

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2006 年 9 月 28 日 (28.09.2006)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2006/099818 A1

- (51) 国际专利分类号:
C08F 20/00 (2006.01) C08F 220/00 (2006.01)
C08F 2/50 (2006.01) A61K 9/58 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2006/000509
- (22) 国际申请日: 2006 年 3 月 24 日 (24.03.2006)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200510024586.6
2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005) CN
200510024588.5
2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005) CN
200510024589.X
2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005) CN
200510024587.0
2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005) CN
200510024591.7
2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005) CN
200510024590.2
2005 年 3 月 24 日 (24.03.2005) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海交通大学 (SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。
- (72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 毛振民(MAO, Zhen-min) [CN/CN]; 中国上海市华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。詹晓平(ZHAN, Xiaoping) [CN/CN]; 中国上海市华山路 1954 号, Shanghai 200030 (CN)。
- (74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司(SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路 435 号, Shanghai 200233 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: LIGHT CURABLE MONOMER COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 可光固化的单体组合物及其用途

(57) Abstract: The invention relates to a light curable monomer composition including (A) from 0 to 99.9 weight percent of one or two or more than two acrylate monomers represented by the formula $CR_2R_1=CR_3COOR_4$ based on total weight of the composition, wherein said R_1 , R_2 and R_3 is independently each other selected from -H, -CH₃, -C₆H₅, -CH=CH₂, -COOH, -OCH₃, -NH₂ or -N(CH₃)Cl; said R_4 is selected from hydrocarbyl, hydroxy, ester group, carboxyl or alkoxy, said groups contain from 1 to 20 carbon atoms; (B) from 0 to 99.9 weight percent of one or two or more than two acrylamide monomers represented by the formula $CR_2R_1=CR_3CONR_4$ based on total weight of the composition, wherein R_1 to R_4 are defined as before; and (C) from 0.1 to 15 weight percent photoinitiator based on total weight of the composition. The invention also relates to the use of said light curable monomer composition in preparing controlled release membrane for transdermal administration system.

(57) 摘要:

本发明涉及一种可光固化的单体组合物, 包括: (A) 占组合物总重量的 0%-99.9%重量的一种或两种或两种以上的由通式 $CR_2R_1=CR_3COOR_4$ 表示的丙烯酸酯单体, 其中所述的 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 -H、-CH₃、-C₆H₅、-CH=CH₂、-OH、-COOH、-OCH₃、-SO₃H、-NH₂ 或 -N(CH₃)₃Cl; 所述的 R_4 选自烷基、羟基、酯基、羧基或烷氧基, 所述基团中的碳原子数为 1-20; (B) 占组合物总重量的 0-99.9%重量的一种或两种或两种以上的由通式 $CR_2R_1=CR_3CONR_4$ 表示的丙烯酰胺单体, 其中 R_1 - R_4 的定义同上; 和 (C) 占组合物总重量的 0.1-15%重量的光引发剂。本发明还涉及所述的可光固化单体组合物在制备经皮给药系统中控释膜的用途。



WO 2006/099818 A1



(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

可光固化的单体组合物及其用途

技术领域

- 5 本发明涉及一类可光固化单体组合物，特别是涉及一类包含酯基部分带烷烃基、羟基、酯基、羧基或烷氧基的丙烯酸酯和丙烯酰胺的可光固化单体组合物；本发明也涉及所述可光固化单体组合物在制备经皮给药系统中控释膜的用途。

背景技术

- 10 经皮给药系统是指药物从特殊设计的装置释放，通过完整的皮肤吸收，进入全身血液系统的控释给药剂型。经皮给药系统基本上可以分成两大类，即膜控释型与骨架扩散型。膜控释型经皮给药系统是药物或经皮吸收促进剂被控释膜或其他控释材料包裹成贮库，由控释膜或控释材料的性质控制药物的释放速率。目前市售的贴剂中东莨菪碱（商品名 Transderm-Scop）、可乐定（商品名 Catapres TTS）是膜控型，控制膜是微孔聚丙烯膜；硝酸甘油（商品名 Transderm-Nitro）、芬太尼（商品名 Durogesic）、雌二醇（商品名 Estraderm）、睾酮（商品名 Androderm）
15 是膜控型，控释膜是聚乙烯-醋酸乙烯；尼古丁（商品名 NicoDerm CQ）是膜控型，控制膜是聚乙烯膜。

- 在欧洲专利 No. 46069，美国专利 No. 3,797,494 中描述到利用微孔膜控制释药速率。膜的孔隙从 0.1 至 0.85，膜的曲率从 1 至 10，膜厚度从 10 至 100 微米，
20 举例用的膜有聚丙烯，聚四氟乙烯，聚碳酸酯，聚氯乙烯，醋酸纤维素，硝酸纤维素，聚丙烯腈等。它们的缺点是可供选用的微孔膜的种类少，满足不了更多的药物制成经皮给药的剂型。

- 在美国专利 No. 6,537,571B1 中描述到的东莨菪碱贴剂，美国专利 No. 4,681,584 中描述到的硝酸甘油贴剂，所用的控释膜都是乙烯-醋酸乙烯的共聚物。缺点是
25 乙烯-醋酸乙烯共聚物中有机溶剂的残留问题，以及需要不断调节醋酸乙烯的含量以调节药物的通透性。

- 在欧洲专利 No. 1103260A2，美国专利 No. 2004/0028726A1 中描述到的可乐定贴剂中，利用丙烯酸-(2-乙基)己酯，甲基丙烯酸甲酯，丙烯酸与醋酸乙烯酯，
发生自由基聚合反应，得到的共聚物用作贴剂中的压敏胶层和贮库层，同时能够
30 控制药物的释放。缺点是自由基聚合反应受很多因素影响，有反应时间、反应温度、原料起始浓度、溶剂等因素，贴剂也存在有机溶剂的残留问题。

在经皮给药系统中用到的薄膜，总的来说控释膜种类缺乏，可选择性小，这为

经皮给药制剂的开发带来很大阻碍。

发明内容

本发明的一个目的在于针对现有技术的不足，提供一种具有优异固化性能，能生产出可用于经皮给药系统中的控释膜的聚合物的单体组合物。

- 5 本发明的另一个目的是提供所述可光固化单体组合物在制备经皮给药系统中控释膜的用途。

本发明的上述目的是通过下列构思实现的：一种可光固化的单体组合物，包括：
(A) 占组合物总重量的 0%–99.9%重量的一种或两种或两种以上的由通式 $\text{CR}_2\text{R}_1=\text{CR}_3\text{COOR}_4$ 表示的丙烯酸酯单体，其中

- 10 所述的 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ ；

所述的 R_4 选自烷基基、羟基、酯基、羧基或烷氧基，所述基团中的碳原子数为 1–20；

- 15 (B) 占组合物总重量的 0–99.9%重量的一种或两种或两种以上的由通式 $\text{CR}_2\text{R}_1=\text{CR}_3\text{CONR}_4$ 代表的丙烯酰胺单体，其中 R_1 – R_4 的定义同上；和

(C) 占组合物总重量的 0.1–15%重量的光引发剂。

当所述组分(A)的含量为 0%重量/重量时，所述组分(B)的含量为 0.1–99.9%重量/重量；当所述组分(B)的含量为 0%重量/重量时，所述组分(A)的含量为 0.1–99.9%重量/重量。

- 20 在优选的技术方案中，所述组分(A)的含量为 20–80%重量/重量；所述组分(B)的含量为 12–78%重量/重量；所述组分(C)的含量为 2–8%重量/重量。

- 在一个技术方案中， R_4 是选自 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 的烷基基；或是选自 $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ 的羟基；或是选自 $-(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OOCCH}=\text{CH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_6\text{OOCCH}=\text{CH}_2$ 的酯基；或是选自
25 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ 的羧基；或是选自 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 的烷氧基。

- 组分(A)中 R_4 为烷基基的丙烯酸酯单体可列举的是，但并非局限于，(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸戊酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸叔丁酯、(甲基)丙烯酸异戊酯、(甲基)丙烯酸己酯、(甲基)丙烯酸庚酯、(甲基)丙烯酸辛酯、(甲基)丙烯酸异辛酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸壬酯、(甲基)丙烯酸癸酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、
- 30

(甲基)丙烯酸十一烷酯、(甲基)丙烯酸十二烷酯、(甲基)丙烯酸月桂酯、(甲基)丙烯酸十八烷酯、(甲基)丙烯酸硬脂基酯、(甲基)丙烯酸四氢糠酯、(甲基)丙烯酸丁氧基乙酯、(甲基)丙烯酸乙氧基二甘醇酯、(甲基)丙烯酸苄酯、(甲基)丙烯酸环己酯、(甲基)丙烯酸苯氧基乙酯、甲氧基乙二醇(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酸乙氧基乙酯、(甲基)丙烯酸二环戊二烯酯、(甲基)丙烯酸二环戊烯酯、(甲基)丙烯酸二环戊烯氧基乙酯、(甲基)丙烯酸三环癸酯、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸冰片酯、(甲基)丙烯酸二甲基氨基乙酯、(甲基)丙烯酸二乙基氨基乙酯、(甲基)丙烯酸 7-氨基-3, 7-二甲基辛酯、(甲基)丙烯酰吗啉、2-(甲基)丙烯酰氧乙基邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧乙基六氢邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧丙基邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧丙基四氢邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧丙基六氢邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧乙基琥珀酸酯、丙烯酰吗啉；其中，丙烯酸正十二烷酯是最佳的单体示例。

组分(A)中 R_4 为羟基的丙烯酸酯单体可列举的是，但并非局限于，(甲基)丙烯酸-4-羟基丁酯、2-羟基-3-苯氧基(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸-2-羟基乙酯、(甲基)丙烯酸-2-羟基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-羟基丁酯、1,4-丁二醇-(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰磷酸-2-羟基烷基酯(其中烷基例如甲基、乙基、丙基)、(甲基)丙烯酸-4-羟基环己酯、1,6-己二醇-(甲基)丙烯酸酯、新戊四醇三(甲基)丙烯酸酯、二季戊四醇五(甲基)丙烯酸酯；其中，丙烯酸-4-羟基丁酯和 2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯是最佳的单体示例。

组分(A)中 R_4 为酯基的丙烯酸酯单体可列举的是，但并非局限于，乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、1,4-丁二醇二(甲基)丙烯酸酯、1,6-己二醇二(甲基)丙烯酸酯、丙二醇二(甲基)丙烯酸酯、1,9-壬二醇二(甲基)丙烯酸酯、二甘酯二(甲基)丙烯酸酯、三甘酯二(甲基)丙烯酸酯、四甘酯二(甲基)丙烯酸酯、二丙二醇二(甲基)丙烯酸酯、三丙二醇二(甲基)丙烯酸酯、新戊二醇二(甲基)丙烯酸酯、羟基戊酸新戊二醇二(甲基)丙烯酸酯、三羟甲甘油丙烷三(甲基)丙烯酸酯、季戊四醇(甲基)丙烯酸酯、季戊四醇四(甲基)丙烯酸酯、二(三羟甲基丙烷)四(甲基)丙烯酸酯、二季戊四醇六(甲基)丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三氧乙基(甲基)丙烯酸酯、二羟甲基丙烷三氧丙基(甲基)丙烯酸酯、三(2-羟基乙基)异氰脲酸酯三(甲基)丙烯酸酯、三(2-羟基乙基)异氰脲酸酯二(甲基)丙烯酸酯、乙氧基化双酚 A 二(甲基)丙烯酸酯、乙氧基化

双酚 F 二（甲基）丙烯酸酯、丙氧基化双酚 A 二（甲基）丙烯酸酯、丙氧基化双酚 F 二（甲基）丙烯酸酯、三环癸烷二甲醇二（甲基）丙烯酸酯、双酚 A 环氧基二（甲基）丙烯酸酯、双酚 F 环氧基二（甲基）丙烯酸酯；其中，乙二醇二甲基丙烯酸酯、1, 4-丁二醇二丙烯酸酯和 1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯是最佳的单体示例。

组分（A）中 R₄ 为羧基的丙烯酸酯单体可列举的是，但并非局限于，（甲基）丙烯酸-2-羧基乙酯、（甲基）丙烯酸-3-羧基丙酯、（甲基）丙烯酸-2-羧基丙酯、（甲基）丙烯酸-4-羧基正丁酯、（甲基）丙烯酸-3-羧基正丁酯、（甲基）丙烯酸-2-羧基正丁酯、（甲基）丙烯酸-2-羧基异丁酯、（甲基）丙烯酸-6-羧基正己酯、（甲基）丙烯酸-5-羧基正己酯、（甲基）丙烯酸-4-羧基正己酯、（甲基）丙烯酸-3-羧基正己酯、（甲基）丙烯酸-2-羧基正己酯；其中，2-羧基丙烯酸乙酯是最佳的单体示例。

组分（A）中 R₄ 为烷氧基的丙烯酸酯单体可列举的是，但并非局限于，（甲基）丙烯酸-2-甲氧基乙酯、（甲基）丙烯酸-2-乙氧基乙酯、（甲基）丙烯酸-2-丙氧基乙酯、（甲基）丙烯酸-2-丁氧基乙酯、（甲基）丙烯酸-3-甲氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-3-乙氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-3-丙氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-3-丁氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-2-甲氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-2-乙氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-2-丙氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-2-丁氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-2-苯氧基乙酯、（甲基）丙烯酸-2-苯氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-3-苯氧基丙酯、（甲基）丙烯酸-2-苯氧基丁酯、（甲基）丙烯酸-3-苯氧基丁酯、（甲基）丙烯酸-4-苯氧基丁酯；其中，2-丁氧基丙烯酸乙酯是最佳的单体示例。

本发明所述的丙烯酰胺单体可列举的是，但并非局限于，N-（1, 1-二甲基-3-氧代丁基）-丙烯酰胺、（甲基）丙烯酰胺、N,N-二甲基（甲基）丙烯酰胺、N-异丙基（甲基）丙烯酰胺、N-（丁氧基甲基）（甲基）丙烯酰胺、N-（羟甲基）（甲基）丙烯酰胺、N-〔（三羟甲基）甲基〕（甲基）丙烯酰胺、N-〔3-（二甲基氨基）丙基〕（甲基）丙烯酰胺；其中，N-（1, 1-二甲基-3-氧代丁基）-丙烯酰胺是最佳单体的示例。

本发明中使用的光引发剂（C）包括对于紫外光敏感，能引发单体进行固化反应的光引发剂，例如，但不限于，过氧化二苯甲酮、1-羟基环己基苯基酮、苯偶姻丙基醚。

在另一个实施方案中，本发明的组合物还可进一步包含增塑剂，例如，但不限

于，柠檬酸盐、邻苯二甲酸盐或癸二酸盐，以进一步改善聚合物薄膜的物理性能。

本发明的可光固化的单体组合物通过下列方法制备得到：

(a) 当所述的组分(A)是液体形式时，将所述的组分(B)或(C)溶于组分(A)，得到所需的组合物溶液；

5 (b) 当组分(A)是固体形式时，将所述的组分(A)、(B)和(C)混合后溶于有机溶剂(优选的是乙醇)，得到所需的组合物溶液。

若本发明组合物中还含有增塑剂，则所述的方法还包括步骤(c)；向所得的组合物溶液中加入增塑剂。

10 本发明另一方面涉及所述的可光固化的单体组合物在制备经皮给药系统中控释膜的用途；具体来说，从所述的组合物制备得到的聚合物薄膜可用作经皮给药系统(TDDs)中的控释膜，通过调节组合物中单体(A)和(B)的种类和含量，可以微调薄膜物化性能，快速制备适用于不同药物的经皮给药系统中的控释膜。

15 本发明人对从本发明可光固化的组合物制备的部分聚合物薄膜进行了药物的通透性实验，并与动物离体皮肤的药物通透性实验进行了比较，从比较的结果发现有部分的聚合物薄膜的药物通透性实验结果是高于动物皮肤的，也有另一部分的聚合物薄膜的药物通透性实验结果是低于动物皮肤的，由此结果可以看出本发明中制备的聚合物薄膜可以自由的控制药物的通透性能，这对于经皮给药系统中药物的控制释放是很有意义的。

20 进一步的是，本发明还拓宽了制备经皮给药系统中的控释膜的材料种类，扩大了材料选择范围。

附图说明

图1是实施例1得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验与动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，其中，横轴代表时间T(h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

25 图2是实施例2得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验与动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，其中，横轴代表时间T(h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

30 图3、4是实施例7得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜分别针对水杨酸甲酯和萘普生的通透性实验与动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，其中，横轴代表时间T(h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图5、6是实施例8得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜分别针对水杨酸甲酯和萘普生的通透性实验的曲线图，其中，横轴代表时间T(h)，纵轴代表

药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 7、8 是实施例 9 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜分别针对水杨酸甲酯和萘普生的通透性实验的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

5 图 9 是实施例 10 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验与动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 10 是实施例 16 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验与动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴
10 代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 11 是实施例 17 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验与动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 12 是实施例 18 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验与
15 动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 13 是实施例 24 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 14 是实施例 29 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验的
20 曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 15 是实施例 30 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 16 是实施例 31 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜的通透性实验的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

25 图 17、18 是实施例 34 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜分别针对水杨酸甲酯和萘普生的通透性实验的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 19、20 是实施例 35 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜分别针对水杨酸甲酯和萘普生的通透性实验与动物皮肤的体外透皮实验进行比较的曲线图，
30 其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

图 21、22 是实施例 36 得到的组合物经紫外光固化后得到的固化膜分别针对水杨酸甲酯和萘普生的通透性实验的曲线图，其中，横轴代表时间 T (h)，纵轴代

表药物累计通透量 Q_t ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

具体实施方式

现通过下列实施例对本发明作进一步示例性的阐述，应当明白，这些实施例仅供阐述用，并非用来构成对本发明的限制。

5 实施例 1

丙烯酸正十二烷酯 (200mg)，丙烯酸-4-羟基丁酯 (800mg)，再加入过氧化二苯甲酮 (50mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

10 得到的固化膜置于 Valia-Chien 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的盐酸可乐定水溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析盐酸可乐定的释放速率。

动物皮肤比较，取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于 Valia-Chien 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的盐酸可乐定水溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析盐酸可乐定的释放速率。见图 1：曲线 1 是盐酸可乐定对固化膜的体外透皮
15 实验（数据点：；相关系数 $r=0.9938$ ），曲线 2 是盐酸可乐定对动物皮肤的通透性实验，从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 2

丙烯酸正十二烷酯 (200mg)，2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (800mg)，过氧化二苯甲酮 (50mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体
20 基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

得到的固化膜置于 Valia-Chien 扩散池，供给池中是水杨酸甲酯溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。

动物皮肤比较，取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于 Valia-Chien 扩散池，供给
25 池中是水杨酸甲酯溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。见图 2：曲线 1 是水杨酸甲酯对固化膜的体外透皮实验（相关系数 $r=0.9873$ ），曲线 2 是水杨酸甲酯对动物皮肤的通透性实验，从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 3

30 丙烯酸正十二烷酯 (200mg)，1,6-己二醇二甲基丙烯酸酯按质量 (800mg)，过氧化二苯甲酮 (15mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械

电子设备中心) 中固化完全。

实施例 4

丙烯酸正十二烷酯 (500mg), 2-羧基丙烯酸乙酯 (500mg), 1-羟基环己基苯基酮 (80mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 5

丙烯酸正十二烷酯 (600mg), 2-丁氧基丙烯酸乙酯 (400mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 6

丙烯酸正十二烷酯 (800mg), N-(1, 1-二甲基-3-氧代丁基)-丙烯酰胺 (200mg), 苯偶姻丙基醚 (1mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 7

丙烯酸-4-羟基丁酯 (800mg), 2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (200mg), 过氧化二苯甲酮 (1mg), 溶解, 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

得到的固化膜, 置于改良的 Franz 扩散池, 供给池中是 1mg/ml 的萘普生的水杨酸甲酯溶液, 接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。

动物皮肤比较, 取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于改良的 Franz 扩散池, 供给池中是 1mg/ml 的萘普生的水杨酸甲酯溶液, 接受池是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。见图 3: 曲线 1 是水杨酸甲酯对动物皮肤的体外透皮实验, 曲线 2 是水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9977$); 图 4: 曲线 1 是萘普生对动物皮肤的体外透皮实验, 曲线 2 是萘普生对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9977$), 从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 8

丙烯酸-4-羟基丁酯 (200mg), 2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (800mg), 过氧化二苯甲酮 (80mg), 溶解, 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

- 5 得到的固化膜, 置于改良的 Franz 扩散池, 供给池中是 1mg/ml 的萘普生的水杨酸甲酯溶液, 接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。见图 5: 水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9974$); 图 6: 萘普生对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9677$), 从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

10 实施例 9

丙烯酸-4-羟基丁酯 (200mg), 2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (800mg), 过氧化二苯甲酮 (150mg), 溶解, 取混合溶液 20ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

- 15 得到的固化膜, 置于改良的 Franz 扩散池, 供给池中是 1mg/ml 的萘普生的水杨酸甲酯溶液, 接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。见图 7: 水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9989$); 图 8: 萘普生对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9677$), 从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

20 实施例 10

丙烯酸-4-羟基丁酯 (500mg), 2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (500mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 溶解, 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

- 25 得到的固化膜, 置于改良的 Franz 扩散池, 供给池中是 3mg/ml 的盐酸可乐定水溶液, 接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析盐酸可乐定的释放速率。

- 30 动物皮肤比较, 取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于改良的 Franz 扩散池, 供给池中是 3mg/ml 的盐酸可乐定水溶液, 接受池是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析盐酸可乐定的释放速率。见图 9: 曲线 1 是盐酸可乐定对动物皮肤的体外透皮实验 (相关系数 $r=0.9945$), 曲线 2 是盐酸可乐定对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9942$), 从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 11

丙烯酸-4-羟基丁酯 (700mg), 丙烯酸正十二烷酯 (300mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 溶解, 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 12

2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (800mg), 1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯 (200mg), 1-羟基环己基苯基酮 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 13

2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (600mg), 2-羧基丙烯酸乙酯 (400mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 14

丙烯酸-4-羟基丁酯 (800mg), 2-丁氧基丙烯酸乙酯 (200mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 15

丙烯酸-4-羟基丁酯 (500mg), N-(1, 1-二甲基-3-氧代丁基)-丙烯酰胺 (500mg), 苯偶姻丙基醚 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 16

乙二醇二甲基丙烯酸酯 (1000mg), 过氧化二苯甲酮 (1mg), 取混合溶液 50ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

得到的固化膜置于 Valia-Chien 扩散池, 供给池中是水杨酸甲酯溶液, 接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。

动物皮肤比较, 取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于 Valia-Chien 扩散池, 供

给池中是水杨酸甲酯溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。见图 10：曲线 1 是水杨酸甲酯对固化膜动物皮肤的体外透皮实验（相关系数 $r=0.9104$ ），曲线 2 是水杨酸甲酯对动物皮肤的通透性实验，从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

5 实施例 17

1, 4-丁二醇二丙烯酸酯 (1000mg)，过氧化二苯甲酮 (80mg)，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

10 得到的固化膜，置于 Valia-Chien 扩散池，供给池中是 90%(v/v) 的水杨酸甲酯溶液的异丙醇溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。

15 动物皮肤比较，取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于 Valia-Chien 扩散池，供给池中是 90%(v/v) 的水杨酸甲酯溶液的异丙醇溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。见图 11：曲线 1 是水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9507$ ），曲线 2 是水杨酸甲酯对动物皮肤的体外透皮实验，从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 18

20 1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯 (1000mg)，过氧化二苯甲酮 (150mg)，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

得到的固化膜，置于 Valia-Chien 扩散池，供给池中是 10mg/ml 的水杨酸的异丙醇溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。

25 动物皮肤比较，取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于 Valia-Chien 扩散池，供给池中是 10mg/ml 的水杨酸的异丙醇溶液，接受池中是生理盐水。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。见图 12：曲线 1 是水杨酸甲酯对固化膜动物皮肤的体外透皮实验（相关系数 $r=0.9460$ ），曲线 2 是水杨酸甲酯对动物皮肤的通透性实验，从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 19

30 1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯 (500mg)，丙烯酸正十二烷酯 (500mg)，过氧化二苯甲酮 (50mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 20

乙二醇二甲基丙烯酸酯 (900mg), 2-羟基-3-苯氧基丙烯酸丙酯 (100mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 21

1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯 (800mg), 2-羧基丙烯酸乙酯 (200mg), 1-羟基环己基苯基酮 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 22

1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯 (600mg), 2-丁氧基丙烯酸乙酯 (400mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 23

1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯 (700mg), N-(1, 1-二甲基-3-氧代丁基)-1-丙烯酰胺 (300mg), 苯偶姻丙基醚 (50mg), 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 24

2-羧基丙烯酸乙酯 (500mg), 丙烯酸正十二烷酯 (500mg), 过氧化二苯甲酮 (50mg), 溶解, 过滤, 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$), 涂布铺平, 置于紫外光固化仪 (3kw 功率, 北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

得到的固化膜, 置于改良的 Franz 扩散池, 供给池中是水杨酸甲酯溶液, 接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。见图 13: 水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9874$), 从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 25

2-羧基丙烯酸乙酯 (200mg), 1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯 (800mg), 过氧化二苯甲酮 (80mg), 溶解, 过滤, 取混合溶液 30ul, 放在不锈钢的圆形载体

基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 26

5 2-羧基丙烯酸乙酯 (200mg)，丙烯酸-4-羟基丁酯 (800mg)，过氧化二苯甲酮 (50mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 27

10 2-羧基丙烯酸乙酯 (700mg)，2-丁氧基丙烯酸乙酯 (300mg)，1-羟基环己基苯基酮 (1mg)，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 28

15 2-羧基丙烯酸乙酯 (100mg)，N-(1, 1-二甲基-3-氧代丁基)-丙烯酰胺 (900mg)，苯偶姻丙基醚 (150mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 29

20 2-丁氧基丙烯酸乙酯 (200mg)，丙烯酸正十二烷酯 (800mg)，过氧化二苯甲酮 (50mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

得到的固化膜，置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是水杨酸甲酯溶液，接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。
25 见图 14：水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验 (相关系数 $r=0.9873$)，从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 30

30 2-丁氧基丙烯酸乙酯 (200mg)，丙烯酸-4-羟基丁酯 (800mg)，过氧化二苯甲酮 (50mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

得到的固化膜，置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的盐酸可乐定

水溶液，接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析盐酸可乐定的释放速率。

动物皮肤比较，取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的盐酸可乐定水溶液，接受池是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用
5 高效液相色谱分析盐酸可乐定的释放速率。见图 15：曲线 1 是盐酸可乐定对动物皮肤的体外透皮实验，曲线 2 是盐酸可乐定对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9901$ ），从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 31

2-丁氧基丙烯酸乙酯（200mg），N-（1, 1-二甲基-3-氧代丁基）-丙
10 烯酰胺（800mg），过氧化二苯甲酮（50mg），溶解，过滤，放在不锈钢的圆形载体基底上（ $\phi 30\text{mm}$ ），涂布铺平，置于紫外光固化仪（3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心）中固化完全。

得到的固化膜，置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是水杨酸甲酯溶液，接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯的释放速率。
15 见图 16：水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9973$ ），从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

实施例 32

2-丁氧基丙烯酸乙酯（400mg），1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯（600mg），
20 苯偶姻丙基醚（150mg），溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上（ $\phi 30\text{mm}$ ），涂布铺平，置于紫外光固化仪（3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心）中固化完全。

实施例 33

2-丁氧基丙烯酸乙酯（700mg），2-羧基丙烯酸乙酯（300mg），1-羟基环
己基苯基酮（1mg），取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上（ $\phi 30\text{mm}$ ），
25 涂布铺平，置于紫外光固化仪（3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心）中固化完全。

实施例 34

N-（1, 1-二甲基-3-氧代丁基）-丙烯酰胺（500mg），无水乙醇 1ml，
过氧化二苯甲酮（25mg），取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上
30 （ $\phi 30\text{mm}$ ），涂布铺平，置于紫外光固化仪（3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心）中固化完全。

得到的固化膜，置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的蔡普生的水

杨酸甲酯溶液，接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。见图 17：水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9739$ ）；图 18：萘普生对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9993$ ），从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

5 实施例 35

N-（1, 1-二甲基-3-氧代丁基）-丙烯酰胺（500mg），丙烯酸-4-羟基丁酯（500mg），过氧化二苯甲酮（50mg），取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上（ $\phi 30\text{mm}$ ），涂布铺平，置于紫外光固化仪（3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心）中固化完全。

- 10 得到的固化膜，置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的萘普生的水杨酸甲酯溶液，接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。

- 动物皮肤比较，取新鲜的昆明种小白鼠腹部皮肤置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的萘普生的水杨酸甲酯溶液，接受池是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。
- 15 利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。见图 19：曲线 1 是水杨酸甲酯对动物皮肤的体外透皮实验，曲线 2 是水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9933$ ）；图 20：曲线 1 是萘普生对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9973$ ），曲线 2 是萘普生对动物皮肤的体外透皮实验，从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

20 实施例 36

N-（1, 1-二甲基-3-氧代丁基）-丙烯酰胺（200mg），丙烯酸-4-羟基丁酯（800mg），过氧化二苯甲酮（50mg），取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上（ $\phi 30\text{mm}$ ），涂布铺平，置于紫外光固化仪（3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心）中固化完全。

- 25 得到的固化膜，置于改良的 Franz 扩散池，供给池中是 1mg/ml 的萘普生的水杨酸甲酯溶液，接受池中是 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。利用高效液相色谱分析水杨酸甲酯和萘普生的释放速率。见图 21：水杨酸甲酯对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9828$ ）；图 22：萘普生对固化膜的通透性实验（相关系数 $r=0.9877$ ），从图中可看出固化膜对药物有线性控释作用。

30 实施例 37

N-（1, 1-二甲基-3-氧代丁基）-丙烯酰胺（500mg），1, 6-己二醇二甲基丙烯酸酯（50mg），过氧化二苯甲酮（150mg），取混合溶液 30ul，放在不

锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 38

5 N- (1, 1-二甲基-3-氧代丁基) -丙烯酰胺 (700mg)，丙烯酸正十二烷酯 (300mg)，1-羟基环己基苯基酮 (80mg)，溶解，过滤，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 39

10 N- (1, 1-二甲基-3-氧代丁基) -丙烯酰胺 (600mg)，2-羧基丙烯酸乙酯 (400mg)，过氧化二苯甲酮 (50mg)，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

实施例 40

15 N- (1, 1-二甲基-3-氧代丁基) -丙烯酰胺 (800mg)，2-丁氧基丙烯酸乙酯 (200mg)，苯偶姻丙基醚 (1mg)，取混合溶液 30ul，放在不锈钢的圆形载体基底上 ($\phi 30\text{mm}$)，涂布铺平，置于紫外光固化仪 (3kw 功率，北京埃士博机械电子设备中心) 中固化完全。

权 利 要 求

1. 一种可光固化的单体组合物，包括：(A) 占组合物总重量的 0%-99.9%重量的一种或两种或两种以上的由通式 $\text{CR}_2\text{R}_1=\text{CR}_3\text{COOR}_4$ 表示的丙烯酸酯单体，其中

5 所述的 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ ；

所述的 R_4 选自烷基基、羟基、酯基、羧基或烷氧基，所述基团中的碳原子数为 1-20；

10 (B) 占组合物总重量的 0-99.9%重量的一种或两种或两种以上的由通式 $\text{CR}_2\text{R}_1=\text{CR}_3\text{CONR}_4$ 代表的丙烯酰胺单体，其中 R_1 - R_4 的定义同上；和

(C) 占组合物总重量的 0.1-15%重量的光引发剂；

当所述组分(A)的含量为 0%重量/重量时，所述组分(B)的含量为 0.1-99.9%重量/重量；当所述组分(B)的含量为 0%重量/重量时，所述组分(A)的含量为 0.1-99.9%重量/重量。

15 2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中所述组分(A)的优选含量为 20-80%重量/重量；所述组分(B)的优选含量为 12-78%重量/重量；所述组分(C)的优选含量为 2-8%重量/重量。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中， R_4 是选自 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 的烷基基；或是选自 $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$ 的羟基；或是选自 $-(\text{CH}_2)_2\text{OOCCH}=\text{CH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OOCCH}=\text{CH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_6\text{OOCCH}=\text{CH}_2$ 的酯基；或是选自 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ 的羧基；或是选自 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 的烷氧基。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中所述的组分(A)选自(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、
25 (甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸戊酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸叔丁酯、(甲基)丙烯酸异戊酯、(甲基)丙烯酸己酯、(甲基)丙烯酸庚酯、(甲基)丙烯酸辛酯、(甲基)丙烯酸异辛酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸壬酯、(甲基)丙烯酸癸酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、(甲基)丙烯酸十一烷酯、(甲基)丙烯酸十二烷酯、(甲基)丙烯酸月桂酯、(甲基)丙烯酸十八烷酯、(甲基)丙烯酸硬脂基酯、(甲基)丙烯酸四氢糠酯、(甲基)丙烯酸丁氧基乙酯、(甲基)丙烯酸乙氧基二甘醇酯、(甲基)丙烯酸苄酯、
30 (甲基)丙烯酸环己酯、(甲基)丙烯酸苯氧基乙酯、甲氧基乙二醇(甲基)丙

- 烯酸酯、(甲基)丙烯酸乙氧基乙酯、(甲基)丙烯酸二环戊二烯酯、(甲基)丙烯酸二环戊烯酯、(甲基)丙烯酸二环戊烯氧基乙酯、(甲基)丙烯酸三环癸酯、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸冰片酯、(甲基)丙烯酸二甲基氨基乙酯、(甲基)丙烯酸二乙基氨基乙酯、(甲基)丙烯酸 7-氨基-3, 7-二甲基辛酯、(甲基)丙烯酰吗啉、2-(甲基)丙烯酰氧乙基邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧乙基六氢邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧丙基邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧丙基四氢邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧丙基六氢邻苯二甲酸酯、2-(甲基)丙烯酰氧乙基琥珀酸酯、丙烯酰吗啉；(甲基)丙烯酸-4-羟基丁酯、(甲基)丙烯酸-2-羟基乙酯、(甲基)丙烯酸-2-羟基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-羟基丁酯、(甲基)丙烯酸-2-羟基-3-苯氧基丙酯、1, 4-丁二醇-(甲基)丙烯酸酯、(甲基)丙烯酰磷酸-2-羟基烷基酯(其中烷基例如甲基、乙基、丙基)、(甲基)丙烯酸-4-羟基环己酯、1, 6-己二醇-(甲基)丙烯酸酯、新戊四醇三(甲基)丙烯酸酯、二季戊四醇五(甲基)丙烯酸酯；乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、1, 4-丁二醇二(甲基)丙烯酸酯、1, 6-己二醇二(甲基)丙烯酸酯、丙二醇二(甲基)丙烯酸酯、1, 9-壬二醇二(甲基)丙烯酸酯、二甘酯二(甲基)丙烯酸酯、三甘酯二(甲基)丙烯酸酯、四甘酯二(甲基)丙烯酸酯、二丙二醇二(甲基)丙烯酸酯、三丙二醇二(甲基)丙烯酸酯、新戊二醇二(甲基)丙烯酸酯、羟基戊酸新戊二醇二丙烯酸酯、三羟甲甘油丙烷三(甲基)丙烯酸酯、季戊四醇(甲基)丙烯酸酯、季戊四醇四(甲基)丙烯酸酯、二(三羟甲基丙烷)四(甲基)丙烯酸酯、二季戊四醇六(甲基)丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三氧乙基(甲基)丙烯酸酯、二羟甲基丙烷三氧丙基(甲基)丙烯酸酯、三(2-羟基乙基)异氰脲酸酯三(甲基)丙烯酸酯、三(2-羟基乙基)异氰脲酸酯二(甲基)丙烯酸酯、乙氧基化双酚 A 二(甲基)丙烯酸酯、乙氧基化双酚 F 二(甲基)丙烯酸酯、丙氧基化双酚 A 二(甲基)丙烯酸酯、丙氧基化双酚 F 二(甲基)丙烯酸酯、三环癸烷二甲醇二(甲基)丙烯酸酯、双酚 A 环氧基二(甲基)丙烯酸酯、双酚 F 环氧基二(甲基)丙烯酸酯；(甲基)丙烯酸-2-羧基乙酯、(甲基)丙烯酸-3-羧基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-羧基丙酯、(甲基)丙烯酸-4-羧基正丁酯、(甲基)丙烯酸-3-羧基正丁酯、(甲基)丙烯酸-2-羧基正丁酯、(甲基)丙烯酸-2-羧基异丁酯、(甲基)丙烯酸-6-羧基正己酯、(甲基)丙烯酸-5-羧基正己酯、(甲基)丙烯酸-4-羧基正己酯、(甲基)丙烯酸-3-羧基正己酯、(甲基)丙烯酸-2-羧基正己酯；(甲基)丙烯酸-2-甲氧基乙酯、(甲基)丙烯酸-2-乙氧基乙酯、(甲基)

丙烯酸-2-丙氧基乙酯、(甲基)丙烯酸-3-甲氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-3-乙氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-3-丙氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-3-丁氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-甲氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-乙氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-丙氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-丁氧基乙酯、(甲基)丙烯酸-2-丁氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-苯氧基乙酯、(甲基)丙烯酸-2-苯氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-3-苯氧基丙酯、(甲基)丙烯酸-2-苯氧基丁酯、(甲基)丙烯酸-3-苯氧基丁酯或(甲基)丙烯酸-4-苯氧基丁酯；

所述的丙烯酰胺单体选自 N-(1,1-二甲基-3-氧代丁基)-丙烯酰胺、(甲基)丙烯酰胺、N,N-二甲基(甲基)丙烯酰胺、N-异丙基(甲基)丙烯酰胺、N-(丁氧基甲基)(甲基)丙烯酰胺、N-(羟甲基)(甲基)丙烯酰胺、N-[(三羟甲基)甲基](甲基)丙烯酰胺、N-[3-(二甲基氨基)丙基](甲基)丙烯酰胺；

所述的光引发剂(C)包括对于紫外光敏感，能引发单体进行固化反应的光引发剂。

5. 根据权利要求1或2所述的组合物，其中所述的光引发剂(C)选自但不限于过氧化二苯甲酮、1-羟基环己基苯基酮或苯偶姻丙基醚。

6. 根据权利要求1或2所述的组合物，它还可以进一步包含增塑剂。

7. 根据权利要求6所述的组合物，其中所述的增塑剂选自但不限于柠檬酸盐、邻苯二甲酸盐或癸二酸盐。

8. 如权利要求1-7任一所述的可光固化的单体组合物在制备经皮给药系统中控释膜的用途。

1/8

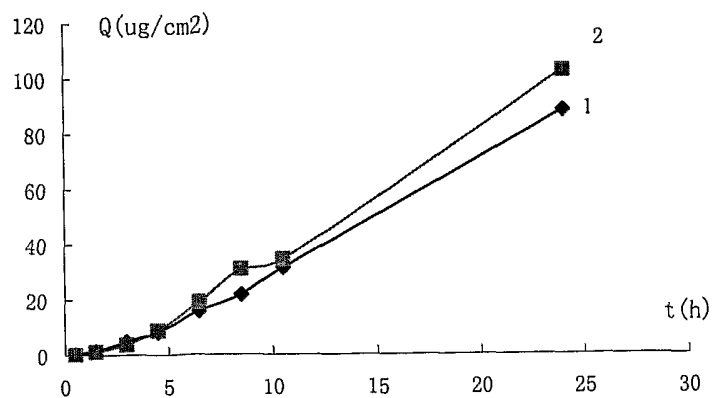


图 1

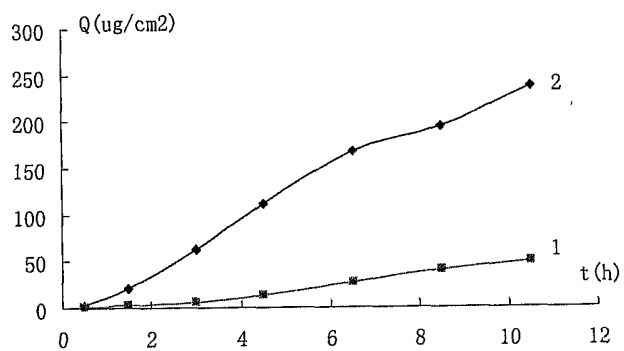


图 2

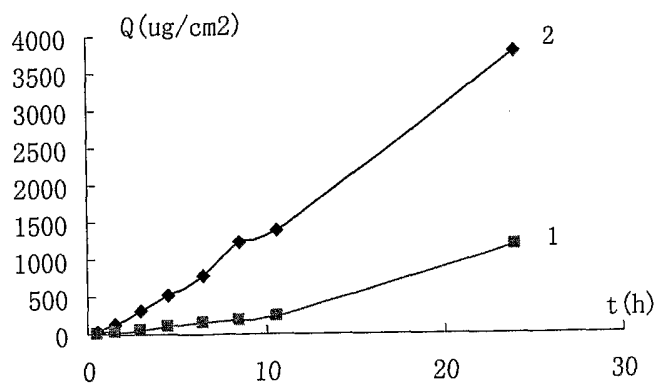


图 3

2/8

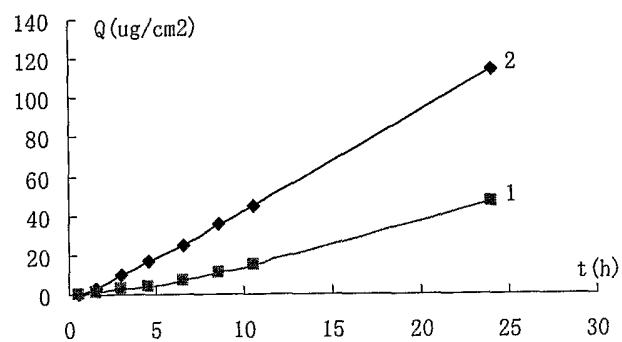


图 4

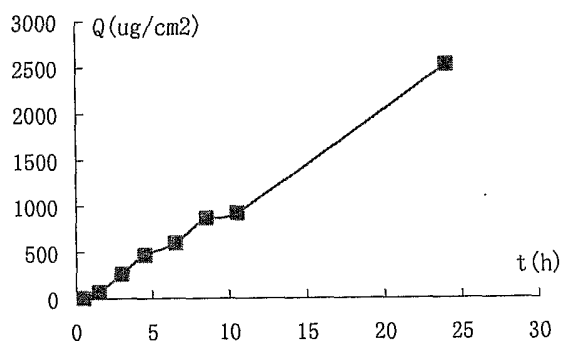


图 5

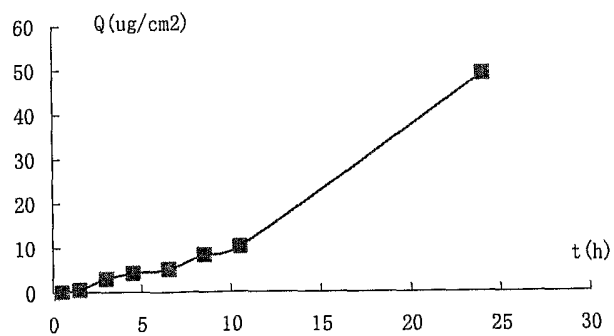


图 6

3/8

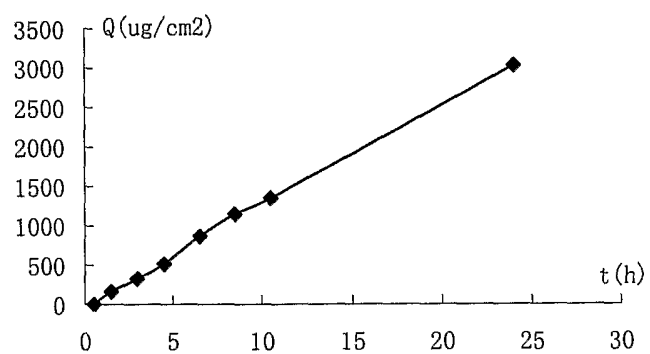


图 7

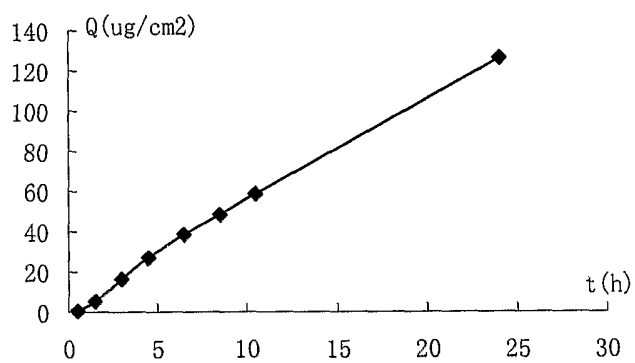


图 8

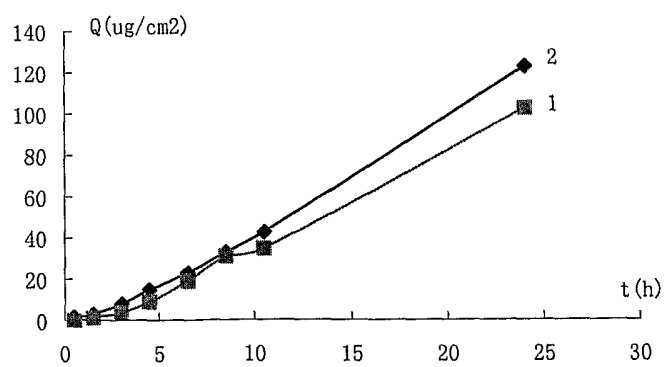


图 9

4/8

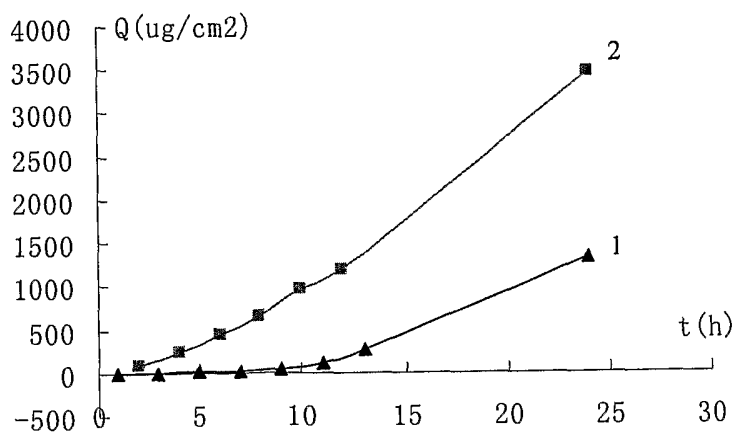


图 10

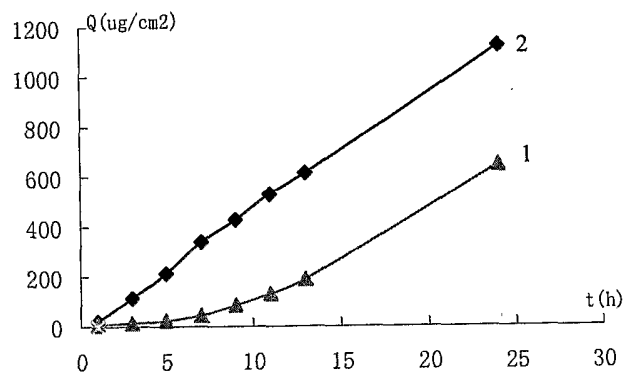


图 11

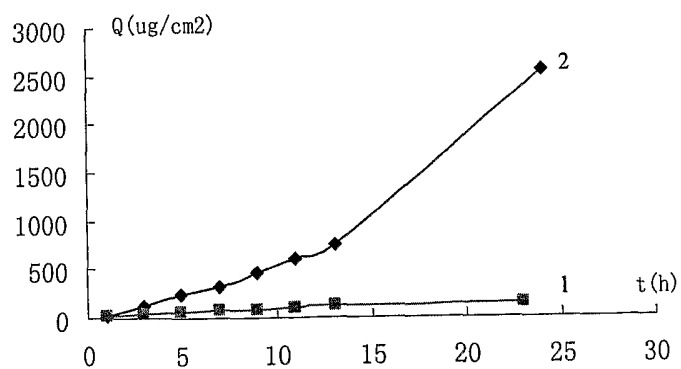


图 12

5/8

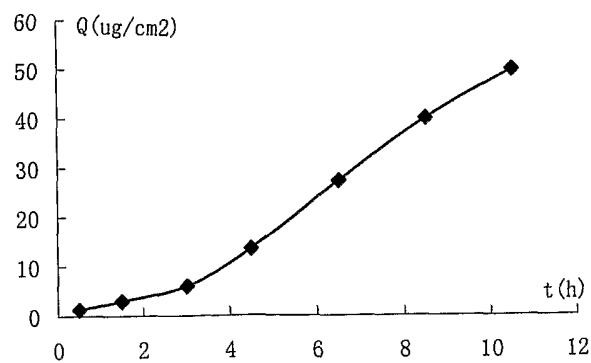


图 13

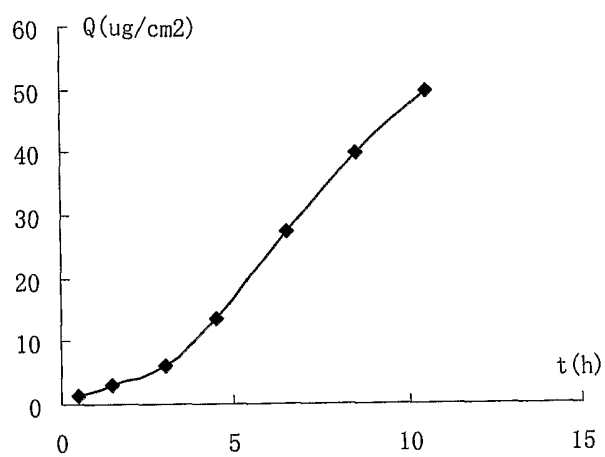


图 14

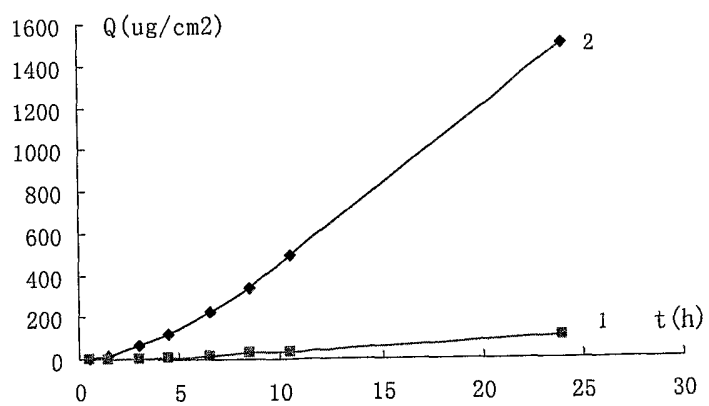


图 15

6/8

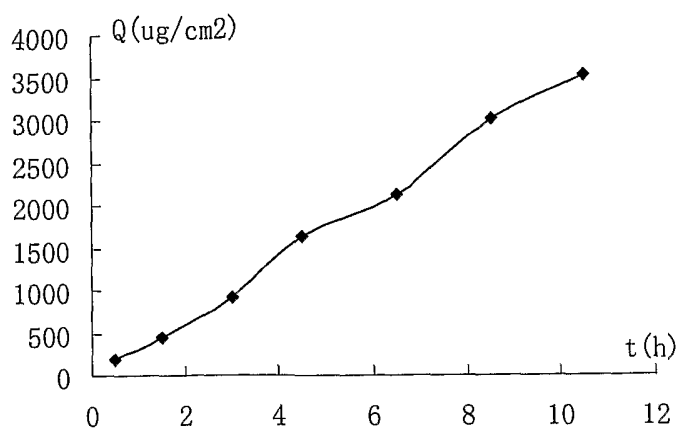


图 16

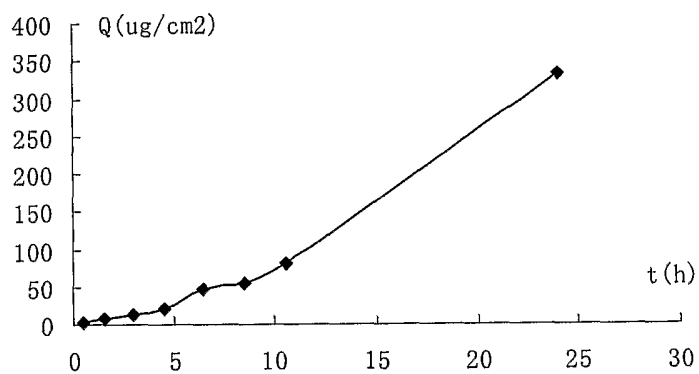


图 17

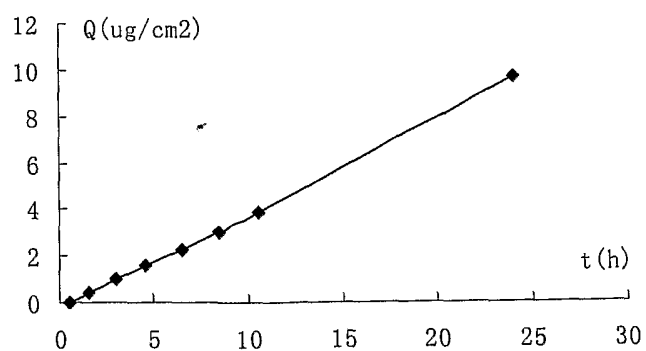


图 18

7/8

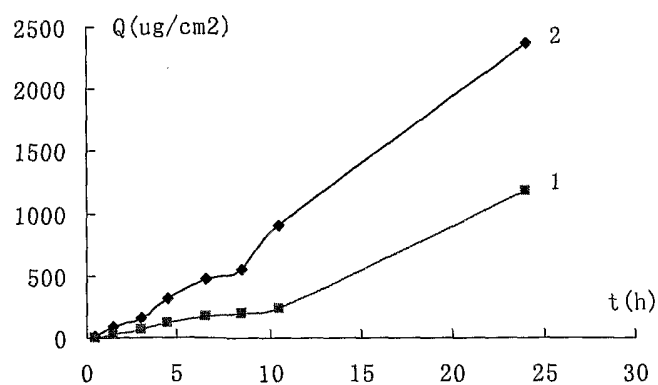


图 19

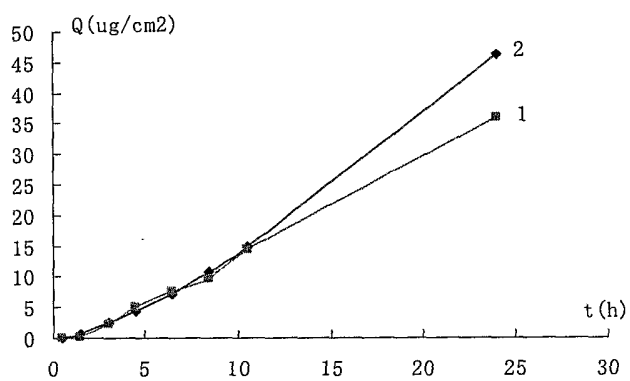


图 20

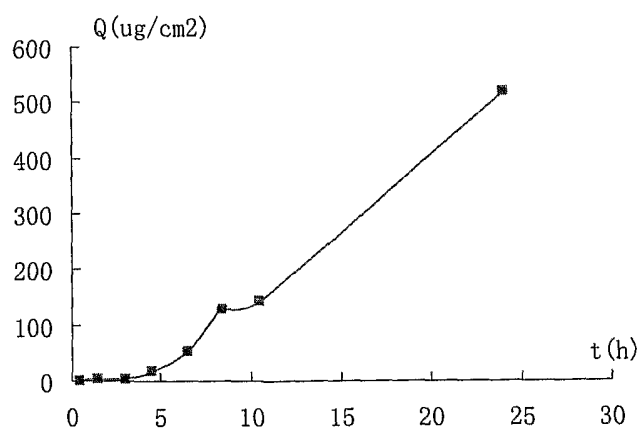


图 21

8/8

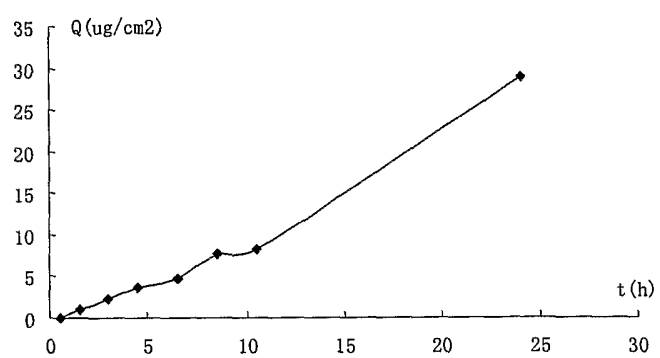


图 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/000509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08F A61K IPC^s

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI EPODOC PAJ CNPAT CNKI acrylate acrylamide light curable ultraviolet photoinitiator
transdermal+ transdermic+ controlled release

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US6833176B2 (GENERAL ELECTRIC CO) 21.Dec 2004 (21.12.2004) See claims and examples	1-7
X	CN1248267A (CIBA SPECIALTY CHEM CORP) 22.Mar 2000 (22.03.2000) See claims and examples	1-7
A	US5674275A (GRAPHIC CONTROLS CORP) 7.Oct 1997 (07.10.1997) See whole document	1-8
A	US5614586A (GRAPHIC CONTROLS CORP) 25.Mar 1997 (25.03.1997) See whole document	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 June 2006 (09.06.2006)	Date of mailing of the international search report 29 JUN 2006 (29.06.2006)
Name and mailing address of the ISA/CN The state Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 86-10-62019451	Authorized officer Telephone No. (86-10)62085549



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/000509

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08F 20/00 (2006.01) i
C08F 2/50 (2006.01) i
C08F 220/00 (2006.01) i
A61K 9/58 (2006.01) i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2006/000509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US6833176 B2	21-12-2004	None	
CN1248267 A	22-03-2000	MX208784 B	08-07-2002
		WO9837105 A1	27-08-1998
		AU6100298 A	09-09-1998
		EP0961787 A1	08-12-1999
		BR9807702 A	02-05-2000
		AU720650 B	08-06-2000
		MX9907666 A1	01-10-1999
		KR2000071215 A	25-01-2000
		US6251962 B1	26-06-2001
		JP2001512512T T	21-08-2001
		EP0961787 B1	22-05-2002
		DE69805509E E	27-06-2002
US5674275 A	07-10-1997	None	
US5614586 A	25-03-1997	EP0676457 A1	11-10-1995
		CA2146286 A	07-10-1995
		EP0676457 B1	07-10-1998
		DE69505176E E	12-11-1998

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2006/000509

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C08F A61K IPC⁸

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI EPODOC PAJ CNPAT CNKI 丙烯酸 丙烯酰胺 光固化 紫外 UV 光引发剂 光敏引发剂
穿皮 经皮 透皮 控释 受控释放 acrylate acrylamide light curable ultraviolet photoinitiator transdermal+
transdermic+ controlled release

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	US6833176B2 (通用电气公司) 21.12 月 2004 (21.12.2004) 见权利要求及实施例	1-7
X	CN1248267A (西巴特殊化学品控股有限公司) 22.3 月 2000 (22.03.2000) 见权利要求及实施例	1-7
A	US5674275A (GRAPHIC CONTROLS CORP) 7.10 月 1997 (07.10.1997) 全文	1-8
A	US5614586A (GRAPHIC CONTROLS CORP) 25.3 月 1997 (25.03.1997) 全文	1-8

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

09.6 月 2006(09.06.2006)

国际检索报告邮寄日期

29 日 6 月 2006 (29.06.2006)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

电话号码: (86-10)62085549



主题的分类

C08F 20/00 (2006.01) i
C08F 2/50 (2006.01) i
C08F 220/00 (2006.01) i
A61K 9/58 (2006.01) i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/000509

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US6833176 B2	21-12-2004	无	
CN1248267 A	22-03-2000	MX208784 B	08-07-2002
		WO9837105 A1	27-08-1998
		AU6100298 A	09-09-1998
		EP0961787 A1	08-12-1999
		BR9807702 A	02-05-2000
		AU720650 B	08-06-2000
		MX9907666 A1	01-10-1999
		KR2000071215 A	25-01-2000
		US6251962 B1	26-06-2001
		JP2001512512T T	21-08-2001
		EP0961787 B1	22-05-2002
		DE69805509E E	27-06-2002
US5674275 A	07-10-1997	无	
US5614586 A	25-03-1997	EP0676457 A1	11-10-1995
		CA2146286 A	07-10-1995
		EP0676457 B1	07-10-1998
		DE69505176E E	12-11-1998