

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509222

(P2004-509222A)

(43) 公表日 平成16年3月25日(2004.3.25)

(51) Int. Cl.⁷

C09J 133/06

A61K 9/70

A61K 47/32

A61L 15/58

C09J 133/14

F I

C09J 133/06

A61K 9/70 4 O 1

A61K 47/32

C09J 133/14

C09J 133/22

テーマコード (参考)

4 C O 7 6

4 C O 8 1

4 J O 4 O

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-528194 (P2002-528194)

(86) (22) 出願日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(85) 翻訳文提出日 平成15年3月19日 (2003.3.19)

(86) 国際出願番号 PCT/US2001/029241

(87) 国際公開番号 W02002/024157

(87) 国際公開日 平成14年3月28日 (2002.3.28)

(31) 優先権主張番号 60/234, 248

(32) 優先日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590000824

ナショナル スターチ アンド ケミカル
インベストメント ホールディング コ
ーポレーションアメリカ合衆国, デラウェア 19720
, ニューキャッスル, ユニケマ ブールバ
ード 1000

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬

(74) 代理人 100092624

弁理士 鶴田 準一

(74) 代理人 100108110

弁理士 日野 あけみ

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮薬物送達システムにおいて有用な非反応型接着剤

(57) 【要約】

反応性水素部分を含有する官能基を含まず、重合後の化学架橋を含有しない接着剤組成物は、経皮薬物送達システムにおいて用途を見出す。本発明は、その薬物がこれまで従来のアクリル接着剤を用いて経皮経路により投与することが可能でなかった反応性官能基を含有する薬物の投与を可能とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乾燥質量ベースで約 50 ~ 約 98 % のアクリル酸アルキル・モノマーおよび / またはメタクリル酸アルキル・モノマーおよび約 2 ~ 約 50 % の重合性非環式窒素含有モノマーを含み、反応性水素部分を含有する官能基を含まず、重合後の化学架橋剤を含有しない接着剤組成物。

【請求項 2】

前記重合性窒素含有モノマーが、N - 置換アクリルアミド・モノマー、N - 置換メタクリルアミド・モノマー、ビニルアセトアミド、ニトリル、またはそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の接着剤。

10

【請求項 3】

前記ニトリルがメタクリロニトリルまたは 2 - シアノエチルアクリレートである請求項 2 に記載の接着剤。

【請求項 4】

約 10 未満の Tg を有する請求項 1 に記載の接着剤。

【請求項 5】

アクリル酸アルキル・モノマーがアクリル酸 2 - エチルヘキシルおよび / またはアクリル酸 n - ブチルである請求項 4 に記載の接着剤。

【請求項 6】

前記窒素含有モノマーが、N - 置換アクリルアミド・モノマーおよび / または N - 置換メタクリルアミド・モノマーである請求項 5 に記載の接着剤。

20

【請求項 7】

窒素含有アクリルアミドが t - オクチルアクリルアミドである請求項 6 に記載の接着剤。

【請求項 8】

さらに治療薬剤を含む請求項 1 に記載の接着剤。

【請求項 9】

前記治療薬剤が薬理活性剤である請求項 8 に記載の接着剤。

【請求項 10】

請求項 8 に記載の接着剤を含む経皮薬物送達システム。

【請求項 11】

前記接着剤が治療薬剤に対する担体として役立つ請求項 10 に記載の経皮薬物送達システム。

30

【請求項 12】

接着層、および裏当て層を含む請求項 10 に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 13】

さらに放出層を含む請求項 12 に記載の経皮薬物送達システム。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の接着剤および治療薬剤を含む経皮薬物送達システムを患者の身体表面に貼り付けることを含む、患者に対する治療薬剤を投与する方法。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

発明の分野

本発明は接着剤組成物に関する。特に、経皮薬物送達用途において有利に用いることができる非反応型粘着剤に関する。本発明は、また、非反応型接着剤を含む経皮薬物送達システムに関する。

【0002】

発明の背景

真皮、すなわち皮膚を通しての薬物の連続的な制御送達は、他の経路の投与に対して多くの利点を提供する。経皮薬物送達は、固定された時間間隔における経口摂取、または皮下注射によるなどの他の薬物送達手段に対する快適で便利で且つ非侵襲的な代替手段である

50

。経皮薬物送達システムは、徐放性態様において医薬品の制御放出を可能とするのみならず、胃腸の炎症などの副作用を減少させ、肝臓の初回通過の不活性化、胃腸管からの不良または異常吸収、および胃腸液による不活性化を避ける。経皮薬物送達は、また、あらゆる特定薬物の血液濃度に対する高度な制御を可能とする。これらの利点は患者の薬剤服用遵守を促進し、薬剤の安全性および効力を改善する。

【0003】

経皮薬物送達システムにおいて、薬物は粘着剤により皮膚に貼られたパッチから送達される。有用な接着剤は室温において恒久的に粘着性であり、経皮システムを僅かな圧力で皮膚に保持し、痛みを生じたりまたは接着剤残留分を残すことなく容易に除去することができる。薬物の経皮送達のための装置は、一般に、液体貯蔵パッチかまたは基材 (m a t r i x) パッチのいずれかの範疇に分かれる。基材パッチの最も単純な形態は、薬物に対する担体として接着剤それ自体を用いる。液体貯蔵パッチにおいて、薬物は、律速膜により全面的に覆われるかまたはポリマー基材中のいずれかの液体貯蔵区画室に、溶解されるかまたは分散される。貯蔵システムとしては、皮膚表面への付着のための周辺接着性リングのみを用いることができる。従って、基材 - および貯蔵型パッチ両方において、経皮送達装置中に配合された成分、すなわち、薬物および共溶媒および皮膚浸透強化剤を含む種々の賦形剤は、貯蔵 - 型システムにおいては皮膚接触接着剤を通して拡散し、基材 - 型システムにおいては接着剤から拡散する筈である。

10

【0004】

しかし、一部の接着剤は、経皮システムにおいて、種々の薬物、皮膚浸透強化剤および賦形剤と化学的に反応することがあり得る。例えば、塩基性のアミン官能性薬物は、装置が患者の皮膚に貼り付けられる前でさえ、アクリル接着剤の酸性部分と反応し、接着および粘着不足を引き起こすことがある。さらに、経皮薬物送達システム内の活性成分のポリマー主鎖または側鎖基および残留モノマーとの反応は、薬物の分解および/または結合をもたらすことがあるから、従って、これは徐放性に対する脅威であり、この技術の適用を制限する。経皮パッチ配合者の関心の第二面は、活性成分と接着剤間の化学反応の結果としてのパッチ内での新規化合物の生成である。これらの新規化合物は身体中で生理的に活性であり、悪影響を引き起こすことがあり得る。

20

【0005】

連続型経皮薬物送達装置の公知の利点により、多様な薬物の投与に対する経皮薬物送達システムの開発が促がされてきた。経皮用途のためのアクリル接着剤は公知であり、最近多くの経皮薬物送達システムが市販されている一方で、この技術がさらに幅広い範囲の薬物に対する送達選択肢として広がり、用いることができるようになるために、経皮薬物送達システムにおける使用のための非反応型接着剤組成物に対する当業界における必要性が残ったままである。

30

【0006】

発明の概要

本発明は経皮薬物送達システムにおいて有用な非反応型接着剤組成物を提供する。

【0007】

本発明の一つの面は、反応性水素部分を含有する官能基を含まず、重合後の化学架橋剤を含有しない粘着剤組成物を旨とする。接着剤は、乾燥質量基準で約50～約98%の(メタ)アクリル酸アルキル・モノマーおよび約2～約50%の非環式窒素含有モノマーを含む。アクリル酸アルキル・モノマーは、好ましくは、アクリル酸2-エチルヘキシルおよび/またはアクリル酸n-ブチルなどの低ホモポリマーガラス転移温度を有するモノマーである。好ましい態様において、窒素含有モノマーはN-置換(メタ)アクリルアミド・モノマーである。本発明の実施における使用のための好ましいN-置換アクリルアミドはt-オクチル・アクリルアミドである。

40

【0008】

本発明の別の面において、非反応型接着剤は治療薬剤と配合される。薬剤は、生理的に活

50

性である一方で、医薬的に活性であっても、なくてもよい。

【0009】

本発明の別な面は、非反応型粘着剤および治療薬剤を含む経皮薬物送達システムを目指す。一つの態様において、接着剤は生理的に活性な薬剤に対する担体として役立つ。

【0010】

本明細のなお別な面は、治療薬剤および裏当て層を含有する接着剤層を含む経皮薬物送達システムを目指す。一つの態様において、経皮薬物送達システムは、また、放出層を含む。好ましい態様において、薬物送達システムは、送達しようとする薬物が中に組み込まれる接着剤層、遠位の裏当て層および近位の放出層を含む。

【0011】

本発明のさらに別な面は、非反応型粘着剤および生理的に活性な薬剤を含む経皮薬物送達システムを患者の身体表面に貼り付けることを含む、患者に対して治療薬剤を投与する方法を目指す。

【0012】

(本発明の詳細な説明)

特記のない限り、質量%は乾燥質量%を意味する。

本発明は、反応性水素部分を含有する官能基を含まず、重合後の化学架橋を含有しない接着剤組成物を提供する。接着剤は、約50～約98質量%のアクリル酸アルキルおよび/またはメタクリル酸アルキル・モノマーおよび約2～約50質量%の重合性非環式窒素含有モノマーを含む。

【0013】

非反応型は、この用語が本発明の接着剤組成物を説明するために用いられる場合、組成物が-COOH、-OH、および-NH₂などの反応性水素部分を含有する官能基を含まないことを意味する。

【0014】

反応性水素は、この用語が従来通りに用いられ当業界で理解されるように、グリニャール試薬と反応することができるあらゆる水素を意味する。例えば、March, J. 「Advanced Organic Chemistry, reactions, mechanisms and structure」第4版(John Wiley & Sons, 1992年)第623頁を参照すること。

【0015】

重合後の化学架橋がないとは、多重合部位を有するモノマーを本発明の接着剤を調製するために用いることができるが、重合後は反応部位がポリマー中に存在しないことを意味する。

【0016】

重合性非環式窒素含有モノマーは、この用語が本明細書において定義され用いられる場合、窒素を含有しなければならない重合性モノマーであるが、しかしこの窒素はモノマーの一部を形成することができるあらゆる環式置換基内には存在しない、すなわち、窒素はモノマーの非環式部分中に存在する。

【0017】

本発明を実施するために用いることができる好ましいアクリル酸およびメタクリル酸アルキルは、アルキル基中に約18個以下の炭素原子、好ましくはアルキル基中に約4～約10個の炭素原子を有する。本発明において用いるためのアクリル酸アルキルには、アクリル酸メチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸アミル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、それらの異性体、およびそれらの組合せが挙げられる。用いることができるメタクリル酸アルキルには、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチルおよびメタクリル酸イソブチルが挙げられる。

【0018】

アクリルおよび/またはメタクリル・モノマーは、組成物の総モノマー質量に対して約5

10

20

30

40

50

0 質量% ~ 約 98 質量%、好ましくは約 70 ~ 約 90 質量%の量で存在する。

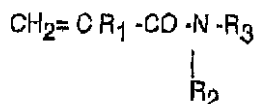
【0019】

重合性窒素含有モノマーには、ビニルアセトアミド、N-置換アクリルアミドおよびN-置換メタクリルアミドおよびメタクリロニトリルまたはアクリル酸2-シアノエチルなどのニトリル並びにそれらの混合物が挙げられる。

【0020】

N-置換アクリルアミドまたはメタクリルアミドには、以下の式を有する化合物が挙げられる：

【化1】



10

式中、

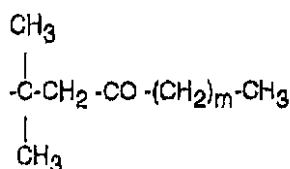
R₁ はHまたはCH₃であり、

R₂ はH、直鎖アルキル、分岐鎖アルキルまたは芳香族であり、

R₃ は直鎖アルキル、分岐鎖アルキル、芳香族、または以下の式の置換基である：

20

【化2】



式中、mは0 ~ 10である。

【0021】

30

直鎖および分岐鎖アルキル基は約17個以下の炭素原子数を有するものであり、例えば、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル基などが挙げられる。芳香族置換基には、例えば、ベンジル、フェニルおよびトリル基が挙げられる。

【0022】

本発明の実施において用いるための置換されたN-置換アクリルアミドの例には、N-第三オクチルアクリルアミド(t-オクチルアクリルアミド)、ジメチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、N-第三ブチルアクリルアミド(t-ブチルアクリルアミド)、N-イソプロピルアクリルアミド(i-プロピルアクリルアミド)、N-フェニルアクリルアミドおよびそれらの組合せが挙げられる。本発明の実施において用いるためのN-置換メタクリルアミドの例には、t-オクチルメタクリルアミド、ジメチルメタクリルアミド、ジアセトンメタクリルアミド、t-ブチルメタクリルアミド、i-プロピルメタクリルアミド、N-フェニルメタクリルアミドおよびそれらの組合せが挙げられる。

40

【0023】

重合性窒素含有モノマーは、組成物の総モノマー質量に対して約2 ~ 約50質量%、好ましくは約10 ~ 約30質量%の量で存在する。

【0024】

本発明の接着剤組成物には、場合により、酢酸ビニルおよびスチレンなどのビニルモノマー、メタクリル酸メチルなどのメタクリル酸アルキルおよびジメタクリル酸アルキルに限定されないがそれらを含む他のモノマーを挙げることができる。

【0025】

50

本発明の接着剤は、アクリルポリマーが配合され、さらに、ポリジメチルシロキサンおよびポリメチルフェニルシロキサンなどのシリコンポリマーおよびポリイソブチレンおよびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーなどのゴムポリマーを含む非反応性ポリマーを包含する他のタイプのポリマーを含む配合ポリマーを含むことも可能である。

【0026】

好ましくは、本発明の接着剤は約10未満のガラス転移温度を有する。

【0027】

本発明の接着剤は、意外なことに、重合後架橋の必要なしでその接着剤特性を維持する。優れた接着剤性能および優れた非反応性性能を与える好ましい態様は、45質量%のアクリル酸2-エチルヘキシル、35質量%のアクリル酸メチルおよび20質量%のN-置換アクリルアミドを含む接着剤コポリマー組成物である。好ましいN-置換アクリルアミドはt-オクチルアクリルアミドである。

【0028】

特定の重合法が実施例において記載されるが、本発明のポリマーは当業者によく知られる慣用の重合法により調製することができる。これらの方法には、限定するものではないが、溶液重合、懸濁重合、バルク重合および乳化重合が含まれる。本発明の実施において、当業界で既知で慣用の方法を用いる重合後に、残留モノマー含量を減少させるか、または溶媒レベルおよび/または他の揮発性物質を除去するかまたは減少させることも、有利であり得る。接着剤は有機溶液、水性分散液から、または融解物から塗布することが可能である。

【0029】

本明細書において用いられる用語「感圧接着剤」は、わずかな圧力をかけることにより大抵の基板に瞬間的に付着し、恒久的に粘着性のままで残る粘弾性材料を指す。ポリマーは、それが感圧接着剤それ自体の特性または粘着付与剤、可塑剤または他の添加物との混合による感圧接着剤としての機能を有する場合、本明細書において用いられる用語の意味内の感圧接着剤である。本発明の感圧接着剤は、どのような用途においても、例えばラベルにおいても用いることができるが、非反応性特性は、経皮用途における使用に対して、接着剤を特に良好に適するものとする。本発明の非反応型感圧接着剤は、薬品の治療に有効な量を患者の皮膚に送達するように設計された経皮薬物送達装置中に組み込んで、例えば、皮膚の炎症を治すかまたは患者の皮膚を通して薬物の治療に有効な量を送達することができる。

【0030】

用語経皮は、皮膚がそれによって局所塗布による薬物の投与用または血液化学の監視など診断手順用の入口として用いられる皮膚の上または皮膚に対する塗布を指す。

【0031】

局所的に塗布された薬物は皮膚中におよび/または皮膚を通して通過することが可能である。用語皮膚、真皮および表皮は、特記のない限り、交換可能に用いられる。従って、「経皮」は、局部的に、すなわち、例えばにきびを治療するために用いられるプレミッシュ・パッチなどの皮膚の表面でまたは皮膚内で作用する薬物の局所的投与および皮膚を通して拡散し血流に入ることにより全身的に作用する薬物の局所的投与を指すために広く用いられる。

【0032】

用語患者は、本明細書において、ヒト並びに犬、猫および馬のようなコンパニオン動物および牛および豚のような家畜を含む非ヒトの両方である動物に用いられる。農業および園芸上の用途もまた考慮される。

【0033】

ヒト患者には、大人、子供および幼児が含まれる。薬剤服用順守の点で、本発明の経皮薬物送達装置は若い子供達にとって特に有用である。一例として、メチルフェニデートの持続した経皮投与のために設計されたパッチは、メチルフェニデートの多数回にわたる毎日

の投与を必要としている若い子供に貼り付けることができる。その後、子供を学校に送ることができる。一日を通して追加投与の必要性も、薬剤を投与するために学校活動を中断させる必要性も、投与目的のための大人の干渉も、また子供にとっての困惑もない。

【0034】

本発明の接着剤は、液体貯蔵パッチおよび基材パッチの製造において用いられるように考慮されている。本発明の接着剤はすべてのタイプの経皮薬物送達システムにおいて用いることができるが、接着剤が、反応性官能基を含有する薬物により、および薬物が接着剤を通してまたは接着剤から拡散することを必要とするシステムにおいて、最も有利に用いられることが理解される。基材パッチは、それらが液体貯蔵パッチよりも製造するのが容易であり、身に付けるのにより快適であり便利であるので、特に好ましい態様である。

10

【0035】

本発明の経皮薬物送達装置は、送達しようとする薬物が中に組み込まれる担体（液体、ゲル、または固形物基材、または感圧接着剤など）、遠位の裏当て層および近位の放出層を含む。患者が接着剤から剥離ライナーをはがしパッチを貼り付ける場合、薬物は角質層（外側の皮膚層）中に分割され、表皮および真皮を通して浸透する。

【0036】

本発明は基材型パッチについてより詳細に記載するが、液体貯蔵型システムを含み、Pfister他「Chemistry in Britain」1991年1月、第43～46頁に記載されている型のパッチは、本発明に包含され、その開示は本明細書に参照により組み込まれる。薬物含有高分子相が感圧接着剤に積層されるか、またはオーバーレイ

20

【0037】

本発明による基材パッチ装置は、高分子担体中の薬物組成物の単位投与形態をとる。装置の個々の層には、実質的に薬物 - 不浸透性の遠位の裏当て層、本明細書において担体とも呼ばれる前述の薬物積載高分子担体層および経皮塗布の前には実質的に薬物 - 不浸透性の近位の放出層またはライナーが含まれる。

【0038】

皮膚と接触していない担体部分は裏当てにより覆われる。遠位の裏当て層は、使用において、環境に面するパッチの側面、すなわち、皮膚に対して遠位側を画定する。裏当ては、薬物の環境への損失を妨げる不透性層を提供することにより、担体および薬物を含む担体中に含有される成分を環境から保護するために役立つ。従って、選択された材料は薬物に対して実質的に不透性であることが好ましい。有利には、裏当て材料は光への曝露からの劣化から薬物を保護するために不透明であることが可能である。裏当ては、これが装置直下の皮膚上における湿気集積の減少および発生する皮膚のふやけの量の対応する減少をもたらすので、比較的高い蒸気伝送速度を有することが望ましい場合がある。逆に、薬物の流れを強化するために閉塞性の裏当てを選択することが可能である。さらに、裏当て層は装置の他層に結合するかそれらを支持することができるのが好ましく、なお、堅い裏当ては機械的炎症を引き起こすことがあるので、装置を用いる人の動きに適應させるために柔軟であることが好ましい。長期間にわたり（例えば、1日を超える期間）覆われた皮膚の健康を維持するために、裏当ては酸素に対する比較的高い透過性を有することも、望ましい。裏当ては薬物およびあらゆる賦形剤を含む担体の成分と接触しているので、裏当てがその構造の完全性および一体性を保持するために裏当てがこうした成分に対して安定であることは重要である。裏当てが担体から薬物または賦形剤を吸収しないことも重要である。ある種の貯蔵型の薬物送達装置の調製に関して、裏当てが多様な他の高分子基板に対して比較的低温で熱シール性であることも望ましい。

30

40

【0039】

薬物送達装置における用途を見出し、本発明の実施において用いることができる裏当てには、変性ありまたはなしで、金属箔、金属化ポリフォイル、ポリテトラフルオロエチレン（テフロン（登録商標））型材料またはそれらの同等品を含有する複合箔またはフィルム、ポリエーテル・ブロック・アミド・コポリマー、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、

50

ナイロン、シリコーンエラストマー、ゴム系ポリイソブチレン・スチレン、スチレン・ブタジエンおよびスチレン・イソブレン・コポリマー、ポリエチレン、ポリエステルおよび経皮薬物送達技術分野において用いられる他のこうした材料が挙げられる。特に好ましいものには、ポリオレフィン、例えばポリエチレンおよびポリプロピレンなどの熱可塑性ポリマー並びにポリエチレンテレフタレートなどのポリエステルがある。

【0040】

近位の放出ライナーまたは剥離可能なフィルムは、装置が用いられるまで、装置の皮膚に面している側、すなわち近位の側を覆う。シリコーン塗布フィルムが、一般に、こうした用途に用いられる。装置の使用直前に、近位の放出ライナーは、皮膚表面への接触および接着用に薬物含有ポリマー層を露出するために除去される。従って、近位の放出ライナーは装置から除去されるように適合され、最小の力で接着剤表面から剥ぎ取れるべきである。

10

【0041】

一つの態様において、第一パッチの放出ライナーは、第二パッチの裏当て層としても役立つ。この設計は、パッチを積み重ね方式で製造し、このようにして患者に施すことを可能とする。第一パッチは除去され、皮膚に貼り付けられ、処分用の過剰な廃棄物は発生しない。

【0042】

薬物含有ポリマー層は、好ましくは、反応性水素部分を含有する官能基を含まず、貯蔵しても新しい官能基を形成しない医薬として許容可能な材料である本発明の感圧接着性皮膚接触接着剤である。本発明の接着剤は、経皮パッチに対して担体接触接着剤として用いられようがまたはオーバーレイ接触接着剤として用いられようが、非炎症的であり、貼り付けが容易であり、除去が容易である。

20

【0043】

用語「薬物」は、本明細書において、いくらかの治療上の恩恵を生み出すように意図されたあらゆる薬剤を意味するその最も広い意味合いにおいて解すべきである。薬剤は医薬的に活性であってもよいしまたはなくてもよいが、しかし、それがヒト身体に影響を及ぼすという意味において「生物活性」である。薬剤は病的な状態、すなわち、疾患状態であるかまたはそうでない症状を治療するかまたは変更させるために用いることができる。「薬物」、「生物活性剤」、「配合物」、「薬剤」、「治療薬剤」、「生理学的薬剤」および「医薬」は本明細書において互換性をもって用いられ、異常または疾患状態の診断、治療、鎮静化、阻止、治療または予防における使用のため、あるいは身体の構造または機能に影響を及ぼすための物質を含む。例えば、柔軟化し湿気を与えるように機能する皮膚健康剤は、この条件に含まれる。用語「治療」は、予防、変更、治療および症状の制御を包含するように広く用いられる。

30

【0044】

薬物は、治療に有効な量、すなわち、本発明の配合物がそれに塗布される症状の治療での望ましい治療結果をもたらすような有効量において、本発明の薬物送達装置中に存在する。薬物の有効量は、非毒性であるが、しかし特定の期間にわたって選択された効果を提供するために十分な量の薬物であることを意味する。医薬的に有効な量を構成する量は、装置中に組み込まれた特定の薬物、治療しようとする症状、選択された薬物と共投与されるあらゆる薬物、治療の望ましい持続期間、装置が上に置かれようとする皮膚の表面積、および薬物送達装置の他成分に応じて変動する。こうした量は熟練の開業医により容易に決定できる。

40

【0045】

本発明の担体中に含むことができる薬物には、皮膚に投与される場合、局部的または全身的な効能が可能な物質が含まれる。本発明が、それらの薬物がこれまで従来のアクリル接着剤を用いる経皮経路によっては投与されてこなかった、反応性官能基を含有する薬物の投与を可能とすることが理解されるが、本発明はこれらの型の薬物の投与に限定されない。従来のアクリル接着剤またはシリコーン接着剤を用いる経皮経路を介して以前に投与さ

50

れた他の薬物は、また、単独かまたは反応性官能基を含有することができる別な薬物と組合せるかのいずれかで、本発明の接着剤を用いて投与することができる。

【0046】

本発明の送達装置が用途および本発明の装置中に組み込むことができる医薬品の例を見出す治療分野には、失禁治療（オキシブチニン）、中枢神経系異常（メチルフェニデート）、ホルモン療法および避妊（エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、プロゲステロン、レボノルゲストレル）、心臓血管（ニトログリセリン、クロニジン）および強心剤（例えば、ジギタリス、ジゴキシン）、疼痛処理または抗炎症剤（フェンタニル、リドカイン、ジクロフェナク、フルルピプロフェン）、化粧品（過酸化ベンゾイル、サリチル酸、ビタミンC、ビタミンE、芳香族油）、制嘔吐剤（スコパラミン）、禁煙（ニコチン）、抗炎症性疾患、ステロイド系（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン）および非ステロイド系（例えば、ナプロキセン、ピロキシカム）両方の治療、抗細菌剤（例えば、ペニシリンVなどのペニシリン、セファレキシン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、スルファチアゾール、ニトロフラントインなどのセファロスポリンおよびノルフロキサシン、フルメキンおよびイバフロキサチンなどのキノロン）、抗原生動物剤（例えば、メトロニダゾール）、抗真菌剤（例えば、ナイスタチン）、カルシウムチャネル遮断薬（例えば、ニフェジピン、ジルチアゼム）、気管支拡張剤（例えば、テオフィリン、ピルブテロール、サルメテロール、イソプロテレノール）、コラゲナーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬（例えば、カプトプリル、リシノプリル）などの酵素阻害剤、他の降圧剤（例えば、プロプラノロール）、ロイコトリエン拮抗薬、H₂拮抗薬などの抗潰瘍薬、抗ウイルス薬および/または免疫調整剤（例えば、1-イソブチル-1H-イミダゾ[4,5-o]キノリン-4-アミン、1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミンおよびアシクロビル）、局部麻酔薬（例えば、ベンゾカイン、プロポフォール）、鎮咳薬（例えば、コデイン、デキストロメトルファン）、抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、テルフェナジン）、麻薬性鎮痛薬（例えば、モルヒネ、フェンタニル）、アトリオペプチドなどの心作用性製剤、抗けいれん薬（例えば、カルバマジン）、免疫抑制薬（例えば、シクロスポリン）、精神治療薬（例えば、ジアゼパム）、鎮静剤（例えば、フェノバルビタール）、抗凝血剤（例えば、ヘパリン）、鎮痛薬（例えば、アセトアミノフェン）、抗偏頭痛剤（例えば、エルゴタミン、メラトニン、スマトリプタン）、抗不整脈薬（例えば、フレカイニド）、制吐剤（例えば、メタクロプロミド、オンダンセトロン）、抗癌剤（例えば、メトトレキサート）、抗不安薬などの神経剤、止血薬、および肥満抑制剤など、ならびに医薬的に許容可能な塩、エステル、溶媒化合物およびそれらの包接体が挙げられる。

10

20

30

【0047】

動物薬も、また、本発明の経皮薬物送達装置を用いて便利に塗布することができる。動物用途においても用いることができる多くの上述の薬物に加えて、追加の例として例えばジシアズリルおよびルフェヌロンが挙げられる。

農業および園芸用薬剤には、例えば、ラン成長ホルモンが挙げられる。

40

動物用および園芸用用途における経皮薬物送達は、食品/灌漑用水中での投与よりも一層正確な投与量および一層少ない消費量を可能とすることが理解される。

【0048】

皮膚は異物の身体中への進入に対する実質的な障壁であることを示す。皮膚を通しての経皮または皮膚経由薬物送達に対する障壁は、薬物が皮膚を通して通過する、すなわち透過する速度を増進させる賦形剤を担体中に組み込むことにより克服するか、または減少させることができることは、技術上認識される。透過強化剤は当業界で周知である。用語「強化」、「透過強化」、および「浸透強化」は、薬物が膜を通して透過し、薬物送達を加速する速度を増加するための、生体膜、例えば皮膚の薬物に対する透過度の増加を意味する。これらの薬剤は、一般に、透過強化剤、加速剤、アジュバントおよび吸収促進剤と呼ば

50

れ、本明細書において集合的に「強化剤」と呼ぶ。

【0049】

本発明の薬物送達システムは、また、薬物に加えて、透過強化剤の有効量を有利に含有することが可能である。透過強化剤の有効量は、膜透過性、投与率および薬物量の選択的増加を提供する量を意味する。

【0050】

強化剤の一部の例には、ジプロピレングリコール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールなどの多価アルコール、オリーブ油、スクアレン、およびラノリンなどの油、ポリエチレングリコールエーテルおよびセチルエーテルおよびオレイルエーテルなどの脂肪エーテル、ミリスチン酸イソプロピルなどの脂肪酸エステル、オレイルアルコールなどの脂肪酸アルコール、尿素およびアラントインなどの尿素誘導体、ジメチルデシルホスホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルラウリルアミド、ジデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトニド、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシドおよびジメチルホルムアミドなどの極性溶媒、サリチル酸、アミノ酸、ニコチン酸ベンジル、胆汁酸塩および硫酸ラウリル塩などの高分子量脂肪族界面活性剤が挙げられる。

10

【0051】

他の薬剤には、オレインおよびリノール酸、アスコルビン酸、パンテノールブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、酢酸トコフェロール、トコフェリール・リネレエート (lineleate)、プロピロレエート (propyloleate)、パルミチン酸イソプロピル、オレアミド、ICIアメリカズ (ICI Americas, Inc.) により商品名 Brij 30、93 および 97 で市販されているポリオキシエチレン (4) ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン (2) オレイルエーテルおよびポリオキシエチレン (10) オレイルエーテル、および ICI アメリカズ により商品名 Tween 20 で市販されているポリソルベート 20 が挙げられる。

20

【0052】

さらに、可塑剤または粘着付与剤は、接着剤組成物の接着特性を改善するために、接着剤組成物中に組み込むことができる。血管拡張ニトログリセリンなどの一部の薬物は、それらが接着剤を含むポリマー中にある程度可溶性であるので、接着剤中の可塑剤として機能する。ポリマー系中に十分に溶解しない薬物分子に対して、薬物用の共溶媒を添加することができる。レシチン、レチノール誘導体、トコフェロール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、プロピレングリコール、飽和および不飽和脂肪酸、鉱油、アルコール、およびフタル酸ブチルベンジルなどの共溶媒は、接着剤担体中での薬物の溶解度に応じて有用である。

30

【0053】

粘着付与剤は、特に、薬物および/またはあらゆる賦形剤がポリマーを可塑化しない態様において有用である。適する粘着付与剤は、(1) 脂肪族炭化水素、(2) 混合脂肪族および芳香族炭化水素、(3) 芳香族炭化水素、(4) 置換芳香族炭化水素、(5) 水素化エステル、(6) ポリテルペンおよび(7) ウッド樹脂またはロジンおよびそれらの水素化形態を含む当業界で公知のものである。用いられる粘着付与剤は、好ましくは、ポリマーの配合物と適合する。シリコーン流体はポリシロキサンを主要成分として含む配合物に有用である。他の態様において、例えば、合成ゴムが主成分である場合、鉱油は好ましい粘着付与剤である。

40

【0054】

経皮パッチ装置の配合成分には、粘度調整した組成物、賦形剤、希釈剤、皮膚軟化薬、可塑剤、抗刺激剤、乳白剤、クレイおよびシリカなどの充填剤、顔料およびそれらの混合物、防腐剤、ならびに特定の用途に適切にように真皮、例えば皮膚と薬物移動関係にあると共にそれが貼り付け部位で皮膚に接着するように適応される高分子層中に、薬物組成物を維持するために配合される他の成分または添加物も挙げることが可能である。

【0055】

50

本発明の装置は皮膚上に置かれ、所期の治療効果を達成するかまたは維持するために十分な時間にわたり留まることが可能とされる。十分な時間を構成する時間は、本発明の装置の流出速度および治療しようとする異常を考慮して当業者により選択することができる。

【0056】

本発明の経皮送達装置は、テープ、パッチ、シート、ドレッシングまたは当業者に公知のあらゆる他の形態などの物品形態に作製することができる。投与システムはあらゆる望ましい単位形態において作り出すことが可能である。円形は、それが容易に皮膚から剥がれ得る角を持たないので便利である。種々の形状を有することに加えて、作り出される投与単位は種々のサイズで出現させることができる。

【0057】

本装置は、一般に、皮膚を通して予め選択された薬物量を送達するために適するサイズのパッチの形態をとる。1 ~ 200 cm² 範囲にある表面積が考慮され、好ましいサイズは5、10、15、20、25および30 cm² である。厚さは広範囲、特に約25 . 4 ~ 127 μm (約1 ~ 5ミル)、好ましくは76 . 2 ~ 101 . 6 μm (3 ~ 4ミル)の厚さにわたり変動することができる。本発明は、好ましくは、十分に医薬的に活性な薬物を組み込んで、5 cm² の表面積および約76 . 2 ~ 101 . 6 μm (約3 ~ 4ミル)の厚さを有する投与システムにより効力を提供する。

【0058】

パッチの設計および治療しようとする疾患に応じて、パッチは、1時間以上まで、約1週間にわたるまで皮膚上に留まる。好ましい態様において、パッチは約24時間にわたり貼り付け部位で皮膚上に留まるように、且つ毎日変更するように設計される。好ましくは、パッチは皮膚上の前に用いられたパッチの位置とは異なる部位に置かれる。

【0059】

本発明の薬物送達装置は従来の方法を用いることにより調製して、適切な担体を裏当てに塗布することができる。例えば、基材装置は、溶媒中の接着剤溶液を薬物およびあらゆる賦形剤と混合して均質溶液または懸濁液を形成することにより被覆配合物を調製し、周知のナイフまたは棒または押出し金型コーティング法を用いて配合物を基板(裏当てまたは放出ライナー)に塗布し、被覆された基板を乾燥して溶媒を除去しおよび放出ライナーまたは裏当てに露出表面を積層することにより製造することができる。

【0060】

本発明は、さらに、説明の目的のために包含され、どの点からも本発明の範囲を限定しようとは意図されていない以下の実施例において説明される。

【0061】

〔実施例〕

以下の実施例において記載されるように、感圧接着剤組成物を調製した。製造された感圧接着剤を以下の接着剤試験手順を用いて評価した。

【0062】

試験手順

剥離

感圧接着テープ委員会(Pressure Sensitive Tape Council)によりPSTC No. 1において記載される方法を用いて、180°剥離を試験した。試験には、比較的軽い圧力下での塗布後、180°角度でテープを基板から剥離することが含まれる。接着剤と試験パネルとの20分(初期剥離)、24時間および1週間の接触を与えることにより試験を行った。結果をインチ幅当りオンスで測定したテープを除去するために必要とされる力として報告する。

【0063】

剪断接着性

室温で1,000グラム(g)質量を用いPSTC No. 7に従って剪断接着性を測定した。接着面積は2.54 cm × 1.27 cm (1インチ × 0.5インチ)であった。結果を接着部が壊れるまでに要した時間として報告する。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

実施例 1

アクリル酸 2 - エチルヘキシル 44 . 7 g、アクリル酸メチル 25 . 8 g、t - オクチルアクリルアミド 5 g、酢酸エチル（溶媒）69 . 4 g、アセトン（溶媒）9 . 8 g、および 2 , 2' - アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）（重合開始剤）0 . 035 g を含有する初期充填物を調製し、ステンレス鋼攪拌器、温度計、凝縮器、水槽および緩慢添加漏斗を備えた 1 - L 4 ツ口丸底フラスコに充填した。初期充填物を攪拌しながら加熱して還流した。還流開始から 45 分で、アクリル酸 2 - エチルヘキシル 15 . 3 g、アクリル酸メチル 9 . 2 g、酢酸エチル 11 . 3 g および酢酸エチル 13 . 1 g および AIBN 0 . 13 g を含有する開始剤混合物を含むモノマー混合物を、1 時間にわたって同時に且つ均一に添加した。還流開始から 190 分で、酢酸エチル 8 . 1 g、アセトン 12 . 5 g を含有する溶媒混合物を、3 時間にわたって均一に添加した。添加の終わりに、フラスコ内容物を 6 . 5 時間にわたり還流状態に保持した。保持期間の終わりに、内容物を室温まで冷却し、溶液ポリマーを排出した。

10

【 0 0 6 5 】

実施例 2 ~ 8

上述の一般的な手順を用いて、追加の 7 接着剤をモノマーの量および / または組成を変動させることにより調製した。

【 0 0 6 6 】

実施例 1 ~ 8 の接着剤を調製するために用いた主要モノマーおよびそれらのそれぞれの量（全体モノマー質量 100 部当りの部において）を表 1 に示す。

20

【 0 0 6 7 】

【表 1】

表 1

	1	2	3	4	5	6	7	8
t-OA	5	0	0	0	20	0	0	0
ジメチルアクリルアミド	0	10.8	0	0	0	0	0	0
イソプロピルアクリルアミド	0	0	12.4	0	0	0	0	0
ビニルアセトアミド	0	0	0	9.3	0	0	0	0
アクリル酸 2 - エチルヘキシル	60	49.6	48.8	50.4	45	75	75	50
アクリル酸メチル	35	39.6	38.8	40.4	35	0	25	0
アクリル酸	0	0	0	0	0	5	0	0
酢酸ビニル	0	0	0	0	0	20	0	50

30

【 0 0 6 8 】

接着剤 1 ~ 5 は本発明に包含される。実施例 6 ~ 8 は比較の目的のために示される。比較実施例 6 の接着剤は重合性窒素含有モノマーなしで調製したが、反応性水素部分を含有する官能基を含む。比較実施例 7 および 8 の接着剤は重合性窒素含有モノマーなしで調製したが、反応性水素部分を含有する官能基を含まない。

40

【 0 0 6 9 】

実施例 1 ~ 8 の接着剤それぞれを 50 . 8 μ m（2 ミル）の厚さのポリエステルフィルム上に被覆して、25 . 4 μ m（1 ミル）の厚さの乾燥接着剤を生成し、次に、感圧接着剤特性を試験した。結果を表 2 に示す。

【 0 0 7 0 】

【表 2】

50

表 2

	1	2	3	4	5	6	7	8
剥離180° 20分	44	54	55	27	57	60	43.1	36.5
24時間	44	59	61	53	59	75	---	---
1週間	49	74	74	61	56	100	---	---
剪断（時間）	0.5	7.9	31	23.8	5	24+	0.53 (2psi)	0.38

10

【 0 0 7 1 】

データから、反応性水素部分を含有する官能基を含まない本発明の接着剤が比較実施例 6 ~ 8 と実質的に同じ剥離性能を示すことを見ることができる。加えて、本発明の接着剤は経皮用途に対する優れた剪断性を有する。

【 0 0 7 2 】

本発明の多くの修正および変化は、当業者に明白であるように、その精神および範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書において記載される特定の態様は例示としてのみ提供され、本発明は、添付のクレーム、およびこうしたクレームにより権利を与えられる同等物の十分な範囲の条件によってのみ限定することができる。

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/24157 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 9/00 (74) Agents: FOULKE, Cynthia, L. et al.; National Starch and Chemical Company, P.O. Box 6500, Bridgewater, NJ 08807 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/29241
- (22) International Filing Date: 18 September 2001 (18.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/234,248 19 September 2000 (19.09.2000) US
- (71) Applicant: NATIONAL STARCH AND CHEMICAL INVESTMENT HOLDING CORPORATION [US/US]; 1000 Unigema Boulevard, New Castle, DE 19720 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors: SILVERBERG, Eric; 1 JFK Boulevard, Apt. #48J, Somerset, NJ 08873 (US). CHANDRAN, Rama; 35 Westford Way, Bridgewater, NJ 08807 (US). FOREMAN, Paul, B.; 179 Middaugh Street, Somerville, NJ 08876 (US). PHILBIN, Michael; 342 Route 31, Hopewell, NJ 08525 (US). SHAH, Smita; 7601 Hana Road, Edison, NJ 08817 (US).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/24157 A2

(54) Title: NON-REACTIVE ADHESIVE USEFUL IN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

(57) Abstract: An adhesive composition which lacks functional groups containing reactive hydrogen moieties and contains no post-polymerization chemical crosslinker finds use in transdermal drug delivery systems. The invention enables the administration of drugs containing a reactive functional group, which drugs have heretofore not been able to be administered by the transdermal route using conventional acrylic adhesives.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

NON-REACTIVE ADHESIVE USEFUL IN
TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to an adhesive composition. In particular, a non-reactive pressure sensitive adhesive which may advantageously be used in transdermal drug delivery applications. The invention also relates to a transdermal drug delivery system comprising the non-reactive adhesive.

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The continuous controlled delivery of drugs through the derma, i.e., skin, provides many advantages over other routes of administration. Transdermal drug delivery is a comfortable, convenient, and noninvasive alternative to other means of drug delivery such as by ingesting medication at fixed time intervals orally or by way of subcutaneous injection. Transdermal drug delivery systems not only allow the controlled release of a pharmaceutical product in a sustained release fashion, but reduce side effects such as gastrointestinal irritation, avoid hepatic first-pass inactivation, poor or erratic absorption from the gastrointestinal tract, and inactivation by the gastrointestinal fluids. Transdermal drug delivery also makes possible a high degree of control over blood concentrations of any particular drug. These advantages enhance patient compliance and improve the safety and efficacy of medications.

20 In transdermal drug delivery systems, drugs are delivered from a patch applied to the skin with a pressure sensitive adhesive. Useful adhesives are permanently tacky at room temperature, hold the transdermal system to the skin with gentle pressure, and can be easily removed without

WO 02/24157

PCT/US01/29241

causing pain or depositing adhesive residue. Devices for transdermal delivery of drugs generally fall into either the category of liquid reservoir patches or matrix patches. The simplest form of matrix patch uses the adhesive itself as the carrier for a drug. In a liquid reservoir patch, the drug is dissolved or dispersed in a liquid reservoir compartment, either totally covered by a rate controlling membrane, or in a polymer matrix. While reservoir systems may use only a peripheral adhesive ring for attachment to the skin surface, a face adhesive which coats both the drug releasing surface and the area surrounding it is often used. Thus, in both matrix- and reservoir-type patches ingredients formulated into the transdermal delivery device, i.e., drugs and various excipients including cosolvents and skin penetration enhancers, must diffuse through the skin contact adhesive in reservoir-type systems and diffuse from the adhesive in matrix-type systems.

Some adhesives may, however, chemically react with various drugs, skin penetration enhancers and excipients in the transdermal system. For example, basic amine functional drugs can react with the acidic moieties of an acrylic adhesive causing a lack of adhesion and tack even before the device is applied to the patient's skin. Moreover, the reactivity of active ingredients within a transdermal drug delivery system with the polymer backbone or side group and with residual monomer could cause degradation and/or binding of the drug and, therefore, is a threat to sustained release and limits the application of this technology. A second area of concern to transdermal patch formulators is the formation of new compounds within the patch as a result of a chemical reaction between the active ingredients and the adhesive. These new compounds may be physiologically active in the body and cause deleterious effects.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

The known advantages of continuous transdermal drug delivery devices has prompted the development of transdermal drug delivery systems for the administration of a variety of drugs. While acrylic adhesives for transdermal applications are known, and a number of transdermal drug delivery systems are currently available commercially, there remains a need in the art for a non-reactive adhesive composition for use in transdermal drug delivery systems so that this technology can be extended and used as a delivery option for an even broader range of drugs.

10 SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides a non-reactive adhesive composition useful in transdermal drug delivery systems.

One aspect of the invention is directed to a pressure sensitive adhesive composition which lacks functional groups containing reactive hydrogen moieties and contains no post-polymerization chemical crosslinker. The adhesive comprises, on a dry weight basis, from about 50 to about 98% of an alkyl (meth)acrylate monomer and from about 2 to about 50% of a non-cyclic nitrogen-containing monomer. The alkyl acrylate monomer is preferably a monomer having a low homopolymer glass transition temperature, such as 2-ethylhexyl acrylate and/or n-butyl acrylate. In a preferred embodiment the nitrogen-containing monomer is an N-substituted (meth)acrylamide monomer. A preferred N-substituted acrylamide for use in the practice of the invention is t-octyl acrylamide.

In another aspect of the invention the non-reactive adhesive is formulated with a therapeutic agent. The agent, while physiologically active, may or may not be pharmaceutically active.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

Another aspect of the invention is directed to a transdermal drug delivery system comprising a non-reactive pressure sensitive adhesive and a therapeutic agent. In one embodiment, the adhesive serves as a carrier for the physiologically active agent.

5 Still another aspect of the invention is directed to a transdermal drug delivery system comprising an adhesive layer containing a therapeutic agent and a backing layer. In one embodiment, the drug delivery system also comprises a release layer. In a preferred embodiment the drug delivery system includes an adhesive layer into which the drug to be delivered is
10 incorporated, a distal backing layer and a proximal release layer.

Yet another aspect of the invention is directed to a method of administering a therapeutic agent to a patient comprising applying to a body surface of the patient a transdermal drug delivery system comprising a non-reactive pressure sensitive adhesive and a physiologically active agent.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Percent by weight means, unless expressly stated otherwise, percent dry weight.

20 The invention provides adhesive compositions which lack functional groups containing reactive hydrogen moieties and contain no post-polymerization chemical cross-linking. The adhesive comprises from about 50 to about 98 percent by weight of alkyl acrylate and/or alkylmethacrylate monomers and from about 2 to about 50 percent by weight of polymerizable non-cyclic nitrogen-containing monomers.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

Non-reactive, as this term is used to describe the adhesive composition of the invention means that the composition lacks functional groups containing reactive hydrogen moieties, such as -COOH, -OH, and -NH₂.

5 A reactive hydrogen, as this term is conventionally used and understood in the art, means any hydrogen that can react with a Grignard reagent, see e.g., March, J., Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure, 4th edition, John Wiley & Sons, 1992, page 623.

10 No post-polymerization chemical cross-linking means that while monomers having multiple polymerization sites may be used to prepare the adhesive of the invention, following polymerization no reactive sites are present in the polymer.

15 A polymerizable non-cyclic nitrogen-containing monomer, as this term is defined and used herein, is a polymerizable monomer which must contain nitrogen, but which nitrogen may not be present within any cyclic substituent which may form a part of the monomer, i.e. the nitrogen is present in the non-cyclic portion of the monomer.

20 Preferred alkyl acrylates and methacrylates which may be used to practice the invention have up to about 18 carbon atoms in the alkyl group, preferably from about 4 to about 10 carbon atoms in the alkyl group. Alkyl acrylates for use in the invention include methyl acrylate, butyl acrylate, amyl acrylate, hexyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, octyl acrylate, decyl acrylate, dodecyl acrylates, isomers thereof, and combinations thereof. Examples of alkyl methacrylates which may be used include methyl methacrylate, ethyl methacrylate, and isobutylmethacrylate.

25 The acrylic and/or methacrylic monomers are present in an amount of from about 50% by weight to about 98% by weight, preferably from about

WO 02/24157

PCT/US01/29241

70 to about 90% by weight, based upon the total monomer weight of the composition.

Polymerizable nitrogen-containing monomers include vinylacetamides, N-substituted acrylamides and N-substituted methacrylamides and nitriles such as methacrylonitrile or 2-cyanoethylacrylate, as well as mixtures thereof.

N-substituted acrylamides or methacrylamides include compounds having the formula:



where

R₁ is H or CH₃,

R₂ is H, linear alkyl, branch alkyl or aromatic, and

R₃ is linear alkyl, branch alkyl, aromatic, or a substituent of the formula:



where m is 0 through 10.

Linear and branched alkyl groups are those having up to about 17 carbon atoms and include, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl and the like.

Aromatic substituents include, for example, benzyl, phenyl, tolyl and the like.

Examples of substituted N-substituted acrylamides for use in the practice of the invention include N-tertiary octyl acrylamide (t-octyl acrylamide), dimethyl acrylamide, diacetone acrylamide, N-tertiary butyl acrylamide (t-butyl acrylamide), N-isopropyl acrylamide (i-propyl acrylamide), N-phenyl acrylamide, and combinations thereof. Examples of N-substituted methacrylamides for use in the practice of the invention include t-octyl

WO 02/24157

PCT/US01/29241

methacrylamide, dimethyl methacrylamide, diacetone methacrylamide, t-butyl methacrylamide, i-propyl methacrylamide, N-phenyl methacrylamide, and combinations thereof.

5 The polymerizable nitrogen-containing monomers are present in an amount of from about 2 to about 50 % by weight, preferably from about 10 to about 30% by weight, based upon the total monomer weight of the composition.

10 The adhesive compositions of the present invention optionally may include other monomers including, but not limited to vinyl monomers, such as vinyl acetate and styrene, alkyl methacrylates such as methyl methacrylate and alkyl dimethacrylates.

Adhesives of the invention may also comprise blended polymers wherein the acrylic polymer is blended with and further comprises other types of polymers, including non-reactive polymers, including silicone polymers such as polydimethylsiloxane and polymethylphenylsiloxane and rubber
15 polymers such as polyiso-butylene and styrene-isoprene-styrene block copolymer.

Preferably, the adhesive of the invention will have a glass transition temperature of less than about 10 °C.

20 The adhesive of the invention unexpectedly maintains its adhesive properties without the need for post-polymerization crosslinking. A preferred embodiment, which gives excellent adhesive performance and excellent non-reactive performance is an adhesive copolymer composition comprising 45 % by weight 2-ethylhexyl acrylate, 35 % by weight methyl acrylate and 20 % by
25 weight of an N-substituted acrylamide. A preferred N-substituted acrylamide is t-octyl acrylamide.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

While a particular polymerization method is described in the examples, the polymer of the present invention may be prepared by conventional polymerization methods familiar to those of skill in the art. These methods include, without limitation solution polymerization, suspension polymerization, bulk polymerization and emulsion polymerization. In the practice of the invention, it may also be advantageous to reduce the residual monomer content, or remove or reduce solvent levels and/or other volatiles, following polymerization using methods which are known and conventional in the art. Adhesive may be applied from organic solution, aqueous dispersion, or from a melt.

As used herein, the term "pressure-sensitive adhesive" refers to a viscoelastic material which adheres instantaneously to most substrates with the application of slight pressure and remains permanently tacky. A polymer is a pressure-sensitive adhesive within the meaning of the term as used herein if it has the properties of a pressure-sensitive adhesive per se or functions as a pressure-sensitive adhesive by admixture with tackifiers, plasticizers or other additives. While the pressure sensitive adhesive of the invention may be used in any number of applications, e.g., labels, the non-reactive nature makes the adhesive particularly well-suited for use in transdermal applications. The non-reactive pressure sensitive adhesive of the invention may be incorporated into a transdermal drug delivery device designed to deliver a therapeutically effective amount of a product to the skin of a patient, e.g., to cure a skin irritation or to deliver a therapeutically effective amount of drug across the skin of a patient.

The term transdermal refers to application on or to the skin whereby the skin is used as a portal for the administration of drugs by topical

WO 02/24157

PCT/US01/29241

application or for diagnostic procedures, such as the monitoring of blood chemistry.

A topically applied drug may pass into and/or through the skin. The terms skin, derma and epidermis are used interchangeably unless specifically
5 stated otherwise. Thus "transdermal" is used broadly to refer to the topical administration of a drug which acts locally, i.e., at the surface or within the skin, such as, for example, a blemish patch used to treat acne, and to the topical application of a drug which acts systemically by diffusing through the skin and entering the blood stream.

10 The term patient is used herein to include animals, both human and non-human, including companion animals such as dogs, cats and horses and livestock such as cattle and swine. Agricultural and horticultural applications are also contemplated.

Human patients include adults, children and infants. In terms of
15 compliance, the transdermal drug delivery device of the invention is particularly useful in treating young children. By way of example, a patch designed for the sustained transdermal administration of methylphenidate may be applied to a young child in need of multiple daily dosing of methylphenidate. The child may then be sent to school. There is no need for
20 additional dosing during the day, no need to disrupt school activities to administer medication, no need for adult intervention for purposes of administration and no embarrassment to the child.

The adhesive of the invention is contemplated for use in the
25 manufacture of liquid reservoir patches and matrix patches. While the adhesive of the invention can be used in all types of transdermal drug delivery systems, it will be appreciated that the adhesive is most

WO 02/24157

PCT/US01/29241

advantageously used with drugs containing reactive functional groups and in those systems which require that the drug diffuse through or from the adhesive. Matrix patches are particularly preferred embodiments since they are easier to manufacture than liquid reservoir patches and are more comfortable and convenient to wear.

Transdermal drug delivery devices of the invention comprise a carrier (such as liquid, gel, or solid matrix, or a pressure sensitive adhesive) into which the drug to be delivered is incorporated, a distal backing layer and a proximal release layer. When the patient peels the release liner from the adhesive and applies the patch, the drug partitions into the stratum corneum (outer skin layer) and permeates through the epidermis and dermis.

While the invention will be described in more detail in terms of a matrix-type patch, patches of the types described in Pfister *et al.*, *Chemistry in Britain*, January 1991, pages 43-46, the disclosure of which is incorporated herein by reference, including liquid reservoir-type systems, are encompassed by the invention. Included are embodiments wherein the drug-containing polymeric phase is laminated to a pressure sensitive adhesive or used with an overlay adhesive or is the adhesive itself.

A matrix patch device according to the present invention is a unit dosage form of a drug composition in a polymeric carrier. The individual layers of the device include a substantially drug-impermeable distal backing layer, the aforementioned drug laden polymer carrier layer, also referred to herein as the carrier, and, before transdermal application, a substantially drug-impermeable proximal release layer or liner.

The portions of the carrier that are not in contact with the skin are covered by a backing. The distal backing layer, in use, defines the side of the

WO 02/24157

PCT/US01/29241

patch that faces the environment, i.e., distal to the skin. The backing serves to protect the carrier and the components contained in the carrier, including the drug, from the environment by providing an impenetrable layer that prevents loss of the drug to the environment. Thus, the material chosen

5 should be substantially impermeable to the drug. Advantageously, the backing material can be opaque to protect the drug from degradation from exposure to light. It may be desirable that the backing have a relatively high vapor transmission rate, since this results in the reduction of moisture buildup on the skin beneath the device and in a corresponding reduction in the

10 amount of skin maceration that occurs. Conversely, to enhance drug flux, an occlusive backing may be selected. Further, the backing layer should be capable of binding to and supporting the other layers of the device, yet should be pliable to accommodate the movements of a person using the device since a stiff backing may cause mechanical irritation. In order to

15 maintain the health of the covered skin during long term wear (e.g., for periods in excess of a day), it is also desirable that the backing have a relatively high permeability to oxygen. As the backing is in contact with the components of the carrier, including the drug and any excipients, it is important that the backing be stable to such components in order that the

20 backing retains its structural integrity and conformability. It is also important that the backing not absorb the drug or excipients from the carrier. In connection with the preparation of certain reservoir type drug delivery devices, it is also desirable for the backing to be heat sealable at a relatively low temperature to a variety of other polymeric substrates.

25 Backings that have found use in drug delivery devices, and which can be used in the practice of this invention include, with or without

WO 02/24157

PCT/US01/29241

modification, metal foils, metalized polyfoils, composite foils or films containing polytetrafluoroethylene (TEFLON®)-type materials or equivalents thereof, polyether block amide copolymers, polyurethanes, polyvinylidene chloride, nylon, silicone elastomers, rubber-based polyisobutylene styrene, 5 styrene-butadiene and styrene-isoprene copolymers, polyethylene, polyester, and other such materials used in the art of transdermal drug delivery. Particularly preferred are thermoplastic polymers such as polyolefins, for example polyethylene and polypropylene, and polyesters such as polyethyleneterephthalate.

10 The proximal release liner or peelable film covers the skin-facing or proximal side of the device until the device is used. A silicone-coated film is typically used for such applications. Just prior to use of the device, the proximal release liner is removed to expose the drug-containing polymer layer for contact and adhesion to the skin surface. Thus, the proximal release 15 liner is adapted to be removed from the device and should strip off the adhesive surface with minimal force.

In one embodiment, the release liner of a first patch also serves as the backing layer of a second patch. This design allows patches to be manufactured in a stacked format, and dispensed to the patient in this 20 manner. The first patch is removed, and applied to the skin, with no excess waste generated for disposal.

The drug containing polymer layer is preferably a pressure-sensitive skin contact adhesive of the invention which is a pharmaceutically acceptable material that lacks functional groups containing reactive hydrogen moieties 25 and forms no new functional groups upon storage. The adhesive of the invention, whether used as a carrier contact adhesive or overlay contact

WO 02/24157

PCT/US01/29241

adhesive for transdermal patches is non-irritating, easy to apply, and easy to remove.

The term "drug" is to be construed herein in its broadest sense to mean any agent which is intended to produce some therapeutic benefit. The agent may or may not be pharmaceutically active, but will be "bioactive" in the sense that it has an effect on the human body. The agent may be used to treat or alter a condition, which may or may not be a pathological, i.e., a disease state. "Drug", "bioactive agent," "preparation," "medicament," "therapeutic agent," "physiological agent" and "pharmaceutical agent" are used interchangeably herein and include substances for use in the diagnosis, cure, mitigation, arrest, treatment or prevention of a condition or disease state or to affect the structure or function of the body. Skin-wellness agents that function to e.g., soften and moisturize are included in this term. The term "treatment" is used broadly to encompass prevention, alteration, cure and control of the condition.

The drug is present in a drug delivery device of the invention in a therapeutically effective amount, i.e., an amount effective to bring about a desired therapeutic result in the treatment of a condition to which the preparation of this invention is to be applied. Effective amount of a drug means a nontoxic but sufficient amount of a drug to provide the selected effect over a specific period of time. The amount that constitutes a therapeutically effective amount varies according to the particular drug incorporated in the device, the condition being treated, any drugs being co-administered with the selected drug, desired duration of treatment, the surface area of the skin over which the device is to be placed, and other

WO 02/24157

PCT/US01/29241

components of the drug delivery device. Such an amount is readily determinable by the skilled practitioner.

Drugs that can be included in the carrier of the invention include substances capable of a local or a systemic effect when administered to the skin. While it will be appreciated that the invention enables the administration of drugs containing a reactive functional group, which drugs have heretofore not been able to be administered by the transdermal route using conventional acrylic adhesives, the invention is not limited to the administration of these types of drugs. Other drugs previously administered via the transdermal route using conventional acrylic adhesives or silicone adhesives may also be administered using the adhesive of the invention, either alone or in combination with another drug which may contain a reactive functional group.

Treatment areas where the delivery device of the invention finds use, and examples of pharmaceutical products which can be incorporated in the devices of the invention, include treatment for incontinence (oxybutinin), central nervous system conditions (methylphenidate), hormone therapy and birth control (estradiol, testosterone, progestin, progesterone, levonorgestrel) cardiovascular (nitroglycerin, clonidine) and cardiotonics (e.g., digitalis, digoxin), pain management or anti-inflammatory (fentanyl, lidocaine, diclofenac, flurbiprofen), cosmetic (benzoyl peroxide, salicylic acid, vitamin C, vitamin E, aromatic oils), antinauseants (scopolamine), smoking cessation (nicotine), antiinflammatory conditions, both steroidal (e.g., hydrocortisone, prednisolone, triamcinolone) and nonsteroidal (e.g., naproxen, piroxicam) treatments, antibacterials (e.g., penicillins such as penicillin V, cephalosporins such as cephalexin, erythromycin, tetracycline, gentamycin, sulfathiazole, nitrofurantoin, and quinolones such as norfloxacin, flumequine,

WO 02/24157

PCT/US01/29241

and ibafloxacin), antiprotazoals (e.g., metronidazole), antifungals (e.g. nystatin), calcium channel blockers (e.g. nifedipine, diltiazem), bronchodilators (e.g., theophylline, pirbuterol, salmeterol, isoproterenol), enzyme inhibitors such as collagenase inhibitors, protease inhibitors, 5 elastase inhibitors, lipoxygenase inhibitors, and angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, lisinopril), other antihypertensives (e.g., propranolol), leukotriene antagonists, anti-ulceratives such as H2 antagonists, antivirals and/or immunomodulators (e.g., 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine, 1-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-1 H- 10 imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine, and acyclovir), local anesthetics (e.g., benzocaine, propofol), antitussives (e.g., codeine, dextromethorphan), antihistamines (e.g., diphenhydramine, chlorpheniramine, terfenadine), narcotic analgesics (e.g., morphine, fentanyl), cardioactive products such as atriopeptides, anticonvulsants (e.g., carbamazepine), immunosuppressives 15 (e.g., cyclosporine), psychotherapeutics (e.g., diazepam), sedatives (e.g., phenobarbital), anticoagulants (e.g., heparin), analgesics (e.g., acetaminophen), antimigraine agents (e.g., ergotamine, melatonin, sumatriptan), antiarrhythmic agents (e.g., flecainide), antiemetics (e.g., metaclopramide, ondansetron), anticancer agents (e.g., methotrexate), 20 neurologic agents such as anxiolytic drugs, hemostatics, anti-obesity agents, and the like, as well as pharmaceutically acceptable salts, esters, solvates and clathrates thereof.

Veterinary drugs may also be conveniently applied using the transdermal drug delivery device of the invention. In addition to many of the 25 above mentioned drugs, which can also be used in veterinary applications, additional examples include e.g., diclazuril and lufenuron.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

Agricultural and horticultural agents include, for example orchid growth hormone.

It will be appreciated that transdermal drug delivery in veterinary and horticultural applications enables more exact dosing, and less waste than administration in the food/irrigation water.

The skin presents a substantial barrier to ingress of foreign substances into the body. The art has recognized that the barrier to the transdermal or percutaneous delivery of drug through the skin can be overcome or reduced by incorporating excipients into the carrier that enhance the rate at which the drug passes, i.e., penetrates, through the skin. Penetration enhancers are well-known in the art. The terms "enhancement", "penetration enhancement," and permeation enhancement" mean an increase in the permeability of a biological membrane, e.g., skin, to a drug, so as to increase the rate at which the drug permeates through the membrane and accelerate drug delivery. These agents are commonly referred to as penetration enhancers, accelerants, adjuvants and absorption promoters, and will be collectively referred to herein as "enhancers".

The drug delivery system of the invention, in addition to the drug, may advantageously also contain an effective amount of a penetration enhancer. An effective amount of a penetration enhancer means an amount that provides a selected increase in membrane permeability, rate of administration and amount of drug.

Some examples of enhancers are polyhydric alcohols such as dipropylene glycol, propylene glycol, and polyethylene glycol; oils such as olive oil, squalene, and lanolin; polyethylene glycol ethers and fatty ethers such as cetyl ether and oleyl ether; fatty acid esters such as isopropyl

WO 02/24157

PCT/US01/29241

myristate; fatty acid alcohols such as oleyl alcohol; urea and urea derivatives
such as allantoin; polar solvents such as dimethyldecylphosphoxide,
methyloctylsulfoxide, dimethylaurylamide, didecylpyrrolidone, isosorbitol,
dimethylacetone, dimethylsulfoxide, decylmethylsulfoxide, and
5 dimethylformamide; salicylic acid; amino acids; benzyl nicotinate; bile salts;
and higher molecular weight aliphatic surfactants such as lauryl sulfate salts.
Other agents include oleic and linoleic acids, ascorbic acid, panthenol
butylated hydroxytoluene, tocopherol, tocopheryl acetate, tocopheryl
lineolate, propylene glycol, isopropyl palmitate, oleamide, polyoxyethylene (4)
10 lauryl ether, polyoxyethylene (2) oleyl ether and polyoxyethylene (10) oleyl
ether sold under the trademarks Brij 30, 93 and 97 by ICI Americas, Inc., and
polysorbate 20 sold under the trademark Tween 20 by ICI Americas, Inc.

Further, a plasticizer or tackifying agent can be incorporated into the
adhesive composition to improve the adhesive characteristics of the adhesive
15 composition. Some drugs, such as the vasodilator nitroglycerin, function as
plasticizers in the adhesive because they are soluble to a certain degree in
the polymers comprising the adhesive. For drug molecules which are not
sufficiently soluble in the polymer system, a co-solvent for the drug can be
added. Co-solvents, such as lecithin, retinol derivatives, tocopherol,
20 dipropylene glycol, triacetin, propylene glycol, saturated and unsaturated fatty
acids, mineral oil, alcohols, butyl benzylphthalate, and the like are useful
depending on the solubility of the drug in the adhesive carrier.

A tackifying agent is particularly useful in those embodiments in
which the drug and/or any excipient does not plasticize the polymer. Suitable
25 tackifying agents are those known in the art including: (1) aliphatic
hydrocarbons; (2) mixed aliphatic and aromatic hydrocarbons; (3) aromatic

WO 02/24157

PCT/US01/29241

hydrocarbons; (4) substituted aromatic hydrocarbons; (5) hydrogenated esters; (6) polyterpenes; and (7) wood resins or rosins and hydrogenated forms thereof. The tackifying agent employed is preferably compatible with the blend of polymers. Silicone fluid is useful for blends comprising polysiloxane as a major component. In other embodiments, where a synthetic rubber, for example, is a major component, mineral oil is a preferred tackifying agent.

The formulated component of a transdermal patch device may also include, a controlled-viscosity composition, excipients, diluents, emollients, plasticizers, anti-irritants, opacifiers, fillers, such as clay and silica, pigments and mixtures thereof, preservatives, as well as other components or additives that are formulated for maintaining the drug composition in the polymeric layer in a drug transferring relationship with the derma, e.g., skin, as appropriate for specific applications and which is adapted to adhere to the skin at the application site.

The device of the invention is placed on the skin and allowed to remain for a time sufficient to achieve or maintain the intended therapeutic effect. The time that constitutes a sufficient time can be selected by those skilled in the art with consideration of the flux rate of the device of the invention and of the condition being treated.

The transdermal delivery devices of the invention can be made in the form of an article such as a tape, a patch, a sheet, a dressing or any other form known to those skilled in the art. The dosage system may be produced in any desirable unit form. A circular form is convenient as it contains no corners which might be easily detached from the skin. In addition to having various shapes, the dosage units produced may come in various sizes.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

Generally the device will be in the form of a patch of a size suitable to deliver a preselected amount of drug through the skin. A surface area in the range of 1 to 200 cm² is contemplated and preferred sizes are 5, 10, 15, 20, 25 and 30 cm². The thickness may vary over a wide range, typically from about 1 to about 5 mil, preferably 3 to 4 mil thick. The present invention preferably incorporates enough pharmaceutically active drug to provide efficacy with a dosage system having a 5 cm² surface area and a thickness of about 3 to 4 mil.

Depending on the design of the patch and the condition to be treated, the patch will remain on the skin for up to an hour or more, up to about one week. In a preferred embodiment, the patch is designed to remain on the skin at the application site for about 24 hours, and to be changed daily. Preferably, the patch will be placed on the skin at a site different from the location of the previously used patches.

A drug delivery device of the invention can be prepared by using conventional methods to apply an appropriate carrier to the backing. For example, a matrix device can be manufactured by preparing a coating formulation by mixing a solution of the adhesive in a solvent with the drug and any excipients to form a homogeneous solution or suspension; applying the formulation to a substrate (a backing or a release liner) using well known knife or bar or extrusion die coating methods; drying the coated substrate to remove the solvent; and laminating the exposed surface to a release liner or backing.

The invention will be described further in the following examples, which are included for purposes of illustration and are not intended, in any way, to be limiting of the scope of the invention.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

EXAMPLES

Pressure sensitive adhesive compositions were prepared as described in the following examples. The pressure sensitive adhesives

5 produced were evaluated using the following adhesive test procedures

TESTING PROCEDURES

Peel

180° Peel was tested using the method described by the Pressure Sensitive Tape Council in PSTC No. 1. The test involves peeling the tape off a

10 substrate at 180° angle after application under relatively light pressure. Testing was done to allow 20 minutes (initial peel), 24 hour and one week contact of the adhesive with the test panel. The results are reported as the force required to remove the tape, measured in ounces per inch width.

Shear Adhesion

15 Shear adhesion was measured according PSTC No. 7 using a 1,000 gram (g) mass at room temperature. The bonded area was 1 inch x 0.5 inch. The results are reported as the time required for the bond to fail.

Example 1

20 An initial charge containing 44.7 g 2-ethylhexylacrylate, 25.8 g methyl acrylate, 5 g t-octyl acrylamide, 69.4 g ethyl acetate (solvent), 9.8 g acetone (solvent), and 0.035 g 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) (polymerization initiator) was prepared and charged to a 1-L 4-neck round bottom flask

25 equipped with stainless steel stirrer, thermometer, condenser, water bath, and slow addition funnels. The initial charge was heated to reflux while stirring. At 45 minutes from the start of reflux, monomer mix containing 15.3

WO 02/24157

PCT/US01/29241

g 2-ethylhexylacrylate, 9.2 g methyl acrylate, 11.3 g ethyl acetate and initiator mix containing 13.1 g ethyl acetate, and 0.13 g AIBN were simultaneously and uniformly added over a period of 1 hour. At 190 minutes from the start of reflux, solvent mix containing 8.1 g ethyl acetate, 12.5 g acetone was uniformly added over a period of 3 hours. At the end of the addition, the flask contents were held at reflux for 6.5 hours. At the end of the hold period, the contents were cooled to room temperature and the solution polymer discharged.

10 Examples 2-8

Using the general procedure described above, 7 additional adhesives were prepared by varying the amounts and/or compositions of monomers.

The major monomers and their respective amounts (in parts per hundred of total monomers weight) used to prepare the adhesives of Examples 1-8 are shown in Table 1.

Table 1

	1	2	3	4	5	6	7	8
t-OA	5	0	0	0	20	0	0	0
Dimethyl acrylamide	0	10.8	0	0	0	0	0	0
Isopropyl acrylamide	0	0	12.4	0	0	0	0	0
Vinyl acetamide	0	0	0	9.3	0	0	0	0
2-ethyl hexyl acrylate	60	49.6	48.8	50.4	45	75	75	50
Methyl acrylate	35	39.6	38.8	40.4	35	0	25	0
Acrylic acid	0	0	0	0	0	5	0	0
Vinyl acetate	0	0	0	0	0	20	0	50

20 Adhesives 1-5 are encompassed by the invention. Examples 6-8 are presented for purpose of comparison. The adhesive of Comparative Example 6 was prepared in the absence of a polymerizable nitrogen-containing monomer and contains functional groups containing reactive

WO 02/24157

PCT/US01/29241

hydrogen moieties. The adhesives of Comparative Examples 7 and 8 were prepared in the absence of a polymerizable nitrogen containing monomer and lacks functional groups containing reactive hydrogen moieties.

- Each of the adhesives of Examples 1-8 was coated on a 2-mil thick polyester film to give a 1-mil thick dry adhesive and then tested for pressure sensitive adhesive properties. Results are shown in Table 2.

Table 2

	1	2	3	4	5	6	7	8
Peel, 180°	44	54	56	27	57	60	43.1	36.5
20min	44	54	56	27	57	60	43.1	36.5
24hr	44	59	61	53	59	75	---	---
1 week	49	74	74	61	56	100	---	---
Shear (hours)	0.5	7.9	31	23.8	5	24+	0.53 (2psi)	0.38

- From the data it can be seen that the adhesives of the invention, which lack functional groups containing reactive hydrogen moieties, exhibit substantially the same peel performance as Comparative Examples 6-8. In addition, the adhesives of the invention have superior shear for transdermal applications.

- Many modifications and variations of this invention can be made without departing from its spirit and scope, as will be apparent to those skilled in the art. The specific embodiments described herein are offered by way of example only, and the invention is to be limited only by the terms of the appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

CLAIMS

1. An adhesive composition which lacks functional groups containing reactive hydrogen moieties and contains no post-polymerization chemical crosslinker comprising, on a dry weight basis, from about 50 to
5 about 98% of an alkyl acrylate monomer and/or alkyl methacrylate monomer and from about 2 to about 50% of a polymerizable non-cyclic nitrogen-containing monomer.
2. The adhesive of claim 1 wherein the polymerizable nitrogen
10 containing monomer is selected from the group consisting of an N-substituted acrylamide monomer, an N-substituted methacrylamide monomer, vinylacetamides, nitriles, or mixtures thereof.
3. The adhesive of claim 2 wherein the nitrile is
15 methacrylonitrile or 2-cyanoethylacrylate.
4. The adhesive of claim 1 which has a Tg of less than about 10°C
- 20 5. The adhesive of claim 4 wherein the alkyl acrylate monomer is 2-ethylhexyl acrylate and/or n-butyl acrylate.
6. The adhesive of claim 5 wherein the nitrogen-containing monomer is an N-substituted acrylamide monomer and/or an N-substituted
25 methacrylamide monomer.

WO 02/24157

PCT/US01/29241

7. The adhesive of claim 6 wherein the nitrogen-containing acrylamide is t-octyl acrylamide.
8. The adhesive of claim 1 further comprising a therapeutic
5 agent.
9. The adhesive of claim 8 wherein the therapeutic agent is a pharmacologically active agent.
10. A transdermal drug delivery system comprising the adhesive
10 of claim 8.
11. The transdermal drug delivery system of claim 10 wherein the adhesive serves as a carrier for the therapeutic agent.
- 15 12. The transdermal drug delivery system of claim 10 comprising an adhesive layer, and a backing layer.
13. The transdermal drug delivery system of claim 12 further
20 comprising a release layer.
14. A method of administering a therapeutic agent to a patient comprising applying to a body surface of a patient a transdermal drug delivery system comprising the adhesive of claim 1 and a therapeutic agent.
25

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 March 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/024157 A3

- (51) International Patent Classification: A61L 15/58, C09J 133/06, A61K 9/70
- (21) International Application Number: PCT/US01/29241
- (22) International Filing Date: 18 September 2001 (18.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/234,248 19 September 2000 (19.09.2000) US
- (71) Applicant: NATIONAL STARCH AND CHEMICAL INVESTMENT HOLDING CORPORATION [US/US]; 1000 Unigema Boulevard, New Castle, DE 19720 (US).
- (72) Inventors: SILVERBERG, Eric; 1 JFK Boulevard, Apt. #481, Somerset, NJ 08873 (US); CHANDRAN, Rama; 35 Westland Way, Bridgewater, NJ 08807 (US); FOREMAN, Paul, B.; 179 Middaugh Street, Somerville, NJ 08876 (US); PHILBIN, Michael; 342 Route 31, Hopewell, NJ 08525 (US); SHAH, Smita; 7601 Hana Road, Edison, NJ 08817 (US).
- (74) Agents: FOULKE, Cynthia, L. et al.; National Starch and Chemical Company, P.O. Box 6500, Bridgewater, NJ 08807 (US).
- (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 23 January 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/024157 A3

(54) Title: ACRYL ADHESIVE USEFUL IN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

(57) Abstract: An adhesive composition which lacks functional groups containing reactive hydrogen moieties and contains no post-polymerization chemical crosslinker finds use in transdermal drug delivery systems. The invention enables the administration of drugs containing a reactive functional group, which drugs have heretofore not been able to be administered by the transdermal route using conventional acrylic adhesives.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/29241
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L15/58 C09J133/06 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61L C09J A55X A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 955 420 A (PITTSBURGH PLATE GLASS CO) 15 April 1964 (1964-04-15) claims; examples	1,2,4-6
X	GB 1 044 828 A (JOHNSON & JOHNSON) 5 October 1966 (1966-10-05) the whole document	1,2,4-6
X	GB 1 081 298 A (JOHNSON & JOHNSON) 31 August 1967 (1967-08-31) claims; examples	1,2,4-6
X	GB 1 168 333 A (JOHNSON&JOHNSON) 22 October 1969 (1969-10-22) the whole document	1,2,4-6

	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 April 2002		Date of mailing of the international search report 14. 08. 2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5010 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3010, Tlx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dieter Schüler

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC17US 01/29241

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 202 379 A (BF GOODRICH COMP) 19 August 1970 (1970-08-19) table 2	1,2,4-7
X	US 3 008 850 A (ULRICH ERWIN W) 14 November 1961 (1961-11-14) the whole document	1-5
X	US 3 475 363 A (GANDER ROBERT J) 28 October 1969 (1969-10-28) examples	1,4,5
X	US 3 922 464 A (WINSLOW LOUIS E ET AL) 25 November 1975 (1975-11-25) the whole document	1,4,5
X	US 4 988 567 A (DELGADO JOAQUIN) 29 January 1991 (1991-01-29) examples 10,11	1,2,4-7
X	US 5 380 779 A (D HAESE FRANCOIS C) 10 January 1995 (1995-01-10) table 2	1,4
X	EP 0 272 562 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;SANDOZ AG (CH)) 29 June 1988 (1988-06-29) claim 10; examples 1C,1D	1,5,8-11
X	EP 0 297 769 A (SQUIBB & SONS INC) 4 January 1989 (1989-01-04) column 3, line 18 - line 29	1,2,8-12
X	EP 0 415 055 A (ROEHM GMBH) 6 March 1991 (1991-03-06) claim 12	1,5,8,10
X	EP 0 444 354 A (MINNESOTA MINING & MFG) 4 September 1991 (1991-09-04) examples 10,11	1,2,4-7
X	EP 0 489 524 A (SCHOLL PLC) 10 June 1992 (1992-06-10) claim 22; table 1	1,2,4-6, 8-13

Form PC17/BA210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 01/29241
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 14 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
see additional sheet	
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1, 2, 4-13	
Remark on Protest	
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/US 01/29241

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1 2 4-13

Adhesive composition comprising from about 50 to 98 wt% of an alkyl(meth)acrylate monomer and from about 2 to about 50 wt% of a polymerizable non-cyclic nitrogen containing monomer, preferably N-substituted (meth)acrylamide.

2. Claims: 1-3

Adhesive composition comprising from about 50 to 98 wt% of an alkyl(meth)acrylate monomer and from about 2 to about 50 wt% of a polymerizable non-cyclic nitrogen containing monomer, preferably a nitrile selected from methacrylonitrile or 2-cyanoethylacrylate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PC1/US 01/29241

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
GB 955420	A	15-04-1954	US	3189581 A		15-06-1965
			DE	1594207 A1		21-08-1969
			FR	1328593 A		31-05-1963
GB 1044828	A	05-10-1966	US	3307544 A		07-03-1967
			BE	652871 A		09-03-1965
			DE	1289593 B		20-02-1969
			FR	1407951 A		06-08-1965
			NL	6410516 A ,B		11-03-1965
GB 1081298	A	31-08-1967	US	3325459 A		13-06-1967
			BE	651095 A		28-01-1965
			DE	1303378 B		23-03-1972
			FR	1403432 A		18-06-1965
			NL	6408888 A ,B		02-02-1965
GB 1168333	A	22-10-1969	NONE			
GB 1202379	A	19-08-1970	BE	707069 A		01-04-1968
			CH	481199 A		15-11-1969
			DE	1719132 A1		12-08-1971
			FR	1545218 A		08-11-1968
			LU	54953 A1		16-02-1968
			NL	6715900 A		27-05-1968
			US	3491070 A		20-01-1970
US 3008850	A	14-11-1961	NONE			
US 3475363	A	28-10-1969	FR	1523183 A		03-05-1968
			GB	1166682 A		08-10-1969
US 3922464	A	25-11-1975	AR	195114 A1		10-09-1973
			AU	445976 B		07-03-1974
			AU	5606973 A		07-03-1974
			CA	988789 A1		11-05-1976
			DE	2327452 A1		06-12-1973
			FR	2189489 A1		25-01-1974
			GB	1430136 A		31-03-1976
			IT	988205 B		10-04-1975
			JP	49050033 A		15-05-1974
			JP	52000773 B		10-01-1977
			PH	11731 A		30-05-1978
			BE	800064 A1		26-11-1973
			ZA	7303575 A		24-04-1974
US 4988567	A	29-01-1991	US	4958562 A		06-11-1990
			AU	628706 B2		17-09-1992
			AU	6928391 A		29-08-1991
			BR	9100129 A		22-10-1991
			CA	2032766 A1		28-08-1991
			DE	69026927 D1		13-06-1996
			DE	69026927 T2		28-11-1996
			DK	444354 T3		23-09-1996
			EP	0444354 A2		04-09-1991
			ES	2086385 T3		01-07-1996
			JP	4216888 A		06-08-1992
US 5380779	A	10-01-1995	AU	665567 B2		11-01-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Info - si Application No

PCT/US 01/29241

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5380779 A		AU 2463892 A	27-04-1993
		BR 9206531 A	25-04-1995
		CA 2115670 A1	01-04-1993
		DE 69211702 D1	25-07-1996
		DE 69211702 T2	20-02-1997
		EP 0605448 A1	13-07-1994
		FI 941329 A	22-03-1994
		JP 6511024 T	08-12-1994
		WO 9306184 A1	01-04-1993
EP 0272562 A	29-06-1988	DE 3643987 A1	23-06-1988
		AT 102486 T	15-03-1994
		DE 3789288 D1	14-04-1994
		EP 0272562 A2	29-06-1988
		ES 2061475 T3	16-12-1994
		JP 53264687 A	01-11-1988
		US 5458885 A	17-10-1995
EP 0297769 A	04-01-1989	AT 109986 T	15-09-1994
		AU 609820 B2	09-05-1991
		AU 1739688 A	05-01-1989
		DE 3851100 D1	22-09-1994
		DE 3851100 T2	08-12-1994
		DK 356088 A	30-12-1988
		EP 0297769 A1	04-01-1989
		ES 2056929 T3	16-10-1994
		IE 65163 B1	04-10-1995
		JP 1029480 A	31-01-1989
		NO 882863 A	30-12-1988
		NZ 224864 A	26-10-1990
		ZA 8804086 A	22-12-1988
EP 0415055 A	06-03-1991	DE 3924393 A1	31-01-1991
		AT 115615 T	15-12-1994
		DD 296694 A5	12-12-1991
		DE 59007998 D1	26-01-1995
		DK 415055 T3	20-02-1995
		EP 0415055 A2	06-03-1991
		HU 54063 A2	28-01-1991
		JP 3066775 A	22-03-1991
		KR 150001 B1	01-10-1998
		US 5133970 A	28-07-1992
EP 0444354 A	04-09-1991	US 4968562 A	06-11-1990
		AU 628705 B2	17-09-1992
		AU 6928391 A	29-08-1991
		BR 9100129 A	22-10-1991
		CA 2032766 A1	28-08-1991
		DE 69026927 D1	13-06-1996
		DE 69026927 T2	28-11-1996
		DK 444354 T3	23-09-1996
		EP 0444354 A2	04-09-1991
		ES 2086385 T3	01-07-1996
		JP 4216888 A	06-08-1992
		US 4988567 A	29-01-1991
EP 0489524 A	10-06-1992	US 5316762 A	31-05-1994
		AU 642055 B2	07-10-1993

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/US 01/29241	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
EP 0489524	A	AU	8794491 A	04-06-1992	
		CA	2056315 A1	29-05-1992	
		EP	0489524 A1	10-06-1992	
		JP	6128308 A	10-05-1994	
		ZA	9109209 A	26-08-1992	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 9 J 133/22	C 0 9 J 133/24	
C 0 9 J 133/24	A 6 1 L 15/06	

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100081330

弁理士 樋口 外治

(72) 発明者 シルバーバーグ, エリック

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 7 3, サマーセット, アパートメント # 4 8 ジェイ
ジェイエフケー プールバード 1

(72) 発明者 チャンドラ, ラマ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, ウェックスフォード
ウェイ 3 5

(72) 発明者 フォアマン, ポール ビー .

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 7 6, サマービル, ミドー ストリート 1 7 9

(72) 発明者 フィルビン, マイケル

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 5 2 5, ホープウェル, ルート 3 1 3 4 2

(72) 発明者 シャー, スミタ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 8 8 1 7, エジソン, ハナ ロード 7 6 0 1

F ターム (参考) 4C076 AA74 BB31 EE13A

4C081 AA03 AA12 BB04 CA101 DA05 DA12

4J040 DA11 FA10 FA13 LA02 NA02