

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
C09J201/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

A61K 9/70 A61L 15/58  
C09J175/00 C09J167/00  
C09J177/00 C09J133/00  
C09J131/04

[21] ZL 专利号 98811156. X

[43] 授权公告日 2003 年 8 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1117829C

[22] 申请日 1998.9.11 [21] 申请号 98811156. X  
[30] 优先权  
[32] 1997. 9. 16 [33] JP [31] 250629/1997  
[86] 国际申请 PCT/JP98/04127 1998.9.11  
[87] 国际公布 WO99/14283 日 1999.3.25  
[85] 进入国家阶段日期 2000.5.15  
[71] 专利权人 帝人株式会社  
地址 日本大阪府大阪市  
[72] 发明人 川口武行 峰松宏昌 丸尾亨  
桑原广明 三好孝则 岩井理直  
审查员 吴红秀

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 张元忠 王其灏

权利要求书 1 页 说明书 17 页

[54] 发明名称 凝胶粘合剂、含凝胶粘合剂的粘合材料  
材料及粘附药物制剂

[57] 摘要

本发明的凝胶粘合剂包含弹性体组分(A)，与所述弹性体组分(A)相容的自粘合聚合物组分(B)，和与所述弹性体组分(A)及所述自粘合聚合物组分(B)相容的液体组分(C)；所述液体组分(C)保持在所述弹性体组分(A)和所述自粘合聚合物(B)的混合物中而不会渗出，作为整体形成一种凝胶，可用于形成粘合材料的自粘合层或粘附药物制剂的含药物的自粘合层，该层能够牢固地粘附于被粘附的表面上，特别是皮肤表面上，并且易于除去，不会在粘附的表面上留下部分粘合层。

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

1. 一种凝胶粘合剂，其包含弹性体组分(A)，所述弹性体组分(A)包含至少一种选自聚氨酯弹性体、聚酯弹性体和聚酰胺弹性体的弹性体；与所述弹性体组分(A)相容的自粘合聚合物组分(B)，所述自粘合  
5 聚合物组分(B)包含至少一种选自丙烯酸酯基聚合物和乙酸乙烯酯基聚合物的聚合物；和与所述弹性体组分(A)及所述自粘合聚合物组分(B)相容的液体组分(C)，所述液体组分(C)包含至少一种选自液体高级脂肪酸酯、液体高级脂肪酸、液体多元醇和液体多元醇衍生物的液体；

其中，所述自粘合聚合物组分(B)与所述弹性体组分(A)的混合重  
10 量比(B)/(A)为1.0:2.0-1.0:0.1，所述弹性体组分(A)与所述自粘合聚合物组分(B)的总重量与所述液体组分(C)的混合重量比[(A)+(B)]/(C)为1.0:0.1-1.0:2.0；和

所述粘合剂凝胶用所述液体组分(C)形成，所述液体组分(C)保持在所述弹性体组分(A)和所述自粘合聚合物(B)的混合物中而不会渗  
15 出。

2. 一种粘合材料，其包含含有权利要求1的凝胶粘合剂的自粘合层，该自粘合层形成并负载于一种载体上。

3. 根据权利要求2的粘合材料，其中，在所述自粘合层中含有功能性物质。

20 4. 一种粘附药物制剂，其包含含有权利要求1的凝胶粘合剂的自粘合层以及一种药物，并形成和负载于载体上。

## 凝胶粘合剂、含凝胶粘合剂的 粘合材料及粘附药物制剂

### 发明领域

5 本发明涉及凝胶粘合剂，包含该凝胶粘合剂的粘合材料以及粘附药物制剂。更具体地说，本发明涉及粘性高且易于除去的凝胶粘合剂，涉及具有含所述凝胶的粘性表面的可除去粘合材料，这种材料可用于诸如保护皮肤的应用领域，涉及粘附药物制剂，该制剂具有含药物和上述凝胶粘合剂的粘合剂层，并以可除去的方式粘合于皮肤。

### 发明背景

近年来，业已开发出各种类型的透皮吸收带状制剂，它们可经皮肤表面给药于身体中。通常，这种带状制剂应具有必要的粘附强度以使其不会从被粘着的皮肤表面上除去，同时，该制剂又应易于从皮肤表面上除去，所述的容易程度应使得当带状制剂在使用后除去时不会损伤皮肤表面(角膜层)。

在现有技术中采用橡胶基粘合剂的情形下，一般采用加入液体组分如液体石蜡的方法来防止在除去时对皮肤角膜层的损伤。但是，在使用上述现有技术的粘合剂时，必须加入低分子量添加剂如抗氧化剂和稳定剂以及增粘树脂。因此，即使可以抑制角膜层的除去，也很难抑制对皮肤的刺激。

日本未审专利公开号 60-208912 提供了一种用于改善粘合剂稳定性的方法，该方法采用聚酯弹性体代替天然橡胶或合成橡胶。在该方法中，虽然可不加抗氧化剂和稳定剂，但必须加入相对低分子量的增粘树脂(数均分子量<2000)。因此，由增粘树脂引起的皮肤刺激将难以避免。

此外，日本未审专利公开号 62-230715 公开了一种用于减少皮肤刺激的方法，采用能够减少粘合强度(<300g/12mm)的碱，同时不含粘性增强剂，该方法是将非粘性热塑性聚氨酯共聚物掺入粘性热塑性丙烯酸共聚物中。但是，在该方法中，由于粘性树脂的粘合强度是通过掺入基本不具有粘性强度的共聚物来降低的，虽然这种粘合剂具有必要的粘合强度以防止从皮肤的接触表面上除去，但是，该制剂又难以显示出易于从表面上除去，从而在使用后除去时不会损伤皮肤表面(角膜层)。

日本未审专利公开号 3-220120 公开了一种丙烯酸类凝胶粘合材料，其中，至少在基体的一侧上形成交联的凝胶层，该层含有丙烯酸酯聚合物和一种与该聚合物相容的液体组分。按照该文献所述，由于凝胶粘合剂能够包含大量的液体组分，与现有技术中的非交联型粘合剂相比，有可能在粘合强度与易除去性间达到更好的平衡，从而有可能减少角膜层的除去。但是，在该文献的凝胶粘合剂中，由于粘合剂的内聚力增大，必须使包含于丙烯酸酯聚合物中的丙烯酸单元与低分子量交联剂如多价金属如铝或钛的醇盐或三官能的异氰酸酯在化学反应中进行交联。在典型的聚合物反应中，由于使反应率达到 100% 是极其困难的，并且，通常未反应的反应组分仍然存在于反应体系中，当这些反应产物用于皮肤粘合材料中时，就存在未反应的组分透皮吸收进入血液中的危险。

日本未审专利公开号 4-230212 公开了一种无需附加的聚丙烯酸酯粘合剂的化学改性而允许塑性活性物质如渗透性促进剂样以高浓度保留于粘合剂中的方法，其中，将虽然自身不具有粘性但具有令人满意的成膜性的聚甲基丙烯酸酯聚合物加至聚丙烯酸酯粘合剂中。但是，当向粘合剂聚合物中加入非自粘而成膜的聚甲基丙烯酸酯聚合物时，虽然可以增加粘合剂聚合物的内聚强度，但是，粘合剂聚合物的柔韧性将会下降（玻璃化温度会减少几十度）。结果，按照上述专利文献所述的方法，将很难获得一种使用后除去时既易于除去又不会对皮肤表面（角膜层）造成损伤的粘合剂。进而，由于在该方法的所有实施方案中均加入铝或钛作为非塑性助剂，将会引起如上述日本未审专利公开号 3-220120 所述方法中类似的问题。

#### 发明详述

本发明的目的是提供一种具有可除去粘合强度和强内聚强度的凝胶粘合剂，包含这种粘合剂的粘合材料，以及粘附药物制剂。

此外，另本发明的另一个目的是提供一种能够稳定保持其粘合状态至皮肤上的凝胶粘合剂，该粘合剂能易于在必要时在不损伤皮肤的前提下从皮肤上除去，并在除去的过程中不会再粘附于皮肤上，还提供一种含有这种粘合剂的粘合材料，其具有高透湿性并能够保护皮肤不造成刺激或皮疹，还提供一种粘附药物制剂，其允许所需的药物通过皮肤吸收进入身体中。

通过本发明的凝胶粘合剂、含该凝胶粘合剂的粘合材料以及粘附药物制剂可实现上述目的。

本发明的凝胶粘合剂包含一种弹性体组分(A)，一种与所述弹性体组分(A)相容的自粘合聚合物组分(B)，以及一种与所述弹性体组分(A)及所述自粘合聚合物组分(B)相容形成一种粘合剂凝胶的液体组分(C)；  
5 所述液体组分(C)保持在所述弹性体组分(A)和所述粘合聚合物(B)的混合物中而不会渗出。

在本发明的凝胶粘合剂中，所述自粘合聚合物组分(B)与所述弹性体组分(A)的混合重量比(B)/(A)优选 1.0:2.0-1.0:0.1，所述弹性体组分(A)与所述自粘合聚合物组分(B)的总重量与所述液体组分(C)的混合重量比[(A)+(B)]/(C)优选 1.0:0.1-1.0:2.0。  
10

在本发明的凝胶粘合剂中，所述弹性体组分(A)优选包含至少一种选自聚氨酯弹性体、聚酯弹性体和聚酰胺弹性体的弹性体，所述自粘合聚合物组分(B)优选包含至少一种选自丙烯酸酯聚合物和乙酸乙烯酯聚合物的聚合物，所述的液体组分(C)优选包含至少一种选自液体高级脂肪酯、液体高级脂肪酸、液体多元醇和液体多元醇衍生物的液体。  
15

本发明的粘合材料形成并负载于一种载体上，所述粘合材料具有含上述本发明凝胶粘合剂的自粘合层。

在上述粘合材料中，可向上述凝胶粘合剂中加入功能性物质如着色剂、香料或清凉剂。  
20

本发明的粘附药物制剂具有一种载体和形成并负载于该载体上并含有上述本发明凝胶粘合剂的自粘合层以及一种药物。

#### 最佳实施方式

本发明的凝胶粘合剂包含弹性体组分(A)、自粘合聚合物组分(B)和液体组分(C)。  
25

用于本发明中的弹性体组分(A)优选包含至少一种选自以下的化合物，该化合物与组分(C)相容，并具有高透湿性和稳定性。

(1) 脂族和芳族聚氨酯弹性体，其具体实例包括脂族和芳族聚醚聚氨酯、聚醚聚脲、聚醚聚氨酯脲、聚醚酯聚氨酯、聚醚酯聚脲和聚醚酯聚氨酯脲弹性体。  
30

(2) 脂族和芳族聚酯弹性体，其具体实例包括脂族和芳族聚醚酯和聚酯弹性体。

(3) 脂族和芳族聚酰胺弹性体, 其具体实例包括脂族和芳族聚酰胺聚酰胺和聚酯聚酰胺弹性体。

在本发明中, 用作弹性体组分(A)的上述弹性体化合物优选使用那些对液体组分(C)具有高含量停留能力及在溶剂中优异的溶解性的化合物。更具体地说, 脂族和芳族聚氨酯弹性体优选选自: 采用至少一种异氰酸酯如二苯基甲烷二异氰酸酯、异佛尔酮二异氰酸酯和二环己基甲烷二异氰酸酯作为异氰酸酯组分获得的聚氨酯, 和采用至少一种二醇如数均分子量 400-3000 的多元醇作为二醇组分获得的聚氨酯, 所述多元醇例如为聚四亚甲基二醇、己二醇聚碳酸酯和聚四氢呋喃以及丁二醇、己二醇和辛二醇。此外, 这些弹性体可单独使用或以其两种或多种的混合物使用。

自粘合聚合物组分(B)能够与上述弹性体组分(A)相容, 更具体地说, 该组分(B)包含一种或二种或多种选自下述的聚合物: 基于聚丙烯酸酯的粘合聚合物、基于聚乙酸乙烯酯的粘合聚合物、基于聚乙烯基醚的粘合聚合物和基于硅的粘合聚合物。

本发明特别优选采用基于聚丙烯酸酯的粘合聚合物和聚乙酸乙烯酯的粘合聚合物, 这是因为它们具有能保留更大量液体组分(C)的优点。

在本发明中用作自粘合聚合物组分(B)的基于聚丙烯酸酯的粘合聚合物优选(甲基)丙烯酸烷基酯-丙烯酸共聚物, 其包含 50wt%或更多的有 2-20 个碳原子的(甲基)丙烯酸烷基酯和 10wt%或更少的丙烯酸。具有 2-20 个碳原子的(甲基)丙烯酸烷基酯的实例包括: (甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸戊酯、(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 2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸壬酯、(甲基)丙烯酸癸酯、(甲基)丙烯酸十二烷基酯、(甲基)丙烯酸十六烷基酯和(甲基)丙烯酸十八烷基酯。特别是, 主要组分为(甲基)丙烯酸 2-乙基己酯的共聚物具有优异的粘合强度和内聚强度, 优选用于本发明中。除上述(甲基)丙烯酸烷基酯外的其它单体必要时可与上述(甲基)丙烯酸烷基酯和丙烯酸共聚。这些共聚单体的实例包括乙烯基醚, 如丁基乙烯基醚和甲基乙烯基醚, 以及乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、乙烯基吡咯烷酮、乙烯基咪唑、乙烯基己内酰胺、马来酸酐、衣康酸、马来酸、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺和丙烯腈。这些共聚单体在对形成的粘合剂的粘合强度或内聚强度不会产生不

利影响的条件下进行共聚。

此外，对基于聚乙酸乙烯酯的自粘合聚合物而言，本发明中优选采用包含 50wt%或更多的乙酸乙烯酯和 10wt%或更少的丙烯酸的共聚物，其具有优异的粘合性和内聚强度。其它可共聚的共聚单体可与上述乙酸乙烯酯和丙烯酸进行共聚。这些共聚单体的实例包括：(甲基)丙烯酸烷基酯，如(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸戊酯、(甲基)丙烯酸己酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己酯、(甲基)丙烯酸辛酯；乙烯基醚如丁基乙烯基醚和甲基乙烯基醚；以及丙酸乙烯酯、乙烯基吡咯烷酮、乙烯基咪唑、乙烯基己内酰胺、马来酸酐、衣康酸、马来酸、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯、丙烯酰胺、二甲基丙烯酰胺和丙烯腈。这些共聚单体用于共聚时应不会损害粘合剂的粘合强度或内聚强度。

进而，基于聚乙烯基醚的自粘合聚合物的实例包括：聚乙烯基甲基醚、聚乙烯基乙基醚和聚乙烯基异丁基醚。特别是，本发明中更优选采用聚乙烯基甲基醚，因其具有优异的粘合强度。

此外，基于硅的自粘合聚合物的实例包括：聚二甲基环己烷、聚二甲基苯基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷聚乙二醇共聚物。具体而言，本发明优选采用聚二甲基二苯基硅氧烷，因其具有与液体组分(C)优异的相容性以及突出的粘合性，并且成本较低。

用于本发明中的液体组分(C)可与本发明的弹性体(A)及自粘合聚合物(B)相容，所述液体组分(C)保持在所述弹性体组分(A)和所述自粘合聚合物组分(B)的混合物中而不会渗出，形成一种粘合剂凝胶。

这种液体组分(C)优选在室温下为液体，其具体实例包括：多元醇，如丙二醇、己三醇、甘油、聚乙二醇、聚丙二醇和聚(氧化亚乙基-氧化亚丙基)二醇；多元醇衍生物，如甘油一乙酸酯、甘油三乙酸酯、甘油三异辛酸酯、脱水山梨醇单辛酸酯和脱水山梨醇单油酸酯；高级脂肪酸酯，如肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异辛酯、油酸乙酯和癸二酸二乙酯；高级脂肪酸，如亚麻酸、亚油酸、油酸和癸酸；油，如橄榄油和蓖麻油；脂肪酸酯，如邻苯二甲酸二乙酯和己二酸二异丙酯；非质子极性有机化合物，如二甲亚砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮；表面活性剂，如月桂基酰胺、二甲基癸基亚砜和十二烷基吡咯烷酮；和烃，如液体石蜡。这些组分可单独使用或以两种或多种的混合物使用。

用作本发明液体组分(C)的上述化合物的优选实例包括高级脂肪酸酯如肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异辛酯和油酸乙酯,以及高级脂肪酸如亚麻酸、亚油酸和油酸,优选这些化合物的原因是它们能够有效地改善粘合强度,并且易于从形成的粘合剂释放及药物的透皮吸收。此外,由于多元醇如丙二醇、己三醇、甘油、聚乙二醇、聚丙二醇和聚(氧化亚乙基-氧化亚丙基)二醇以及多元醇衍生物如甘油一乙酸酯、甘油三乙酸酯、甘油三异辛酸酯、脱水山梨醇单辛酸酯和脱水山梨醇单油酸酯具有高透湿性,它们在抑制皮肤刺激方面是优异的,从而优选用作液体组分(C)。

考虑对粘附表面如皮肤的适宜的粘合性,并且考虑到易于由粘合剂使自粘合层的蠕变特性控制在适当的程度,可适当地选择上述弹性体组分(A)、自粘合聚合物组分(B)和液体组分(C)。

当采用选自聚氨酯弹性体、聚酯弹性体和聚酰胺弹性体中一种或两种或多种弹性体用作上述弹性体组分(A)时,选自聚丙烯酸酯基自粘合聚合物和聚乙酸乙烯酯基自粘合聚合物的一种或两种或多种自粘合聚合物被选作上述自粘合聚合物组分(B),并且,选自高级脂肪酸酯、高级脂肪酸、多元醇和多元醇衍生物的一种或两种或多种化合物被用作上述液体组分(C),形成的凝胶粘合剂是理想的,其具有高粘合性和内聚强度,且几乎不会造成皮肤问题。

作为本发明凝胶粘合剂组分(A)、(B)和(C)特别优选的组合,当采用聚氨酯弹性体作为弹性体组分(A),聚丙烯酸酯基自粘合聚合物采用(甲基)丙烯酸烷基酯共聚物,其具有丙烯酸2-乙基己酯作为其主要成分并包含10wt%或更少的丙烯酸,采用高级脂肪酸酯如肉豆蔻酸异丙酯和/或多元醇如聚(氧化亚乙基氧化亚丙基)二醇作为上述液体组分(C),可获得一种优选的凝胶粘合剂,其具有高粘合性和内聚强度,几乎不会造成皮肤刺激。

在本发明中,将弹性体组分(A)、自粘合聚合物组分(B)和液体组分(C)以一定的比例混合形成粘合剂凝胶,混至液体组分(C)不会从混合物中渗出的程度。

以适宜的掺混比例制备的凝胶粘合剂具有防止例如从皮肤接触表面上除去所需的适宜的粘合强度,并在使用后除去时易于除去而不会损伤粘附表面,特别是皮肤表面,进而,所述的凝胶粘合剂是一种安全的粘

合剂，由于其具有很高的内聚强度，几乎不会在粘附的表面上留下粘合剂。

在本发明中，从其中会渗出液体组分(C)的凝胶粘合剂是指以下的凝胶粘合剂，该凝胶粘合剂粘附至电木板上时，当将这种电木板进行180度除去力试验(以后描述)时，在除去后液体组分(C)和/或自粘合聚合物组分(B)不会留在电木板上。上述凝胶粘合剂可通过适当地选择弹性体组分(A)、自粘合聚合物组分(B)和液体组分(C)的类型和掺混比例来形成。为了获得优选的凝胶粘合剂，自粘合聚合物组分(B)与弹性体组分(A)的混合重量比优选 1.0:2.0-1.0:0.1，弹性体组分(A)与自粘合聚合物组分(B)的总重量与液体组分(C)的混合重量比优选 1.0:0.1-1.0:2.0。使用这些比例将提供一种适宜的粘合强度，可防止从粘附的表面特别是皮肤接触表面上除去，并且在使用后除去过程中易于除去而不会损伤粘附的表面，特别是皮肤表面。在此情形下的适宜的粘着性(如以后所述测量方法所测定)优选为 150-500g/5.1mm $\phi$ ，在使用后用于实现易于除去的低 180 度除去力(如以后所述测量方法所测定)优选为 40-300g/12mm。

在采用本发明的凝胶粘合剂生产粘合材料的过程中，在将上述弹性体组分(A)、自粘合聚合物组分(B)和液体组分(C)在普通溶剂中以适宜的掺混比例进行混合后，将所得溶液涂敷于基材(或释放材料)一侧，随后通过干燥处理除去溶剂以形成一种含凝胶粘合剂的自粘合层。以这种方式形成的自粘合层的厚度通常优选控制在 20-200 $\mu$ m，更优选 30-100 $\mu$ m，具体厚度根据在凝胶粘合剂与药物进行混合时所采用的药物确定。

本发明的粘合材料具有一种载体和一种在所述载体上形成并包含本发明凝胶粘合剂的自粘合层。载体和自粘合层可直接或间接层压，层压方法可采用公知的方法，例如，采用诸如涂敷器直接将凝胶粘合剂或其溶液涂敷至载体上，或者将自粘合层转移至载体上。

用作本发明粘合材料的载体应允许形成上述自粘合层，并具有自成型保持性。用于本发明粘附药物制剂的载体应能够用于将药物制剂粘附于皮肤表面上，使药物通过皮肤渗透被身体吸收的应用场合，或者，用于诸如保护皮肤表面的应用场合，对载体的材料、尺寸或形状无特别限制。载体可选自聚合物膜，如聚酯、聚烯烃和纤维素酯膜；纺织织物、

编织织物和无纺织物, 所述织物由纤维构成, 纤维的实例为聚酯、聚烯烃、纤维素酯、聚氨酯和聚酰胺纤维; 纸片、多孔膜, 其由聚酯、聚烯烃、纤维素酯、聚氨酯和聚酰胺形成; 由两种或多种这些载体组合而形成的层压品。根据粘合材料的类型, 载体的厚度通常设置为 100-2000 $\mu\text{m}$ , 5 优选 200-1000 $\mu\text{m}$ 。

在本发明的粘合材料中, 自粘合层可仅由本发明的凝胶粘合剂组成, 或者可向本发明的凝胶粘合剂中加入功能性物质。根据粘合材料应用场合的不同, 除以后描述的药物外, 这种功能性物质的实例包括着色剂(染料、颜料)、香料和清凉剂。

10 虽然所加的功能性物质的数量可根据使用的类型和用途进行适当设置, 但是, 以自粘合层总重量计, 其含量通常优选为 0.1-10wt%。

本发明的粘附药物制剂具有载体和形成于载体上的自粘合层, 所述自粘合层包含上述本发明的凝胶粘合剂和药物。即, 在本发明的粘附药物制剂中, 药物包含于自粘合层中。虽然对所包含的药物无特别限制, 15 但优选采用那些能够溶解于本发明凝胶粘合剂或液体组分(C)中的脂溶性药物。以下列出这些药物的实例:

(1) 皮质类固醇:

氢化可的松、氢化泼尼松、帕拉米松、倍氯米松 丙酸盐、氟米松、倍他米松、戊酸倍他米松、地塞米松、氟羟泼尼松龙、氟羟泼尼松龙、 20 acetone、氟轻松、乙酸氟轻松和丙酸氟倍他索。

(2) 消散止痛剂:

吲哚美辛、酮洛芬、对乙酰氨基酚、甲灭酸、氟芬那酸、双氟芬酸、双氟芬酸钠、阿氟芬酸、羟布宗、保泰松、布洛芬、氟比洛芬、水杨酸、水杨酸甲酯、1-薄荷醇、樟脑、舒林酸、托美丁钠、萘普生和芬布芬。

25 (3) 安眠止痛剂:

苯巴比妥、异戊巴比妥、三唑仑、硝基安定、氟硝安定、环巴比妥、氟羟去甲安定和氟哌啶醇。

(4) 安定药:

羟哌氟丙嗪、theoridazin、安定、氟安定、氟硝安定和氟丙嗪。

30 (5) 抗高血压药:

可乐定、盐酸可乐定、吲哚洛尔、普萘洛尔、盐酸普萘洛尔、bifuranol、尼伐地平、尼莫地平、lofedixine、茚诺洛尔、尼群地平、尼

普地咯、布库洛尔和硝苯地平。

(6) 利尿降压剂:

Hydrothiazide、苄氟噻嗪和环戊噻嗪。

(7) 抗生素:

5 青霉素、四环素、土霉素、硫酸新霉素、红霉素和氯霉素。

(8) 麻醉剂:

利多卡因、盐酸二丁卡因、苯佐卡因和对氨基苯甲酸酯。

(9) 抗生素物质:

苯甲羟铵氯化物、硝呋醛、制霉菌素、乙酰磺酰胺和克霉唑。

10 (10) 抗霉菌剂:

戊霉素、两性霉素 B、pyrollnitrin和克霉唑。

(11) 维生素:

维生素A、维生素E、维生素K<sub>1</sub>、麦角骨化醇、胆钙化固醇、辛噻嗪和核黄素丁酸酯。

15 (12) 镇癫痫剂:

硝基安定、氯甲丙二酯和氯硝西洋。

(13) 冠状血管舒张药:

硝酸甘油、硝化甘醇、异山梨醇二硝酸酯、赤藓醇四硝酸酯、丙帕硝酯、双嘧达莫和morisidomine。

20 (14) 抗组胺药:

盐酸苯海拉明、氯苯吡胺和二苯咪唑。

(15) 镇咳剂:

25 氢溴酸右甲吗南、右甲吗南、特布他林、硫酸特布他林、麻黄素、盐酸麻黄素、硫酸沙丁胺醇、沙丁胺醇、盐酸异丙肾上腺素、异丙肾上腺素和硫酸异丙肾上腺素。

(16) 性激素:

孕酮和雌二醇。

(17) 抗抑郁剂:

多塞平。

30 (18) 脑循环改良剂:

氢麦毒、ergotalkaloid和艾芬地尔。

(19) 止吐剂和抗溃疡药:

甲氧氯普胺、氯波必利、多潘立酮、东莨菪碱和氢溴酸东莨菪碱。

(20) 生物药品:

多肽。

(21) 其它

5 芬太尼、去氧加压素、地高辛、5-氟尿嘧啶和巯基嘌呤。

在本发明的粘附药物制剂中，在凝胶自粘合层中包含的药物制剂  
优选为 0.1-40wt%，更优选 2-30wt%。根据治疗的目的、它们的活性等可  
以组合形式采用两种或多种的上述药物制剂。此外，作为包含药物制剂  
的手段，可优先将药物溶液混入液体凝胶粘合剂中，然后将这种混合溶  
10 液涂敷于载体上形成含药物的自粘合层，或者，通过例如浸渍法、接触  
转移法或喷雾法将足量的透皮吸收的药物制剂包含于不含有药物制剂或  
包含不足量药物制剂的自粘合层中。根据在该方式中所含药物的物理性  
质等选择并采用本领域公知的方法作为适当的方法。

由于本发明的凝胶粘合剂可不使用化学交联反应而由三种组分  
15 (A)、(B)和(C)胶凝，并且可包含大量的液体组分(C)，其优点就是不会  
引起在施加于皮肤上时的皮肤刺激以及在除去时几乎不会引起角膜层的  
分离。此外，根据包含于其中液体组分(C)的类型，还可能促进包含于  
凝胶自粘合层中药物的透皮吸收。

### 实施方案

20 以下，通过下述实施方案对本发明提供更详细的解释。进而，在实  
施方案中，“份数”和“%”是分别指“重量份数”和“重量百分数”。此外，  
在实施方案中的“180 度除去力”、“粘着性”、“内聚强度”和“透湿性”按  
照下述方法测量，结果示于表 1。

#### (1) 180 度除去力

25 将测试样品切成 12mm 宽和 50mm 长的块，并固定于电木板上。在用  
滚筒施加 850g 负载对固定的测试样品进行来回地滚动后，将测试样品  
于恒温装置中 37℃ 下安静放置 30 分钟。然后，将测试样品从电木板上  
在 300mm/min 的速度沿 180 度方向取下，测量此时的除去力，用该测量  
值来指示粘合强度。

#### 30 (2) 粘着性

以 30mm/min 的速度和 10g 的负载下，在直径为 5.1mm 的不锈钢绳  
的外周表面与切成 12mm 宽和 50mm 长的测试样品的自粘合表面接触 1 秒

后, 在分离速度为 10mm/s 下从测试样品上拉下不锈钢绳, 测量所需的负载, 采用该测量值指示粘着性。

### (3) 内聚强度

在按照上述第(1)节的测量方法测量了粘合强度后, 目视判断是否  
5 在电木板上存在所有或部分残余的粘合剂。

### (4) 透湿性

将 26g 的氯化钙放置在内径为 38mm 的玻璃称量瓶的底部, 顶部开口用具有与聚酯弹性体无纺布紧密连接的自粘合层的测试样品密封, 所述无纺布的水蒸气渗透率为  $7100\text{g}/\text{m}^2/\text{天}$ , 将不对着玻璃称量瓶开口的  
10 部分测试样品用胶粘带粘附并固定以产生一种不透气状态。然后, 将该称量瓶于  $40^\circ\text{C}$  及 90% 相对湿度的恒温恒湿浴中放置 3 小时, 随后从上述称量瓶质量的增加来计算每平方米测试样品可透湿表面每 24 小时透过的水分量。测试样品的透湿性由该计算值进行指示。

### 实施例 1

15 将 56g 的聚丙烯酸烷基酯共聚物(由 90 份丙烯酸 2-乙基己酯、7 份甲基丙烯酸甲酯和 3 份丙烯酸(10wt%乙酸乙酯溶液)产生)和 30g 的甘油加至 14g 的脂族聚醚聚氨酯(Texin 5590, 由 Bayer 制造, 是通过采用异佛尔酮二异氰酸酯作为异氰酸酯的主要成分进行聚加成反应获得的)和一种聚四亚甲基二醇(数均分子量为 2000)和 1,6-己二醇(5wt%氯仿溶  
20 液)的混合物(摩尔比 1:1)中, 将形成的混合溶液涂敷于硅涂敷的脱模膜(mold release film)上以使干燥后自粘合层的厚度为  $30\mu\text{m}$ , 随后, 在  $60^\circ\text{C}$  下干燥 30 分钟, 制得自粘合层形式的凝胶粘合剂。将包含  $3.5\mu\text{m}$  PET 膜的基底固定于所形成的自粘合层的上表面上, 制得胶粘带。将形成的胶粘带切成  $12\text{mm} \times 50\text{mm}$  的片, 除去脱模膜, 测量自粘合层的粘合力。  
25 结果示于表 1。180 度除去力为 241g, 粘着性为 283g, 这两个结果均令人满意。进而, 未观察到残余的粘合剂。此外, 透湿性也令人满意, 为  $1670\text{g}/\text{m}^2/\text{天}$ 。基于这些结果证实, 采用本发明的凝胶粘合剂获得的凝胶制剂具有适宜的粘合强度, 并且易于除去而不损伤皮肤表面, 可用作粘合材料, 具有高的透湿性, 可作用于皮肤的粘合材料。

### 30 实施例 2

以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是, 在制备粘合剂的时候, 加入 20g 的聚(氧化亚乙基氧化亚丙基)二醇(氧化亚乙基/氧化亚丙基的

比例为 10:90wt%, Asahi Denka Kogyo, Pluronic L-31), 并与 30g 的聚氨酯和 50g 的实施例 1 所述的聚丙烯酸烷基酯共聚物混合。试验结果示于表 1。

#### 实施例 3

5 以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是, 在制备粘合剂的时候, 加入 24g 的肉豆蔻酸异丙酯和 12g 的聚丙二醇(数均分子量: 2000), 并与 16g 的聚氨酯和 48g 的实施例 1 所述的聚丙烯酸烷基酯共聚物混合。试验结果示于表 1。

#### 实施例 4

10 以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是, 在制备粘合剂的时候, 加入 2g 的酮洛芬(10wt%氯仿溶液), 并与 30g 的聚氨酯和 44g 的实施例 1 所述的聚丙烯酸烷基酯共聚物以及 24g 的油酸混合, 获得一种含药物的凝胶粘合剂。试验结果示于表 1。

#### 实施例 5

15 以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是, 在制备粘合剂的时候, 加入 11g 的肉豆蔻酸异丙酯、11g 的实施例 3 所述的聚丙二醇和 11g 的酮洛芬, 并与 32g 的聚氨酯和 35g 的实施例 1 所述的聚丙烯酸烷基酯共聚物混合, 获得一种含药物的凝胶粘合剂。试验结果示于表 1。

#### 实施例 6

20 以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是, 在制备粘合剂的时候, 加入 18g 的聚乙酸乙烯酯共聚物(由 27.5 份的丙烯酸 2-乙基己酯、70 份的乙酸乙烯酯和 2.5 份的丙烯酸(40wt%乙酸乙酯溶液)制得)、25g 的肉豆蔻酸异丙酯、20g 的实施例 2 所述的聚(氧化亚乙基氧化亚丙基)二醇和 10g 的酮洛芬, 并与 27g 的聚氨酯混合, 获得一种含药物的凝胶粘  
25 合剂。试验结果示于表 1。

#### 比较例 1

以与实施例 3 相同的方式制备胶粘带。但是, 在制备粘合剂的时候, 聚丙烯酸烷基酯的用量变为 64g, 并且不加入聚氨酯。试验结果示于表 1。

#### 比较例 2

30 以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是, 在制备粘合剂的时候, 加入 50g 的聚氨酯和 50g 如实施例 1 所述的聚丙烯酸烷基酯共聚物, 并

混合。由于未使用液体组分(C)，在形成的胶粘带中 180 度除去强度下降，粘着性也下降，这种胶粘带作为粘合材料是不能令人满意的。

#### 比较例 3

以与实施例 5 相同的方式制备具有含药物的自粘合层的胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，聚丙烯酸烷基酯共聚物的加入量变为 67g，不加聚氨酯。试验结果示于表 1。

#### 比较例 4

以与实施例 3 相同的方式制备胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，聚丙烯酸烷基酯共聚物的加入量变为 100g，不加肉豆蔻酸异丙酯和聚丙二醇。试验结果示于表 1。

#### 比较例 5

以与实施例 6 相同的方式制备具有含药物的自粘合层的胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，聚乙酸乙烯酯共聚物的加入量变为 45g，不加聚氨酯。试验结果示于表 1。

#### 实施例 7

以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，加入实施例 6 所述的 33.6g 的聚乙酸乙烯酯共聚物、21g 的肉豆蔻酸异丙酯、7g 的甘油三乙酸酯和 30g 的二硝酸异山梨醇酯(40wt%丙酮溶液)，并与 8.4g 的聚氨酯混合，获得一种含药物的粘合剂。此外，干燥后自粘合层的厚度变成 40 $\mu$ m。试验结果示于表 1。

#### 实施例 8

以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯作为异氰酸酯的主要组分与聚四亚甲基二醇(数均分子量: 1000)和 1,4-丁二醇作为二醇组分的混合物(摩尔比 1:1)进行聚加成反应，加入 40g 实施例 1 所述的聚丙烯酸烷基酯共聚物和 46g 的肉豆蔻酸异丙酯，并与 14g 芳族聚氨酯混合(Dow Chemical, Pellethane 2363-80AE) (5wt%氯仿溶液)。试验结果示于表 1。

#### 实施例 9

以与实施例 8 相同的方式制备胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，加入实施例 6 所述的 40g 的聚乙酸乙烯酯共聚物和 36g 的 1,2-丙二醇，并与 24g 的聚氨酯混合。试验结果示于表 1。

#### 实施例 10

以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，加入 32g 实施例 6 所述的聚乙酸乙烯酯共聚物和 20g 实施例 2 所述的聚(氧化亚乙基氧化亚丙基)二醇，并与 48g 的芳族聚醚聚酯(5wt%THF 溶液)混合，该聚醚聚酯由 29.9wt%对苯二酸和 3.3wt%的间苯二酸作为二元羧酸组分，13.1wt%的 1,4-丁二醇和 53.7wt%的聚四亚甲基二醇(数均分子量：1000)作为二醇组分获得。试验结果示于表 1。

#### 实施例 11

以与实施例 1 相同的方式制备胶粘带。但是，在制备粘合剂的时候，加入 42g 实施例 6 所述的聚乙酸乙烯酯共聚物和 30g 的 1,2-丙二醇，并与 28g 的芳族聚醚聚酯(5wt%氯仿溶液)混合，其由 22.3wt%对苯二酸作为二元羧酸组分，和用 9.0wt%的 1,4-丁二醇和 68.7wt%的聚四亚甲基二醇(数均分子量：2000)作为二醇组分而得。试验结果示于表 1。

表 1

|        | 弹性体组<br>分(A)含量<br>(wt%) | 自粘合聚合<br>物组分(B)<br>含量(wt%) | 液体组分<br>(C)含量<br>(wt%) | 药物<br>含量<br>(wt%) | 180 度<br>除去力<br>(g) | 内聚力 | 粘着性<br>(g/5. 1mmφ) | 透湿性<br>(g/m <sup>2</sup> /天) |
|--------|-------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------|---------------------|-----|--------------------|------------------------------|
| 实施例 1  | A (14)                  | AE (56)                    | GC (30)                | 0                 | 241                 | O   | 283                | 1670                         |
| 实施例 2  | A (30)                  | AE (50)                    | POA (20)               | 0                 | 63                  | O   | 358                | 1230                         |
| 实施例 3  | A (16)                  | AE (48)                    | IPM (24)<br>PPG (12)   | 0                 | 57                  | O   | 236                | --                           |
| 实施例 4  | A (30)                  | AE (44)                    | OA (24)                | KP (2)            | 192                 | O   | 296                | --                           |
| 实施例 5  | A (32)                  | AE (35)                    | IPM (11)<br>PPG (11)   | KP (11)           | 104                 | O   | --                 | --                           |
| 实施例 6  | A (27)                  | VA (18)                    | IPM (25)<br>POA (20)   | KP (10)           | 73                  | O   | --                 | --                           |
| 实施例 7  | A (8.4)                 | VA (33.6)                  | IPM (21)<br>TA (7)     | ISDN<br>(30)      | 133                 | O   | --                 | --                           |
| 实施例 8  | B (14)                  | AE (40)                    | IPM (46)               | 0                 | 151                 | O   | --                 | --                           |
| 实施例 9  | B (24)                  | VA (40)                    | PG (36)                | 0                 | 177                 | O   | --                 | --                           |
| 实施例 10 | C (48)                  | VA (32)                    | POA (20)               | 0                 | 135                 | O   | --                 | --                           |
| 实施例 11 | D (28)                  | VA (42)                    | PG (30)                | 0                 | 291                 | O   | --                 | --                           |
| 比较例 1  | 0                       | AE (64)                    | IPM (24)<br>PPG (12)   | 0                 | 163                 | ×   | --                 | --                           |
| 比较例 2  | A (50)                  | AE (50)                    | 0                      | 0                 | 76                  | O   | 127                | 570                          |
| 比较例 3  | 0                       | AE (67)                    | IPM (11)<br>PPG (11)   | KP (11)           | 8                   | ×   | --                 | --                           |
| 比较例 4  | 0                       | AE (100)                   | 0                      | 0                 | 490                 | O   | --                 | --                           |
| 比较例 5  | 0                       | VA (45)                    | IPM (25)<br>POA (20)   | KP (10)           | 35                  | ×   | --                 | --                           |

[说明]

弹性体组分(A):

A = 聚醚聚氨酯(Texin 5590)

B = 聚醚聚氨酯 (Pellethane 2363)

C = 聚醚酯 1

D = 聚醚酯 2

自粘合聚合物组分 (B):

5        AE = 聚丙烯酸烷基酯共聚物

      VA = 聚乙酸乙烯酯共聚物

液体组分 (C):

GC = 甘油

POA = 聚氧化亚乙基聚氧化亚丙基二醇

10       IPM = 肉豆蔻酸异丙酯

PPG = 聚丙二醇

OA = 油酸

TA = 甘油三乙酸酯

PG = 1, 2-丙二醇

15       药物:

KP = 酮洛芬

ISDN = 二硝酸异山梨醇酯

内聚强度:

O: 在除去试验后在电木板上未观察到粘合剂的粘附。

20       ×: 在除去试验后在电木板上观察到粘合剂的粘附。

#### 实施例 12

将实施例 6 制得的具有含药物的自粘合层的胶粘带穿孔, 形成直径为 16.5mm 的圆, 制成试验片。然后, 将其固定于安装在垂直渗滤池的蛇皮(蓝绿蛇)的供体侧。在受体一侧填充 20ml 的 pH7.4 的磷酸盐缓冲液。将渗滤池放置在 37℃ 的恒温浴中, 然后用磁性搅拌器对磷酸盐缓冲溶液进行搅拌。6 小时后, 对在受体一侧的磷酸盐缓冲溶液取样, 药物的浓度用液相色谱进行分析, 测量药物的渗透量。该试验片的药物(酮洛芬)的渗透量令人满意, 为  $18.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/6\text{hr}$  (四次渗透试验的平均值)。

#### 比较例 6

30       以与实施例 12 相同的方式测量药物的渗透量。但是, 不用实施例 6 的胶粘带, 而是采用不包含液体组分 (C) (肉豆蔻酸异丙酯和聚(氧化亚乙基氧化亚丙基)二醇) 的胶粘带。这种胶粘带的渗透药物量为

7.9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/6\text{hr}$ ，比包含液体组分(C)的情形下(实施例6)的一半量还少。

#### 工业实用性

- 本发明的凝胶粘合剂可强烈地粘附于被粘附的表面上，特别是皮肤表面上，并且，这种粘合剂在不造成皮肤表面损伤的基础上易于除去，
- 5 同时不会在皮肤表面上残留。因此，本发明的凝胶粘合剂可用于例如各种类型的粘合材料和粘附药物制剂。