

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4102901号
(P4102901)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年4月4日(2008.4.4)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 9/70	(2006.01)	A 6 1 K 9/70
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
C 0 8 F 290/04	(2006.01)	C 0 8 F 290/04
C 0 8 L 55/00	(2006.01)	C 0 8 L 55/00

請求項の数 8 (全 60 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平8-510432</p> <p>(86) (22) 出願日 平成7年9月12日(1995.9.12)</p> <p>(65) 公表番号 特表平10-508296</p> <p>(43) 公表日 平成10年8月18日(1998.8.18)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/US1995/012163</p> <p>(87) 国際公開番号 W01996/008229</p> <p>(87) 国際公開日 平成8年3月21日(1996.3.21)</p> <p>審査請求日 平成14年9月11日(2002.9.11)</p> <p>(31) 優先権主張番号 08/305,833</p> <p>(32) 優先日 平成6年9月14日(1994.9.14)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 スリーエム カンパニー アメリカ合衆国, ミネソタ 55144 -1000, セント ポール, スリー エム センター</p> <p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬</p> <p>(74) 代理人 弁理士 吉田 維夫</p> <p>(74) 代理人 弁理士 戸田 利雄</p> <p>(74) 代理人 弁理士 西山 雅也</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮薬剤導入用マトリックス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

経皮薬剤導入製剤であって：

- (1) 支持体；
 - (2) 前記支持体の片面に付着しており、且つ
 - (a) (i) アルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルアクリレート及びアルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルメタクリレートより成る群から選ばれる1又は複数種のAモノマー；並びに
 - (ii) 任意的に、前記Aモノマーと共重合可能な1又は複数種のエチレン系不飽和Bモノマー；並びに
 - (iii) 前記A及びBモノマーと共重合可能であり、且つ500～500,000の域の分子量を有するマクロモノマー、ここで当該マクロモノマーはポリメチルメタクリレートマクロモノマー、スチレン/アクリロニトリルマクロモノマー及びポリスチレンマクロモノマーから成る群から選ばれる；
 - を含んで成るコポリマー；
 - (b) 前記コポリマーの中に溶解されている軟化剤；並びに
 - (c) 前記軟化剤が治療的に有効なものでないとき、治療的に有効な量の薬剤；
- を含んで成るマトリックス；
- を含んで成る、前記経皮薬剤導入製剤。

【請求項2】

前記コポリマー中のモノマーの構造及び量、前記コポリマーの内部粘度、並びに前記薬剤及び軟化剤の量及び構造は、 $2 \times 10^{-11} \text{cm}^2 / \text{N}$ ($2 \times 10^{-6} \text{cm}^2 / \text{dyne}$) \sim $4 \times 10^{-8} \text{cm}^2 / \text{N}$ (約 $4 \times 10^{-3} \text{cm}^2 / \text{dyne}$) の域のコンプライアンス値を有するマトリックスを供するものである、請求項 1 記載の経皮薬剤導入製剤。

【請求項 3】

前記 B モノマーが、前記コポリマーの総重量に基づき 25 重量% より多く、前記コポリマーの総重量に基づき約 50 重量% 以下の量で存在している、請求項 1 又は 2 記載の経皮薬剤導入製剤。

【請求項 4】

前記 B モノマーがヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、グリセリルアクリレート、N, N - ジメチルアクリルアミド、2 - エトキシエチルアクリレート、2 - エトキシエチルアクリレート、テトラヒドロフルフリルアクリレート、アクリル酸、アクリルアミド及びビニルアセテートより成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の経皮薬剤導入製剤。

【請求項 5】

前記マクロモノマーが 2,000 ~ 100,000 の域における分子量を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の経皮薬剤導入製剤。

【請求項 6】

前記マクロモノマーが 5,000 ~ 30,000 の域における分子量を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の経皮薬剤導入製剤。

【請求項 7】

前記マクロモノマーが前記コポリマー中の全モノマーの総重量に基づき約 15 重量% 以下の量で存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の経皮薬剤導入製剤。

【請求項 8】

前記軟化剤がニコチン、ニトログリセリン、クロフェニルアミン、ニコチン酸ベンジルエステル、オルフェナドリン、スコポラミン及びバルプロン酸より成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の経皮薬剤導入製剤。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

発明の分野

本発明は経皮薬剤導入製剤において利用するための薬剤含有マトリックスに関する。別の観点において、本発明は感圧皮膚接着剤に関する。別の観点において、本発明は感圧皮膚接着層を含む薬理製剤に関する。

関連技術の説明

経皮薬剤導入製剤は患者の皮膚を介して治療的に有効な量の薬剤を導入するためにデザインされている。例えば、日本国特許出願第 57 - 011916 号は接着剤とその接着剤の表層上の薬剤とを有するテープ支持体をもつ単純な製剤を開示する。当業界に公知のその他の製剤には、皮膚への薬剤放出速度をコントロールする膜を含むリザーバタイプ製剤及びマトリックス中での製剤の分散を包括する製剤が挙げられる。特定の製剤の導入のためのマトリックスとして所定のアクリル系コポリマーが使用されてきた。かかる製剤においては、皮膚と薬剤含有マトリックスとの間で密接な皮膚接触が達成且つ維持されていることが重要である。即ち、マトリックスとしての使用に適する一連のコポリマーはそのコポリマーが皮膚の表面に適応しながらも、皮膚からきれいに剥がせるという能力により制約されてしまう。更に、皮膚は身体への薬剤の如き外来物質の進入に対する有意義なバリアーを担う。従って、往々にして、皮膚を通過する薬剤の速度を高める所定の物質を含ませることが所望又は必須でありうる。

一定の薬剤導入製剤には感圧接着 (「PSA」) 材が組込まれている。基本的には、PSA は粘性及び弾性特性のバランスを必要とし、それは接着力、凝集 (cohesion) 力、伸縮性及び弾性の 4 倍バランスをもたらす。本質的には、PSA 製品は十分な凝集性及び弾性を有しており、従い、その粘着性 (tackiness) にもかかわらず、それらは指で取り扱うことがで

10

20

30

40

50

き、そして有意義な残渣を残さず皮膚から除去できる。

発明の概要

本発明は、経皮薬剤導入製剤を提供し、それは

(1) 支持体；

(2) 前記支持体の片面に付着しており、且つ

(a) (i) アルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルアクリレート及びアルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルメタクリレートより成る群から選ばれる1又は複数種のAモノマー；並びに

(ii) 任意的に、前記Aモノマーと共重合可能な1又は複数種のエチレン系不飽和Bモノマー；並びに

(iii) 前記A及びBモノマーと共重合可能であり、且つ500～500,000の域の分子量を有するマクロモノマー、好ましくは実質上線形のマクロモノマー；

を含んで成るコポリマー；

(b) 前記コポリマーの中に溶解されている軟化剤；並びに

(c) 前記軟化剤が治療的に有効なものでないとき、治療的に有効な量の薬剤；

を含んで成るマトリックス；

を含んで成り、ここで前記コポリマー中のモノマーの構造及び量、前記コポリマーの内部粘度、並びに前記薬剤及び軟化剤の量及び構造は、例えば $2 \times 10^{-6} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ ～約 $4 \times 10^{-3} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ の域のコンプライアンス値を有するマトリックスを供するものである。

上記のコポリマー及び軟化剤は、得られる組成物が皮膚に接着できるものとなるように選

定できうる。従って、本発明はまた、感圧皮膚接着剤を提供し、これは：

(1) (a) アルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルアクリレート及びアルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルメタクリレートより成る群から選ばれる1又は複数種のAモノマー；並びに

(b) 任意的に、前記Aモノマーと共重合可能な1又は複数種のエチレン系不飽和Bモノマー；並びに

(c) 前記A及びBモノマーと共重合可能であり、且つ500～500,000の域の分子量を有するマクロモノマー、好ましくは実質上線形のマクロモノマー；

を含んで成るコポリマー；

(2) 前記コポリマーの中に溶解されている軟化剤；

を含んで成り、ここで前記コポリマー中のモノマーの構造及び量、前記コポリマーの内部粘度、並びに前記軟化剤の量及び構造は、例えば $2 \times 10^{-6} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ ～約 $4 \times 10^{-3} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ の域のコンプライアンス値を有する感圧皮膚接着剤を供するものである。

本発明は、薬剤の溶解及び比較的大量の油状賦形剤の負荷を可能にし、皮膚との接触を維持し、そして皮膚からきれいに除去できる経皮薬剤導入製剤を提供する。本発明の感圧接着剤はこのような利点、そしてその他に皮膚に対する接着力を供する。

発明の詳細な説明

本明細書で用いる「低級アルキル」なる語は1～4個の炭素鎖を含む直鎖又は枝分れ鎖を意味する。

本発明は支持体及びその片面に接着されたマトリックスを有する経皮薬剤導入製剤を提供する。それは支持体に直接接着されているか、又は中間層を介して支持体に間接的に接着

されていてよい。このマトリックスは上記のコポリマー及び軟化剤を含む。このマトリックスは感圧皮膚接着剤であることが好ましい。更に、このマトリックスは(接着剤であろうとなかろうと)皮膚からきれいに除去できる。

本発明の実施において使用されるコポリマーはそれと一緒に利用されるその他の成分(例えば以降に詳細する薬剤及び/又は軟化剤)に対して実質上化学的に不活性であるべきである。また、コポリマーの内部粘度は適切な経皮マトリックス、好ましくは感圧皮膚接着剤を究極的に担うもの如きとする。好ましくは、このコポリマーは $0.2 \text{dl} / \text{g}$ ～薬剤 $2 \text{dl} / \text{g}$ の域、より好ましくは $0.4 \text{dl} / \text{g}$ ～ $1.4 \text{dl} / \text{g}$ の域の内部粘度を有する。

10

20

30

40

50

適当なコポリマーは、そのコポリマー中の全モノマーの総重量に基づき、好ましくは約40～95重量%、より好ましくは約50～約70重量%の1又は複数種のAモノマーを含んで成る。Aモノマーはアルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルアクリレート及びアルキル基の中に4～10個の炭素原子を含むアルキルメタクリレートより成る群から選ばれる。適当なアルキルアクリレート及びメタクリレートの例は、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘブチル、n-ノニル、n-デシル、イソヘキシル、2-エチルオクタチル、イソオクタチル及び2-エチルヘキシルアクリレート及びメタクリレートである。好適なアルキルアクリレートにはイソオクタチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ブチルアクリレート及びシクロヘキシルアクリレートが含まれる。最も好適なアルキルアクリレートはイソオクタチルアクリレートである。好適なアルキルメタクリレートにはブチルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、イソボルニルメタクリレート及びメチルメタクリレートが含まれる。

このコポリマーは更に前記Aモノマーと共重合可能な1又は複数種のエチレン系不飽和Bモノマーを任意的に含んで成る。適当なBモノマーにはカルボン酸、カルボン酸エステル、ヒドロキシ、スルホンアミド、尿素、カルバメート、カルボキサミド、アミン、オキシ、オキソ及びシアノより成る群から選ばれる官能基を含んで成るものが含まれる。Bモノマーは、(コポリマー中の全モノマーの総重量に基づき)0～約60重量%、より好ましくは25～約50重量%、そして最も好ましくは30～約50重量%の総量で好適に使用される。好適なBモノマーには、限定することなく、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、ヒドロキシアルキル基の中に2～4個の炭素原子を含むヒドロキシアルキルアクリレート、ヒドロキシアルキル基の中に2～4個の炭素原子を含むヒドロキシアルキルメタクリレート、アクリルアミド、メタクリルアミド、アルキル基の中に1～8個の炭素原子を含むアルキル置換化アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、アルキル基の中に1又は2個の炭素原子を有するジアルキルアクリルアミド、N-ビニル-N-メチルアセトアミド、N-ビニルバレロラクタム; N-ビニルカプロラクタム、N-ビニル-2-ピロリドン、グリシジルメタクリレート、アルコキシ基の中に1～4個の炭素原子を含むアルコキシエチルアクリレート、アルコキシ基の中に1～4個の炭素原子を含むアルコキシエチルメタクリレート、2-エトキシエチルアクリレート、フルフリルメタクリレート、フルフリルアクリレート、テトラヒドロフルフリルアクリレート、テトラヒドロフルフリルメタクリレート、プロピレングリコールモノメタクリレート、プロピレングリコールモノアクリレート、ポリエチレングリコールアクリレート、ポリエチレングリコールメチルエーテルアクリレート、ポリエチレングリコールメタクリレート、ポリエチレンオキシドメチルエーテルアクリレート、ジ(低級)アルキルアミノエチルアクリレート、ジ(低級)アルキルアミノエチルメタクリレート、ジ(低級)アルキルアミノプロピルメタクリルアミド、アクリロニトリル、メタクリロニトリル及びビニルアセテートが含まれる。

特に好適なBモノマーには、ヒドロキシエチルアクリレート、アクリルアミド、ヒドロキシエチルメタクリレート、グリセリルアクリレート、N,N-ジメチルアクリルアミド、2-エトキシエチルアクリレート、2-エトキシエチルアクリレート、テトラヒドロフルフリルアクリレート、ビニルアセテート及びアクリル酸が含まれる。最も好適なBモノマーにはヒドロキシエチルアクリレート及びN,N-ジメチルアクリルアミド、並びにそれらの組合せが含まれる。

以下に詳細の通り、本発明の組成物は比較的高い負荷量の軟化剤を含みうる。かかる負荷に適應させるため、当該コポリマーは上記のA及びBモノマーと共重合可能であり、且つ500～500,000、好ましくは2,000～100,000、そしてより好ましくは5,000～30,000の域の分子量を有するマクロモノマー、好ましくは実質上線形のマクロモノマーを、当該コポリマーの流体学的性質をコントロールするのに有効な量(例えば、コポリマー中のモノマーの総重量に基づき少なくとも約0.1重量%)で含む。このマクロモノマーは一般にコポリマー中の全モノマーの総重量に基づき約30重量%以下、より好ましくは15重量%以下、そして最も好ましくは5重量%以下の量で存在する。

このマクロモノマーは次式の化合物であってよい：

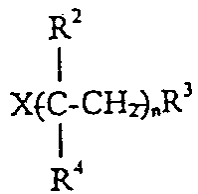
10

20

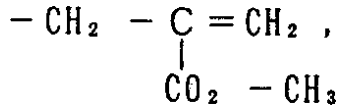
30

40

50

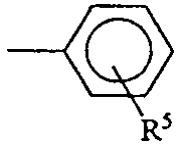


(式中、XはA及びBモノマーと共重合可能なエチレン系不飽和基〔例えば、



-CH=C(CH₃)(CO₂CH₃)、ビニル又は2-プロペニルである〕であり、R²は水素原子又は低級アルキル基であり、R³は低級アルキル基又は遊離基開始剤の残基であり、nは20~500の整数であり、そして各R⁴は

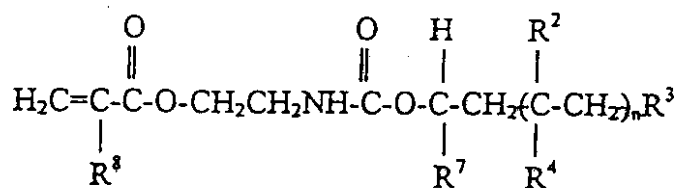
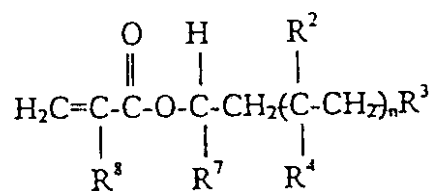
10



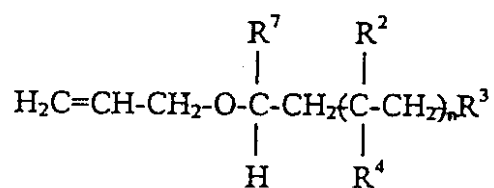
-CH及び -CO₂R⁶〔ここでR⁵は水素原子又は低級アルキル基であり、そしてR⁶は低級アルキル基である〕より成る群から独立して選ばれる一価の基である)。適当なマクロモノマーにはポリメチルメタクリレート、スチレン/アクリロニトリル及びポリスチレンマクロモノマーが含まれる。ポリメチルメタクリレートマクロモノマーが好ましい。

典型的なマクロモノマーには

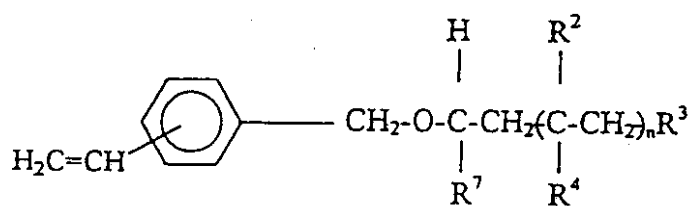
20



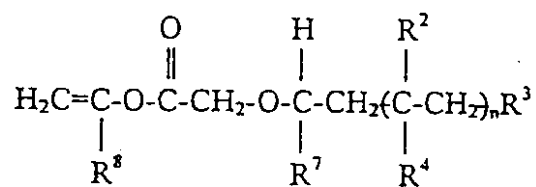
10



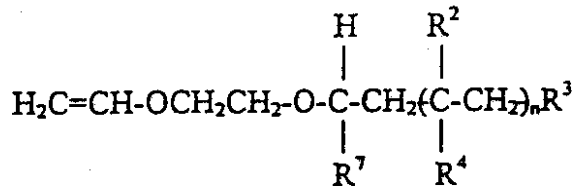
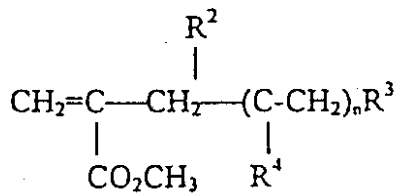
20



30



40



10

(式中、 R^7 は水素原子又は低級アルキル基であり、 R^8 は水素又はメチルであり、そして R^2 、 R^3 及び R^4 は前記の通りである)より成る群から選ばれる上記の式を有するものが含まれる。

上述の式において示すマクロモノマーは1個の官能基を有する官能基末端型ポリマーであり、そして時折り「セミテレケリック」(semitelechelic)ポリマーと呼ばれている(Vol. 27「Functionally Terminal Polymers via Anionic Methods」D. N. Schultzら頁427~440, Anionic Polymerization, American Chemical Society (1981))。かかるマクロモノマーは公知であり、そして米国特許第3,786,116, 3,842,059(共にMilkovichら)及び4,732,808号(Krampeら)に開示の方法により調製できうる。マクロモノマーの調製の詳細のための文献として、その開示内容を引用することで本明細書に組入れる。一定のマクロモノマーは商業的に入手でき、例えばポリメチルメタクリレートマクロモノマーは商標名「ELVACITE」でICI Acrylicsより販売されている(例えばELVACITE 1010: 0.070~0.080の内部粘度、105 のTg, 7,000~10,000のGPC重量平均分子量、2,500~4,000のGPC数平均分子量、2.5~3.0の多分散性を有するポリメチルメタクリレートマクロモノマー; ELVACITE 1020: 0.085~0.10の内部粘度、105 のTg, 12,000~15,000のGPC重量平均分子量、4,600~6,000のGPC数平均分子量及び2.5~3.0の多分散性を有するポリメチルメタクリレートマクロモノマー)。

20

30

本発明のマトリックスは更に軟化剤を含んで成る。この軟化剤はマトリックスの中に溶解させる。本明細書において用いる語「軟化剤」とは、一般にコポリマーと比べて、マトリックスのコンプライアンス値を高め、且つガラス転移温度(Tg)を下げる油状材料を意味する。

適当な軟化剤には、経皮薬剤導入製剤において皮膚浸透増強剤又は可溶化剤として利用されている一定の材料が含まれる。

典型的な材料には C_8 - C_{22} 脂肪酸、例えばイソステアリン酸、オクタノン酸及びオレイン酸、 C_8 - C_{22} 脂肪アルコール、例えばオレイルアルコール及びラウリルアルコール、 C_8 - C_{22} 脂肪酸の低級アルキルエステル、例えばエチルオレート、イソプロピルミリステート、ブチルステレート及びメチルラウレート、 C_6 - C_8 二酸のジ(低級)アルキルエステル、例えばジイソプロピルアジペート、 C_8 - C_{22} 脂肪酸のモノグリセリド、例えばグリセリルモノラウレート、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、N,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド、並びに上記のもの組合せが含まれる。ポリエチレンオキシドのアルキルアリアルエーテル、ポリエチレンオキシドモノメチルエーテル及びポリエチレンオキシドジメチルエーテルは、可溶化剤、例えばジメチルスルホキシド、グリセロール、エタノール、酢酸エチル、アセト酢酸エステル、N-メチルピロリドン及びイソプロピルアルコールと同様に適当である。同様に、一定の薬剤、例えばニコチン、ニトログリセ

40

50

リン、クロルフェニルアミン、ニコチン酸ベンジルエステル、オルフェナドリン、スコポラミン及びバルプロタン酸 (valproic acid) は軟化剤として機能する。

好適な軟化剤にはグリセロールモノラウレート、ジエチレングリコールモノメチルエステル、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル、ジイソプロピルアジベート、プロピレングリコール、イソプロピルミリスレート、エチルオレエート、メチルラウレート、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール及びオレイルアルコールが含まれる。

好ましくは、軟化剤はマトリックスが、皮膚から剥すときに皮膚の上に有意義な量のコポリマー残渣を残さないようにする量を超えて存在していない。

上述の多くの軟化剤は皮膚浸透速度に影響を及ぼすことがわかっているが、一定の軟化剤は皮膚浸透速度に加えてその他の性能の観点で影響を及ぼす。例えば、それらは、それがなければ非コンプライアント (それ故、非感圧接着性) コポリマーを軟化する、又はそのコンプライアンス値を高める及び / もしくはガラス転移温度を下げるのに有用であり、それら有感圧皮膚接着剤として利用するのに適切なものにする。しかしながら、上記の軟化剤は一般にコポリマーの中に組込まれたときに可塑剤として機能する油状物質である。かかる材料は経皮マトリックスの性能に、例えばそれを凝集不良の点に至るまで軟化させることにより (この場合、有意義なコポリマー残渣が皮膚からの製剤の除去により皮膚の上に残る)、又は連続相を分離させ、そしてそれがなければ接着性なマトリックスであるものの接着力を弱める油層を形成せしめることにより、悪影響を及ぼしうる。また、一定の軟化剤 (例えばグリセロールモノラウレート、N, N - ジメチルドデシルアミン - N - オキシド) はコポリマーの中で結晶化し、不安定な特性をもたらす (例えば、経皮薬剤導入製剤における不安定な薬剤導入速度) 。

考えられる軟化剤の有害な作用にもかかわらず、軟化剤、モノマー及びその相対量、並びにコポリマーの内部粘度の適切な選択により、軟化剤は、凝集不良又は結晶形成を及ぼすことなく、且つ往々にして適当な皮膚接着力を損失せしめることなく、マトリックスの総重量に基づいて約60重量%に至るまでの量で含ませることができる。マトリックスの総重量に基づいて20%より多く、且つ好ましくは約45%未満の量の軟化剤がレボノルゲストレルホルモンを含む経皮製剤において最適線速を得るために好ましいことが見い出され、そして30%より多く且つ45%未満の量がより好ましい。

経皮マトリックスにおいて所望される性質は当業者に公知である。例えば、このマトリックスは薬剤を一定の速度で導入するために皮膚と密着し続けている必要がある。マトリックスは貯蔵後も安定に流動するよう十分に低い常温流れを有することが所望される。また、それが皮膚からきれいに剥れ、且つ皮膚に接着することが好ましい。皮膚接触、きれいな剥離、好適な接着レベル、及び常温流れに対する耐久性を達成するため、コポリマー中のモノマーの量及び構造、コポリマーの内部粘度、並びに軟化剤の量及び構造は、このマトリックスが $2 \times 10^{-6} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ ~ 約 $4 \times 10^{-3} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ の域、好ましくは $3 \times 10^{-6} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ ~ 約 $1 \times 10^{-3} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ の域、そして更により好ましくは $1 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ ~ $5 \times 10^{-4} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ の域のコンプライアンス値 (以下に詳細の試験方法に従って測定) を有するように選定する。上記の広い域の範囲外のコンプライアンス値は適切なマトリックスである材料から得られてしまうことが時折りあり、そして感圧皮膚接着剤としての使用に適するものから得られることもある。しかしながら、実質的に低いコンプライアンス値を有するマトリックスは一般に比較的剛性であり、そして最適よりも劣る皮膚接触力及び皮膚に対する接着力を有する。実質的に高いコンプライアンス値を有するものは一般に最適よりも劣る常温流れを有し、そして皮膚から除去したときに有意義な残渣を残しうる。また、感圧皮膚接着剤として使用することを意図とする本発明のマトリックスは好ましくは - 10 以下のガラス転移温度を有す。

特に適当な組成は、得られるマトリックスの性質に対するモノマー、内部粘度及び軟化剤の効果を考慮する一連の所望の性質のために容易に選定されうる。一定のかかる効果は当業者に公知であり、そしてその他のものを以下に説明する。

強力に水素結合する B モノマーは、マトリックスの中に溶解しうる極性又は水素結合性物

10

20

30

40

50

質の量を増大させ、且つ溶解しうる概して非極性の物質の量を少なくとしうる。更に、強力に水素結合するコポリマーは比較的コンプライアンスの低い材料であろう。従って、もしBモノマー、例えばアクリル酸又はアクリルアミドを使用する場合、凝集不良を避けるのに十分にコンプライアンスを下げるためにより少ない量のマクロモノマーが必要とされるであろう。

マクロモノマーもコンプライアンスを低下させる。従って、一定の標的コンプライアンス値は往々にして低めの内部粘度のA/Bコポリマー組合せと多めの量のマクロモノマーとを用いて、又は高めの内部粘度のA/B組合せと少なめのマクロモノマーとを用いて達成できよう。

マクロモノマーを包括する比較的に高いコンプライアンスの感圧皮膚接着剤は一般に同じコンプライアンス値を有するA/Bコポリマーよりも優れた接着特性を有するであろう。マクロモノマー含有量を増やすと、一般に凝集不良を及ぼすことなく感圧皮膚接着剤に負荷できる軟化剤の量を増やすことができる。内部粘度を高めることも、凝集不良を及ぼすことなく軟化剤負荷量を高める傾向にある。

コポリマーの内部粘度を高めるであろう変更（例えば重合条件及び/又は溶媒比の選択を介しての分子量の増大）は一般にコンプライアンスを下げるであろう。

更なる慣用の成分、例えば安定剤及び補強剤（例えばコロイド状二酸化珪素）を必要又は所望するならばマトリックスに含ませてよい。

むしろ、かかる高いレベルの一定の個別の軟化剤（例えばN,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド）は過剰な皮膚刺激を避けるために避けるべきである。

本発明の経皮薬剤導入製剤のマトリックスは更に薬剤も含んで成る。適当な薬剤には軟化剤との関係で上記した活性物質、並びにステロイド系（例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノン）及び非ステロイド系（例えばナプロキセン、ピロキシカム）の双方の抗炎症薬；抗生物質（例えばペニシリン、例えばペニシリンV、セファロsporin、例えばセファレキシン、エリトロマイシン、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、及びキノロン、例えばノルフロキサシン、フルメキン及びイバフロキサシン）；抗原虫剤（例えばメトロニダゾール）；抗真菌剤（例えばニスタチン）；血管拡張剤（例えばニトログリセリン）；カルシウムチャンネルブロッカー（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、ビルブテロール、サルメテロール、イソプロテレノール）；酵素阻害剤、例えばコラゲナーゼインヒビター、プロテアーゼインヒビター、エラスターゼインヒビター、リボキシゲナーゼインヒビター（例えばA64077）、及びアンジオテンシン転換酵素インヒビター（例えばカプトプリル、リシノプリル）；その他の抗高血圧剤（例えばプロプラノロール）；リユーコトリエン拮抗剤（例えばICI 204,219）；抗潰瘍剤、例えばH2拮抗剤；ステロイド系ホルモン（例えばプロゲステロン、テストステロン、エストラジオール、レボノルゲストレル）；抗ウィルス剤及び/又は免疫抑制剤（例えば1-イソブチル-1H-イミダゾ〔4,5-C〕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-アミン及び引用することで本明細書に組入れる

米国特許第4,689,338号に開示のその他の化合物（アシクロビル）；局部麻酔薬（例えばベンゾカイン、プロポフォル）；カルジオトニック（例えばジジタリス、ジゴキシン）；鎮咳薬（例えばコデイン、デキストロメトルファン）；抗ヒスタミン薬（例えばジフェンヒドラミン、クロルフェニルアミン、テルフェナジン）；麻酔系鎮痛薬（例えばモルヒネ、フェンタニル）；ペプチドホルモン（例えばヒト又は動物成長ホルモンLHRH）；心臓作用製品、例えばアストリオペプチド；タンパク質性製品（例えばインスリン）；酵素（例えば抗ブラク酵素、リゾチーム、デキストラナーゼ）；制吐薬（例えばスコポロミン）；鎮痙薬（例えばカルバマジン）；免疫抑制剤（例えばシクロスポリン）；精神療薬（例えばジアゼパム）；鎮静薬（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）；抗片頭痛薬（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）、制吐薬（例えばメタクロプロミド、オンダンセトロン）；抗癌剤（例えばメトトレキセート）；神経薬、例えば抗不安

10
20
30
40
50

薬；止血薬；抗肥満薬；等、並びにそれらの薬理的に許容される塩及びエステルが含まれる。

薬剤は本発明の経皮導入製剤の中に治療的に有効な量、即ち、症状の処置をもたらす所望の治療に有効な量で含まれる。治療的に有効な量を成す量は製剤に組込まれる特定の薬剤、選定の薬剤と一緒に投与される任意の薬剤、処置の所望される期間、当該製剤を載せる皮膚の表面積、及び経皮導入製剤のその他の成分に従って変わる。従って、特定の好適な量を挙げるのが実用的でないが、しかしそれはこのような要因の考慮に基づき当業者により容易に決定されうる。しかしながら、一般に、薬剤は本発明の経皮製剤の中にマトリックスの総重量に基づき約0.01～約30重量%の量で存在する。好適な態様において、この薬剤は実質的に完全に溶解されており、そしてマトリックスは固形の未溶解薬剤を実質的に含まない。

10

本発明の経皮導入製剤又は接着コートシート材料は支持体も含んで成る。この支持体は軟化剤であり、従ってこの製剤は皮膚と整合する。適当な支持材料には、感圧接着テープに利用する慣用の軟化剤支持材料、例えばポリエチレン、特に低密度ポリエチレン、線形低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレート、ランダム配向型ナイロンファイバーポリプロピレン、エチレン-ビニルアセテートコポリマー、ポリウレタン、レーヨン等が含まれる。層状である支持体、例えばポリエチレン-アルミニウム-ポリエチレン複合体も適当である。支持体はマトリックス層の成分に対して実質上不活性であるべきである。

本発明の製剤において使用するための上述のコポリマーは当業者に公知の方法により調製でき、そして例えば米国特許RE 24,906 (Ulrich) 及び米国特許第4,732,808号 (Krampeら) に記載されている。その開示内容は引用することで本明細書に組入れる。

20

本発明のマトリックスは接着剤コート化シート材料の形態で利用されうる。かかるシート材料は好ましくはコポリマー、軟化剤及び任意の追加の成分(例えば薬剤)を有機溶媒(例えば酢酸エチル、メタノール、アセトン、2-ブタノン、エタノール、イソプロピルアルコール、トルエン、アルカン又はそれらの混合物)と組合せてコーティング配合物を供することにより調製する。このコーティング配合物の総固体含有量は好ましくはコーティング配合物の総重量に基づき、約15～40重量%の域、それより好ましくは約20～35重量%の域とする。コーティング配合物の成分を組合せ、そして均質な配合物が得られるまで混合し(例えば振盪又は回転により)、次いで気泡を消失させるために放置する。得られるコーティング配合物を適当なりリースライナーの上にコーティングして所定の均質な厚みのコーティング配合物にする。適当なりリースライナーは、公知のシート材料、例えばポリエステルウェブ、ポリエチレンウェブもしくはポリスチレンウェブ、又は適当なフルオロポリマーもしくはシリコーンベースコーティングによりコーティングされたポリエチレンコート化紙を含んで成る慣用のリリースライナーを含む。このコート化リリースライナーを乾燥させ、次いで慣用の方法を利用して支持材料に積層する。他方、コーティング配合物を支持体上に直接コーティングしてよい。皮膚接着性でないマトリックスを含む経皮製剤は慣用の手段、例えば感圧皮膚接着剤の外周リングにより皮膚に定着させることができる。

30

本発明の接着剤コート化シート材料はテープ、パッチ、ドレッシング又は当業者に公知の任意のその他の形態の製品の形状で作られうる。経皮薬剤導入製剤は一般に皮膚を介して所定量の薬剤を導入するのに適するサイズのパッチ形態で作られる。一般に、経皮製剤は約1cm²～約40cm²の表面積を有するであろう。

40

以下の実施例は本発明を例示する。

コンプライアンス試験方法

以下の実施例において表示するコンプライアンス値は米国特許第4,737,559号 (Kellen) に記載のクリープ・コンプライアンス・手順の改良型を利用して得られた。その開示内容は引用することで本明細書に組入れる。試験すべき材料のサンプルからリリースライナーを外す。露出した接着面を縦方向で折り返して「サンドイッチ」形状、即ち、支持体/接着剤/支持体の形状にする。「サンドイッチ型」サンプルをラミネーターに通すか、又は

50

そうでなければ手動式ローラーでロールし、次いで同じ面積の2枚の試験サンプルを長方形ダイを用いて切り取る。一枚の試験サンプルをシアークリップ・レオメーターの第一定常プレート上の中心に置き、試験サンプルの長軸をプレートの短軸の中心に配置する。シアークリップ・レオメーターの小型の非定常プレートを第一定常プレート上に載っている第一サンプルの上の中心に配置し、フックが上を向き、且つレオメーターの前面に向くようにする。第二試験サンプルを、第一試験サンプルの軸方向に整合している小型の非定常プレートの上面の中心に配置する。第二定常プレートを第二試験サンプルの上に載せ、そして全アセンブリを一まとめにする。フックの付いた先端と反対側の小型の非定常プレートの先端をチャートレコーダーに接続する。ひもをこの小型の非定常プレートのフックに接続し、そしてレオメーターの前滑車にかける。ひもの自由端に重り（例えば50 10 0g）を取り付ける。チャートレコーダーを作動させ、そして同時に重りを解放して吊り下げる。重りをちょうど3分経過した後を外す。移動をチャートレコーダーから読み取る。次いでコンプライアンスを次式を利用して計算する：

$$J = 2 \frac{AX}{hf}$$

（式中、Aは試験サンプルの片面の面積であり、hは接着剤の厚みであり〔即ち、試験するサンプルのマトリックス厚みの2倍〕、Xは移動距離であり、そしてfはひもに取り付けた塊に基づく力である）。Aはcm²、hはcm、Xはcm、そしてfはdyneで表示し、そしてコンプライアンス値はcm²/dyneで表示する。 20

イソプロピルミリスレート含有量の決定

感圧皮膚接着組成物中に存在するイソプロピルミリスレートの量を以下の試験方法を利用して決定する。リリースライナーを試験すべき材料のサンプルから外す。接着コーティングを支持フィルムから手動式にかき取る。15mgの接着コーティング部をきれいなサンプルバイアルに入れる。テトラヒドロフラン（2ml：内部標準品を担う0.10mg/mlのラウリルアクリレートを含む）を加え、そしてそのサンプルを全ての接着コーティングが溶解するまで混合する。この溶液の一部をオートサンプラーバイアルに入れ、そして以下の条件を利用してガスクロマトグラフィーにより分析する：装置：HP5890；カラム：DB-5，30メートル、0.25μMのフィルム、0.25mmのI.D.；温度プログラム：初期100；ランプ10 30 /minで300に至る（2分保持）；注入：2μl、スプリット25/1，300；検出：FID，300。イソプロピルミリスレート標準品はイソプロピルミリスレートを含まないコポリマーサンプルを利用して調製する。個々の標準曲線を各コポリマーについて作製する。各サンプルは二重で流す。

オレイルアルコール含有量の決定

感圧皮膚接着組成物中に存在するオレイルアルコールの量を以下の試験方法を利用して決定する。リリースライナーを試験すべき材料のサンプルから外す。接着コーティングを支持フィルムから手動式にかき取る。15mgの接着コーティング部をきれいなサンプルバイアルに入れる。テトラヒドロフラン（10ml：内部標準品を担う0.1mg/mlのドテシルアルコールを含む）を加え、そしてそのサンプルを全ての接着コーティングが溶解するまで混合する。この溶液の一部をオートサンプラーバイアルに入れ、そして以下の条件を利用して 40 ガスクロマトグラフィーにより分析する：装置：HP5890；カラム：DB-wax，15メートル、0.25μMのフィルム、0.25mmのI.D.；温度プログラム：初期60；ランプ7/minで250に至る（2分保持）；注入：2μl、スプリット25/1，250；検出：FID，250。オレイルアルコール標準品はオレイルアルコールを含まないコポリマーサンプルを利用して調製する。個々の標準曲線を各コポリマーについて作製する。各サンプルは二重で流す。

コポリマーの調製

以下の実施例に用いるコポリマーは一般に下記の方法に従って調製する。報告する内部粘度は27にコントロールされた湯浴の中のCannon-Fenske #50粘度計を利用する慣用の手段により10mlのポリマー溶液（何らかのこたわりのない限り、酢酸エチル中のポリマー1 50

デシリットル当り0.15~0.25 g)の流れ時間を測定することにより測定されたものである。踏んだ試験手順及び使用した装置は「Textbook of Polymer Science」F. W. Billmeyer, Wiley Interscience、第2版、1971、頁84及び85に詳細してある。

イソオクチルアクリレート：ジメチルアクリルアミド：ヒドロキシエチルアクリレート：ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（60/15/15/10）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（141.0 g）、N,N-ジメチルアクリルアミド（35.25 g）、ヒドロキシエチルアクリレート（35.25 g）、ELVACITE（商標）1010ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（23.50 g, ICI）、酢酸エチル（251.75 g）、イソプロパノール（13.25 g）及び2,2'-アゾビス（2,4-ジメチルペンタンニトリル）（0.47 g, VAZ00（商標）52：Dupontより入手可能）を1リットルボトルに入れた。この混合物を窒素を2分間パーズすることにより（1 l/min.）脱酸素した。ボトルに栓をし、そして45の回転湯浴の中に24時間置いた。ボトルを取り出し、開封し、更に0.47 gのVAZO 52を入れ、前述の通りに窒素を再パーズし、栓をし、そしてローンダメーター（Laudermeter）の中に更に24時間入れておいた。得られる溶液のコポリマーの%固形分は45.51%であった。酢酸エチル中での0.25 g/dlでの内部粘度は0.469デシリットル/グラムであった。

10

イソオクチルアクリレート：ジメチルアクリルアミド：ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（50/40/10）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（117.5 g）、N,N-ジメチルアクリルアミド（94.0 g）、ELVACITE（商標）1010ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（23.5 g）、酢酸エチル（251.75 g）、イソプロパノール（13.25 g）及びVAZO 52（0.47 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で2分間パーズすることにより（1 l/min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして45の回転湯浴の中に24時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に0.47 gのVAZO 52を入れ、前述の通りに再パーズし、栓をし、そしてローンダメーターの中に更に24時間入れておいた。得られる溶液のコポリマーの%固形分は46.19%であった。0.25 g/dlでの酢酸エチル中での内部粘度は0.532dl/gであった。

20

イソオクチルアクリレート：ジメチルアクリルアミド：ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（63/27/10）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（157.5 g）、N,N-ジメチルアクリルアミド（67.5 g）、ELVACITE（商標）1010ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（25.0 g）、酢酸エチル（261.25 g）、イソプロパノール（13.75 g）及びVAZO 52（0.5 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で3分間パーズすることにより（1 l/min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして45の回転湯浴の中に24時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に0.5gのVAZO 52を入れ、前述の通りに再パーズし、栓をし、そしてローンダメーターの中に更に24時間入れておいた。得られる溶液のコポリマーの%固形分は47.8%であった。0.15 g/dlでの酢酸エチル中での内部粘度は0.394dl/gであった。

30

イソオクチルアクリレート：ヒドロキシエチルアクリレート：ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（55/40/5）コポリマーの調製

モレキュラーシーブ（50 g：8~12メッシュ、4 A, 1.6mmビーズ）を4 quart（0.951）広口ジャーにそれぞれ加えた。このジャーをイソオクチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、酢酸エチル及びイソプロパノールのそれぞれで満たした。このジャーを密栓し、そして24時間以上放置した。モレキュラーシーブをWhatman濾紙No. 4による濾過により除去した。「ドライ」モノマー及び溶媒を密栓したボトルの中にコポリマーの調製のために使用するまで保存した。イソオクチルアクリレート（137.5 g）、ヒドロキシエチルアクリレート（100.0 g）、ELVACITE（商標）1010ポリメチルメタクリレートマクロモノマー（12.5 g）、酢酸エチル（318.75 g）、イソプロパノール（56.25 g）及びVAZO 52（0.5 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で3分間パーズすることにより（1 l/min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして45の回転湯浴の中に24時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に0.5 gのVAZO 52を入れ、前述の通りに再パーズし、栓をし、そしてローンダメーターの中に更に24時間入れておいた。得られる溶液のコポリマーの%固形分は39.30%であった。0.15 g/dlでの酢酸エチル中での内

40

50

部粘度は0.335dl / gであった。

イソオクチルアクリレート：ヒドロキシエチルアクリレート：ポリスチレンマクロモノマー（54 / 36 / 10）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（135 g）、ヒドロキシエチルアクリレート（90 g）、ポリスチレンマクロモノマー（25.0 g）、酢酸エチル（356.25 g）、イソプロパノール（18.75 g）及びVAZO 52（0.5 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で3分間パーズすることにより（1 l / min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして45 の回転湯浴の中に24時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に0.5 gのVAZO 52を入れ、前述の通りに再パーズし、栓をし、そしてローンダメーターの中に更に24時間入れておいた。得られる溶液のコポリマーの%固形分は41.2%であった。0.15 g / dlでの酢酸エチル中での内部粘度は0.75dl / gであった。

10

イソオクチルアクリレート：ヒドロキシエチルアクリレート：ポリスチレンマクロモノマー（54 / 36 / 10）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（135 g）、ヒドロキシエチルアクリレート（90 g）、ポリスチレンマクロモノマー（25.0 g）、酢酸エチル（318.75 g）、イソプロパノール（56.25 g）及びVAZO 52（0.5 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で3分間パーズすることにより（1 l / min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして45 の回転湯浴の中に24時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に0.5 gのVAZO 52を入れ、前述の通りに再パーズし、栓をし、そしてローンダメーターの中に更に24時間入れておいた。得られる溶液のコポリマーの%固形分は39.6%であった。0.15 g / dlでの酢酸エチル中での内部粘度は0.29dl / gであった。

20

イソオクチルアクリレート：ポリスチレンマクロモノマー（95 / 5）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（237.5 g）、ポリスチレンマクロモノマー（12.5 g）、酢酸エチル（261.25 g）、イソプロパノール（13.75 g）及びVAZO 52（0.5 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で3分間パーズすることにより（1 l / min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして45 の回転湯浴の中に24時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に0.5 gのVAZO 52を入れ、前述の通りに再パーズし、栓をし、そしてローンダメーターの中に更に24時間入れておいた。得られる溶液のコポリマーの%固形分は47.5%であった。0.15 g / dlでの酢酸エチル中での内部粘度は0.45dl / gであった。

30

イソオクチルアクリレート：ビニルアセテート：ポリスチレンマクロモノマー（61 / 37 / 2）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（134.2 g）、ビニルアセテート（81.4 g）、ポリスチレンマクロモノマー（4.4 g）、2, 2'-アゾビス（イソブチロニトリル）（0.55 g）、酢酸エチル（126.0 g）及びトルエン（54.0 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で2分パーズすることにより（1 l / min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして60 の回転湯浴の中に24時間入れておいた。得られるコポリマー溶液を酢酸エチル（150ml）で希釈した。0.2 g / dlでの酢酸エチル中での内部粘度は0.87dl / gであった。

イソオクチルアクリレート：ビニルアセテート：ポリスチレンマクロモノマー（61 / 37 / 2）コポリマーの調製

40

イソオクチルアクリレート（134.2 g）、ビニルアセテート（81.4 g）、ポリスチレンマクロモノマー（4.4 g）、2, 2'-アゾビス（イソブチロニトリル）（0.55 g）、酢酸エチル（144.0 g）及びトルエン（36.0 g）を1リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で2分パーズすることにより（1 l / min）脱酸素した。このボトルに栓をし、そして60 の回転湯浴の中に24時間入れておいた。得られるコポリマー溶液を酢酸エチル（150ml）で希釈した。0.2 g / dlでの酢酸エチル中での内部粘度は1.02dl / gであった。

イソオクチルアクリレート：ビニルアセテート：ポリスチレンマクロモノマー（58 / 37 / 5）コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート（127.6 g）、ビニルアセテート（81.4 g）、ポリスチレンマクロモノマー（11.0 g）、2, 2'-アゾビス（イソブチロニトリル）（0.55 g）、酢酸

50

エチル (126.0 g) 及びトルエン (54.0 g) を 1 リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で 2 分パージすることにより (1 l / min) 脱酸素した。このボトルに栓をし、そして 60 の回転湯浴の中に 24 時間入れておいた。得られるコポリマー溶液を酢酸エチル (150 ml) で希釈した。0.2 g / dl での酢酸エチル中での内部粘度は 0.89 dl / g であった。
イソオクチルアクリレート : ビニルアセテート : ポリスチレンマクロモノマー (58 / 37 / 5) コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート (127.6 g)、ビニルアセテート (81.4 g)、ポリスチレンマクロモノマー (11.0 g)、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (0.55 g)、酢酸エチル (144.0 g) 及びトルエン (36.0 g) を 1 リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で 2 分パージすることにより (1 l / min) 脱酸素した。このボトルに栓をし、そして 60 の回転湯浴の中に 24 時間入れておいた。得られるコポリマー溶液を酢酸エチル (150 ml) で希釈した。0.2 g / dl での酢酸エチル中での内部粘度は 0.2 dl / g であった。
イソオクチルアクリレート : ビニルアセテート : ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (58 / 37 / 5) コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート (145.0 g)、ビニルアセテート (95.2 g)、ELVACITE (商標) 1020 ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (12.5 g)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル) (0.5 g) 及び酢酸エチル (282.0 g) を 1 リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で 3 分間パージすることにより (1 l / min) 脱酸素した。このボトルに栓をし、そして 45 の回転湯浴の中に 24 時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に 0.5 g の 2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル) を入れ、前述の通りに脱酸素し、栓をし、そして回路湯浴に更に 24 時間もどした。0.15 g / dl での酢酸エチル中での内部粘度は 1.05 dl / g であった。
イソオクチルアクリレート : ビニルアセテート : ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (58 / 37 / 5) コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート (145.0 g)、ビニルアセテート (92.5 g)、ELVACITE (商標) 1020 ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (12.5 g)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル) (0.5 g) 及び酢酸エチル (250.0 g) を 1 リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で 3 分間パージすることにより (1 l / min) 脱酸素した。このボトルに栓をし、そして 45 の回転湯浴の中に 24 時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に 0.5 g の 2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル) を入れ、前述の通りに脱酸素し、栓をし、そして回路湯浴に更に 24 時間もどした。0.15 g / dl での酢酸エチル中での内部粘度は 1.15 dl / g であった。
イソオクチルアクリレート : ビニルアセテート : ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (53 / 37 / 10) コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート (132.5 g)、ビニルアセテート (92.5 g)、ELVACITE (商標) 1020 ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (25.0 g)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル) (0.5 g) 及び酢酸エチル (230.8 g) を 1 リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で 3 分間パージすることにより (1 l / min) 脱酸素した。このボトルに栓をし、そして 45 の回転湯浴の中に 24 時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に 0.5 g の 2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル) を入れ、前述の通りに脱酸素し、栓をし、そして回路湯浴に更に 24 時間もどした。0.15 g / dl での酢酸エチル中での内部粘度は 0.815 dl / g であった。
イソオクチルアクリレート : ビニルアセテート : ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (53 / 37 / 10) コポリマーの調製

イソオクチルアクリレート (132.5 g)、ビニルアセテート (92.5 g)、ELVACITE (商標) 1020 ポリメチルメタクリレートマクロモノマー (25.0 g)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル) (0.5 g) 及び酢酸エチル (204.5 g) を 1 リットルのボトルに入れた。この混合物を窒素で 3 分間パージすることにより (1 l / min) 脱酸素した。このボトルに栓をし、そして 45 の回転湯浴の中に 24 時間入れておいた。ボトルを取り出し、開封し、更に 0.5 g の 2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルペンタンニトリル)

10

20

30

40

50

)を入れ、前述の通りに脱酸素し、栓をし、そして回路湯浴に更に24時間もどした。0.15 g / dlでの酢酸エチル中での内部粘度は0.92dl / gであった。

「乾燥」接着剤の調製

乾燥接着剤は固形分25～50%の接着コポリマー溶液をリリースライナー上に20～25mil (500～635 μ M)の厚みにおいてナイフコートすることにより調製した。接着剤コート化リリースライナーをオープン乾燥して(例えば110 ° F (43 ° C)で4分、185 ° F (85 ° C)で2分、そして300 ° F (149 ° C)で10分)溶媒を除去し、且つ残留モノマーの量を減らした。乾燥接着剤コポリマーをリリースライナーから剥し、そしてガラス容器の中に保存した。

以下の実施例において、%は何らかのことわりのない限り、全て重量 / 重量で表示している。乾燥後の配合物の重量%は何らかのことわりのない限り計算値であり、そして乾燥プロセスの際に溶媒のみが蒸発したものと仮定している。略語IOA, HEA, DMACM, PSMac, PM MAMac及びVoAcはそれぞれイソオクチルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ジメチルアクリルアミド、ポリスチレンマクロモノマー、ポリメチルメタクリレートマクロモノマー及びビニルアセテートについて用いている。以下の実施例におけるコポリマーにおいて用いられているポリスチレンマクロモノマーは米国特許第4,732,808号(Krampe)の中でExample M - 1として表示されているマクロモノマーである。備考がある場合を除き、使用したポリメチルメタクリレートマクロモノマーはELVACITE 1010とした。略語BS, DDAO, DGME, DIPA, EO, GML, IPM, ISA, LG, ML, OA及びPGはそれぞれブチルステアレート、N, N - ジメチルドデシルアミン - N - オキシド、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジイソプロピルアジペート、エチルオレエート、グリセリルモノラウレート、イソプロピルミリステート、イソステアリン酸、ラウリルグリコール、メチルラウレート、オレイルアルコール及びプロピレングリコールについて用いている。略語LNはレポルゲストレルについて用いている。

実施例 1

コポリマー(50gの54 / 36 / 10のIOA / HEA / PSMac, 95 / 5の酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分41%、内部粘度(「iv」) = 0.75dl / g)とイソプロピルミリステート(1.08g)をガラスジャーの中で混合した。このジャーに栓をし、そしてローラーの上に約24時間載せておいた。得られる配合物をシリコンライナー〔5mil (127 μ M)のDaubert PESTER〕の上に12mil (305 μ M)のウェット厚みでナイフコートした。コート化リリースライナーを110 ° F (43 ° C)で4分、次いで180 ° F (82 ° C)で4分オープン乾燥した。得られるコーティングは95%の54 / 36 / 10のIOA / HEA / PSMacコポリマー及び5%のイソプロピルミリステートを含む。コート化ライナーを3mil (76 μ M)のポリエチレンフィルムのコロナ処理面に積層した。コンプライアンスを上記の試験方法を利用して測定し、そして $0.42 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ であることが認められた(3回の独立の測定の平均値)。

実施例 2 - 33

実施例 1の一般方法を利用し、一連のコート化シート材料を調製した。それにおいては、コポリマー、軟化剤及び軟化剤の量を変えている。コポリマー、軟化剤の種類及び量、ウェットコーティングの厚み、並びにコンプライアンス値を表 1 に示す。何らかのことわりのない限り、各J値は3回の独立の測定の平均値である。コンプライアンスが「not run」となっているとき、配合物は試験するには柔軟すぎている。

表 1

実施例 番号	コポリマー		軟化剤	ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)			
2	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.75	10% IPM	12/305	0.57
3	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.75	13% IPM	12/305	0.57
4	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.75	17% IPM	10/254	0.80
5	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.75	20% IPM	10/254	1.12
6	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.75	25% IPM	8/203	2.26
7	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.29	5% IPM	12/305	1.09
8	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.29	10% IPM	12/305	1.65
9	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.29	13% IPM	12/305	1.83
10	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.29	17% IPM	10/254	2.13 ¹

10

20

30

40

表 1

実施例 番号	コポリマー		軟化剤	ウエットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)			
11	54/36/10 IOA/HEA/PSMAc	0.29	20% IPM	10/254	3.87 ²
12	54/36/10 IOA/HEA/PSMAc	0.29	25% IPM	8/203	14.2
13	51/34/15 IOA/HEA/PMMAc	0.38	10% IPM	12/305	0.28
14	51/34/15 IOA/HEA/PMMAc	0.38	20% IPM	10/254	0.46
15	51/34/15 IOA/HEA/PMMAc*	0.42	10% IPM	12/305	0.28
16	51/34/15 IOA/HEA/PMMAc*	0.42	20% IPM	10/254	0.38
17	72/13/15 IOA/HEA/PMMAc	0.36	10% IPM	12/305	0.38
18	72/13/15 IOA/HEA/PMMAc	0.36	20% IPM	10/254	0.53
19	85/15 IOA/PMMAc	0.48	10% IPM	12/305	not run

10

20

30

40

表 1

実施例 番号	コポリマー		軟化剤	ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm^2/dyne)
	タイプ	iv (dl/g)			
20	85/15 IOA/PMMA/Mac	0.48	20% IPM	10/254	範囲外
C1	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.32	なし	6/152	1.29
21	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.29	30% IPM	6/152	66.8
22	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.28	30% IPM	6/152	18.2
23	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.28	15% IPM	10/254	0.76
C2	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	なし	6/152	0.57
24	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.75	35% IPM	6/152	11.2
25	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	50% IPM	6/152	155
26	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	40% IPM	6/152	27.8

10

20

30

40

表 1

実施例 番号	コポリマー		軟化剤	ウェットコーティング 厚み (ml/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)			
27	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	30% IPM	6/152	2.36
28	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	50% OA	10/254	not run
29	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	40% OA	10/254	3.59
30	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	30% OA	10/254	0.64
31	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	20% OA	10/254	0.42
32	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	40% ISA	10/254	0.79
33	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.73	40% BS	10/254	not run

1 2回の測定 of 平均値

2 4回の測定 of 平均値

PMMAMac* ELVACITE 1020

実施例34 - 38

実施例1の一般的方法を利用し、一連のコート化シート材料を調製した。それにおいては、コポリマーを変えているが、IPMの量は理論的に一定とした。IPMのコポリマー及び量（上記の方法の改良を利用して共に計算及び決定）、ウェットコーティング厚み及びコンプライアンス値を表2に示す。この改良分析手順において、サンプル調製は0.05mg/mlのラウリルアクリレートを含む2mlの酢酸エチルと25mgのコポリマーとの混合を包括する。この改良分析手順において、イソプロピルミリスレート標準品はコポリマーを含まない。何

10

20

30

40

50

らかの表示がない限り、各 J - 値は 3 回の独立の測定の平均値である。

実施例 番号	コポリマー		重量% IPM		ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J - 値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	計算値	実測値		
34	78/14/8 IOA/HEA/PSMac	1.60 ¹	20	13.5	10/254	1.68 ²
35	78/14/8 IOA/HEA/PSMac	1.07 ¹	20	11.7	10/254	3.86
36	95/5 IOA/PSMac	0.47	20	12.5	10/254	12.8
37	55/40/5 IOA/HEA/PSMac	0.38	20	13.4	10/254	19.7
38	55/40/5 IOA/HEA/PMAMAMac	0.34	20	10.5	10/254	10.3

表 2

¹ テトラヒドロフランで実験
² 4 回の測定の平均値

実施例39

コポリマー (50 g の 51 / 34 / 15 の IOA / HEA / PSMac, 95 / 5 の酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分 39.2%, iv=0.73 dl / g) とオレイルアルコール (8.4 g) とをガラスジャーの中で混合した。このジャーに栓をし、そしてローラーの上に約 24 時間載せておいた。得られる配合物をシリコンリリースライナー [5 mil (127 μ M) の Daubert PESTER] の上に 15 mil (381 μ M) のウェット厚みでナイフコーティングした。このコート化リリース

10

20

30

40

50

ライナーを110 ° F (43) で20分オープン乾燥した。得られるコーティングは理論上70%の51 / 34 / 15のIOA / HEA / PSMacコポリマーと30%のオレイルアルコールを含む。このコート化ライナーを支持体 (1109 SCOTCHPAK (商標) タン、ポリエステルフィルムラミネート ; 3 M Companyより入手可能) に積層した。コンプライアンスを上記の試験方法を利用して測定し、そして $0.74 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ であることが認められた (3回の独立の測定の平均値)。コーティングの一部を支持体から外し、そして上記の試験方法を利用してオレイルアルコールについてアッセイした。オレイルアルコールは28%であると認められた。

実施例40 - 106

実施例39の一般方法を利用し、一連のコート化シート材料を調製した。それにおいては、コポリマー、軟化剤及び軟化剤の量を変えた。コポリマー、軟化剤の種類及び量 (重量% ; 共に上記の方法を利用して計算及び測定)、ウェットコーティング厚み並びにコンプライアンス値は表3に示す。何らかのことわりのない限り、各J値は3回の独立の測定の平均値である。

表 3

実施例 番号	コポリマー		軟化剤			ジェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	ID	計算値	実測値		
C3	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	なし	0	0	15/381	0.92 ¹
40	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	OA	10	8.9	15/381	2.05
41	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	OA	20	19.9	15/381	3.39
42	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	OA	30	29.7	15/381	4.29
C4	95/5 IOA/PSMac	0.45	なし	0	0	15/381	3.22
43	95/5 IOA/PSMac	0.45	OA	20	18.9	15/381	5.00
44	95/5 IOA/PSMac	0.45	OA	40	37.1	15/381	8.16
C5	90/10 IOA/PSMac	0.65	なし	0	0	15/381	1.07

10

20

30

40

表 3

実施例 番号	コポリマー		軟化剤			ウエットコーティング 厚み (μm)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm^2/dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	ID	計算値	実測値		
45	90/10 IOA/PSMac	0.65	OA	20	18.8	15/381	1.63
46	90/10 IOA/PSMac	0.65	OA	40	39	15/381	2.72
C6	85/15 IOA/PSMac	0.55	なし	0	0	15/381	0.56
47	85/15 IOA/PSMac	0.55	OA	20	19	15/381	0.85
48	85/15 IOA/PSMac	0.55	OA	40	36	15/381	1.74
49	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	OA	40	37	15/381	4.99
50	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	OA	60	56.5	15/381	221 ²
51	57/38/5 IOA/HEA/PSMac	0.65	OA	60	-	4/102	1300 ²
52	95/5 IOA/PSMac	0.45	OA	40	36.7	15/381	9.88

10

20

30

40

表 3

実施例 番号	コポリマー		軟化剤			ジェットコートイング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	ID	計算値	実測値		
53	95/5 IOA/PSMac	0.45	OA	60	52.8	15/381	not run
54	95/5 IOA/PSMac	0.45	OA	60	-	4/102	not run
55	90/10 IOA/PSMac	0.65	OA	40	38	15/381	2.95
56	90/10 IOA/PSMac	0.65	OA	60	56.6	15/381	not run
57	90/10 IOA/PSMac	0.65	OA	60	-	4/102	4.12 ¹
58	85/15 IOA/PSMac	0.55	OA	40	40.5	15/381	1.99
59	85/15 IOA/PSMac	0.55	OA	60	60	15/381	48.2 ²
60	85/15 IOA/PSMac	0.55	OA	60	-	4/102	2.82 ³
C7	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.54	none	0	0	15/381	0.51

10

20

30

40

表 3

実施例 番号	コポリマー		軟化剤			ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm^2/dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	ID	計算値	実測値		
61	54/36/10 IOA/HEA/PStMac	0.54	OA	10	9.1	15/381	0.83
62	54/36/10 IOA/HEA/PStMac	0.54	OA	20	18.3	15/381	1.18
63	54/36/10 IOA/HEA/PStMac	0.54	OA	30	28.1	15/381	1.63
64	54/36/10 IOA/HEA/PStMac	0.54	OA	40	37.6	15/381	2.32
65	54/36/10 IOA/HEA/PStMac	0.54	OA	60	56.9	15/381	190 ²
66	54/36/10 IOA/HEA/PStMac	0.54	OA	60	-	4/102	230 ²
67	95/5 IOA/PStMac	0.45	OA	47	45.5	15/381	40.5 ²
68	90/10 IOA/PStMac	0.65	OA	47	48	15/381	3.34
69	90/10 IOA/PStMac	0.65	OA	53	53.5	15/381	6.26 ³

10

20

30

40

表 3

実施例 番号	コポリマー		軟化剤			ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	ID	計算値	実測値		
70	90/10 IOA/PSMac	0.65	OA	53	-	4/102	4.43 ²
71	85/15 IOA/PSMac	0.55	OA	47	42.2	15/381	15.1 ³
72	85/15 IOA/PSMac	0.55	OA	53	50.7	15/381	27.0 ³
73	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.53	IPM	20	19.2	15/381	2.34 ³
74	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.53	IPM	40	39.3	15/381	34.4
75	54/36/10 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.46	IPM	20	19.6	15/381	0.79
76	54/36/10 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.46	IPM	40	38.5	15/381	93.3 ²
C8	51/34/15 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.35	None	0	0	15/381	0.42
77	51/34/15 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.35	IPM	10	9.6	15/381	0.83 ³

10

20

30

40

表 3

実施例 番号	コポリマー		iv (dl/g)	軟化剤			ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm^2/dyne)
	タイプ			ID	計算値	実測値		
78	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	IPM	20	18.7	15/381	1.18 ³
79	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	IPM	30	27.2	15/381	1.52 ³
80	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	IPM	40	36.6	15/381	3.34 ²
81	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	IPM	50	42.1	4/102	4.46 ³
82	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	IPM	60	45.2	4/102	4.26 ³
83	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	OA	10	9.7	15/381	0.61 ³
84	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	OA	20	19.3	15/381	0.94 ³
85	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	OA	30	30.5	15/381	1.22 ³
86	51/34/15 IOA/HEA/PMMA	Mac*	0.35	OA	40	40.3	15/381	1.77 ³

10

20

30

40

表 3

実施例 番号	コポリマー		iv (dl/g)	軟化剤			コート-ティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm^2/dyne)
	タイプ			ID	計算値	実測値		
87	51/34/15 IOA/HEA/PMMA Mac*		0.35	OA	50	48.7	15/381	2.43 ³
88	51/34/15 IOA/HEA/PMMA Mac*		0.35	OA	60	58.6	15/381	3.69 ³
89	51/34/15 IOA/HEA/PMMA Mac*		0.35	OA	60	60.1	4/102	4.03 ²
90	57/38/5 IOA/HEA/PS Mac		0.65	OA	47	46.3	15/381	9.86
91	57/38/5 IOA/HEA/PS Mac		0.65	OA	47	-	4/102	36.3 ³
92	57/38/5 IOA/HEA/PS Mac		0.65	OA	53	52.3	15/381	47.2
93	57/38/5 IOA/HEA/PS Mac		0.65	OA	53	-	4/102	2.87 ²
94	54/36/10 IOA/HEA/PS Mac		0.56	OA	47	46	15/381	2.99
95	54/36/10 IOA/HEA/PS Mac		0.56	OA	47	-	4/102	3.62 ³

表 3

実施例 番号	コポリマー		軟化剤			ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm^2/dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	ID	計算値	実測値		
96	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.56	OA	53	51	15/381	19.1
97	54/36/10 IOA/HEA/PSMac	0.56	OA	53	-	4/102	125 ³
C9	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	なし	0	0	15/381	0.36
98	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	10	10	15/381	0.50
99	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	20	19.7	15/381	0.56
100	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	30	30.4	15/381	0.77 ³
101	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	40	40.5	15/381	1.16
102	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	47	48.1	15/381	1.56
103	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	47	-	4/102	1.81 ³

10

20

30

40

表 3

実施例 番号	コポリマー		軟化剤			ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)	ID	計算値	実測値		
104	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	53	53.9	15/381	33.7
105	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	53	-	4/102	4.04 ²
106	51/34/15 IOA/HEA/PSMac	0.52	OA	60	61	15/381	147 ²

¹ 4回の測定 of 平均値

² 1回の測定

³ 2回の測定 of 平均値

PMMAMac* は ELVACITE 1020

実施例107 - 129

実施例39の一般的方法を利用して、一連のコート化シート材料を調製した。それにおいては、コポリマー、軟化剤及び軟化剤の量を変えた。コポリマー、軟化剤の種類及び量（重量%）、ウェットコーティングの厚み並びにコンプライアンス値を表4に示す。何らかのことわりのない限り、各J値は2回の独立の測定の平均値である。コンプライアンスが「not run」とされているとき、配合物は試験するには柔軟すぎている。

表 4

実施例 番号	コポリマー		軟化剤	ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)			
C10	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.54	なし	15/381	0.80 ¹
107	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.54	10% IPM ⁴	15/381	1.50
108	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.54	20% IPM ⁴	15/381	2.62
109	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.54	30% IPM ⁴	15/381	4.58
110	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.54	40% IPM ⁴	4/102	64.2 ²
111	57/38/5 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.54	50% IPM	4/102	not run
112	57/38/15 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.54	60% IPM	4/102	not run
C11	54/36/10 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.50	なし	15/381	0.44

10

20

30

40

表 4

実施例 番号	コポリマー		軟化剤	キャストコティンガ 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)			
113	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	10% IPM ⁴	15/381	0.69
114	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	20% IPM ⁴	15/381	0.94 ³
115	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	30% IPM ⁴	15/381	1.46
116	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	40% IPM	4/102	not run
117	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	50% IPM	4/102	not run
118	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0.54	10% OA	15/381	1.63
119	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0.54	20% OA	15/381	2.70
120	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0.54	30% OA	15/381	4.19
121	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0.54	40% OA	4/102	6.01

10

20

30

40

表 4

実施例 番号	コポリマー		軟化剤	ウェットコートイング 厚み (mil/ μ M)	J-値 ($\times 10^{-3}$ cm ² /dyne)
	タイプ	iv (dl/g)			
122	57/38/5 IOA/HEA/PMMAMac*	0.54	50% OA	4/102	8.27
123	57/38/5 IOA/IEA/PMMAMac*	0.54	60% OA	4/102	11.8
124	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	10% OA	15/381	0.60
125	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	20% OA	15/381	0.89
126	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	30% OA	15/381	1.19
127	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	40% OA	4/102	1.56
128	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	50% OA	4/102	2.65
129	54/36/10 IOA/HEA/PMMAMac*	0.50	60% OA	4/102	3.99

PMMAMac* はELVACITE 1020である。

¹ 4回の測定の平均値

² 1回の測定

³ 3回の測定の平均値

⁴ IPM含有量は上記の試験方法を利用して確認

実施例130

コポリマー (6.7306 g の63 / 27 / 10のIOA / DMACM / PMMAMac、固形分47.8%の95 / 5 w /

10

20

30

40

50

wの酢酸エチル/イソプロパノール、 $iv = 0.39 \text{dl/g}$ ）、レボノルゲストレル（0.0502 g）及びメチルラウレート（1.7606 g）を11ドラム（40.7ml）のガラスバイアルの中で混合した。このバイアルに栓をし、次いでプラットホームシェーカーの上で一夜振盪した。得られる配合物をリリースライナー（Daubert 164 Z 5 mil [127 μM] PESTER）の上に16mil（406 μM ）の厚みでナイフコートした。コート化リリースライナーを125 ° F（52 ° C）で4分、185 ° F（85 ° C）で2分、そして225 ° F（107 ° C）で2分オープン乾燥した。得られる接着コーティングは64.0%の63/27/10のIOA/HEA/PMMAMacコポリマー、1.0%のレボノルゲストレル及び35.0%のメチルラウレートを含んだ。コート化ライナーを3 mil（76.2 μm ）のポリエチレン支持体のコロナ処理面の上に積層した。コンプライアンスは上記の試験方法を利用して測定し、そして $4.4 \times 10^{-5} \text{cm}^2/\text{dyne}$ であることが認められた。

10

実施例131 - 178

実施例130の一般方法を利用し、いくつかのコート化シート材料を調製し、レボノルゲストレルを含む一定の配合物のコンプライアンスに対する皮膚浸透増強剤の量を高めることの効果を評価した。コンプライアンスは上記の試験方法を利用して測定した。配合及びJ値を表5に示し、量は重量%で表示している。備考がある場合を除き、ポリメチルメタクリレートマクロモノマーはELVACITE 1010とした。PMMAMac*はポリメチルメタクリレートがELVACITE 1020であることを示す。

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm^2/dyne)
	量	タイプ iv					
131	68.7	63/27/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	0	0	30.3 ML 2.4×10^{-5}	
132	74.2	63/27/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	0	0	24.8 ML 2.1×10^{-5}	
133	64.5	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	0	0	17.1 DGME 17.4 LG 範囲外	
134	68.7	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	0	0	15.2 DGME 15.1 LG 15.4×10^{-5}	
135	74.0	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	0	0	12.6 DGME 12.4 LG 5.2×10^{-5}	

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm^2/dyne)
	量	タイプ					
136	78.9	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	0	0	10.1 DGME 10.0 LG	5.0×10^{-3}
137	65.7	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	12.8 DGME 12.5 LG	2.6×10^{-3}
138	60.9	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	15.0 DGME 15.1 LG	2.9×10^{-3}
139	55.8	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	17.6 DGME 17.6 LG	3.4×10^{-3}
140	51.1	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	20.0 DGME 19.9 LG	8.1×10^{-3}
141	65.4	55/35/10 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	4.9	3.1	12.7 DGME 12.9 LG	2.2×10^{-3}

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm ² /dyne)
	量	タイプ					
142	60.5	55/35/10 IOA/HEA/PMMA _{Mac}	1.0	4.9	3.0	15.4 DGME 15.2 LG	1.9 x 10 ⁻³
143	55.7	55/35/10 IOA/HEA/PMMA _{Mac}	1.0	5.2	3.0	17.6 DGME 17.5 LG	2.2 x 10 ⁻³
144	50.7	55/35/10 IOA/HEA/PMMA _{Mac}	1.1	5.0	2.9	20.0 DGME 20.3 LG	2.8 x 10 ⁻³
145	65.4	55/35/10 IOA/HEA/PMMA _{Mac} *	1.0	4.9	3.0	13.1 DGME 12.6 LG	1.5 x 10 ⁻³
146	60.7	55/35/10 IOA/HEA/PMMA _{Mac} *	1.1	5.4	3.0	15.0 DGME 14.8 LG	1.8 x 10 ⁻³
147	56.0	55/35/10 IOA/HEA/PMMA _{Mac} *	1.0	5.0	3.0	17.5 DGME 17.5 LG	2.2 x 10 ⁻³

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm^2/dyne)
	量	タイプ iv					
148	50.7	55/35/10 IOA/HEA/PMMA/Mac*	1.1	5.0	3.0	20.0 DGME 20.2 LG	2.4×10^{-3}
149	52.9	63/27/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	5.1	1.0	40.0 ML	17.4×10^{-3}
150	58.0	63/27/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	5.1	1.0	34.9 ML	9.5×10^{-3}
151	63.1	63/27/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	5.0	1.0	29.9 ML	4.0×10^{-3}
152	67.8	63/27/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	5.1	1.1	25.0 ML	3.7×10^{-3}
153	72.9	63/27/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	5.0	1.0	20.1 ML	2.2×10^{-3}

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm^2/dyne)
	量	タイプ iv					
154	70.6	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	10.3 PG 10.1 ML	3.3×10^{-5}
155	65.0	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.1	3.0	12.3 PG 13.6 ML	3.1×10^{-5}
156	60.5	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.1	15.3 PG 15.1 ML	4.9×10^{-5}
157	55.7	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.1	3.0	17.7 PG 17.5 ML	5.3×10^{-5}
158	51.0	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	20.2 PG 19.8 ML	3.4×10^{-5}
159	69.8	55/35/10 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.2	3.0	10.0 PG 11.0 ML	1.4×10^{-5}

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm^2/dyne)
	量	タイプ iv					
160	66.1	55/35/10 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	4.9	3.0	12.3 PG 12.7 ML	1.4×10^{-5}
161	60.7	55/35/10 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	15.3 PG 15.0 ML	2.0×10^{-5}
162	55.8	55/35/10 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	3.0	17.7 PG 17.5 ML	2.3×10^{-5}
163	50.7	55/35/10 IOA/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.3	3.0	20.2 PG 19.8 ML	2.7×10^{-5}
164	72.0	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	2.0	14.3 ML 5.7 DIPA	2.0×10^{-5}
165	67.3	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	2.1	17.8 ML 6.8 DIPA	2.4×10^{-5}

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm^2/dyne)
	量	タイプ iv					
166	61.7	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.0	2.1	21.8 ML 8.4 DIPA	5.0×10^{-5}
167	56.9	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.1	2.0	25.4 ML 9.6 DIPA	7.8×10^{-5}
168	52.0	60/15/15/10 IOA/DMACM/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.2	2.0	28.8 ML 11.0 DIPA	16.6×10^{-5}
169	72.7	68/27/5 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	5.0	1.0	20.3 ML	15.4×10^{-5}
170	68.0	68/27/5 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	5.0	1.1	24.9 ML	24.8×10^{-5}
171	72.2	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA/Mac	1.0	4.9	1.0	20.9 ML	1.8×10^{-5}

10

20

30

40

表 5

実施例 番号	接着剤		LN	GM L	DDA O	追加の増強剤	J-値 (cm ² /dyne)
	量	タイプ iv					
172	67.7	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA _{Mac}	1.0	5.0	1.0	25.3 ML	2.7 x 10 ⁻⁵
173	63.5	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA _{Mac}	1.0	4.9	1.0	29.6 ML	5.2 x 10 ⁻⁵
174	58.3	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA _{Mac}	1.1	5.0	1.1	34.5 ML	10.7 x 10 ⁻⁵
175	53.0	50/40/10 IOA/DMACM/PMMA _{Mac}	1.0	5.1	1.1	39.8 ML	21.5 x 10 ⁻⁵
176	71.0	65/15/15/5 IOA/DMACM/HEA/PMMA _{Mac}	1.0	5.0	2.0	13.7 ML 7.3 DIPA	8.8 x 10 ⁻⁵
177	66.7	65/15/15/5 IOA/DMACM/HEA/PMMA _{Mac}	1.0	5.1	2.0	17.5 ML 7.7 DIPA	13.2 x 10 ⁻⁵

10

20

30

40

表 5

実施例 番	接着剤		LN	GM	DDA	追加の増強剤	J-値 (cm^2/dyne)
	量	タイプ					
178	62.6	6S/15/15/5 IOA/DMACM/HEA/PMMA/Mac	1.0	5.1	2.0	20.3 ML 9.0 DPA	22.9×10^{-5}

10

20

30

40

in vitro皮膚浸透試験方法

以下の実施例に示す皮膚浸透データは以下の試験方法を利用して獲得した。図1に示すタイプの拡散セル20を使用した。ヒトの死体の皮膚（スキンバンクから獲得した厚さ約50 μM のデルマトーム皮膚）を使用した。図2に示す通り、皮膚22をセルの上方領域と下方領域との間に表皮面の上にして載せた。それらの領域はボール・ジョイント・クランプ28により一体化している。

載せた皮膚の下のセル部分をレセプター流体（水中の30%のN-メチル-2-ピロリドン

50

）で完全に充填し、レセプター流体が皮膚と接触するようにした。レセプター流体を磁気スターラーを用いて攪拌した（図示せず）。サンプリングポート30は使用時を除きカバーをしておいた。

経皮導入製剤を評価するとき、皮膚を拡散セルの下方領域のオリフィス伝いに載せ、リリースライナーを2.0cm²のパッチから除去し、そしてこのパッチを皮膚に付着し、そして皮膚と密着するように押し付けた。拡散セルを組立て、そして下方領域を10mlの温暖（32）レセプター流体で充填した。

このセルを定温（32±2）及び定湿度（50±10%相対湿度）チャンバーに入れた。レセプター流体は、均質なサンプル及び皮膚の表皮側上での弱められた拡散バリアーを確実にするため、実験中磁気スターラーで攪拌しておいた。レセプター流体の全容量を特定の時間間隔（6，12，24，48及び72時間）において抜き取り、そして直ちに新鮮な流体と交換した。抜き取った流体を0.45µMのフィルターで濾過した。この濾液のうちの1mlを高性能液体クロマトグラフィー（カラム：15cm×4.6mm I. D. ZORBAX（商標）RX-C18；DuPont由来；5µMの粒子サイズ；移動相：60/40v/vの水/アセトニトリル；流速：1.5ml/min；実施時間：11.0min；検出：230nmのUV）を利用し、レボノルゲストレルについて分析した。皮膚を浸透するレボノルゲストレルの累積量を計算した。累積浸透、対、時間のプロットの最大の勾配を、µg/cm²/時間で測定した定常状態レボノルゲストレル流速として報告する。

実施例179

レボノルゲストレル（19.85g）、メチルラウレート（330.8g）、プロピレングリコール（198.5g）、グリセロールモノラウレート（33.08g）、N,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド（19.85g）及びコポリマー（1803gの55/40/5のIOA/HEA/PMMAMacコポリマー、95/5w/wの酢酸エチル/イソプロパノール中で固形分40%；これは乾燥、次いで再溶解した：乾燥後iv=0.59dl/g）を1ガロン（3.81）の高密度ポリエチレンカルボイの中に入れた。カルボイを密栓し、そしてローラー/シェーカーの上に19時間載せておいた。このカルボイを封入された気泡が消失するまで放置した。得られる配合物をシリコンコート化ポリエステル（5mil, 127µM）のフィルムの上に16mil（406µM）のウェット厚みでナイフコートした。コート化リリースライナーを127°F（53）で30分オープン乾燥した。得られる接着コーティングは1.5%のレボノルゲストレル、15.0%のプロピレングリコール、25.0%のメチルラウレート、2.5%のグリセリルモノラウレート、1.5%のN,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド及び54.5%の55/40/5 IOA/HEA/PMMAMacコポリマーを含んだ。コート化ライナーを10分冷却し、そして2mil（51µM）のポリプロピレンフィルムのコロナ処理面に積載した。コンプライアンスを上記の試験方法を利用して測定し、そして6.57×10⁻⁵cm²/dyneと見い出された。ヒトの死体の皮膚を介する皮膚浸透度を上記の試験方法を利用して測定した。定常状態流速は0.166µg/cm²/hrと見い出された。

実施例180

レボノルゲストレル（18.29g）、メチルラウレート（457.2g）、グリセロールモノラウレート（65.31g）、N,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド（13.06g）及びコポリマー（1401gの50/40/10のIOA/DMACM/PMMAMacコポリマー、95/5w/wの酢酸エチル/イソプロパノール中で固形分53.7%；これは乾燥、次いで再溶解した：乾燥前iv=0.55dl/g；乾燥後iv=0.52dl/g）を1ガロン（3.81）の高密度ポリエチレンカルボイの中に入れた。カルボイを密栓し、そしてローラー/シェーカーの上に19時間載せておいた。このカルボイを封入された気泡が消失するまで放置した。得られる配合物をシリコンコート化ポリエステル（5mil, 127µM）のフィルムの上に12mil（305µM）のウェット厚みでナイフコートした。コート化リリースライナーを127°F（53）で80分オープン乾燥した。得られる接着コーティングは1.4%のレボノルゲストレル、35.0%のメチルラウレート、5.0%のグリセリルモノラウレート、1.0%のN,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド及び57.6%の50/40/10 IOA/DMACM/PMMAMacコポリマーを含んだ。コート化ライナーを10分冷却し、そして2mil（51µM）のポリプロピレンフィルムの

コロナ処理面に積載した。コンプライアンスを上記の試験方法を利用して測定し、そして $5.74 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ と見い出された。ヒトの死体の皮膚を介する皮膚浸透度を上記の試験方法を利用して測定した。定常状態流速は $0.148 \mu \text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}$ と見い出された。

実施例181

レボノルゲストレル (18.04 g)、メチルラウレート (264.6 g)、テトラグリコール (96.23 g)、グリセロールモノラウレート (60.14 g)、N, N - ジメチルドデシルアミン - N - オキシド (12.03 g) 及びコポリマー (1400 g の 50 / 40 / 10 の IOA / DMACM / PMMAMac コポリマー、95 / 5 w / w の酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分 53.7% ; これは乾燥、次いで再溶解した : 乾燥前 $iv = 0.55 \text{dl} / \text{g}$; 乾燥後 $iv = 0.52 \text{dl} / \text{g}$) を 1 ガロン (3.81) の高密度ポリエチレンカルボイの中に入れた。カルボイを密栓し、そしてローラー / シェーカーの上に 19 時間載せておいた。このカルボイを封入された気泡が消失するまで放置した。得られる配合物をシリコンコート化ポリエステル (5 mil, 127 μM) のフィルムの上に 13 mil (330 μM) のウェット厚みでナイフコートした。コート化リリースライナーを 127 ° F (53) で 75 分オープン乾燥した。得られる接着コーティングは 1.5% のレボノルゲストレル、22.0% のメチルラウレート、8.0% のテトラグリコール、5.0% のグリセロールモノラウレート、1.0% の N, N - ジメチルドデシルアミン - N - オキシド及び 62.5% の 50 / 40 / 10 の IOA / DMACM / PMMAMac コポリマーを含んだ。コート化リリースライナーを 10 分冷却し、そして 2 mil (51 μM) のポリプロピレンフィルムのコロナ処理面に積載した。コンプライアンスを上記の試験方法を利用して測定し、そして $8.72 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ と見い出された。ヒトの死体の皮膚を介する皮膚浸透度を上記の試験方法を利用して測定した。定常状態流速は $0.131 \mu \text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}$ と見い出された。

実施例182

コポリマー (50.13 g の 57 / 38 / 5 の IOA / HEA / PMMAMac, 97 / 3 の酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分 39.5% ; $iv = 0.69 \text{dl} / \text{g}$) 及びニコチン (5.04 g) をガラスジャーの中で混合した。このジャーに栓をし、そして 15 分振盪させた。得られる配合物をシリコンコート化ポリエステルリリースライナー (5 mil (127 μM) Daubert) の上に 8 mil (203 μM) のウェット厚みでナイフコートした。このコート化リリースライナーを 110 ° F (43) で 30 分オープン乾燥した。得られるコーティングは 79.71% の 57 / 38 / 5 の IOA / HEA / PMMAMac コポリマー及び 20.29% のニコチンを理論上含んでいた。このコート化リリースライナーを支持体 (1109 SCOTCHPAK (商標) タン、ポリエステルフィルムラミネート ; 3 M Company より入手可能) に積載した。このラミネートができてから 4 時間後に上記の試験方法を利用してコンプライアンスを測定し、そして $1.79 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ と見い出された。ラミネートを一夜放置した後にコンプライアンスを再び測定し、そして $1.5 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ であることが見い出された (2 回の独立の測定の平均値)。

実施例183

実施例182で調製した配合物をシリコンコート化ポリエステルリリースライナー (5 mil (127 μM) Daubert) の上に 6 mil (152 μM) のウェット厚みでナイフコートした。コート化リリースライナーを周囲温度 (22) で 100 分乾燥させた。得られるコーティングは 79.71% の 57 / 38 / 5 の IOA / HEA / PMMAMac コポリマー約 20.29% のニコチンを理論上含んだ。このコート化リリースライナーを支持体 (1109 SCOTCHPAK (商標) タン、ポリエステルフィルムラミネート ; 3 M Company より入手可能) に積載した。ラミネートを週末の間放置した後にコンプライアンスを測定し、そして $2.4 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ であることが見い出された (2 回の測定の平均値)。

実施例184

コポリマー (10.0 g の 55 / 9 / 28 / 8 の 2 - エチルヘキシルアクリレート / ビニルアセート / テトラヒドロフルフリルアクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 90 / 10 ww の酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分 37.28% ; $iv = 0.706 \text{dl} / \text{g}$) 及びイソプロピルミリスレート (0.93 g) を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に 15 mil のウェット厚み (381 μM) でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

実施例185

コポリマー（10.0 g の55 / 9 / 28 / 8 の2 - エチルヘキシルアクリレート / ビニルアセート / テトラヒドロフルフリルアクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 90 / 10wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分37.28% ; $iv = 0.706 \text{dl} / \text{g}$ ）及びイソプロピルミリスレート（1.60 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

実施例186

コポリマー（10.0 g の82 / 10 / 8 のIOA / 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 95 / 5 wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分37.28% ; $iv = 0.378 \text{dl} / \text{g}$ ）及びオレイルアルコール（0.97 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

10

実施例187

コポリマー（10.0 g の77 / 4 / 15 / 4 のIOA / アクリルアミド / DMACM / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 95 / 5 wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分39.5% ; $iv = 0.443 \text{dl} / \text{g}$ ）及びイソプロピルミリスレート（0.99 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

20

実施例188

コポリマー（10.0 g の74 / 9 / 9 / 8 の2 - エチルヘキシルアクリレート / N - ビニルピロリドン / 2 - ヒドロキシエチルアクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 95 / 5 wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分39.4% ; $iv = 0.365 \text{dl} / \text{g}$ ）及びイソプロピルミリスレート（0.99 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

実施例189

コポリマー（10.0 g の55 / 9 / 28 / 8 のIOA / ブチルメタクリレート / エトキシエトキシエチルアクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 95 / 5 wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分38.3% ; $iv = 0.78 \text{dl} / \text{g}$ ）及びオレイルアルコール（0.96 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

30

実施例190

コポリマー（10.0 g の55 / 9 / 28 / 8 のIOA / ブチルメタクリレート / エトキシエトキシエチルアクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 95 / 5 wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分38.3% ; $iv = 0.78 \text{dl} / \text{g}$ ）及びオレイルアルコール（1.64 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

40

実施例191

コポリマー（10.0 g の55 / 9 / 28 / 8 のIOA / ブチルアクリレート / エトキシエトキシエチルアクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 95 / 5 wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分38.5% ; $iv = 0.78 \text{dl} / \text{g}$ ）及びオレイルアルコール（0.96 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

実施例192

50

コポリマー（10.0 g の55 / 9 / 28 / 8 のIOA / ブチルアクリレート / エトキシエトキシエチルアクリレート / ELVACITE 1020 PMMAMac ; 95 / 5 wwの酢酸エチル / イソプロパノール中で固形分38.5% ; $iv = 0.78 \text{ dl / g}$ ）及びオレイルアルコール（1.65 g）を合わせ、そして均質な配合物となるように混合した。この配合物をポリエチレンテレフタレートフィルムの上に15milのウェット厚み（ $381 \mu \text{ M}$ ）でコーティングし、そして風乾して皮膚からきれいに除去される感圧接着剤を得た。

実施例193

コポリマー（100 g の61 / 37 / 2 のIOA / VoAc / PSMac ; 84 / 16の酢酸エチル / トルエン中で固形分34% ; $iv = 0.87 \text{ dl / g}$ ）及びオレイルアルコール（14.57 g）をガラスジャーの中で合わせた。このジャーをローラーミキサーの上に一夜載せておいた。得られる配合物を2 mil（ $51 \mu \text{ M}$ ）のポリエチレンテレフタレートフィルムの上に約7 mil（ $178 \mu \text{ M}$ ）のウェット厚みでナイフコートした。コート化フィルムを 110° F （ 43° C ）で20分オープン乾燥した。得られるコーティングは70%の61 / 37 / 2 のIOA / VoAc / PSMacコポリマー及び30%のオレイルアルコールを理論上含んでいた。コート化フィルムを折り返して「サンドイッチ」を形成し、そして上記の試験方法を利用してコンプライアンスを測定した。コンプライアンスは $6.8 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 / \text{dyne}$ と見いだされた（3回の独立の測定の平均値）。

10

実施例194 - 218

実施例193の一般的方法を利用し、一連のコート化シート材料を調製した。それにおいては、コポリマー、軟化剤及び軟化剤の量を変えた。コポリマー、軟化剤の種類及び量（重量%）、並びに表6に示すコンプライアンス値を表6に示し、ここで各J値は3回の独立の測定の平均値である。使用するポリメチルメタクリレートマクロモノマーはELVACITE 1020とした。

20

表 6

実施例 番号	コポリマー		iv (dl/g)	軟化剤	J-値 ($\times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dyne}$)
	タイプ				
C12	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		0.87		
194	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		0.87	なし	1
195	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		0.87	20% IPM	15.7
196	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		0.87	30% IPM	>20
197	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		0.87	40% IPM	>20
C13	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		0.87	40% OA	>20
198	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		1.02	なし	0.65
199	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		1.02	20% IPM	8.3
200	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		1.02	30% IPM	17.6
201	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		1.02	40% IPM	>20
202	61/37/2 IOA/VoAc/PSMac		1.02	30% OA	3.2
C14	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac		0.89	40% OA	>20
203	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac		0.89	なし	0.46
204	58/37/5 IOA/VoAc/PSMac		0.89	20% IPM	2.3
			0.89	30% IPM	17.7

10

20

30

40

表 6

実施例 番号	コポリマー		iv (dl/g)	軟化剤	J-値 ($\times 10^{-5}$ cm ² /dyne)
	タイプ				
205	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		0.89	40% IPM	>20
206	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		0.89	30% OA	1.1
207	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		0.89	40% OA	>20
C15	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		1.02	なし	0.44
208	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		1.02	20% IPM	3.9
209	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		1.02	30% IPM	11.2
210	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		1.02	40% IPM	>20
211	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		1.02	30% OA	1.6
212	58/37/5 IOA/VoAc/PSM _{ac}		1.02	40% OA	>20
C16	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAM _{ac}		0.815	なし	0.15
213	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAM _{ac}		0.815	30% OA	0.32
C17	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAM _{ac}		0.92	なし	0.16
214	53/37/10 IOA/VoAc/PMMAM _{ac}		0.92	30% OA	0.36
C18	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAM _{ac}		1.05	なし	0.4

10

20

30

40

表 6

実施例番号	コポリマー	iv (dl/g)	軟化剤	J-値 ($\times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dyne}$)
	タイプ			
215	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1.05	30% OA	0.67
216	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1.05	30% IPM	0.71
C19	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1.15	なし	0.37
217	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1.15	30% OA	0.7
218	58/37/5 IOA/VoAc/PMMAMac	1.15	30% IPM	0.8

実施例219

コポリマー（58 / 37 / 5 の IOA / VoAc / PSMac ; 84 / 16 の 酢酸エチル / トルエン 中で固形分 34% ; $iv = 0.89 \text{ dl/g}$ ）を 2 mil (51 μM) のポリエチレンテレフタレートフィルムの上に約 7 mil (178 μM) のウェット厚みでナイフコートした。このコート化フィルムを 160 ° F (71) で 20 分、次いで 210 ° F (99) で 10 分オープン乾燥した。0.044 g ずつの乾燥接着剤を含むパッチ (5 cm^2 の円) をこの接着剤コート化フィルムから切り取る。ニコチン (0.011 g) をマイクロピペットを用いて各パッチの中の接着剤の上に載せ、20 重量

10

20

30

40

50

%のニコチンを含む接着層を有するパッチを得た。この接着層にリリースライナー（SCOT CHPAK（商標）1022）をかぶせ、そして一夜平衡にしておいた。パッチからのニコチンの放出速度を以下の試験方法を利用して決定した。結果を以下の表7に示し、ここで各数値は3回の独立の測定の平均値である。

実施例220

実施例219の方法をiv = 1.02dl / g の58 / 37 / 5 のIOA / VoAc / PSMacを利用して繰り返した。パッチからのニコチンの放出速度を以下の試験方法を利用して測定した。結果を表7に示し、ここで各数値は3回の独立の測定の平均値である。

ニコチンのin vitro放出

本方法はニコチン経皮導入パッチのin vitro放出特性を評価するのに用いた溶解試験手順に関する。

この方法はHanson溶解装置を使用し、溶解媒質は32 に設定；パドルスピードは50rpmに設定；そしてサンプルからのパドル高は25mmに設定している。

各パッチ（5 cm²）を両面接着テープで独立のステンレススチールプレートに固定し、リリースライナーが上を向くようにしておいた（支持体は両面テープに直接接触している）。各溶解タンクに500mlの0.1Mのリン酸バッファー（pH6.0）を入れ、そしてバッファの温度を32 ± 0.5 に平衡化させた。

リリースライナーをパッチから外し、そして載っているパッチを溶解タンクの中に入れた。5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 240, 480及び720分目に、4 mlのサンプルを抜き取り、そして流路1 cmの光度計セルを用いて262nmの設定波長によりUV光度計を利用してニコチン含有量を分析した。結果を放出された累積%ニコチンとして報告する。

表 7

in vitro ニコチン放出

時間（分）	放出ニコチンの累積%	
	実施例 219	実施例 220
0	0	0
5	36.7	38.4
10	44.2	46.6
20	55.8	60.3
30	65.9	68.7
60	77.5	80.0
90	80.5	84.6
120	84.9	87.2
240	87.6	89.3
480	88.5	90.4
720	89.8	90.9

実施例221

実施例219の方法を利用して、25重量%のニコチンを含む接着層を有するパッチをiv = 0.92dl / g の53 / 37 / 10のIOA / VoAc / ELVACITE 1020コポリマーを用いて調製した。パッチの

接着層は多くの気泡を有していた。コンプライアンスは $1.5 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ と見いだされた（3回の独立の測定の平均値）。

実施例222

実施例219の方法を利用し、25重量%のニコチンを含む接着層を有するパッチを $iv = 1.15 \text{dl} / \text{g}$ の58 / 37 / 5のIOA / VoAc / ELVACITE 1020コポリマーを用いて調製した。コンプライアンスは $0.9 \times 10^{-5} \text{cm}^2 / \text{dyne}$ と見いだされた（3回の独立の測定の平均値）。

実施例223

プロピレングリコール（1.52 g）、メチルラウレート（2.54 g）、グリセリルモノラウレート（0.25 g）、N, N - ジメチルドデシルアミン - N - オキシド（0.15 g）、乾燥コポリマー（5.53 gの55 / 40 / 5のIOA / HEA / PMMAMac、乾燥前 $iv = 0.45 \text{dl} / \text{g}$ ）及び溶媒（15 gの95 / 5 w / wの酢酸エチル / イソプロパノール）を合わせ、そして混合して均質なコーティング配合物にした。この配合物をシリコンコート化ポリエステルリリースライナー（Daubert PESTER）の上に20mil（508 μM ）のウェット厚みでコートした。このコート化リリースライナーを43 で4分、85 で3分、次いで107 で2分オープン乾燥した。次いでこのコート化リリースライナーをきれいな2mil（51 μM ）のポリプロピレンフィルムのコロナ処理面に積層した。パッチ（円形、5 cm^2 ）を得られるラミネートから切り取った。一枚のパッチをヒト対象体の左前腕部に貼付した。第二のパッチを同じ対象体の右前腕部に貼付した。皮膚に付着しているパッチ表面の%を透明な支持体を通じる肉眼評価により概算した。結果を以下の表8に示す。

実施例224 - 261

実施例223の一般的方法を利用し、数枚のパッチを作り、そして皮膚に対する接着性を、皮膚への接着力に対するコポリマー組成、コポリマー内部粘度、ウェットコーティング厚み、軟化剤の組成及び軟化剤の量の効果を評価した。配合（量は重量%で表示）及び接着力の評価を以下の表8に示し、ここで数字がないときは接着力をその時点で評価しなかったことを示し、「OFF」はパッチが何もしないで落ちたことを示し、そして「R」はパッチが対象体により剥されたことを意味する。接着試験は全て同一の対象体で行い、そして何らかのことわりのない限り、パッチは左前腕部に貼付した。

10

20

表 8

実施例 番号	コポリマー	軟化剤	ウェットコーティング 厚み (mi/μM)	接着力 (%)				
				日 0	日 1	日 2	日 3	日 4
	タイプ	iv (dl/g)						
223 ¹	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	20/508	100		85	65	20
224 ^{1,2}	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	20/508	100		95	85	50
225 ¹	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	20/508	100		90	75	60
226 ^{1,2}	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	20/508	100		95	85	50
227 ¹	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	20/508	100		90	85	45

10

20

30

40

表 8

実施例番号	コポリマー		軟化剤	ウェットコーティング厚み (mil/ μ M)	接着力 (%)				
	タイプ	iv (dl/g)			日0	日1	日2	日3	日4
228 ^{1,2}	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	5.1 PG; 35.5 ML; 2.5 GML	20/508	100	90	75	25	
229 ¹	60/35/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.75	15.2 PG; 25.4 ML; 2.5 GML	20/508	100	95	65	OFF	
230 ^{1,2}	60/35/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.75	15.2 PG; 25.4 ML; 2.5 GML	20/508	100	100	98	60	
231 ¹	60/35/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.75	10.1 PG; 30.5 ML; 2.5 GML	20/508	100	95	85	10	
232 ^{1,2}	60/35/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.75	10.1 PG; 30.5 ML; 2.5 GML	20/508	100	100	100	-98	

10

20

30

40

表 8

実施例番号	コポリマー	軟化剤	ウェットコーティング厚み (mil/ μ M)	接着力 (%)				
				日0	日1	日2	日3	日4
	タイプ	iv (dl/g)						
233 ¹	60/35/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.75	20/508	100	95	10	R	
234 ^{1,2}	60/35/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.75	20/508	100	100	100	~95	R
235	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	15/381	100	95	80	60	50
236	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	15/381	100	85	70	65	OFF
237	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	15/381	100	50	OFF		
238	55/40/5 IOA/HEA/PMMA/Mac	0.45	15/381	100	90	65	OFF	
239 ¹	59/40/1 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.68	15/381	100	80	80	78	75

10

20

30

40

表 8

実施例 番号	コポリマー	軟化剤	ウェットコーティング 厚み (mil/ μ M)	接着力 (%)					
				日 0	日 1	日 2	日 3	日 4	
	タイプ	iv (dl/g)							
240 ¹	59/39/2 IOA/HEA/PMMA ^{Mac} *	0.63	15/381	100	95	~93	90	80	
241 ¹	58/39/3 IOA/HEA/PMMA ^{Mac} *	0.62	15/381	100	~92	~88	40	R	
242 ¹	58/38/4 IOA/HEA/PMMA ^{Mac} *	0.69	15/381	100	85	75	40	R	
243 ¹	59/40/1 IOA/HEA/PMMA ^{Mac} *	0.68	25/635	100	90	80	75	70	
244 ¹	59/39/2 IOA/HEA/PMMA ^{Mac} *	0.63	25/635	100	100	100	100	95	

10

20

30

40

表 8

実施例 番号	コポリマー	軟化剤	ウェットコーティング 厚み ($\text{ml}/\mu\text{M}$)	接着力 (%)					
				日 0	日 1	日 2	日 3	日 4	
	タイプ	iv (dl/g)							
245 ¹	58/39/3 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.62	25/635	100	100	90	~88	80	
246 ¹	58/38/4 IOA/HEA/PMMA/Mac*	0.69	25/635	100	~98	~96	95	60	
247 ¹	57/38/5 IOA/HEA/PS/Mac	0.55	15/381	80	65	65	OFF		
248 ¹	57/38/5 IOA/HEA/PS/Mac	0.32	15/381	95	85	80	75	R	
249	57/38/5 IOA/HEA/PS/Mac	0.55	15/381	100	85	70	60	R	
250	57/38/5 IOA/HEA/PS/Mac	0.55	15/381	95	70	20	OFF		
251	57/38/5 IOA/HEA/PS/Mac	0.55	15/381	95	75	55	50	R	

10

20

30

40

表 8

実施例 番号	コポリマー	軟化剤	ウエットコートイング 厚み (mil/ μ M)	接着力 (%)				
				日 0	日 1	日 2	日 3	日 4
261 ¹	タイプ 57/38/5 IOA/HEA/PSMac	iv (dl/g) 0.55 10.2 PG; 30.5 ML; 2.5 GML	20/508	100	80	80	OFF	OFF

*PMMAMac は ELVACITE 1020

¹ 配合物は 1.5% の DDA0 も含む

² 接着力試験を対象体の右腕で実施

10

20

30

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ガーブ, ジェイムス イー.
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7 (番地なし)
- (72)発明者 デュアン, ダニエル シー.
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7 (番地なし)
- (72)発明者 ムーア, シェリル エル.
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7 (番地なし)
- (72)発明者 キースター, ジャミーソン シー.
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボック
ス 3 3 4 2 7 (番地なし)

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特開昭61-281181(JP, A)
特開平4-178322(JP, A)
米国特許第3842059(US, A)
米国特許第3786116(US, A)
米国特許第4737559(US, A)
米国特許第4732808(US, A)
特表平4-507256(JP, A)
特開昭62-12725(JP, A)
特表平6-510279(JP, A)
特開平5-139962(JP, A)
特表平4-503357(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 70
A61K 47/00 - 32
C08F290/00 - 04
C08L 55/00