

406094

修正
補充 本 8 月 1 日

申請日期	86.01.16
案 號	86100451
類 別	C08F 29/00, A61F 13/00

(以上各欄由本局填註)

A4
C4
公 告 本

發 明 專 利 說 明 書

406094

一、發明 名稱	中 文	接枝共聚物及其作為藥物輸送貼布 或敷料用壓感黏著劑之用途
	英 文	A GRAFT COPOLYMER AND ITS USE AS A PRESSURE SENSITIVE ADHESIVE FOR DRUG DELIVERY PATCHES OR DRESSINGS
二、發明 創作人	姓 名	1. 迪哈利哈朗 2. 羅曼柏拉 3. 拉馬強 4. 普拉文庫卡拉
	國 籍	1. 美國 2. 德國 3. 印度 4. 美國
	住、居所	1. 美國紐澤西州桑默維安椎道 515 號 2. 美國德州王塢福林河濱道 4110 號 3. 美國紐澤西州橋渥偉佛路 35 號 4. 美國紐澤西州雷里登林塢街 808 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商國民澱粉及化學投資控股公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國德拉瓦州威明頓市銀翼路 501 號 27 室
	代 表 人 姓 名	大衛罕彌頓

裝

訂

線

(由本局填寫)

406094

承辦人代碼：

大類：

IPC分類：

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期：1996.1.17 案號：08/599,428，☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明有關用於創傷敷料或經皮藥物輸送系統之壓感黏著劑，其中黏著劑對藥物配方內所含皮膚穿透作用強化物之塑化作用具有抗性。

典型之經皮藥物輸送或創傷敷料系統包含一可撓背襯，其上敷加一壓感黏著劑、所需藥物、及一尤其在經皮系統情況時之皮膚穿透作用強化物，作為一夾層或作空間分離用。有用於經皮藥物輸送應用之強化物均有文獻記錄，且落入亞砒、醇、脂肪酸、脂肪酸酯、多羥醇、聚醯胺、以及表面活性劑之類別內。

過去，用於經皮藥物輸送之黏著劑落入下列三類別中之一內：丙烯酸、矽酮及橡膠。以矽酮為基底之黏著劑因其純度及低度傾向於導致皮膚刺激而具有悠久之皮膚上使用歷史。然而，其等之非極性本質限制極性藥物之載入黏著劑內，故其化學機制使組合物相對不可撓。以橡膠為基底之黏著劑反之則更加可撓，但需配製以較高量之賦黏劑及塑化劑以提供壓感性質及抗氧化劑以改善暴露於光線（紫外線）時之穩定性。存在此等高位準之低分子量添加物導致皮膚刺激，而出現添加物穿透皮膚阻障之危險。以橡膠為基底之黏著劑亦為非極性，故而限制官能性藥物之載入黏著劑內。

相較於矽酮及橡膠黏著劑，丙烯酸黏著劑提供許多優點：化學機制易操縱以允許合成極性及非極性二者黏著劑；習知合成技術可加以使用；組合物可予裁製成提供特定之性質而無需使用任何外加之成份；為紫外線穩定且可長

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

時間儲存；以及大多數藥物較之於矽酮及橡膠內，更迅速溶於丙烯酸黏著劑內，此容許藥物在一小貼布尺寸內有較高之荷載而作用以改善病患順從性。

儘管有此等優點，較之較具惰性之矽酮及橡膠，丙烯酸黏著劑在平常使用之皮膚穿透作用強化物內為高度相容或可溶。此相容性限制強化物之荷載進而系統輸送最佳位準之所需藥物之能力。其亦隨時間而導致丙烯酸黏著劑塑化達於一分解而喪失內聚及黏著性質之程度。

曾經嚐試藉由增高黏著劑內之交聯位準或將具有較高T_g值之聚合物譬如聚苯乙烯接枝於丙烯酸聚合鏈上，以對抗此種溶解作用。然而，高交聯量造成不可撓之黏著劑，且當強化物因吸收於皮膚內而變耗盡時，該高T_g聚苯乙烯接枝之存在導致壓感性質之喪失。

除黏著劑組合物之問題外，製造具有丙烯酸主鏈之接枝及區段共聚物之技術亦顯現出各種問題。文獻中論述之技術包括使用過氧化物作為自由根起發劑將主鏈聚合物上一部位譬如一羥基團之接枝部份聚合，或者在聚合期間使用具有一末端雙鍵之大單體（作為接枝部份）作為單體。使用過氧化物起發主鏈上各部位之聚合反應造成在接枝頻率及長度方面之未受控制之接枝。未受控制之接枝產生一具有不提供最佳內聚力（因低分子量均質聚合物形成作用所致）之形態之聚合物，或產生在有強化物存在時不提供任何加強作用之低分子量接枝。在自由根聚合期間使用巨合物為無效率，造成高量之殘餘單體及因各接枝上可用之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

大數量端止部位所致之早期鏈端止作用。

一優點為提供一種適合用於創傷敷料或經皮藥物輸送系統之黏著劑，該黏著劑在時間過程內及使用期間維持其壓感性質且不溶於常用之皮膚穿透作用強化物內。

本發明之目的為提供一種具有充份內聚力及黏著力供用於經皮藥物輸送系統之丙烯酸聚合物，該聚合物不溶於常用一強化物內，故而將在時間過程內維持其黏著及內聚強度。

本發明之目的為經由一種重量平均分子量為300,000或更高之接枝共聚物予以達成，該共聚物顯示在有皮膚穿透作用強化物存在時在皮膚上之優良性能，而無需廣泛之交聯或高T_g接枝。該接枝共聚物包含共聚化之丙烯酸及隨意之乙烯基單體以形成一主鏈聚合物，其上予接枝多數聚合部份，後者若係單獨引進超量之強化物內，則在25℃熱動態平衡下吸收小於10重量%之皮膚穿透作用強化物。此等接枝聚合物較佳為由聚丁烯、多醣、聚（環氧乙烷／環氧丙烷）、及聚醯胺聚合物等種類中選出。特定之接枝聚合物取決於一特別藥物輸送或創傷敷料系統中所用之特定強化物，而不同之強化物將顯現對黏著劑之不同溶解度考量。

較佳之接枝技術包含將丙烯酸／乙烯基主鏈及抗強化物聚合物單獨預形成，然後將該抗強化物聚合物接枝於該丙烯酸／乙烯基主鏈上。

丙烯酸／乙烯基聚合物主鏈係由已知之丙烯酸及乙烯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

基單體合成，該重量比例為可就特定之經皮應用獲得 -30°C 或更低之玻璃轉換溫度及所需之壓感內聚及黏著性質。此外，聚合物主鏈亦由0.5-2.0重量%之官能化乙烯基單體合成，後者含有一可聚合之乙烯基團，以及一能於縮合反應中與一在待接枝於聚合物主鏈上之預形成聚合物上之一第三官能基團反應之第二官能基團。官能單體較佳為2-異氰酸鹽基乙基甲丙烯酸鹽、烯丙基異氰酸鹽，而更佳為1-(1-異氰酸鹽基-1-甲基乙基)-3-(1-甲基次乙基)苯（以下稱m-TMI），均對聚合物主鏈引進垂懸之異氰酸鹽官能基團。

雖然已知有其他接枝技術，例如聚合物部份可藉單體聚合至位於主鏈上之反應部位上或丙烯酸及乙烯基單體與預形成之聚合物單體共聚而予接枝，較佳之接枝技術包含經由縮合反應將預形成之聚合物部份附接於預形成主鏈上之部位。此一較佳接枝技術允許早先所合成具有實質上相同分子量之聚合物之接枝，並容許藉控制共聚入主鏈聚合物內之m-TMI量而預先確定接枝分布情況。此一技術亦造成最終接枝聚合物內之較低單體殘基位準。

聚合丙烯酸／乙烯基主鏈係由已知之丙烯酸及乙烯基單體，以所需用以獲得適當壓感性質均衡之重量比例予以製備。例示性丙烯酸單體包括具有3-5個碳原子之 α, β -不飽和一羧酸及二羧酸，譬如丙烯酸、甲丙烯酸、以及分解烏頭酸；由丙烯酸及甲丙烯酸之烷基酯所組成集團中選出之丙烯酸酯，其中烷基團含有4至14個碳原子而較佳為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

4 至 8 個碳原子，譬如 n-丁基丙烯酸酯、n-戊基丙烯酸酯、n-己基丙烯酸酯、n-庚基丙烯酸酯、n-辛基丙烯酸酯、n-壬基丙烯酸酯、以及其等之相應分支異構物譬如 2-乙基己基丙烯酸酯。

例示性乙烯基單體包括由乙烯酯、乙烯醚、鹵乙烯、二鹵亞乙烯所組成集團中選出者，而包括例如乙酸乙烯酯、丙烯醯胺、t-辛基丙烯醯胺、乙基乙烯基醚、二氯亞乙烯、丙烯腈、順丁烯二酸酐及苯乙烯。

除丙烯酸及乙烯基單體外，主鏈聚合物亦由一單體予以合成，該單體具有一在聚合程序中反應之乙烯基官能基團以及一在聚合程序中不反應但能在縮合反應中反應作為將各待接枝聚合物附接於主鏈所需部位之第二官能基團。較佳之雙官能單體為 m-TMI，且以主鏈聚合物之 0.5-2 重量 % 之位準併入。

聚合物主鏈之製備可用詳知之自由根溶液、乳液、或混合聚合步驟使各單體與起發劑在惰性氛圍下混合而予實施。聚合反應完成後，垂懸於聚合物鏈上之官能基團在縮合反應中與待接枝之聚合物反應，後者係選定或製備成具有一與聚合物主鏈上之垂懸官能基團反應之官能基團。當 m-TMI 併入時，供附接垂懸接枝之部位為異氰酸鹽官能基團，且預形成之接枝將具有例如羥基或胺官能基團。

待接枝之聚合物在超量之藥物強化物中不可溶，以迄在 25°C 熱動態平衡下吸收 10 重量 % 或以下之強化物之程度。理想情況下，接枝聚合物將吸收 0 % 之強化物。實作中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

，一般已知吸收10重量%或以上之強化物之聚合物將在有強化物存在時散解。因此，實際上，合宜之聚合物將吸收小於10重量%之強化物，較佳為小於7%，而更佳為小於3%。

市面購得之代表性供接枝於丙烯酸／乙烯基鏈之聚合物為胺端止之醣類（紐澤西州 Bridgewater 鎮 National 澱粉及化學公司出售）；聚丁烯類（德州 Houston 市 Shell 化學公司以 Kraton 品名出售）；聚（環氧乙烷／環氧丙烷）一胺類（德州 Houston 市 Huntsman 公司以 Jeffamine 品名出售）；聚醯胺類（佛州 Jacksonville 市 Union Carbide 公司以 Uni-Rex 品名出售）；以及己內醯胺類（由紐澤西州 Parsippany 市 BASF 公司以 Ultramid 品名出售）。

多醣類接枝提供可生物相容及可部份生物降解之額外優點。聚（環氧乙烷／環氧丙烷）一胺類提供水氣傳送率高於其他接枝用聚合物之優點。此等性質，即可生物相容性及優良之水氣傳送率，在經皮藥物輸送系統及創傷敷料中特別需要。

其他適合接枝於主鏈聚合物上之聚合物包括乙烯酯之均質聚合物，譬如聚（乙酸乙烯酯）、聚（丙酸乙烯酯）、聚（三甲基乙酸乙烯酯）；鹵乙烯之均質聚合物，譬如聚（氯乙烯）、聚（二氯亞乙烯）等；N-乙烯基醯胺之均質聚合物，譬如聚（n-乙烯基甲醯胺）、聚（n-乙烯基乙醯胺）、聚（n-乙烯基吡咯酮）、聚（n-乙烯基己內醯胺）等；醯胺，譬如聚（丙烯醯胺）、聚（甲丙烯醯胺）、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

聚(二甲丙烯酸鹽胺)；乙烯醚之均質聚合物，譬如聚(異丙基乙烯醚)、聚(丁基乙烯醚)等；聚酯，譬如聚(對酞酸次乙酯)、聚(酞酸次乙酯)、聚(異酞酸次乙酯)等；以及聚碳酸酯，譬如聚(4,4-亞甲基二亞苯基碳酸酯)等。

接枝聚合物典型上係回收作為漆，並塗覆於具有吸收水份及提供黏著劑所需整體性之能力之多孔支承背襯材料上。此等材料之實例為由天然或人工合成之針織、紡織、及不織布。

所得之接枝聚合物具有優良之皮膚黏著力及內聚力，且在皮膚穿透作用強化物存在時穩定。以下實例說明代表性丙烯酸／乙烯基聚合物之聚合步驟與抗強化物聚合物之接枝工作、分析測試方法、以及測量接枝共聚物之內聚及黏著強度之測試結果。

實 例

實例 I：實例 A-P 及 R-Z 基底聚合物之製備

反應設備由一配備以溫度計之五升裝反應容器、迴流冷凝器、氮氣入口、機械攪拌器、以及添加用漏斗組成。製備單體之混合物（以下稱“單體”）以含有45.5份重丙烯酸丁酯、32.5份重2-乙基丙烯酸己酯、及20.55份重丙烯酸甲酯。將3.55份重“單體”、1.45份重m-TMI、以及0.004份重偶氮雙異丁腈（起發劑）在16.5份重乙酸乙酯及16.5份重己烷中之溶液在氮氣下注入反應容器內，並攪盪（275rpm）加熱至迴流溫度，且於65℃維持十分鐘。氮

五、發明說明 (8)

氣流在迴流開始時停止。以二小時時間均勻添加95份之“單體”。開始添加“單體”後三十分鐘，以七小時時間均勻添加在26份乙酸乙酯及26份己烷中之起發劑(0.076份)。起發劑添加完畢時，增加攪盪(300rpm)，並將反應維持於迴流溫度30分鐘。然後，以四小時時間均勻添加在7.5份乙酸乙酯及7.5份己烷中之清除劑(t-戊基過氧基三甲基乙酸酯)0.667份。添加完畢時，攪盪增加至400rpm並將反應內容物維持於迴流溫度68℃達一小時。將含有異氰酸鹽之反應生成物冷卻至室溫，同時以氮氣沖洗反應容器。所得結果為漆，可於室溫儲存長達一週。

實例 II：實例 A-P 及 R-Z 接枝共聚物之製備

將端止以羥基或胺基團(或二者)之聚丁烯、聚醯胺、或聚(環氧乙烷/環氧丙烷)聚合物，藉由該羥基或胺基團與實例 I 丙烯酸/乙烯基聚合物上之垂懸異氰酸鹽反應以形成一胺基甲酸乙酯或尿素鍵合，而予接枝於丙烯酸基底聚合物。(在聚丁烯聚合物接枝期間，亦將一小量之胺基丁醇附接於丙烯酸/乙烯基聚合物，以將羥基團引進系統內而提升皮膚黏著力。)

將7.453份重之待接枝聚合物稀釋以82.886份之己烷(對於聚(環氧乙烷/環氧丙烷)則為乙酸乙酯)，並添加至一含有該丙烯酸/乙烯基聚合物之反應容器內。反應內容物加熱至迴流溫度並維持六小時。對於聚(環氧乙烷/環氧丙烷)，反應內容物予加熱至迴流溫度並維持十分鐘；將觸媒(0.167份二丁基錫二月桂酸酯)一次加注，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

並將反應維持於迴流溫度達二小時。將 0.443 份 2-胺基-1-丁醇一次加注，並將反應維持於迴流溫度達 30 分鐘。(二丁基錫二月桂酸酯觸媒在涉及胺與異氰酸鹽基團之反應中省略。) 將 16.667 份異丙醇一次加注，以驟冷任何超量之異氰酸鹽，並將反應維持於迴流溫度達一小時。將內容物冷卻至室溫並回收為漆。

實例 III：實例 Q 基底聚合物之製備

反應設備由一配備以溫度計之五升裝反應容器、迴流冷凝器、氮氣入口、機械攪拌器、以及添加用漏斗組成。製備單體之混合物(以下稱“單體”)以含 136.5 份重丙烯酸丁酯、97.2 份重 2-乙基己基丙烯酸酯及 57.0 份重甲丙烯酸甲酯。將 42.0 份重“單體”、9.0 份重 m-TMI、以及 0.34 份 t-戊基過氧基三甲基乙酸酯(t-APP)(起發劑)在 75 份重丙酮中之溶液在氮氣下注入反應容器內，並攪盪(275 rpm)加熱至迴流溫度，且於 65°C 維持十分鐘。氮氣流在迴流開始時停止。以二小時時間均勻添加 249 份之“單體”。開始添加“單體”後三十分鐘，以三小時時間均勻添加在 165 份丙酮中之 t-APP(起發劑)(1.72 份)。起發劑添加完畢時，增加攪盪(300 rpm)，並將反應維持於迴流溫度二小時。將含有異氰酸鹽之反應生成物冷卻至室溫，同時以氮氣沖洗反應容器。所得結果為漆，可於室溫儲存長達一週。

實例 IV：實例 Q 接枝共聚物之製備

將以胺端止之多醣藉由該末端胺基團與實例 I 基底聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

合物上之垂懸異氰酸鹽反應，以形成一尿素鍵合而予接枝於丙烯酸基底聚合物。

將 15.96 份重接枝寡合物溶於 233.95 份重水中，並添加至一含有在丙酮中之該基底聚合物之反應容器。將反應內容物攪拌加熱至迴流溫度直到丙酮及水移除為止，同時添加乙酸乙酯。所回收生成物為一乙酸乙酯溶液。

實例 V：實例 AA-FF 中共聚物用巨合物之製備

反應設備由一配備以溫度計之 500 毫升裝反應容器、迴流冷凝器、氮氣入口、以及機械攪拌器組成。反應生成物係製備成含有 92.3pphm (每百份單體份數) 聚丁烯巨合物及 7.7pphm m-TMI。將聚丁烯 (Kraton HPVM-1201) (28.15 克) 及己烷 (82.5 克) 在氮氣下注入反應容器內，並於 69℃ 攪盪加熱以迴流。氮氣流在迴流開始時停止。將在乙酸乙酯 (82.5 克) 內之 Meta-TMI (2.36 克) 一次添加。作成一紅外線光譜供初期參考用。將二丁基錫二月桂酸鹽 (0.2 克) 一次添加。反應內容物加熱至迴流溫度直到紅外線光譜顯示反應完畢為止。反應完畢時，添加異丙醇 (910.0 克) 並在迴流溫度額外加熱反應內容物一小時。將反應生成物冷卻至室溫，同時以氮氣沖洗反應容器。生成物經分析為 14.62 % 於 m-TMI / 聚丁烯巨合物單體內有活性。

以此 m-TMI / 聚丁烯巨單體替代 m-TMI，並依據實例 I 步驟與就主鏈聚合物 AA-FF 之表 I 中所報告單體反應。

實例 VI：實例 GG-JJ 中共聚物用巨合物之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

依據實例 V 之步驟使用甲丙烯酸乙基聚苯乙烯替代聚丁烯製作巨單體。聚苯乙烯係以聚合物主鏈重量之 6.9 % (GG)、10.0 % (HH)、及 16.6 % (JJ) 接枝於主鏈上。

實例 VII：接枝共聚物之組成及性能

依據實例 I - VI 列示之步驟製備一系列之接枝共聚物。各組成、物理性質、以及黏著及內聚測試結果報告於下列各表中。測試協定述於表後。下列簡稱及品名為表中所用，並具有如下之意義：BA：丙烯酸丁酯。2-EHA：2-乙基己基丙烯酸酯。MMA：甲丙烯酸甲酯。m-TMI：1-(1-異氰酸鹽基-1-甲基乙基)-3-(1-甲基次乙基)苯。MAh：順丁烯二酸酐。AA：丙烯酸。HEA：羥基乙基丙烯酸酯。VAc：乙酸乙烯酯。

Kraton HPVM 1201 為聚(乙烯/丙烯)一醇之品名，具線性結構及約 3000 之分子量，為德州 Houston 市 Shell 化學公司之產品。Kraton HPVM 1202 為聚(乙烯/丙烯)一醇之品名，具有線性結構及約 4000 之分子量，而為德州 Houston 市 Shell 化學公司之產品。Jeffamine M2005 為聚(環氧乙烷/環氧丙烷)一胺之品名，具線性結構及約 2000 之分子量及 32:3 之環氧乙烷/環氧丙烷摩爾比，為德州 Houston 市 Huntsman 公司之產品。

以下實例中，接枝聚合物 V、W 及 X 係製成 5 升批料；實例 Y 及 Z 依比例放大至 100 加侖。所有此等聚合物顯現極低殘餘量之單體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

主鏈聚合物組成
單體含量為重量 % , Tg °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

主鏈	BA	2-EHA	MMA	其他	官能基團	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	胺基丁醇	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	胺基丁醇	1.45 m-TMI	-38

五、發明說明 (13)

主 鏈	BA	2-EHA	MMA	其 他	官能基團	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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

接枝共聚物

主鏈	巨合物	接枝率	接枝重量%	M_w/M_n	皮膚測試
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	糖	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	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

主 鏈	巨 合 物	接枝率	接枝 重量%	M_w/M_n	皮膚測試
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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

接枝共聚物內殘餘單體含量 ppm

主 鏈	BA	2-EHA	MMA	其他	官能基團*	總 ppm
A	89	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

訂

線

* 含有額外官能基團之單體，用以於縮合反應中與待接枝聚合物反應。

五、發明說明(16)

比較實例 VII：比較用接枝共聚物之組成及性能

用一具有相同主鏈聚合物 AA 單體組成之聚合物主鏈及分子量為 4000 之市售聚苯乙烯甲丙烯酸酯巨單體接枝部份(賓州 Exton 市 Sartomer 公司銷售)製備三種接枝共聚物(命名為比較用實例 GG、HH、及 JJ。聚苯乙烯以該聚合物主鏈重量之 6.9 % (GG)、10.0 % (HH) 及 16.6 % (JJ) 接枝於主鏈上。依據以下皮膚黏著協定測試此等比較用接枝共聚物，而無一獲致大於 5 之等級。各自之皮膚測試值及總殘餘單體計數如下：

<u>共聚物</u>	<u>皮膚測試</u>	<u>總殘餘單體</u>
GG	5	3842 ppm
HH	4	3390 ppm
JJ	1.5	3982 ppm

以上實例顯示本發明作為一基團之接枝共聚物提供較聚苯乙烯接枝共聚物為佳之皮膚測試結果。

比較實例 VIII：水氣傳送率

依據以下列示之協定測試以上實例中若干共聚物之水氣傳送率。各項結果以克／平方米／24小時為單位報告，並顯示聚環氧乙烷／聚環氧丙烷試樣(在下列數據中以星號標記)與聚丁烯、聚苯乙烯及多醣接枝共聚物相較顯出優越之傳送率：

<u>接枝共聚物</u>	U	Q	Y	Z	GG	HH	JJ
<u>水氣傳送率</u>	1349*	395	351	349	545	526	265

五、發明說明(17)

工業用途

所述接枝共聚物可用作醫學裝置譬如經皮貼布或創傷敷料內之黏著劑。通常，此等貼布或敷料含有一活性藥品，不論含於同一層作為黏著劑或成一空間關係。

測試協定

以下協定係用以獲得以上各表中之值。

經皮貼布之製備：

對每一接枝共聚物均製成一經皮貼布，方法為對一矽塗面紙接續塗敷下列各膜層：(a) 一厚度為一密耳之攪混以10重量%金屬（典型為鈦或鋁）乙醯內酯鹽交聯劑之接枝共聚物塗層；(b) 微孔性聚丙烯（如Hoechst Celanese公司以Cellguard品名出售者）；(c) 一由乙烯/乙酸乙烯酯共聚物與所需強化物共同擠製之膜，作為強化物之儲庫；(d) 一不可穿透之聚酯，以確保強化物移向黏著劑；以及(e) 一有效量之重物，以確保以上各層之緊密接觸。強化物在該共同擠製乙烯/乙酸乙烯酯共聚物內之存在量超過黏著劑所能吸收者。於37℃讓每一貼布在強化物內平衡達二週。然後，於22.5℃及50%相對濕度調理各貼布一小時。將釋出襯層移除並將暴露之黏著劑黏著於不銹鋼板或皮膚供黏著及內聚測試用。

皮膚黏著：

以三人組測試在經皮貼布內之個別接枝共聚物。在用軟性肥皂洗手並乾燥後，以手指將貼布壓敷於手背。讓貼布持留約二分鐘，然後用手拉離。所需移除貼布之力分為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

低、中、或高三級別，或該等級別之負或正值。依據下列劃分將每一該等級別指派一數字：低(-)等於1，低等於2，低(+)等於3，中(-)亦等於3，中等於4，中(+)等於5，高(-)亦等於5，高等於6，高(+)等於7。每一組員一次測試一塊黏著劑貼布，並將三位組員對每一黏著劑所得之結果彙集且予平均。

水氣傳送率：

將一密耳在釋出襯層上之黏著劑塗層轉移至大孔型棉製乾酪包布（孔隙約1毫米）。將該帶有黏著劑之包布置於一直徑8.8厘米之皮氏培養皿上，使乾酪包布無黏貼劑之一側面向大氣。留下一小開口將蒸餾水注入皮氏培養皿內，並添加足以之水以覆蓋皮氏培養皿之整個底層而不碰觸黏著劑。用黏著劑密封該開口，並先將此裝置稱重，然後儲存於溫度及濕度受控制之空間（22℃及50%相對濕度）內達24小時。再次將該皿稱重，而重量損失以24小時期間內每平方米之水損失克數表示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

接枝共聚物及其作為藥物輸送貼布
或敷料用壓感黏著劑之用途

一種作為藥物輸送貼布或敷料所用黏著劑之接枝共聚物，具有大於或等於300,000之平均分子量及50至100個重複單位之聚合度，對有皮膚穿透作用強化物存在時之溶解作用具有抗性，包含共聚化之丙烯酸及隨意之乙烯基單體以形成一具有1,000-3,000個重複單位之聚合度之主鏈聚合物，其上予接枝多數聚合部份，後者若係單獨引進超量之強化物內，則在25℃熱動態平衡下不吸收超過3重量%之皮膚穿透作用強化物。此等接枝聚合物較佳為由聚丁烯、多醣、聚(環氧乙烷/環氧丙烷)、及聚醯胺聚合物等種類中選出，而特定之接枝聚合物取決於一特別藥物輸送系統中所用之特定強化物。

英文發明摘要(發明之名稱:)

A GRAFT COPOLYMER AND ITS USE AS A PRESSURE SENSITIVE
ADHESIVE FOR DRUG DELIVERY PATCHES OR DRESSINGS

having an average molecular weight greater than or equal to 300,000 and a degree of polymerization between 50 to 100.
A graft copolymer for use as an adhesive for drug delivery patches or dressings that is

resistant to dissolution in the presence of skin penetration enhancers comprises copolymerized acrylic and, optionally, vinyl monomers, to form a backbone polymer, *having a degree of polymerization between 1,000 to 3,000* to which are grafted polymeric moieties that do not absorb greater than 3% by weight of a skin-penetration enhancer under thermodynamic equilibrium at 25°C if independently introduced into an excess of the enhancer. Preferably, the grafted polymers are selected from the classes of polybutylene, polysaccharide, poly(ethyleneoxide/propyleneoxide), and polyamide polymers, and specific grafted polymers will depend on the specific enhancers used in a particular drug delivery system.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種具有大於或等於300,000之平均分子量及50至100個重複單位之聚合度之接枝共聚物，包含一其上附接多數經接枝之聚合部份之具有1,000-3,000個重複單位之聚合度之主鏈聚合物，該接枝聚合物之進一步特徵為：

(i) 該主鏈聚合物為一由丙烯酸單體、甲丙烯酸單體及乙烯基單體製備之壓感聚合物，具有-30℃或更低之玻璃轉換溫度，以及

(ii) 該等經接枝之聚合部份在與該主鏈聚合物分開單獨引進超量之皮膚穿透作用強化物內時，於25℃熱動態平衡下吸收小於10重量%之該強化物。

2. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份在與該主鏈聚合物分開單獨引進超量之皮膚穿透作用強化物內時，於25℃熱動態平衡下吸收小於7重量%之該強化物。

3. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份為聚丁烯或聚醯胺聚合物。

4. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份為一多醣聚合物。

5. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份為一聚（環氧乙烷／環氧丙烷）聚合物。

6. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，用作藥物輸送貼布或敷料所用之壓感黏著劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

406094

修正
補充 本 第 1 月 1 日

申請日期	86.01.16
案 號	86100451
類 別	C08F 29/00, A61F 13/00

(以上各欄由本局填註)

A4
C4
公 告 本

發 明 專 利 說 明 書

406094

一、發明 名稱	中 文	接枝共聚物及其作為藥物輸送貼布 或敷料用壓感黏著劑之用途
	英 文	A GRAFT COPOLYMER AND ITS USE AS A PRESSURE SENSITIVE ADHESIVE FOR DRUG DELIVERY PATCHES OR DRESSINGS
二、發明 創作人	姓 名	1. 迪哈利哈朗 2. 羅曼柏拉 3. 拉馬強 4. 普拉文庫卡拉
	國 籍	1. 美國 2. 德國 3. 印度 4. 美國
	住、居所	1. 美國紐澤西州桑默維安椎道 515 號 2. 美國德州王塢福林河濱道 4110 號 3. 美國紐澤西州橋渥偉佛路 35 號 4. 美國紐澤西州雷里登林塢街 808 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商國民澱粉及化學投資控股公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國德拉瓦州威明頓市銀翼路 501 號 27 室
	代 表 人 姓 名	大衛罕彌頓

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1. 一種具有大於或等於300,000之平均分子量及50至100個重複單位之聚合度之接枝共聚物，包含一其上附接多數經接枝之聚合部份之具有1,000-3,000個重複單位之聚合度之主鏈聚合物，該接枝聚合物之進一步特徵為：

(i) 該主鏈聚合物為一由丙烯酸單體、甲丙烯酸單體及乙烯基單體製備之壓感聚合物，具有-30℃或更低之玻璃轉換溫度，以及

(ii) 該等經接枝之聚合部份在與該主鏈聚合物分開單獨引進超量之皮膚穿透作用強化物內時，於25℃熱動態平衡下吸收小於10重量%之該強化物。

2. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份在與該主鏈聚合物分開單獨引進超量之皮膚穿透作用強化物內時，於25℃熱動態平衡下吸收小於7重量%之該強化物。

3. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份為聚丁烯或聚醯胺聚合物。

4. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份為一多醣聚合物。

5. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，其中該等經接枝之聚合部份為一聚（環氧乙烷／環氧丙烷）聚合物。

6. 如申請專利範圍第1項之接枝共聚物，用作藥物輸送貼布或敷料所用之壓感黏著劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線