



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103655523 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 26

(21) 申请号 201310722266. 2

(22) 申请日 2013. 12. 24

(71) 申请人 南京艾德凯腾生物医药有限责任公  
司

地址 210012 江苏省南京市雨花区长虹路南  
439 号

(72) 发明人 王雪根 何凌云 金皓洁 周磊  
吴琳

(51) Int. Cl.

*A61K 9/70* (2006. 01)

*A61K 31/137* (2006. 01)

*A61K 47/12* (2006. 01)

*A61P 25/04* (2006. 01)

*A61P 29/00* (2006. 01)

*A61P 23/00* (2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

他喷他多组合物

(57) 摘要

本发明公开了他喷他多透皮制剂,其含有他喷他多盐酸盐,粘合剂和乙酸钠。本发明的制剂对皮肤刺激性小且他喷他多盐酸盐的皮肤渗透性极好,且经过长时间仍有高度的稳定性。

1. 一种药物组合物的透皮制剂,包含他喷他多。
2. 根据权利要求 1 所述的透皮制剂,其特征是,他喷他多是盐酸盐。
3. 权利要求 2 的透皮制剂,其中盐酸他喷他多与乙酸钠的重量比是 2-4:0.5-2.5。
4. 权利要求 2 的透皮制剂,其中盐酸他喷他多与乙酸钠的重量比是 3-3.5:1.0-2.0 。
5. 权利要求 2 的透皮制剂,其中盐酸他喷他多与乙酸钠的重量比是 3:1。

## 他喷他多组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含有他喷他多（化学名：3-[(1R,2R)-3-(二甲基氨基)-1-乙基-甲基丙基]苯酚）或其盐酸盐的透皮给药的胶带制剂，该制剂具有极好的皮肤渗透性且具有低的皮肤刺激性。本发明的含他喷他多的透皮给药的胶带制剂被期望用作长效麻醉剂或止痛剂。

### 背景技术

[0002] 盐酸他喷他多的化学名称为 3-[(1R,2R)-3-(二甲基氨基)-1-乙基-甲基丙基]苯酚盐酸盐，分子式为  $C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$ ，分子量为 257.8。该药一种新型的双重作用机制的中枢性镇痛药，它既是阿片  $\mu$  受体 (MOR) 激动剂，又是去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 重吸收抑制剂，其对急性、炎性和慢性神经病理性疼痛均具有良好的镇痛作用。

[0003] 在美国，含有盐酸他喷他多的缓释制剂已上市。但是，未见有透皮制剂上市销售。

[0004] 因此，本发明的目的是解决上述现有技术中存在的问题，提供一种对皮肤刺激小，渗透性极好的，长时间稳定的含盐酸他喷他多的透皮制剂。

[0005] 本发明的发明者，为达到上述目的，经过深入研究，发现通过向含有他喷他多或其盐的粘合剂中加入乙酸钠可制备出具有极好皮肤渗透性且对皮肤刺激性低的透皮制剂，从而完成了本发明。

[0006] 由于盐酸他喷他多具有较好的临床价值和应用前景，国内外的研究所和药企均十分重视对该药物的研发与生产。目前，尚未有公开文献报道本品制备为透皮制剂，将本品制备为透皮制剂，可更广泛适用于晚期癌痛、手术后镇痛及其他不适应口服的患者。

### 发明内容

[0007] 优选盐酸他喷他多占本发明的粘合剂层总重量的 1-20%。如果少于 1%，作为透皮给药的胶带制剂不能获得足够的渗透量，如果其含量超过 20%，则对制剂本身的物理性质有坏影响，因此不优选。

[0008] 本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂中粘合剂层含的粘合剂，无特别的限制。可使用优选的例子包括聚异丁烯 (PIB)，苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，异戊二烯橡胶，苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物 (SIS)，有机硅凝胶粘合剂 (SGA)，丙烯酸型聚合物。这些聚合物可单独使用或使用它们中两种以上的混合物。在它们中，优选使用含有 PIB 和 SIS 的 2 种组分。在这种情况下，所用 PIB 与 SIS 的重量比优选为 1:1 到 1:4。

[0009] 粘合剂优选占本发明的粘合剂层总重量的 1-98%，更优选 1-70%，特优选 1-50%。如果粘合剂的量少于 1%，制剂本身的物理性质会较差，因此不优选。如果其含量超 98%，不会获得对人皮肤满意的粘合效果，因此不优选。

[0010] 如果在本发明的他喷他多透皮给药胶带制剂的粘合剂层中加入乙酸钠，则他喷他多或其盐的皮肤渗透性会大大提高。优选含乙酸钠的量占粘合剂层总量的 1-15%，更优选 1-10%，特优选 1-5%。如果乙酸钠的量少于 1%，不能获得明显地增加皮肤渗透性的效果；如

果其含量超过 15%，对皮肤的刺激将增加，因此不优选。

[0011] 当他喷他多盐是盐酸他喷他多时，盐酸他喷他多和乙酸钠的重量比在 (2-4) : (0.5-2.5)，优选 (3-3.5) : (1.0-2.0)，特优选 3:1 时，在物理性质和皮肤渗透性方面可达到最大的效果。如果乙酸钠的配入重量少于上述比例，则皮肤渗透性明显降低，而如果乙酸钠的配入重量大于上述比例，胶带制剂将不均匀，且物理性质如粘合性质很差，因此，不优选。

[0012] 另外，由于粘合剂的粘合性低，为了增加制剂的粘合性，可在本发明制剂的粘合剂层中加入增粘剂，增粘剂可以是多萜树脂类。

[0013] 增粘剂在本发明制剂中优选占粘合剂层总量的 1-60%，更优选 5-40%，特优选 10-35%。

[0014] 另外，为了改进本发明透皮给药胶带制剂的加工性能和控制其粘合性，可在粘合剂层中加入油作为软化剂。作为油，优选且特优选液体石蜡。油的含量优选占本发明制剂粘合剂层总量的 1-70%，更优选 5-50%，且特优选 20-50%。

[0015] 另外，根据需要，可在本发明制剂的粘合剂层中加入透皮吸收促进剂。作为透皮吸收促进剂，可使用任何已知可增加皮肤渗透性的化合物，特别优选月桂醇。

[0016] 另外，为了吸收皮肤产生的如汗等的含水物质，可根据需要，在本发明的制剂中加入亲水聚合物。作为亲水聚合物，优选羟丙基纤维素。

[0017] 另外，和其他组分本发明制剂的粘合剂层中还可加入交联剂，防腐剂，抗氧化剂。

[0018] 本发明胶带制剂的粘合剂层优选以非水性基质制成，使用非水性基质可有效发挥本发明的效果。

[0019] 具有上述组成的粘合剂层可使用任意常规方法制备。例如，当使用溶剂法制备时，可通过向聚合物的有机溶液中加入其他组分，然后搅拌，涂抹于底层并干燥，制得本发明的制剂。另外，当所使用的聚合物要以热熔法使用时，可通过在高温时溶解聚合物组分，然后加入其他组分，搅拌，涂抹于基底层制得本发明的制剂。

## 实施例

[0020] 本发明的目的是这样实现的：

[0021]

乙酸钠	2.0%
有机硅凝胶粘合剂(SGA)	88.5%
环氧树脂(交联剂)	3.0%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
盐酸他喷他多	6.0%
总量	100%

[0022] 将乙酸钠，环氧树脂和盐酸他喷他多加入乙醇中，在室温搅拌溶解。然后，向混合

物中加入有机硅凝胶粘合剂在乙酸乙酯中的溶液和 BHT 并搅拌。将混合物涂抹于聚对苯二甲酸乙二醇酯膜上,在 80°C 热交联 20 分钟,得到 50  $\mu$  m 厚的粘合剂层。使用此粘合剂层用常规方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。