

PRIHLASKA VYNALEZU

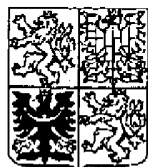
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(Z1) Číslo dokumentu:

107-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14. 01. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 17.01.96

(31) Číslo prioritní přihlášky: 96/599428

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 08. 97**

(Věstník č. 8/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 L	15/58
A 61 L	15/64
C 09 J	133/00

(71) Přihlášovatel:

NATIONAL STARCH AND CHEMICAL
INVESTMENT HOLDING CORPORATION,
Wilmington, DE, US;

(72) Původce:

Hariharan Deepak, Somerville, NJ, US;
Bradel Roman, Kingwood, TX, US;
Chandran Rama, Bridgewater, NJ, US;
Kukkala Pravin, Raritan, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Lepidla odolná vůči prostředkům
pro zvýšení pronikání kůží**

(57) Anotace:

Roubovaný kopolymer pro použití jako lepidlo pro náplasti nebo obvazy pro podávání léčiva, které je odolné vůči rozkládání za přítomnosti prostředků pro zvyšování pronikání kůží, obsahuje kopolymerové aryllové a případně, vinyllové monomery, ke vzniku základního řetězce polymeru, na který jsou roubovány polymerní části, které neabsorbují více než 3 % hmotnostní prostředku pro zvyšování pronikání kůží při termodynamické rovnováze při 25 °C, jestliže jsou nezávisle zavedeny do nadbytku zvyšovacího prostředku. Přednostně jsou roubované kopolymery vybrány ze třídy polybutylenu, polysacharidu, poly(ethylenoxid/propylenoxid)u, polyamidových polymerů. Konkrétní roubované polymery budou záviset na konkrétně použitých zvyšovacích prostředcích ve zvláštních systémech podávání léčiva.

CZ 107-97 A3

Lepidla odolná vůči prostředkům pro zvýšení pronikání kůží

22. IV. 37

Oblast techniky

DOŠLO

Tento vynález se týká samolepicích adhezních prostředků pro použití s obvazy rány nebo se systémy transdermálního podávání léčiva; ve kterých jsou adheziva odolná vůči plastifikaci, způsobené prostředky ke zvyšování pronikání kůží, obsaženými v léčivých prostředcích.

300000

Dosavadní stav techniky:

Typická transdermální dávka léčiva nebo systém pro obvazování ran obsahuje ohebné vyztužení, na něž je nanesen buď jako jedna vrstva, nebo v prostorovém rozdělení: samolepicí lepidlo, požadované léčivo, a , zejména v případech transdermálních systémů, prostředek pro zvýšení průniku léčiva do kůže. Zvyšovací prostředky vhodné při transdermální aplikaci podávání léčiva jsou velmi dobře popsány a spadají do kategorií sulfoxidy, alkoholy, mastné kyseliny, estery mastných kyselin, polyoly, polyamidy a povrchové aktivní látky.

Historicky spadají lepidla použitá pro transdermální podávání léčiva do jedné ze tří kategorií: akrylové polymery, silikony a kaučuky. Použití lepidel na bázi silikonů na kůži má dlouhou historii pro jejich čistotu a malou tendenci k dráždění kůže. Avšak jejich nepolární povaha omezuje nanesení polárních léčiv do lepidla a jejich chemie činí kompozici relativně neohybnou. Lepidla na bázi kaučuků jsou na druhou stranu velice flexibilní, ale musí být vytvořeny s relativně velkým množstvím látek

způsobujících lepidlost a změkčovadel k zajištění samolepicích vlastností, a antioxidantů ke zlepšení stability při vystavení působení světla (UV). Přítomnost tak velkých množství nízkomolekulárních přísad vede k dráždění kůže a představuje nebezpečí přísad procházejících bariérou kůže. Lepidla na bázi kaučuků jsou rovněž nepolární a omezují tedy zavedení funkčních léčiv do adhezních materiálů.

Ve srovnání se silikonovými a kaučukovými lepidly mají akrylové adhezni prostředky řadu výhod: chemicky jsou snadněji zpracovatelné a umožňují syntézy obou polárních i nepolárních adhezních prostředků: mohou být použity běžné postupy syntéz; kompozice mohou být upraveny za vzniku specifických vlastností bez použití jakýchkoliv přídavných přísad; jsou UV stabilní a mohou být skladovány po delší časové úseky; většina léčiv je mnohem snadněji rozpustná v akrylových lepidlech než v silikonech či kaučucích, což umožňuje větší nanesení léčiva na menší plochu náplasti a slouží ke zlepšení pacientových potíží.

Nehledě na tyto výhody, jsou akrylová lepidla vysoce kompatibilní nebo rozpustná v běžně používaných prostředcích ke zvýšení pronikání ve srovnání s relativně inertními silikony nebo kaučuky. Tato kompatibilita limituje dávkování zvyšovacího prostředku a, současně, schopnost systému podávat optimální hladiny požadovaných léků. Postupem času také akrylová lepidla plastikují do takové míry, že se rozpadají a ztrácejí kohezní i adhezni vlastnosti.

Byly provedeny pokusy o působení proti této disoluci zvýšením hladiny zesitovadla v lepidle nebo roubováním

polymerů, jako je polystyren, s vysokou hodnotou T_g , na akrylový polymerní řetězec. Avšak velké zesílení mělo za následek neohebnost lepidla, a jak se zvyšovací prostředek vyčerpával absorpcí do kůže, přítomnost roubovaného polystyrenu s vysokým T_g způsobovala ztrátu samolepicích vlastností.

Další z problémů se složením adhezních prostředků: techniky přípravy roubovaných a blokových kopolymerů s akrylovým základním řetězcem představují rovněž problém. Postupy popsané v literatuře zahrnují polymeraci roubované části z místa, jako je hydroxylová skupina, na základní řetěz polymeru použitím peroxidů jako iniciátorů s volnými radikály, nebo použití makromonomerů (jako roubované části) s koncovou dvojnou vazbou jako monomeru při polymeraci. Použití peroxidů k iniciaci polymerace z místa na základním řetězci má za následek nekontrolované roubování co se týká frekvence a délky roubů. Nekontrolovaným roubováním se vyrobí polymer, jehož morfologie nedává optimální kohezi (vzhledem k nízké molekulové hmotnosti tvořeného homopolymeru), nebo se připraví nízkomolekulární roub, který neposkytuje žádné zlepšení za přítomnosti zvyšovacích prostředků. Použití makromonomerů při radikálové polymeraci je neúčinné, má za následek velké zbytkové monomery, a brzkou terminaci řetězce kvůli velkému počtu terminačních míst dostupných na roubech.

Bylo by výhodné vytvořit lepidlo, vhodné pro použití při ošetřování ran nebo v transdermálním systému podávání léčiv, který udržuje své samolepicí vlastnosti a nerozpouští se v běžně používaných prostředcích pro zvyšování pronikání kůže postupem doby a použití.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je poskytnout na samolepící akrylový polymer s dostatečnou kohezí a adhezí pro použití v systémech transdermálního podávání léčiv, který je nerozpustný v běžně používaných zvyšovacích prostředcích, a tak si zachovává během doby svou adhezí a kohezí pevnost.

Předměty tohoto vynálezu jsou dosaženy prostřednictvím roubovaných kopolymerů, jejichž hmotnost má průměrnou molekulovou hmotnost 300 000 nebo větší, které vykazují dobré chování na kůži v přítomnosti prostředků pro zvyšování průniku kůži bez rozsáhlého zesílení nebo roubů s vysokým T_g . Roubovaný kopolymer obsahuje kopolymerizované akrylové a, volitelně, vinylové monomery, tvořící základní řetězec polymeru, na nějž jsou naroubovány polymerní podíly, které absorbují méně než 10 % hmotnostních, prostředku pro zvyšování pronikání kůži při termodynamické rovnováze při 25 °C, pokud je nezávisle přiveden do nadbytku zvyšovacího prostředku. Přednostně jsou roubované polymery vybrány z třídy polybutylenu, poly(ethylenoxid/propylenoxid)ů, polykaprolaktamu, polysacharidu, a polyamidových polymerů. Konkrétní roubované polymery závisí na konkrétních prostředcích použitých v určitých systémech pro podávání léčiva nebo ošetřování ran, protože rozdílné zvyšovací prostředky tvoří pro adheziva rozdílné podmínky rozpustnosti.

Výhodný postup roubování zahrnuje samostatné předběžné vytvoření akryl/vinylového základního řetězce a polymeru odolného vůči prostředku pro zvyšování, a potom roubování polymeru odolného vůči prostředkům na akryl/vinylový základní řetězec.

Akryl/vinylový polymerní řetězec je syntetizován ze známých akrylových a vinylových monomerů v hmotnostním poměru, který poskytuje teplotu skelného přechodu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo nižší a požadované samolepící kohezni a adhezní vlastnosti pro zvláštní transdermální aplikace. Dále také může být polymerní základní řetězec syntetizován z 0,5 - 2,0 % hmotnostních funkcionalizovaného vinylového monomeru obsahujícího polymerovatelnou vinylovou skupinu a druhou funkční skupinu, která je schopná reakce v kondenzační reakci s třetí funkční skupinou na předem vytvořených polymerech, které mají být roubovány na polymerní základní řetězec. Přednostně jsou funkčními monomery 2-isokyanatoethylmethakrylát, allylisokyanát, a ještě výhodněji 1-(1-isokyanato-1-methylethyl)-3-(1-methylethyl)benzen (dále m-TMI), který zavádí zavěšenou isokyanátovou funkční skupinu do polymerního základního řetězce.

Ačkoliv jsou známy jiné roubovací postupy, například mohou být polymerní podíly roubovány polymerováním monomeru na reaktivní místa umístěná na základním polymerním řetězci, nebo kopolymerací akrylových a vinylových monomerů s předem vytvořeným polymerním monomerním, preferovaný způsob roubování zahrnuje navázání předem vytvořených polymerních částí na místa na předem vytvořeném základním řetězci pomocí kondenzace. Preferovaný postup roubování připouští roub předběžně syntetizovaných polymerů, které mají v podstatě stejnou molekulovou hmotnost, a umožňují předem stanovit distribuci roubování řízením množství m-TMI, kopolymerovaného na základní řetězec polymeru. Tento způsob rovněž poskytuje nižší hladiny monomerních zbytků v konečných roubovaných polymerech.

Polymerní akryl/vinylový základní řetězec je připraven

ze známých akrylových a vinylových monomerů, v hmotnostních poměrech potřebných pro vznik charakteristické rovnováhy samolepicích vlastností. Příklady akrylových monomerů zahrnují α, β -nenasycené mono- a dikarboxylové kyseliny, které mají 3-5 atomů uhlíku, jako je kyselina akrylová, kyselina methakrylová a kyselina itakonová; monomery akrylátových esterů vybraných ze skupiny sestávající z alkylesterů kyseliny akrylové a kyseliny methakrylové, ve kterých alkylskupiny obsahují 4 až 14 atomů uhlíku, přednostně 4 až 8 atomů uhlíku, jako je n-butylakrylát, n-pentylakrylát, n-hexylakrylát, n-heptylakrylát, n-oktylakrylát, n-nonylakrylát a jejich odpovídající větvené isomery, jako je 2-ethylhexylakrylát.

Příklady vinylových monomerů zahrnují monomery vybrané ze skupin sestávajících z vinylosterů, vinyloetherů, vinylhalogenů, vinylidenhalogenů, a zahrnují, například, vinylacetát, akrylamid, t.oktylakrylamid, ethylvinylether, vinylchlorid, vinylidenchlorid, akrylonitril, maleinanhydrid a styren.

Spolu s akrylovými a vinylovými monomery může být také základní řetězec polymeru syntetizován z monomeru s vinylovou funkční skupinou, která bude reagovat při polymeraci, a druhou funkční skupinou, nereaktivní v polymeraci, ale schopnou reagovat při kondenzační reakci jako místo pro navázání polymerů, které se mají roubovat na základní řetězec. Výhodným dvojfunkčním monomerem je m-TMI, a bude zabudován v množství 0,5 - 2 % hmotnosti základního řetězce polymeru.

Příprava polymerního základního řetězce se může provádět smísením monomerů společně s iniciátorem v inertní

atmosféře použitím dobře známých radikálových roztokových, emulzních nebo blokových polymeračních postupů. Po ukončení polymerace reaguje zavěšená funkční skupina polymerních řetězců v kondenzační reakci s polymerem, který má být roubován, který je vybrán nebo připraven tak, aby měl funkční skupinu reaktivní se zavěšenou funkční skupinou polymerního základního řetězce. Pokud je m-TMI zabudován, místem pro připojení zavěšených roubů je isokyanátová funkční skupina, a předem vytvořené rouby budou mít, například, hydroxylové nebo aminové funkční skupiny.

Polymery, které mají být roubovány, jsou nerozpustné v nadbytku prostředku pro zvýšení léčiva do té míry, že absorbují 10 % nebo méně hmotnosti zvyšovacího prostředku při termodynamické rovnováze při 25 °C. V ideálním stavu budou roubované polymery absorbovat 0 % zvyšovacího prostředku. V praxi je známo, že polymery, které absorbují 10 % nebo více hmotnosti zvyšovacího prostředku, se budou za přítomnosti zvyšovacího prostředku rozpadat. Proto budou, prakticky, výhodné polymery absorbovat, vyjádřeno v hmotnosti prostředku pro zvýšení, méně než 10 %, výhodně méně než 7 %, a ještě výhodněji méně než 3 %.

Reprezentativními komerčně dostupnými polymery pro roubování na vinyl/akrylový řetězec jsou aminem zakončené sacharidy z National Starch and Chemical Co., Bridgewater, New Jersey; polybutyleny prodávané pod obchodním názvem Kraton od Shell Chemical Company, Houston, Texas; poly(ethylenoxid/propylenoxid)monoaminy, prodávané pod obchodním názvem Jeffamine od Huntsman Corporation, Houston, Texas; polyamidy, prodávané pod obchodním názvem Uni-Rex od Union Carbide Corporation, Jacksonville, Florida; polykaprolaktamy, prodávané pod ochranným názvem Ultramid, od BASF Corporation, Parsippany, New Jersey.

Polysacharidové rouby poskytují další výhodu tím, že jsou biokompatibilní a částečně biodegradovatelné. Poly(ethylenoxid/propylenoxid) monoaminy poskytují tu výhodu, že mají vyšší rychlosti prostupu vodní páry než jiné polymery pro roubování. Tyto vlastnosti, biokompatibilita a dobrá rychlost propustnosti pro vodní páry, jsou konkrétně požadovány v systémech transdermálního podávání léčiva a obvazování ran.

Další polymery vhodné pro roubování na základní řetězec polymeru zahrnují homopolymery vinylesterů, jako je poly(vinylacetát), poly(vinylpropionát), poly(vinylpivalát), homopolymery vinylhalogenů jako je poly(vinylchlorid), poly(vinylidenchlorid), atd.; homopolymery N-vinylamidů, jako je poly-(N-vinylformamid), poly(N-vinylacetamid), poly(N-vinylpyrrolidon), poly-(N-vinylkaprolaktam) atd.; amidy jako je poly(akrylamid), poly(methakrylamid), poly(dimethylakrylamid); homopolymery vinyletherů jako je poly(isopropylvinylether), poly(butylvinylether) atd.; polyesterů, jako je poly(ethylen-tereftalát), poly(ethylen-ftalát), poly(ethylenisofthalát) atd.; a polykarbonáty, jako je poly(4,4-methylen-difenýlenkarbonát) atd.

Roubované polymery jsou typicky získávány jako nátěry a jsou potahovány na porézní nosičový spodní materiál mající schopnost absorbovat vlhkost a zajišťovat integritu adheziva. Příklady takových materiálů jsou pletené, tkané a netkané látky obsahující přírodní nebo syntetické materiály.

Výsledné roubované polymery mají dobrou adhezi ke kůži a kohezi, a jsou stabilní za přítomnosti prostředků pro

zvyšování pronikání kůží. Následující příklady popisují polymerační postupy pro ukázkové akryl/vinylové polymery a roubování polymerů odolných vůči prostředkům pro zvyšování, postupy při analytických testech, a výsledky testů měření kohezni a adhezni pevnosti u roubovaných kopolymerů.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ

Příklad I. Příprava základního polymeru pro příklady A-P a R-Z

Reakční zařízení sestávalo z pětilitrové reakční nádoby vybavené teploměrem, zpětným chladičem, vstupem dusíku, mechanickým míchadlem a přidavnými nálevkami. Směs monomerů (dále jen Monomer) byla připravena tak, aby obsahovala hmotnostně 45,5 dílů butylakrylátu, 32,5 dílů 2-ethylhexylakrylátu, a 20,55 dílů methylemethakrylátu. Hmotnostně 3,55 dílů Monomeru, 1,45 dílů m-TMI a 0,004 dílů azobisisobutyronitrilu (iniciátoru) v 16,5 dílech ethylacetátu a 16,5 dílech hexanu bylo vloženo do reakční nádoby pod dusíkem a zahříváno za míchání (275 otáček za minutu) k varu a udržováno deset minut při 65 °C. Proud dusíku byl přerušen, když začal var pod zpětným chladičem. 95 dílů Monomeru bylo stejnoměrně přidáváno po dobu dvou hodin. Třicet minut po zahájení přidávání Monomeru byl iniciátor (0,076 dílů) ve 26 dílech ethylacetátu a 26 dílech hexanu stejnoměrně přidáván po dobu sedmi hodin. Po ukončení přidávání iniciátoru byla rychlost otáček zvýšena (300 otáček za minutu) a reakce byla udržována pod zpětným chladičem po 30 minut. Lapač, t.amylperoxy-pivalát, 0,667 dílů v 7,5 dílech ethylacetátu a 7,5 dílech hexanu, byl potom stejnoměrně přidáván po dobu 4 hodin. Když bylo

přidávání ukončeno, rychlost míchání byla zvýšena na 400 otáček za minutu a reakční obsah byl udržován pod zpětným chladičem při 68 °C po dobu jedné hodiny. Reakční produkt obsahující isokyanát byl ochlazen na teplotu místnosti, přičemž reakční nádoba byla promývána dusíkem. Výsledkem byl lak, který může být skladován při teplotě místnosti až po jeden týden.

Příklad II. Příprava roubovaného kopolymeru pro příklady A-P a R-Z

Polybutylen, polyamid nebo polymer poly(ethylenoxid/propylenoxid), zakončený hydroxyskupinami nebo aminoskupinami (nebo oběma), byl roubován na základní akrylový polymer reakcí hydroxyskupin nebo aminoskupin se zavěšeným isokyanátem na akrylovém/vinylovém polymeru z příkladu I za vzniku uretanové nebo močovinové vazby. (Během roubování polybutylenového polymeru bylo rovněž malé množství aminobutanolu navázáno na akryl/vinylový polymer k zavedení hydroxylových skupin do systému ke zvýšení kožní adheze.)

Polymer, který měl být roubován, 7,453 dílů hmotnostních, byl zředěn 82,886 díly hexanu (ethylacetátem pro poly(ethylenoxid/propylenoxid)), a přidán do reakční nádoby obsahující akrylový/vinylový polymer. Reakční obsah byl zahříván pod zpětným chladičem a udržován po šest hodin. U poly(ethylenoxid/propylenoxid)u byl reakční obsah zahříván k varu pod zpětným chladičem a udržován po deset minut; katalyzátor, 0,167 dílů dibutylcindilaurátu, byl přidán v jedné dávce, a reakce byla udržována při varu po čtyři hodiny. 2-amino-1-butanol, 0,443 dílů, byl přidán v

jedné dávce a reakce byla udržována pod zpětným chladičem po 30 minut. (Katalyzátor dibutylcindilaurát byl vynechán v reakcích zahrnujících amin s isokyanátovými skupinami). Isopropanol, 16,667 dílů, byl přidán v jedné dávce ke zchlazení nadbytku isokyanátu a reakce byla udržována pod zpětným chladičem po jednu hodinu. Obsahy byly ochlazeny na teplotu místnosti a odebrány jako lak.

Příklad III. Příprava základního polymeru pro příklad Q.

Reakční zařízení sestávalo z pětilitrové reakční nádoby vybavené teploměrem, zpětným chladičem, vstupem dusíku, mechanickým míchadlem a přidavnými nálevkami. Směs monomerů (dále Monomer) byla připravena tak, že obsahovala hmotnostně 136,5 dílů butylakrylátu, 97,5 dílů 2-ethylhexylakrylátu, a 57,0 dílů methylakrylátu. Hmotnostně 42,0 dílů Monomeru, 9,0 dílů m-TMI a 0,34 dílů t.amylperoxy-pivalátu (t.APP) (iniciátoru) v 75 dílech acetonu, bylo vloženo do reakční nádoby pod dusíkem a zahříváno za míchání (275 otáček za minutu) k varu pod zpětným chladičem a udržováno po deset minut při 65 °C. Proud dusíku byl přerušen při zahájení činnosti refluxu. Monomer, 249 dílů, byl přidáván stejnoměrně po dobu dvě hodiny. Třicet minut po zahájení přidávku Monomeru byl t.APP (iniciátor) (1,72 dílů) ve 165 dílech acetonu stejnoměrně přidáván po tři hodiny. Při ukončení přidávání iniciátoru byla rychlost míchání zvýšena (300 otáček za minutu) a reakce byla udržována při varu pod zpětným chladičem po dvě hodiny. Reakční produkt obsahující isokyanát byl ochlazen na teplotu místnosti při promývání reakční nádoby dusíkem. Výsledkem byl lak, který může být uskladněn při teplotě místnosti do jednoho týdne.

Příklad IV. Příprava roubovaného kopolymeru pro příklad Q

Aminem zakončený polysacharid byl roubován na akrylový základní polymer reakcí koncových aminoskupin se zavěšeným isokyanátem na základním polymeru z příkladu I za vzniku močovinové vazby.

15,96 dílů hmotnostních roubovaného oligomeru bylo rozpuštěno ve 233,95 dílech hmotnostních vody a přidáno do reakční nádoby obsahující základní polymer v acetonu. Reakční obsah byl zahříván za míchání k varu pod zpětným chladičem do odstranění acetonu a vody, při současném přidávání ethylacetátu. Produkt byl odebrán jako roztok v ethylacetátu.

Příklad V. Příprava makromerů pro kopolymer v příkladech

AA-FF

Reakční zařízení sestávalo z 500ml reakční nádoby vybavené teploměrem, zpětným chladičem, vstupem dusíku, mechanickým míchadlem. Reakční produkt byl připraven tak, že obsahoval 92,3 pphm (dílů na sto dílů monomerů) polybutylenového makromeru a 7,7 pphm m-TMI: Polybutylen (KRATON HFVM-1201) (28,15 g) a heptan (82,5 g) byly vloženy do reakční nádoby pod dusíkem a zahřívány za míchání k varu pod zpětným chladičem při 69 °C. Proud dusíku byl přerušen při zahájení činnosti refluxu. Meta-TMI (2,36 g) v ethylacetátu (82,5 g) byl přidán v jedné dávce. Bylo změřeno IR spektrum pro výchozí stav. Byl přidán dibutylcindilaurát (0,2 g) v jedné dávce. Reakční obsahy byly zahřívány k varu pod zpětným chladičem, dokud IR spektrum nevykazovalo ukončení reakce. Při ukončení byl

přidán isopropanol (910,0 g) a obsah byl zahříván při varu pod zpětným chladičem po další jednu hodinu. Reakční produkt byl ochlazen na teplotu místnosti při promývání reakční nádoby dusíkem. Produkt byl analyzován jako monomer 14,62% aktivní v m-TMI/polybutylenovém makromeru.

Tento m-TMI/polybutylenový makromonomer byl substituován m-TMI a reagoval s monomery uvedenými v tabulce I pro základní řetězec polymerů AA-FF podle postupu z příkladu I.

Příklad VI. Příprava makromerů pro kopolymery v příkladech GG-JJ.

Makromonomery byly připraveny postupem podle příkladu V použitím methakrylátových ethyl polystyrenů namísto polybutylenů. Polystyren byl roubován na základní řetězec v 6,9 (pro GG), 10,0 (pro HH) a 16,6 (pro JJ) hmotnostních procentech polymerního základního řetězce.

Příklad VII Složení a účinnost roubovaných kopolymerů-

Byla připravena řada roubovaných kopolymerů podle postupů načrtnutých v příkladech I-VI. Složení, fyzikální vlastnosti a výsledky adhezních a kohezních testů jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Záznamy k testům jsou uvedeny za tabulkami.

Následující zkratky a obchodní názvy jsou použity v tabulkách a mají dále uvedené významy:

BA je butylakrylát,

2-EHA je 2-ethylhexylakrylát,

MMA je methylnmethakrylát,

m-TMI je 1-(1-isokyanato-1-methylethyl)-3-(1-methylethyl)benzen,

MAh je maleinanhydrid,

AA je kyseliny akrylová ,

HEA je hydroxyethylakrylát,

VAc je vinylacetát.

Kraton HPVM 1201 je obchodní název poly(ethylen/butylen)mono-olu, mající lineární strukturu a molekulovou hmotnost asi 3000, a je produktem Shell Chemical Company, Houston, TX.

Kraton HPVM 1202 je obchodní název poly(ethylen/butylen)mono-olu, majícího lineární strukturu a molekulovou hmotnost kolem 4000, a je produktem Shell Chemical Company, Houston, TX.

Jeffamine M2005 je obchodní název poly(ethylenoxid/propylenoxid)monoaminu, majícího lineární strukturu, molekulovou hmotnost kolem 2000, a molární poměr ethylenoxid/propylenoxid je 32 : 3, je to produkt Huntsman Corporation, Houston, TX.

V následujících příkladech byly roubované polymery V,W, a X vyrobeny v 5litrových várkách; příklady Y a Z byly reakcemi zvětšeny do 100 galonů. Všechny z těchto polymerů vykazují velmi nízká zbytková množství monomerů.

SLOŽENÍ ZÁKLADNÍHO ŘETĚZCE POLYMERU

Řetězec	BA	2-EHA	MMA	Jiné	Fčn. skup.	Tg
A	45,5	32,5	21		1,0 m-TMI	-38
B	45,5	32,5	21		1,0 m-TMI	-38
C	45,5	32,5	20,4		1,6 m-TMI	-38
D	45,5	32,5	21,5		0,5 m-TMI	
E	45,5	32,5	21		1,0 m-TMI	
F	45,5	32,5	20		2,0 m-TMI	
G	45,5	32,5	20,4		1,6 m-TMI	-38
H	45,5	32,5	21		1,0 m-TMI	-38
I	45,5	32,5	20	1 MA	1,0 m-TMI	-38
J	44	31	14,5	10 VAc	0,5 m-TMI	-38
K	45,5	32,5	21,5		0,5 m-TMI	-38
L	45,5	32,5	21		1,0 m-TMI	-38
M	45,5	32,5	20,75		1,25 m-TMI	-38
N	50	49	0		1,0 m-TMI	-61
O	50	39	10		1,0 m-TMI	-50
P	44	31	14	10 VAc	1,0 m-TMI	-38
Q	45,5	32,5	21		1,0 m-TMI	-38
R	45,5	32,5	21,5		0,5 MAh	
S	45,5	32,5	21,5		1,0 MAh	-
T	45,5	32,5	21,5		2,0 MAh	
U	45,5	32,5	21		1 m-TMI	-38
V	45,5	32,5	20,5		1,45 m-TMI	-38
W	45,5	32,5	20,5	amino- butanol	1,45 m-TMI	-38
X	45,5	32,5	20,5		1,45 m-TMI	-38
Y	45,5	32,5	20,5		1,45 m-TMI	-38
Z	45,5	32,5	20,5	amino- butanol	1,45 m-TMI	-38

Retězec	BA	2-EHA	MMA	Jiné	Fční skup. =	Pg
AA	50,2	35,9	5,5	6,7 AA	1,7 HEA	-48
BB	50,2	35,9	5,5	6,7 AA	1,7 HEA	-48
CC	50,2	35,9	5,5	6,7 AA	1,7 HEA	-48
DD	50,2	35,9	5,5	6,7 AA	1,7 HEA	-48
EE	50,2	35,9	5,5	6,7 AA	1,7 HEA	-48
FF	50,2	35,9	5,5	6,7 AA	1,7 HEA	-48

ROUBOVANÉ KOPOLYMERY

Zákl. řetězec	Makromer	Rychlost roub.	Roub %hmotn.	M_w/M_n	Koční test
A	Kraton 1202	1	16,6	10,6	3,7
B	Kraton 1202	1	15,9	7,3	4,0
C	Kraton 1201	1,6	13,0	5,9	4,0
D	Kraton 1201				6,3
E	Kraton 1201				5,0
F	Kraton 1201				4,7
G	Kraton 1201	1,6	6,9	8,5	6,3
H	Kraton 1201	1,0	13	15	4,7
I	Kraton 1201	1,0	13		6,7
J	Kraton 1202	0,5	8,7	5,83	5,0
K	Kraton 1201	0,5	6,9	9,7	5,3
L	Kraton 1201	1,0	13,0	11,2	6,0
M	Kraton 1201	1,25	13,0	10,4	5,7
N	Kraton 1201	1,0	13	30,8	7,0
O	Kraton 1201	1,0	13	18,3	7,0
P	Kraton 1201	0,37	7,2	6,1	7,0
Q	Sacharid	1,0	8,5	21,6	4,3
R	Jeffamine 2005	1,0	9,3	8,4	6,0
S	Jeffamine 2005	1,0	9,3		5,0
T	Jeffamine 2005	1,0	9,3		4,7
U	Jeffamine 2005	1,0	9	5,4	7,0
V	Kraton 1202	0,75	13	11,9	
W	Kraton 1202	0,75	6,9		
X	Jeffamine 2005	1,0	9		
Y	Kraton 1202	0,75	13	11,7	
Z	Kraton 1202	0,75	6,9	12,2	

Zákl. řetězec	Makromer	Rychlost roub.	Roub %hmotn.	M_w/M_n	Kožní test
AA	Kraton 1202 m-TMI	0,37	7,2	13,7	7,0
BB	Kraton 1202 m-TMI	0,37	7,2		5,0
CC	Kraton 1202 m-TMI	0,37	7,2		4,3
DD	Kraton 1202 m-TMI	0,63	10	10,6	6,7
EE	Kraton 1202 m-TMI	0,63	10		6,3
FF	Kraton 1202 m-TMI	0,63	10		6,0

OBSAH ZBYTKOVÉHO MONOMERU

v roubovaném kopolymeru v ppm

Řetězec	BA	2-EHA	MMA	Jiné Fční sk.*	Celk.ppm
A	39	11	29		129
B	481		78		559
I	101	42	< 20		163
K	1064	717	< 10		1791
L	694	446	< 10		1150
M	1108	472	< 10		1590
O	682	478	26		1186
V	460	323	< 50		833
W	1384	970	< 50		2404
X	675	490	< 50		1215
Y	520	320	< 50		890
Z	440	255	< 50		745

* Monomer obsahující přidavné funkční skupiny pro reakci v kondenzační reakci s polymerem, který má být roubován.

**Srovnávací příklad VII. Složení a účinnost srovnávacích
roubovaných kopolymerů**

Tři roubované kopolymery, označené ve srovnávacích příkladech GG, HH a JJ, byly připraveny se základním řetězcem majícím stejné složení monomerů základního řetězce polymeru AA a roubované podíly komerčně dostupného polystyren methakrylátového makromeru majícího molekulovou hmotnost 4000, distribuovaného Sartomer Company, Inc., Exton, PA. Polystyren byl roubován na základní řetězec v množství 6,9 (pro GG), 10,0 (pro HH) a 16,6 (pro JJ) hmotnostních procent ze základního řetězce polymeru. Srovnávací roubované kopolymery byly zkoušeny podle dále uvedeného protokolu pro adhezi kůže, a nebylo dosaženo hodnoty stanovení vyšší než 5. Hodnoty kožního testu a celkového zbytkového monomeru byly následující:

Kopolymer	Kožní test	Celkový zbytkový monomer
GG	5	3842 ppm
HH	4	3390 ppm
JJ	1,5	3982 ppm

Uvedené příklady ukazují, že vynalezené roubované kopolymery jako skupina poskytují lepší výsledky kožního testování, než polystyrenem roubované kopolymery.

Srovnávací příklad VIII Rychlost prostupnosti vodní páry (RPVP)

Několik kopolymerů z výše uvedených příkladů bylo testováno na rychlost prostupnosti vodní páry podle protokolu uvedeného dále.

Výsledky jsou uvedeny v gramech/m²/24 hodin a ukazují, že polyethylen/polypropylenoxidové vzorky, označené hvězdičkou v dále uvedených datech, dokládaly lepší rychlost prostupu ve srovnání s polybutylenovými, polystyrenovými a polysacharidovými roubovanými kopolymery:

Roubovaný kopolymer	U	Q	Y	Z	GG	HH	JJ
RPVP	1349*	395	351	349	545	526	265

Průmyslová využitelnost

Popsané roubované kopolymery mohou být použity jako lepidla v lékařských potřebách, jako transdermálních náplastech nebo obvazech ran. Typicky obsahují tyto náplasti nebo obvazy aktivní léčivo, obsažené buď ve stejné vrstvě jako edhezni prostředek, nebo v prostorovém spojení.

Protokoly testů

K získání hodnot ve výše uvedené tabulce byly použity následující protokoly.

Příprava transdermální náplasti

Pro každý roubovaný kopolymer byla vytvořena transdermální náplast postupným nanášením následujících vrstev na silikonem potažený papír: (a) jeden mil ($2,54 \cdot 10^{-5} \text{ m}$) tlustý potah roubovaného kopolymeru smíšeného s 1 % hmotn. kovového acetylacetonátového (typicky titanu nebo hliníku) zesíťovačla; (b) mikroporézní polypropylen (jako se prodává pod obchodním názvem Cellguard od Hoechst Celanese); (c) film připravený koextruzí ethylen/vinylacetátového kopolymeru s požadovaným zvyšovacím prostředkem, aby působil jako zásobník pro zvyšovací prostředek; (d) neprostupný polyester, aby zajistil, že zvyšovací prostředek postupuje směrem k lepidlu; a (e) účinné množství zatížení k zajištění těsného kontaktu uvedených vrstev. Prostředek pro zvyšování je přítomen v koextrudovaném ethylen/vinylacetátovém kopolymeru v množství v nadbytku, než které může být absorbováno adhezivem. Každá náplast byla ponechána při 37 °C po dva týdny, aby se uvedl prostředek pro zvýšení do rovnováhy. Náplasti potom byly kondicionovány při 22,5 °C a 50% relativní vlhkosti po jednu hodinu. Oddělovací obal byl odstraněn a exponovaný adhezivní prostředek byl přilepen na desky z nerez oceli nebo na kůži pro testování adheze nebo koheze.

Adheze na kůži.

Roubované kopolymery, s transdermální náplastí, byly jednotlivě testovány skupinou tří lidí. Náplast byla aplikována tlakem prstu na hřbet ruky, poté co byla ruka umyta mýdlem a osušena. Náplast byla ponechána přibližně dvě minuty, a potom stažena rukou. Síla požadovaná k odstranění náplasti byla pojmenována jako malá, střední nebo velká, nebo jako minus nebo plus těchto stanovení.

Každé z těchto stanovení bylo označeno číselnou hodnotou podle následujícího schematu: malá mínus znamenala jedna, malá znamenala dvě, malá plus znamenala tři, střední mínus také znamenala tři, střední znamenala čtyři, střední plus znamenala pět, velká mínus rovněž znamenala pět, velká znamenala šest, a velká plus znamenala sedm. Každá z testujících osob testovala každou adhezni náplast jedenkrát, a výsledky od všech tří osob pro každý prostředek byly sloučeny a zprůměrovány.

Rychlost průstupnosti vodní páry

1 mil ($2,54 \cdot 10^{-5}$ m) adhezního potahu na uvolňovacím obalu je přeneseno na makroporézní bavlněnou gázovinu (póry v průměr 1 mm). Tkanina s adhezivem je umístěna na Petriho misku o průměru 8,8 cm, se stranou gázoviny bez adheziva směrem do atmosféry. Je ponechán malý otvor pro vstříknutí destilované vody do Petriho misky, a potřebná vody je přidána k zakrytí celé plochy dna Petriho misky bez dotyku adheziva. Otvor je zalepen použitím adheziva a celá tato souprava je nejprve zvážena a potom uložena při řízené teplotě a vlhkosti místnosti (22 °C a 50% relat.vlhkost) na 24 hodin. Nádobu je opět zvážena a ztráta hmotnosti byla vyjádřena v časových úsecích v gramech úbytku vody na metr čtvereční ve 24hodinovém období.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Roubovaný kopolymer obsahující základní polymerní řetězec, na který jsou navázány roubované polymerní části, přičemž roubovaný kopolymer je vyznačený tím, že

(i) základním řetězcem polymeru je na tlak citlivý polymer, který má teplotu skelného přechodu -30°C nebo nižší, připravený z akrylových, methakrylových nebo vinylových monomerů, a

(ii) roubované polymerní části absorbují méně než 10 % hmotnostních prostředku pro zvýšení pronikání kůži při termodynamické rovnováze při 25°C , když jsou zavedeny do nadbytku prostředku pro zvýšení nezávisle na základním řetězci polymeru.

2. Roubovaný kopolymer podle nároku 1 vyznačený tím, že roubované polymerní části absorbují méně než 7 % hmotnostních prostředku pro zvýšení pronikání kůži při termodynamické rovnováze při 25°C , když jsou zavedeny do nadbytku prostředku pro zvýšení nezávisle na základním řetězci polymeru.

3. Roubovaný kopolymer podle nároku 1 vyznačený tím, že roubované polymerní části jsou polybutylenové nebo polyamidové polymery.

4. Roubovaný kopolymer podle nároku 1 vyznačený tím, že roubovanou polymerní částí je polysacharidový polymer.

10/9/64

5. Roubovaný kopolymer podle nároku 1 vyznačený tím, že roubovanou polymerní částí je poly(ethylenoxid/propylenoxid)ový polymer.

6. Náplast nebo obvaz pro podávání léčiva obsahující substrát-potažený roubovaným kopolymerem podle nároku 1.