照平均的 20% 的差值 (difference) 的基数, 用参照 (reference) 平均的百分数来表达。参照是在各个对照中出现的第二次治疗。

因此, 根据以上列出和图 3-8 所示的结果, 显而易见地得出, 含药物存储层的本发明的单片亚饱和经皮贴剂 (其中所述药物存储层包括含亚饱和浓度的药物的单相聚合物组合物) 与速率控制的饱和 DURAGESIC® 芬太尼体系生物相当。特别地, 本发明的单片亚饱和贴剂显示出与经皮 DURAGESIC® 芬太尼体系相当的药代动力学参数。

通过一种或更多种下述特征和/或特性，或者单独或者结合一种或多种其它特征和特性，来表述和表征本发明。

一种通过皮肤施用芬太尼或其类似物的经皮贴剂，它包括：(a)衬垫层；(b)位于衬垫层上的存储层，至少所述存储层的皮肤接触表面是粘合性的；所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物，该组合物含有用量足以在人体内诱导并保持至少3天和高达7天止痛作用的芬太尼或其类似物；该贴剂显示出约3.3-约82.5ng/ml-(mg/h)的校正  $C_{0.5}$  和约0.001-约0.2ng/ml-cm<sup>2</sup>的标准  $C_{0.5}$  和约0.1-约20μg/cm<sup>2</sup>/hr的稳定态药物通量。优选地，由粘合剂聚合物形成存储层，更优选粘合剂是聚丙烯酸酯粘合剂。存储层包括选自芬太尼、阿芬太尼、洛芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲芬太尼的药物。优选地，药物呈碱性形式，和优选的药物是芬太尼或舒芬太尼。药物存储层包括对约1wt%-约25wt%的芬太尼或其类似物具有溶解性的聚合物；约0.05-约1.75mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼或其类似物；和其厚度为约0.0125mm(0.5mil)-约0.1mm(4mil)。存储层任选地包括增强剂。贴剂包括衬垫层，而衬垫层含选自聚氨酯、聚醋酸乙烯酯、聚偏氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、PET-聚烯烃层压材料和聚对苯二甲酸丁二醇酯中的聚合物，优选低密度聚乙烯(LDPE)材料；其中衬垫层的厚度为约2mil-约5mil。优选地，药物呈碱性形式，和优选的药物是芬太尼，其中芬太尼在存储层内的溶解度为7wt%-12wt%；存储层由粘合剂，优选聚丙烯酸酯粘合剂，更优选Tg小于-10℃的聚丙烯酸酯粘合剂形成。在优选的实施方案中，存储层包括约0.05-约1.75mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱，优选约0.07-约1.50mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱，优选约0.08-约1.25mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱，更优选约0.09-约1.0mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱，更优选约0.1-约0.75mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱，甚至更优选约0.12-约0.5mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱。在可供选择的优选实施方案中，药物呈碱性形式，和优选的药物是舒芬太尼，其中舒芬太尼在存储层内的溶解度为1wt%-25wt%；存储层由粘合剂，优选聚丙烯酸酯粘合剂，更优选Tg小于-10℃的聚丙烯酸酯粘合剂形成。在优选的实施方案中，存储层包括约0.05-约1.75mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱，优选约0.07-约1.50mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱，优选约0.08-约1.25mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱，优选约0.09-约1.0mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱，更优选约0.1-约

0.75mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,更优选约0.12-约0.5mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,甚至更优选约0.25-约0.4mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱。

一种通过皮肤施用芬太尼及其类似物的经皮贴剂,它包括:(a)衬垫层;(b)位于衬垫层上的存储层,至少所述存储层的皮肤接触表面是粘合剂;所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物,该组合物含有用量足以在人体内诱发并保持至少3天止痛作用的芬太尼或其类似物;其中贴剂与DURAGESIC®经皮芬太尼体系在生物上相当或在药学上相当;贴剂显示出约3.3-约82.5ng/ml-(mg/h)的校正C<sub>max</sub>和约0.001-约0.2ng/ml-cm<sup>2</sup>的标准C<sub>max</sub>和约0.1-约20μg/cm<sup>2</sup>/hr的稳定态药物通量。优选地,药物呈碱性形式,和优选的药物是芬太尼,其中芬太尼在存储层内的溶解度为7wt%-12wt%;存储层由粘合剂,优选聚丙烯酸酯粘合剂,更优选Tg小于-10℃的聚丙烯酸酯粘合剂形成。在优选的实施方案中,存储层包括约0.05-约1.75mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱,优选约0.07-约1.50mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱,优选约0.08-约1.25mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱,更优选约0.09-约1.0mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱,更优选约0.1-约0.75mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱,和甚至更优选约0.12-约0.5mg/cm<sup>2</sup>的芬太尼碱。在可供选择的优选实施方案中,药物呈碱性形式,和优选的药物是舒芬太尼,其中舒芬太尼在存储层内的溶解度为1wt%-25wt%;存储层由粘合剂,优选聚丙烯酸酯粘合剂,更优选Tg小于-10℃的聚丙烯酸酯粘合剂形成。在优选的实施方案中,存储层包括约0.05-约1.75mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,优选约0.07-约1.50mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,优选约0.08-约1.25mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,更优选约0.09-约1.0mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,更优选约0.1-约0.75mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,更优选约0.12-约0.5mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱,和甚至更优选约0.25-约0.4mg/cm<sup>2</sup>的舒芬太尼碱。

一种施用芬太尼的单片经皮贴剂,它包括在衬垫层上的粘合剂芬太尼存储层,所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物,该组合物含有对芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂,以便含有用量足以在人体内诱发并保持至少3天和最高达7天止痛作用的溶解芬太尼,其中芬太尼在所述存储层内的溶解度为至少4wt%;存储层的厚度为约0.0125mm(0.5mil)-约0.1mm(4mil);贴剂完全不含速率控制膜,贴剂显示出约3.3-约82.5ng/ml-(mg/h)的校正C<sub>max</sub>;和约

0.01 - 约 0.2ng/ml-cm<sup>2</sup> 的标准 C<sub>∞</sub> 和约 1 - 10μg/cm<sup>2</sup>/hr 的稳定态药物通量, 和其中贴剂与 DURAGESIC® 经皮芬太尼体系生物相当。

一种施用舒芬太尼的单片经皮贴剂, 它包括在衬垫层上的粘合剂舒芬太尼存储层, 所述存储层包括不含未溶解组分的单相聚合物组合物, 该组合物含有对舒芬太尼具有足够溶解度的聚丙烯酸酯粘合剂, 以便含有用量足以在人体内诱发并保持至少 3 天和最高达 7 天止痛作用的溶解舒芬太尼, 其中舒芬太尼在所述存储层内的溶解度为至少 5wt%; 存储层的厚度为约 0.0125mm(0.5mil) - 约 0.1mm(4mil); 贴剂完全不含速率控制膜, 贴剂显示出约 0.04 - 约 10ng/ml - (mg/h) 的校正 C<sub>∞</sub>; 和约 0.001 - 约 0.05ng/ml-cm<sup>2</sup> 的标准 C<sub>∞</sub> 和约 1 - 约 10μg/cm<sup>2</sup>/hr 的稳定态药物通量, 和其中贴剂与 DURAGESIC® 经皮芬太尼体系药学上相当。

上述例举的实施方案在各方面均拟是说明性的, 而不是限制本发明。因此, 本发明能在详细的实施方面作出许多变化, 这些变化可由本领域的技术人员从此处所包含的说明中得到。所有这种改变和改性都认为是本发明的精神和范围内。

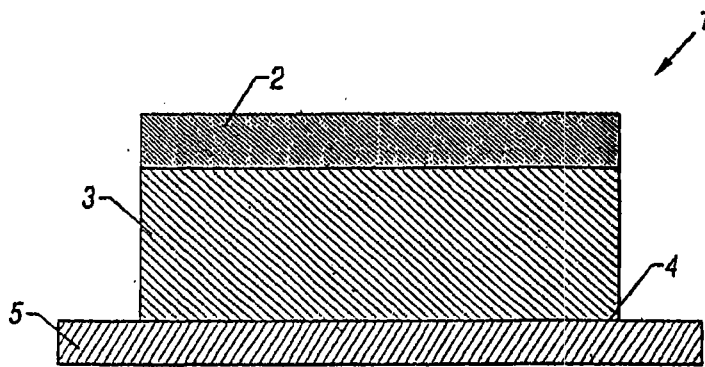


图 1

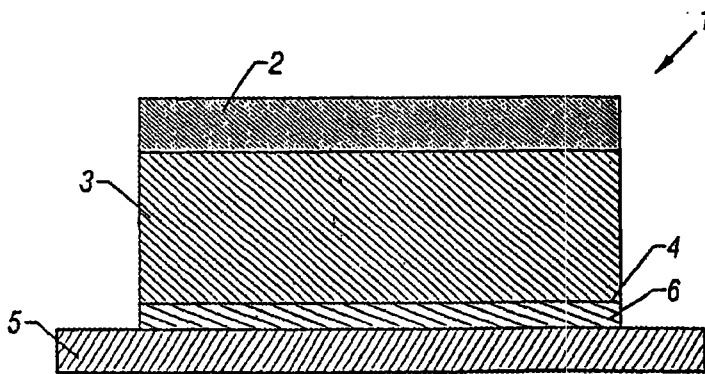


图 2

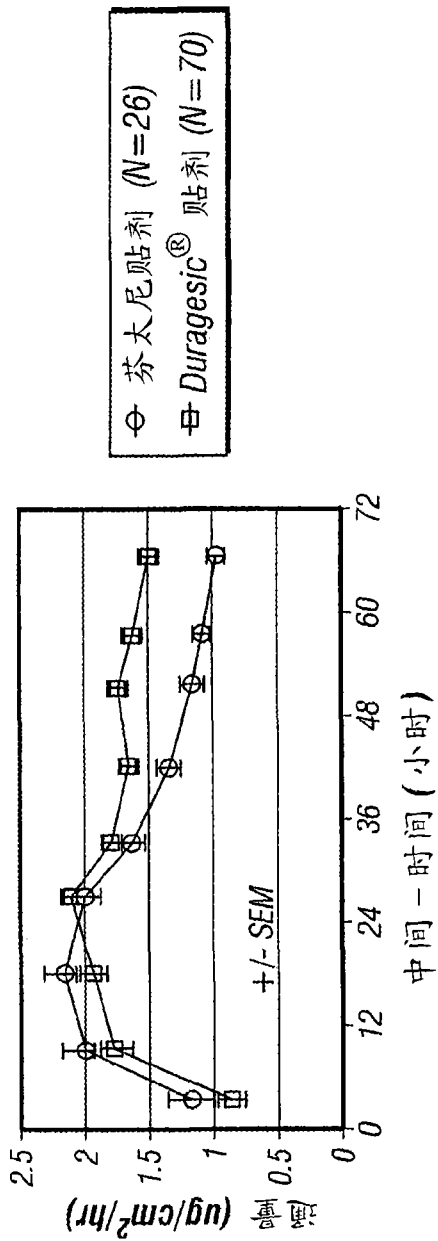


图 3

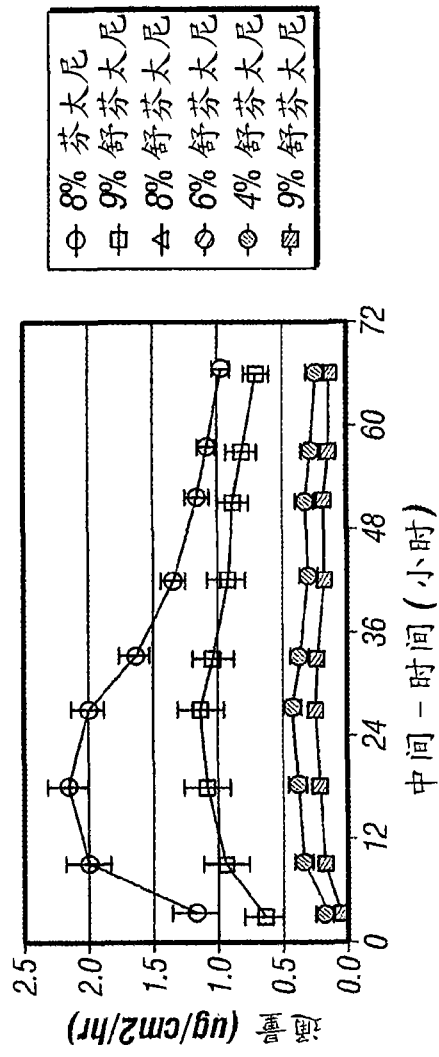


图 4

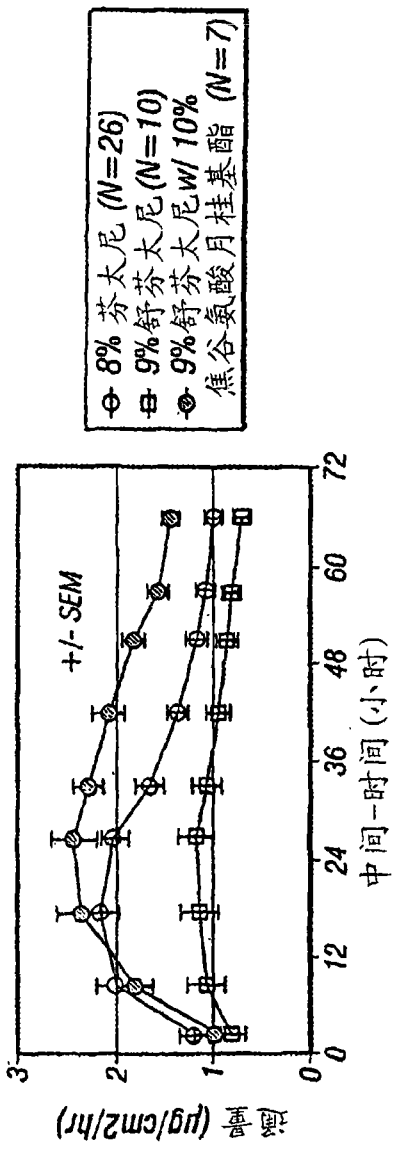


图 5

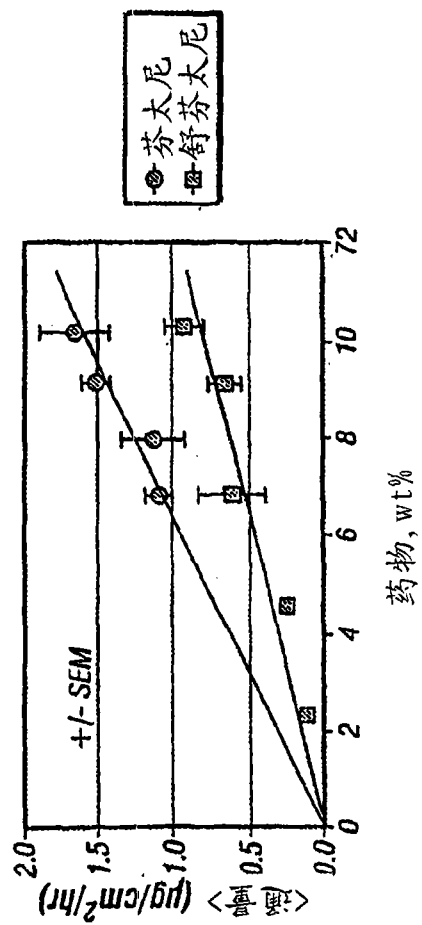


图 6

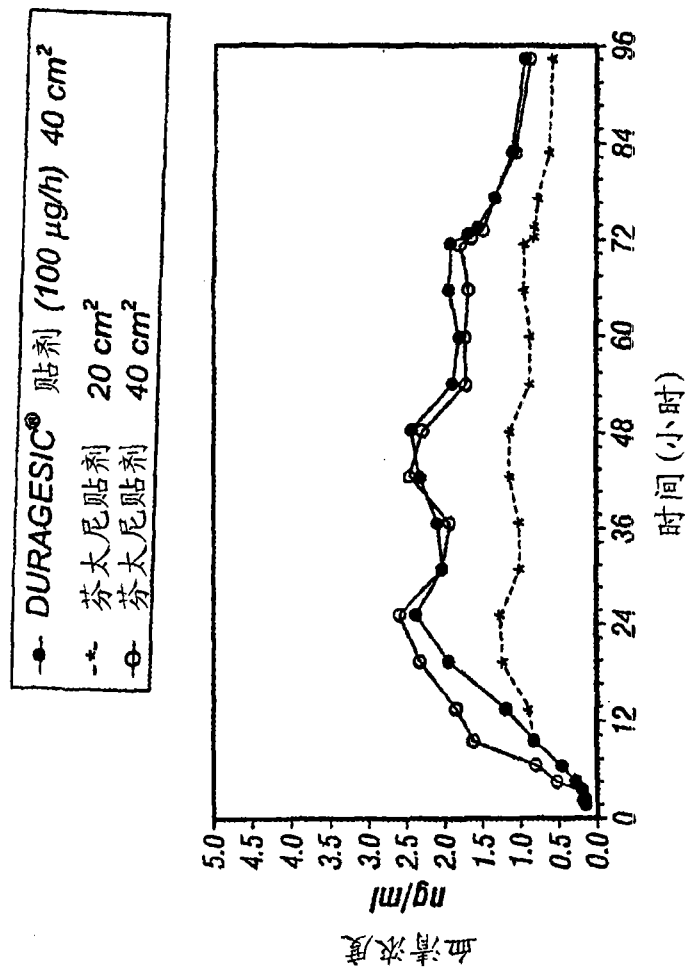


图 7

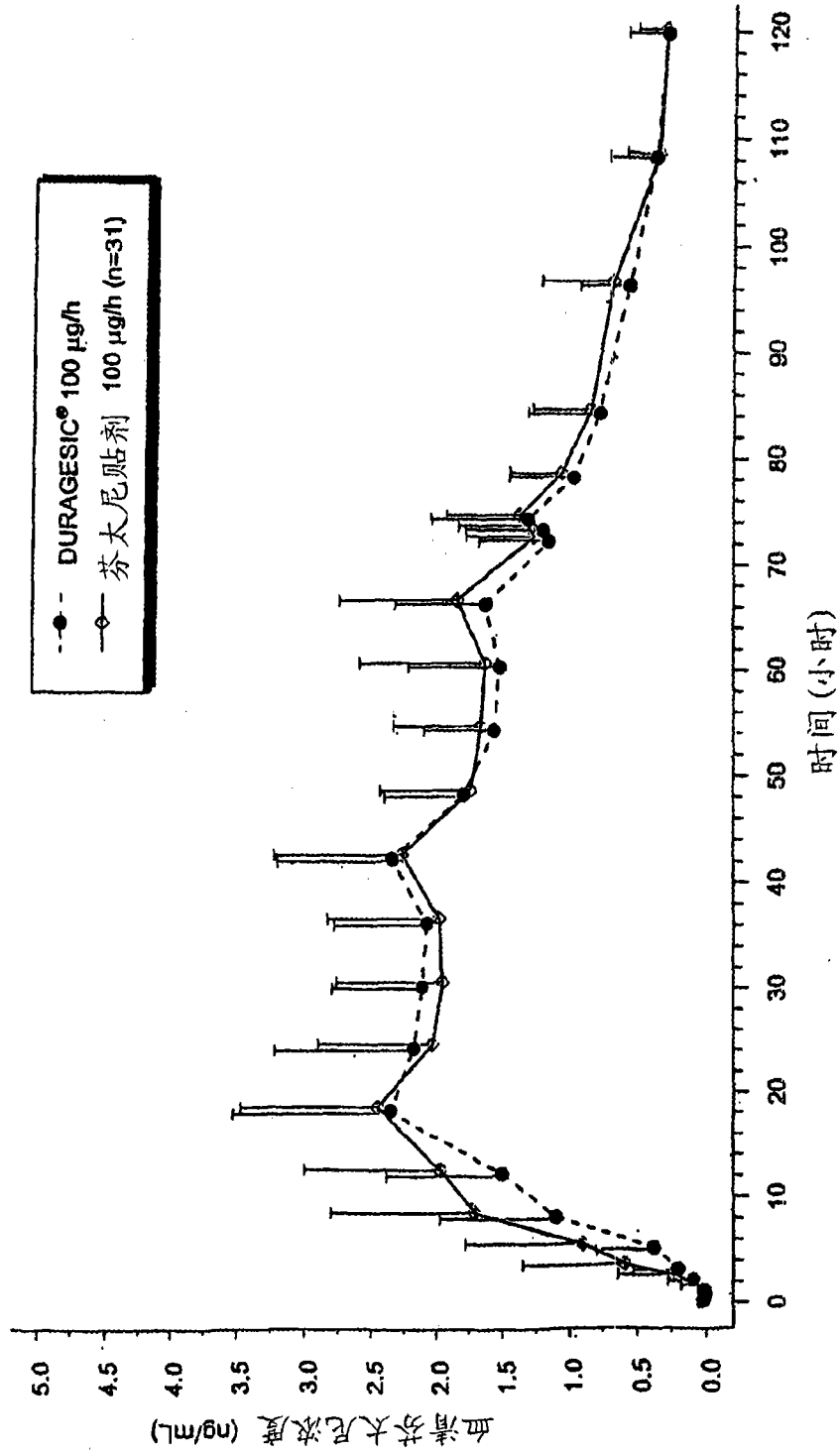


图 8