(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1816325 B
(45)授权公告日 2010.12.15

(21)申请号 200480019248.7

(22)申请日 2004.05.21

(30)优先权数据
10/456,810 2003.06.05 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.01.05

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2004/016391 2004.05.21

(87)PCT申请的公布数据
WO2005/013943 EN 2005.02.17

(73)专利权人 3M创新有限公司
地址 美国明尼苏达州

(72)发明人 罗伯特·A·阿斯穆斯 陈克俭
马京晶 陆铃

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
代理人 樊卫民 杨青

(51)Int.Cl.
A61K 9/70(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 36/00(2006.01)

(56)对比文件
EP 0750905 A1, 全文.
US 2002131994 A,2002.09.19, 摘要.
WO 2002004570 A,2002.01.17, 摘要,权利要求书.

审查员 豆波建

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 3 页

(54)发明名称

草药递送用亲水性粘合剂组合物

(57)摘要

本发明公开了亲水性压敏粘合剂组合物,其包括可溶胀型粘合剂聚合物、溶胀剂、草药、和选择性的以足以形成内聚性压敏粘合剂组合物的量存在的改性聚合物。该组合物可用作将草药和其它活性成分递送到皮肤或递送通过皮肤的递送装置。还公开了制备组合物的方法。

CN 1816325 B

1. 亲水性粘合剂组合物，其包括：

可溶胀型粘合剂聚合物，所述可溶胀型粘合剂聚合物在组合物中的存在量为 10 重量％到 50 重量％，并且是选自下组中的聚合物或共聚物：聚 (N- 乙烯基内酰胺)、聚环氧乙烷、聚 (N- 乙烯基吡咯烷酮)、聚丙烯酰胺、马来酸酐 - 乙烯基醚共聚物、聚丙烯酸、乙烯 - 马来酸酐共聚物、聚乙烯基醚、聚乙烯亚胺、聚乙烯基烷基吡啶鎓卤化物、聚甲基丙烯酸、和上述的共混物；

溶胀剂，所述溶胀剂在组合物中的存在量超过 30％并且选自下组中：一元醇；多元醇；多元醇乙氧基化物；聚乙二醇的甲氧化物；多元醇乙氧基化物的甲氧化物；和上述的组合；和

草样、颗粒或粉末连贯性的草药，所述草药的存在量为最多 10 重量％；

其中可溶胀型粘合剂聚合物在溶胀剂的存在下形成压敏粘合剂；和

与在单独的水中相比，草药更多地溶于溶胀剂中。

2. 权利要求 1 的粘合剂组合物，其另外包括改性聚合物，所述改性聚合物选自下组中：羟丙基瓜尔胶；瓜尔胶；羟乙基纤维素；羟丙基纤维素；羟丙基甲基纤维素；羟乙基纤维素与三烷基铵取代的环氧化物反应的聚合物型季铵盐；羟乙基纤维素和二烯丙基二甲基氯化铵的共聚物；和上述的组合；其中改性聚合物和溶胀剂用于至少保持组合物的内聚性。

3. 权利要求 1 的组合物，其另外包括治疗剂。

4. 权利要求 1 的组合物，其中可溶胀型粘合剂聚合物是聚 (N- 乙烯基内酰胺)。

5. 权利要求 1 的组合物，其中聚 (N- 乙烯基内酰胺) 选自下组中：N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮、聚 N- 乙烯基 -2- 戊内酰胺、聚 N- 乙烯基 -2- 己内酰胺、和上述的组合。

6. 权利要求 1 的组合物，其中一元醇选自乙醇、异丙醇、正丙醇、和上述的组合。

7. 权利要求 1 的组合物，其中多元醇选自丙二醇、一缩二丙二醇、聚乙二醇、甘油、和上述的组合。

8. 权利要求 7 的组合物，其中聚乙二醇的分子量为 200 到 600。

9. 权利要求 1 的组合物，其中聚甘油选自二甘油、三甘油、聚甘油 -3、六甘油、十甘油、和上述的组合。

10. 权利要求 1 的组合物，其中多元醇乙氧基化物选自山梨糖醇聚乙二醇醚 -6、山梨糖醇聚乙二醇醚 -30、甘油聚乙二醇醚 -1 到甘油聚乙二醇醚 -31。

11. 权利要求 1 的组合物，其中聚乙二醇的甲氧化物选自甲氧基聚乙二醇 -2 到甲氧基聚乙二醇 -100。

12. 权利要求 1 的组合物，其中多元醇乙氧基化物的甲氧化物为甘油聚乙二醇醚 -7 甲氧化物。

13. 权利要求 1 的粘合剂组合物，其中溶胀剂为基本上非挥发性的。

14. 权利要求 1 的粘合剂组合物，其中溶胀剂的量大于组合物总重量的 50％。

15. 权利要求 1 的粘合剂组合物，其中溶胀剂为甘油。

16. 权利要求 1 的组合物，其中聚 (N- 乙烯基内酰胺) 为聚 (N- 乙烯基吡咯烷酮)，并且溶胀剂的量为组合物的 60 到 80 重量％。

17. 权利要求 16 的组合物，其中聚 (N- 乙烯基内酰胺) 为聚 (N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮) 均聚物。

18. 权利要求 16 的组合物，其中聚 (N- 乙烯基内酰胺) 为 N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮单体和选自下组中的非 N- 乙烯基内酰胺共聚单体的共聚物 :N, N- 二甲基丙烯酰胺、丙烯酸、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酰胺、乙酸乙烯酯、和 2- 丙烯酰胺基 -2- 甲基 -1- 丙烷磺酸或其盐 ;该共聚物包括的 N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮单体单元的量至少为聚 (N- 乙烯基内酰胺) 的 50 重量%。

19. 权利要求 18 的组合物，其中共聚物包括的 N- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮单体单元的量为聚 (N- 乙烯基内酰胺) 的 70 到 100 重量%。

20. 权利要求 17 的组合物，其中交联后的聚 (N- 乙烯基内酰胺) 的溶胀度为每克辐照交联的聚 (N- 乙烯基内酰胺) 有至少 15 毫升水。

21. 权利要求 1 的组合物，其中交联后的聚 (N- 乙烯基内酰胺) 以固体形式进行辐照交联。

22. 权利要求 2 的组合物，其中 :可溶胀型粘合剂聚合物在组合物中的存在量为 10 重量%到 50 重量% ;溶胀剂的存在量为至少 55 重量% ;并且改性聚合物的存在量为 0.1 重量%到 40 重量%。

23. 权利要求 2 的组合物，其中草药、改性聚合物和溶胀剂以未受辐照的形式存在于组合物中。

24. 医用制品，其包括背衬层和权利要求 1 的粘合剂组合物。

25. 生产权利要求 2 的粘合剂组合物的方法，该方法包括 :

(a) 将未交联的或部分交联的可溶胀型粘合剂聚合物的前体与溶胀剂、草药和改性聚合物混合 ;和

(b) 用 γ 射线辐照可溶胀型粘合剂聚合物的前体使前体交联以提供权利要求 2 的组合物。

26. 生产权利要求 2 的粘合剂组合物的方法，该方法包括 :

(a) 用 γ 射线辐照可溶胀型粘合剂聚合物的前体使前体交联 ;和

(b) 将交联后的可溶胀型粘合剂聚合物与溶胀剂、草药和改性聚合物混合以提供权利要求 2 的组合物。

27. 权利要求 24 的医用制品，其中背衬层包括膜，基材，或弹性的、多孔的或透气性的织造或非织造材料。

28. 权利要求 24 的医用制品，其中制品选自医用胶带、创伤敷料、绷带或医用皮肤覆盖物。

29. 透皮递送装置，其包括 :用于与皮肤接触的粘合剂层、和背衬层，粘合剂层附着于背衬层并且包括权利要求 1 的粘合剂组合物。

30. 权利要求 29 的递送装置，其中粘合剂层另外包括局部治疗剂、透皮治疗剂、或离子电渗治疗剂。

31. 权利要求 29 的递送装置，其中粘合剂层另外包括赋形剂、溶剂、或渗透增强剂。

草药递送用亲水性粘合剂组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及草药递送用亲水性粘合剂组合物。本发明还涉及由粘合剂组合物制成的制品和生产粘合剂组合物的方法。

背景技术

[0002] 大部分由亚洲国家出产并经常称为“中药(traditional Chinesemedicine)”的草药被制备以用于多种应用，并且已经进行了广泛的研究以鉴别产生预期效果如抗炎、减轻疼痛、和消除疼痛的活性成分。对于许多现有的草药制剂来说，活性成分或多个活性成分及其彼此的相互作用或与治疗表面的相互作用都还是未知的。然而，这些草药成分已经应用了数个世纪并且它们的有效性已经被广泛接受。

[0003] 虽然大多数草药是口服给药，但是许多草药用于局部治疗和透皮治疗给药。草药成分中活性剂的浓度可能很低或不纯，可引起在递送装置中装载大量以实现治疗益处。

[0004] 大多数用于草药的现有递送装置为天然橡胶系粘合剂的膏剂(plaster)。天然橡胶系粘合剂为疏水的，并且具有差的与亲水性草药成分的相容性。将大量的天然橡胶系粘合剂与草药成分混合并涂布在织造材料或非织造(unwoven)布背衬上。草药的膏剂具有不合需要的性质如刺激性、粘附性差、体积大、和不到一天的最小使用时间。由亲水性聚合物制成的水凝胶只在最近才与中药一起使用以减少刺激，其仍然存在粘附性差和溶解草药成分的能力有限。

[0005] 已经通过使聚合物材料交联实现了亲水性粘合剂组合物的增加的内聚性。交联可为物理的（在热塑性塑料和热塑性弹性体中为热可逆的）或化学的（永久的）。取决于所选的聚合物系统，交联可影响粘合剂组合物的内聚性和粘合性方面。使用多官能交联剂或辐照诱导的交联生产的压敏粘合剂可在粘合性和内聚性特征方面变化。通常，随着交联剂浓度的优化，实现了内聚性和粘合性的增加。对于给定的系统，交联剂在优选浓度以外的增加或降低通常进一步降低内聚性和粘合性。这种最佳特征可限制对于给定应用调节需要的粘合性和内聚性的能力。

[0006] 添加剂的物理性质还可以影响粘合剂组合物的内聚性和粘合性特征。虽然用于形成水凝胶粘合剂的交联使得可为粘合剂凝胶组合物增加添加剂的量，草药需要的显著的添加剂负载可使组合物的内聚性降低到可接受的程度以下。

[0007] 与改善的内聚性的需要相权衡，存在对用作皮肤粘合剂的亲水性聚合物制剂中的生物适应性的持续关注。压敏粘合剂组合物不仅必须附着于皮肤，而且该附着不应该引起聚合物组合物接触活组织时的皮肤刺激性、毒性反应、或其它有害作用。

[0008] 需要增加亲水性粘合剂组合物的内聚性和吸收溶胀度(swellingcapacity)，同时保持低模量、共形性和对皮肤温和的粘合性，和在添加剂如草药或其它治疗剂的存在下保持内聚性。

发明内容

[0009] 本发明提供医学上有用的亲水性压敏粘合剂组合物，其具有最佳的粘合性和内聚性。该粘合剂组合物包括粘合剂聚合物、溶胀剂；草药和选择性的可在溶胀剂中溶胀的改性聚合物，其中当由溶胀剂溶胀时，粘合剂聚合物形成压敏粘合剂，并且改性聚合物和溶胀剂的组合调节粘合剂聚合物粘合性的同时增加组合物的内聚性。在大多数实施方案中，可溶胀型粘合剂聚合物包括聚（N- 乙烯基内酰胺）。

[0010] 另一方面，提供了亲水性粘合剂组合物，该组合物包括可溶胀型粘合剂聚合物；溶胀剂；和草药，其中可溶胀型粘合剂聚合物在溶胀剂的存在下形成压敏粘合剂；并且与单独的水相比，草药更多地溶于溶胀剂中。

[0011] 还提供了生产亲水性粘合剂组合物的方法，该方法包括将未交联的或部分交联的可溶胀型粘合剂聚合物的前体与溶胀剂和改性聚合物混合；和用 γ 射线辐照可溶胀型粘合剂聚合物的前体使该前体交联。在选择性的实施方案中，生产粘合剂组合物的方法包括用 γ 射线辐照可溶胀型粘合剂聚合物的前体使前体交联；和将交联的可溶胀型粘合剂聚合物与溶胀剂和改性聚合物混合。

[0012] 在本发明的另一方面中，增加溶胀剂水平提供从草药溶解活性成分的能力以增加草药的释放活性。

[0013] 在本发明的另一方面中，粘合剂组合物另外包括抗菌剂和 / 或治疗剂。

附图说明

[0014] 图 1 为包含本发明的粘合剂组合物的医用敷料 (medical dressing) 的顶视图。

[0015] 图 2 为包含本发明的粘合剂组合物的医用敷料的侧视图。

[0016] 图 3 为表示草药从由本发明的聚合物制备的粘合剂组合物中释放的图。

[0017] 图 4 为与草药从市售草药膏剂的释放相比的不同填充量的草药在由本发明的聚合物制备的粘合剂组合物中释放的图。

[0018] 图 5 为表示草药从由本发明的聚合物制备的粘合剂组合物中释放的图。

[0019] 发明详述

[0020] “固体的 (solid)”是指在辐照使聚（乙烯基内酰胺）交联之前不需要将所述聚（乙烯基内酰胺）与任何其它物质混合。制备本发明的辐照交联的聚（乙烯基内酰胺）要求其不与溶剂、溶胀剂或化学交联剂混合。市售的未交联的聚（乙烯基内酰胺）可以颗粒形式使用，用于通过辐照使这种聚（乙烯基内酰胺）交联。

[0021] “基本上未辐照的”是指与固体的、辐照交联的聚 (N- 乙烯基内酰胺）使用的添加剂既不在使这种固体的聚 (N- 乙烯基内酰胺）交联过程中受到任何辐照，也不在任何其它时间受到可能降解添加剂的剂量的任何辐照。

[0022] “溶胀剂”定义为能够使聚合物溶胀的无毒的物质。

[0023] “改性聚合物”定义为在溶胀剂的存在下可以保持或增加内聚性的聚合物。

[0024] 如本文中使用的，“草药”是指具有确信的、怀疑的或已知的药用或治疗益处的草药成分或混合物。草药成分包括来源于植物、动物、矿物和其它来源的材料。中药的成分包括在“草药”的定义内。

[0025] “压敏粘合剂”(PSA) 为本领域技术人员公知的具有包括以下的性质：(1) 侵略性

的 (aggressive) 和永久的粘性、(2) 只需在手指压力下粘附、(3) 充分保持在被粘附物上的能力、和 (4) 充分的内聚强度以从被粘附物上干净地除去。已经发现作为 PSA 充分发挥作用的材料包括设计和配制用于表现出产生所需的粘性、剥离粘合力和剪切保持力的平衡的必要的粘弹性质的聚合物。

[0026] 本发明使用交联的聚 (乙烯基内酰胺) 或在通过溶胀剂溶胀时形成压敏粘合剂的其它可溶胀型聚合物、草药和选择性的在通过溶胀剂溶胀时改进水凝胶的内聚性的改性聚合物的混合物。

[0027] 粘合剂组合物还可用于递送到皮肤上或通过皮肤递送其它治疗剂如抗菌剂或药学制剂。当期望用于局部或透皮给药的药学制剂或活性剂时可加入渗透增强剂或赋形剂。还考虑了用于调节 pH、缓冲 pH、改变粘合剂组合物的离子强度的添加剂,以及用于改变凝胶的不透明度、颜色、反射率或强度的颜料。

[0028] 可溶胀型粘合剂聚合物

[0029] 本发明的粘合剂组合物包括在溶胀时形成压敏粘合剂的可溶胀型聚合物、溶胀剂、草药和选择性的以足够形成内聚性压敏粘合剂组合物的量存在的改性聚合物。与可溶胀型聚合物混合的溶胀剂的量通常为组合物的约 50 约 90 重量%。因此,加入到组合物中的任何生物相容材料和 / 或治疗材料不计算在内,可溶胀型聚合物的重量%可为约 10 到约 50 重量%。当可溶胀型聚合物为聚 (N- 乙烯基内酰胺) 时,聚 (N- 乙烯基内酰胺) 的重量%可为约 15 到约 45%。

[0030] 用于本发明的适当的可溶胀型粘合剂聚合物包括聚环氧乙烷、聚 (N- 乙烯基) 内酰胺聚合物、聚丙烯酰胺、马来酸酐 - 乙烯基醚共聚物、聚丙烯酸、乙烯 - 马来酸酐共聚物、聚乙烯基醚、聚乙烯亚胺、聚乙烯基烷基吡啶鎓卤化物、聚甲基丙烯酸、和上述的共聚物和共混物。用于本发明的其它适当的亲水性聚合物在美国专利 2,838,421(Soh1 等 人);4,413,080(Blake 等 人);3,865,770(Blake 等 人);Re 34279(Blake 等 人);4,539,996(Engel 等人 .) ;和 4,273,135(Larimore 等人) 中有述。聚合物可为未交联的或通过辐照、或通过本领域中已知的其它方式轻微化学交联的,其它方式包括在美国专利 5,409,966(Duan 等人) ;4,931,282(Asmus 等人) ;和 4,539,996(Engel 等人) 中讨论的那些。

[0031] 在某些实施方案中,本发明的粘合剂组合物包括与基本上未受辐照的溶胀剂、草药、和选择性的以足以形成内聚性压敏粘合剂组合物的量存在的改性聚合物组合的可溶胀型、交联的聚 (N- 乙烯基内酰胺)。 当聚 (N- 乙烯基内酰胺) 为聚 (N- 乙烯基吡咯烷酮) 时,聚 (N- 乙烯基吡咯烷酮) 的重量%可为约 15 到约 45%,优选为约 18%到约 35%。

[0032] 在大多数使用聚 (N- 乙烯基内酰胺) 的实施方案中,可溶胀型聚 (N- 乙烯基内酰胺) 通过辐照交联,而内酰胺为固体形式的。在其它实施方案中,聚 (N- 乙烯基) 内酰胺通过含 N- 乙烯基内酰胺单体的前体、选择性的其它单体、和如美国专利 4,931,282 中所述的交联化合物的自由基聚合 (本体聚合或溶液聚合) 而交联。

[0033] 用于本发明的聚 (N- 乙烯基内酰胺) 可以以任何容易交联的形态提供,如在美国专利 4,931,282、5,225,473、和 5,389,376 中所述的固体形式。固体形式的非限制性例子包括不同形状的粒子、小球、片、薄片状和散装的物体、和不同形状的覆层物体。通常,聚 (N- 乙烯基内酰胺) 为直径小于约 1cm 大小的粒子,更通常为约 0.1 微米到 0.250cm,通常为约 10 微米到约 1000 微米。选择性地,聚 (N- 乙烯基) 内酰胺可以在溶液中交联。聚 (N- 乙

烯基内酰胺）可为未交联的均聚物或未交联的包含N-乙烯基内酰胺单体单元的共聚物，其在辐照之后变为可在溶胀剂中溶胀并且与哺乳动物（如人）的皮肤为生物相容的。在大多数实施方案中，使用可溶于生物相容性溶胀剂中的未交联的聚（N-乙烯基内酰胺）均聚物或未交联的聚（N-乙烯基内酰胺）共聚物。N-乙烯基内酰胺单体的非限制性例子为N-乙烯基-2-吡咯烷酮、N-乙烯基-2-戊内酰胺、N-乙烯基-2-己内酰胺、和上述的任何混合物。优选地，N-乙烯基内酰胺为N-乙烯基-2-吡咯烷酮。通常，聚（N-乙烯基内酰胺）为N-乙烯基-2-吡咯烷酮的均聚物。

[0034] 可与上述N-乙烯基内酰胺单体使用的共聚单体的非限制性例子包括N，N-二甲基丙烯酰胺、丙烯酸、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酰胺、2-丙烯酰胺基-2-甲基-1-丙烷磺酸或其盐、和乙酸乙烯酯。通常，N-乙烯基内酰胺单体单元可占固体形式的聚（N-乙烯基内酰胺）中存在的单体单元的至少约50重量％。通常，N-乙烯基内酰胺单体单 元占聚合物总单体单元的大部分，更通常，N-乙烯基内酰胺单体单元占聚（N-乙烯基内酰胺）的70到100重量％，并且经常是聚（N-乙烯基内酰胺）的90到100重量％。

[0035] 未交联的N-乙烯基内酰胺均聚物和N-乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物为市售的。可用于本发明的市售的聚（N-乙烯基吡咯烷酮）的非限制性来源包括Milwaukee，Wisc的Aldrich Chemical Co.、Parsippany，N.J.的BASF、Wayne，N.J.的ISP(GAF)、Danville，Va.的DanRiver Corporation、和Gardena，Calif.的Spectrum Chemical ManufacturingCorporation。聚（N-乙烯基内酰胺）的费肯歇尔K值（Fikentscher K-value）可为至少K-15，通常为至少K-60，更经常为K-90，甚至K-120。其它费肯歇尔K值也是可能的。费肯歇尔K值在Molyneaux，Water-SolublePolymers：Properties and Behavior，第1卷，CRC Press，1983，第151-152页中描述。

[0036] 在暴露于电离辐照之后，如美国专利5,409,966中所述的，聚（N-乙烯基内酰胺）在水中具有为至少约15的溶胀度，通常为至少约30，经常为至少约40。

[0037] 可溶胀型改性聚合物

[0038] 选择性地，将改性聚合物加入到粘合剂组合物中以改善粘合剂组合物的内聚性特征。改性聚合物存在于粘合剂组合物中以保持和/或增加内聚性同时降低粘合性。当加入溶胀剂时，改性聚合物溶解于或悬浮于溶胀剂中。通常，当改性聚合物以改性聚合物与溶胀剂的比例为1：9与溶胀剂结合时，改性聚合物形成粘性溶液或粘性凝胶。

[0039] 溶胀剂的选择通常决定用于实现保持或改善粘合剂组合物的内聚性的合适的改性聚合物。在一种溶胀剂中溶解性差的改性聚合物可能在用于本发明的不同的溶胀剂中高度溶胀。用于本发明中的改性聚合物在未决共同转让的专利申请US 10/456,811，“Adhesive Compositions，Articles Incorporating Same and Methods of Manufacture”中进一步描述。

[0040] 适当的可溶胀型改性聚合物的例子包括多糖、多糖衍生物、丙烯酸酯衍生物、胶原、胶原衍生物、纤维素、纤维素衍生物、聚乙烯醇及其组合。在具体的实施方案中，用于本发明中的可溶胀型改性聚合物为羟丙基瓜尔胶；瓜尔胶；羟乙基纤维素；羟丙基纤维素；羟丙基甲基纤维素；羟乙基纤维素与三烷基铵取代的环氧化物反应的聚合物型季铵盐；羟乙基纤维素和二烯丙基二甲基氯化铵的共聚物；和上述的衍生物和组合。

[0041] 溶胀剂

[0042] 本发明的压敏粘合剂组合物包含溶胀剂以使粘合剂聚合物和改性聚合物溶胀。溶胀剂可为任何能够使粘合剂聚合物和改性聚合物溶胀并且与皮肤生物相容的溶胀剂。

[0043] 用于使粘合剂组合物的聚合物溶胀的溶胀剂的非限制性例子包括一元醇（如乙醇和异丙醇）、多元醇（如乙二醇、丙二醇、聚乙二醇（分子量 200 到 600）和甘油）、醚醇（如乙二醇醚）、不引起皮肤刺激性或毒性反应的其它多元醇溶胀剂、和水。

[0044] 取决于粘合剂组合物所需的最终应用，可使用非挥发性的和 / 或挥发性的溶胀剂。一种适当的溶胀剂可包括挥发性溶胀剂和非挥发性溶胀剂，如甘油或聚乙二醇与水的混合物。在某些实施方案胀，可只使用非挥发性溶胀剂，诸如例如，甘油或聚乙二醇。同样，在本发明的组合物中可单独使用挥发性溶胀剂如水。对于本发明，“基本上不挥发”是指在用于本发明时，溶胀剂可赋予粘合剂聚合物如辐照后的聚 (N- 乙烯基内酰胺）以充分的内聚性和压敏粘合性，使得给定量的溶胀剂的少于 10％在接触加工或储藏条件之后蒸发。

[0045] 可以加入的溶胀剂的量为粘合剂组合物的约 50 到约 90 重量％，优选为约 60 到约 80 重量％。在一个实施方案中，选择基本上非挥发性溶胀剂—甘油作为基本上非挥发性溶胀剂。在大多数实施方案中，粘合剂组合物中存在的非挥发性溶胀剂的量大于 30％。

[0046] 可使用的溶胀剂的其它非限制性例子包括一元醇（如乙醇、异丙醇、正丙醇）、多元醇（丙二醇、一缩二丙二醇、聚乙二醇 (PEG-2 到 PEG-45M，优选分子量为 200 到 600)、甘油、聚甘油（如二甘油、三甘油、聚甘油 -3(polyglycerin-3)、六甘油 (hexaglycerol) 和十甘油 (decaglycerol))、山梨糖醇和多元醇乙氧基化物（如 sorbeth-6、sorbeth-30、glycereth-1 到 glycereth-31)、聚乙二醇的甲氧化物 (Methoxy PEG-2 到 Methoxy PEG 100)、多元醇乙氧基化物的甲氧化物（如 glycereth-7 甲氧化物）。

[0047] 溶胀剂通常为液体。在某些实施方案中，可将湿润剂型固体溶胀剂如山梨糖醇与共溶胀剂组合使用以溶解和保持为液体。还可用作溶胀剂或共溶胀剂的其它湿润剂包括 1,2,6- 己三醇、乙酰胺单乙醇铵、氢氧化铝、精氨酸 pca、丁氧基丙醇、丁二醇、二甲基咪唑烷酮、二甲基甲硅烷醇透明质酸酯、甘草酸二钾、赤藓醇、乙氧基二甘醇 (ethoxydiglycol)、果糖、葡糖胺、葡糖酸、葡萄糖、葡萄糖谷氨酸酯、葡糖醛酸、谷氨酸、糖原、甘草酸、heilmoor clay、二十六烷基二醇、组氨酸、透明质酸、氢化蜂蜜、氢化淀粉、水解产物、水解胶原、水解弹性蛋白、水解葡糖胺多糖、水解角蛋白、水解丝、水解大豆蛋白、水解小麦蛋白、羟乙基山梨糖醇、肌醇、肌醇 hexa-pca、乳酰胺单乙醇铵、乳酸、乳糖醇、乳糖、吡咯烷酮羧酸赖氨酸、麦芽糖醇、锰 pca、甘露醇、纯蜂蜜（蜂蜜提取物）、薄荷基吡咯烷酮羧酸、甲基 gluceth-10、甲基 gluceth-20、吡咯烷酮（氧脯氨酸）、乳酰胺、聚葡萄糖、聚葡糖醛酸、多甘油基山梨糖醇、吡咯烷酮羧酸钾、ppg-20 甲基葡萄糖醚、ppg-38-buteth-38、糖类异构化物、serica、丝氨基酸、羧甲基壳多糖钠、乳酸钠、硅树脂钠 (sodium mannuronate methylsilanol)、吡咯烷酮羧 酸钠、吡咯烷酮羧酸钠甲硅烷醇、聚谷氨酸钠、可溶性胶原、山梨糖醇、蔗糖、茶乳酸盐、茶 - 吡咯烷酮羧酸、海藻糖、trilactin、脲、木糖醇、玉蜀黍、吡咯烷酮羧酸锌、及其组合。

[0048] 生物相容性添加剂和 / 或治疗添加剂

[0049] 取决于本发明的亲水性压敏粘合剂组合物的应用，可在组合物中包括多种其它的生物相容性材料和 / 或治疗材料。

[0050] 本发明的亲水性压敏粘合剂组合物还可以用于将其它药物递送到皮肤或递送通

过皮肤，如局部或透皮给药系统。可在聚（N- 乙烯基内酰胺）经过辐照交联之后将药物或其它活性成分与粘合剂组合物配合，以使药物或活性成分与足以使聚（N- 乙烯基内酰胺）交联的剂量的电离辐照的任何可能的有害相互作用最小化。

[0051] 亲水性压敏粘合剂组合物还可以用于治疗性皮肤覆盖物（skincoverings）如伤口闭合材料、胶带等。对于皮肤覆盖物应用，可向本发明的组合物加入除草药之外的其它生物学活性材料。这种其它生物学活性材料的非限制性例子包括在希望降低细菌水平以使感染危险最小化或治疗患者皮肤或皮肤伤口的感染影响时的广谱抗菌药。广谱抗菌药在美国专利 4,310,509 中公开。

[0052] 可以向组合物加入其它生物相容性材料和 / 或治疗材料如缓冲组合物 pH 的化合物，以提供用于敏感哺乳动物皮组织上的无刺激性的 pH 或另外使抗菌活性最大化。同样，当用于局部或透皮递送的药物或其它活性剂需要时，可向组合物加入渗透增强剂或赋形剂。

[0053] 聚（N- 乙烯基内酰胺）的辐照交联

[0054] 任何固体形式的聚（N- 乙烯基内酰胺）经过来自高能电源的电离辐照。电离辐照的非限制性例子包括 α、β、γ、电子束和 X 射线辐照。在这些电离辐照来源中，优选电子束辐照和 γ 辐照。电子束辐照来源 为市售的，包括 Energy Sciences Inc. Model CB-150 ElectrocurtainElectron Beam Processor。γ 辐照来源购自 Atomic Energy of Canada, Inc.，其使用钴 -60 高能电源。

[0055] 电离辐照剂量以兆拉德（mRad）或千戈瑞（kGy）计量。电离辐照的剂量可以为所需电离辐照水平的单剂量、或累积到所需电离辐照水平的多剂量。累积的电离辐照剂量可为约 25kGys 到约 400kGys，优选为约 25kGys 到约 200kGys。优选地，当电离辐照的累积剂量超过 100kGys（10mRads）时，电离辐照可以实现所需的聚（N- 乙烯基内酰胺）交联水平。

[0056] 可以在其中控制温度、气氛、和其它反应参数的盒子或容器中用电离辐照照射固体形式的聚（N- 乙烯基内酰胺）。辐照本发明的聚（N- 乙烯基内酰胺）的一个方法如美国专利 5,409,966 中所描述的。取决于对辐照条件的控制，聚（N- 乙烯基内酰胺）可以进行分批辐照或连续辐照。

[0057] 制备含草药的亲水性粘合剂组合物的方法

[0058] 制备本发明的压敏粘合剂组合物的方法包括在溶剂中将交联的聚（N- 乙烯基内酰胺）与溶胀剂和改性聚合物以及草药混合，所述溶剂可在环境温度或环境温度以上略有挥发性。通常，溶胀剂、改性聚合物、和草药为基本上未受辐照的形式。适当的挥发性溶剂的例子包括水、乙醇、甲醇、和异丙醇。然后将一定量的所得悬浮液浇注在基材如剥离衬底或背衬材料的表面上然后储存。通过加热如使用微波能量、红外线能、或通过对流空气流动等蒸发挥发性溶剂，在基材上形成内聚性压敏粘合剂组合物。经常，蒸发步骤使用加热到约 65 的干燥箱。可选择性地将产品剥离衬底层压在组合物的裸露表面上以保护其免受污染。

[0059] 在某些实施方案中，可对基材的表面施加粘合剂组合物的涂层。适当的湿涂层厚度可为约 0.125mm 到约 1.25mm，使得在溶剂蒸发之 后得到约 0.05mm 到约 0.38mm 的干涂层厚度。这种涂层可施用于任何类型的基材表面，担当基材的粘合剂层和为粘合剂组合物提供低轮廓（profile）。

[0060] 制备本发明的组合物的方法可为分批加工或连续生产线加工。如果是通过连续

加工制备的，可将衬里的层压材料、内聚性压敏粘合剂组合物范围、和基材卷在辊上用于成批包装和进一步进行加工，或者可以使用本领域技术人员已知的冲模将其切割为单独的单元。

[0061] 草药的透皮递送

[0062] 本发明的粘合剂组合物已经证明了与多种草药的相容性、有效溶解草药成分、同时保持粘合性强度和内聚性强度。存在于粘合剂组合物中的改性聚合物提供比单独由粘合剂聚合物形成的水凝胶更大的内聚性，特别是用于草样、颗粒或粉末连贯性 (consistency) 的草药成分 . 另外，草药成分在溶胀剂中的溶出度可以降低产生相同效果所需的草药成分的量。因此，降低的草药成分水平可以提供在粘合剂组合物中使用更小的体积，而效果没有任何相应的降低。选择性地，可以不减少草药成分的量而实现更高的效果。

[0063] 在本发明的实施方案中，粘合剂组合物包括交联的聚 N- 乙烯基吡咯烷酮、羟丙基瓜尔胶改性聚合物、作为溶胀剂的甘油、水，和草药。粘合剂组合物中高水平的甘油提供用作草药的多种类型亲水性草药成分的有效溶解。这种在粘合剂中增加的溶解能力使得可结合增加量的草药成分负载。

[0064] 溶出度研究

[0065] 表 1 表示草药成分 (购自 Chee Zheng Tibetan Medicine Group, Tibet, China) 在不同比例的甘油与水中的溶出度。将 0.1g 草药加入到 10mL 的甘油 / 水中。将混合物摇动 8 小时。用 Agilent 1100 液相色谱仪 (Agilenttechnologies, Wilmington, DE) 对溶液进行分析。使用 HPLC 分析得到 的峰，计算溶出度比，其为在水中的溶出度除以在甘油 / 水混合物中的溶出度。

表1. 草药溶出度

水/甘油中的甘油分数	溶出度比
0.00	1.00
0.10	1.29
0.20	1.95
0.30	2.41
0.40	3.17
0.50	4.20
0.60	5.04
0.70	5.08
0.80	4.74
0.90	4.44

[0066] 结果表明甘油或乙二醇化合物或低聚物的存在增加草药的溶出度，特别是当以高水平加入到粘合剂组合物中时。

[0067] 随着溶出度增加，草药活性成分被更有效地提取并表现出更好的从递送装置的释放能力。草药在甘油中的草药释放活性在图 3-5 中表示并在以下实施例中讨论。粘合剂组合物的增加的释放能力使得可开发具有更低轮廓的含草药的递送装置或敷料，用于减小体积、增加透气性和佩带舒适度。

[0068] 当加入改性聚合物时，改性聚合物有助于保持粘合剂组合物的内聚性。草药成分的加入通常降低基于药草的物理特性和量的内聚性。使用改性聚合物，在将草药成分加入到粘合剂组合物中时可以保持水凝胶的内聚性而对粘合剂只有最小影响。

[0069] 有多种草药可用于本发明中，其包括但不限于 Astragdi Radix、Atractylodis rhixoma、Ledebourellae Radix、Preparata RehimanniaeRadix、Comi Fructus、山药 (Dioscoreae Rhizoma)、泽泻 (AlismatisRhizoma)、牡丹皮 (Moutan Radicis Cortex)、伏苓 (Hoelen)、地黄 (Rehmanniae Radix)、Dioscoreae rhizomma、枸杞子 (Lycii Fructus)、山茱萸 (Corni Fructus)、Cyanthulae Radix、菟丝子 (Cuscutae Semen)、鹿茸胶 (Cornu cervi Colla)、龟板胶 (Plastrum Testudinis Colla)、SargassoThallus、鼠尾草 (salvia)、草乌 (wild aconite root)、乳香 (frankincense)、没药 (myrrh)、马钱子 (nux vomica)、肉桂 (cassia)、tenuifolia、防风属 (ledebouriella)、北五加皮 (Chinese silkvine root bark)、骨碎补 (drynariarhizome)、白芷 (dahurian angelica root)、resurrection lily rhizome、姜 (ginger)、苍术 (atractylodes rhizome)、和美国专利 6,004,969 中列举的其它药草。草药的更详尽的目录在 Chinese Herbal Medicine-MateriaMedica，(修正版，1993) 和 The Pharmacology of Chinese Herbs，(第 2 版，1999) 中提供。在大多数实施方案中，草药以最多 60 体积％的量存在于本发明中。在具体的实施方案中，草药成分的加入量以组合物总重量计为 5 到 30 重量％。

[0070] 图 1 表示医用敷料 10 的顶视图，其具有背衬材料 12、涂在背衬材料 12 上的本发明的压敏粘合剂组合物层 14。直到使用之前通常通过剥离衬底保护医用敷料 10，并且选择性地另外包括载体递送系统。虽然粘合剂组合物 14 位于敷料 10 的中心，其可以为任何适当的形状和 / 或可以随意地偏心位于敷料 10 上。另外，粘合剂组合物 14 可覆盖背衬材料 12 的表面。

[0071] 适合用于本发明中的敷料构造在美国专利 6,436,432(Heinecke 等人)、6,264,976(Heinecke 等人)、5,976,117(Dunshee 等人)、和 US2003/0007999(Blatchford 等人) 中公开。

[0072] 粘合剂层 14 可涂布在选自用作医用胶带、敷料、绷带等的具有高 的水蒸气传输率的几种背衬材料中任一种的背衬材料层 12 上。适当的背衬材料包括在美国专利 3,645,835 和 4,595,001 中公开的那些。市售的作为可挤出型聚合物的多种膜的其它例子包括购自 Wilmington，Del. 的 E.I.DuPont de Nemours and Company 的“Hytrel™ 4056”和“Hytrel™ 3548”商标的聚酯弹性体、购自 Cleveland，Ohio 的 B.F.Goodrich 的“Estane”商标的聚氨酯、或购自 Malden，Mass 的 K.J.Quinn & Co. 的“Q-thane”商标的聚氨酯。

[0073] 图 2 描述在置于人皮肤上之前的敷料 10 的具体实施方案的侧视图。将粘合剂组合物 12 置于相对于组合物 12 为轻质和挠性的共形性背衬 14 上。在大多数实施方案中，在沿背衬 14 的一个主表面 18 上提供第二压敏粘合剂 (PSA)16，在背衬 14 的另一个主表面 22 上提供低粘性涂层 (低附着背涂层或 LAB)20。

[0074] 主表面 18 有时称为背衬 14 的“底面”或“第一主表面”，主表面 22 有时称为背衬 14 的“顶面”或“第二主表面”。剥离衬底 24 与背衬 14 底面 18 上的 PSA 16 的裸露表面连接。在消费者准备使用敷料 10 之前，剥离衬底 24 覆盖 PSA 16 和粘合剂组合物 12。剥离衬底 24 可为单片或多片的剥离衬底，并且可为包含敷料的包装（未表示）的一部分或层压到包含敷料的包装上，或只是与敷料 10 一起密封在包装内。

[0075] 敷料 10 有时称为“岛状敷料”，因为背衬 14 基本上延伸超过粘合剂组合物 12，通常超过粘合剂组合物 12 的整个外周。托架 26 在低粘性涂层 20 上方连接于背衬 14 的顶面 22。托架 26 基本上沿背衬 14 的整个外周延伸并形成窗口 28，露出一部分覆盖粘合剂组合物 12 的背衬 14，背衬 14 夹在框架 26 和粘合剂组合物 12 之间。

[0076] 通常，通过在涂布到背衬材料 14 之前将草药 25 加入到基本上未受辐照的溶胀剂或组合物中而使草药 25 包含在层 12 中。选择性地，可使用层 12 作为美国专利 4,931,282(Asmus 等人）的可添塞的密封胶 (caulkable sealant)。

[0077] 本发明的亲水性压敏粘合剂组合物可作为分散在连续的压敏粘合剂基质中的不连续的胶粒使用，以形成用于医疗应用中的两相复合材料，如未决的共同转让的 US 07/458,246 中所述的。

[0078] 可以通过多种方法将粘合剂层 34 涂布在背衬层 32 上，包括直接涂布法、层压法和热层压法。然后可使用直接涂布法、层压法、和热层压法施用剥离衬底 36。

[0079] 层压和热层压的方法涉及分别在粘合剂层 12 到背衬材料层 14 上施加压力、或加热和压力。热层压的温度为约 50 到约 250，用于层压和热层压的压力可为 0.1Kg/cm^2 到约 50Kg/cm^2。

[0080] 在使用时，除去剥离衬底 24 并将粘合剂组合物 12 作为医用胶带、伤口敷料、一般药用绷带、或其他具有吸收水蒸气性质的医疗装置的一部分施用于患者的皮肤。在放置在患者身上之后，可以除去托架 26。

[0081] 使用本发明的亲水性压敏粘合剂组合物并选择性地在其中包含抗菌剂和其它生物活性剂的其它医用皮肤覆盖物可用于治疗皮肤伤口或创伤以避免感染的可能性。生物活性剂可为本领域技术人员已知的和批准用于通过患者的皮肤局部递送或透皮递送或离子电渗 (iontophoretically) 递送的任何治疗活性物质。用于透皮递送装置的治疗剂的非限制性例子为用于局部或透皮应用的任何活性药物或那些药物的盐、或用于促进创伤愈合的生长因子。确定作为药物或药理学活性剂的其它治疗剂在美国专利 4,849,224 和 4,855,294、和 PCT 专利公开 WO 89/07951 中公开。

[0082] 赋形剂或渗透增强剂同样是本领域技术人员已知的。渗透增强剂的非限制性例子包括乙醇、月桂酸甲酯、油酸、十四烷酸异丙酯、和 甘油单月桂酸酯。本领域技术人员已知的其它渗透增强剂在美国专利 4,849,224 和 4,855,294、和 PCT 专利公开 WO 89/07951 中公开。

[0083] 在以下实施例中对本发明进行进一步的说明。除非另外说明，所有的数字以重量百分比计。

[0084] 实施例

[0085] 术语汇编

名称（缩写）	化学说明	来源,地址
XPVP	γ 交联的 K-90D 聚乙烯基吡咯烷 酮	3M, St. Paul, MN （或美国专利 5,409,966)
Natrosol Plus Cetyl hydroxyethylcellulose	疏水改性的羟乙基纤维素	Hercules, Inc. Wilmington, DE
Merquat 2200 Polyquaternium-7	50%二甲基二烯丙基氯化铵和 50% 丙烯酰胺的共聚物	Calgon Corp., Pittsburgh, PA
Ucare LK Polyquaternium-10	与三甲基铵取代的环氧化物反应的 羟乙基纤维素	Amerchol Corp. Edison, NJ
Jaguar HP-120	羟丙基瓜尔胶 (HPG)	Rhodia, Cranbury, NJ
甘油	1,2,3- 丙三醇	Dow Chemical Co., Midland, Michigan
Huo Luo Xiao Lin Wan	成分：当归根 (angelica sinensis root)、丹参根 (Salvia miltlorrhiza root)，乳香树脂 (Boswellia carterii resin)、没药树脂 (commiphora myrrha resin)	May Way Co. Oakland, CA
玉屏风散 (Yu Ping Feng San(YPFS))	草药成分：Astragdi Radix、 Atractylodis rhixoma、Ledebourellae Radix	Ming Tong Tong Co., Taichung, Taiwan
Rhmannia Six Formula	成 分：Preparata Rehimanniae Radix、Comi Fructus、山 药 (Dioscoreae Rhizoma)、泽泻 (Alismatis Rhizoma)、牡丹皮 (Moutan Radicis Cortex)、伏苓 (Hoelen)	Ming Tong Tong Co., Taichung, Taiwan
Zuo Gui Wan	成 分：地 黄 (Rehmanniae Radix)、 Dioscorea rhizomma、枸 杞 子 (Lycii Fructus)、山茱萸 (Corni Fructus)、 Cyanthulae Radix、菟丝子 (Cuscutae Semen)、鹿茸胶 (Cornu cervi Colla)、龟板胶 (Plastrum Testudinis Colla)	Ming Tong Tong Co., Taichung, Taiwan

[0086]

Tang-kuei & Evodia combination	成分：吴茱萸 (Evodiae Fructus)、 当归 (Angelicae Sinensis Radix)、 川芎 (Ligustici Wallichii Rhizoma)、白芍 (Radix Paeoniae Alba)、Geneseng Radix、桂枝 (Ramulus Cinnamomi)、驴皮胶 (Asini Gelatinum)、牡丹皮 (Moutan Radicis Cortex)、甘草 (Radix Glycyrrhizae)、Zingiberis Rhixoma、半夏 (Pinelliae Tuber)、Ophiopogonis Tuber	Ming Tong Tong Co., Taichung, Taiwan
海藻	Sargasso Thallus	Ming Tong Tong Co., Taichung, Taiwan
Dan Seng	Salvia miltlorrhiza root	Bio Essence Corporation, Richmond, CA
Yun-Nan Bai-Yiao(BY)	胶状的草药混合物	Yun-Nan Bai-Yiao(BY) Group Co., LTD, Yun-Nan, China
Yun-Nan Bai-Yiao 膏剂	商用品牌的膏剂	Yun-Nan Bai-Yiao(BY) Group Co., LTD, Yun-Nan, China
奇 正 (Chee Zheng(CZ))	西藏草药的干细粉末	Chee Zheng Tibetan Medicine Group, Tibet, China

[0087] 实施例 1-6

[0088] 使用表 1 中所示的组分和量制备草药 - 水凝胶组合物。通过将 CZ 草药粉末（实施例 2-4）或 BY 草药（实施例 5-6）与去离子水预混合制备实施例 2-6。称重另一种组分并在室温下在容器中混合直到形成均匀的糊剂。以同样的方法制备实施例 1，但是没有草药组分。将糊剂倾倒在 0.5mm 校准厚度的两个剥离衬底上并按压约 5 分钟。

表 1

实施例编号	聚合物			甘油	草药		水
	类型	分子量	量 (重量%)	量 (重量%)	类型	量 (重量%)	量 (重量%)
1	XPVP		32	58		0	10
2	XPVP		32	54	CZ	5	9
3	XPVP		32	32	CZ	5	31
4	XPVP		32	13	CZ	5	50
5	XPVP		32	54	BY	5	9
6	XPVP		30	51	BY	10	9

[0089] 使用 TA-XT2i Texture Analyzer（购自 Texture TechnologiesCorp.，Scarsdale，New York）评价实施例 1-6 的机械性质。在室温下以压缩模式使用 TA57R（直径＝ 10mm）不锈钢探针。测量压力和拉力并以克为单位记录。结果如表 2 中所示。

表 2

实施例编号	压力(g)	拉力(g)	主观观察结果
1	12	39	弹性的粘性凝胶
2	27	93	弹性的粘性凝胶
3	15	77	弹性的粘性凝胶
4	11	42	弹性的粘性凝胶
5	不可用	不可用	弹性的粘性凝胶
6	不可用	不可用	弹性的粘性凝胶

[0090] 使用 Agilent 1100 液相色谱仪（Agilent technologies，Wilmington，DE）评价草药的释放曲线。分析使用乙腈 / 水流动相在 Zorbax cyano 柱（150×4.6mm ID）上进行反相分离。ACN 梯度为在 1mL/min 的流速下在 40 分钟内从 5 到 65%。检测为 50μL。使用在约 25 分钟保留时间出现的峰计算 CZ 草药的释放。使用在约 16 分钟出现的峰面积计算 BY 草药的释放。

[0091] 将 0.4g 材料浸在广口瓶中的水中。将广口瓶置于振荡器上。在不同的时间间隔使用 Agilent 1100 液相色谱仪（Agilenttechnologies，Wilmington，DE）分析水溶液。分

析使用乙腈 / 水流动相在 Zorbax cyano 柱 (150×4.6mm ID) 上进行反相分离。ACN 梯度为在 1mL/min 的流速下在 40 分钟内从 5 到 65%。检测为 50μL。使用在约 25 分钟保留时间出现的峰计算 CZ 草药的释放。使用在约 16 分钟出现的峰面积计算 BY 草药的释放。

[0092] 图 3 和 4 表示本发明的粘合剂组合物的 CZ 和 BY 草药的释放曲线。在 0.5-1.0 小时之后释放曲线变成平台，表明草药成分相对迅速地从水凝胶组合物释放。同样，在草药成分和粘合剂组合物之间没有显著的相互影响或相互作用。

[0093] 比较例 7

[0094] 比较例 A 为商用品牌的膏剂 -Yun-Nan Bai-Yiao(BY) 膏剂，购自 Yun-Nan Bai-Yiao Group Co.，LTD，Yun-Nan，China。膏剂由与 10%草药成分混合的橡胶系压敏粘合剂组成。如实施例 1-6 所述计算比较例 7 的草药释放曲线。图 4 表示亲水性草药从实施例 5 和 6 的亲水凝胶粘合剂中和比较例 7 的疏水性粘合剂中释放的比较。

[0095] 实施例 5 和 6 在约 4 小时达到 40-45%的总草药释放的峰，而比较例 7 在 8 小时之后只达到总计草药释放的 2%。结果表明实施例 5 和 6 的亲水凝胶或粘合剂为比比较例 7 的疏水性粘合剂更好的贮存器并给出更好的亲水性草药的草药释放。

[0096] 实施例 8-11

[0097] 使用表 3 中所示的组分和量制备草药组合物。通过将 YPFS 草药粉末与甘油和去离子水预混合制备实施例 8-11。将聚合物材料加入装备有 HV 桨叶的 Ross 双桨混合机并在真空下搅拌 5 分钟。将草药溶液引入到混合机中，并在真空下搅拌混合物 15 分钟。将糊剂倾倒在两个剥离衬底之间并使用 0.5mm 的校准厚度的压机压缩 3 分钟。

表3

实施例编号	XPVP量(份)	甘油量(份)	HPG量(份)	YPFS量(份)	水量(份)
8	30	59.5	0	5	10.5
9	25	59.5	5	5	10.5
10	20	59.5	10	5	10.5
11	15	59.5	15	5	10.5

[0098] 评价草药组合物的粘合性性质。使用 Thwing-Albert EJA-MaterialTester(购自 Twang-Albert Co.，Philadelphia，Pennsylvania) 进行剥离粘合力和 T- 剥离试验。对于剥离粘合力试验，将水凝胶切成 2.54cm×5.08cm 的条并使用 2kg 的辊用手将其层压在铝箔之间。在 24 小时的停留时间之后将条剥离。

[0099] 对于 T- 剥离试验，首先将水凝胶条层压在两个纸纱布 (paperscrim) 之间。然后在纸纱布的背面层压胶纸带。18 小时之后，使用 12in/min 或 30.48cm/min 的 Crosshead 速度测试样品。表 4 中报告的结果表示为 g/2.54cm。

表4		
实施例编号	T-剥离强度 (g/2.54 cm)	剥离粘着力 (g/2.54 cm)
8	1166	946[1]
9	1420	980
10	1690	880
11	2339	76

[0100] [1] 粘合破坏是因为内聚破坏。

[0101] 表 4 中的结果表明增加第二改性聚合物 HPG 的水平降低剥离粘合力，但是显著地增加粘合剂组合物的内聚强度。

[0102] 实施例 12

[0103] 分析实施例 10 的材料的草药释放活性。使用 Agilent 1100 液相色谱仪 (Agilent technologies,Wilmington,DE) 评价草药的释放曲线。分析使用乙腈 / 水流动相在 Zorbax cyano 柱 (150×4.6mm ID) 上进行反相分离。ACN 梯度为在 1mL/min 的流速下在 40 分钟内从 5 到 65%。检测为 50μL。使用在 5.7、6.3、6.7、6.9 和 13 分钟的峰。结果表明草药 组分容易地释放，如图 5 所示。同样，草药成分和具有改性聚合物的粘合剂组合物之间没有显著的相互影响或相互作用。

[0104] 实施例 13-15

[0105] 使用表 5 中所示的组分和量制备草药 - 水凝胶组合物。通过将 BY 草药与去离子水预混合制备实施例 13-15。称重其他组分并在室温下在容器中混合直到形成均匀的糊剂。将糊剂倾倒在校准厚度为 0.5mm 的两个剥离衬底之间并压缩约 5 分钟。

表5							
实施例编号	聚合物			甘油	草药		水
	类型	量 (重量%)	HPG量 (重量%)	量 (重量%)	类型	量 (重量%)	量 (重量%)
13	Merquat 2200	16	16	54	BY	5	9
14	Natrosol Plus	16	16	54	BY	5	9
15	Ucare LK	16	16	54	BY	5	9

[0106] 评价实施例 13-15 的机械性质。结果在表 6 中表示。

表 6

实施例编号	压力(g)	拉力(g)	主观观察结果
13	不可用	不可用	弹性的粘性凝胶
14	不可用	不可用	弹性的较小粘性凝胶
15	不可用	不可用	弹性的较小粘性凝胶

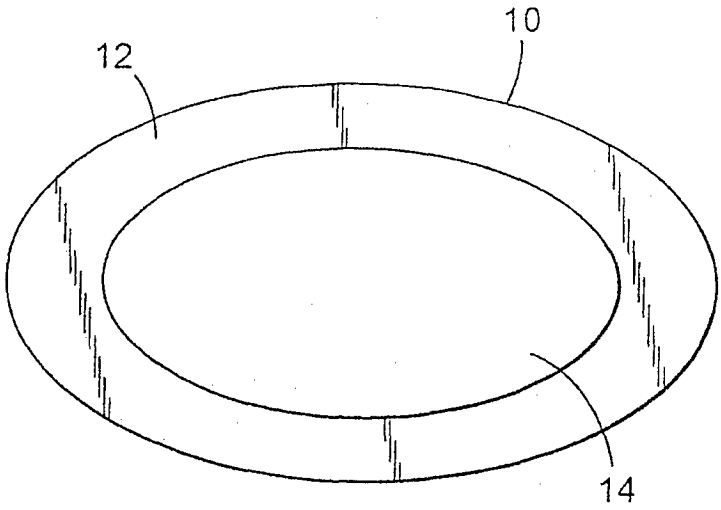

图 1

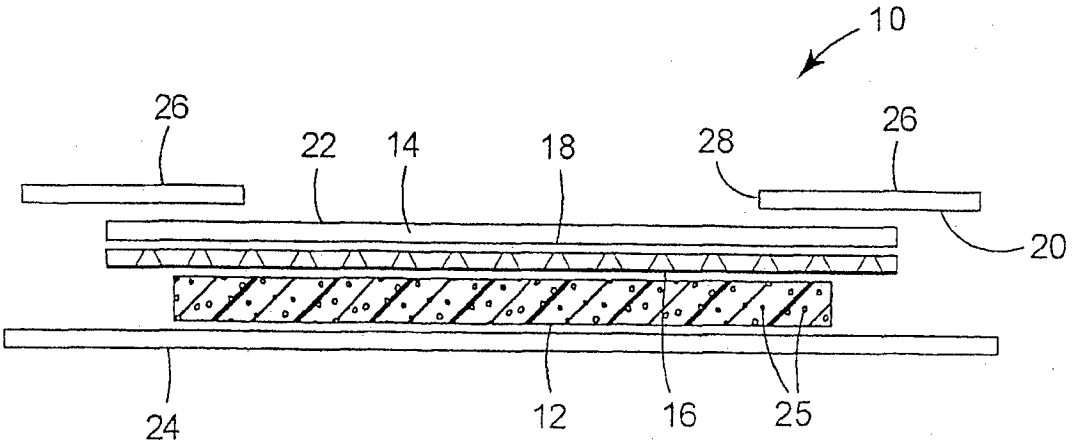

图 2

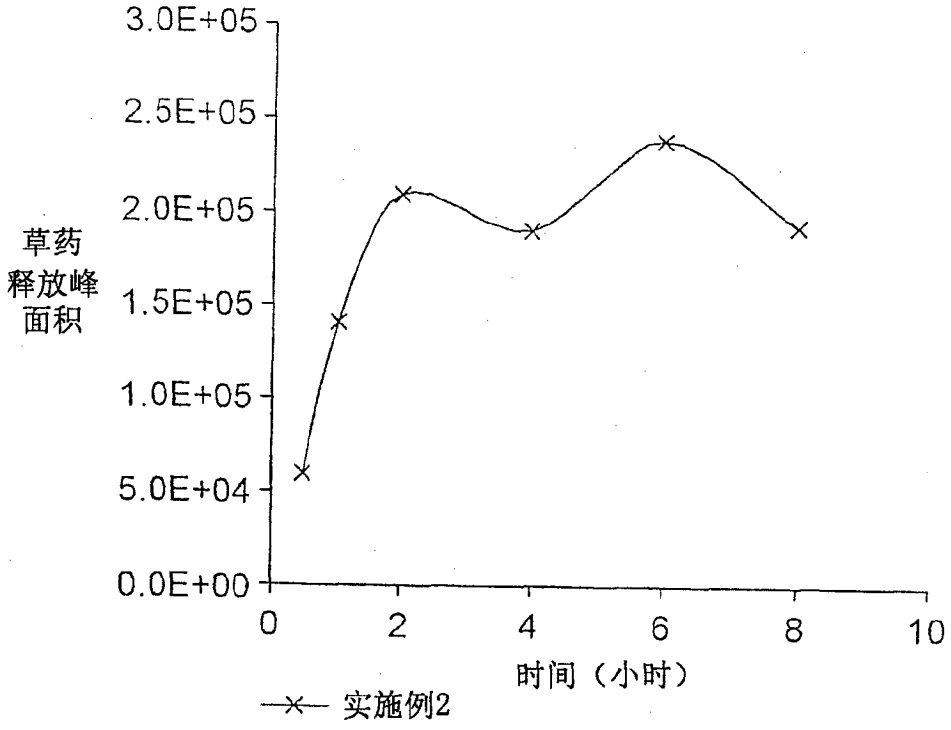
3.0E+05
2.5E+05
2.0E+05
1.5E+05
1.0E+05
5.0E+04
0.0E+00
草药
释放峰
面积
0
2
4
6
8
10
时间（小时）
实施例2

图3

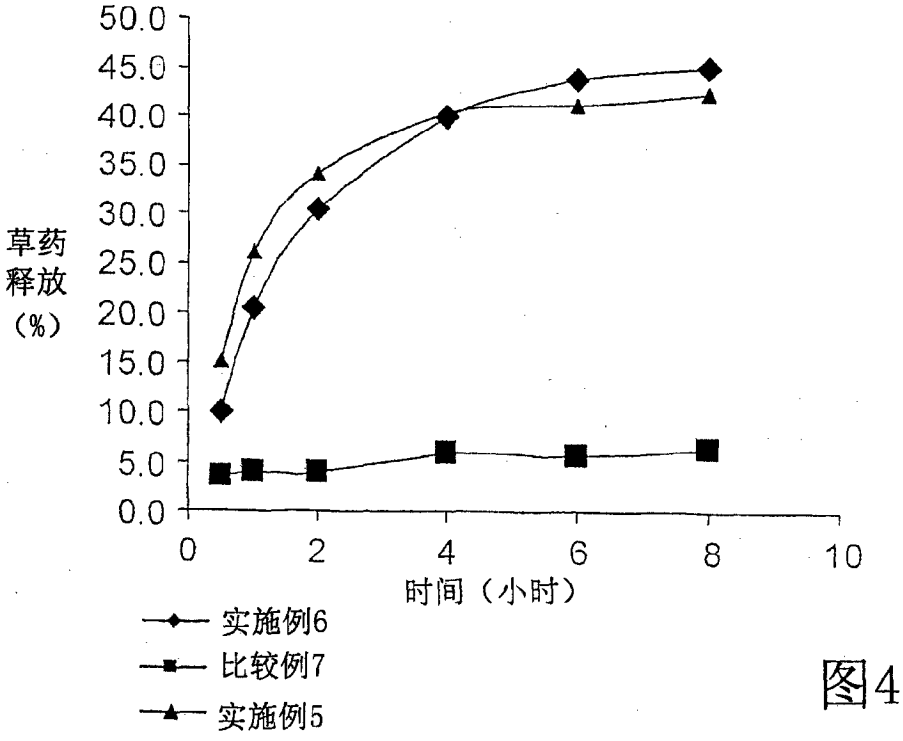
50.0
45.0
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
草药
释放
（%）
0
2
4
6
8
10
时间（小时）
实施例6
比较例7
实施例5

图4

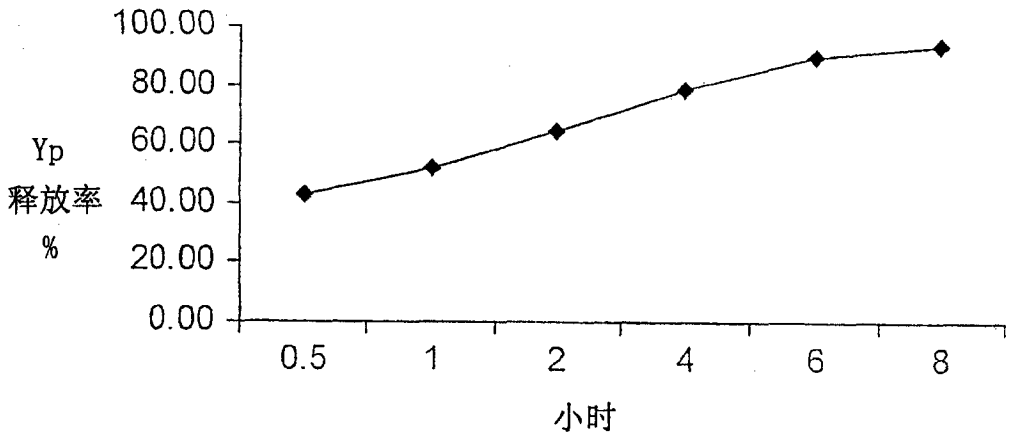

图 5