

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/70

A61K 31/4468



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01816472.2

[43] 公开日 2004 年 1 月 7 日

[11] 公开号 CN1466452A

[22] 申请日 2001.9.27 [21] 申请号 01816472.2

[30] 优先权

[32] 2000. 9. 29 [33] US [31] 60/236,973

[32] 2001. 4. 16 [33] US [31] 60/284,017

[86] 国际申请 PCT/US01/31052 2001.9.27

[87] 国际公布 WO02/26217 英 2002.4.4

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.28

[71] 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 亚当·S·坎托

特伦斯·W·奥凯尔特里

辛西娅·A·罗布尔斯

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责  
任公司

代理人 丁业平 王维玉

权利要求书 5 页 说明书 44 页

[54] 发明名称 用于经皮传递芬太尼的组合物

[57] 摘要

本发明提供了一种经皮药物传递组合物，包含丙烯酸酯共聚物和约 8 重量% - 约 30 重量% 芬太尼。还提供一种经皮传递芬太尼的组合物，包含月桂酸甲酯或 tetraglycol 作为渗透增强剂。可使用所述经皮药物传递组合物来制备用于传递芬太尼的经皮药物传递装置。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种经皮药物传递组合物，该组合物包括：
- (a) 共聚物，其包含
- 5 (i) 一种或多种 A 单体，该 A 单体选自在烷基部分含 4-12 个碳原子的丙烯酸烷基酯和在烷基部分含 4-12 个碳原子的甲基丙烯酸烷基酯；和
- (ii) 一种或多种烯键不饱和 B 单体，该 B 单体可与 A 单体共聚；和
- 10 (b) 按重量计约 8%-约 30%芬太尼。
2. 权利要求 1 的组合物，其中所述 A 单体选自丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸丁酯和丙烯酸环己基酯。
- 15 3. 权利要求 1 的组合物，其中所述 A 单体是丙烯酸异辛酯。
4. 权利要求 1 的组合物，其中所述 B 单体选自丙烯酸 2-羟乙基酯、甲基丙烯酸 2-羟乙基酯、甘油丙烯酸酯、N,N-二乙基丙烯酰胺、丙烯酸 2-乙氧基乙氧基乙酯、丙烯酸 2-乙氧基乙酯、丙烯酸四氢糠酯、
- 20 丙烯酸、丙烯酰胺、乙酸乙烯酯、N-乙烯基吡咯烷酮和其混合物。
5. 权利要求 1 的组合物，其中所述 B 单体是丙烯酸 2-羟乙基酯。
6. 权利要求 5 的组合物，其中基于共聚物中所有单体的总重，
- 25 所述共聚物包含按重量计约 5%-约 45%丙烯酸 2-羟乙基酯。
7. 权利要求 1 的组合物，其中所述共聚物进一步包含大分子单体。
- 30 8. 权利要求 7 的组合物，其中所述大分子单体是官能终止的聚

甲基丙烯酸甲酯。

9. 权利要求 7 的组合物，其中基于共聚物中所有单体的总重，所述共聚物包含按重量计约 1%-约 6%大分子单体。

5

10. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物还包含传递增强助剂。

11. 权利要求 10 的组合物，其中所述传递增强助剂选自链烷多元醇、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇、萜烯、羧酸 C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> 烷基酯和其混合物。

10

12. 权利要求 10 的组合物，其中所述传递增强助剂选自油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、甘油、tetraglycol、月桂酸甲酯、N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物、苧烯、萜品醇、三水缩四乙二醇、盖醇和其混合物。

15

13. 权利要求 10 的组合物，其中所述透皮增强剂的浓度为按重量计基于组合物总重的约 5%-约 40%。

14. 权利要求 10 的组合物，其中所述透皮增强剂是 tetraglycol。

20

15. 权利要求 10 的组合物，其中所述透皮增强剂是月桂酸甲酯。

16. 权利要求 1 的组合物，其中在经皮药物传递组合物中芬太尼的浓度为按重量计约 12%-约 24%。

25

17. 权利要求 7 的组合物，其中所述共聚物包含按重量计约 50-约 94%丙烯酸异辛酯、约 5%-约 40%丙烯酸 2-羟乙基酯、约 1%-约 6%大分子单体和 0%-约 20%乙酸乙烯酯。

30

18. 权利要求 7 的组合物，其中所述共聚物包含按重量计约 52%-

约 60%丙烯酸异辛酯、约 35%-约 40%丙烯酸 2-羟乙基酯、约 1%-约 4%  
大分子单体、和 0%-约 10%乙酸乙烯酯。

5 19. 权利要求 17 的组合物，其中所述芬太尼浓度是按重量计约  
12%-约 22%，其中所述组合物还包含按重量计约 15%-约 35%的渗透  
增强剂，所述渗透增强剂选自月桂酸甲酯、tetraglycol 和其混合物。

20. 权利要求 19 的组合物，其中所述芬太尼浓度是按重量计约  
12%-约 17%，月桂酸甲酯浓度是按重量计约 20%-约 35%。

10

21. 权利要求 19 的组合物，其中所述芬太尼浓度是按重量计约  
15%-约 22%，tetraglycol 浓度是按重量计约 15%-约 25%。

15 22. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物基本上不含未溶解的  
芬太尼。

23. 一种经皮传递芬太尼的压敏粘合剂组合物，其包括：  
(a) 聚合物；  
(b) 芬太尼；和  
20 (c) 传递增强助剂，其选自月桂酸甲酯、tetraglycol 和其混合  
物。

24. 权利要求 23 的组合物，其中所述传递增强助剂的浓度为按  
重量计基于组合物总重的约 5%-约 40%。

25

25. 权利要求 23 的组合物，其中所述压敏粘合剂共聚物包括如  
下共聚物，该共聚物包含：

(a) 一种或多种 A 单体，该 A 单体选自在烷基部分含 4-12 个  
碳原子的丙烯酸烷基酯和在烷基部分含 4-12 个碳原子的甲基丙烯酸烷  
30 基酯；和

(b) 一种或多种烯键不饱和 B 单体，该 B 单体可与 A 单体共聚。

5 26. 权利要求 25 的组合物，其中所述 B 单体选自丙烯酸 2-羟乙基酯、甲基丙烯酸 2-羟乙基酯、甘油丙烯酸酯、N,N-二乙基丙烯酰胺、丙烯酸 2-乙氧基乙氧基乙酯、丙烯酸 2-乙氧基乙酯、丙烯酸四氢糠酯、N-乙基吡咯烷酮和其混合物。

10 27. 一种经皮传递芬太尼的装置，其包括背衬和如权利要求 1 所述的组合物，所述组合物被粘附于背衬的一个表面上。

28. 一种能用芬太尼治疗的哺乳动物病症的治疗方法，包括如下步骤：

15 (a) 提供如权利要求 1 所述的组合物；  
(b) 将所述组合物置于哺乳动物皮肤上；和  
(c) 使所述组合物在皮肤上保持足够长的时间，以在哺乳动物中建立或维持治疗有效的芬太尼血液水平。

29. 一种使哺乳动物痛觉消失的方法，包括如下步骤：

20 (a) 提供如权利要求 1 所述的组合物；  
(b) 将所述组合物置于哺乳动物皮肤上；和  
(c) 使所述组合物在皮肤上保持足够长的时间，以在哺乳动物中建立或维持止痛有效的芬太尼血液水平。

25 30. 一种向哺乳动物提供持续止痛的方法，包括按约 0.5-约 5.0 mg/天的量，通过经皮药物传递装置向哺乳动物传递芬太尼，由此使所述哺乳动物中芬太尼的血清浓度在约 4-约 14 天的时间段达到约 0.2-约 10 ng/mL。

30 31. 权利要求 30 的方法，其中芬太尼的传递量为 0.5-2.5 mg/天，

所述哺乳动物中芬太尼的血清浓度为约 0.3-约 4 ng/mL，所述时间段为约 6-约 8 天。

32. 一种经皮传递芬太尼的装置，其包括：

- 5           (a) 药物存储层，其包含权利要求 1 所述的组合物；  
             (b) 控速膜，该膜附着于药物存储层的一个表面上；和  
             (c) 接触皮肤的压敏粘合剂层，该粘合剂层附着于与接触存储层的膜表面相反的膜表面上。

10           33. 一种经皮传递芬太尼的装置，其包括：

- (a) 药物存储层，其包含权利要求 17 所述的组合物；  
             (b) 控速膜，该膜附着于药物存储层的一个表面上；和  
             (c) 接触皮肤的压敏粘合剂层，该粘合剂层附着于与接触存储层的膜表面相反的膜表面上。

15

## 用于经皮传递芬太尼的组合物

5           本申请要求2000年9月29日提交的美国临时专利申请60/236,973和2001年4月16日提交的美国临时专利申请60/284,017的优先权。

## 发明领域

10           本发明涉及含芬太尼的经皮药物传递组合物。本发明进一步涉及用于传递芬太尼的经皮药物传递装置以及向需要的受试者提供持续止痛的方法。

## 发明背景

15           设计了经皮药物传递装置用于经患者皮肤传递治疗有效量的药物。经皮药物传递装置一般涉及有待引入药物的载体（例如液体、凝胶或固体基质，或压敏粘合剂）。本领域已知的装置包括含有控制药物向皮肤释放的膜的存储型装置，和其中药物分散或溶解在基质如压敏粘合剂中的装置。

20           很久以来已知芬太尼是非常强且有效的麻醉剂和止痛剂。芬太尼最常见作为柠檬酸盐经静脉内（IV）或经肌内（IM）给药以达到疗效。柠檬酸芬太尼因其水溶性而优选用于注射。芬太尼也可作为透皮贴剂或锭剂给药。关于芬太尼药物动力学、用途和剂量可参见如下专论，“Fentanyl Citrate”，AHFS 98 Drug Information, 编辑：G. K. McEvoy, 25 American Society of Health-Systems Pharmacists, p.1677-1683（1998）。

30           在IV或IM给药后起效非常快，但血清芬太尼浓度的降低也很快，这就要求以频繁的间隔给药。在IV给药后，在数分钟内起效，持续30-60分钟。在肌内给药后，在约10分钟时起效，持续约1-2小时。对于芬太尼，最小的有效止痛血清浓度为0.2-2 ng/mL。

口服吸收差，可能是由于第一遍（first-pass）代谢中高的肝脏清除能力。已指出提供经粘膜和经口服给药组合的锭剂可用于治疗贯穿性癌症疼痛，但它也具有短效作用。

5

芬太尼经皮给药可克服前述给药途径需要频繁给药的缺点。这还可避免跳动给药所带来的波峰和波谷，使得更容易维持治疗剂量，而不引起由峰值血清水平所带来的严重副作用。

10

芬太尼经皮系统的描述参见美国专利 4,588,580，其提供了芬太尼 72 小时连续全身性给药，可以商品名 Duragesic® 购得。

15

至于具体经皮装置，该装置最好应包括多个特性，且有效的经皮药物传递装置的设计常参与发现这些特性间的适当平衡，因为这些特性时常是相互排斥的。

所述装置需提供充足皮肤流量的活性化合物，从而其尺寸不需要过大，而还应控制传递速度，从而足以避免过量给药效应。

20

所述装置需要含有足量的活性化合物，从而在指定给药时间段结束之前该化合物不会耗竭。给药时间段一般为 7 天。

应将所述装置设计为难以意外地传递高于预期量的剂量（即，避免剂量倾卸）。

25

所述装置需保持活性化合物化学稳定并保持装置自身物理稳定，从而长久时间后装置仍继续按预期的那样工作。

30

在化学敏感性、化学刺激性和机械刺激性方面，所述装置应对皮肤无刺激，因为其要长时间贴附于机体外部。



对于患者，所述装置应是使人愉悦的或不引入注目的，或者具有能帮助治疗的视觉特性。

5           所述装置应易于制造，最好具有相当简单的设计。

#### 发明概述

本发明提供经皮传递芬太尼的组合物。在本发明的一个方面，所述组合物包括：

10           (a) 共聚物，其包含

(i) 一种或多种 A 单体，该 A 单体选自在烷基中含 4-12 个碳原子的丙烯酸烷基酯和在烷基中含 4-12 个碳原子的甲基丙烯酸烷基酯；和

15           (ii) 一种或多种烯键不饱和 B 单体，该 B 单体可与 A 单体共聚；和

(b) 约 8 重量%-约 30 重量%芬太尼。

本发明还提供用于一种经皮传递芬太尼的组合物，其包括：

20           (a) 压敏粘合剂；

(b) 芬太尼；和

(c) 传递增强助剂，其选自月桂酸甲酯、tetraglycol 和其混合物。

25           本发明还提供向哺乳动物提供持续止痛的方法，包括按约 0.5-约 5.0mg/天的量，通过经皮药物传递装置向哺乳动物传递芬太尼，由此使所述哺乳动物中芬太尼的血清浓度在约 4-约 14 天的时间段达到约 0.2-约 10ng/mL。

30           本发明的组合物可粘附于制作经皮药物传递装置的背衬的一个表面上。

本发明的经皮药物传递装置可用于诱导痛觉消失。

### 发明详述

5 本发明提供了经皮传递芬太尼的组合物和含这些组合物的经皮药物传递装置。

10 本发明的一个经皮药物传递组合物包含由如下单体形成的共聚物：(甲基)丙烯酸烷基酯 A 单体，其中在烷基中含 4-12 个碳原子；和烯键不饱和 B 单体，该 B 单体可与 A 单体共聚。

15 适合用于所述组合物的丙烯酸酯共聚物优选包含基于共聚物中所有单体总重占约40-约95重量%，更优选约50-约70重量%的一种或多种 A 单体，该 A 单体选自在烷基中含 4-12 个碳原子的丙烯酸烷基酯和在烷基中含 4-12 个碳原子的甲基丙烯酸烷基酯。合适的丙烯酸烷基酯和甲基丙烯酸烷基酯的例子包括丙烯酸和甲基丙烯酸的 正丁基、正戊基、正己基、异庚基、正壬基、正癸基、异己基、2-乙基辛基、异辛基和 2-乙基己基酯。优选的丙烯酸烷基酯包括包括丙烯酸异辛酯、丙烯酸 2-乙基己基酯、丙烯酸正丁基酯和丙烯酸环己基酯。丙烯酸异辛酯是特别优选的 A 单体。

20 丙烯酸酯共聚物还包含基于共聚物中所有单体总重占约 5-约 55 重量%，更优选约 5-约 45 重量%的一种或多种 B 单体。合适的 B 单体包括含有选自如下官能团的单体：羧酸、磺酰胺、脲、氨基甲酸酯、羧酰胺、羟基、氨基、氧基、氧代、和氰基。示例的 B 单体包括丙烯酸、  
25 甲基丙烯酸、马来酸、在羟烷基中含 2-4 个碳原子的丙烯酸羟烷基酯、在羟烷基中含 2-4 个碳原子的甲基丙烯酸羟烷基酯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、在烷基中含 1-8 个碳原子的烷基取代丙烯酰胺、N-乙基-N-甲基乙酰胺、N-乙基戊内酰胺、N-乙基己内酰胺、N-乙基-2-吡咯烷酮、  
30 甲基丙烯酸缩水甘油酯、乙酸乙烯酯、在烷氧基中含 1-4 个碳

原子的丙烯酸烷氧基乙酯、在烷氧基中含1-4个碳原子的甲基丙烯酸烷氧基乙酯、丙烯酸2-乙氧基乙氧基乙基酯、丙烯酸糠酯、甲基丙烯酸糠酯、丙烯酸四氢糠酯、甲基丙烯酸四氢糠酯、丙二醇单甲基丙烯酸酯、环氧丙烷·甲基醚丙烯酸酯、丙烯酸二(低级)烷基氨基乙基酯、  
5 甲基丙烯酸二(低级)烷基氨基乙基酯、(二(低级)烷基氨基丙基)甲基丙烯酰胺、丙烯腈和甲基丙烯腈。优选的B单体包括丙烯酸2-羟乙基酯、丙烯酰胺和乙酸乙烯酯。特别优选的B单体是丙烯酸2-羟乙基酯。

所述共聚物可任选地进一步包含基本上为线性的大分子单体，其  
10 可与A和B单体共聚，且其重均分子量为约500-约500,000，优选约2,000-约100,000，更优选约4,000-约20,000。在使用时，基于共聚物中所有单体总重，所述大分子单体存在量通常不大于约20重量%，优选不大于约10重量%。合适的大分子单体包括官能终止（functionally terminated）的聚甲基丙烯酸甲酯、苯乙烯/丙烯腈、聚醚和聚苯乙烯  
15 大分子单体。可用的大分子单体例子和其制备方法的描述参见Krampe等，美国专利4,693,776，其内容引入本文作为参考。聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体是特别优选的。

上述共聚物可通过本领域技术人员熟知的方法制备，有关描述参  
20 见美国专利RE 24,906（Ulrich），美国专利4,732,808（Krampe），和国际公开WO 96/08229（Garbe），其内容引入本文作为参考。

当用于本发明的组合物或装置时，本发明共聚物的特性粘度应最  
25 终能提供合适的压敏粘合剂。优选共聚物的特性粘度为约0.2 dL/g至约2.0 dL/g，更优选约0.3 dL/g至约1.4 dL/g。

基于所述组合物的总重，芬太尼在所述组合物中的存在量为约8  
30 重量%-约30重量%，约12重量%-24重量%。在优选的实施方案中，组合物基本上不含或不含未溶解的芬太尼。可通过用20x放大的光学显微镜检查来测定未溶解芬太尼的存在。在这些组合物中溶解高浓度芬

太尼的能力具有一些优点，包括在较长时间段，例如约4-约14天，优选约7天，传递治疗量芬太尼的能力。将传递足以达到所需治疗结果的组合物中芬太尼的特定量将根据所治病症、任何与芬太尼共同给药的药物、所希望的治疗持续时间、装置所放置的皮肤表面积和位置、以及助剂和经皮传递装置中其他组分的选择而变化。如需要，组合物可含改善共聚物特性的组分，例如本领域技术人员易于确定类型和用量的增塑剂和增稠剂等。

在优选的实施方案中，本发明组合物进一步含有增强芬太尼经皮传递的助剂。无论以什么方式达到增强作用，任何增强芬太尼经皮传递的助剂都可用于本发明组合物中。

合适的助剂包括已在经皮药物传递系统中用作透皮增强剂或增溶剂的某些可药用材料。示例的材料包括C<sub>8</sub>-C<sub>36</sub>脂肪酸如异硬脂酸、辛酸和油酸；C<sub>8</sub>-C<sub>36</sub>脂肪醇如油醇和十二烷醇；C<sub>8</sub>-C<sub>36</sub>脂肪酸的低级烷基酯如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸丁酯和月桂酸甲酯；C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>二酸的二低级烷基酯如己二酸二异丙酯；C<sub>8</sub>-C<sub>36</sub>脂肪酸的甘油一酸酯如甘油单月桂酸酯；tetraglycol（四氢糠基醇聚乙二醇醚）；三水缩四乙二醇（乙醇，2,2'-(氧基双(亚乙氧基))二甘醇）；吡咯烷酮羧酸C<sub>6</sub>-C<sub>36</sub>烷基酯；聚乙二醇；丙二醇；2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇；二甘醇·单甲基醚；N,N-二甲基十二烷胺N-氧化物；和它们的组合。聚氧化乙烯的烷基芳基醚、聚氧化乙烯·单甲基醚和聚氧化乙烯·二甲基醚也是合适的，增溶剂如甘油和N-甲基吡咯烷酮也是合适的。萜烯是另一类可用的软化剂，包括蒎烯、d-蒎烯、萜烯、萜品醇、萜品-4-醇、香芹醇、香芹酮、长叶薄荷酮、薄荷酮、盖酮、盖醇、新盖醇、百里酚、樟脑、冰片、柠檬醛、紫罗酮和桉树脑，其单独或以任何组合形式使用。

优选的传递增强助剂包括油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、甘油、tetraglycol、月桂酸甲酯、N,N-二甲基十二烷胺N-氧化物、蒎烯、萜品醇、三水缩四乙二醇、丙二醇、和盖醇。特别优选的传递增强助剂是

tetraglycol和月桂酸甲酯。

在本发明的组合物中助剂是分散在所述组合物中，优选基本上均匀地分散在所述组合物中，更优选溶解在所述组合物中，当使用下述  
5 皮肤渗透模型测试时，与不含该助剂的类似组合物相比，所述助剂的存在量致使芬太尼经皮渗透性增强。传递增强助剂的总量通常是基于组合物总重的约 5-约 40 重量%。

经皮药物传递装置中希望的物理特性是本领域技术人员所熟知的。  
10 例如，希望本发明装置有足够少的冷流，从而在储存时装置对于流动而言是稳定的。还优选其很好地粘附于皮肤并清洁地从皮肤上脱除。为了实现抗冷流性，选择皮肤粘附和清洁脱除水平、共聚物中共聚单体的量和结构、共聚物的特性粘度以及助剂的量和类型，从而使粘合剂层达到这些特性的理想平衡。

15

本发明还提供了用于经皮传递芬太尼的压敏粘合剂组合物，其包含聚合物、芬太尼和传递增强助剂，所述助剂选自月桂酸甲酯、tetraglycol 和其混合物。

20

适合用于所述压敏粘合剂组合物的聚合物类型的例子包括丙烯酸酯、天然和合成橡胶如聚异丁烯、聚硅氧烷、聚氨酯和其他本领域已知可用作压敏皮肤粘合剂组合物组分的聚合物。所述聚合物可单独存在或以组合形式存在。上面具体描述的丙烯酸酯共聚物是优选用于本发明组合物的压敏粘合剂。

25

在本发明的该实施方案中，芬太尼在组合物中的存在量为基于组合物总重的约1重量%-约30重量%，优选约5重量%-约24重量%。所述组合物优选基本上不含或者不含未溶解的芬太尼。可通过用20x放大的光学显微镜检查来测定未溶解芬太尼的存在。将传递足以达到所需  
30 治疗结果的组合物中芬太尼的特定量将根据所治病症、任何与芬太尼

共同给药的药物、所希望的治疗持续时间、装置所放置的皮肤表面积和位置、以及助剂和经皮传递装置中其他组分的选择而变化。如需要，组合物可含改善共聚物特性的组分，例如本领域技术人员易于确定类型和用量的增塑剂和增稠剂等。

5

基于组合物的总重，传递增强助剂的总量通常是约5-约40重量%。本发明进一步提供向哺乳动物提供持续止痛的方法，包括按约0.5-约5.0 mg/天的量，通过经皮药物传递装置向哺乳动物传递芬太尼，由此使所述哺乳动物中芬太尼的血清浓度在约4-约14天的时间段达到约0.2-约10 ng/mL。在优选的实施方案中，所述装置向哺乳动物经皮传递0.5-2.5 mg/天芬太尼，由此使所述哺乳动物中芬太尼的血清浓度在约6-约8天的时间段达到约0.3-约4 ng/mL。优选的经皮药物传递装置含有上述组合物用于经皮传递芬太尼。

需要传递的芬太尼量和治疗有效的血清浓度在个体间有很大差异。对芬太尼耐受通常是随连续使用而发展出来的，典型的是需要随治疗时间而增大剂量的情况。由于这种患者内和患者间的差异，芬太尼的多种治疗有效血清浓度已见诸报道。进一步的描述可参见专论“Fentanyl Citrate”，AHFS 98 Drug Information，编辑：G. K. McEvoy, American Society of Health-Systems Pharmacists, p.1677-1683 (1998)，和“Fentanyl: A Review for Clinical and Analytical Toxicologists”，A. Poklis, *Clinical Toxicology*, 33 (5), 439-447 (1995)。

本发明的经皮传递装置还包括背衬。所述背衬是挠性的，从而使装置顺应皮肤。合适的背衬材料包括用于压敏粘合剂带的常规挠性背衬材料，例如聚乙烯，特别是低密度聚乙烯、线性低密度聚乙烯、金属茂聚乙烯、高密度聚乙烯，聚丙烯，聚酯如聚对苯二甲酸乙二醇酯，随机取向的尼龙纤维，乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，聚氨酯，天然纤维如螺旋藻等。分层的背衬如聚对苯二甲酸乙二醇酯-铝-聚乙烯复合材料也是合适的。对于粘合剂层的组分，所述背衬应是基本上惰性的。

30

本发明的经皮给药装置优选如下制备：将共聚物、助剂和芬太尼与有机溶剂（如乙酸乙酯、异丙醇、甲醇、丙酮、2-丁酮、乙醇、甲苯、烷烃和其混合物）结合以得到涂料组合物。摇动或搅拌所述混合物直到得到均相的涂料组合物。然后使用常规涂布方法（例如刮刀涂布或挤压模涂布）将所得的组合物施加到隔离衬垫上，从而提供预定的均一厚度的涂料组合物。合适的隔离衬垫包括常规隔离衬垫，其包含已知的片材如聚酯网、聚乙烯网、聚苯乙烯网、或用合适的氟代聚合物或硅酮基涂料涂布的聚乙烯涂布纸。然后利用常规方法，将已涂布了所述组合物的隔离衬垫干燥并层压到背衬上。

本发明的经皮传递装置可制成制品形式如带、贴片、板片、敷料或本领域技术人员已知的其他任何形式。通常，所述装置是贴片形式，其尺寸适合经皮肤传递预定量的芬太尼。通常，所述装置的表面积为约5 cm<sup>2</sup>-约100 cm<sup>2</sup>，优选约10 cm<sup>2</sup>-约40 cm<sup>2</sup>。

除了背衬层之外，另一优选的本发明经皮药物传递装置还含有至少三个不同层。第一层附着于背衬，并包含用作药物存储器的本发明经皮药物传递组合物。第二层包含控速膜，该膜附着于第一层上与背衬相接触表面相反的表面。第三层包含压敏粘合剂，该粘合剂附着于与所述膜和第一层接触表面相反的膜表面。当使用所述装置时，所述第三层接触受试者皮肤（“皮肤接触层”）。这类装置被称为“膜控速装置”。

选择控速的膜，即相对于不存在所述膜的类似装置而言，装置中膜的存在可能改变所述装置的皮肤渗透情况。合适的膜包括连续薄膜和微孔膜。优选的膜是由含约0.5-约28重量%乙酸乙烯酯的乙烯:乙酸乙烯酯共聚物制备的连续薄膜。最优选的膜是由含约2-约9重量%乙酸乙烯酯的乙烯:乙酸乙烯酯共聚物制备的连续薄膜。膜厚度通常为约25 μm-约100 μm，优选约50 μm。

由于药物传递速度是由膜控制的，因此在第三（皮肤接触）层中可使用具有不同药物亲合力的多种压敏粘合剂。皮肤接触层中使用的压敏粘合剂可与存储层中使用的经皮药物传递组合物相同或不同。皮肤接触层中使用的压敏粘合剂优选包含选自如下的聚合物：丙烯酸酯、天然橡胶、合成橡胶如聚异丁烯、聚异戊二烯、苯乙烯嵌段共聚物和有机硅聚合物。特别优选在皮肤接触层中使用的压敏粘合剂与存储层中使用的经皮药物传递组合物相同。

皮肤接触层可在最初含与存储层中类似浓度的药物，或者该皮肤接触层可不含药物，因为药物将随时间从存储层扩散引入皮肤接触层。

在另一实施方案中，本发明的经皮药物传递装置除了背衬层之外还含有至少两个不同层。第一层也称为存储层，其附着于背衬，并包含用作药物存储器的本发明经皮药物传递组合物。第二层也称为“控速层”，其包含压敏粘合剂层，该粘合剂层附着于第一层上与背衬相接触表面相反的表面。控速层接触受试者皮肤。控速层用于控制药物向受试者传递的速度，并用于使所述装置附着于受试者皮肤上。因此，相对于控速层组成与存储层组成相同的装置而言，装置中上述控速层的存在可能改变装置的皮肤渗透情况。这种对药物传递速度的控制可能是由于所述两个不同层的药物亲合力差异，以及经所述两个不同层药物扩散速度的差异。所述两层中药物亲合力和/或扩散的差异以及层的相对厚度使得药物传递速度能够得以控制。这种系统称为“粘合剂控速系统”。

在粘合剂控速系统的优选实施方案中，对所述两层进行选择，使第二（控速）层与第一（存储）层相比具有较低的药物亲合力。“较低的药物亲合力”意指药物优先存留于存储层，从而当系统处于均衡状态时，存储层中药物的重量百分比大于控速层中药物的重量百分



比。所述两层中药物亲合力的差异以及层的相对厚度使得药物传递速度能够得以控制。

所述控速层在组成上与存储层不同。所述第一和第二层可含例如  
5 不同类型和用量的聚合物，包括反应程度、交联、支化和共聚物序列不同的聚合物。控速层的压敏粘合剂优选包含选自如下的聚合物：丙烯酸酯、天然橡胶、合成橡胶如聚异丁烯、聚异戊二烯、苯乙烯嵌段共聚物和有机硅聚合物，其中特别优选聚异丁烯。

10 本发明的经皮药物传递组合物可用于诱导止痛效应。为导致所希望的痛觉消失，将所述组合物置于皮肤上并保留足以达到或维持预期止痛效应的时间。充足的时间可由本领域技术人员依据本发明装置所提供的流量和所治病症来选择。

15 提供如下实施例以进一步阐述本发明，但并不是意图以任何方式限制本发明。芬太尼和助剂的浓度表达为基于组合物总重的重量百分比。A单体、B单体和大分子单体的浓度表达为基于聚合物合成中所用投料比的重量百分比。

## 20 实施例

### 体外皮肤渗透测试方法

25 使用如下测试方法得到下面实施例中给出的皮肤渗透数据。当评价经皮传递装置时，从 2.0 cm<sup>2</sup> 贴片上去除剥离背衬，将该贴片施加到人尸体皮肤上并挤压使之与皮肤均匀接触。所得贴片/皮肤层压品是如下放置的，其中贴片面向上横跨垂直扩散池下部的开孔。装配扩散池，下部填充以 10 mL 温热（32°C）容纳流体（0.1 M 磷酸盐缓冲剂，pH 6.8），从而容纳流体与皮肤接触。除使用时外，盖上采样口。

30 在整个实验过程中，维持所述池在 32±2°C。在整个实验过程中，容纳流体用磁力搅拌器进行搅拌，以确保得到均匀的样品和在皮肤皮

表面上具有较小的扩散壁垒。以指定时间间隔取出全部受纳流体，并立即用新鲜的流体替代。所取出的流体经 0.45 $\mu$ m 滤器过滤。然后使用常规高效液相色谱法对最后 1-2 mL 分析芬太尼（柱：Phenomenex Spherex, 75 x 4.6mm, 3 $\mu$ m 粒径；流动相：400:200:400 的甲醇:乙腈:缓冲剂。缓冲剂是乙酸铵溶液，其已用乙酸调至 pH 为 6.6；流速：2 mL/分；检测器：230 nm 下紫外光；注射体积：10  $\mu$ L；运行时间：1.9 分钟）。计算透过皮肤的芬太尼的累积量，并以  $\mu$ g/cm<sup>2</sup> 表示。

#### 稳定性测试方法

经皮药物传递装置（20 cm<sup>2</sup> 贴片）封装在袋中（BAREX<sup>TM</sup>/铝/聚酯或BAREX<sup>TM</sup> /铝/纸层压品），并保存在25 $^{\circ}$ C/60 %相对湿度和40 $^{\circ}$ C/75 %相对湿度的条件下。使用下述测试方法，对贴片测试其药物含量和/或其保存前和预定保存期后的探针粘着性。

#### 药物含量测试方法

下面实施例中给出的药物含量数据是使用下述测试方法得到的。去除贴片的衬垫，将贴片置于120 mL罐中。使用75 mL 75:25 (v:v) 四氢呋喃 (THF) :甲醇 (MeOH) 的溶液对背衬和涂层进行提取。样品振摇过夜。对药品进行如下稀释：将10 mL所得溶液放入44 mL小瓶中，向各小瓶加入30 mL另外的THF:MeOH。然后将这些最终稀释液试样置于自动采样瓶中进行分析。用带火焰电离检测器的气相色谱 (GC-FID)，使用J&W DB-5熔融氧化硅毛细管柱 (15 m x 0.53 mm i.d., 1.5  $\mu$ m的 (5%-苯基) -甲基聚硅氧烷膜)，氮气作载体。

#### 探针粘着性测试方法

下面实施例给出的粘着性数据是使用数字 Polyken 探针粘着性测试仪 80-02-01 型 (Testing Machines, Inc., Amityville, NY) 得到的。机器设置如下：速率：0.5 cm/秒，停留时间：2 秒；模式：峰。使用不锈钢探针。测试结果是断裂探针和测试样品表面之间的结合所需的力。力以“粘着性 g”测出。

### 体外皮肤剥离粘合性方法

下面实施例中给出的剥离粘合性数据是使用下述测试方法得到的。剥离粘合性测试是基于ASTM D3330-90。这涉及用恒定延伸率张力测试仪以180°剥离角从基底上剥离。所使用的基底是Vitro-Skin™ N-19 (VS)，这是一种人造皮肤替代品，得自Innovative Measurement Solutions, Inc.，其被设计用以模拟人类背部皮肤。

为使用VS作为测试基底，对ASTM测试方法进行了如下必要的改进。在使用前，在含70:30 (v:v) 水:甘油溶液的腔室中在23℃调整VS至少16小时，以维持恒定的湿度。所有测试用VS的织构化面进行。从调整腔室中取出VS后，立即使用双面粘合剂带将VS粘着于泡沫带(3M 1777, 40 mil (1016 μm) 厚) 的背衬上，所述泡沫带被粘着于钢板上，以提供稳定的测试表面。实测在23℃ ± 2℃和50%± 3%相对湿度的受控环境中进行。然后将1.0 cm宽的涂布片条带施加到VS上，并用标准2.04 kg橡胶辊一次通过进行碾压。在碾压后，在剥离测试前，使1.0 cm宽的涂布片条带驻留2分钟。

涂布条带的自由端向回折，从而使移动角为180°。移动剥离速率为6英寸/分(15.2 cm/分)。粘合力报告为g/cm。当粘合剂显示出内聚破坏时(即移动时粘合剂裂开)，在结果中注明。

### 共聚物的制备

如下实施例中使用的共聚物是依据如下所述通用方法制备的。在下文报道的特性粘度值使用如下方法测定：Cannon-Fenske #50粘度计，在控制于27℃的水浴中，用常规方法，测量10 mm聚合物溶液(0.15 g聚合物/分升乙酸乙酯)的流动时间。测试步骤和仪器详见Textbook of Polymer Science, F.W. Billmeyer, Wiley Interscience, 第二版(1971), 84和85页。

30

### “干燥”共聚物的制备

通过刮刀涂布共聚物溶液到隔离衬垫上，制备了干燥共聚物。已涂布的隔离衬垫烘干，以去除溶剂和降低残留单体的水平。然后从隔离衬垫上剥下干燥共聚物，并保存在容器中直至使用。

5

#### 共聚物A. 制备丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3) 共聚物

如下制备母料：混合丙烯酸异辛酯（626.4 g）、丙烯酸2-羟乙基酯（421.2 g）、聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体（32.4 g的ELVACITE™ 1010，得自ICI Acrylics）、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)（2.16 g）、乙酸乙酯（1555.2 g）和异丙醇（64.8 g）。所得溶液分成相等的部分，并置于6个1夸脱（0.95L）琥珀玻璃瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于57℃旋转水浴24小时。在24小时，从旋转水浴中取出瓶，开封，重新组合到1加仑（3.8 L）玻璃罐中。所得共聚物的固体百分比是38.1%。特性粘度是0.88 dL/g。

15

#### 共聚物B. 丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/乙酸乙烯酯/Elvacite™ 1010 (62/15/20/3) 共聚物的制备

如下制备母料：混合丙烯酸异辛酯（714.24 g）、丙烯酸2-羟乙基酯（172.8 g）、聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体（34.56 g的ELVACITE™ 1010，得自ICI Acrylics）、乙酸乙烯酯（230.4 g）、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)（2.304 g）、乙酸乙酯（1210.56 g）和异丙醇（37.44 g）。所得溶液分成相等的部分，并置于6个1夸脱（0.95L）琥珀玻璃瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于55℃旋转水浴中24小时。在24小时，从旋转水浴中取出瓶，开封，重新组合到1加仑（3.8 L）玻璃罐中。所得共聚物的固体百分比是40.4%。特性粘度是1.13 dL/g。

25

#### 共聚物C. 丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (60/39/1/10) 共聚物的制备

如下制备溶液：混合丙烯酸异辛酯（150.0 g）、丙烯酸2-羟乙基

30

酯 (97.5 g)、聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体 (2.5 g的ELVACITE™ 1010, 得自ICI Acrylics)、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈) (0.375 g)、乙酸乙酯 (327.98 g) 和异丙醇 (17.26 g) 于1夸脱 (0.95 L) 琥珀玻璃瓶。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于57°C旋转水浴中24小时。在24小时, 从旋转水浴中取出瓶, 并开封。将乙酸乙烯酯 (25.0 g) 和另一份2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈) (0.25 g) 加入所述瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并再置于57°C旋转水浴中24小时。在24小时, 从旋转水浴中取出瓶, 并开封。所得共聚物用乙酸乙酯 (115.90 g) 和异丙醇 (9.40 g) 稀释至32.7%固体。特性粘度是0.98 dL/g。

共聚物D. 丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010乙酸乙酯 (58.5/39/2.5/10) 共聚物的制备

如下制备溶液: 混合丙烯酸异辛酯 (146.25 g)、丙烯酸2-羟乙基酯 (97.5 g)、聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体 (6.25 g的ELVACITE™ 1010, 得自ICI Acrylics)、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈) (0.375 g)、乙酸乙酯 (356.25 g) 和异丙醇 (18.75 g) 于1夸脱 (0.95 L) 琥珀玻璃瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于57°C旋转水浴中24小时。在24小时, 从旋转水浴中取出瓶, 并开封。将乙酸乙烯酯 (25.0 g) 和另一份2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈) (0.25 g) 加入瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并再置于57°C旋转水浴中24小时。在24小时, 从旋转水浴中取出瓶, 并开封。所得共聚物的固体百分比是39.6%。特性粘度是0.85 dL/g。

共聚物E. 丙烯酸异辛酯/丙烯酸酯2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙酯 (57/39/4/10) 共聚物的制备

如下制备溶液: 混合丙烯酸异辛酯 (142.5 g)、丙烯酸2-羟乙基酯 (97.5 g)、聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体 (10.0 g的ELVACITE™ 1010, 得自ICI Acrylics)、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈) (0.375 g)、乙酸乙酯 (327.98 g) 和异丙醇 (17.25 g) 于1夸脱 (0.95 L) 琥珀玻璃

瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于57℃旋转水浴中24小时。在24小时，从旋转水浴中取出瓶，并开封。将乙酸乙烯酯（25.0 g）和另一份2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)（0.25 g）加入瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并再置于57℃旋转水浴中24小时。在24小时，从旋转水浴中取出瓶，并开封。所得共聚物用乙酸乙酯（113.10 g）和异丙醇（5.95 g）稀释至34.4%固体。特性粘度是0.61 dL/g。

共聚物F. 丙烯酸异辛酯/丙烯酸酯2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯（57/39/4/10）共聚物的制备

如下制备母料：混合丙烯酸异辛酯（641.25 g）、丙烯酸2-羟乙基酯（438.75 g）、聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体（45.0 g的ELVACITE™ 1010，得自ICI Acrylics）、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)（1.6875 g）、乙酸乙酯（1360.215 g）和异丙醇（71.590 g）。将一部分（568.55 g）所得溶液置于1夸脱（0.95 L）琥珀玻璃瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于55℃旋转水浴中16小时。然后将旋转水浴温度升至57℃，再8小时。在24小时，从旋转水浴中取出瓶，并开封。乙酸乙烯酯（25.0 g）和另外一份2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)（0.25 g）加入瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于57℃旋转水浴中再24小时。所得共聚物的固体百分比是43.9%。特性粘度是0.76 dL/g。

共聚物G. 丙烯酸异辛酯/乙酸乙烯酯/Elvacite™ 1010（56/38/6）共聚物的制备

如下制备母料：混合丙烯酸异辛酯（574.56 g）、乙酸乙烯酯（389.88 g）、聚甲基丙烯酸甲酯大分子单体（61.56 g的ELVACITE™ 1010，得自ICI Acrylics）、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)（2.0525 g）和乙酸乙酯（1674.0 g）。所得溶液分成相等的部分，并置于6个1夸脱（0.95 L）琥珀玻璃瓶中。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将瓶密封并置于57℃旋转水浴中24小时。在24小时，从旋转水浴中取出瓶，开封，重新

组合到1加仑（3.8 L）玻璃罐中。所得共聚物的固体百分比是27.6%。  
特性粘度是0.80 dL/g。

5 共聚物H. 丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯（75/5/20）共聚物的制备

如下制备母料：混合丙烯酸异辛酯（621.0 g）、丙烯酰胺（41.4 g）、  
乙酸乙烯酯（165.6 g）、2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)（1.656 g）、乙  
酸乙酯（884.5 g）和甲醇（87.48 g）。将一部分（400 g）所得溶液置  
10 于1夸脱（0.95 L）琥珀玻璃瓶。向瓶通流速为1 L/分的氮气2分钟。将  
瓶密封并置于45℃旋转水浴中24小时。所得共聚物用乙酸乙酯（183.6  
g）和甲醇（20.4 g）稀释至30.5%固体。特性粘度是1.39 dL/g。

#### 实施例1

15 将芬太尼（1.4014 g）加入甲醇（6.0056 g），混合直至所有芬太  
尼溶解。向该溶液中加入共聚物（8.6788 g的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯  
酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010（58/39/3），来自上面共聚物A）和乙酸  
乙酯（24.0541 g），混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂  
以24 mil（609.6 μm）的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫（Daubert 164P硅  
酮涂布的隔离衬垫）上。将所述经涂布的衬垫在110°F（43℃）烘干4  
20 分钟，在185°F（85℃）烘干2分钟，在225°F（107℃）烘干2分钟。所  
得涂层含13.9%芬太尼。将已涂布的衬垫层压到背衬（SCOTCHPAK™  
1012聚酯膜层压品；得自3M公司）。使用上述测试方法测定经人尸体  
皮肤的渗透性。结果如下表1所示。使用上述测试方法确定芬太尼含  
量和探针粘着力的稳定性测试结果。结果如下表2所示。

25

#### 实施例2

30 将芬太尼（0.5589 g）加入甲醇（3.0770 g），混合直至所有芬太  
尼溶解。向该溶液中加入共聚物（2.9409 g的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯  
酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010（58/39/3），来自上面共聚物A）、月桂  
酸甲酯（1.5602 g）和乙酸乙酯（12.0039 g），混合直至得到均匀的涂

料制剂。将所述涂料制剂以 24 mil (609.6  $\mu\text{m}$ ) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟。所得涂层含 11.0% 芬太尼和 30.8% 月桂酸甲酯。将已涂布的衬垫层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 1012 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 1 所示。

### 实施例3

将芬太尼 (0.4964 g) 加入甲醇 (3.00468 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (3.0096 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3), 来自上面共聚物A)、肉豆蔻酸异丙酯 (1.5094 g) 和乙酸乙酯 (12.0550 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 24 mil (609.6  $\mu\text{m}$ ) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟。所得涂层含 9.9% 芬太尼和 30.1% 肉豆蔻酸异丙酯。将已涂布的衬垫层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 1012 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 1 所示。

### 实施例4

芬太尼 (1.4010 g) 加入甲醇 (6.0567 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (8.5966 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/乙酸乙烯酯 /Elvacite™ 1010 (62/15/20/3), 来自上面共聚物B) 和乙酸乙酯 (24.0166 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 24 mil (609.6  $\mu\text{m}$ ) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟。然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 1012 聚酯膜



层压品；得自3M公司）上。所得涂层含14.0%芬太尼。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表1所示。使用上述测试方法确定芬太尼含量和探针粘着力的稳定性测试结果。结果如下表2所示。

5

#### 实施例5

将芬太尼（0.5580 g）加入甲醇（3.0036 g）中，并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物（2.9409 g的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/乙酸乙烯酯/Elvacite™ 1010（62/15/20/3），来自上面共聚物B）、月桂酸甲酯（1.5020 g）和乙酸乙酯（12.8355 g），混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以24 mil（609.6 μm）的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫（Daubert 164P硅酮涂布的隔离衬垫）上。将所述经涂布的衬垫在110°F（43°C）烘干4分钟，在185°F（85°C）烘干2分钟，在225°F（107°C）烘干2分钟。然后将其层压到背衬（SCOTCHPAK™ 1012聚酯膜层压品；得自3M公司）上。所得涂层含11.2%芬太尼和30.0%月桂酸甲酯。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表1所示。

15

#### 实施例6

将芬太尼（0.4950 g）加入甲醇（3.0217 g）中，混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物（3.0268 g的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/乙酸乙烯酯/Elvacite™ 1010（62/15/20/3），来自上面共聚物B）、肉豆蔻酸异丙酯（1.5009 g）和乙酸乙酯（12.1759 g），混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以24 mil（609.6 μm）的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫（Daubert 164P硅酮涂布的隔离衬垫）上。将所述经涂布的衬垫在110°F（43°C）烘干4分钟，在185°F（85°C）烘干2分钟，在225°F（107°C）烘干2分钟。然后将其层压到背衬（SCOTCHPAK™ 1012聚酯膜层压品；得自3M公司）上。所得涂层含9.9%芬太尼和29.9%肉豆蔻酸异丙酯。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表1所示。

25

30

实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )													
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时	72 小时	96 小时	120 小时	144 小时	168 小时			
1	2	5	19	34	91	218	333	431	516	586	654			
2	2	5	24	46	126	282	399	468	512	541	562			
3	1	2	10	20	66	178	293	385	464	527	583			
4	2	5	18	33	94	234	377	498	611	708	801			
5	7	18	56	93	218	429	572	661	721	763	799			
6	3	7	31	57	153	337	503	623	722	798	860			

表 2

稳定性测试 - 探针粘着性, 芬太尼含量													
实施例 编号	保存 条件	探针粘着性[g]						芬太尼含量[%]					
		起始	2周	5周	2月	3月	6月	起始	2周	5周	2月	3月	6月
1	25/60	1210	1155	1031	1285	1239	1138	13.9*	-	13.4	13.2	13.3	-
-	40/75	-	1258	1137	994	1161	1239	-	-	13.4	13.6	13.3	-
4	25/60	1186	1112	705	1071	1158	1193	14.0*	-	13.9	13.8	13.7	-
-	40/75	-	1039	1097	935	1228	1249	-	-	13.1	14.0	13.6	-

\* 起始值是基于向制剂中添加量的标称芬太尼百分含量

### 实施例7

将芬太尼 (0.3508 g) 加入甲醇 (1.5426 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (2.1536 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3), 来自上面共聚物A) 和乙酸乙酯 (6.0006 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 19 mil (482.6 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干4分钟, 在 185°F (85°C) 烘干2分钟, 在 225°F (107°C) 烘干2分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自3M公司) 上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表4所示。

### 实施例8

将芬太尼 (0.3382 g) 加入甲醇 (1.5075 g), 混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (1.7869 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3), 来自上面共聚物A)、苧烯 (0.3737 g) 和乙酸乙酯 (5.9952 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 19 mil (482.6 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干4分钟, 在 185°F (85°C) 烘干2分钟, 在 225°F (107°C) 烘干2分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自3M公司) 上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表4所示。

### 实施例9-15

使用实施例8的通用方法, 制备了一系列经皮传递装置, 其中芬太尼的量和助剂的量和选择有所变化。在所有情况下, 所使用的共聚物是丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3), 来自上面共聚物A。芬太尼的重量百分比、助剂的重量百分比以及助剂

的性质在下表3中给出。各制剂中达到100重量%的余量是共聚物。缩写LI、MLA、PG和ML分别表示苧烯、乳酸甲酯、丙二醇和月桂酸甲酯。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表4所示。

5

实施例编号	%芬太尼	助剂
7	14.0	无
8	13.5	15.0% LI
9	13.1	30.1% LI
10	18.4	15.6% MLA
11	23.0	30.3% MLA
12	13.3	14.9% ML
13	12.6	30.1% ML
14	12.5	16.4% PG
15	11.6	30.0% PG

表 4

## 人尸体皮肤渗透性

实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )											
	3 小时	6 小时	12 小时	24 小时	30 小时	48 小时	54 小时	72 小时	78 小时	96 小时	120 小时	
7	13	26	51	110	138	233	266	346	429	527	693	
8	19	39	75	157	208	322	362	447	559	652	795	
9	17	25	42	87	115	196	222	287	380	459	594	
10	13	19	34	75	106	197	228	301	406	496	661	
11	10	11	12	27	38	85	103	146	211	273	386	
12	14	15	19	39	55	114	132	179	252	318	430	
13	11	14	20	45	62	129	153	207	285	357	496	
14	44	52	62	89	106	164	183	231	305	369	478	
15	18	32	40	66	83	140	168	216	290	350	449	

### 实施例16

将芬太尼（0.2987 g）加入甲醇（1.5008 g）中，并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物（1.8276 g的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010（58/39/3），来自上面共聚物A）、  
5 聚乙二醇（0.4849 g）和乙酸乙酯（6.0052 g），混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以20 mil（508.0 μm）的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫（Daubert 164P硅酮涂布的隔离衬垫）上。将所述经涂布的衬垫在110°F（43°C）烘干4分钟，在185°F（85°C）烘干2分钟，在225  
10 °F（107°C）烘干2分钟，然后将其层压到背衬（SCOTCHPAK™ 9732聚酯膜层压品；得自3M公司）上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表6所示。

### 实施例 17-21

使用实施例16的通用方法，制备了一系列经皮传递装置，其中芬太尼的量和助剂的量和选择有所变化。在所有情况下，所使用的共聚物是丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010（58/39/3），来自上面共聚物A。芬太尼的重量百分比、助剂的重量百分比以及助剂的性质在下表5中给出。各制剂中达到100重量%的余量是共聚物。缩写PEG、TG和TEG分别表示聚乙二醇400（Carbowax® PEG 400）、  
20 tetraglycol和三水缩四乙二醇。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表6所示。

表5		
实施例编号	%芬太尼	助剂
16	11.4	18.6%PEG
17	9.8	30.1%PEG
18	11.8	15.9%TG
19	9.8	30.1%TG
20	11.6	16.9%TEG
21	9.5	31.8%TEG
22	11.8	16.0%MTH
23	9.7	30.7%MTH
24	11.6	17.0%TP
25	9.8	30.1%TP



实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )														
	3 小时	6 小时	12 小时	24 小时	30 小时	48 小时	54 小时	72 小时	96 小时	120 小时	144 小时	168 小时			
16	1	1	7	34	46	86	105	141	193	236	274	310			
17	0	0	5	26	37	75	91	121	161	199	232	262			
18	0	4	27	90	113	185	212	263	324	368	402	430			
19	0	8	41	126	159	266	305	389	490	563	613	652			
20	0	3	23	76	97	167	194	252	327	388	437	480			
21	1	3	17	68	90	163	192	253	334	398	449	493			
22	0	1	7	25	30	47	55	69	92	113	131	150			
23	0	1	7	23	31	46	52	64	84	104	121	138			
24	0	1	6	22	28	48	55	72	99	125	148	170			
25	0	2	10	31	39	64	74	96	132	166	196	225			

### 实施例22

将芬太尼 (0.2985 g) 加入甲醇 (1.4947 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入干燥的共聚物 (1.8214 g) 的丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3), 来自上面共聚物A)、  
5 盖醇 (0.4046 g) 和乙酸乙酯 (6.0041 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以24 mil (609.6 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在110°F (43°C) 烘干10分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™  
10 9732聚酯膜层压品; 得自3M公司) 上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如上表6所示。

### 实施例 23-25

使用实施例 22 的通用方法, 制备了一系列经皮传递装置, 其中芬太尼的量和助剂的量和选择有所变化。在所有情况下, 所使用的共聚物是丙烯酸异辛酯/丙烯酸 2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3),  
15 来自上面共聚物 A。芬太尼的重量百分比、助剂的重量百分比以及助剂的性质在上表 5 中给出。各制剂中达到 100 重量%的余量是共聚物。缩写 MTH 和 TP 分别表示盖醇和萘品醇。使用上述测试方法测定经人  
20 尸体皮肤的渗透性。结果如上表 6 所示。

### 实施例 26-30

使用实施例 16 的通用方法, 制备了一系列经皮传递装置, 其中芬太尼的量和助剂的量和选择有所变化。在所有情况下, 所使用的共聚物是丙烯酸异辛酯/丙烯酸 2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010 (58/39/3),  
25 来自上面共聚物 A。芬太尼的重量百分比、助剂的重量百分比以及助剂的性质在下表 7 中给出。各制剂中达到 100 重量%的余量是共聚物。缩写 ML、TG 和 LI 分别表示月桂酸甲酯、tetraglycol 和苧烯。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 8 所示。

30

表7		
实施例编号	%芬太尼	助剂
26	17.1	30.4%TG
27	13.0	30.1%LI
28	14.2	10.0%ML, 10.2%TG, 10.0%LI
29	12.6	30.2%ML
30	15.1	14.8%TG, 15.4%LI

表 8

## 人尸体皮肤渗透性

实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )													
	3 小时	6 小时	12 小时	24 小时	30 小时	48 小时	54 小时	72 小时	144 小时	168 小时				
26	54	140	283	474	540	678	727	807	1007	1054				
27	24	59	125	239	288	398	431	507	682	720				
28	48	114	217	348	397	482	502	543	618	633				
29	21	61	147	296	365	519	565	659	821	852				
30	15	40	93	183	226	320	349	408	519	535				

### 实施例31

将芬太尼 (0.6430 g) 加入甲醇 (0.8113 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (2.5525 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (60/39/1/10), 来自上面共聚物C)、tetraglycol (0.8002 g) 和乙酸乙酯 (3.1933 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以11 mil (279.4 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在110°F (43°C) 烘干4分钟, 在185°F (85°C) 烘干2分钟, 在200°F (93°C) 烘干2分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732聚酯膜层压品; 得自3M公司) 上。使用上述测试方法测定体外皮肤的剥离粘合力。结果如下表9所示。

实施例编号	%芬太尼	助剂	共聚物性质	Elvacite在共聚物中的含量%	体外皮肤粘合性 [g/cm]
31	16.1	20.0%TG	C	1	187 <sup>a</sup>
32	16.8	25.4%TG	C	1	40-120 <sup>b</sup>
33	16.7	25.1%TG	D	2.5	122 <sup>a</sup>
34	16.0	20.2%TG	E	4	260 <sup>a</sup>
35	13.0	19.6%ML	C	1	83
36	13.0	24.9%ML	C	1	72
37	13.3	20.3%ML	D	2.5	105

<sup>a</sup> 内聚破坏

<sup>b</sup> 样品在内聚破坏 (大力) 和密着破坏 (小力) 间交替

### 实施例 32-37

使用实施例31的通用方法, 制备了一系列经皮传递装置, 其中芬太尼的量、助剂的量、助剂的选择和Elvacite™ 1010在共聚物中含量有所变化。在所有情况下, 所使用的共聚物是丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-

羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯。芬太尼的重量百分比、助剂的重量百分比、助剂的性质、共聚物的性质和Elvacite™ 1010在共聚物中含量在上表9中给出。各制剂中达到100重量%的余量是共聚物。缩写ML和TG分别表示月桂酸甲酯和tetraglycol。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如上表9所示。

### 实施例38

将芬太尼 (1.240 g) 加入甲醇 (2.993 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (5.271 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸 2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (58.5/39/2.5/10), 来自上面共聚物 D)、月桂酸甲酯 (3.506 g) 和乙酸乙酯 (12.034 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 20 mil (508.0 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 200°F (93°C) 烘干 2 分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司) 上。所得涂层含 12.4%芬太尼和 35.0%月桂酸甲酯。

### 实施例 39

将芬太尼 (2.1994 g) 加入甲醇 (1.9991 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (5.6518 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸 2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (57/39/4/10), 来自上面共聚物 F)、tetraglycol (2.0157 g)、N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物 (0.1490 g) 和乙酸乙酯 (8.1121 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 13 mil (330.2 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。所得涂层含 22.0%芬太尼、20.0%tetraglycol 和 1.5%N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物。使用上述测试方法测定经人

尸体皮肤的渗透性。结果如下表 10 所示。

#### 实施例 40

将芬太尼 (1.8001 g) 加入甲醇 (2.0065 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (5.5535 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸 2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (57/39/4/10), 来自上面共聚物 F)、月桂酸甲酯 (2.5003 g)、N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物 (0.1511 g) 和乙酸乙酯 (8.0175 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 14 mil (355.6 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。所得涂层含 18.0% 芬太尼、25.0% 月桂酸甲酯和 1.5% N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 10 所示。

#### 实施例 41

将芬太尼 (3.0314 g) 加入甲醇 (2.9990 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (8.7452 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸 2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (57/39/4/10), 来自上面共聚物 F)、tetraglycol (3.0040 g)、N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物 (0.2250 g) 和乙酸乙酯 (12.0046 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 22 mil (558.8 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。所得涂层含 20.2% 芬太尼、20.0% tetraglycol 和 1.5% N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物。去除隔离衬垫, 将暴露的涂布面层压到第二片已涂布隔离衬垫的涂布面上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 10 所示。

## 实施例42

将芬太尼 (2.5835 g) 加入甲醇 (2.9991 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (8.6686 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (57/39/4/10), 来自上面共聚物F)、月桂酸甲酯 (3.9490 g) 和乙酸乙酯 (12.0020 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以22 mil (558.8 μm) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在110°F (43°C) 烘干4分钟, 在185°F (85°C) 烘干2分钟, 在225°F (107°C) 烘干2分钟。一份层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732聚酯膜层压品; 得自3M公司) 上。所得涂层含17.0%芬太尼和26.0%月桂酸甲酯。去除隔离衬垫, 将暴露的涂布面层压到第二片已涂布隔离衬垫的涂布面上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表10所示。



表 10

## 人尸体皮肤渗透性

实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )															
	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	32 小时	48 小时	60 小时	72 小时	96 小时	120 小时	144 小时	168 小时				
39	28	84	157	423	620	-	-	-	-	-	-	-				
40	70	212	390	934	1237	-	-	-	-	-	-	-				
41	2	12	32	122	224*	342	447	545	770	979	1173	1358				
42	9	32	61	170	277*	391	487	576	769	944	1103	1246				

\* 对于实施例41和42, 该时间点是36小时

## 实施例 43

将芬太尼 (1.1220 g) 加入甲醇 (11.9975 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (12.8842 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 (75/5/20), 来自上面共聚物 H)、月桂酸甲酯 (6.0222 g) 和乙酸乙酯 (48.0729 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 24 mil (609.6  $\mu\text{m}$ ) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟, 将一份层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司) 上。所得涂层含 5.6% 芬太尼和 30.1% 月桂酸甲酯。去除隔离衬垫, 将暴露的涂布面层压到第二片涂布隔离衬垫的涂布面上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 11 所示。

15

## 实施例 44

将芬太尼 (0.5610 g) 加入甲醇 (5.9945 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (6.4317 g 的干燥丙烯酸异辛酯/乙酸乙烯酯/Elvacite™ 1010 (56/38/6), 来自上面共聚物 G)、月桂酸甲酯 (3.0226 g) 和乙酸乙酯 (24.0350 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 24 mil (609.6  $\mu\text{m}$ ) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 4 分钟, 在 185°F (85°C) 烘干 2 分钟, 在 225°F (107°C) 烘干 2 分钟, 将一份层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司) 上。所得涂层含 5.6% 芬太尼和 30.2% 月桂酸甲酯。去除隔离衬垫, 将暴露的涂布面层压到第二片已涂布隔离衬垫的涂布面上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 11 所示。

25

表 11

## 人尸体皮肤渗透性

实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )													
	2小时	4小时	8小时	12小时	24小时	48小时	72小时	96小时	120小时	144小时	168小时			
43	0.1	1	9	21	69	180	290	375	447	501	548			
44	0.5	2	11	22	68	180	289	372	438	485	523			

#### 实施例45

将芬太尼 (0.2732 g) 加入甲醇 (2.9986 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (3.3097 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 (75/5/20), 来自上面共聚物H)、月桂酸甲酯 (1.4252 g) 和乙酸乙酯 (12.0460 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 19 mil (482.6  $\mu\text{m}$ ) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 10 分钟, 将一份层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。所得涂层含 5.5% 芬太尼和 28.5% 月桂酸甲酯。去除隔离衬垫, 将暴露的涂布面层压到第二片已涂布隔离衬垫的涂布面上。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 12 所示。

#### 实施例 46

芬太尼储液如下制备: 将芬太尼 (0.7094 g) 加入甲醇 (1.7339 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。合并共聚物 (3.4998 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酰胺/乙酸乙烯酯 (75/5/20), 来自上面共聚物 H)、月桂酸甲酯 (3.0293 g) 和乙酸乙酯 (12.1824 g), 并混合直至得到均匀制剂。向该均匀涂料制剂中加入一份芬太尼储液 (0.5471), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将所述涂料制剂以 19 mil (482.6  $\mu\text{m}$ ) 的湿厚度刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上。将所述经涂布的衬垫在 110°F (43°C) 烘干 10 分钟, 然后将其层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。所得涂层含 5.9% 芬太尼和 28.3% 月桂酸甲酯。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 12 所示。

表 12											
人尸体皮肤渗透性											
实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )										
	3 小时	6 小时	9 小时	12 小时	18 小时	24 小时	32 小时	48 小时	56 小时	72 小时	
45	19	45	77	111	-	239	-	473	-	594	
46	14	46	87	125	193	249	303	384	408	436	

#### 实施例47

按照基本与实施例 41 相同的程序制备经皮涂层。所得涂层含 20.2%芬太尼、20.0%tetraglycol 和 1.5%N,N-二甲基十二烷胺 N-氧化物。从涂层转变得得到活性表面积为 20 cm<sup>2</sup> 的经皮贴片。通过将 14 名健康人类测试受试者每人施用一个贴片，测定经人皮肤的渗透性。以固定时间间隔进行血液采样，以确定受试者中血浆芬太尼的浓度。结果列于下表 13 中。

#### 10 实施例 48

按照基本与实施例 42 相同的程序制备经皮涂层。所得涂层含 17.2%芬太尼和 25.0%月桂酸甲酯。从涂层转变得得到活性表面积为 20 cm<sup>2</sup> 的经皮贴片。通过将 12 名健康人类测试受试者每人施用一个贴片，测定经人皮肤的渗透性。以固定时间间隔进行血液采样，以确定受试者中血浆芬太尼的浓度。结果列于下表 13 中。

表 13

## 人皮肤渗透性

实施例 编号	平均血浆芬太尼水平 (ng/mL)													
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	24 小时	48 小时	72 小时	96 小时	120 小时	144 小时	168 小时			
47	-	0.31	1.27	1.71	3.24	3.32	3.01	2.87	2.78	2.39	2.39			
48	-	0.25	1.06	1.44	2.58	2.75	2.64	2.55	2.46	2.33	2.27			

### 实施例49-54

将芬太尼 (10.014 g) 加入甲醇 (11.64 g) 中, 并混合直至所有芬太尼溶解。向该溶液中加入共聚物 (33.649 g 的干燥丙烯酸异辛酯/丙烯酸 2-羟乙基酯/Elvacite™ 1010/乙酸乙烯酯 (57/39/4/10), 来自上面共聚物 E)、月桂酸甲酯 (14.551 g) 和乙酸乙酯 (46.58 g), 混合直至得到均匀的涂料制剂。将数份涂料制剂刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上, 以产生干涂料重为 10.0-12.0mg/cm<sup>2</sup> 的存储层。将已涂布的衬垫层压到背衬 (SCOTCHPAK™ 9732 聚酯膜层压品; 得自 3M 公司)。还将数份涂料制剂刮刀涂布到隔离衬垫 (Daubert 164P 硅酮涂布的隔离衬垫) 上, 以产生干涂料重为 3.0-5.0mg/cm<sup>2</sup> 的皮肤接触层。将所得已涂布的衬垫层压到膜 (乙烯: 乙酸乙烯酯, 其中乙酸乙烯酯的百分比有所变化)。在各实施例中, 从存储层上去除衬垫, 将与皮肤接触层相反的膜表面层压到存储层上, 以制备膜控速装置。所得涂层含 17.2% 芬太尼和 25.0% 月桂酸甲酯。各实施例中存储层涂料重量、皮肤接触层涂料重量和膜中乙酸乙烯酯百分比于下表 14 中给出。使用上述测试方法测定经人尸体皮肤的渗透性。结果如下表 15 所示。

表 14

实施例编号	膜中乙酸乙烯酯含量%	存储层涂料重量[g/cm <sup>2</sup> ]	皮肤接触层涂料重量[g/cm <sup>2</sup> ]
49	2.0	12.0	3.0
50	4.5	12.0	3.0
51	2.0	11.0	4.0
52	4.5	11.0	4.0
53	2.0	10.0	5.0
54	4.5	10.0	5.0



实施例 编号	透过的平均累积量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )														
	4 小时	8 小时	12 小时	23 小时	32 小时	48 小时	72 小时	96 小时	120 小时	144 小时	168 小时				
49	12	34	62	154	231	358	513	664	790	898	994				
50	13	37	68	167	252	391	566	746	889	1022	1137				
51	5	22	44	123	195	320	476	633	754	867	969				
52	8	24	47	129	204	335	504	683	825	957	1074				
53	5	20	42	124	202	339	512	685	819	938	1044				
54	10	29	53	137	214	353	533	718	863	995	1112				

参照若干具体实施方案对本发明进行了描述。前面具体给出的描述和实施例是为了便于清楚地理解本发明，而不应由此理解为是对本发明进行的不必要的限制。本领域技术人员显然了解，可在不背离本发明精神和范围的情况下对所述实施方案进行多种修改。因此，本发明的范围不应局限于本说明书所描述组合物的明确细节和结构，而应由所附权利要求书的语言进行限定。