



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101194898 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 26

(21) 申请号 200710169340. 7

(22) 申请日 2007. 11. 22

(30) 优先权数据

2006-315751 2006. 11. 22 JP

(73) 专利权人 日东电工株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 岩男美宏 大久保胜之 冈田胜博

松冈贤介

(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 郇春艳 郭国清

(51) Int. Cl.

A61K 9/70(2006. 01)

(56) 对比文件

US 6139867 A, 2000. 10. 31, 说明书第 3 栏第 4-6 段、第 6 栏第 1-4 段、第 8 栏实施例 4.

US 6139867 A, 2000. 10. 31, 说明书第 3 栏第 4-6 段、第 6 栏第 1-4 段、第 8 栏实施例 4.

EP 0569862 A2, 1993. 11. 18, 说明书第 1 页最后一段到第 2 页第 1 段, 第 2 页第 7 段, 第 2 页最后一段到第 3 页第 1 段, 第 5 页第 7 段实施例 4.

审查员 封明艳

权利要求书 1 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

粘合剂制品

(57) 摘要

本发明提供一种粘合剂制品,其包含背衬和含药物并设置在所述背衬的至少一侧的压敏粘合剂层;其中所述背衬包括具有 0.5 至 6.0  $\mu\text{m}$  厚度的聚酯膜,和直接结合至所述膜的聚酯无纺布。所述压敏粘合剂层优选直接或间接地层压至所述背衬的所述无纺布侧。本发明的粘合剂制品足够柔韧从而顺应皮肤,并具有减小的皮肤刺激性和高的稳定性。

1. 一种粘合剂制品,包含:  
背衬;和  
压敏粘合剂层,该层包含药物,并被层压到所述背衬的至少一侧,  
其中所述背衬包含厚度为 0.5 至 6.0  $\mu\text{m}$  的聚酯膜,和不使用粘结剂而直接结合到所述膜上的聚酯无纺布,  
其中将在所述无纺布中的聚酯纤维直接结合至结合所述无纺布的所述聚酯膜的一部分,  
其中所述膜和所述无纺布彼此熔融结合。
2. 根据权利要求 1 的粘合剂制品,其中所述压敏粘合剂层直接或间接地被层压到所述背衬的所述无纺布侧。
3. 根据权利要求 1 的粘合剂制品,其中所述无纺布的基重为 5 至 40 $\text{g}/\text{m}^2$ 。
4. 根据权利要求 1 的粘合剂制品,其中所述药物在其分子中具有至少一个伯至叔胺。
5. 根据权利要求 1 的粘合剂制品,其中所述压敏粘合剂层被层压到所述背衬的所述膜侧。

## 粘合剂制品

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种包括背衬和压敏粘合剂层的粘合剂制品,其中该压敏粘合剂层包含药物,并被层压到所述背衬的至少一侧上。

[0002] 发明背景

[0003] 为了将药物经皮给药给身体,使用施用于皮肤表面的粘合剂制品。在粘合剂制品的发展过程中,因为应用的表面是皮肤表面,所以高度需要具有施用中的可操作性,顺应皮肤表面的运动(柔性),和不刺激皮肤的性能等。

[0004] 粘合剂制品进一步需要具有如下性能,例如整个压敏粘合剂层稳定性和药物本身在延长时期内的稳定性(储存稳定性),并且将压敏粘合剂层充分固着至所述背衬(固着作用)。

[0005] 日本专利 No. 2688778 公开了一种用于疾病治疗的粘合剂贴片,其包含:通过层压无纺布至由没有开口的膜构成的基体形成的背衬;层压在所述背衬的无纺布侧上、在常温下具有压敏粘合性能的含药物层。其中有这样的陈述,大意是说按如下获得背衬:将无纺布层压于膜上;将热熔粘合片/膜插在膜和无纺布之间,并使该层压物热粘合;或将无纺布层压在膜上,其之间插入粘合性粘结剂。其中有这样的陈述,大意是说该粘合剂贴片中,由于该无纺布,在常温下具有压敏粘合剂性能的含药物层表现出对所述背衬改善的固着。

[0006] 日本专利 No. 3081858 公开了一种粘合剂贴片,其包含:背衬,其通过将厚度 0.5 至 6  $\mu\text{m}$  的聚酯膜层压至基重 5 至 20 克/平方米的聚酯无纺布而得到;和层压在所述背衬的无纺布侧上的压敏粘合剂层。其中有这样的陈述,大意是说在层压聚酯膜至聚酯无纺布中,例如以指定干燥量将任何所需粘合剂施加至所述膜侧。其中有这样的陈述,大意是说该粘合剂贴片也改善了固着,如上述日本专利 No. 2688778 中公开的粘合剂贴片那样,而且该粘合剂贴片因背衬的构成而具有适度的自承重能力,并且在这方面具有优异的可操作性。

[0007] 然而,由于在这些粘合剂贴片的膜和无纺布之间插入了诸如粘合剂、热熔粘合片等的材料(下文统称为“粘结剂”),所以该贴片对皮肤的柔性或顺应性可由于粘结剂的刚性而受损。特别在使用薄膜作为其背衬的粘合剂贴片中这一趋势特别明显。此外,这些粘合剂贴片在皮肤上敷用时,由于粘结剂本身厚度而使背衬厚度增加,这令皮肤产生不舒服的触感(刚性触感)。此外,因为背衬具有增加的边缘厚度,其存在的可能是,在一些情况下,在敷用期间边缘对皮肤的接触可能刺激皮肤。

[0008] 此外还存在的可能是,一些药物可能与粘结剂反应,使粘结剂劣化,从而破坏所述膜与所述无纺布的结合,导致它们之间分离。还存在的一种担心是某些药物自身可能会发生劣化。因此,为了将如上所述粘合剂贴片应用于商业的粘合剂制品,必须对背衬结构、药物选择等作进一步研究。

[0009] 此外在生产粘合剂贴片中,在将包含有机溶剂的压敏粘合剂溶液直接施加至无纺布的步骤情形下,存在的可能性是,压敏粘合剂溶液中包含的有机溶剂可通过无纺布而使粘结剂劣化,从而破坏所述膜和所述无纺布之间的结合,并导致它们之间分离。为避免这一问题,例如,将含有有机溶液的粘合剂溶液施加至以其他方式制备的衬垫上,并干燥而形成

压敏粘合剂层,然后将所得层转移至背衬上。然而,该方法是不理想的,因为步骤很复杂,并需要单独制备产物中不需要的衬垫。因此,如上所述的粘合剂贴片,其选择步骤的自由度低,在这方面尚有改善余地。

[0010] 日本专利 No. 2939123 涉及一种压敏粘合剂片,其中描述到,可以将热塑性树脂的无纺布层压至背衬的一个侧上,该侧与含药物的粘合剂层相对。然而,该专利没有陈述如何层压所述无纺布。

[0011] 如上所述,目前还根本没有公开一种包括背衬的粘合剂制品,其中膜和无纺布直接相互结合。

[0012] 发明概述

[0013] 考虑到上述观点,本发明目的是提供一种足够柔韧从而顺应皮肤的粘合剂制品,其具有减小的皮肤刺激性,并具有高稳定性。因此,本发明涉及下列内容:

[0014] (1) 一种粘合剂制品,包含:

[0015] 背衬;和

[0016] 压敏粘合剂层,其包含药物,并布置在所述背衬的至少一侧,

[0017] 其中所述背衬包含厚度为 0.5 至 6.0  $\mu\text{m}$  的聚酯膜,和直接结合到所述膜上的聚酯无纺布。

[0018] (2) 根据 (1) 的粘合剂制品,其中所述压敏粘合剂层直接或间接地层压至所述背衬的所述无纺布侧。

[0019] (3) 根据 (1) 或 (2) 的粘合剂制品,其中所述无纺布中的聚酯纤维直接结合至结合所述无纺布的所述聚酯膜部分。

[0020] (4) 根据 (1) 至 (3) 任何一项的粘合剂制品,其中所述无纺布的基重为 5 至 40g/ $\text{m}^2$ 。

[0021] (5) 根据 (1) 至 (4) 任何一项的粘合剂制品,其中所述药物在其分子中具有至少一个伯至叔胺结构。

[0022] (6) 根据 (1) 至 (5) 任何一项的粘合剂制品,其中所述膜和所述无纺布相互熔融结合。

[0023] (7) 根据 (1) 至 (6) 任何一项的粘合剂制品,其中所述压敏粘合剂层层压在所述背衬的所述膜侧。

[0024] 根据本发明的粘合剂制品,所述背衬包括厚度 0.5 至 6.0  $\mu\text{m}$  的聚酯膜,和不使用粘结剂而直接结合至所述聚酯膜的聚酯无纺布。根据本发明的粘合剂制品,所述背衬中膜自身是较薄的,所述粘合剂制品并不总是受粘结剂刚性的影响。因此,本发明的粘合剂制品对皮肤表面运动具有满意的柔韧性和顺应性。

[0025] 除了膜自身的厚度较薄以外,本发明的粘合剂制品并不必需粘结剂,因而不存在该粘结剂的厚度。这使得该粘合剂制品的厚度较薄,并使该粘合剂制品更不易于对皮肤产生不舒服的触感(刚性触感)。此外,该粘合剂制品的优点在于,由于背衬边缘的厚度较薄,在敷用于皮肤的过程中因背衬边缘与皮肤的接触而产生的皮肤刺激性较低。

[0026] 在压敏粘合剂层层压至所述背衬的无纺布侧的情况下,所述压敏粘合剂层与背衬中无纺布的聚酯纤维缠绕。因此,压敏粘合剂层表现出优异的与背衬的固着。

[0027] 此外,在压敏粘合剂层层压至背衬的无纺布侧的情况下,根据本发明无需粘结剂

而将无纺布直接结合至所述膜,这可避免因药物与粘结剂的反应而导致的粘结剂劣化。这还可避免所述膜从无纺布的分离。同样地,还可避免由于药物与粘结剂的反应而导致的药物劣化。因此,各范围的药物实际均可适用于本发明的高价值的粘合剂制品,其中将压敏粘合剂层层压至所述背衬的无纺布侧,并且未使用粘结剂用于将无纺布结合至所述膜。

[0028] 此外,在压敏粘合剂层层压至所述背衬的无纺布侧的情况下,本发明未使用粘结剂的粘合剂制品可避免由于压敏粘合剂溶液中的有机溶剂穿过无纺布而导致的粘结剂劣化,因而可避免无纺布与所述膜之间的分离,即便在采用将含有机溶剂的压敏粘合剂溶液直接施加至无纺布的步骤时也如此。因此,在压敏粘合剂层层压至所述背衬的无纺布侧的情况下,本发明的粘合剂制品因步骤选择的高自由度而显得有利。

[0029] 此外,在压敏粘合剂层层压至所述背衬的无纺布侧的情况下,因为通过药物/粘结剂反应而导致粘结剂劣化、可归因于粘结剂的药物劣化、以及可归因于粘结剂劣化的无纺布/膜分离均可被抑制,从而使本发明的粘合剂制品具有优异稳定性。

[0030] 发明详述

[0031] 本发明的粘合剂制品包括背衬和压敏粘合剂层,所述压敏粘合剂层包含药物并层压在所述背衬的至少一侧上。所述背衬包括 0.5 至 6.0  $\mu\text{m}$  厚度的聚酯膜,和直接结合至所述膜的聚酯无纺布。本文中所述的术语“聚酯膜”、“聚酯无纺布”和“聚酯纤维”是指各自含有聚酯作为主成分的膜、无纺布和纤维。

[0032] 本发明中,聚酯膜的厚度应该是 0.5 至 6.0  $\mu\text{m}$ 。从减小由于背衬边缘导致的刺激这一观点来看,其厚度优选尽可能小。但考虑到实际使用,优选使用厚度约 1 至 5  $\mu\text{m}$  的超薄膜,特别是约 1.5 至 4.5  $\mu\text{m}$ 。当膜厚度小于 0.5  $\mu\text{m}$  时,该膜是不具有实用性的,因为难以通过层压该膜至下文描述的无纺布而产生本发明的背衬。当其厚度超出 6  $\mu\text{m}$  时,在敷用至皮肤表面的过程中,粘合剂制品因聚酯本身而产生刚性,并产生不舒服的触感(刚性触感)。

[0033] 用于本发明的聚酯无纺布由不规则布置的聚酯纤维构成。优选该布的原因是,它比其中聚酯纤维规则布置的纺织或针织聚酯布具有更高的表面不平整度,因此,当在无纺布侧形成压敏粘合剂层时,产生令人满意的固着。

[0034] 本发明中,聚酯无纺布的基重没有特别限定。然而,从减少敷用至皮肤表面的过程中可能产生的不舒服触感的观点来看,本发明中优选使用比通常使用的那些具有更小基重的聚酯无纺布。该基重优选是 5 至 40 克/平方米,更优选 5 至 25 克/平方米,更加优选 5 至 20 克/平方米,最优选 8 至 20 克/平方米。

[0035] 当所述基重小于 5 克/平方米时,存在层压至所述背衬的无纺布侧的压敏粘合剂层没有表现出充分改善的与背衬固着的情况。当其基重超出 40 克/平方米时,在敷用至皮肤过程中,存在由于该无纺布而导致粘合剂制品产生不舒服触感的情况。

[0036] 顺便说一下,在如传统产品中将无纺布通过粘结剂而结合至所述膜的情况下,具有减小的基重并且自身具有减小厚度的无纺布可以用于例如改善粘合剂制品柔韧性和皮肤顺应性的目的。然而,可能出现下列问题。在这种情况下,施加至所述膜的粘结剂穿过无纺布并到达与膜侧相对的无纺布侧。当将其中层压无纺布和膜的背衬绕成卷时,粘结剂可能沾污膜侧。

[0037] 如本发明中那样,通过不使用粘结剂而将所述膜直接结合至无纺布,可解决上述问题。因此,当无纺布具有小的基重时,本发明是特别有利的。术语“不使用粘结剂”,“

无需粘结剂”，“不存在粘结剂”，或“没有粘结剂”或类似表达，在此处所指的情况包括粘合剂制品基本上没有粘结剂的情况，即存在微量粘合剂的情况，只要它没有减小本发明效果。

[0038] 用于形成聚酯膜和聚酯无纺布的聚酯没有特别限定。其实例包括聚（对苯二甲酸乙二酯）、聚（对苯二甲酸丁二酯）、聚（萘二甲酸乙二酯）和聚（萘二甲酸丁二酯）。考虑到用于活体的安全性（无毒性）、实际使用的适用性和通用性等，优选使用主要是由聚（对苯二甲酸乙二酯）构成的聚酯。

[0039] 例如，可以使用对苯二甲酸乙二酯均聚物，包含对苯二甲酸乙二酯单元作为主要单元并进一步包含其它酯单元的共聚物，对苯二甲酸乙二酯均聚物和包含其它酯单元的聚合物的混合物等。

[0040] 在产生该共聚物或混合物过程中，在形成其它酯单元过程中，例如可以使用下列二羧酸成分和二醇成分。可用的二羧酸成分包括芳香族二羧酸，例如间苯二甲酸、联苯二羧酸、（二苯醚）二羧酸、（二苯砜）二羧酸和萘二羧酸和脂肪族二羧酸，例如己二酸和癸二酸。可用的二醇成分包括烷撑二醇例如丙二醇、丁二醇和己二醇，芳香族二醇例如氢醌、间苯二酚和双酚 A，脂肪族二醇例如双（羟基乙氧基苯基）砜和双（羟基乙氧基苯基）丙烷和二乙二醇。

[0041] 膜材料和无纺布材料可以具有相同种类或不同种类，只要它们是聚酯。考虑到增强膜和无纺布之间的相容性，从而促进其直接结合，优选二者材料应该是相同种类的。术语“相同种类”在此处是指使用相同的单体。该聚酯即使聚合度不同也具有“相同种类”。

[0042] 本发明中，必要的是无纺布和膜应该直接相互结合。术语“直接结合”在此处是指膜和无纺布在其之间的至少一部分接触界面中相互结合，而不使用例如粘结剂的组分插入其之间。用于将无纺布直接结合至膜的技术没有特别限定。例如，通过热、溶剂等手段，在膜和无纺布之间的至少一部分接触界面中将所述膜热熔结合至无纺布，可实现所述结合。考虑到免于处理有机溶剂的风险和便利，优选热熔合。

[0043] 基于下列标准判断无纺布和膜是否直接相互结合。即，当通过仪器分析等检查到背衬中膜和无纺布之间的至少一部分接触部分，并且除了膜和无纺布检测不到其它成分时，可以断定无纺布和膜直接相互结合。

[0044] 顺便说一下，将聚酯膜直接结合至聚酯无纺布预计产生改善背衬透明性的效果。由此可认为，无纺布中聚酯纤维部分熔融导致无纺布中纤维表面积减小，从而减小光散射。该情况下，作为改善背衬透明性的结果，还可预期在生产粘合剂制品期间，促进粘合剂制品中夹杂物的检测效果。

[0045] 本发明中，无纺布中聚酯纤维可优选直接结合至结合无纺布的聚酯膜的一部分。即当将其中聚酯纤维结合至所述膜的无纺布结合部分投射在所述膜表面上时，则在将所述无纺布投射在所述膜表面上的情况下，所述结合部分的投射区域可以是在膜表面上投射的无纺布区域的一部分。

[0046] 在无纺布中聚酯纤维直接结合至结合无纺布的一部分聚酯膜的情况下，一定比例的无纺布聚酯纤维没有结合至膜，因此能够在某种程度上自由地移动。该背衬比其中无纺布通过粘结剂结合至膜的背衬更柔韧。对其中无纺布通过粘结剂结合（粘附）至膜的背

衬,其柔韧性差被认为可归因于粘结剂的性能,粘附期间粘结剂具有流动性,因此无纺布粘附至膜期间,所述粘结剂差不多扩散到在无纺布和粘结剂之间的整个接触界面上。对于其中无纺布经过粘结剂结合(粘附)至膜的背衬,其所处状态是,无纺布中的聚酯纤维经过粘结剂而结合至基本上全部无纺布区域内的聚酯膜。可认为该背衬因此具有更小的相对于膜自由移动的无纺布聚酯纤维比例,因此具有较差柔韧性。

[0047] 根据该观点,无纺布的聚酯纤维和所述膜之间的结合比例 $[100 \times (\text{在将结合部分投射在膜表面上的情况下,无纺布聚酯纤维和所述膜之间的结合部分在膜表面上投射的面积}) / (\text{在将无纺布投射在膜表面上的情况下,在膜表面上投射的无纺布面积})]$ 优选为10至80%,更优选20至70%。当其比例低于10%时,恐怕膜和无纺布之间的结合强度可能不足。当其比例超出80%时,则在皮肤上敷用期间,存在背衬产生刚性触感的可能。

[0048] 无纺布聚酯纤维和膜之间的结合部分投射到膜表面上的面积为以下列方式测量的值。在用光学显微镜或电子显微镜检查无纺布侧难以观察熔合到膜的无纺布纤维的情况下,进行下列操作。用商业的压敏粘合剂带或通过拾取将结合到所述膜的无纺布强迫剥离,并用光学显微镜或电子显微镜检查膜上留下的结合痕迹。经过图像分析,通过二值化计算结合痕迹的面积。或者,在用光学显微镜或电子显微镜检查无纺布侧可观察到无纺布纤维结合到所述膜的情况下,经过图像分析,通过二值化计算被结合的无纺布纤维部分所占据的面积。

[0049] 本发明一个实施方式中,所述压敏粘合剂层直接或间接地层压在所述背衬的无纺布侧。该实施方式中,所述压敏粘合剂层表现出令人满意的与背衬的固着,如在上文中所简述。该实施方式具有优点例如,因为通过药物/粘结剂反应而导致的粘结剂劣化、可归因于粘结剂的药物劣化、和可归因于粘结剂的无纺布/膜分离均可被有效抑制,从而使该粘合剂制品具有优异的稳定性。

[0050] 术语“直接层压”在此处是指压敏粘合剂层层压至无纺布侧,而压敏粘合剂层和无纺布之间没有插入组分。术语“间接层压”是指通过在压敏粘合剂层和无纺布之间插入的组分,例如经过某种层例如底涂层,从而将压敏粘合剂层层压至无纺布侧。底涂层优选为增强压敏粘合剂层和无纺布之间固着的层。

[0051] 增强压敏粘合剂层和无纺布之间固着的层实例,包括含乙撑亚胺改性的丙烯酸聚合物的层和包含聚乙烯亚胺的层。优选这类层的原因是,它们产生令人满意的固着性能。其原因推测为如下。包含乙撑亚胺改性的丙烯酸聚合物或聚乙烯亚胺的层中活性氨基与压敏粘合剂层中的官能团例如羧基形成化学键,例如离子键或酰胺键。结果增强了压敏粘合剂层和无纺布之间的固着。

[0052] 该乙撑亚胺改性的丙烯酸聚合物是通过向丙烯酸聚合物分子中加入由乙撑亚胺开环反应形成的单元而改性的丙烯酸聚合物。可通过制备丙烯酸聚合物并同时使乙撑亚胺与其反应而得到,或通过先制备丙烯酸聚合物、并通过与乙撑亚胺反应而改性该聚合物而得到。聚乙烯亚胺是具有由 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 代表的重复单元的聚合物。

[0053] 顺便说一下,在膜和无纺布经过粘结剂相互结合的情况下,如上所述,相对于膜可自由移动的无纺布纤维的比例倾向于较小。其结果存在这样的情况,当如该实施方式中在背衬的无纺布侧形成压敏粘合剂层时,则难以在短时间内实现无纺布和压敏粘合剂层之间固着,或得到的粘合剂制品在固着时具有缺陷。另一方面,在减小粘结剂量以增加该固着中

可自由移动的无纺布纤维比例的情况下,则难以在无纺布和膜之间获得充分的结合强度。

[0054] 与其相反,特别是其中所述无纺布中的聚酯纤维直接结合至结合无纺布的聚酯膜部分的本发明实施方式中,所述背衬具有可相对于所述膜自由移动的无纺布纤维。因此,当压敏粘合剂层层压至该背衬的无纺布侧时,则在粘合剂制品生产中,可保证在短时间内将压敏粘合剂层充分固着至背衬。因此可以有效生产粘合剂制品。

[0055] 用于在背衬的无纺布侧层压压敏粘合剂层的方法没有特别限定。例如,可以使用这样一种方法,其中将压敏粘合剂溶液直接施加至所述背衬的无纺布侧,并干燥以形成压敏粘合剂层(直接形成),或这样一种方法,其中将压敏粘合剂溶液施加至单独制备的衬垫,并干燥以形成压敏粘合剂层,然后将该压敏粘合剂层转移到所述背衬的无纺布侧。

[0056] 用于形成压敏粘合剂层的压敏粘合剂没有特别限定。其实例包括含丙烯酸聚合物的丙烯酸压敏粘合剂;橡胶基压敏粘合剂例如苯乙烯/异戊二烯/苯乙烯嵌段共聚物、苯乙烯/丁二烯/苯乙烯嵌段共聚物、聚异戊二烯、聚异丁烯和聚丁二烯;有机硅型压敏粘合剂例如硅橡胶、二甲基硅氧烷基聚合物和二苯基硅氧烷基聚合物;乙烯基醚型压敏粘合剂例如聚(乙烯基甲基醚)、聚(乙烯基乙基醚)和聚(乙烯基异丁基醚);乙烯基酯型压敏粘合剂例如醋酸乙烯酯/乙烯共聚物;和从羧酸成分例如对苯二甲酸二甲酯、间苯二甲酸二甲酯或邻苯二甲酸二甲酯和多元醇成分例如乙二醇生产的聚酯型压敏粘合剂。可以使用一种压敏粘合剂,或可以使用两种或更多种压敏粘合剂的组合。

[0057] 这些压敏粘合剂中优选丙烯酸类压敏粘合剂。这是因为丙烯酸类压敏粘合剂可容易交联,并产生其中可以保持大量液体成分的压敏粘合剂层,因此敷用至皮肤期间产生柔软触感。该丙烯酸类压敏粘合剂实例包括丙烯酸酯型压敏粘合剂,其包含通过聚合一种或多种(甲基)丙烯酸的C<sub>2-18</sub>烷基酯作为单体成分得到的聚合物作为主组分。考虑到令人满意地粘附至人类皮肤,优选使用丙烯酸作为共聚成分生产的丙烯酸酯型压敏粘合剂。考虑到易于重复施加/剥离,优选通过以(40-99.9):(0.1-10):(0-50)的重量比,将丙烯酸2-乙基己基酯作为(甲基)丙烯酸烷基酯、丙烯酸和N-乙烯基-2-吡咯烷酮共聚而得到的压敏粘合剂。

[0058] 另一方面,考虑到药物稳定性,优选橡胶基压敏粘合剂。该橡胶基压敏粘合剂实例包括这样的橡胶基压敏粘合剂,其包含选自聚异丁烯、聚异戊二烯和苯乙烯/二烯烃/苯乙烯共聚物的至少一种作为主组分。优选的压敏粘合剂包含重量比95:5至5:95的粘均分子量500,000至5,500,000的高分子聚异丁烯和粘均分子量10,000至200,000低分子聚异丁烯的共混物,因为该压敏粘合剂获得高药物稳定性,并可同时具有所需粘合力 and 内聚力。根据需要可以加入增粘剂。

[0059] 压敏粘合剂层的厚度没有特别限定。然而,该厚度通常是10至200 μm,优选15至150 μm。

[0060] 根据需要,可以约0.1至60重量%的量,优选约30至50重量%的量,将与压敏粘合剂成分相容的有机液体成分加入压敏粘合剂层中,以使压敏粘合剂层能够产生柔软触感,并且在敷用至皮肤表面期间具有减小的刺激性。根据需要,形成压敏粘合剂层中可以进行交联处理。

[0061] 有机液体成分的实例包括二醇例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、三甘醇、聚乙二醇和聚丙二醇;油脂例如橄榄油、蓖麻油、异三十烷和羊毛脂;烃例如液体石蜡;各种表面活

性剂；乙氧基十八烷醇；甘油单酯例如油酸单甘油酯、辛酸单甘油酯和月桂酸单甘油酯；甘油二酯、甘油三酯，和其混合物；脂肪酸的烷基酯例如月桂酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸异十三烷酯、棕榈酸辛酯、棕榈酸异丙酯、油酸乙酯和己二酸二异丙酯；脂肪酸例如油酸和辛酸；和其它化合物，包括 N-甲基吡咯烷酮和 1,3-丁二醇。

[0062] 交联处理的实例包括通过用辐照例如紫外线辐照或电子束辐照的物理交联；和用多种交联剂例如异氰酸酯化合物，例如三官能异氰酸酯、有机过氧化物、有机金属盐、金属醇化物、金属螯合物和多官能化合物（用于内部交联的多官能外部交联剂和多官能单体，例如二丙烯酸酯和二甲基丙烯酸酯）的化学交联处理。

[0063] 压敏粘合剂层中包含的药物没有特别限定。然而，优选具有经皮渗透性的药物。可以使用局部药物或全身药物。具体地，可使用的药物包括皮质类甾醇、止痛的消炎剂、安眠镇静剂、镇定剂、抗高血压剂、抗高血压利尿剂、抗生素、麻醉剂、抗微生物剂、抗真菌剂、维生素制剂、冠状血管扩张剂、抗组胺药剂、咳嗽药、性激素、抗抑郁药剂、脑血管扩张剂、止吐药剂、抗癌剂和生物药剂。根据需要，可以引入两种或更多种药物的组合。

[0064] 当药物在药物分子内具有至少一个伯至叔胺结构时，则本发明是特别有利的。原因如下所述。从膜和无纺布之间的粘附的观点来看，具有低聚合度的聚酯树脂通常用作聚酯膜和聚酯无纺布之间的粘结剂。由于该粘结剂在其分子链末端包含大量羧基，因而存在该粘结剂是微酸性的情况。因此，具有胺部分的药物因胺部分的碱性而易于迁移至该酸性粘结剂。结果，该粘结剂易于因药物而劣化，膜和无纺布之间易于出现分离。此外可能同时出现药物劣化。因此，其中压敏粘合剂层包含具有至少一个伯至叔胺结构的药物的本发明是特别有利的，因为膜和无纺布直接相互结合而没有使用粘结剂，因而背衬和药物具有高稳定性。

[0065] 根据药物种类和给药目的，可以适当地确定该药物含量。然而，通常将药物以约 0.5 至 40 重量%、优选约 1 至 30 重量%的量引入压敏粘合剂层中。当其含量低于 0.5 重量%时，则治疗中存在不能预期到有效量释放药物的可能性。当其含量超出 40 重量%时，存在治疗效果有限的可能性，并且这样大的药物量是经济不利的。

[0066] 本发明中，也可将压敏粘合剂层不层压至所述背衬的无纺布侧，而是层压至所述膜侧。该实施方式具有下列优点。当该粘合剂制品密封并封装在包装材料中时，粘合剂制品的无纺布接触包装材料的内表面。因此实际上接触粘合剂制品的面积降低，因此它们之间的摩擦力相应降低。结果，可以容易地从包装材料取出粘合剂制品。

[0067] 实施例

[0068] 参考下列具体实施例进一步说明本发明。给出下列实施例仅作为实例，并且本发明不应该限于这些。在下文中，“份”是指“重量份”，除非另有陈述。

[0069] 实施例 1

[0070] 在惰性气氛中、在乙酸乙酯中，在 60℃将 95 份丙烯酸 2-乙基己酯、5 份丙烯酸和 0.2 份过氧化苯甲酰进行溶液聚合，以制备丙烯酸压敏粘合剂 A 的溶液。通过在容器中搅拌基于固体重量为 5.5 份的丙烯酸压敏粘合剂 A、40 份肉豆蔻酸异丙酯和 5 份二硝酸异山梨醇酯，直至混合物变为均匀。向其中加入 0.165 份乙酰乙酸乙酯二异丙醇铝，用乙酸乙酯调节混合物粘度。由此获得压敏粘合剂溶液。

[0071] 将所述压敏粘合剂溶液施加至背衬的无纺布侧，其量使得干燥后厚度为 80 μm，其

中所述背衬通过将聚(对苯二甲酸乙二酯)(基重,12克/平方米)热熔融结合至聚(对苯二甲酸乙二酯)膜(2 $\mu$ m厚)而得到。在热空气循环干燥炉中,将涂布后的背衬在100 $^{\circ}$ C干燥3分钟,然后进行24小时热处理。将已经历有机硅脱模剂处理的聚(对苯二甲酸乙二酯)衬垫(75 $\mu$ m)以其脱模剂侧压迫结合至压敏粘合剂表面,以得到本发明的粘合剂制品。

[0072] 由此可以在本发明上述使用的背衬上直接形成压敏粘合剂层。

[0073] 对比例 1

[0074] 将以和实施例 1 相同的方法得到的压敏粘合剂溶液施加至复合膜的无纺布侧,其用量使得干燥后的厚度为80 $\mu$ m,其中所述复合膜通过用聚酯型粘合剂(施加量1-2克/平方米)将由聚(对苯二甲酸乙二酯)(基重12克/平方米)制成的无纺布层压至由聚(对苯二甲酸乙二酯)(2 $\mu$ m厚)制成的膜。然而,在聚(对苯二甲酸乙二酯)无纺布和聚(对苯二甲酸乙二酯)膜之间的结合界面出现破坏,导致将涂布后的复合膜引入热空气循环干燥炉之前,所述膜发生部分分离。

[0075] 实施例 2

[0076] 将和实施例 1 相同方法得到的压敏粘合剂溶液施加至已经历过有机硅脱模剂处理的聚(对苯二甲酸乙二酯)衬垫(75 $\mu$ m),其量使得干燥后形成的厚度为80 $\mu$ m。在热空气循环干燥炉中以100 $^{\circ}$ C干燥该涂布后的衬垫3分钟,然后进行24小时热处理。如此得到压敏粘合剂层。用橡胶辊将与实施例 1 相同背衬的无纺布侧压迫结合至压敏粘合剂层,从而产生本发明的粘合剂制品。

[0077] 对比例 2

[0078] 以和实施例 2 相同的方法产生粘合剂制品,除了使用的背衬与用于对比例 1 的相同。

[0079] 对比例 3

[0080] 以和实施例 2 相同的方法产生粘合剂制品,除了使用的背衬是用于实施例 1 的背衬,其中聚对苯二甲酸乙二醇酯膜的厚度是25 $\mu$ m。

[0081] 实施例 3

[0082] 根据下列配方制备不包含药物的丙烯酸压敏粘合剂 A 的乙酸乙酯溶液。将该压敏粘合剂溶液施加至已经历过有机硅脱模剂处理的聚(对苯二甲酸乙二酯)衬垫(75 $\mu$ m),其量使得干燥后形成75 $\mu$ m厚度。在热空气循环干燥炉中于100 $^{\circ}$ C干燥该涂布后的衬垫3分钟,然后进行热处理24小时。如此得到压敏粘合剂层。用橡胶辊将与实施例 1 相同背衬的无纺布侧压迫结合至压敏粘合剂层,以产生粘合剂制品。此外,剥离该粘合剂制品的衬垫,并用模涂机施加烟碱至压敏粘合剂层表面以使所述烟碱被吸收,其量使得压敏粘合剂层包含10份烟碱每60份压敏粘合剂层中的丙烯酸压敏粘合剂 A。由此得到本发明的粘合剂制品。顺便说一下,烟碱是分子中具有两个叔胺结构的物质。

[0083] 配方

[0084] 压敏粘合剂成分:

[0085] 丙烯酸压敏粘合剂 A      60 份

[0086] 液体成分:

[0087] 棕榈酸异丙酯              30 份

[0088] 交联剂:

[0089] 乙酰乙酸乙酯二异丙醇铝 0.18 份

[0090] 对比例 4

[0091] 以和实施例 3 相同的方法产生粘合剂制品,除了使用的背衬与用于对比例 1 的相同。

[0092] 实施例 4

[0093] 根据下列配方制备含药物的压敏粘合剂的甲苯溶液。将得到的溶液施加至已经历过有机硅脱模剂处理的聚(对苯二甲酸乙二酯)衬垫(75 μm),其量在干燥后形成 80 μm 的厚度。在热空气循环干燥炉中以 100°C 干燥该涂布后的衬垫 3 分钟。如此得到压敏粘合剂层。用橡胶辊将与实施例 1 相同背衬的膜侧压迫结合至压敏粘合剂层,以产生本发明的粘合剂制品。

[0094] 配方

[0095] 压敏粘合剂成分:

[0096] 聚异丁烯(粘均分子量约 4,000,000) 18 份

[0097] 聚异丁烯(粘均分子量约 55,000) 18 份

[0098] 增粘剂成分:

[0099] 脂环族饱和烃树脂 24 份

[0100] 液体成分:

[0101] 肉豆蔻酸异丙酯 25 份

[0102] 药物:

[0103] Emedastine(具有四个叔胺结构) 15 份

[0104] 对比例 5

[0105] 以和实施例 4 相同的方法生产粘合剂制品,除了使用的背衬与用于对比例 1 的相同。

[0106] 实施例 5

[0107] 根据下列配方制备含药物的压敏粘合剂的己烷溶液。将得到的溶液施加至已经历过含氟化合物脱模剂处理的聚(对苯二甲酸乙二酯)衬垫(75 μm),其量在干燥后形成 60 μm 的厚度。在热空气循环干燥炉中以 80°C 干燥该涂布后的衬垫 5 分钟。如此得到压敏粘合剂层。用橡胶辊将与实施例 4 相同背衬的无纺布侧压迫结合至压敏粘合剂层,以产生本发明的粘合剂制品。

[0108] 配方

[0109] 压敏粘合剂成分:

[0110] 有机硅压敏粘合剂(聚二甲基硅氧烷与硅树脂的缩合物)

[0111] 66 份

[0112] 液体成分:

[0113] 肉豆蔻酸异丙酯 2 份

[0114] 液体成分:

[0115] 油酸 2 份

[0116] 药物:

[0117] 沙丁胺醇(具有一个仲胺结构) 30 份

[0118] 对比例 6

[0119] 以和实施例 5 相同的方法产生粘合剂制品,除了使用的背衬与用于对比例 1 的相同。

[0120] 实施例 6

[0121] 根据下列配方制备含药物的压敏粘合剂的甲苯溶液。将得到的溶液施加至已经历过有机硅脱模剂处理的聚(对苯二甲酸乙二酯)衬垫(75  $\mu\text{m}$ ),其量在干燥后形成 80  $\mu\text{m}$  的厚度。在热空气循环干燥炉中以 100 $^{\circ}\text{C}$ 干燥涂布后的衬垫 3 分钟。如此得到压敏粘合剂层。用橡胶辊将与实施例 1 相同背衬的无纺布侧压迫结合至压敏粘合剂层,以产生本发明的粘合剂制品。

[0122] 配方

[0123] 压敏粘合剂成分:

[0124] 聚异丁烯(粘均分子量约 4,000,000) 18 份

[0125] 聚异丁烯(粘均分子量约 55,000) 18 份

[0126] 增粘剂成分:

[0127] 脂环族饱和烃树脂 24 份

[0128] 液体成分:

[0129] 肉豆蔻酸异丙酯 30 份

[0130] 药物:

[0131] 普萘洛尔(propranolol)(具有一个仲胺结构)10 份

[0132] 对比例 7

[0133] 以和实施例 6 相同的方法生产粘合剂制品,除了使用的背衬与用于对比例 1 的相同。

[0134] 实施例 7

[0135] 以和实施例 3 相同的方法产生本发明的粘合剂制品,除了使用的背衬是用于实施例 1 的背衬,其中聚(对苯二甲酸乙二酯)膜的厚度是 4.5  $\mu\text{m}$ 。

[0136] 试验例

[0137] 1. 敷用试验

[0138] 由实施例 2、对比例 2 和对比例 3 产生的每个粘合剂制品冲出尺寸为 5cm $\times$ 5cm 的样品。将这些样品施加至六个志愿者各自的上胸部的中心部分和接近腋下的上胸部。志愿者敷用该样品 24 小时,并根据下列标准评估样品敷用触感。

[0139] 刚性触感

[0140] 1:令人满意的敷用,差不多没有刚性触感

[0141] 2:产生轻微的刚性触感

[0142] 3:产生相当大的刚性触感

[0143] 拉伸触感

[0144] 1:令人满意的敷用,差不多没有拉伸触感

[0145] 2:产生轻微的拉伸触感

[0146] 3:产生相当大的拉伸触感

[0147] 表 1

## [0148] 敷用试验结果

		刚性触感	拉伸触感
[0149] 实施例 2	上胸部的中心部分	1	1
	接近腋下的上胸部	1	1
对比例 2	上胸部的中心部分	1	2
	接近腋下的上胸部	1	1
对比例 3	上胸部的中心部分	3	3
	接近腋下的上胸部	3	3

[0150] 实施例 2 和对比例 2 的粘合剂制品差不多没有产生刚性触感,因为它们使用由薄膜和具有低基重的无纺布构成的背衬。实施例 2 的粘合剂制品在敷用于有效部分的期间差不多没有产生拉伸触感。对比例 3 的粘合剂制品产生相当大的刚性触感和相当大的拉伸触感,不具有实用性。

## [0151] 2. 透光性试验

[0152] 对于实施例 3 至 7 和对比例 4 至 7,剥离各衬垫,并用分光光度计在 610nm 波长检查该粘合剂制品的透光性,其压敏粘合剂层侧朝向分光光度计的光线接受部分。

## [0153] 表 2

## [0154] 透光性试验结果

	透光度 (610nm)
[0155] 实施例 3	56%
实施例 4	55%
实施例 5	55%
实施例 6	57%
实施例 7	59%
对比例 4	45%
对比例 5	44%
对比例 6	47%
对比例 7	45%

[0156] 在 610nm 检查实施例 3 至 7 和对比例 4 至 7 的粘合剂制品的透光度。使用通过热熔融结合产生的背衬的粘合剂制品具有较高透光性和较高透明度。

## [0157] 3. 背衬膜粘附强度试验

[0158] 对于实施例 3 至 7 和对比例 4 至 7,用铝 / 聚丙烯腈层压包装材料包装粘合剂制品,并在 50℃ 储存 2 个月。其后,将每个粘合剂制品切成 16 平方毫米,并在剥离衬垫后施加至胶木板。以手指在该粘合剂制品的膜侧滑动,同时用手指强力推挤所述膜。滑动时检查

粘合剂制品的膜分离。

[0159] 表 3

[0160] 背衬膜粘附强度试验结果

	膜粘附强度(在 50℃ 储存 2 个月)
实施例 3	没有出现分离
实施例 4	没有出现分离
实施例 5	没有出现分离
实施例 6	没有出现分离
实施例 7	没有出现分离
对比例 4	出现分离
对比例 5	出现分离
对比例 6	出现分离
对比例 7	出现分离

[0162] 在 50℃ 储存 2 个月后, 实施例 3 至 7 和对比例 4 至 7 中背衬膜的粘附强度如下所述。在使用通过热熔融结合产生的背衬的实施例中, 没有粘合剂制品遭受膜分离。相反, 在使用以粘结剂产生的背衬的对比例中, 粘合剂制品遭受膜分离。

[0163] 4. 药物储存稳定性试验

[0164] 对于实施例 6、实施例 7 和对比例 7, 用铝 / 聚丙烯腈层压包装材料包装所述粘合剂制品, 并在 50℃ 储存 1 个月。比较由该储存导致的药物含量与初始药物含量, 以确定药物保持百分比。通过用有机溶剂溶解 / 提取粘合剂制品, 确定每种药物含量, 并用 HPLC 确定溶液中存在的药物量。

[0165] 表 4

[0166] 药物储存稳定性试验的结果

	药物保持(在 50℃ 储存 1 个月)
实施例 6	98.2 ± 0.2%
实施例 7	99.3 ± 0.6%
对比例 7	73.1 ± 0.7%

[0168] 使用具有粘结剂的背衬的对比例 7 的粘合剂制品表现出减小的药物储存稳定性。另一方面, 实施例 7 的粘合剂制品表现出极其令人满意的药物稳定性, 因为它使用通过将聚(对苯二甲酸乙二酯)膜热熔融结合至聚(对苯二甲酸乙二酯)无纺布而得到的背衬。

[0169] 5. 固着试验

[0170] 对于实施例 6、实施例 7 和对比例 7 中的每一个, 通过用 2 千克橡胶辊在其上正向和反向辊压一次, 从而压迫结合所述背衬。在室温下保持该粘合剂制品一定时期, 从粘合剂制品冲出 3cm × 5cm 尺寸的两个样品, 同时小心不向其施加压力。剥离衬垫后, 将每个粘合

剂制品的端部向后折叠约 5mm 宽度,以形成操作部分。将压敏粘合剂层的暴露表面轻微地相互结合,并保持该样品 10 分钟。用操作部分保持该样品,以使背衬相互剥离。根据下列标准评估与背衬的固着。

[0171] 1:不能相互剥离压敏粘合剂层

[0172] 2:背衬上残留一部分压敏粘合剂层

[0173] 3:背衬上残留大部分压敏粘合剂层

[0174] 4:衬垫上残留一部分压敏粘合剂层

[0175] 5:衬垫上残留大部分压敏粘合剂层

[0176] 表 5

[0177] 固着试验结果

		固着试验			
		1 小时后	3 小时后	6 小时后	12 小时后
[0178]	实施例 6	2	1	1	1
	实施例 7	2	1	1	1
	对比例 7	5	4	2	1

[0179] 实施例 6 和实施例 7 的粘合剂制品在短时间内实现充分的固着。相反,对比例 7 的粘合剂制品需要 12 小时实现固着。

[0180] 尽管已经参考具体实施方式详细地描述了本发明,但是在不脱离其范围情况下的多种改变和改进对于本领域熟练技术人员是显而易见的。

[0181] 该申请基于 2006 年 11 月 22 日提交的日本专利申请 No2006-315751,其中全部内容在此引入作为参考。

[0182] 此外,此处提到的全部参考文献并入其全部内容。