[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
A61L 15/58
A61L 15/44
B05D 1/00 C09J153/00
A61M 37/00

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93116563.6

[45]授权公告日 2001 年 6 月 13 日

[11]授权公告号 CN 1066966C

[22]申请日 1993.7.22 [24]颁证日 2001.2.24
[21]申请号 93116563.6
[30]优先权
[32]1992.7.23 [33]DE [31]P4224325.4
[73]专利权人 施瓦茨制药有限公司
地址 联邦德国蒙海姆
[72]发明人 K·纳格尔斯 H·M·沃尔夫
D·W·沙特 H·P·默克尔
[56]参考文献

AU9169401A	1991. 8. 1	A61K9/07
EP0305757A	1989. 3. 8	A01M1/20
US4668232	1987. 5.26	A61K9/00

审查员 马文霞

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 低熔和/或挥发性活性物膏药

[57]摘要

本发明涉及用来有控制地对皮肤释放易挥发活性物质的膏药,由一背层和与其 相连、不溶于水的熔体粘合剂粘合膜组成,并有一层覆盖粘合膜、可撕去的层 ,其特征是,熔体粘合剂含浓度为 10—80%(w)、优选 20—40%(w)的聚苯乙烯—本体共聚(乙烯丁烯)—本体聚苯乙烯(SEBS)三体共 聚物和浓度为 2.5—25%(w)在熔体粘合剂加工温度下流动、易挥发的活 性物质。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1．可有控制地向皮肤释放活性物质的膏药，由一层背层和一层与之相连、不溶于水的熔体粘合剂粘合膜及一层盖在粘合膜上的可撕去的层构成，其特征在于，熔体粘合剂含有浓度为 10 至 80 重量%的由聚苯乙烯－嵌段共聚乙烯－丁烯－嵌段聚苯乙烯组成的三嵌段共聚物和浓度为 2.5 至 25 重量%在熔体粘合剂加工温度下可流动、低熔和/或易挥发的活性物质。

2．权利要求 1 所述的膏药，其特征是，优选含有浓度为 20 至 40 重量%的三嵌段共聚物。

3．权利要求 1 所述的膏药，其特征是，SEBS－三嵌段共聚物的苯乙烯含量为 10 至 50 重量%。

4．权利要求 3 所述的膏药，其特征是，SEBS－三嵌段共聚物的苯乙烯含量为 10 至 30 重量%。

5．权利要求 1 所述的膏药，其特征是，熔体粘合剂含 20－90 重量%增粘剂和必要时 0.1－1 重量%防老化剂。

6．权利要求 5 所述的膏药，其特征是，熔体粘合剂优选含有 40－70 重量%增粘剂和必要时 0.1－1 重量%防老化剂。

7．权利要求 5 所述的膏药，其特征是，熔体粘合剂含有脂肪和/或芳香烃树脂作增粘剂，该树脂与 SEBS－三嵌段共聚物的端嵌段和/或中嵌段是相容的。

8．权利要求 5 所述的膏药，其特征是，熔体粘合剂含有氢化松香醇作增粘剂。

9．权利要求 1 至 8 中任一项所述的膏药，其特征是，含有烟碱作活性物质。

10．权利要求 1 至 8 中任一项所述的膏药，其特征是，含

有β－受体阻断药作活性物质。

11. 制备权利要求 1 至 8 中任一项所述膏药的方法，其特征在于，在加活性物质之前使熔体粘合剂成分在加热到 100 至 200℃的情况下于惰气气氛中混合直到得到一种均匀的熔体，接着使活性物质在惰气下在 100 至 200℃加工温度下溶解在粘合剂熔体中。

12. 权利要求 1 至 8 中任一项所述膏药的制备方法，其特征是，在加活性物质之前使熔体粘合剂成分在加热到优选 110 至 170℃情况下在惰性气氛中混合直到获得一种均匀的熔体，接着使活性物质于惰气中在优选 110 至 130℃的加工温度下溶解在粘合剂熔体中。

13. 权利要求 1－8 中任一项所述膏药的制备方法，其特征是，通过挤压、浇铸、辊涂、刮刀涂、喷涂或压制法将含活性物质的均匀熔体粘合料涂到可撕去的保护层或一层抗粘附基层上，并覆盖上背层。

14. 权利要求 1－8 中任一项所述膏药的制备方法，其特征是，通过挤压、浇铸、辊涂、刮刀涂、喷涂或压制法将含活性物质的均匀熔体粘合料涂在背层上，再覆盖上可撕去的保护层。

15. 权利要求 1－8 中任一项所述膏药的制备方法，其特征是，通过切割和/或冲压将膏药切块。

00·03·16

说　明　书

低熔和/或挥发性活性物膏药

本发明涉及一种用于有控制地局部或透皮吸收施用挥发性活性物质的膏药，由一层背层或载体层和一层与此相连的SEBS—三嵌段共聚物储药层组成，储药层同时又是粘合层和用药控制层，并涉及制备该膏药的方法。皮肤膏盖有一层保护膜，在使用膏药前，也即贴到皮肤上之前，通过撕掉使其与储药层分开。

可以有控制的向皮肤释放有效成分的膏药已由文献所公知。其中活性物质溶解或均匀分散在一个薄粘合剂层中，有控制地扩散释放，这种实施形式是一种概念简单的、原则上适于系列生产的透皮吸收或局部用药体系。

在实践中，这种膏药的开发和/或制备却常常伴随有下列可选择列出的缺点，因而也相应地非常昂贵：

—储药层的粘合性能在活性物质负载高时不能调至最佳，因而必须为膏药附加一粘合层，以便在使用时一方面可以良好地粘附在皮肤表面上，另一方面用完后可以毫无疼痛地从皮肤上揭去膏药。

—储药必须制成多层，才能在膏药中放入足够量的活性物质和/或设置附加的、从空间和功能上都与粘合层分开的储库。

—为了在较长用药期间保持有控制地连续释放活性物质和/或在单位时间活性物质释放率一定时至少能够限定皮肤刺激

性和/或系统的付作用，有必要附加一个控制层。

一粘合性储药层由溶液制成，因而会出现吸出溶剂和有时也会蒸出挥发性活性物质的难题。由于多种原因，制备负载活性物质的粘合层时使用溶剂是不利的。溶液的制备至少要求有一个工程上昂贵的工艺步骤。对于医药应用，必须使用高纯从而昂贵的溶剂来溶解粘合剂及其原料，以保证在粘合性储药层相应地不留残渣。另一种困难在于要在膏药中不留溶剂。为此需要技术昂贵的干燥途径和抽吸设备。另外，还要在技术上保证回收和分离溶剂，以避免污染环境；在此，溶剂的可燃性也有一定危险。而且，大多数有机溶剂对人体是有害的，因而必须给企业工作的人员采取昂贵的保护措施。

EP0144486 公开了可用于透皮吸收施用氯甲苯心安的皮肤膏药，该膏药在多层结构的储药层含有活性物质，其中另外从外面设有一个多级活性物质浓度梯度作为活性物质释放的控制元件，也就是从背向载膜的储药层向皮肤方向有浓度梯度。

US4，668，232 也描述了有 β-阻断药的膏药，其中粘合性的含氯甲苯心安或心得安储药层分两个分步构成，其中在这种情况下，为了改进及控制其活性物质释放性能而向储药层添加了在水中可膨胀的聚合物。

EP0186071 公开了有 β-阻断药塞吗心安的透皮释放体系，基于局部承受性，用疏松的控制层将储药层的活性物质释放率限定在最大 20μg/cm²/h。

在开发和制备膏药时使用溶剂的带来的缺点通过由熔化制成自粘性储药层来解决。例如，US4，485，077 公开了载有消炎痛的熔体粘合剂，JP63203616 公开了膏药等，特别是 Etofenamat 用熔体粘合剂。根据 DE—P3743947，这两种建议的实施方式只

能用于具有高加工温度的熔体粘合剂，但不能用于具有高加工温度的熔体粘合剂，但不能用于低熔和/或挥发性活性物质，例如不能用于沸点很低且挥发性很高的敏感性烟碱。DE—P3743947描述了一种相应的方法，使用加工温度为40—80℃的一种熔体粘合剂制备了烟碱存储层。这里描述了带有和没有空间及功能上与粘合层分开的烟碱贮库的各种烟碱膏药。所述申请中不包含单层体系熔体粘合剂负载活性物质的例子或这种粘合剂配方负荷方面的数据。更多的描述是，那里的设置（膏药）有一或多个烟碱贮库，库中烟碱浓度高于含烟碱的熔体粘合剂层，因而可加工较高剂量的烟碱，因而在换掉之前可用该设置更长的时间。在膏药中安放附加的贮库需要附加一些技术投资，从而从开发和制造成本升高。

EP0521761公开了一种专用于促进伤口治疗的绷带，它由一种塑料基料制成，该基料由一种含增塑剂的S—EB—S类本体共聚物混合物形成。

该发明的构思是提供一种基层伤口绷带，用于保护伤口不受外部环境感染，抑制伤口渗液，但也能提供一种潮湿的介质。它还应有利于伤口张合和细胞繁殖，并不粘在伤口上，因而可避免在拆去绷带时损伤皮肤，同时有利于在良好条件下形成表皮组织。

尽管这里提到了S—EB—S型本体共聚物，但都是和增塑剂以混合物方式提出的，并仅仅用作粘合材料。

最后暗示性地提及，所要求保护的物质也可含有治疗有效量的药物活性物质。但缺少粘合剂的活性物质负载、关于哪些活性物质可以利用或这类粘合剂配方的负载容量的数据。

EP0356382描述了一种多层膏药，其可释放活性物质的储

药层由一种苯乙烯本体混聚物与烷或链二烯（Alkadien）均聚物的混合物组成。另外，这储药层至少要含有一种促进活性物质皮肤渗性的助剂，必要时还必须另有控制手段如一层薄膜。

由于前面所述的理由，这样一种膏药结构不仅技术上较难，而且由于必须含皮肤渗透促进剂，因而是不希望有的。

欧洲公开说明书 EP0249979 公开了一种 A—B—A（三体共聚物）或 A—B—A—B—A—B（多体共聚物）类型的热熔粘合剂，它适用于固定在组织上的吸收设施。作为这类设施例如可以提到卫生带或尿布。对于这种用途，上面提到的本体共聚物还必须掺有多种辅助物质。

该文献中找不到这种粘合剂含药物活性物质的提示。也没有提到这类粘合剂可用作药物活性物质的粘合和控制层。

因此，本发明的任务在于，消除上述类型用于局部和/或透皮吸收施用低熔和/或挥发性活性物质，尤其是烟碱和β-受体阻断药如氯甲苯心安的皮肤膏药的缺点。令人惊奇地发明了一种由一层背层、一层与之相连的熔体粘合剂粘合膜和一层覆盖粘合膜并可再溶解的层组成的，用于对皮肤有控制地释放活性物质的膏药，含有浓度为 10—80%（重量），优选 20—40%（重量）的熔体粘合剂，一种由聚苯乙烯—嵌段共聚（乙烯—丁烯）—嵌段聚苯乙烯组成的三嵌段共聚物（SEBS），浓度为 2.5—25%（重量）的在熔体粘合剂加工温度下挥发的活性物质，以及必要时用来提高储药层负载容量的增粘剂，不含另外的储库和控制元件和/或控制层以及不含溶剂。SEBS 三嵌段共聚物的苯乙烯含量优选为 10—50%（重量），特别优选 10—30%（重量）。

在本发明膏药的粘合膜中，进一步优选含 20—90%（重

量），特别优选含 40—70%（重量）增粘剂以及必要时 0.1—1% 防老化剂。优选的增粘剂是脂族和/或芳香烃树脂，它们和 SEBS 聚合物的端块和/或中段是相容的。进而优选用氢化松香醇和/或其衍生物作增粘剂。

作为防老化剂，可用抗氧化剂如生育酚、取代的苯酚、对苯二酚、磷苯二酚和芳香胺。

可用以下方式制备本发明的膏药。先将熔体粘合剂组分在加活性物质之前在加热至 100 至 200℃，优选 110—170℃的条件下在惰性气体气氛中混合，直到得到均匀的熔体为止，接着使活性物质在惰气下在 100—200℃加工温度下（优选 110—130℃）溶解在粘合剂熔体中。优选通过挤压、浇铸、辊涂、刮刀涂、喷涂或压制法将均匀的含活性物质的熔体粘合剂物料涂到可重新分开的保护层或一层抗粘基层上，并盖上背层。另一种进行方式是，通过挤压、浇铸、辊涂、刮刀涂、喷涂或压制法将均匀的含活性物质的熔体粘合剂物料涂到背层上，再盖上可重新分开的保护层。膏药的分割优选通过切割和/或型模冲压来实现。

另外出人意料地证明，SEBS 三嵌段共聚物与低熔和/或挥发性活性物质如烟碱和氯甲苯心安形成储药层，该层

1. 可由该熔体在高于 100℃的加工温度下制成，而不分解活性物质和/或聚合物，

2. 可容纳大量活性物质而不损失内聚力和粘合力，因此可省去附加的贮库和/或粘合活性物质，不溶于粘合剂物料的物质，和

3. 可通过 SEBS 三嵌段共聚物中的苯乙烯含量和/或加入可与SEBS 本体共聚物端块和/或中段相容的增粘剂将活性物质释放调整到的要求的速率而不用附加控制层。

另外，由熔体得到的本发明的SEBS基储药层所达到的膏药释放率出人意料地高于由熔液制成的膏药，由于活性物成分沉在储药层中，因而膏药的释放容量不比结构相应的组合溶剂基体系低。因为节省了溶剂、附加的储存层和控制层以及活性物质，技术消费和膏药的成本可以保持较低。

下面用实施例说明本发明：

例 1a 至 1f

按热熔法制备

使 KratonG1657 (SEBS 三嵌段共聚物)、Regalrez1094 (脂肪烃树脂)、Abitol (氢化松香醇)和 Trganox1010(抗氧化剂)于 110—150℃在一个试验室温控机中按给定量（见表 1）在氩气氛下熔化，直到混合均匀（持续约 60 分钟)。在澄清的熔体中于氩气氛和 140℃下溶入 23.9g 氯甲苯心安（持续约 20 分钟)。将得到的含氯甲苯心安的熔体粘合物料在一个可冷却有抗粘附衬层的模中浇铸到一层约 250μm 厚的膜上，在 5 分钟之内冷却到 12—14℃，并用 70μm 厚的聚酯膜（背层）覆盖上。这样得到的、由粘合膜和背层构成的层状物露出的粘合面用两例带有硅酮层的100μl 厚的聚酯膜（＝可撕去的保护层）贴上。

此后冲压成面积为 $8cm^2$ 的单块膏药。

对比例 1a′至 1f′

按溶剂法制备

将表 1 中所列成分包括氯甲苯心安称入一个碘值烧瓶中，在摇动下使其混溶入一种由 50ml 石油汽油和 15ml 甲苯组成的混合液中。将该含溶剂物料用一把抹刀涂到一层 100μm 厚的聚

酯膜上，在25℃于循环空气干燥箱中干燥3天，得到约174g/m²的粘合膜。将这样得到的由粘合膜和背层构成的层状物的裸露粘合面从两侧用带硅酮层的100μm厚聚酯膜（＝可撕去的保护层）贴上。

此后冲压成面积为8cm²的单块膏药。

表1：本发明热熔膏及对比例的组成

例（对比例）	数量单位为克×10⁻¹，对比例为克 KratonGx #1657	Regalrez #1094	Abitol	Trganox #1010	氯甲苯心安	总量
1a（1a'）	8.57	7.50	5.36	0.10	2.39	23.93
1b（1b'）	6.97	9.11	5.36	0.10	2.39	23.93
1c（1c'）	5.36	10.72	5.36	0.10	2.39	23.93
1d（1d'）	5.36	9.11	6.97	0.10	2.39	23.93
1e（1e'）	5.36	7.50	8.57	0.10	2.39	23.93
1f（1f'）	6.97	7.50	6.97	0.10	2.39	23.93

活性物质释放

用8cm²大的膏药块测量活性物质释放。

该检验用paddle—over—Disk法按USPXXII在600ml磷酸盐缓冲液PH5.5中作为释放介质进行，每15分取样一次。用液相色谱法确定试样溶液中的氯甲苯心安含量。

表2a列出了例1a至1f，表2b列出了相应对比例的2、4、6、8、12和24小时后的活性物质释放结果。

表 2a：活性物质释放（热熔膏）

	下列时间后的平均释放（mg/8cm²）					
例	2 小时	4 小时	6 小时	8 小时	12 小时	24 小时
#1a	1.62	2.28	2.79	3.22	3.92	5.53
#1b	1.20	1.67	2.02	2.31	2.80	3.91
#1c	0.67	0.92	1.08	1.22	1.47	1.99
#1d	0.87	1.18	1.41	1.60	1.92	2.65
#1e	1.07	1.52	1.84	2.10	2.54	3.49
#1f	1.29	1.79	2.18	2.50	3.02	4.17

表 2b：活性物质释放（对比例）

	下列时间后的平均释放（mg/8cm²）					
对比例	2 小时	4 小时	6 小时	8 小时	12 小时	24 小时
#1a′	1.43	1.99	2.44	2.81	3.41	4.78
#1b′	0.82	1.23	1.56	1.84	2.31	3.35
#1c′	0.35	0.44	0.51	0.56	0.67	1.01
#1d′	0.76	1.04	1.24	1.41	1.69	2.26
#1e′	0.72	1.03	1.28	1.50	1.88	2.80
#1f′	1.10	1.58	1.93	2.22	2.72	3.95

如表 2a 和 2b 测量值的对比所示，热熔膏尽管完全没有溶剂，在同样组成及粘合性物料中活性物质浓度条件下，其释放率出人意料地在所有测量点（部分明显地）都高于溶剂基体系。

例 2a 至 2f

按热熔法制备

将 KratonG1657（SEBS 三嵌段共聚物）、Regalrez1094（脂肪烃树脂）、KristalexF85（芳香烃树脂）、Abitol（增粘剂）和 Trganox1010（抗氧化剂）按给定量（见表 3）在一个试验室搅拌机中于 110—150℃和氩气氛中溶化，直至混合均匀（持续约 60分钟）。在澄清的熔体中按给定量在 140℃和氩气氛中溶入氯甲苯心安（持续约 20 分钟）。将如此所得含氯甲苯心安的熔体粘合物物在一个已加热、可水冷却的、有抗粘衬层的模型中浇铸到一层约 250μm 厚的膜，在 5 分钟内冷却到 12—14℃，并盖上一层 70μm 厚的聚酯膜（背层）。将这样得到的由粘合膜和背层构成的层制品的裸露粘合面用两例衬有硅酮的 100μm 厚聚酯膜（＝可撕去的保护层）贴上。

此后冲压成面积为 8cm² 的单块膏药。

表 3：例 2、端块树脂改性的
配药（热熔膏）的组成［数量单：g］

例	KratonGx #1657	Regalrez #1094	Kristalex #F85	Abitol	Trganox	氯甲苯心安	合计
2a	60.00	75.00	15.00	41.00	0.88	21.32	213.20
2b	48.75	86.25	15.00	41.00	0.88	21.32	213.20

2c	37.50	97.50	15.00	41.00	0.88	21.32	213.20
2d	37.50	86.25	26.25	41.00	0.88	21.32	213.20
2e	37.50	75.00	37.50	41.00	0.88	21.32	213.20
2f	48.75	75.00	26.25	41.00	0.88	21.32	213.20

活性物质释放

用 8cm² 大的膏药块测量活性物质释放。如例 1 所述按 Paddle—over—Disk 法进行检测。表 4 汇总了例 2a 至 2f 在 2、4、6、8、12 和 24 小时后的活性物质释放结果。

表 4：例 2 端块树脂改性配药（热熔膏）的活性物质释放 mg/8cm²

例	2 小时	4 小时	6 小时	8 小时	12 小时	24 小时
#2a	1.06	1.47	1.79	2.06	2.51	3.55
#2b	0.74	1.04	1.26	1.45	1.77	2.46
#2c	0.44	0.61	0.74	0.84	1.01	1.37
#2d	0.50	0.70	0.85	0.98	1.19	1.67
#2e	0.60	0.84	1.02	1.18	1.43	2.01
#2f	0.80	1.14	1.39	1.60	1.96	2.77

如表 4 的结果所示，借助于芳香烃树脂可以延缓释放的活性物质量。若遵循一种必要的释放模型，不必设置附加的控制膜，也可以改变 SEBS 聚合物、脂肪和芳香烃树脂的含量。

同时，也可以考虑粘合能力、水蒸汽穿透性能和皮肤可承受的释放性能对配药进行必要的调整而不必改变活性物质负载量。

例 3a 至 3e 和 4a 至 4e

按热熔法制备

将 KratonG1657(SEBS—三嵌段共聚物）或 CariflexTR1107 (SIS—三嵌段共聚物)、Regalrez1094（脂肪烃树脂)、Abitol（增粘剂）和 Trganox1010（抗氧化剂）按给定量（见表 5）在一台试验室搅拌机中于 110—150℃和氩气氛下熔化，直到混合均匀(持续约 60 分钟)。浇铸粘合物料并冷却到 4℃。

将一部分制得的粘合料在试验室搅拌机中于 110—150℃熔化（持续约 10 分钟)。用 Abitol 稀释粘合料，从而定量地达到表 6 规定的组成。向澄清的熔体掺入表 6 和 7 注明的氯甲苯心安量，使之在 140℃于氩气氛下溶解（持续约 20 分钟)。将这样得到的不含或含氯甲苯心安的熔体粘合料在一个已加热、可水冷却、有防粘层的模型中浇铸到一层约厚 250μm 的薄膜，5 分钟内冷却到 12—14℃，并覆盖上一层厚 70μm 的聚酯膜(背层)。将这样得到的由粘合膜和背层构成的层状物的裸露粘合面用一个两面有硅酮层的 100μm 厚的聚酯膜（=可撕去的保护层）贴上。

此后冲压成面积 8cm² 的单块膏药。

表 5：例 3 饱和中段（热熔膏组成（以 g 为单位）

例	KratonGx #1657	CariflexTR #1107	Regalrez #1094	Abitol	Trganox #1010	总和
3，a-e	58.30		79.58	61.20	0.92	200
4，a-e		58.30	79.58	61.20	0.92	200

表 6：例 3 饱和中段（热熔膏）组成（以 g 为单位）

例	KratonGx #1657	Regalrez #1094	Abitol	Trganox #1010	氯甲苯心安	总和
3a	29.17	39.83	30.54	0.46	0	100
3b	28.42	38.80	29.83	0.45	2.50	100
3c	27.69	37.80	29.07	0.44	5.00	100
3d	26.23	35.81	27.54	0.41	10.00	100
3e	23.32	31.81	24.48	0.36	20.00	100

表 7：例 4 不饱和中段（热熔膏）组成
[数据以 g 为单位]

例	CariflexTR #1107	Regalrez #1094	Abitol	Trganox #1010	氯甲苯心安	总和
4a	29.17	39.83	30.54	0.46	0	100
4b	28.42	38.80	29.83	0.45	2.50	100
4c	27.69	37.80	29.07	0.44	5.00	100
4d	26.23	35.81	27.54	0.41	10.00	100
4e	23.32	31.81	24.48	0.36	20.00	100

动态力学分析

中段温度范围的表征

借助于动态力学分析表征了不含及含活性物质的粘合料。活性物质负载为 2.5、5、10 和 20%氯甲苯心安。

中段—玻璃转变温度范围内动态力学性质的确定借助于一台流变计 RDS7700 进行。用一台 PC 机作控制设备，PC 机采用 RHIOS3.01 软件。以平行板波模操作。板直径为 8mm。正弦刺激的频率为 1Hz 或 6.28rad/s。所包括的温度范围为－10 至 35℃。以 4℃为跨距降低温度。初始温度为 35℃。试样的温度平衡时间为 120 秒。确定了正切 δ（阻尼）、正切 δ 的最大值和最大值温度、损耗模数和抗剪模数。

表 8：例 3 和 4 不含和含活性物质的粘合料在最大正切 δ 的温度

例	聚合物	聚苯乙烯 (%)	氯甲苯心安 (%)	最大正切 δ[a] (℃)
3a	KratonGx	14	0	7.8
3b	1657		2.5	8.2
3c			5	7.3
3d			10	7.6
3e			20	7.5
4a	CariflexTR	15	0	7.4
4b	1107		2.5	8.0
4c			5	7.3
4d			10	7.0
4e			20	5.1

a 测试频率 1Hz。

对 CariflexTR1107 和 KratonGx1657 确定正切 δ 达到最大值时的温度。结果示于表 8 中。

端块—温度范围的表征

借助于动态力学分析表征不含及含活性物质的粘合料。活性物质负荷为 2.5、5、10 和 20%氯甲苯心安。在应用温度(32℃)和聚苯乙烯—玻璃转化的温度范围动态力学性能的确定借助于一台流速计 RDS7700 来进行。用一台使用 RHIOS3.01 软件的 PC 机作控制设备。以平行板玻璃操作。板直径为 25mm。正弦刺激频率为 1Hz 及 6.28rad/s。包括的温度范围为 25 至 130℃。以 6℃为跨距升高温度。初始温度为 25℃。试样的温度平衡时间为 90 秒。确定了正切 δ(阻尼)、损耗模数和剪切源性模数

表 9：例 3 和例 4 剪切净性模数降至 10000Pa 以下时温度的测定值

例	聚合物	聚苯乙烯含量 %（重量）	氯甲苯心安 %（重量）	温度（℃） G′<1000Pa
3a	KratonGx	14	0	82
3b	1657		2.5	77
3c			5	74
3d			10	71
3e			20	62
4a	CariflexTR	15	0	63
4b	1107		2.5	62
4c			5	58

4d	10	56
4e	20	32

对比表 9 所列测定值可知，剪切弹性模数降至 10000Pa 以下的温度在聚苯乙烯含量相当但活性物质负荷提高时下降程度不同。在 10000Pa 范围粘合体系经历了熔体状态。在应用温度与该转化温度之间的距离是粘合体系适于作粘合材料的关键。不含活性物质的 CariflexTR1107 的该值位于含 20%（重量）氯甲苯心安的 KratonGx1657 的范围。

有饱和中段的 Gx1657 在活性物质负荷上升时的温度下降接近直线，而 TR1107 在大于 10%（重量）氯甲苯心安时则意外地观察到极快的温降。基于 TR1107 的粘合体系含 20%（重量）氯甲苯心安时的温降如此之大，以致于在应用温度下已不再具有粘合体系必须要有的粘合性了。粘合性可以降低的程度是，一方面可使粘合体系与载体层分开，另一方面皮肤对粘合体系的溶解可导致粘合物料中木块的残渣留在皮肤上。

表 10：皮肤温度（32℃）G×1657 基粘合料的抗剪模数（G'）。用平行板波模测定。板径为 25mm

例	聚合物	聚苯乙烯 %（重量）	氯甲苯心安 %（重量）	32℃时抗剪模数（Pa）
3a	KratonGx	14	0	1.14E5
3b	1657		2.5	9.53E4

3c			5	1.02E5
3d			10	8.34E4
3e			20	5.32E4
4a	CariflexTR	15	0	3.07E4
4b	1107		2.5	3.08E4
4c			5	2.29E4
4d			10	2.46E4
4e			20	9.30E3

表10表示在皮肤温度（32℃）时对抗剪模数的动力学表征结果。参考文献(Satas,D(Ed.),压敏粘合技术手册,VanNostrandReinhlod，纽约，158页等，1989）可知，在应用温度下抗剪模数为50000至200000Pa之间时，可望有好的粘合性能。表8为动力学特性结果。该测定值表明，KratonGx1657基配药位于该边界范围内，而TR1107基配药的测定值则明显低于50000Pa。在氯甲苯心安负荷度为20%时，可用KratonGx1657按所选配药例制备载体体系，使之符合对膏药粘塑性能的要求。以CariflexTR1107为基料的载体体系没有一个做出的配料例在应用温度范围的粘塑性能符合对粘合储药层的要求。

例5a、b和6a、b

粘合料的制备

例5a、b

将 KratonG1657（SEBS 三嵌段共聚物） 或 CariflexTR1107（SIS—三嵌段 共聚物）、Regalrez1094（脂肪烃树脂）、Abitol（增粘剂）按给定量（见表 11）在一个试验室搅拌机中于 160℃下熔化，直至混合均匀（持续约 60 分钟）。该过程在没有空气进入的情况下进行，也没有用保护气体气氛。向澄清的熔体渗入氯甲苯心安。按前在大面积进入空气的条件下继续混合或捏合。120、180、240、300 和 600 分后，从捏合池中取 10g 样品以确定分子量。

表 11：例 5a 和 b 的组成（以 g 为单位）

例	CariflexTR #1107	KratonGx #1657	Regalrez #1094	Abitol	氯甲苯心安
5a	112.50		75.00	50.00	12.50
5b		112.50	75.00	50.00	12.50

例 6a、b

将 KratonG1657（SEBS—三嵌段共聚物）或 CariflexTR1107（SIS—三嵌段共聚物）、Regalrez1094（脂肪烃树脂）、Abitol（增粘剂）和 Trganox1010（抗氧化剂）按给定量（见表 12）在一台试验室搅拌机中于 160℃和氩气氛中熔化，直至混合均匀（持续约60 分钟。向澄清的熔体掺入氯甲苯心安。接着在断绝空气和氩气氛下继续捏合。经过 120、180、240、300 和 360 分钟后，从捏合池中取样 10g。用 GPC 法确定样品的分子量。

表 12：例 6a 和 b 的组成（以 g 为单位）

例	CariflexTR #1107	KratonGx #1657	Regalrez #1094	Trganox #1010	Abitol	氯甲苯 心安
6a	112.50		75.00	1.25	50.00	12.50
6b		112.50	75.00	1.25	50.00	12.50

分子量确定

用凝胶渗透色谱法确定分子量。所用设备由一台 LichrographL—6000HPLC 泵（Merck，D—Darmstadt）、一台柱式恒温器 T—6300（Merck）、一台 ERC—7512 折射率检测仪（Erma、J—Tokyo）和一台 D—2520GPC 积分仪（Merck）构成。用一支聚合物试验室（UK—Shropshire）PL—凝胶 5μ 混合柱。该柱长 300mm，内径 7.5mm；柱填料尺寸为 5μm。柱的标准用聚苯乙烯进行，为此，使用一套聚合物试验室摩尔标准：聚苯乙烯介质分子量校准仪器。用四氢呋喃作工作介质。柱温为 35℃，压力 25 巴；工作介质流速调到 1ml/分。

使样品溶于四氢呋喃中，并用相应量甲苯稀释。

表 13：例 5a。在试验室搅拌机中热处理 120 至 360 分钟的以 CariflexTR1107（SIS 三嵌段共聚物）为基料的粘合料的数均、重均和时（z）均分子量和多分散度。粘合料未用 Trganox 或氩气稳定化。

取样	Mn	Mw	Mz	Mw/Mn
未处理	159048	197247	239912	1.240
120 分	61806	114799	176420	1.857
180 分	46679	84497	133398	1.810

240 分	39377	69338	109044	1.760
300 分	32701	56307	88183	1.721
360 分	28134	46600	71924	1.656

表 14：例 5b。在试验室搅拌机中热处理 120 至 360 分钟的以 KratonGx1657 (SEBS—三嵌段共聚物) 为基料的粘合料的数均、重均和时 (z) 均分子量和多分散度。粘合料未用 Trganox 或氩气稳定化。

取样	Mn	Mw	Mz	Mw/Mn
未处理	98396	121378	142518	1.233
120 分	93791	117405	144724	1.251
180 分	96591	119772	141034	1.239
240 分	97425	121307	142906	1.245
300 分	95941	119673	141184	1.247
360 分	94705	118409	139956	1.250

表 15：例 6a。在试验室搅拌机中热处理 120 至 360 分钟的 TR1107 基粘合料的数均、重均和时均分子量及多分散度。粘合料用 Trganox 和氩气稳定化了。

取样	Mn	Mw	Mz	Mw/Mn
120 分	93080	163146	223606	1.752
180 分	91739	162362	223376	1.769
240 分	92601	165590	230121	1.788
300 分	90402	161962	227359	1.791
360 分	90922	163664	228981	1.800

表 16：例 6b。在试验室搅拌机中热处理 120 至 360 分钟的 Gx1657 基粘合料的数均、重均和时均分子量及多分散度。粘合料用 Trganox 和氩气稳定化了。

取样	Mn	Mw	Mz	Mw/Mn
120 分	93952	116246	136825	1.237
180 分	93569	115310	135493	1.232
240 分	94924	116940	137383	1.231
300 分	94536	117397	139381	1.241
360 分	93866	116185	137083	1.237

表 13 和 14 表示例 5a 和 5b 分子量分布及相应参数的变化。以 CariflexTR1107 为基料的未稳定化粘合件在热处理时出现明显的聚合物降解，这由分子量分布移向小分子量所证明。未稳定化的 Gx1657 基粘合料的变化则小得多。比较稳定化例 6a 和 6b（表 15 和 16）可知，以 Gx1657 为基料的粘合料的变化显然很小。出人意料的是，若将分子量分布与未处理的聚合物相对比，稳定化配药例 6a 的聚合物降解相当弱。

在热熔法加工期间，以含饱和中段的聚合物为基料的配方具有很高的稳定性。所需稳定剂的量远低于带不饱和中段的对比聚合物。由于稳定剂和其衍生物也被认为对皮肤有潜在的刺激性，因而本发明这种熔体粘合剂的组成是有利的。

例 7

烟碱膏药

将 1039.5g KratonG1657（SEBS—三嵌段共聚物）和 16.5g Trganox 1010 在一个搅拌机中加热到 170℃（持续约 45 分钟）。

接着分份先后加入 1419g Regalrez1094（脂肪烃树脂）和 561gAbitol（氢化松香醇），直到混合均匀（持续约 240 分钟）。在澄清的熔体中在 150℃和惰性气体下滴加溶入 299.5g 烟碱（持续约 30 分钟）。通过一个缝隙式喷嘴连续挤压以上得到的 150℃热的含烟碱熔体粘合料，以约 150μm 的厚度和 5m/分的速度涂在一层冷的硅酮化聚酯膜（保护层）上。在冷却下对裸露的粘合面贴上一层 15μm 厚的聚酯膜（背层）。

由获得的层状物冲压出 16cm² 大的单块膏药。

对比例 7′

安慰药膏

按例 5 制备，但不加烟碱。

动力学分析

确定弹性模数

借助于 DMTA 仪器、Eplexor（Gabo 公司）模型，按不同温度测定按例 7 和 7′的制烟碱膏和安慰膏的弹性模数 G′。

按照 DIN53513 用 10Hz 频率在剪切波模中测量 14×14mm 大的由粘合膜和背层构成的样品。包括的温度范围为－50℃至 80℃，其中温度由－50℃开始，按 1℃间距提高。在每次样品温度平衡后测定所属的剪切弹性模数 G′。

在 32℃即皮肤温度范围这样测定的模数 G′不仅对含活性物质的药膏而且对不含活性物质的药膏均为 1.1E5Pa。虽然在较高（约 8%）烟碱负荷的熔体粘合剂也不改变，此数值作为以后判断膏药粘合性质的重要特性尺寸。

对比例 8

烟碱膏药

由溶液制备

一种含烟碱的膏药粘合料，它由 170g 烟碱、350g CariflexTr1107(聚苯乙烯—聚异丙烯—聚苯乙烯三嵌段共聚物)、350g HercurezC（脂肪烃树脂）、280gAbitol（氢化松香醇）、450g ElcemaPo50（连结烟碱用的纤维素）和 1050g 特种汽油 80—110 作溶剂组成，将其涂在约 100μm 厚的硅酮化保护膜上，脱去溶剂后得到约 77.75g/m² 的粘合剂层。在同时更换保护层的条件下将两层这种粘合剂层重叠地贴在 20μm 厚的聚酯膜上，从而得粘合膜约为 155.5g/m² 的烟碱膏药。

由所得层状物冲压成 16cm² 大的单块膏药。

活性物质释放

按 USPXXIIpaddle—over—Disk 法在 35℃水中测量例 7 和对比例 8 的烟碱释放。用液相色谱法测定每 16cm² 在 1、2 和 3 小时后的烟碱释放量。试验结果列于表 17 中。如测量值所示，本发明储药层易挥发烟碱的释放明显地大大迟缓于对比例。

表 17：烟碱释放

	在下列时间后的平均释放（mg/16cm²）		
检测药	1 小时	2 小时	3 小时
例 7 (n=3)	3.4	4.8	5.8
对比例 8 (n=6)	9.2	12.7	15.8