(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4339398号
(P4339398)
(45)発行日　平成21年10月7日(2009.10.7)　(24)登録日　平成21年7月10日(2009.7.10)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 47/32 (2006.01)　A61K 47/32
A61K 9/70 (2006.01)　A61K 9/70　401

請求項の数 28　(全 38 頁)

(21)出願番号　特願平7-518540
(86)(22)出願日　平成7年1月9日(1995.1.9)
(65)公表番号　特表平9-511987
(43)公表日　平成9年12月2日(1997.12.2)
(86)国際出願番号　PCT/US1995/000022
(87)国際公開番号　WO1995/018603
(87)国際公開日　平成7年7月13日(1995.7.13)
審査請求日　平成14年1月9日(2002.1.9)
審判番号　不服2005-6404(P2005-6404/J1)
審判請求日　平成17年4月11日(2005.4.11)
(31)優先権主張番号　08/178,558
(32)優先日　平成6年1月7日(1994.1.7)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　500134562
ノーヴェン　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　フロリダ州　３３１８６　マイアミ　サウスウェスト　ワンハンドレッドアンドフォーティフォース　ストリート　１１９６０
(74)復代理人　100111796
弁理士　服部　博信
(74)代理人　100059959
弁理士　中村　稔
(74)代理人　100067013
弁理士　大塚　文昭
(74)代理人　100065189
弁理士　宍戸　嘉一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】溶解度増強剤としてポリビニルピロリドンを含む経皮部材

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
経皮的薬剤デリバリーシステムに使用するのに適切な感圧接着剤組成物であって、
（a）全組成物の９～９４重量％の量で存在するゴム接着剤、
（b）全組成物の２～８５重量％の量のポリアクリレートであって、ポリアクリレート対ゴム接着剤の比が２：９８～９６：４であるポリアクリレート、
（c）全組成物の０．１～５０重量％の量で存在する薬理学的に有効な量の、経皮的薬剤デリバリーの為の1種の薬剤又は2種以上の薬剤の混合物、及び
（d）全組成物の１～２０重量％の量で存在する可溶性ポリビニルピロリドン、
の混合物を含み、前記組成物が揮発性溶媒を含まず、該薬剤対該可溶性ポリビニルピロリドンの比が１：１０～１０：１であり、且つ可溶性ポリビニルピロリドンの量が、ゴム接着剤とポリアクリレートを含むが可溶性ポリビニルピロリドンを含まない組成物中にその溶解度を超える量で存在する薬剤の全てを溶解するのに十分な量である事を特徴とする組成物。
【請求項２】
全組成物の重量％に基づいて、ゴム接着剤成分としてのポリシロキサン９～９４％、ポリアクリレート２～８５％、ポリビニルピロリドン１～１５％、共溶媒０～２０％、増強剤０～１５％及び薬剤０．３～３０％を含む請求項１記載の組成物。
【請求項３】
該ポリビニルピロリドンの分子量が７，０００～５４，０００である請求項１又は２記載

の組成物。
【請求項４】
該薬剤がステロイド剤、β－アドレナリン性作動薬及び遮断薬、心臓作用剤、コリン作動薬、精神安定剤、麻酔剤、鎮痛剤、抗腫瘍剤、中枢神経系作用薬、血管拡張剤、パーキンソン病治療薬、抗精神病薬及び非ステロイド系抗炎症剤からなる群より選ばれる請求項１～３のいずれか一項記載の組成物。
【請求項５】
少なくとも２種類の薬剤を含む請求項４記載の組成物。
【請求項６】
薬剤が、接合エストロゲンホルモン、エステル化エストロゲン、エストロピペート、１７β－エストラジオール、エクイリン、メストラノール、エストロン、エストリオール、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、プロゲステロン、１９－ノルプロゲステロン、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、メレンゲストロール、クロルマジノン、エチステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、二酢酸エチノジオール、ノルエチノドレル、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、ダイドロゲステロン、ジメチステロン、エチニルエストレノール、ノルゲストレル、デメゲストン、プロメゲストン、酢酸メゲストロール、メタプロテレノール、テルブタリン、アルブテロール、カルブテロール、リミテロール、フェノテロール、ソテレノール、ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、硫酸キニジン、プロカインアミド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、クロロチアジド、ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、チモロール、プロプラノロール、カンプトプリル、クロニジン、プラゾシン、コリン、アセチルコリン、メタコリン、カルバコール、ペタネコール、ピロカルピン、ムスカリン、アレコリン、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロラゼプテート、ハラゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クロナゼパム、フルラゼパム、トリアゾラム、ロラゼパム、ジアゼパム、チオプロパゼート、クロルプロマジン、トリフルプロマジン、メソリダジン、ピペラセタジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、トリフルオペラジン、クロルプラセキチン、チオチキセン、ハロペリドール、ブロムペリドール、ロキサピン、モリンドン、リドカイン、テトラカイン、ダイクロニン、ジブカイン、プロカイン、メピバカイン、ブピバカイン、エチドカイン、プリロカイン、ベンゾカイン、フェンタニル、ブプレノルフィン、コデイン、ニコチン、パパベリン、ブトルファノール、ヒドロモルホン、オキシモルホン、メカミルアミン、ジクロフェナックナトリウム、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、δ－アミノ－レブリン酸、デプレニル、セレギリン、ブスピロン及びリスリドからなる群から選ばれる請求項４記載の組成物。
【請求項７】
ポリビニルピロリドンを５～１０％含む請求項３記載の組成物。
【請求項８】
プロゲステロン剤とエストロゲンの混合物を含む請求項５記載の組成物。
【請求項９】
ポリシロキサン７０％、ポリアクリレート５％、ポリビニルピロリドン１０％、酢酸ノルエチンドロン３％及びエストラジオール０．７％を含む請求項８記載の組成物。
【請求項１０】
ポリシロキサン６０％、ポリアクリレート２０～２５％、ポリビニルピロリドン１０％及び酢酸ノルエチンドロン４％を含む請求項６記載の組成物。
【請求項１１】
ポリシロキサン２５％、ポリアクリレート４５％、ポリビニルピロリドン１０％、アルプラゾラム７％及び増強剤１０％を含む請求項６記載の組成物。
【請求項１２】
ポリシロキサン１０％、ポリアクリレート６０％、ポリビニルピロリドン５％及びアルブ

テノール１０％を含む請求項６記載の組成物。
【請求項１３】
ポリシロキサン５０％、ポリアクリレート２０％、ポリビニルピロリドン１０％及びフェンタニル５％を含む請求項６記載の組成物。
【請求項１４】
ポリシロキサン６５％、ポリアクリレート１５％、ポリビニルピロリドン５％及びニコチン１５％を含む請求項６記載の組成物。
【請求項１５】
ポリシロキサン６５％、ポリアクリレート１５％、ポリビニルピロリドン１５％及びセレギリン１５％を含む請求項６記載の組成物。
【請求項１６】
ポリシロキサン６０％、ポリアクリレート２０％、ポリビニルピロリドン５％及び１７β－エストラジオール２％を含む請求項１記載の組成物。
【請求項１７】
更に増強剤を含む、請求項１記載の組成物。
【請求項１８】
更にクレーを含む、請求項１記載の組成物。
【請求項１９】
クレーがベントナイトである、請求項１８記載の組成物。
【請求項２０】
薬剤がフルオキセチン、セルトラリン及びパロキセチンから成る群から選ばれる、請求項１記載の組成物。
【請求項２１】
薬剤がクロニジンを含む、請求項１記載の組成物。
【請求項２２】
薬剤がブロモクリプチン、リスリド及びペルゴリドから成る群から選ばれる、請求項１記載の組成物。
【請求項２３】
薬剤がノルゲスチメート、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール及びデソゲストレルから成る群から選ばれる、請求項１記載の組成物。
【請求項２４】
薬剤がイプサピロン及びブスピロンから成る群から選ばれる、請求項１記載の組成物。
【請求項２５】
請求項１～２４のいずれか一項記載の組成物を含む画成された幾何学的形のシートを含む経皮的薬剤デリバリーシステム。
【請求項２６】
個別の投薬単位の形にある請求項２５記載のシステム。
【請求項２７】
該薬剤に不浸透性である、該組成物の一方の表面上に載置された裏打ち材料及び該裏打ち材料と反対の該組成物の表面上に載置された放出ライナーを更に含む請求項２５記載のシステム。
【請求項２８】
経皮的薬剤送達用感圧接着剤組成物の調製方法であって、
（a）全組成物の９～９４重量％の量で存在するゴム接着剤、
（b）全組成物の２～８５重量％の量のポリアクリレートであって、ポリアクリレート対ゴム接着剤の比が２：９８～９６：４であるポリアクリレート、
（c）全組成物の０．１～５０重量％の量で存在する薬理学的に有効な量の、経皮的薬剤デリバリーの為の1種の薬剤又は2種以上の薬剤の混合物、及び
（d）全組成物の１～２０重量％の量で存在する可溶性ポリビニルピロリドン、
を混合する工程を含み、前記組成物が揮発性溶媒を含まず、該薬剤対該可溶性ポリビニル

ピロリドンの比が１：１０～１０：１であり、且つ可溶性ポリビニルピロリドンの量が、ゴム接着剤とポリアクリレートを含むが可溶性ポリビニルピロリドンを含まない組成物中にその溶解度を超える量で存在する薬剤の全てを溶解するのに十分な量である事を特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、一般的には、経皮ドラッグデリバリーシステムに関し、更に詳細には、経皮薬剤送達組成物であって、ポリマーの混合物が薬剤溶解度及び該組成物からの薬剤送達速度に影響するように利用される組成物に関する。更に詳細には、可溶性ポリビニルピロリドン（“ＰＶＰ”）を含む、好ましくは相互に混ざり合わない複数のポリマーが該混合物中の該薬剤の最大有効濃度を増大させることができ、もって、所望の送達性及び粘着性を維持しつつ治療レベルを達成するために要求された該システムのサイズの主要な減少を可能にする。

実質的に一定の速度で皮膚を介して薬剤送達することを制御する手段として経皮組成物、例えば、薬剤、即ち、薬剤又は他の生物活性剤を含む感圧接着剤の使用は周知である。そのような既知のデリバリーシステムは、薬物をポリマーマトリックスのような担体に組込むこと及び／又は感圧接着剤組成物を含んでいる。感圧接着剤は、皮膚に効果的に粘着しかつ担体から薬物を皮膚を介して及び患者の血流に移動することを可能にしなければならない。

単一の経皮デリバリーシステムにおける薬剤濃度は、使用される薬剤及びポリマーにかなり左右されることがある。接着剤における低濃度薬剤は、薬物の許容しうる送達速度、好ましくはゼロ次数速度論に近い速度を達成するのに困難を生じることがある。一方、高薬剤濃度は、接着剤の粘着性に影響を及ぼすことがよくあり、結晶化を促進する傾向がある。皮膚を通過するほとんどの薬剤が感圧接着剤にあまり可溶性或いは懸濁性でないことから、種々の程度に応じて結晶化が起こる。

経皮ドラッグデリバリーシステムにおいて、結晶（薬剤又は他の添加剤又はその両方）の存在は一般に望ましくない。薬剤が結晶形で存在すると、該システムからの放出が得られないので、送達に利用できない。更に、薬剤結晶がまず溶解し、次に該システムから放出するが、そのようなプロセスは、一般に速度制限であり、経皮浸透速度を減じる傾向がある。

皮膚を介して薬剤を浸透する単純な拡散モデルは、その浸透速度が濃度依存性であること、即ち、感圧接着剤組成物の中の薬剤の量及び飽和度の双方に依存することを示している。ポリアクリレート接着剤は多くの薬剤に高親和性であるので、ゴム接着剤より高い薬剤濃度を可溶化する傾向があるが、許容しうる浸透速度及び粘着性を達成するにあたっての困難はシステムにおいて唯一の感圧接着剤として用いた場合に生じる。感圧接着剤組成物が浸透を最大にするために薬剤で飽和される最小濃度は、薬剤に対して溶解性のほとんど又は全くないゴム接着剤をポリアクリレート接着剤にブレンドすることにより達成される。しかしながら、そのような多ポリマー系における薬剤の溶解度の低下及び過飽和度の上昇は薬剤の結晶化に良い環境を生じる。

高濃度の溶解した有効成分は、いわゆる過飽和システムの報告によく示されているように、皮膚を介する該有効成分のフラックスを高めるために用いられる。

従って、結晶サイズ及び分布は、最大薬剤送達を達成するために制御されなければならない重要なパラメーターになるものである。しかしながら、これらのパラメーターは一般に制御が難しい。結晶サイズ及び分布を制御できないと、製造プロセスによって製造される生成物の外観が制御下でないものを示す生成物を生じることがある。更に重要なことは、大きな結晶、特に過剰量での存在が粘着型経皮剤に有害であることがある。感圧接着剤システムの表面上の結晶は粘着のロスを生じることがある。更に、表面の結晶は、皮膚と直接接触することになり、皮膚刺激を引き起こすことがある。

可溶性ＰＶＰは経皮製剤の結晶化阻害剤として既知である。しかしながら、ＰＶＰは治療レベルの薬剤の送達の許容しうる浸透速度及び感圧接着剤の粘着性を減じ、十分に高濃度

では破壊する。“結晶化阻害剤を含有する経皮治療システム”と称するSchering AGの1992年10月21日に出願の欧州特許出願第WO 93/08793号公報には、単一ポリマー接着剤システムにおいて結晶化阻害剤としてＰＶＰを記載している。“経皮送達用固体マトリックスシステム”と称するCygnusの1993年10月12日に特許付与された第5,252,334号には、増強剤のない単一ポリマー接着剤システムにおいてＰＶＰの使用が示されている。
“溶解度パラメーターに基づくドラッグデリバリーシステム及び薬剤飽和濃度を変える方法”と称するNoven Pharmaceuticals, Inc.の1992年６月22日出願のPCT第US92/05297号には、２種類の異なったポリマーを含む単一の経皮送達感圧接着剤システムが記載されている。溶解度パラメーターの低いゴムは、感圧接着剤組成物中の薬剤の溶解度を減じる傾向があり、もって、可溶化された薬剤の濃度を低下させる。
ポリアクリレート接着剤中の薬剤にゴムを加えることにより、システムにおける薬剤の飽和度の上昇、即ち、飽和又は過飽和の結果として経皮浸透速度が増大することができることは、いずれの異種特許及び特許公報にも示されていない。しかしながら、この飽和度の上昇は薬剤の結晶化を生じることがある。またこれらの特許及び特許公報には、結晶化の程度を最小にするために浸透速度の増大を犠牲にする必要がなく、結晶化の課題を可溶性ＰＶＰの添加により、多ポリマー接着剤混合物の中に薬剤を全て過飽和濃度で可溶化しかつ治療レベルの薬剤の送達を維持しかつ組成物の粘着性を保持するのに十分な量で改善することができることも示されていない。

発明の要約

そこで、可溶性ＰＶＰは、多ポリマー接着剤系において経皮浸透速度に悪影響を及ぼさずにポリアクリレートポリマー系単独で可溶化されるものと同じ量で薬剤を可溶化しかつ感圧接着剤系混合物が要求された粘着性を保持することを可能にする狭い範囲で用いられることが見出された。
前述の及び他の目的は、少なくとも２種類のポリマーの混合物中に可溶性ＰＶＰを含むことによる本発明によって達成される。可溶性ＰＶＰは、感圧接着剤組成物中の薬剤の充填増加を可能にする。可溶性ＰＶＰの使用量は、望ましくない結晶化がなくしかも薬剤の浸透速度又は組成物の粘着性を実質的に減じることなく薬剤を可溶化するのに十分でなければならない。少なくとも２種類のポリマーの混合物は、上記Noven Pharmaceuticals, Inc. PCT第US92/05297号に記載されている。
本発明の１態様によれば、改良された感圧接着剤組成物は、（１）ゴム、（２）ポリアクリレート、（３）薬剤及び（４）可溶性ＰＶＰを含む。
薬剤に対して用いられる“過飽和”という語は、薬剤の存在量が可溶性ＰＶＰを欠く多ポリマー接着剤系に過剰の溶解度又は分散度にあることを意味する。
“ポリビニルピロリドン”或いは“ＰＶＰ”という語は、モノマー単位の１つとしてＮ－ビニルピロリドンを含むホモポリマー或いはコポリマーのポリマーを意味する。典型的なＰＶＰポリマーは、ホモポリマーＰＶＰ及び酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマーである。ホモポリマーＰＶＰは、一般的な名称ポリ（１－ビニル－２－ピロリドン）及び商標ポビドン（Povidone）、ポリビドン（Polyvidone）、ポリビドナム（Polyvidonum）を含む種々の呼称によって製薬業界に既知である。酢酸ビニル／ビニルピロリドンコポリマーは、コポリビドン（Copolyvidon, Copolyvidone）及びコポリドナム（Copolyvidonum）として製薬業界に既知である。適切なＰＶＰポリマーとしては、BASF AG、ルドウィグシャフェン、ドイツから商標コリドン（Kollidon）として販売されているものが含まれる。Kollidon 17PF、25、30、90及びVA 64が好ましい。
ＰＶＰに対して用いられる“可溶性”という語は、ポリマーが水に可溶性であり通常は実質的に架橋されてなく、約２,０００,０００未満の分子量を有することを意味する。一般に、Buehler, KOLLIDON▲R▼: POLYVINYLPYRROLIDONE FOR THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY, BASF AG（1992）参照。
ＰＶＰは多ポリマー接着剤系の中の薬剤の溶解度又は分散度を高めることができるが、ＰＶＰの増加量は薬剤のフラックスの低下かつ該系の粘着性の低下を招く。即ち、選択された可溶性ＰＶＰの量は薬剤を全て可溶化するのに十分であるが該系からの薬剤のフラック

スを実質的に遅らせるには不十分でなければならない。この薬剤量は、実験的に求めることができるが、ＰＶＰに対する薬剤の重量比は、通常約１：１０～約１０：１、好ましくは約１：５～約５：１、最適には約１：３～約３：１である。
特に好適な実施態様としては、ゴムと可溶性ＰＶＰを含む混合物であって、該ゴムがポリシロキサンである混合物が含まれる。
ポリシロキサンは、感圧接着剤組成物中に感圧接着剤組成物の約９～約９７重量％の範囲の量で存在することが好ましく、ポリアクリレートは約９５％までの範囲の量で存在することが好ましい。ゴムに対するポリアクリレートの重量比は、好ましくは約２：９８～約９６：４、更に好ましくは約２：９８～約８６：１４である。ポリアクリレートに対するゴムの最適比は、感圧接着剤組成物の粘着性及び組成物からの薬剤の浸透速度に悪影響を及ぼさずに、ほぼゼロ次数速度論を達成するために要求されかつ薬剤全てを可溶化するのに十分な可溶性ＰＶＰを有する薬剤の最高濃度を可能するものである。
可溶性ＰＶＰは、感圧接着剤組成物に上記で説明した薬剤に対する重量比で全組成物の約１～約２０重量％の範囲の量で存在させることが好ましい。添加されるべき可溶性ＰＶＰの最小量は、同じ二成分系であるがゴムのない薬剤の溶解度に対して三成分系の薬剤の溶解度を高めるために要求された量である。この量は、薬剤の所望量をポリアクリレートに溶解し、次にゴムの所望量を加え、次に薬剤を可溶化するのに十分なＰＶＰを加えることにより実験的に求められる。用いられるべき実際量は、該系に左右され、ゴムをポリアクリレートに添加することから生じる薬剤の溶解度の低下を少なくとも補償するのに十分な可溶性ＰＶＰを混合物に添加することにより実験的に求められる。
添加されるべき可溶性ＰＶＰの最大量は、該系からの薬剤の治療量を、好ましくはほぼゼロ次数速度論で送達することを可能にしかつ経皮適用に要求された該系の粘着性を有意に減じない量である。また、この量は該系からのフラックス又は経皮浸透速度の測定及び該系の粘着性の測定により実験的に求めることができる。
本発明の感圧接着剤組成物は、ゴム好ましくは約９～約９７重量％、最適には約１４～約９４重量％、ポリアクリレート約５～約８５重量％及び可溶性ＰＶＰ好ましくは約１～約２０重量％、更に好ましくは約３～約１５重量％、最適には約５～約１５重量％の混合物を含む。
多ポリマー接着剤系は、感圧接着剤組成物の約５０～約９９重量％を含む。多ポリマー接着剤系は、薬剤と感圧接着剤組成物の約０．１～５０重量％、最適には約０．３～約３０重量％の量で混合される。薬剤用共溶媒（３０重量％まで）及び増強剤（２０重量％まで）のような任意の添加剤も全組成物中に含まれる。
特に好適な実施態様においては、薬剤はステロイド、例えば、エストロゲン又はプロゲステロン活性剤又はその組合わせである。他の好適実施態様においては、薬剤はβ_2-アドレナリン性作動薬、例えば、アルブテロール又は心臓作用剤、例えば、ニトログリセリンであることができる。また、他の実施態様においては、薬剤はコリン作動薬、例えば、ピロカルピン、抗精神病薬、例えば、ハロペリドール、精神安定剤／鎮静剤、例えば、アルプラゾラム又は麻酔剤又は鎮痛剤である。また、ＣＮＳ影響剤、例えば、ニコチン及びセレギリンが本発明の範囲内で経皮投与されることが最近確認された。
感圧接着剤組成物は、更に、経皮薬剤送達組成物に有用な当該技術において既知である増強剤、充填剤、共溶媒及び賦形剤を含むことができる。

【図面の簡単な説明】

本発明の理解は、下記の詳細な説明を添付の図面と共に読み取ることにより容易である。
図１は、本発明の単一の経皮薬剤送達部材の略図である。
図２は、正味の溶解度パラメーターに対する拡散係数のプロットである。
図３は、可溶性ＰＶＰを含有する本発明の２種類の組成物の平均エストラジオールフラックスを示すグラフである。
図４は、本発明のＰＶＰ組成物からヒト表皮を介するエストラジオールフラックスを示すグラフである。
図５は、エストラジオール及び可溶性ＰＶＰを含有する本発明の組成物におけるヒト表皮

を介するノルエチンドロンフラックスを示すグラフである。
図６は、種々の濃度の可溶性ＰＶＰを含有する本発明の組成物からの平均エストラジオール及び酢酸ノルエチンドロンフラックスを示すグラフである。
図７は、ヒト表皮を介するエストラジオールフラックスに関する可溶性ＰＶＰの影響を示すグラフである。
図８は、種々の可溶性ＰＶＰを含有する本発明の組成物からのエストラジオール及び酢酸ノルエチンドロンの累積した浸透を示すグラフである。
図９は、本発明の組成物からヒト表皮を介するエストラジオール及び酢酸ノルエチンドロンに関する可溶性ＰＶＰ濃度の影響を示すグラフである。
図１０は、種々の濃度の可溶性ＰＶＰを含有する本発明の組成物からの平均エストラジオール及び酢酸ノルエチンドロンフラックスに関する可溶性ＰＶＰの影響を示すグラフである。

好適実施態様の詳細な説明

本発明は、少なくとも２種類のポリマーの混合物、可溶性ＰＶＰ及び薬剤を含む感圧接着剤組成物に関する。少なくとも２種類のポリマーの混合物は、本明細書では多ポリマー接着剤系と呼ぶ。本明細書で用いられる“ブレンド”という語は、多ポリマー接着剤系中の異種ポリマー間で化学反応又は架橋（簡単なＨ結合以外のもの）がない或いは実質的にないことを意味する。
本明細書で用いられる“感圧接着剤”という語は、極めてわずかな圧力を加えてほとんどの基質に瞬間的に粘着しかつ永続的に粘着性が保たれる粘弾性材料を意味する。ポリマーは、それ自体感圧接着剤の性質をもっているか又は粘着付与剤、可塑剤又は他の添加剤と混合して感圧接着剤として機能する場合には本明細書で用いられる語の意味の範囲内の感圧接着剤である。感圧接着剤という語としては、異種ポリマーの混合物及び種々の分子量のポリイソブチレン（ＰＩＢ）のようなポリマーの混合物も含まれ、得られた混合物は感圧接着剤である。後者の場合には、混合物中低分子量のポリマーは“粘着付与剤”であると考えられず、前記用語は分子量以外でそのポリマーと異なるそれに添加される添加剤を含んでいる。
本明細書で用いられる“ゴム”という語は、感圧接着剤の性質をもちかつ少なくとも１種の天然又は合成のゴム状ポリマーを含む粘弾性材料を意味する。適切なゴムとしては、ポリシロキサン、ポリイソブチレン及び天然ゴムが挙げられる。
本明細書で用いられる“薬剤”及びその等価物、“生物活性剤”及び“薬物”という語は、生物に送達されて所望の、通常は有益な効果を生じる治療的に、予防的に及び／又は薬理学的に又は生理学的に有益な活性物質を含む最も広範囲の物質を意味する。
更に詳細には、本来植物又は動物において治療、診断或いは予防に無関係に局所的又は全身的薬理応答を生じることができる薬剤は本発明の企図の範囲内である。殺虫剤、防虫剤、紫外線防御物質、化粧剤等の生物活性剤も本発明の範囲内である。薬剤及び／又は生物活性剤は、単独で又は２種以上の薬剤の混合物として及び疾患又は他の症状を場合によって予防、治療、診断又は処置するのに十分な量で用いられることは留意されなければならない。
薬剤は、“薬理学的に有効な量”で用いられる。後者の用語は、経皮剤形が好ましくはゼロ次数速度論で用いられる期間にわたって送達される薬剤の治療レベルを生じるような薬剤濃度であることを意味する。そのような送達は、薬剤、個別の投薬単位が用いられる期間、系からの薬剤のフラックス速度及び他の多くの可変部分を含む多数の可変部分に左右される。薬剤の必要量は、増強剤の存在又は不在下で用いられる場合の系及び皮膚を介する薬剤のフラックス速度に基づいて実験的に求めることができる。要求されたフラックス速度を求めると、経皮デリバリーシステムは治療上の使用の期間にわたる放出速度が少なくともフラックス速度と同じであるように設計される。経皮デリバリーシステムの表面積が薬剤のシステムからの送達に影響することは当然のことである。
薬剤は、本明細書で定義される“過飽和”量で存在する。過飽和量は、系内に可溶化された薬剤の濃度を高めるために必要である。即ち、可溶性ＰＶＰは過飽和系内に薬剤を可溶

化するのに必要である。
通常、治療上の薬剤量は、約０．１～約５０重量％の薬剤を含有する組成物から送達される。しかしながら、本発明の組成物は比較的低濃度、特に全組成物の０．３～３０％に用いられる薬剤に特に有効である。
可溶性ＰＶＰは薬剤を可溶化するのに効果的な量で用いられ、前記量はゴムを含まない同じ組成物において薬剤を可溶化するのに要求されたものより大きい。しかしながら、可溶性ＰＶＰの最大使用量は、治療レベルの薬剤の送達を維持することができるもの、好ましくはゼロ次数速度論を達成するもの及び経皮用感圧接着剤組成物の粘着性を保持することができるものより大きくしてはならない。例として、１７β－エストラジオール又は酢酸ノルエチンドロンのようなステロイドは、典型的なポリアクリレート感圧接着剤に添加ＰＶＰを存在させないで約２～４％の量で可溶性であるが、Schering AGの1992年10月12日出願のPCT第WO 93/08793号特許公報に言及されているように、結晶化はＰＶＰの不在下で生じる傾向があり、室温及び圧力下で放置すると加速される。本発明者らは、ゴムを混合物に加えるとゴムの添加量に比例してポリアクリレート中のステロイドの溶解度が減じることを見出した。即ち、ポリアクリレートを含有する系においては、ゴムの添加によって生じた溶解度の不足を補償するように十分なＰＶＰを可溶化剤として用いなければならない。更に、ＰＶＰの増加量が治療レベルの薬剤を送達するために許容しうる浸透速度及び所望の粘着性の損失を招くので、可溶性ＰＶＰの最少量のみ感圧接着剤組成物に添加しなければならない。
本発明は、感圧接着剤からの薬剤の経皮浸透速度が系内の薬剤の溶解度を調製することにより選択的に変えることができるという発見から発展した。本明細書で用いられる“経皮浸透速度”という語は、皮膚を介する薬剤の通過速度を意味し、当該技術において既知であるように、薬剤の担体からの放出速度によって影響されることもされないこともある。多ポリマーの混合物を形成することにより、固有の“正味の溶解度パラメーター”を有する接着剤系が得られ、その選択が薬剤の多ポリマー接着剤系内の溶解度を調整することにより薬剤の送達速度の選択可能な変調を可能にすることは有利なことである。
本明細書で“ＳＰ”とも呼ばれる溶解度パラメーターは、多数の化学種の相互溶解度の程度に実験的に関係している分子内親和力全ての合計として定義されている。溶解度パラメーターの総説は、Vaugha,“化粧品処方における溶解度パラメーターの使用”, J. Soc. Cosmet. Chem., Vol.36, p.319-333（1985）による論文に見られる。
多ポリマー接着剤系は、室温において感圧接着性でありかつ経皮薬剤送達技術において用いられる接着剤として他の望ましい特性を有するように処方されることが好ましい。そのような特性としては、皮膚に対して良好な粘着、皮膚に対して実質的な外傷がなく剥離或いは除去される能力、老化による粘着の保持等が挙げられる。通常、多ポリマー接着剤系は、示差走査熱量測定法を用いて測定されたガラス転移温度（T_g）約－７０～０℃を有しなければならない。
“アクリルポリマー”という語は、当該技術におけるようにポリアクリレート接着剤、ポリアクリル接着剤及びアクリル接着剤と同じ意味に本明細書で用いられる。アクリル系ポリマーとシリコン系ポリマーは、各々好ましくは約２：９８～約９６：４、更に好ましくは約２：９８～約９０：１０、なお更に好ましくは約２：９８～約８６：１４重量比である。アクリル系（以後広くポリアクリレートと呼ばれる）ポリマーとシリコン系ポリマー（以後広くポリシロキサンと呼ばれる）の量は、システムから及び皮膚を介して薬剤を送達する速度に影響するために三成分からなる多ポリマー接着剤系内の薬剤の飽和濃度を変えるように選ばれる。
本発明の特に改良された実施態様においては、ポリアクリレートは感圧接着剤組成物の約５～８５重量％の範囲の量で存在し、ポリイソブチレンは全組成物の約１４～９４重量％の範囲の量で存在する。また他の好適実施態様においては、ポリイソブチレンは全組成物の約１０～９０重量％の範囲の量で存在し、ポリアクリレートは全組成物の約５～９５重量％の範囲の量で存在する。
薬剤の感圧接着剤組成物中の濃度は、好ましくは約０．１～約５０重量％、更に好ましく

は約０．１～約４０重量％、最適には約０．３～約３０重量％であり、前記％は感圧接着剤組成物の全重量に対するものである。本発明は、低濃度、例えば、組成物の１０％、５％で或いは３％でさえ用いられるべき薬剤に特に有効である。経皮ドラッグデリバリーシステムへの薬剤の充填が高いか低いかに関係なく、本発明の感圧接着剤組成物は許容しうるずれ、粘着及び剥離粘着性を維持するように処方される。

本発明の好適実施態様の実施においては、ポリアクリレートは種々のアクリル酸のホモポリマー、コポリマー、ターポリマー等のいずれかであることができる。その好適実施態様においては、ポリアクリレートは感圧接着剤組成物の全重量の好ましくは約９５％まで、更に好ましくは約３～約９０％、最も好ましくは約５～約８５％を構成し、ポリアクリレート量は使用される薬剤の量及び種類に左右される。

本発明を実施するのに有効なポリアクリレートは、アクリル酸及び他の共重合可能なモノマーの１種以上のポリマーである。また、ポリアクリレートとしては、アルキルアクリレート及び／又はメタクリレート及び／又は共重合可能な二次モノマー又は官能基を有するモノマーのコポリマーが挙げられる。各種類のモノマーの添加量を変動させることにより、得られたポリアクリレートの凝集性を当該技術において既知であるように変えることができる。通常、ポリアクリレートはアクリレート又はアルキルアクリレートモノマーの少なくとも５０重量％、アクリレートと共重合可能な官能性モノマー０～２０％及び他のモノマーの０～４０％から構成される。

本発明の実施に適切なアクリル接着剤の詳細と例は、更にSatas,“アクリル接着剤”, Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456（D. Satas, ed.）,ヴァンノストランドレインホールド、ニューヨーク州（1989）に記載されている。

適切なアクリル接着剤は、市販されており、National Starch & Chemical Corp.、ブリッジウォーター、ニュージャージーから商標Duro-Tak 80-1194、80-1196、80-1197、2287、2516及び2852として販売されているポリアクリレート接着剤が含まれる。他の適切なアクリル接着剤は、商標Gelva-多ポリマー溶液GMS 737、788、1151及び1430（Monsanto; セントルイス、ミズーリ州）として販売されているものである。

本発明を実施するのに有効なゴム接着剤としては、天然及び合成ポリイソプレン、ポリブチレン及びポリイソブチレンのような炭化水素ポリマー、スチレン／ブタジエンポリマー、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、ブチルゴムのような炭化水素ポリマー、ポリアクリロニトリル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン及びポリクロロピエンのようなハロゲン含有ポリマー、及びポリシロキサン及び他のそのコポリマーが挙げられる。

適切なポリシロキサンとしては、２つの主成分：ポリマー又はエラストマーと粘着樹脂に基づくシリコン感圧接着剤が含まれる。ポリシロキサン接着剤は、通常、エラストマー、典型的には高分子量ポリジオルガノシロキサンを樹脂で架橋して適切な有機溶媒中の縮合反応により三次元シロキサン構造を生じることにより調製される。エラストマーに対する樹脂の比は、ポリシロキサン接着剤の物理的性質を変えるために調整される最も重要な要因である。Sobieskiら,“シリコン感圧接着剤”, Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp.508-517（D. Satas, ed.）, ヴァンノストランドレインホールド、ニューヨーク州（1989）。

本発明の実施に有効なシリコン感圧接着剤の詳細及び例は、更に、次の米国特許第4,591,622号；同第4,584,355号；同第4,585,836号；及び同第4,655,767号に記載されている。

適切なシリコン感圧接着剤は、市販されており、Dow Corning Corp., Medical Products、ミッドランド、ミシガン州から商標BIO-PSA X7-3027、X7-4203、Q7-4503、X7-4603、X7-4301、X7-4303、X7-4919、X7-2685、及びX7-3122として販売されているシリコン接着剤が含まれる。BIO-PSA X7-4203、X7-4301及びX7-4303は、アルブテノールのようなアミン官能性薬剤を含有する製剤に使用するのに特に適切である。

本発明の好適実施態様の実施においては、ポリシロキサンは感圧接着剤の全重量の好ましくは約９～約９７％、更に好ましくは約１２～約９７％、最も好ましくは約１４～約９４

%を構成する。
一般に薬剤が本発明に用いられる。
これらの薬剤としては、Merck Index, 11th ed. Merck & Co.ラーウェイ、ニュージャージー州（1989）のp.ther-5～ther-29に示されている薬剤の種類及び物質が含まれる。本発明の新規な経皮ドラッグデリバリーシステムによって投与される薬剤の例としては下記のものが含まれるが、これらに限定されない。
１．β－アドレナリン性作動薬、例えば、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、クロルプレナリン、デノパミン、ジオキセテドリン、ドペキサミン、エフェドリン、エピネフリン、エタフェドリン、エチルノルエピネフリン、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソプレナリン、イボパミン、イソエタリン、イソプロテレナール、マブテロール、メタプロテレノール、メトキシフェナミン、オキシフェドリン、ピルブテロール、プレナルテロール、プロカテロール、プロトキロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、ソテレノール、テルブテロール及びキサモテロール。
２．β－アドレナリン性遮断薬、例えば、アセブトロール、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ベフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラナロール、メトプロロール、モプロロール、ナドキソロール、ニフェナロール、ニプラジロール、オキシプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロプラノロール、ソタロール、スルフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チモロール、トリプロロール及びキシベノロール。
３．鎮痛剤、例えば、クロロブタノール；麻薬性鎮痛剤、例えば、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベンジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、臭化メチルコデイン、リン酸コデイン、硫酸コデイン、デソモルフィン、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジヒドロコデイン、エノール酢酸ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアンブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルフィン、エトニタゼン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペンチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、塩酸メタドン、メトポン、モルフィネ、モルフィネ誘導体、ミロフィネ、ナルブフィネ、ナルセイン、ニコモルフィネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルフィネ、ノルピパノン、阿片、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェナゾシン、フェオペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェン、スフェンタニル及びチリジン並びに非麻薬性鎮痛剤、例えば、アセトアミノフェン、アセチルサリチルサリチル酸及びアルクロフェナック。
４．抗狭心症薬、例えば、アセブトロール、アルプレノロール、アミノダロン、アムロジピン、アロチノロール、アテノロール、ベプリジル、ベバントロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、カロゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、マレイン酸シネパゼット、ジルチアゼム、エパノロール、フェロジピン、ガロパミル、イモールアミン、インデノロール、二硝酸イソソルビド、イスラジピン、リマプロスト、メピンドロール、メトプロロール、モルシドミン、ナドロール、ニカルジピン、ニフェジピン、ニフェナロール、ニルバジピン、ニプラジロール、ニソルジピン、ニトログリセリン、オキシプレノロール、オキシフェドリン、オザグレル、ペンブトロール、四硝酸ペンタエリスリトール、ピンドロール、プロネタ

ロール、プロプラノロール、ソタロール、テロジリン、チモロール、トリプロロール及びベラパミル。
５．抗不整脈薬、例えば、アセブトール、アセカイン、アデノシン、アジマリン、アルプレノロール、アミオダロン、アモプロキサン、アプリンジン、アロチノロール、アテノロール、ベバントロール、トシル酸ブレチリウム、ブブモロール、ブフェトロール、ブナフチン、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン、ブトベンジン、カポベン酸、カラゾロール、カルテオロール、シフェンリン、クロラノロール、ジソピラミド、エンカイニド、エスモロール、フレカイニド、ガロパミル、ヒドロキニジン、インデカイニド、インデノロール、臭化イプラトロピウム、リドカイン、ロラジミン、ロルカイニド、メオベンチン、メチプラノロール、メキシレチン、モリシジン、ナドキソロール、ニフェナロール、オキシプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、ピルメノール、プラクトロール、プラジマリン、塩酸プロカインアミド、プロネタロール、プロパフェノン、プロプラノロール、ピリノリン、硫酸キニジン、キニジン、ソタロール、タリノロール、チモロール、トカイニド、ベラパミル、ビクイジル及びキシベノロール。
６．抗うつ薬：
二環系、例えば、ビネダリン、カロキサゾン、シタロプラム、ジメタザン、インダルピン、フェンカミン、塩酸インデロキサジン、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン及びゾメタピン；
ヒドラジド／ヒドラジン系、例えば、ベンモキシン、イプロクロジド、イプロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシン及びフェネルジン；
ピロリドン系、例えば、コチニン、ロリシプリン及びロリプラム；
四環系、例えば、マプロチリン、メトラリンドール、ミアンセリン及びオキサプロチリン。
三環系、例えば、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリノキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメトラクリン、ドチエピン、ドキセピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミンＮ－オキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネプチン及びトリミプラミン；及び
その他、例えば、アドラフィニル、ベナクチジン、ブプロピオン、ブタセチン、デアノール、アセグルミン酸デアノール、アセトアミド安息香酸デアノール、ジオキサドロール、エトペリドン、フェバルマメート、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトポルフィリン、ハイパーシニン、レボファセトペラン、メジホキサミン、ミナプリン、モクロベミド、オキサフロザン、ピベラリン、プロリンタン、ピリスクシデアノール、塩化ルビジウム、スルピリド、スルトプリド、テニロキサジン、トザリノン、トフェナシン、トロキサトン、トラニルシプロミン、Ｌ－トリプトファン、ビロキサジン及びジメルジン。
７．抗エストロゲン剤、例えば、酢酸デルマジノン、エタモキシトリフェトール、タモキシフェン及びトレミフェン。
８．抗ゴナドトロピン剤、例えば、ダナゾール、ゲストリノン及びパロキシプロピオン。
９．抗高血圧剤：
アリールエタノールアミン誘導体、例えば、アモスラロール、ブフラロール、ジレバロール、ラベタロール、プロネタロール、ソタロール及びスルフィナロール；
アリールオキシプロパノールアミン誘導体、例えば、アセブトロール、アルプレノロール、アロチノロール、アテノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブニトロロール、ブプラノロール、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテゾロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、エパノロール、インデノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ニプラジロール、オキシプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプ

ラノロール、タリノロール、テトラオロール、チモロール及びトリプロロール；
ベンゾチアジアジン誘導体、例えば、アルチアジド、ベンドロフルメチアジドベンズチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ブチアジド、クロロチアジド、クロルタリドン、シクロペンチアジド、シクロチアジド、ジアゾキシド、エピチアジド、エチアジド、フェンクイゾン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチルクロチアジド、メチクラン、メトラゾン、パラフルチジド、ポリチアジド、テトラクロルメチアジド及びトリクロルメチアジド；
Ｎ－カルボキシアルキル（ペプチド／ラクタム）誘導体、例えば、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラット、ホシノプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル及びラミプリル；
ジヒドロピリジン誘導体、例えば、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニソルジピン及びニトレンジピン；
グアニジン誘導体、例えば、ベタニジン、デブリソクイン、グアナベンズ、グアナクリン、グアナドレル、グアナゾジン、グアネチジン、グアンファシン、グアノクロル、グアノキサベンズ及びグアノキサン；
ヒドラジン及びフタラジン系、例えば、ブドララジン、カドララジン、ジヒドララジン、エンドララジン、ヒドラカルバジン、ヒドララジン、フェニプラジン、ピルドララジン及びトドララジン；
イミダゾール誘導体、例えば、クロニジン、ロフェキシジン、フェントルアミン、チアメニジン及びトロニジン；
四級アンモニウム化合物、臭化アザメトニウム、塩化クロルイソンダミン、ヘキサメトニウム、ビス（硫酸メチル）ペンタシニウム、臭化ペンタメトニウム、酒石酸ペントリニウム、塩化フェナクトピニウム及びメト硫酸トリメチジウナム；
キナゾリン誘導体、例えば、アルフゾシン、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン及びトリマゾシン；
レセルピン誘導体、ビエタセルピン、デセルピジン、レシンナミン、レセルピン及びシロシンゴピン；
スルホンアミド誘導体、例えば、アンブシド、クロパミド、フロセミド、インダパミド、キネタゾン、トリパミド及びキシパミド；及び
その他、例えば、アジマリン、γ－アミノ酪酸、ブフェニオード、クロルタリドン、シクレタイン、シクロシドミン、タンニン酸クリプテナミン、フェノルドパム、フロセクイナン、インドラミン、ケタンセリン、メトブタメート、メカミルアミン、メチルドーパ、メチル４－ピリジルケトンチオセミカルバルゾン、メトラゾン、ミノキシジル、ムゾリミン、パルジリン、ペンピジン、ピナシジル、ピペロキサン、プリマペロン、プロトベラトリネス、ラウバシン、レシメトール、リルメニデン、サララシン、ニトロプルシッドナトリウム、チクリナフェン、トリメタファン、カムシレート、チロシナーゼ及びウラピジル。
１０．抗炎症（非ステロイド系）剤：
アミノアリールカルボン酸誘導体、例えば、エンフェナム酸、エトフェナメート、フルフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、メファナム酸、ニフルム酸、タルニフルメート、テロフェナメート及びトルフェナム酸；
アリール酢酸誘導体、例えば、アセメタシン、アルクロフェナック、アンフェナック、ブフェキサマック、シンメタシン、クロピラック、ジクロフェナックナトリウム、エトドラック、フェルビナック、フェンクロフェナック、フェンクロラック、フェンクロジン酸、フェンチアザック、グルカメタシン、イブフェナック、インドメタシン、イソフェゾラック、イソキセパック、ロナゾラック、メチアジン酸、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダック、チアラミド、トルメチン及びゾメピラック；
アリール酪酸誘導体、例えば、ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェン及びキセンブシン；
アリールカルボン酸誘導体、例えば、クリダナック、ケトロラック及びチノリジン；
アリールプロピオン酸誘導体、例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブク

ロキシ酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピケトプロフェン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スプロフェン及びチアプロフェン酸；
ピラゾール系、例えば、ジフェナミゾール及びエピリゾール；
ピラゾロン系、例えば、アパゾン、ベンズピペリロン、フェプラゾン、モフェブタゾン、モラゾン、オキシフェンブタゾン、フェニブタゾン、ピペブゾン、プロピフェナゾン、ラミフェナゾン、スキシブゾン及びチアゾリノブタゾン；
サリチル酸誘導体、例えば、アセタミノサロール、アスピリン、ベノリレート、ブロモサリゲニン、アセチルサリチル酸カルシウム、ジフルニサル、エテルサレート、フェンドサル、ゲンチジン酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸イミダゾール、アセチルサリチル酸リシン、メサルアミン、サリチル酸モルホリン、サリチル酸１－ナフチル、オルサラジン、パルサルミド、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サラセタミド、サリチルアミンｏ－酢酸、サリチル硫酸、サルサレート及びスルファサラジン；
チアジンカルボキサミド系、例えば、ドロキシカム、イソキシカム、ピロキシカム及びテノキシカム；及び
その他、例えば、ε－アセトアミドカプロン酸、Ｓ－アデノシルメチオニン、３－アミノ－４－ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザック、ベンジダミン、ブコローム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、グアヤズレン、ナブメトン、ニメスリド、オルゴテイン、オキサセプロール、パラニリン、ペリソキサール、ピホキシム、プロクアゾン、プロキサゾール及びテニダップ。
１１．抗腫瘍剤：
２－アミノレブリン酸及びアルキル化剤：
スルホン酸アルキル系、例えば、ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン；
アジリジン系、例えば、ベンゾデパ、カルボクオン、メツレデパ及びウレデパ；
エチレンイミン及びメチルメラミン系、例えば、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロロメラミン；
ナイトロジェンマスタード系、例えば、クロルアンブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロルエタミン、塩酸メクロルエタミンオキシド、メルファラン、ノベンビキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド及びウラシルマスタード；
ニトロソウレア系、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムスチン；及び
その他、例えば、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール及びピポブロマン；
抗生物質、例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシンＦ$_1$、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カルビシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン及びゾルビシン；
抗代謝剤：
葉酸類縁体、例えば、デノプテリン、メソトレキセート、プテロプテリン及びトリメトレキセート；
プリン類縁体、例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン及びチオグアナイン；及び
ピリミジン類縁体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフ

ール、シタラビン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシウリジン、フルロオウラシル及びテガフール；
酵素、例えば、Ｌ－アスパラギナーゼ；及び
その他、例えば、アセグラトン、アンサクリン、ベストラブシル、ビサントレン、カルボプラチン、シスプラチン、デホファミド、デメコルシン、ジアジクオン、エルホルニチン、酢酸エリプチニウム、エトグルシド、エトポシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、インターフェロン－α、インターフェロン－β、インターフェロン－γ、インターロイキン－２、レンチナン、ロニダミン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダモール、ニトラクリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルビシン、ポドフィリン酸、２－エチヒドラジド、プロカルバジン、ＰＳＫ▲Ｒ▼、ラゾキサン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、タキソール、テニポシド、テヌアゾン酸、トリアジクオン、2,2′,2″－トリクロロトリエチルアミン、ウレタン、ビンブラスチン、ビンクリスチン及びビンデシン；
抗腫瘍（ホルモン性）剤：
アンドロゲン系、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン及びテストラクトン；
抗副腎系、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン及びトリロスタン；
抗アンドロゲン系、例えば、フルタミド及びニルタミド；及び
抗エストロゲン系、例えば、タモキシフェン及びトレミフェン。
１２．抗パーキンソン剤、例えば、アマンタジン、ベンセラジド、ビエタナウチン、ビペリデン、ブロモクリプチン、ブジピン、カルビドーパ、デプレニル、デキセチミド、ジエタジン、ドロキシドーパ、エトプロパジン、エチルベンズヒドラミン、レボドーパ、ナキサゴリド、ペルゴリド、ピロヘプチン、プリジノール、プロジピン、テルグリド、チグロイジン及び塩酸トリヘキシフェニジル。
１３．抗前立腺肥大症剤、例えば、カプロン酸ゲストノロン、メパルトリシン、オキセンドロン及びプリスカール▲Ｒ▼。
１４．抗精神病薬：
ブチロフェノン系、例えば、ベンペリドール、ブロムペリドール、ドロペリドール、フルアニゾン、ハロペリドール、メルペロン、モペロン、ピパンペロン、スニペロン、チミペロン及びトリフルペリドール；
フェノチアジン系、例えば、アセトフェナジン、ブタペラジン、カルフェナジン、クロルプロエタジン、クロルプロマジン、クロスピラジン、シアメマジン、ジキシラジン、フルフェナジン、イミクロパジン、メパジン、メソリダジン、メトキシプロマジン、メトフェナゼート、オキサフルマジン、ペラジン、ペリシアジン、ペリメタジン、ペルフェナジン、ピペラセタジン、ピポチアジン、プロクロルペラジン、プロマジン、スルホリダジン、チオプロパゼート、チオリダジン、トリフルオペラジン及びトリフルプロマジン；
チオキサンテン系、例えば、クロルプロチキセン、クロペンチキソール、フルペンチキソール及びチオチキセン；
他の三環系、例えば、ベンズキナミド、カルピプラミン、クロカプラミン、クロマクラン、クロチアピン、クロザピン、オピプラモール、プロチペンジル、テトラベナジン及びゾテピン；及び
その他、例えば、アリザプリド、アミスルプリド、ブラメート、フルスピリレン、モリンドン、ペンフルリドール、ピモジド、スピリレン及びスルピリド。
１５．鎮痙剤、例えば、アリベンドール、アンブセタミド、アミノプロマジン、アポアトロピン、硫酸メチルベボニウム、ビエタミベリン、ブタベリン、臭化ブトロピウム、臭化Ｎ－ブチルスコポルアンモニウム、カロベリン、臭化シメトロピウム、シンナメドリン、クレボプリド、臭酸コニイン、塩酸コニイン、ヨウ化シクロニウム、ジフェメリン、ジイソプロミン、酪酸ジオキサフェチル、臭化ジポニウム、ドロフェニン、臭化エメプロニウム、エタベリン、フェクレミン、フェナラミド、フェノベリン、フェンピプラン、臭化フェンピベリニウム、臭化フェントニウム、フラボキセート、フロプロピオン、グルコン酸、グアイアクタミン、ヒドラミトラジン、ヒメクロモン、レイオピロール、メベベリン、

モキサベリン、ナフィベリン、オクタミラミン、オクタベリン、ペンタピペリド、塩酸フェナマシド、フロログルシノール、臭化ピナベリウム、ピペリレート、塩酸ピポキソラン、プラミベリン、臭化プリフィニウム、プロペリジン、プロピバン、プロピロマジン、プロザピン、ラセフェミン、ロシベリン、スパスモリトール、ヨウ化スチロニウム、スルトロポニウム、ヨウ化チエモニウム、臭化チキジウム、チロプラミド、トレピブトン、トリクロミル、トリホリウム、トリメブチン、Ｎ，Ｎ－１－トリメチル－3,3－ジフェニルプロピルアミン、トロペンジル、塩化トロスピウム及び臭化キセニトロピウム。

１６．抗不安薬：

アリールピペラジン系、例えば、ブスピロン、ゲピロン及びイプサピロン；

ベンゾジアゼピン誘導体、例えば、アルプラゾラム、ブロマゼパム、カマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロラゼペート、コチアゼパム、クロキサゾラム、ジアゼパム、エチルロフラゼペート、エチゾラム、フルイダゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロラゼパム、ロキサピン、メダゼパム、メタクラゼパム、メキサゾラム、ノルダゼパム、オキサゼパム、オキサゾラム、ピナゼパム、プラゼパム及びトフィソパム；

カルバメート系、例えば、シクラルバメート、エミルカメート、ヒドロキシフェナメート、メプロバメート、フェンプロバメート及びチバメート；及び

その他、例えば、アルピデン、ベンゾクタミン、カプトジアミン、クロルメザノン、エチホキシン、フルオレゾン、グルタミン酸、ヒドロキシジン、メクロラルウレア、メフェノキサロン、オキサナミド、フェナグリコドール、スリクロン。

３０．ベンゾジアゼピン拮抗薬、例えば、フルマゼニル。

３１．気管支拡張剤：

エフェドリン誘導体、例えば、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、クロルプレナリン、ジオキセテドリン、エフェドリン、エピニフリン、エプロジノール、エタフェドリン、エチルノルエピネフリン、フェノテロール、ヘキソプレナリン、イソエタリン、イソプロテレノール、マブテロール、メタプロテレノール、Ｎ－メチルエフェドリン、ピルブテロール、プロカテロール、プロトキロール、レプロテロール、リミテロール、ソテレノール、テルブタリン及びツロブテロール；

四級アンモニウム化合物、例えば、硫酸メチルベボニウム、臭化クルトロピウム、臭化イプラトロピウム及び臭化オキシトロピウム；

キサンチン誘導体、例えば、アセフィリン、アセフィリンピペラジン、アンブフィリン、アミノフィリン、バミフィリン、コリンテオフィリネート、ドキソフィリン、ダイフィリン、エンプロフィリン、エタミフィリン、エトフィリン、グアイチリン、プロキシフィリン、テオブロミン、１－テオブロミン酢酸及びテオフィリン；及び

その他、例えば、フェンスピリド、メジバジン、メトキシフェナミン及びトレトキノール。

１７．カルシウム調節剤、例えば、カルシフェジオール、カルシトニン、カルシトリオール、クロドロン酸、ジヒドロタキステロール、エルカトニン、エチドロン酸、イプリフラボン、パミドロン酸、パラチロイドホルモン及び酢酸テリパラチド。

１８．強心剤、例えば、アセフィリン、アセチルジギチトキシン、２－アミノ－４－ピコリン、アンリノン、ベンフロジルセミコハク酸塩、ブクラスデシン、セルベロシド、カンホタミド、コンバラトキシン、シマリン、デノパミン、デスラノシド、ジタリン、ジギタリス、ジギトキシン、ジゴキシン、ドブタミン、ドーパミン、ドペキアミン、エノキシモン、エリスロフレイン、フェナルコミン、ギタリン、ギトキシン、グリコシアミン、ヘプタミノール、ヒドラスチニン、イボパミン、ラノトジセス、メタミバム、ミルリノン、ネリイホリン、オレアンドリン、ウーアバイン、オキシフェドリン、プレナルテロール、プロシラリジン、レシブホゲニン、シラレン、シラレニン、ストロファンチン、スルマゾール、テオブロミン及びキサモテロール。

１９．キレート化剤、例えば、デフェロジミン、ジチオカルブナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸三ナトリウ

ム、ペニシルアミン、ペンテン酸カルシウム三ナトリウム、ペンテクチン酸、スクシメール及びトリエンチン。
２０．ドーパミンレセプター作動薬、例えば、ブロモクリプチン、ドペキサミン、フェノルドパム、イボパミン、リスリド、ナキサゴリド及びペルゴリド。
２１．酵素誘導物質（肝）、例えば、フルメシノール。
２２．エストロゲン：
非ステロイド系エストロゲン、例えば、ベンゼストロール、ブロパロエストロール、クロロトリアニセン、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ジプロピオン酸ジエチルスチルベストロール、ジメストロール、ホスフェストロール、ヘキセストロール、メタレンストリル及びメテストロール；及び
ステロイド系エストロゲン、例えば、コルポルモン、接合エストロゲンホルモン、エクイレニン、エクイリン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール、１７β－シピオン酸エストラジオール、エストリオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール、メキセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール及びキネストロール。
２３．グルココルチコイド、例えば、２１－アセトキシプレフネノロン、アアルクロメタゾン、アルゲストン、アミシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタソール、ブロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、エノキソロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、ホルモコルタル、ハルシノニド、ハロメタゾン、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾン、２１－コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、テブト酸ヒドロコルチゾン、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチオルプレドニゾロン、フラン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、２１－ジエチルアミノ酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、２１－ｍ－スルホ安息香酸プレドニゾロンナトリウム、２１－ステアロイルグルコール酸プレドニゾロン、テブト酸プレドニゾロン、２１－トリメチル酢酸プレドニゾロン、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、２１－ジエチルアミノ酢酸プレドニリデン、チキソコルタール、トリアンシノロン、トリアンシノロンアセトニド、トリアンシノロンベネトニド及びトリアンシノロンヘキサセトニド。
２４．ミネラルコルチコイド、例えば、アルドステロン、デオキシコルチコステロン、酢酸デオキシコルチコステロン及びフルドロコルチゾン。
２５．モノアミンオキシダーゼ阻害剤、例えば、デプレニル、イプロクロジド、イプロニアジド、イソカルボキサジド、モクロベミド、オクトモキシン、パルギリン、フェネルジン、フェノキシプロパジン、ピバリルベンズヒドラジン、プロジピン、トロキサトン及びトラニルシプロミン。
２６．筋弛緩剤（骨格）、例えば、アフロクアロン、アルクロニウム、ベシル酸アトラクリウム、バクロフェン、ベンゾクタミン、塩化ベンゾキノニウム、Ｃ－カレバッシン、カリソプロドール、クロルメザノン、カルバミン酸クロルフェネシン、クロルプロエタジン、クロゾキサゾン、クラレ、シクラルバメート、シクロベンザプリン、ダントロレン、臭化デカメトニウム、ジアゼパム、エペリゾン、臭化ファザジニウム、フルメトラミド、トリエトヨウ化ガラミン、臭化ヘキサカルバコリン、臭化ヘキサフルオレニウム、イドロシラミド、硫酸メチルラウエキシウム、レプトダクチリン、メマンチン、メフェネシン、メフェノキサロン、メタキサロン、メトカルバモール、ヨウ化メトクリン、ニメタゼパム、オルフェナドリン、臭化パンクロニウム、フェンプロバメート、フェニラミドール、臭化ピペクリウム、プロモキソラン、硫酸キニン、スチラメート、臭化スクシニルコリン、塩

化スクシニルコリン、ヨウ化スクシニルコリン、臭化スキセトニウム、テトラゼパム、チオコルキコシド、チザニジン、トルペリゾン、塩化ツボクラリン、臭化ベクロニウム及びゾキソラミン。

２７．麻薬拮抗薬、例えば、アミフェナゾール、シクラゾシン、レバロルファン、ナジド、ナルムフェン、ナロルフィン、ジニコチン酸ナロルフィン、ナロキソン及びナルトレキソン。

２８．プロゲストーゲン、例えば、アリルエストレノール、アナゲストン、酢酸クロルマジノン、酢酸デルマジノン、デメゲストン、デソゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲステロン、エチステロン、エチノジオール、酢酸フルロゲストン、ゲストデン、カプロン酸ゲストノロン、ハロプロゲステロン、１７－ヒドロキシ－１６－メチレンプロゲステロン、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、カプロン酸１７α－ヒドロキシゲステロン、リネストレノール、メドロゲストン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メレンゲストロール、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルビニステロン、ペンタゲストロン、プロゲステロン、プロメゲストン、キンゲストロン及びトレンゲストン及びそのエステル。

２９．血管拡張剤（冠動脈）、例えば、アモトリフェン、ベンダゾール、ヘミスクシン酸ベンフロジル、ベンジオダロン、クロアシジン、クロモナール、クロベンフロール、クロニトレート、ジラゼップ、ジピリダモル、ドロプレニラミン、エフロキセート、エリトリトール、四硝酸エリトリチル、エタフェノン、フェンジリン、フロレジル、ガングレフェン、ヘキセストロールビス（β－ジエチルアミノエチルエーテル）、ヘキソベンジン、トシル酸イトラミン、ケリン、リドフラジン、六硝酸マンニトール、メジバジン、ニコランジル、ニトログリセリン、四硝酸ペンタエリトリトール、ペントリニトロール、ペルヘキシリン、ピメフィリン、プレニラミン、硝酸プロパチル、ピリドフィリン、トラピジル、トリクロミル、トリメタジジン、リン酸トロルニトレート及びビスナジン及び
末梢血管拡張剤、例えば、ニコチン酸アルミニウム、バメタン、ベンシクラン、ベタヒスチン、ブラジキニン、ブロビンカミン、ブホニオード、ブフロメジル、ブタラミン、セチエジル、シクロニケート、シネパジド、シンナリジン、シクランデレート、ジクロル酢酸ジイソプロピルアミン、エレドイシン、フェノキシジル、フルナリシン、ヘロニケート、イフェンプロジル、ナイアシン酸イノシトール、イソキシスプリン、カリジン、カリクレイン、モキシシリテ、ナフロニル、ニカメテート、ニセルゴリン、ニコフラノース、ニコチニルアルコール、ニリドリン、ペンチフィリン、ペントキシフィリン、ピリベジル、プロタグランジンE_1、スロクチジル及びナイアシン酸キサンチナール。

薬剤又はその混合物は、種々の形で組成物中に存在させることができ、その形は最適送達特性を生じる形に左右される。即ち、薬剤の場合には、その遊離塩基又は酸の形又は塩、エステル又は他の薬理学的に許容しうる誘導体の形又は分子複合体の成分とすることができる。

組成物中に組込まれるべき薬剤量は、具体的な薬剤、所望の治療効果及び部材が治療を与えるべき期間に左右されて変動する。ほとんどの薬剤の場合、皮膚を介して薬剤を通過させると、送達では速度制限段階となる。即ち、薬剤量及び放出速度は、典型的には長時間、ゼロ次数の時間依存を特徴とする経皮送達を与えるように選ばれる。システム内の薬剤の最少量は、部材が治療を与えるべき期間内に皮膚を通過する薬剤量に基づいて選ばれる。システム内の薬剤量は、通常約０．１～約５０重量％、本発明が可能とした低薬剤投与量の場合、最適には約０．３～約３０％に変動させることができる。

経皮ドラッグデリバリーシステムの組成物は、また、皮膚を介して薬剤を送達することを促進することが既知の物質を含有することができることは当然のことである。これらの物質は、皮膚浸透増強剤、促進剤、補助剤及び収着促進剤と呼ばれており、本明細書では集団的に“増強剤”と呼ばれる。この種類の物質としては、多ポリマーの中の薬剤の溶解度及び拡散率を改善するという機能をもつもの及び経皮吸収を改善するもの、例えば、角質層の水分保持能を変えること、皮膚を柔軟にすること、皮膚の浸透性を改善すること、浸

透助剤又は毛嚢開放剤として作用すること又は境界層を含む皮膚の状態を変えることによるものを含む種々の作用機序を有するものが含まれる。これらの物質は、１以上の作用機序を有するものもあるが、本質的に薬剤の送達を高めるように働くものである。増強剤は、ドラックデリバリーシステム内に約２０重量％まで含まれる。増強剤を含む場合には、その増強剤は約１～約１０重量％の量で存在させることが好ましい。増強剤の例は、薬剤溶解度を高めるジプロピレングリコール、プロピレングリコール及びポリエチレングリコールのような多価アルコール；オリーブ油、スクアレン及びラノリンのような油；セチルエーテル及びオレイルエーテルのようなポリエチレングリコールエーテル及び脂肪エーテル；薬剤拡散率を高めるミリスチン酸イソプロピルのような脂肪酸エステル；オレイルアルコールのような脂肪酸アルコール；ケラチンの水分保持能に影響するアラントインのような尿素及び尿素誘導体；ケラチン浸透性に影響する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、ドデシルピロリドン、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及びジメチルホルムアミドのような極性溶媒；ケラチンを柔軟にするサリチル酸；浸透助剤であるアミノ酸；毛嚢開放剤であるニコチン酸ベンジル；及び皮膚及び投与薬剤の表面状態を変えるラウリル硫酸塩のような高分子量脂肪族界面活性剤である。他の物質としては、オレイン酸及びリノール酸、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、酢酸トコフェリル、リノール酸トコフェリル、オレイン酸プロピル、パルミチン酸イソプロピル、オレアミド、ICI Americas, Inc.から商標Brij 30,93及び97として販売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）オレイルエーテル及びポリオキシエチレン（１０）オレイルエーテル、及びICI Americas, Inc.から商標Tween 20として販売されているポリソルベート２０が含まれる。

本発明のある実施態様においては、感圧接着剤組成物の粘着特性を改善するように可塑剤又は粘着剤が製剤に組込まれる。粘着剤は、薬剤がポリマーを可塑化しない実施態様において特に有効である。適切な粘着剤は、（１）脂肪族炭化水素；（２）混合脂肪族及び芳香族炭化水素；（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；及び（７）水素化木材樹脂又はロジンを含む当該技術において既知のものである。使用される粘着剤は、ポリマーの混合物と適合しうることが好ましい。好適実施態様においては、粘着剤はシリコーン液（例えば、Dow Corning Corp.製、ミッドランド、ミシガン州の360 Medical Fluid）又は鉱油である。シリコーン液は、主成分としてポリシロキサンを含む混合物に有効である。他の実施態様においては、合成ゴムが例えば主成分である場合には、鉱油が好ましい粘着剤である。アクリル樹脂はオレイン酸塩、オレイン酸、オレイルアルコール及び他の脂肪酸誘導物質で粘着付与される。

血管拡張剤ニトログリセリンのような薬剤は、系を含むポリマーにある程度まで可溶性であるので組成物中で可塑剤として作用する。ポリマー系に易溶性でない薬剤分子の場合、薬剤とポリマーに対する共溶媒が添加される。レシチン、レチノール誘導体、トコフェノール、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、飽和及び不飽和脂肪酸、鉱油、シリコーン液、アルコール、フタル酸ブチルベンジル等の共溶媒は、本発明の実施において有効であり、多ポリマー誘導体接着剤系の中の薬剤の溶解度に左右される。

纏めると、ゴム及びポリアクリレート実施態様に好適及び最適な組成物は次の通りである。

表Ｉ

重量％

成分	好適範囲	至適範囲
ゴム	97 - 9	94 - 14
ポリアクリレート	2 - 95	5 - 85
PVP	1 - 20	5 - 15
共溶媒	0 - 30	0 - 20
増強剤	0 - 20	0 - 15
薬剤	0.1 - 50	0.3 - 30

本発明の組成物は、更に、種々の粘度付与剤、充填剤及び経皮ドラッグデリバリーシステムに有用な既知の他の添加剤が含まれる。組成物が水を吸収する傾向がある場合、例えば、レシチンが共溶媒として用いられると、親水性物質が特に有効である。巧く使用された親水性物質の１種はクレーである。クレーを添加すると、経皮製剤の粘着性を薬剤送達速度を減じることなく改善することが見出された。適切なクレーとしては、バオリナイト、アナウキサイト、ディッカイト及びナクライトのようなカオリナイト、モントモリロナイト、ベントナイト、ベルデライト及びモントロナイトのようなモントモリロナイト、イライト及びグラウコナイトのようなイライト／マスコバイト、クロライト、アタパルジャイト、ハロイサイト、メタボロイサイト、アロファン及びケイ酸アルミニウムクレーのようなポリゴルシャイトが挙げられる。

本発明の部材態様においては、感圧接着剤は経皮ドラッグデリバリーシステム（例えば、リザーバ部材）の接着剤部分として用いられ、単一の接着剤部材を含むこともできる。本発明の成分は、更に、経皮薬剤送達組成物が感圧接着剤でなくかつ薬剤リザーバを含む実施態様にもあてはまることは当然のことである。

図１は、本発明の単一の接着部材１０の略図を示す図である。経皮ドラッグデリバリーシステムは、単一の本体１１の一方の面に放出保護ライナー１２及びもう一方の面に裏打ち層１３を有する画成された幾何学的形の単一の本体１１を含むものである。放出ライナー１２を除去すると、薬剤担体マトリックスとして及び患者に該システムを適用する手段として共に機能する多ポリマー感圧接着剤組成物が曝される。

本発明の部材又は個別の投薬単位は、当業者に既知の方法で製造される。皮膚組成物が形成された後に、当業者に既知の方法で裏打ち層に接触させることができる。かかる手法としては、カレンダーコーティング、ホットメルトコーティング、溶液コーティング等が含まれる。裏打ち材料は、当該技術において周知であり、ポリエチレン、酢酸ビニル樹脂、ポリエステル、ポリプロピレン、BAREX▲Ｒ▼、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン等のプラスチックフィルム、金属ホイル、不織布、クロス、上記の共押出物又は積層物及び市販の積層物を含むことができることは当然のことである。裏打ち材料は、通常、２～１０００マイクロメートルの範囲の厚さがあり、皮膚組成物は、通常、約１２～２５０マイクロメートル厚の範囲の厚さの裏打ち材料上に配置される。

適切な放出ライナーもまた、当該技術に周知であり、Bio-Release▲Ｒ▼ライナー及びSyl-off▲Ｒ▼7610ライナーと称するRelease Internationalの市販品が含まれる。ポリシロキサンが多ポリマー接着剤系の一部である好適実施態様の場合、放出ライナーはシリコーン接着剤と適合しうるものでなければならない。適切な市販のライナーの例は、3Mの1022 ScotchPakである。

本発明の経皮送達システムの構造は、必要又は所望な形又はサイズにあることができる。

具体的には、単一投薬単位の表面積は１～２００cm^2の範囲であることができる。好適サイズは、５～６０cm^2である。
本発明の方法の態様においては、異なる溶解度パラメーターを有する複数のポリマーは、可溶性ＰＶＰとブレンド（化学的に反応又は架橋されない）されて組込まれた薬剤を表皮に及び表皮を介して送達することを制御する感圧接着剤組成物を生じる。ポリマーのブレンディングにより、ポリマー系中の薬剤の飽和濃度の調整が得られ、経皮薬剤送達速度の選択的変調が可能である。“ブレンディング”という語は、適切なポリマー成分及びその割合を選んで所望の効果を達成することを取り入れることは当然のことである。
本発明の好適実施態様においては、経皮ドラッグデリバリーシステムは、可溶性ＰＶＰ、ポリアクリレート、ポリシロキサン、薬剤、共溶媒及び粘着剤、必要であれば、適切な揮発性溶媒中で混合し、次にその混合物を注型し、蒸発により溶媒を除去してフィルムを形成することにより調製される。
適切な揮発性溶媒としては、イソプロパノール及びエタノールのようなアルコール；キシレン及びトルエンのような芳香族化合物；ヘキサン、シクロヘキサン及びヘプタンのような脂肪族化合物；及び酢酸エチル及び酢酸ブチルのようなアルカン酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。
具体的な一般調製方法は次の通りである。
１．可溶性ＰＶＰ、溶媒、増強剤及び有機溶媒（例えば、トルエン）の適量を合わせ、容器中で一緒に十分に混合する。
２．次に、その混合物に薬剤を加え、薬剤が均一に混合されるまで攪拌する。
３．次に、この薬剤混合液にポリシロキサンとポリアクリレートの適量を加え、十分に混合する。
４．次に、この製剤をコーティング操作に移し、放出保護ライナー上に制御された指定の厚さに被覆する。次に、被覆された生成物を全揮発性処理溶媒を除去するためにオーブンに通過させる。
５．次に、放出ライナー上の乾燥生成物を裏打ち材料に結合し、貯蔵のために巻いてロールにする。
６．そのロール材料から適切なサイズ及び形の“システム”をダイカットする。
工程順序、成分の量及び攪拌又は混合の量と時間は重要なプロセス可変部分であることができ、製剤中に用いられる個々のポリマー、薬剤、共溶媒及び増強剤に左右される。これらの要因は、均一な製品を供給するという目的を考慮しつつ当業者によって調整することができる。工程の順序を変えることがあるものを含む他の多数の方法を実施することもできかつ所望の結果を生じると考えられる。種々の形であるほかに、製造する投薬単位は種々のサイズになることができる。１～２００平方センチメートルの範囲の表面積が企図され、現在好ましいサイズは５、１０、１５、２０、３０、３０及び６０平方センチメートルである。
前記ＰＶＰの分子量は、好ましくは約２,０００～１,１００,０００、更に好ましくは２,０００～１,０００,０００、なお更に好ましくは５,０００～１００,０００、最も好ましくは７,０００～５４,０００である。
好適実施態様は、可溶性ＰＶＰを感圧接着剤ゴム及びポリアクリレートと共に含んでいる。特に好ましい混合物としては、ポリアクリレート、ポリシロキサン及び可溶性ＰＶＰの混合物が含まれる。
可溶性ＰＶＰは、本発明の粘着型経皮ドラッグデリバリーシステムにおいて薬剤の可溶化に極めて効果的であることがわかった。特に、可溶性ＰＶＰは酢酸ノルエチンドロン（ＮＥＴＡ）システム及び実質的に結晶を含まないＮＥＴＡ／エストラジオールシステムを維持するのに有効であった。可溶性ＰＶＰが本発明に従って特に有効に使用される他の具体的な薬剤としては、アルブテロール、エストラジオール、ハロペリドール及びアルプラゾラムが挙げられる。
前述の好適実施態様において要した可溶性ＰＶＰの量と種類は、接着剤中に存在する薬剤の量と種類及び接着剤の種類に左右される。例えば、ゴム接着剤を薬剤とポリアクリレー

ト接着剤の混合物に加えると、薬剤溶解度の低下、引き続き過飽和の結果として薬剤結晶化が生じる。しかしながら、可溶性ＰＶＰを混合物に加えると、薬剤の見掛け上の溶解度を上げることができる。言い換えると、ゴム接着剤が存在すると、混合物の可溶化可能な薬剤の充填が減少し、可溶性ＰＶＰが存在すると、この負の作用が補償される。
従って、経皮ドラッグデリバリーシステム内の可溶性ＰＶＰの至適濃度はゴム接着剤による薬剤の溶解度低下を補償するのに十分な可溶性ＰＶＰ量である。可溶性ＰＶＰの至適濃度は、通常の実験により容易に求めることができる。そのＰＶＰは、典型的には約１～約２０重量％、更に好ましくは約３～約１５重量％、最適には約５～約１５重量％の量で存在させる。
例えば、薬剤が酢酸ノルエチンドロン（ＮＥＴＡ）である場合、可溶性ＰＶＰ約１０重量％の至適濃度は多ポリマー接着剤系（ポリアクリレート／ポリシロキサン）からのＮＥＴＡフラックスに悪影響を及ぼさずにＮＥＴＡの結晶形成を阻害することがわかった。薬剤がエストラジオールである場合、製剤中に可溶性ＰＶＰ５～１０％含むとエストラジオールフラックスが増大するばかりでなく、皮膚を介するエストラジオールの全量が増加する。薬剤がアルブテロールである場合、至適濃度は約５重量％であることがわかった。
多量の可溶性ＰＶＰは、薬剤フラックスの低下を引き起こすことがある。例えば、ＰＶＰが約２０重量％を超える量で存在すると、ＮＥＴＡフラックが下がり始める。
本発明に従って使用される可溶性ＰＶＰは、本発明の混合物の１種以上の追加のポリマー材料と共に溶解される。
可溶性ＰＶＰの種類及び量は、また、仕上げ製品の粘着性に顕著な効果を有することができる。ずれ特性の高い接着剤においては、低分子量の可溶性ＰＶＰを含むことが有利であるが、ずれ特性の低い接着剤においては、高分子量の可溶性ＰＶＰが好ましい。
下記の個々の実施例は、本発明の範囲内で感圧接着剤組成物及び経皮ドラッグデリバーシステム並びにその製造方法を具体的に説明するものとして含まれる。これらの実施例は、決して本発明の範囲を限定するものでない。
実施例の多ポリマー接着剤系を含む混合物においては、下記の市販の接着剤を用いた。
有機溶液中のアクリル接着剤（ポリアクリレート）の“Duro-Tak 80-1194、80-1196、80-1054、80-1074、80-1058、80-2434、80-1070、80-6172、80-1197、87-2287、87-2516、及び87-2852”は、National Starch & Chemical Corp.製、ブリッジウォーター、ニュージャージー州の商標である。
有機溶液中のシリコーン接着剤（ポリシロキサン）の“BIO-PSA X7-3027、X7-4919、X7-2685、X7-3122、X7-4603、X7-4301、X7-4303、Q7-4503、Q7-4501及びQ7-4502”は、Dow Corning Corp., Medical Products製、ミッドランド、ミシガン州の商標である。BIO-PSA X7-4303は、下記実施例においてアルブテロール及びピロカルピンのようなアミン機能性薬剤を含有する製剤に使用するのに特に適切である。
有機溶液中のアクリル接着剤の“Gelva多ポリマー溶液（ＧＭＳ）737、788、1151、1753、1430及び2480”はMonsanto社製、セントルイス、ミズーリ州の商標である。
フローリー分子量４２,６００～４６,１００を有するポリイソブチレンポリマーの“Vistanex LM-LS-LC”は、Exxon Chemical社製、ヒューストン、テキサス州の商標である。
前述のポリマー接着剤は、固形分重量％が次の通りである溶液として供給又は調製される。

成分	固形分 %
BIO-PSA X7-2685	50
BIO-PSA X7-3027	50
BIO-PSA X7-3122	65
BIO-PSA X7 4301	60
BIO-PSA X7-4303	60
BIO-PSA Q7-4501	60
BIO-PSA Q7-4502	60
BIO-PSA Q7-4503	60
BIO-PSA X7-4603	60
BIO-PSA X7-4919	50
Duro-Tak 80-1194	45
Duro-Tak 80-1196	45
Duro-Tak 80-1197	45
Duro-Tak 87-2852	34
Elvax 40-W	100
GMS 737	32
GMS 788	41
GMS 1151	40
GMS 1430	41
GMS 1753	40
Kraton D 1101	100
Kraton D 1107	100
Kraton G 1657	100
Vistanex LM-L S-LC	100

ポリジメチルシロキサン液の“360 Medical Fluid”は、Dow Corning Corp.の商標である。本発明のある実施態様においては、360 Medical Fluidは最終製品の粘着特性を改善する粘着剤として添加される。

実施例１

適当な容器で１.０部のエストラジオール、６.０部のジプロピレングリコール、８.０部のオレイン酸、３５.０部のトルエン、５.０部のポリビニルピロリドン（Kollidon 30）及び１２９.０３部のポリアクリレート接着剤（GMS 737）を合わせ、混合液が完全に均質になるまで十分に混合することにより、エストラジオール-ポリマー混合液を調製した。次に、６６.６７部のポリシロキサン接着剤（BIO-PSA Q7-4503）を加え、この混合物を十分に混合した。得られた組成物は、下記に示される“乾燥”基準による、即ち、揮発性プロセス溶媒を除去した後の成分濃度を有する。

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	40.0
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	40.0
オレイン酸	8.0
ジプロピレングリコール	6.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	5.0
エストラジオール	1.0
	100.0

下記の実施例において、適量の出発物質と共に実施例１の方法を用いて下記の成分濃度を有する組成物を得た。

	実施例 2	実施例 3
成分	重量 %	
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	39.0	48.0
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	40.0	30.0
オレイン酸	8.0	6.0
ジプロピレングリコール	6.0	4.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	5.0	10.0
エストラジオール	2.0	2.0
	100.0	100.0

実施例２及び実施例３のシステムからの試験管内ヒト表皮を介するエストラジオール浸透を図３に示す。このグラフは、本発明の処方がどのようにEstraderm▲R▼、市販のエストラジオール製品より顕著に多量のエストラジオールを送達したかを示すものである。

実施例４

適当な容器で０.０５部のエストラジオール、３.０部の酢酸ノルエチンドロン、４.０部のジプロピレングリコール、６.０部のオレイン酸、１０.０部のトルエン、１０.０部のポリビニルピロリドン（Kollidon 30）、１.０部のブチル化ヒドロキシアニソール及び６２.０部のポリアクリレート接着剤（GMS 737）を合わせ、混合液が完全に均質になるまで十分に混合することにより、エストラジオール／酢酸エチンドロン－ポリマー混合液を調製した。次に、９３.０部のポリシロキサン接着剤（BIO-PSA Q7-4503）を加え、この混合

物を十分に混合した。得られた組成物は、下記に示される“乾燥”基準による、即ち、揮発性プロセス溶媒を除去した後の成分濃度を有する。

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	55.95
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	20.00
オレイン酸	6.00
ジプロピレングリコール	4.00
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	10.00
ブチル化ヒドロキシアニソール	1.00
酢酸ノルエチンドロン	3.00
エストラジオール	0.05
	100.00

下記の実施例においては、適量の出発物質と共に実施例４の方法を用いて下記の成分濃度を有する組成物を得た。

実施例	5	6	7	8	9	10	11
成分	重量						
ポリシロキサン 接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	55.9	55.8	55.6	55.5	55.4	55.2	55.0
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
オレイン酸	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
ジプロピレングリコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon30)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ブチル 化 ヒドロキシアニソール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
エストラジオール	0.1	0.2	0.4	0.5	0.6	0.8	1.0
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

実施例４～実施例１１のシステム（エストラジオール０．０５～１．０％を含む）からの試験管内ヒト表皮を介するエストラジオールフラックスを図４に示す。このグラフは、エストラジオールフラックスの広範囲がエストラジオール濃度を変えることによる本発明の処方によってどのように達成されたかを示すものである。酢酸ノルエチンドロンフラックスはエストラジオール濃度によって影響されず、約０．８μg/hrで一定のままであった。図５参照。

実施例１２

適切な容器内で０．２部のエストラジオール、３．０部の酢酸ノルエチンドロン、４．０部のジプロピレングリコール、６．０部のオレイン酸、６０．０部のトルエン、０．０部のポリビニルピロリドン（Kollidon 30）、１．０部のブチル化ヒドロキシアニソール及び６４．５２部のポリアクリレート接着剤（GMS 737）を合わせ、混合液が完全に均質になるまで十分に混合することにより、エストラジオール／酢酸ノルエチンドロン－ポリマー混合液を調製した。次に、９３．０部のポリシロキサン接着剤（BIO-PSA Q7-4503）を加え、この混合物を十分に混合した。得られた組成物は、下記に示される“乾燥”基準による、即ち、揮発性プロセス溶媒を除去した後の成分濃度を有する。

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	65.8
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	20.0
オレイン酸	6.0
ジプロピレングリコール	4.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	0.0
ブチル化ヒドロキシアニソール	1.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0
エストラジオール	0.2
	100.0

下記の実施例においては、適量の出発物質と共に実施例１２の方法を用いて下記の成分濃度を有する組成物を得た。

	実施例 13	実施例 14
成分	重量 %	
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	63.3	60.8
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	20.0	20.0
オレイン酸	6.0	6.0
ジプロピレングリコール	4.0	4.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	2.5	5.0
ブチル化ヒドロキシアニソール	1.0	1.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0	3.0
エストラジオール	0.2	0.2
	100.0	100.0

実施例１５

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4603)	71.3
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	5.0
ジプロピレングリコール	4.0
オレイン酸	6.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	10.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0
エストラジオール	0.7
	100.0

図６は、種々のレベルのポリビニルピロリドン（０～１０％）を含むシステムが実質的に同じ薬剤（エストラジオール及び酢酸ノルエチンドロン）フラックスをどのように有したかを示すものである、実施例６、１２～１４。しかしながら、ポリビニルピロリドンはこれらのシステムの薬剤再結晶に対して効果があることがわかった。即ち、結晶形成の頻度は、ポリビニルピロリドン濃度が増大するにつれて減少した；表III参照。

表 III. 結晶形成に関するポリビニルピロリドンの影響

処方	ポリビニルピロリドン %	貼剤中の結晶 #*
実施例 12	0.0	60 ± 4
実施例 13	2.5	56 ± 8
実施例 14	5.0	20 ± 4
実施例 6	10.0	0

* 14.4cm² 貼剤中の目に見える結晶の数；各5貼剤の平均と標準偏差

実施例１６

適切な容器内で２０.０部のジ硝酸イソソルビド、４.０部のジプロピレングリコール、４.０部のオレイン酸、１０.０部のポリビニルピロリドン（Kollidon 30）及び６７.０部のポリアクリレート接着剤（Duro-Tak 80-1196）を合わせ、混合液が完全に均質になるまで十分に混合することにより、ジ硝酸イソソルビドーポリマー混合液を調製する。本実施例では、ジ硝酸イソソルビドはポリアクリレート接着剤と共に混合したトルエン中の溶液として加える。次に、５３.０部のポリシロキサン接着剤（BIO-PSA Q7-4503）を加え、この混合物を十分に混合する。得られた組成物は、下記に示される“乾燥”基準による、即ち、揮発性プロセス溶媒を除去した後の成分濃度を有する。

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	32.0
ポリアクリレート接着剤 (Duro-Tak 80-1196)	30.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	10.0
ジプロピレングリコール	4.0
オレイン酸	4.0
ジ硝酸イソソルビド	20.0
	100.0

実施例１７

適切な容器内で３.０部の酢酸ノルエチンドロン、４.０部のジプロピレングリコール、６.０部のオレイン酸、６０.０部のトルエン、１０.０部のポリビニルピロリドン（Kollidon 30）、１.０部のブチル化ヒドロキシアニソール及び６４.５２部のポリアクリレート接着剤（GMS 737）を合わせ、混合液が完全に均質になるまで十分に混合することにより、

酢酸ノルエチンドロン－ポリマー混合液を調製する。次に、９５．００部のポリシロキサン接着剤（BIO-PSA X7-4603）を加え、この混合物を十分に混合した。得られた組成物は、下記に示される“乾燥”基準による、即ち、揮発性プロセス溶媒を除去した後の成分濃度を有する。下記の実施態様は酢酸ノルエチンドロンを２．０～３．０％含むが、好適範囲は約１～約１２重量％である。

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4603)	57.0
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	20.0
ジプロピレングリコール	4.0
オレイン酸	6.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon VA 64)	10.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0
	100.0

下記の実施例においては、適量の出発物質と共に実施例１７の方法を用いて下記の成分濃度を有する組成物を得る。

実施例	18	20	21	22	23	24	25
成分	重量						
ポリシロキサン 接着剤 (BIO-PSA X7-4603)	54.7	26.2	12.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ポリシロキサン 接着剤 (BIO-PSA Q7-4502)	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0
ポリシロキサン 接着剤 (BIO-PSA X7-4301)	0.0	0.0	0.0	0.0	52.0	0.0	0.0
ポリシロキサン 接着剤 (BIO-PSA Q7-4501)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	65.0	65.0
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	23.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ポリアクリレート接着剤 (Duro-Tak 80-1196)	0.0	45.3	0.0	0.0	20.0	0.0	0.0
ポリアクリレート接着剤 (Duro-Tak 87-2852)	0.0	0.0	0.0	70.0	0.0	15.0	15.0
ポリアクリレート接着剤(Gelva788)	0.00	0.00	60.0	0.0	0.0	0.0	0.0
オレイン酸	5.8	2.0	2.0	5.0	8.0	0.0	0.0
クエン 酸	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0
ジプロピレングリコール	3.9	4.0	6.0	0.0	5.0	0.0	0.0
ポリオキシエチレン(4) ラウリルエーテル (Brij 30)	0.0	6.0	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon30)	9.6	9.5	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 17PF)	0.0	0.0	5.0	5.0	0.0	0.0	0.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon90)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0	5.0

実施例	18	20	21	22	23	24	25
成分	重量						
薬剤（酢酸ノルエチンドロン）	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アルプラゾラム	0.0	7.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アルプテロール	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0
δ－アミノレブリン酸	0.0	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0	0.0
フェンタニル	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0	0.0
ニコチン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	15.0	0.0
セレギリン	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	15.0
	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

実施例２６

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	5.0
ポリアクリレート接着剤 (Gelva 737)	60.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 90)	5.0
ケトプロフェン	30.0
	100.0

実施例２７

適切な容器内で２．０部のエストラジオール、４．０部のジプロピレングリコール、４．０部のオレイン酸、３．０部のレシチン及び５．０部のポリビニルピロリドン（Kollidon 17PF）を合わせ、混合液が完全に均質になるまで十分に混合することにより、エストラジオール－ポリマー混合液を調製した。本実施例においては、エストラジオールを６７．０部のポリイソブチレン（Vistanex LM-LS-LC）と共に（一緒に混合したトルエン中溶液として）添加する。次に、１２４．０部のポリシロキサン接着剤（BIO-PSA Q7-4301）を加え、この混合物を十分に混合した。得られた組成物は、下記に示される“乾燥”基準による、即ち、揮発性プロセス溶媒を除去した後の成分濃度を有する。

成分	重量 %
ポリシロキサン接着剤 (BIO-PSA X7-4301)	62.0
ポリイソブチレン (Vistanex LM-LS-LC)	20.0
ジプロピレングリコール	4.0
オレイン酸	4.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 17PF)	5.0
レシチン	3.0
エストラジオール	2.0
	100.0

下記の実施例においては、適量の出発物質と共に実施例２７の方法を用いて下記の成分濃度を有する組成物を得る。

実施例２８

成分	重量 %
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	55.0
ポリイソブチレン (Vistanex LM-LS-LC)	20.0
ジプロピレングリコール	5.0
オレイン酸	8.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	10.0
ハロペリドール	2.0
	100.0

実施例２９

成分	重量 %
ポリアクリレート接着剤 (Duro-Tak 80-1196)	69.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	10.0
ブチレングリコール	5.0
オレイン酸	8.0
酢酸トコフェロール （ビタミンE酢酸塩）	3.0
フェンタニル	5.0
	100.0

実施例３０

適切な容器内で１．６部のエストラジオール、６．０部のジプロピレングリコール、８．０部のオレイン酸、４．８部のポリビニルピロリドン（Kollidon 30）、５０．０部のポリアクリレート接着剤（GMS 1430）、１７．０部のポリシロキサンＡ接着剤（BIO-PSA X7-4603）及び８２．０部のポリシロキサンＢ接着剤（BIO-PSA Q7-4503）を合わせ、混合液が完全に均質になるまで十分に混合することにより、エストラジオール－ポリマー混合液を調製する。得られた組成物は、下記に示される“乾燥”基準による、即ち、揮発性プロセス溶媒を除去した後の成分濃度を有する。

成分	重量 %
ポリシロキサンA接着剤 (BIO-PSA X7-4603)	10.0
ポリシロキサンB接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	49.5
ポリアクリレート接着剤 (GMS 1430)	20.1
ジプロピレングリコール	6.0
オレイン酸	8.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	4.8
エストラジオール	1.6
	100.0

下記の実施例においては、適量の出発物質と共に実施例３０の方法を用いて下記の成分濃度を有する組成物を得る。

実施例３１

成分	重量 %
ポリシロキサンA接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	5.0
ポリシロキサンB接着剤 (BIO-PSA X7-4603)	71.6
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	5.0
オレアミド	6.0
ジプロピレングリコール	2.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	5.0
ポリオキシエチレン(2) オレイルエーテル (Brij 93)	2.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0
エストラジオール	0.4
	100.0

実施例３２

成分	重量 %
ポリシロキサンA接着剤 (BIO-PSA Q7-4503)	5.0
ポリシロキサンB接着剤 (BIO-PSA X7-4603)	71.6
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	5.0
オレアミド	6.0
ジプロピレングリコール	4.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30)	5.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0
エストラジオール	0.4
	100.0

実施例３３

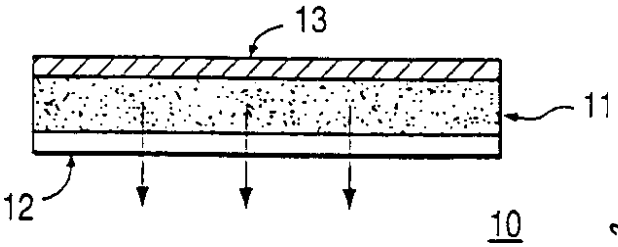
成分	重量 %
ポリシロキサンA接着剤 (BIO-PSA X7-4603)	71.2
ポリアクリレート接着剤 (GMS 737)	5.0
オレイルアルコール	6.0
ポリオキシエチレン(2) オレイルエーテル (Brij 93)	4.0
ポリビニルピロリドン (Kollidon VA 64)	10.0
酢酸ノルエチンドロン	3.0
エストラジオール	0.8
	100.0

本発明を個々の実施態様について記載してきたが、当業者は本教示を考慮して請求の範囲の本発明の範囲を超えることなく或いは本発明の真意から逸脱することなく追加の実施態様を作成することができる。従って、本開示中の図面及び説明は本発明の理解を容易にす

るためのものであり、その範囲を限定するように解釈されてはならないことは理解されるべきである。

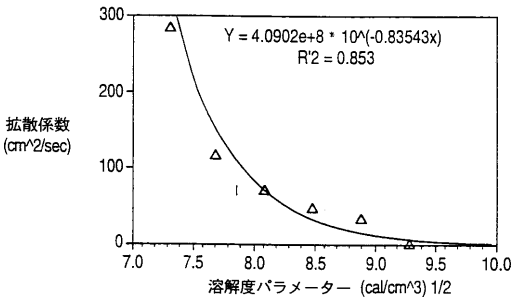
【図１】

FIG. 1



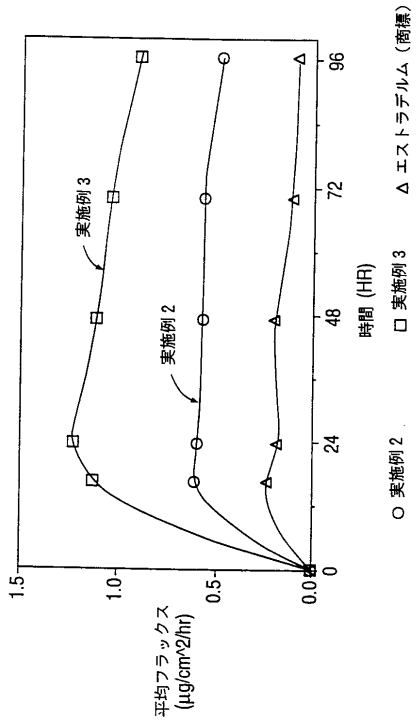
【図２】

FIG. 2



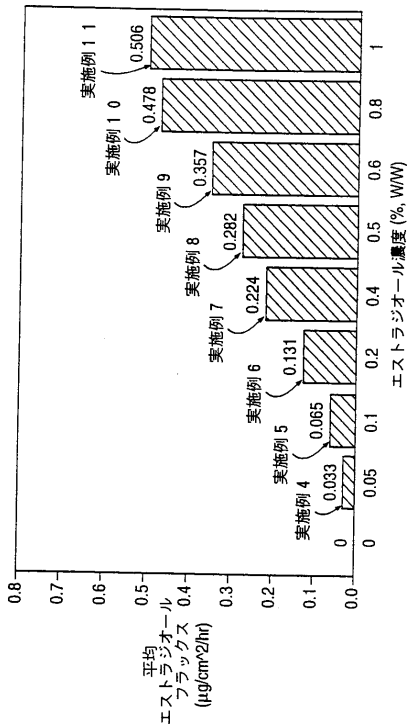
【図３】

FIG. 3



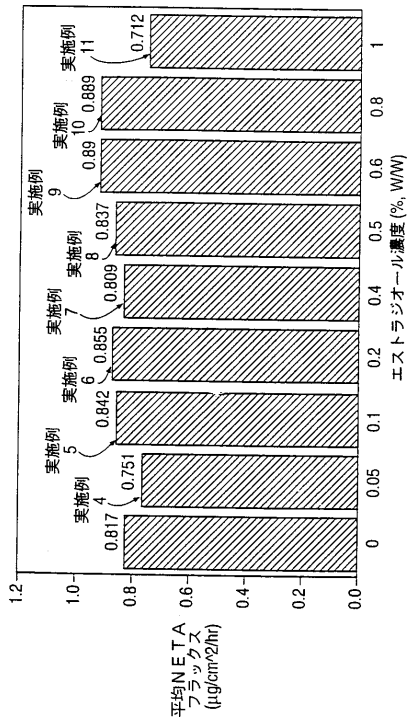
【図４】

FIG. 4



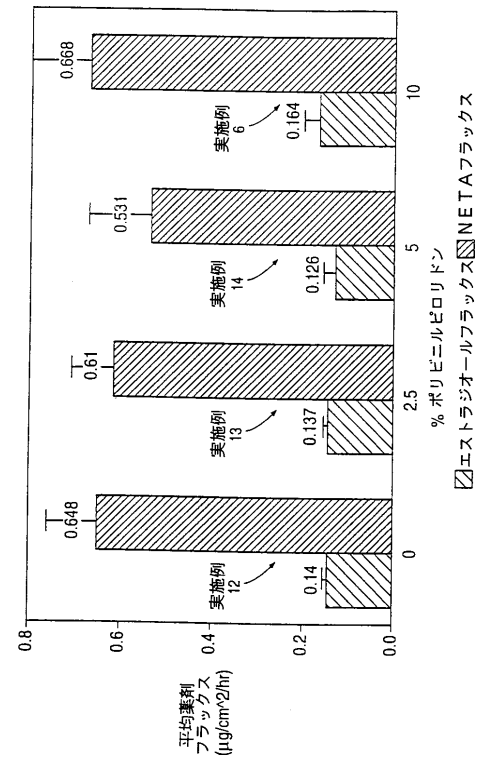
【図５】

FIG. 5



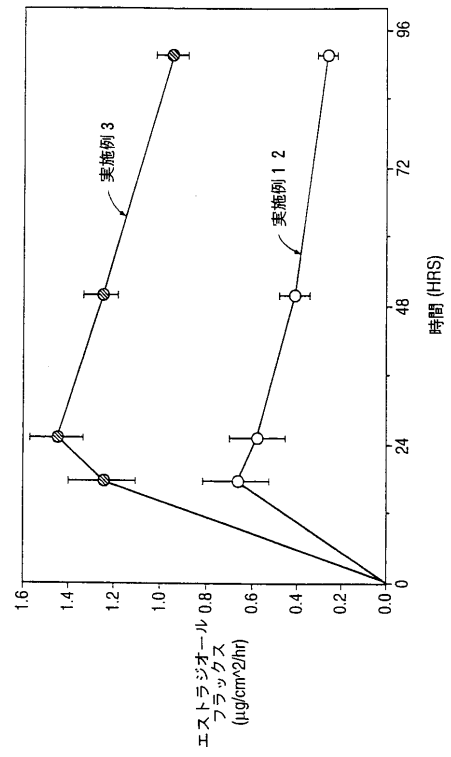
【図６】

FIG. 6



【図７】

FIG. 7



【図８】

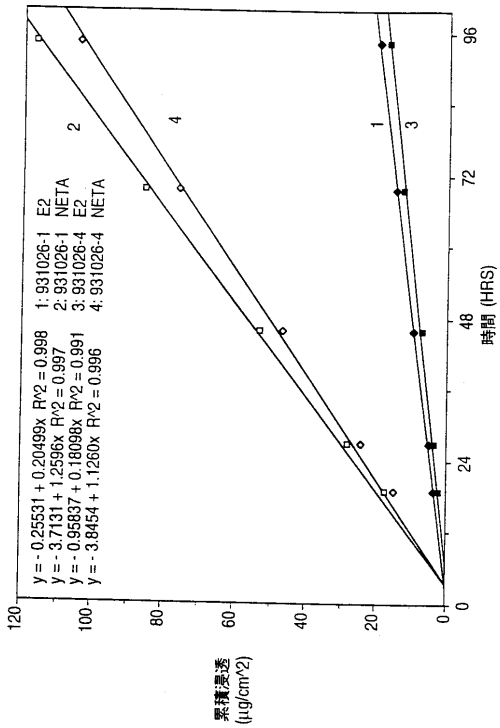


FIG. 8
y = - 0.25531 + 0.20499x R^2 = 0.998 1: 931026-1 E2
y = - 3.7131 + 1.2596x R^2 = 0.997 2: 931026-1 NETA
y = - 0.95837 + 0.18098x R^2 = 0.991 3: 931026-4 E2
y = - 3.8454 + 1.1260x R^2 = 0.996 4: 931026-4 NETA
累積浸透 (µg/cm^2)
時間 (HRS)

【図９】

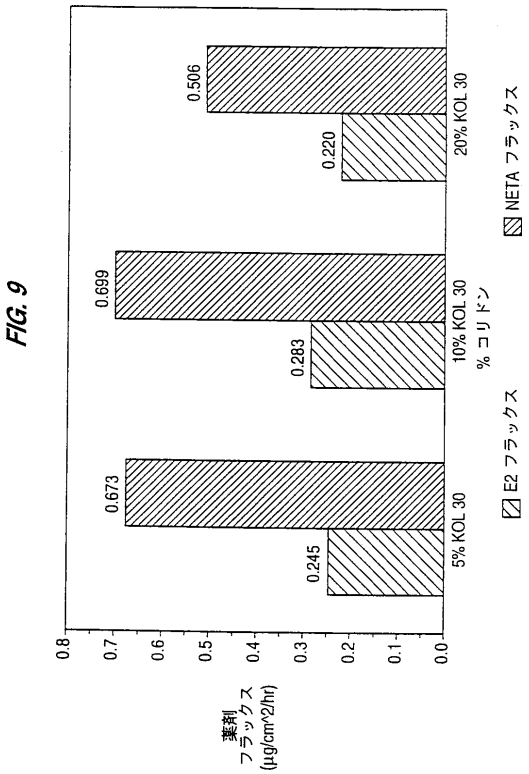


FIG. 9
0.673
0.245
0.699
0.283
0.506
0.220
5% KOL 30
10% KOL 30
20% KOL 30
% コリドン
E2 フラックス
NETA フラックス
薬剤 フラックス (µg/cm^2/hr)

【図１０】

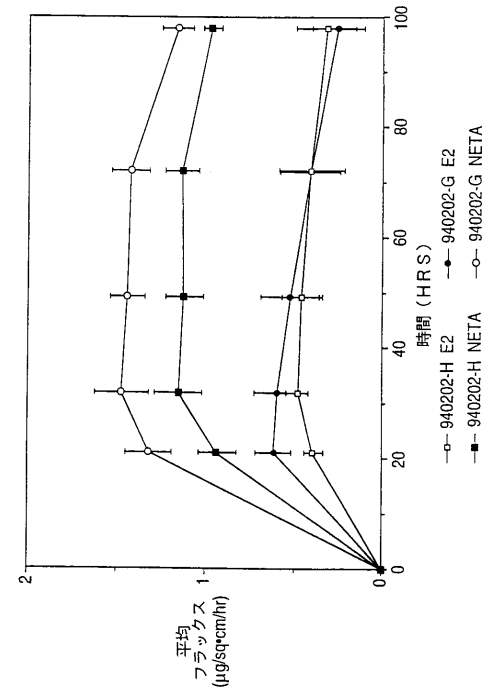


FIG. 10
940202-H E2
940202-H NETA
940202-G E2
940202-G NETA
時間（HRS）
平均 フラックス (µg/sq*cm/hr)

フロントページの続き

(74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
(72)発明者 ミランダ ジーザス
アメリカ合衆国 フロリダ州 ３３１８６ マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
フィフティサード プレイス １４７１４
(72)発明者 サブロッキー スティーヴン
アメリカ合衆国 フロリダ州 ３３１７５ マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
エイティーンス テラス ９２４５

合議体
審判長 星野 紹英
審判官 穴吹 智子
審判官 弘實 謙二

(56)参考文献 国際公開第９３／００００５８（WO，Ａ１）
国際公開第９３／０８７９５（WO，Ａ１）
特開平５－３３１０６４（ＪＰ，Ａ）
特開平３－２５１５３４（ＪＰ，Ａ）
特開平２－２３７９２６（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K47/00-47/48
A61K9/00-9/72