

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-509951

(P2007-509951A)

(43) 公表日 平成19年4月19日(2007.4.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 9/70 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/70 4 O 1	4 C O 7 6
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

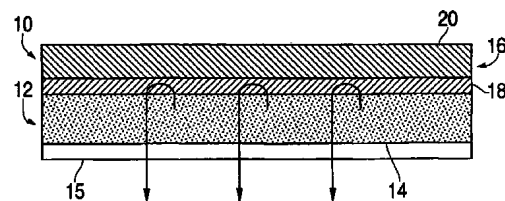
(21) 出願番号 特願2006-538197 (P2006-538197) (86) (22) 出願日 平成16年10月28日 (2004.10.28) (85) 翻訳文提出日 平成18年6月23日 (2006.6.23) (86) 国際出願番号 PCT/US2004/035556 (87) 国際公開番号 W02005/042055 (87) 国際公開日 平成17年5月12日 (2005.5.12) (31) 優先権主張番号 60/515,306 (32) 優先日 平成15年10月28日 (2003.10.28) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 500134562 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 サウスウエスト 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) 代理人 100082005 弁理士 熊倉 禎男 (74) 代理人 100084009 弁理士 小川 信夫 (74) 代理人 100084663 弁理士 稲田 篤 (74) 代理人 100093300 弁理士 浅井 賢治 最終頁に続く
--	---

(54) 【発明の名称】 経皮的なドラッグデリバリーシステムにおける医薬品の損失及び送達を制御するための組成物及び方法

## (57) 【要約】

経皮的なデリバリーシステムの支持体又は剥離層のいずれかに貼付される、医薬品を含まないポリマー及び/又は接着性被覆材に隣接する一以上のポリマー及び/又は接着性キャリアー層に含まれる一以上の活性剤を局所適用するための経皮的なデリバリーシステムが提供される。医薬品の負荷を最適化する一方、所望の接着性を皮膚又は粘膜に提供し、かつ医薬品の送達及び特性の調整も提供するように本経皮的送達デバイスを製造する。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

経皮的なドラッグデリバリー組成物であって、前記組成物が支持体層及び以下を含む組成物：

少なくとも一つの接着性被覆材層であって、前記少なくとも一つの接着性被覆材層の第一の表面が前記支持体層の一つの表面に貼り付けられているもの；

少なくとも一つのキャリアー組成物層であって、前記少なくとも一つのキャリアー組成物層の第一の表面が前記少なくとも一つの接着性被覆材層の第二の表面に貼り付けられているもの；及び

前記少なくとも一つのキャリアー組成物層の第二の表面に貼り付けられた除去可能な剥離層、ここで前記少なくとも一つのキャリアー組成物層が、前記少なくとも一つのキャリアー組成物層に取り込まれた一以上の治療有効量の医薬品を含む。

10

## 【請求項 2】

前記接着性被覆材層が少なくとも一つのアクリルベースポリマーを含む、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

## 【請求項 3】

前記キャリアー組成物層が少なくとも一つのアクリルベースポリマーを含む、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

## 【請求項 4】

請求項 3 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物であって、前記キャリアー組成物が、少なくとも一つのアクリルベースポリマーと以下から成る群より選択される少なくとも一つの第二のポリマーとのブレンドであるもの；

20

シリコンベースポリマー、ゴム類、ガム類、ポリイソブチレン類、ポリビニルエーテル類、ポリウレタン類、スチレンブロックコポリマー類、スチレン/ブタジエンポリマー類、ポリエーテルブロックアミドコポリマー類、エチレン/酢酸ビニルコポリマー類、酢酸ビニルベースの接着剤類及び生物接着剤類。

## 【請求項 5】

前記少なくとも一つの第二のポリマーが、シリコンベースポリマーを含む、請求項 4 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

## 【請求項 6】

該アクリルベースポリマーが、キャリアー組成物の合計乾燥質量の約 2 % から約 95 % 存在する、請求項 4 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

30

## 【請求項 7】

前記キャリアー組成物層が、キャリアー組成物の合計乾燥質量の約 2 % から約 95 % 存在するアクリルベースポリマーを含む、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

## 【請求項 8】

前記アクリルベースポリマーが、該キャリアー組成物層の合計乾燥質量の約 2 % から約 85 % 存在する、請求項 7 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

## 【請求項 9】

前記キャリアー組成物層が以下を含む、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物：

40

( i ) 第一の官能性及び第一の溶解度パラメーターを有する、第一のアクリルベースポリマー；及び、

( i i ) 第二の官能性及び第二の溶解度パラメーターを有する、第二のアクリルベースポリマー、ここで、該第一の及び第二の官能性が官能基の量及び種類において相違して、使用されかつ最終的な溶解度パラメーターを提供する割合で存在する、該第一の及び第二のアクリルベースポリマーの割合に比例する最終的な官能性を有するアクリルベースポリマーの組み合わせを提供する。

## 【請求項 10】

50

単独の第二のアクリルベースポリマーに基づく経皮的なドラッグデリバリー組成物における一以上の医薬品の流束よりも大きい流束を提供する量で第一のアクリルベースポリマーが存在する、請求項 9 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 11】

該ポリマーの合計乾燥質量に基づいて、第二のアクリルベースポリマーの量が 5 - 95 質量 % の範囲であり、第一のアクリルベースポリマーの量が 95 から 5 質量 % の範囲である、請求項 10 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 12】

該ポリマーの合計乾燥質量に基づいて、第二のアクリルベースポリマーの量が 20 - 75 質量 % の範囲であり、第一のアクリルベースポリマーの量が 75 から 20 質量 % の範囲である、請求項 11 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。 10

【請求項 13】

第一のアクリルベースポリマーが、実質的に官能基を有しておらず、かつ第二のアクリルベースポリマーが所定の官能基を有している、請求項 9 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 14】

第二のアクリルベースポリマーが、カルボキシル及び / 又はヒドロキシ官能基を有する、請求項 13 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 15】

単独の第一のアクリルベースポリマーに基づく経皮的なドラッグデリバリー組成物よりも大きく増加した飽和濃度を提供する量で該第二のアクリルベースポリマーが存在する、請求項 13 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。 20

【請求項 16】

第二のアクリルベースポリマーの乾燥質量に基づいて 0 . 1 から 20 質量 % の量で第二のアクリルベースポリマーに取り込まれる官能基を含むモノマー単位によって該官能基が提供される、請求項 9 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 17】

該官能性モノマーが、第二のアクリルベースポリマーの乾燥質量に基づいて、0 . 1 から 8 質量 % の量で、第二のアクリルベースポリマーに取り込まれる、請求項 16 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。 30

【請求項 18】

該少なくとも二つのポリマーが、実質的に該第一と第二のアクリルベースポリマーのみを含む、請求項 9 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 19】

第二のアクリルベースポリマーが、カルボキシル官能基を含む、請求項 9 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 20】

該カルボキシル官能性アクリルベースポリマーが、0 . 1 から 10 質量 % のカルボキシル官能性モノマー単位を含む、請求項 19 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。 40

【請求項 21】

カルボキシル官能性アクリルベースポリマーが、架橋した酢酸ビニルアクリルベースポリマーである、請求項 20 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 22】

前記接着性被覆材層が以下を含む、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物：

( i ) 第一の官能性を有する第一のアクリルベースポリマー；

( i i ) 第二の官能性を有する第二のアクリルベースポリマー、ここで該第一の及び第二の官能性が官能基の種類及び量において異なって、使用する該第一の及び第二のアクリルベースポリマーの割合に比例した最終的な官能性を有する、アクリルベースポリマーの組 50

み合わせを提供する。

【請求項 2 3】

該ポリマーの合計乾燥質量に基づいて、該第二のアクリルベースポリマーの量が 5 - 95 質量 % の範囲であり、かつ第一のアクリルベースポリマーの量が 95 から 5 質量 % の範囲である、請求項 2 2 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 2 4】

該ポリマーの合計乾燥質量に基づいて、該第二のアクリルベースポリマーの量が 20 - 75 質量 % の範囲であり、かつ該第一のアクリルベースポリマーの量が 75 から 20 質量 % の範囲である、請求項 2 2 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 2 5】

該第一のアクリルベースポリマーが実質的に官能基を有しておらず、かつ該第二のアクリルベースポリマーが所定の官能基を有する、請求項 2 2 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 2 6】

第二のアクリルベースポリマーがカルボキシル及び / 又はヒドロキシ官能基を有する、請求項 2 5 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 2 7】

該第二のアクリルベースポリマーの乾燥質量に基づいて 0 . 1 から 20 質量 % の量で該第二のアクリルベースポリマーに取り込まれる官能基を含むモノマー単位によって該官能基が提供される、請求項 2 2 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 2 8】

該官能性のモノマーが、該第二のアクリルベースポリマーの乾燥質量に基づいて 0 . 1 から 8 質量 % の量で該第二のアクリルベースポリマーに取り込まれる、請求項 2 7 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 2 9】

該少なくとも二つのポリマーが、実質的に該第一の及び第二のアクリルベースポリマーのみを含む、請求項 2 2 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 3 0】

該第二のアクリルベースポリマーがカルボキシル官能基を含む、請求項 2 2 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 3 1】

該カルボキシル官能性アクリルベースポリマーが 0 . 1 から 10 質量 % のカルボキシル官能性モノマー単位を含む、請求項 3 0 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 3 2】

該カルボキシル官能性アクリルベースポリマーが架橋した酢酸ビニルアクリルベースポリマーである、請求項 3 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 3 3】

前記接着性被覆材層が、以下のブレンドを含む、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物：

( i ) アクリルベースポリマー；及び

( i i ) 以下から成る群より選択される少なくとも一つの第二のポリマー：シリコーンベースポリマー、ゴム類、ガム類、ポリイソブチレン類、ポリビニルエーテル類、ポリウレタン類、スチレンブロックコポリマー類、スチレン / ブタジエンポリマー類、ポリエーテルブロックアミドコポリマー類、エチレン / 酢酸ビニルコポリマー類、酢酸ビニルベースの接着剤類及び生物接着剤類。

【請求項 3 4】

前記第二のポリマーが、シリコーンベースポリマーを含む、請求項 3 3 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 3 5】

前記接着性被覆材層が約 2 . 5 から約 15 mg / cm<sup>2</sup> の被覆質量を有する、請求項 1

10

20

30

40

50

に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 36】

前記接着性被覆材層が、約 2.5 から約 7.5 mg / cm<sup>2</sup> の被覆質量を有する、請求項 35 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 37】

前記接着性被覆材層が、約 5 mg / cm<sup>2</sup> の被覆質量を有する、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物。

【請求項 38】

請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物であって、前記接着性被覆材が少なくとも一つのアクリルベースポリマーを含み、かつ前記アクリルベースポリマーが、少なくとも 50 質量 % のアクリレート又はアルキルアクリレートモノマー、0 から 20 % のアクリレートと共重合可能な官能性モノマー、及び 0 から 40 % の他のモノマーで構成されるもの。

10

【請求項 39】

請求項 38 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物であって、前記アクリレート又はアルキルアクリレートモノマーが、アクリル酸、メタクリル酸、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、2 - エチルブチルアクリレート、2 - エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2 - エチルヘキシルアクリレート、2 - エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート及びトリデシルメタクリレートを含むもの。

20

【請求項 40】

請求項 39 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物であって、前記官能性モノマーが、メタクリル酸、マレイン酸、無水マレイン酸、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、tert - ブチルアミノエチルアクリレート、tert - ブチルアミノエチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びメトキシエチルメタクリレートから成る群より選択されるモノマーであるもの。

30

【請求項 41】

以下の工程を含む、請求項 1 に記載する経皮的なドラッグデリバリー組成物の製造方法：

適切な量のポリマー、接着剤、溶媒、共溶媒、促進剤、添加剤及び / 又は賦形剤を容器中で完全かつ均一に共に混合して、前記接着性被覆材層を形成する工程；

前記接着性被覆剤層を支持体フィルム上にキャストイングし、前記キャストイングした接着剤層を高温にさらして揮発性処理溶媒を除去する工程；

前記接着性被覆材を、支持体フィルムと反対の表面に貼り付けされる第一の剥離層上にラミネートする工程；

適切な量の医薬品、ポリマー、接着剤、溶媒、共溶媒、促進剤、添加剤及び / 又は賦形剤を容器中で完全かつ均一に共に混合して、該キャリアー組成物層を形成する工程；

40

前記キャリアー組成物を第二の剥離層にキャストイングする工程；

前記第一の剥離層を取り除き、前記接着性被覆材層を前記キャリアー組成物層に貼り付ける工程。

【請求項 42】

前記キャリアー組成物を高温にさらして、前記第二の剥離層にキャストイングされた後に揮発性の処理溶媒を除去する、請求項 41 に記載する方法。

【請求項 43】

以下を含む、皮膚のドラッグデリバリー組成物からの医薬品の流束を制御する方法：

(a) 以下を含む組成物の提供：

50

( i ) 支持体層；

( i i ) 少なくとも一つの接着性被覆材層の第一の表面が前記支持体層の一表面に貼り付けられている、少なくとも一つの接着性被覆材層；

( i i i ) 前記少なくとも一つのキャリアー組成物層の第一の面が前記少なくとも一つの接着性被覆材層の第二の表面に貼り付けられている、少なくとも一つのキャリアー組成物層；及び

( i v ) 前記少なくとも一つのキャリアー組成物層の第二の表面に貼り付けられた剥離層、ここで、前記少なくとも一つのキャリアー組成物層が、少なくとも一つのキャリアー組成物層に取り込まれる治療的に効果のある量の一以上の医薬品を含む；

( b ) 前記接着性被覆材層の被覆量、モノマー組成又は官能性を変更することによる前記接着性被覆材層の選択的な調整。 10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

( 技術分野 )

本発明は、一般的には、経皮的なドラッグデリバリーシステム、より詳細には、医薬品として受容できる接着性のマトリックス組成物に関する。本発明は、加えて、該経皮的なドラッグデリバリーシステムにおいて医薬品の浸透、送達速度及び特性を選択的に調整することが可能な、経皮的なドラッグデリバリーシステムに関する。

本発明は、経皮的なデリバリーシステム、それらの製造方法及びそれらの使用方法に関する。特に、本発明は、経皮的なシステムの支持体又は剥離層のいずれか一方に貼付される、医薬品を含まないポリマー及び/又は接着性の被覆材に隣接した、一以上のポリマー及び/又は接着性のキャリアー層に含まれる一以上の活性剤を局所貼付するための経皮的なドラッグデリバリーシステムに向けられている。接着剤を被覆した支持体又は剥離層を、ポリマー及び/又は接着性の医薬品キャリアー層とは別々に加工処理又は製造して、医薬品又はその他のシステム成分の損失を防ぐか又は最小化し、局所貼付の前に結合する。医薬品の送達速度及び特性を、本経皮的なシステムにおける活性剤の特性に関して、ポリマー及び/又は接着剤自体の特性、又はシステムの製造方法を調整することによってさらに制御できる。 20

【 0 0 0 2 】

( 本発明の背景 )

活性剤の治療上効果のある量を投与する手段として、経皮的なドラッグデリバリーシステムを使用することが従来技術において公知である。経皮的な手段又はシステムは、多数の異なる方法で分類され得るが、これらは通常経皮的なパッチといわれており、通常ポリマー及び/又は感圧接着剤処方であるキャリアーに、活性剤を取り込んでいる。

多数の要因が該医薬品の送達手段の設計及び性能に影響を及ぼし、該要因としては、例えば個々の医薬品自体、該システムの成分自体の物理学的/化学的特性及び組み合わせられる他のシステム成分に対する該成分の作用/挙動、製造中及びその後の保管中における外部/環境の条件、投与する局所的な個所の特性、望まれる医薬品の送達速度及び開始、医薬品送達の特性、及び意図する送達の期間である。費用、外観、大きさ及び製造のしやすさも、重要な考慮すべき点である。意図する治療又は処置に従って、治療に有効な量の医薬品を送達する能力が目標である。 40

【 0 0 0 3 】

最も単純な設計は、医薬品が感圧接着性のキャリアー層に取り込まれたものであり、その各面はポリマーフィルム/層に貼付され、その一つは支持体としての役割を果たし(キャリアー層を固定し、使用している間に環境の影響が内部に入ること及びシステムの成分が外に出ることを制御する)、他の一つは除去可能な剥離層としての役割を果たす(使用する前のキャリアー層を保護するが、該キャリアー層の局所貼付において除去される)。しかしながら、全ての設計及び性能の要因に取り組み、かつ目標に到達することを考慮する場合、このシステム単独では最良の方法を提供することは必ずしもできない。 50

## 【 0 0 0 4 】

この点において、医薬品の送達速度は、キャリアー組成物への該医薬品の飽和の程度及び溶解性に影響される。活性剤自体又は治療上有効であるために必要とされる投与量によって、単一の接着性キャリアー又はマトリックス組成物に取り込まれる必要のある医薬品の量（すなわち医薬品の負荷）は悪影響を与えるか、又は該キャリアー若しくはマトリックスによって悪影響を受ける可能性がある。

## 【 0 0 0 5 】

医薬品キャリアー組成物は典型的には、一以上の処理溶媒、通常は有機溶媒を必要とし、該溶媒は、活性剤を取り込み、及び／又はポリマー／接着性キャリアーを支持体又は剥離層に対してより容易に被覆させることを可能とする。該溶媒の除去は残存溶媒量に伴う問題、例えば貼付の局所個所における刺激、医薬品の分解、医薬品の不安定性、該システムの使用者への結合に影響を与える接着性又は粘着性の低下、及び要求される送達量又は送達速度の減少を避けるために要求される。溶媒の除去には、キャリアー組成物に対して高温を適用して該溶媒を蒸発させることが必要である。しかし同時に、高温の使用による溶媒の除去は、他の望ましい成分、例えば活性剤や医薬品浸透促進剤をも除去又は蒸発させる可能性がある。これらの成分同士及びこれらの成分と他のキャリアー成分との相互作用により、該相互作用がなければこれらの成分が揮発化する温度より低い温度においてさえ、これらの成分の損失が生じる可能性がある（相対揮発性又は相対反応性）。

規制物質である医薬品（食品医薬品局（FDA）が製造工程に厳密な規定を要求するもの）及び／又は相対的に低沸点又は低融点を有する医薬品、例えば低分子量の医薬品及び遊離塩基の形態にある医薬品にとっては、このことが特に問題となる。

## 【 0 0 0 6 】

低分子量の医薬品、特に室温又は室温近傍で液体である医薬品が、しばしば出会うほかの問題は、該医薬品が経皮的なドラッグデリバリーシステムにおけるキャリアーポリマーにおいて有する可塑化効果である。すなわち、該組成物が“ひよる長く又はねばねばした状態”（“leggy or gummy”）となる結果、接着性及び／又は粘着性が大きく減少し、その結果使用者の皮膚又は粘膜に貼り付けることが不適切となる。低濃度の医薬品を使用する場合には、キャリアーの接着性又は粘着性への有害な影響が減少する可能性がある一方、低い濃度は結果として許容できる送達速度の達成を困難とし、該医薬品が処理の間に消失する可能性がある。同様に、キャリアー組成物の表面積又は膜厚の増加によるポリマー濃度の増加は、多種類の医薬品の放出速度の有効な制御における柔軟性を低下させる。従って、医薬品を含有する層において接着性の維持を可能とする一方、送達速度とシステムの特性の望ましい制御を提供する経皮的デリバリーシステムを提供することには価値がある。

室温又は室温近傍で液状である低分子量の医薬品を、接着性キャリアー層組成物において配合することは特に困難であり、その理由は、該医薬品が皮膚又は粘膜に対してより直ちに、より容易に浸透するためである。そのようなシステムは、他の設計及び作動要因並びに考慮事項と妥協せずに、送達の開始（すなわち、減速又は遅延）及び／又は送達期間の延長のための送達の維持を制御するために適切に最適化することがかなり困難である。

## 【 0 0 0 7 】

室温又は室温近傍で液状であり、特に好ましい低分子量の医薬品である遊離塩基形のd-アンフェタミンに関して、処理溶媒を用いて製造する際に、多様な関心事項が生じる。該医薬品は室温で揮発性である。該医薬品は、ある種の溶媒、特に酢酸エチルの存在下において分解する。該医薬品は、大気中に普通に存在する二酸化炭素の存在下において、カーボネート形に分解する。その結果、処理溶媒を使用した経皮的システムの製造及び該医薬品の効果的な送達は、さらに問題が多くなる。

加えて、アクリル性の感圧接着性ポリマーをベースとした経皮的キャリアー組成物は、しばしば、多数の医薬品を溶解し又は取り込むことが可能である性質のために好んで選択される。適切な耐性及び組成物からの医薬品の放出を提供するために、アクリルベース感圧接着剤は、典型的には官能性モノマーと重合させて、アクリルベースの接着剤に官能基

10

20

30

40

50

を提供する。官能基を有する該アクリルベースポリマーを使用することにより起こる問題は、一般的には医薬品の高い溶解性により、一般的には大量の医薬品が、該組成物に組み込まれてそれを飽和させ、かつ使用者の皮膚へ適切な該薬品の放出を提供しなければならないことである。低分子量の医薬品又は規制された物質と共に使用する場合には、製造工程における医薬品の損失が重大な問題となり得る。

#### 【0008】

速度制御膜及び／又は複層膜の活用、及び溶媒を用いることなく熱可塑性型のキャリアー組成物に医薬品を溶解又は懸濁させる多くの試みがなされてきた。これらドラッグデリバリー手段は、一般的に種々の医薬品の放出速度を効果的に制御することにおいて十分な柔軟性を有するものではなく、このことがさらに該手段の治療への適用を厳しく制限し、製造も高価であり、かつ厄介である。その上、多数の接着層を、他の層又は膜同士を貼り付け、かつ／又は該層又は膜を局所適用の箇所に貼り付けるためにしばしば必要とする。

10

従って、浸透速度及び特性が容易に調製できる一方、単純かつコスト効果のある方法にて形成された活性剤含有キャリアー組成物を提供する、多くの型の医薬品に使用されるシステムを提供することが望ましい。該キャリアー組成物に医薬品を添加した後に、高温加熱又は乾燥を必要とする製造方法において遭遇する、医薬品の損失を避けることがさらに有利となり得る。

#### 【0009】

(本発明の概要)

前述の記載に基づく、本発明の目的は、従来の経皮的システムの制限を克服すること、及び、医薬品浸透並びに送達速度及び特性の選択的調整を可能とする経皮的なドラッグデリバリーシステムを提供することである。

20

他の目的は、該システムは製造が簡単かつ安価であると同時に、組成物中の医薬品及び／又は他の揮発性成分の損失を阻止又は最小化する経皮的なシステムを提供することである。本発明は、医薬品の負荷を最適化する一方、所望の接着性を皮膚又は粘膜に付与しかつ医薬品の送達及び特性の調整を行うように製造された、経皮システムの支持体又は剥離層のいずれか一方に貼付される、医薬品を含まないポリマー及び／又は接着性被覆材に近接した一以上のポリマー及び／又は接着性のキャリアー層に含まれた一以上の活性剤を局所適用するための経皮的なドラッグデリバリーシステムを提供する。

#### 【0010】

30

本発明はさらに、医薬品を含まないポリマー及び／又は接着性被覆材を含む支持体複合体を含む経皮的なデリバリーシステムに向けられており、該複合体は低沸点又は揮発性成分、例えば浸透促進剤を含むことができ、医薬品不浸透性の層に貼り付けられ又は利用される。感圧接着性の組成物を含み、医薬品が取り込まれた活性剤キャリアー層は、支持体複合体に貼り付けられる。ポリマーの被覆材は、該システムからの活性剤の浸透速度、開始及び特性の制御を提供するように設計される。該活性剤 - キャリアー組成物は、一以上の層を含んでもよい。該活性剤 - キャリアー組成物は、皮膚にシステムを適用するための感圧接着性組成物として使用するために、少なくとも一つのアクリルベースポリマーと少なくとも一つのシリコンベースポリマーのブレンド、又はアクリルベースポリマーのブレンドから形成された少なくとも一つの層を含んでもよい。医薬品を含んでいないアクリルベースポリマー又は他のポリマー被覆材は、医薬品組成物層と相互作用するように設計されている。

40

#### 【0011】

本発明は、(a) 接着剤の固形分含有量、(b) 処理溶媒の量、(c) 相対的に揮発性若しくは反応性の医薬品又は親水性の医薬品が取り込まれ、揮発性又は反応性の促進剤と共に使用される経皮システムにおいて使用される、促進剤の量及び型を制御することによって調製された経皮的な送達システムの製造方法及び組成物に向けられている。

#### 【0012】

本発明は、経皮的な送達システムに含まれる少なくとも一つの活性剤の、医薬品送達速度、開始及び特性を制御する方法及び組成物に向けられており、これは医薬品を含まない

50

アクリルベースポリマー及び／又は接着性被覆材を使用することを含み、該被覆材の一方の面は、経皮的なシステムの支持体又は剥離層のいずれか一方に貼付され、他方の表面は医薬品含有キャリアー組成物層に貼り付けられ、この場合、医薬品の送達速度、送達の開始（遅延時間）及び送達の特性は、以下の一以上の処理によって選択的に調整される：

（a）該システムの支持体又は剥離層に貼付される、アクリルベースポリマー及び／又は接着性被覆材の  $1\text{ cm}^2$  あたりの被覆量又は膜厚を増加又は減少させる処理、（b）アクリルベースポリマー及び／又は接着性被覆材の部分又は官能性を操作する処理、及び（c）モノマー組成及び／又はアクリルベースポリマー及び／又は接着性被覆材の比率を操作する処理。使用者の皮膚又は粘膜への接着領域として使用する場合には、医薬品を含有していない被覆材又はキャリアー組成物のいずれかが、感圧接着性である必要がある。医薬品キャリアー組成物は、以下を含むことができる：（a）一以上の官能性を有する一以上のアクリルベースポリマー、又は（b）一以上のシラノール含有物（キャッピング）及び／又はポリマー割合に対する樹脂を含有するシリコンベースポリマー、前記含有物及び樹脂は単独でも組み合わせてもよく、所望の医薬品の溶解度を提供するための割合で存在する。さらに医薬品の送達、開始及び特性の操作は、医薬品を負荷したキャリアー中の医薬品濃度を変更することにより達成することができる。

本発明をよりよく理解するために、他のさらなる本発明の目的と共に、貼付した図面と併せて以下の説明が参照され、本発明の範囲は、貼付した特許請求の範囲中で示される。

#### 【0013】

（好ましい態様の詳細な説明）

以下の説明には、本発明の態様が記載され、これらの態様の説明において以下の用語が使用されている：

“局所的”又は“局所的に”という用語は、本明細書において普通の意味で用いられ、皮膚、歯、爪、粘膜を含むほ乳類において、解剖学的な箇所又は表面領域に直接接触することを意味する。

“粘膜”という用語は、本明細書においては、ほ乳類における湿った解剖学的な膜又は表面、例えば口、口腔、膣、直腸、鼻又は眼の表面を意味する。同様に、“皮膚”は粘膜を含む意味であり、さらには口、口腔、鼻、直腸及び膣粘膜を含む。

“経皮的な”という用語は、組織、例えば皮膚又は粘膜に直接接触する手段による、医薬品の送達、投与又は適用を意味する。該送達、投与又は適用は、皮膚を経由しての、経皮的、経粘膜的、口腔として知られている。

#### 【0014】

本明細書で使用される、“ブレンド”及び“混合”の用語は、本明細書においては、ポリマーマトリックスにおける異なるポリマー間で、全く、又は実質的に全く化学反応又は架橋（単純な水素結合を除く）がないことを意味する。しかしながら、本発明の範囲において、単一のポリマー成分間での架橋は、十分に考慮される。

#### 【0015】

用語“接着剤”は粘着性付与剤、可塑剤、架橋剤又は他の添加剤との混合による接着剤としての機能により、又はそれ自体で意図した局所の適用箇所において表面への結合が可能である無機又は有機、天然又は合成の物質を意味する。最も好ましい態様において、本発明のキャリアーは、“感圧接着剤”であり、該接着剤は、大半の基体に対してわずかな圧力の適用で即時に接着しかつ永久的に粘着性を維持する粘弾性物質を意味する。仮に、ポリマー又は皮膚組成物が、感圧接着剤の接着性を自体で有し、又は粘着性付与剤、可塑剤、架橋剤又は他の添加剤との混合剤による感圧接着剤としての機能の接着性を有している場合は、該ポリマー又は皮膚組成物は、本明細書で使用する用語の意味で感圧接着剤である。

#### 【0016】

本明細書で使用するような、“二以上のポリマーのポリマー組成物”は、少なくとも二つのポリマーの物理的混合物、及び三つ以上のポリマーを含有できる物理的混合物と定義する。二以上のポリマーは、本明細書で説明するアクリルベースポリマーを含むことがで

10

20

30

40

50

き、かつ以下でより十分に述べる他のポリマーを任意に含むことができる。

用語“アクリルベース”ポリマーは、すべてのポリアクリレート、ポリアクリル、アクリレートポリマー及びアクリルポリマーとして定義される。アクリルベースポリマーは、種々のアクリル酸又はアクリル酸エステルのホモポリマー、コポリマー、ターポリマー等のいずれであってもよい。本発明の実施において有用なアクリルベースポリマーは、一以上のアクリル酸モノマーと他の共重合可能なモノマーとのポリマーである。アクリルベースポリマーは、アルキルアクリレート及び／又はメタクリレート及び／又は共重合可能な第二のモノマーのコポリマーを含む。以下でより十分に説明する官能基を有するアクリルベースポリマーを、官能性モノマーと共重合する。

【0017】

10

本明細書で用いる“官能性”は、特定のアクリルベースポリマーが有する官能基の型及び量として広く定義される。この定義は、全く又は実質的に全く官能基を有しないアクリルベースポリマーを含む。

本明細書で用いる“官能性モノマー又は官能基”とは、アクリルベースポリマーを直接変性するか、又はさらなる反応のための個所を提供する反応性化学基を有するアクリルベースポリマー中のモノマー単位である。官能基の例は、カルボキシル基、エポキシ基及びヒドロキシ基を含む。

本明細書で用いる“非官能性のアクリルベースポリマー”は、アクリルの中に官能性反応基部分が全く又は実質的に全く存在していないアクリルベースポリマーであると定義する。これらは通常、酢酸ビニルのような官能基を有していない他のモノマーと共重合可能なアクリル酸エステルである。

20

【0018】

本明細書において使用する、“キャリアー”の用語は、経皮的なドラッグデリバリー投与に適している材料として先行技術において知られているいずれの非水性の材料をも意味し、活性剤を、組成物の他の成分と組み合わせて、又は混合して可溶化できるいずれのポリマー材料も含む。該ポリマー材料は、好ましくは接着剤、特に感圧接着剤を含む。キャリアー材料は、典型的には、全キャリアー組成物の乾燥質量に基づいて、約40質量%から約90質量%、好ましくは、約50質量%から約80質量%の量で使用される。

【0019】

“キャリアー組成物”の用語は、促進剤、溶媒、共溶媒、及び経皮的なドラッグデリバリーを促進するために有用な他の型の添加剤を意味する。

30

本発明のキャリアー組成物は、一以上の非水性溶媒及び／又は共溶媒を含んでいてもよい。該溶媒及び／又は共溶媒は、先行技術において知られているものであり、非毒性で、薬剤として許容される物質であり、好ましくは非水性の液体であり、接着性に対して、又は、使用濃度における活性剤の溶解性に実質的に悪影響を及ぼすことがないものである。該溶媒及び／又は共溶媒は、活性剤又はキャリアー材料のためのもの、又はその両方のためのものであり得る。

【0020】

適切な溶媒は揮発性の処理液体、例えばアルコール類（例えばメチル、エチル、イソプロピルアルコール及び塩化メチレン）；ケトン類（例えばアセトン）；ベンゼン誘導体のような芳香族炭化水素類（例えばキシレン及びトルエン）；低分子量のアルカン類及びシクロアルカン類（例えばヘキサン、ヘプタン及びシクロヘキサン）；及びアルカン酸エステル類（例えば酢酸エチル、酢酸-n-プロピル、酢酸イソブチル、酢酸-n-ブチル、イソブチルイソブチレート、酢酸ヘキシル、酢酸-2-エチルヘキシル、又は酢酸ブチル）；及び前記の組み合わせ及び混合物を含む。その他適した共溶媒は多価アルコールを含み、該多価アルコールは、グリコール類、トリオール類及びポリオール類、例えばエチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリメチレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ヘキシレングリコール、ポリオキシエチレン、グリセリン、トリメチルプロパン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン等を含む。代替のものとして、共溶媒は、グリコールエーテル、例

40

50

例えばエチレングリコールモノエチルエーテル、グリコールエステル類、グリコールエーテルエステル類、例えばエチレングリコールモノエチルエーテルアセテート及びエチレングリコールジアセテート；飽和及び不飽和脂肪酸類、鉱油、シリコーン液、レシチン、レチノール誘導体類等、脂肪酸のエーテル類、エステル類、アルコール類を含む。後でさらに詳細に説明するように、本発明に従って使用する溶媒又は共溶媒は、望ましくは蒸発のために過度の温度を必要としない揮発性の低い溶媒である。

#### 【0021】

“可溶化した”の用語は、キャリアー組成物において、活性剤の結晶、分子又はイオンレベルにおける密接な分散又は溶解が存在して、該活性剤の結晶が倍率25倍の顕微鏡を使用しても検出できないことを意味する。このように、本発明の組成物中においては、活性剤は“非結晶”型であると考えられる。

10

#### 【0022】

本明細書において使用する“流束”とは、皮膚を通した医薬品の経皮的な吸収と定義し、フィックの拡散第一法則によって説明される。；

$$J = -D \left( \frac{dC}{dx} \right)$$

ここで、Jは流束 ( $\text{g} / \text{cm}^2 / \text{sec}$ )、Dは皮膚を通過する医薬品の拡散係数 ( $\text{cm}^2 / \text{sec}$ ) 及び  $dC / dx$  は、皮膚又は粘膜を横切る活性剤の濃度勾配である。

#### 【0023】

20

本明細書で使用する、“治療的に効果のある”とは、意図した使用の期間に渡って局所的に適用した場合に、局所的又は全身的な作用又は効果を得る、例えば疾病又は状態を予防し、治癒し、診断し、緩和し又は処置するのに十分な活性剤の量を意味する。必要とする量は、文献において知られているか、又は、本技術で知られている方法によって決定することができるが、典型的な範囲としては成人、又は約75kgの体重のほ乳類に対して、24時間当たり、約0.1mgから約20,000mg、好ましくは、約0.1mgから約1,000mg、最も好ましくは約0.1から約500mgである。

#### 【0024】

“約”の用語、及び約という用語の限定の有無にかかわらず一般的に範囲を用いる場合は、包含される数値は本明細書に記載された厳密な数値に限定されることがなく、かつ本発明の範囲を逸脱することなく、実質的に記載された範囲内である範囲を意味する。

30

“使用者”又は“患者”という用語は、温血性哺乳動物、好ましくは人間を意味する。

特に定義しない限りは、本明細書で使用するすべての技術的及び科学的用語は、本発明の属する技術の分野における当業者によって、普通に理解されるものと同じ意味を有する。たとえこれら本明細書に記載した方法及び材料と同様又は同等のものが、本発明の試験のための実施で用いることができるとしても、好ましい材料及び方法は本明細書で述べられているものである。

#### 【0025】

本発明の最も望ましい態様である図1を参照すると、経皮的なドラッグデリバリーシステム10は、活性剤を取り込んだキャリアー組成物層12を含んでいる。接着性キャリアー層12の表面14は剥離層15に貼付されていて、使用前のキャリアー層を保護しているが、使用者の皮膚又は粘膜にキャリアー層を局所貼付する際に取り除かれる。医薬品を含有していないポリマー及び/又は接着性被覆材18は、その一方の表面に支持体20が貼付されており、他方の表面には、キャリアー層12が貼付されている。支持体複合体16は、支持体20に貼付された被覆材18を含んでおり、これについては後で説明するように、剥離層15を貼付したキャリアー層12とは別に調製又は加工処理される。

40

#### 【0026】

キャリアー組成物層12は、医薬品キャリアー組成物を調製するために従来技術で一般に知られているいずれのポリマー又は接着剤をも含むことができ、かつ溶媒ベースの接着剤、ホットメルト接着剤及びグラフト接着剤を含む経皮的なシステムにおいて使用するこ

50

とが知られている、又は適している無毒性の天然又は合成のポリマーのすべてを単独で、混合物又はブレンドの形態で含むことができる。例は、アクリルベース、シリコンベース、ゴム類、ガム類、ポリイソブチレン類、ポリビニルエーテル類、ポリウレタン類、スチレンブロックコポリマー類、スチレン/ブタジエンポリマー類、ポリエーテルブロックアミドコポリマー類、エチレン/酢酸ビニルコポリマー類及び酢酸ビニルベースの接着剤及び米国特許第6,562,363号に記載されている生物接着剤を含み、該文献はそれに言及することにより全体として明らかに取り込まれる。

#### 【0027】

“シリコンベース”ポリマーという用語は、シロキサン、ポリシロキサン、本明細書で使用されかつ本技術分野で知られているシリコン類の用語と置き換え可能に使用されることを意味している。シリコンベースポリマーはまた適切な有機溶媒における縮合反応を経て、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と架橋させて三次元シロキサン構造を形成することによって調製されたポリシロキサン接着剤を有する感圧接着剤であってもよい。樹脂のエラストマーに対する比率は、重大な要因であり、該比率をポリシロキサン接着剤の物理的性質を変更するために調整し得る。Sobieski, et al., “Silicone Pressure Sensitive Adhesives,” Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology. 第二版., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)。本発明の実施に有用な、シリコン感圧接着剤のさらなる詳細及び例は、以下の米国特許：4,591,622；4,584,355；4,585,836及び4,655,767に記載されており、これらの全体に言及することによってこれらの全てが明白に取り込まれる。適切なシリコン感圧接着剤は、商業上入手でき、ダウコーニング株式会社 (Medical Products, Midland, Michigan) が BIO-PSA (登録商標) の商標で販売するシリコン接着剤が含まれる (例えば - 2685、- 3027、- 3122、- 4101、- 4102、- 4203、- 4301、- 4302、- 4303、- 4401、- 4403、- 4501、- 4503、- 4602、- 4603 及び - 4919)。樹脂含量の高いキャッピングされたシリコンが好ましい。

10

20

#### 【0028】

本発明の好ましい態様の実施において、アクリルベースポリマーは、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でもあり得る。該好ましい態様において、アクリルベースポリマーは、キャリア組成物の全体の乾燥質量に対して、約2%から95質量%、好ましくは約2%から約90%、より好ましくは約2%から約85%を構成し、該アクリルベースポリマーの量は、使用する医薬品の型及び量に依存する。

30

本発明で使用可能なアクリルベースポリマーは、一以上のアクリル酸モノマーと他の共重合可能なモノマーとのポリマーである。該アクリレートポリマーは、さらにアルキルアルキレート及び/又はメタクリレート及び/又は共重合可能な第二のモノマー若しくは官能基を有するモノマーのコポリマーを含む。添加した各型のモノマーの量を変えることにより、得られたアクリレートポリマーの粘着性能を、本技術で知られているように変化させることができる。一般的にアクリレートポリマーは、少なくとも50質量%のアクリレート又はアルキルアクリレートモノマー、0から20%のアクリレートと共重合可能な官能性モノマー、及び0から40%の他のモノマーから構成されている。

40

#### 【0029】

使用可能なアクリレートモノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、2-エチルブチルアクリレート、2-エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート及びトリデシルメタクリレートを含む。

50

## 【0030】

官能性モノマーであって、上記アルキルアクリレート又はアルキルメタクリレートと共重合可能なものは、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、無水マレイン酸、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、tert-ブチルアミノエチルアクリレート、tert-ブチルアミノエチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート及びメトキシエチルメタクリレートを含む。

## 【0031】

適切なアクリルベースポリマーは商業上入手可能な感圧接着剤であってよく、これはナショナルスターチアンドケミカル社(Bridgewater, NJ)がDuro-Tak(登録商標)の商標で販売しているアクリルベースの接着剤(例えば87-2287, -4098, -2852, -2196, -2296, -2194, -2516, -2070, -2353, -2154, -2510, -9085及び-9088)を含む。他の適切なアクリルベースの接着剤は、シェネクタディインターナショナル社(Schenectady International, Inc.)(Schenectady, N.Y.)が販売するHRJ4483, 10127及び11588、並びにモンサント(Monsanto)(St. Louis, Mo)がGelva(登録商標)の商標で販売するマルチポリマーソリューション(Multipolymer Solution)(例えば2480, 788, 737, 263, 1430, 1753, 1151, 2450, 2495, 3067, 3071, 3087及び3235)を含む。

## 【0032】

キャリアー組成物は、アクリルベースポリマー、シリコーンベースポリマー及びゴムのブレンドであって、これらの異なる溶解度パラメーターに基づく、単独の又は他のポリマー、例えばポリビニルピロリドンとの組み合わせたブレンドを含んでもよく、より完全には、米国特許5,474,783;5,656,286;5,958,446;6,024,976;6,221,383及び6,235,306に記載されており、これら特許は全体として本明細書中に取り込まれる。いずれのポリマーの量も、多ポリマーシステムにおける医薬品の飽和濃度を調整するために選択されて、システムからの及び皮膚又は粘膜を通る医薬品の所望の送達速度を生じる。

官能基に基づいたアクリルベースポリマーの組み合わせも考慮される。官能基を有するアクリルベースポリマーは、コポリマー又はターポリマーであり、該ポリマーは、非官能性のモノマー単位に加えて、フリーの官能基を有する別のモノマー単位を含む。モノマーは、単官能基又は多官能基であってもよい。これらの官能基は、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミド基、エポキシ基等を含む。好ましい官能基は、カルボキシル基及びヒドロキシ基である。カルボキシル基を有する好ましいモノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、マレイン酸及びクロトン酸を含む。ヒドロキシ基を有する好ましいモノマーは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタクリレート、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、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、ヒドロキシブチルメタクリレート、ヒドロキシアミルアクリレート、ヒドロキシアミルメタクリレート、ヒドロキシヘキシルアクリレート、ヒドロキシヘキシルメタクリレートを含む。非官能性のアクリルベースポリマーは、フリーの官能基を全く、又は実質的に全く含んでいないアクリルベースポリマーのいずれも含むことができる。該アクリルベースポリマーは、ホモポリマー、コポリマー、ターポリマーを含むことができる。該ポリマーを製造するために用いるモノマーは、アルキルアクリル酸又はメタクリル酸のエステル類、例えばメチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、アミルアクリレート、ブチルアクリレート、2-エチルブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘプチルアクリレート、オクチルアクリレート、ノニルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート

、デシルアクリレート、ドデシルアクリレート、トリデシルアクリレート、グリシジルアクリレート及びこれらに対応するメタクリル酸エステル類を含む。

【0033】

実質的に官能基を有していないアクリルベースポリマー及び官能基を有するアクリルベースポリマーの両方とも、任意で変性用モノマー類をさらに含むことができる。これらの変性用モノマーはビニル重合を行うことが可能な考えられるすべてのモノマーを含むことができる。例えばスチレンモノマーの取り込みを、ガラス転移温度を増加させるために使用することができ、時には粘着強度を改良するために使用することができる。酢酸ビニルモノマーのアクリル酸エステルとの共重合は、同様に、アクリルベースポリマーを形成するために用いられる。エチレンを、アクリル酸エステル及び酢酸ビニルと共重合させて、

10

適当なアクリルベースポリマーを与えることもできる。  
例えば溶解性及び流動に関して必要とされる同じ効果を奏するためには、0.5質量%の官能基を含む組成物に対して、20質量%の官能基を含む組成物は官能性アクリルを少なくする必要がある。大まかに言うと、官能性アクリルの量は、経皮用組成物の合計ポリマー含有量に対して、一般的には、約1から99質量%、好ましくは5から95質量%、より好ましくは20から75質量%、さらに好ましくは30から65質量%の範囲である。医薬品に対して顕著な親和力を有しない官能基を有するアクリル又は非官能性アクリルの量は、組成物の合計ポリマー含有量に対して、約99から1質量%、好ましくは95から5質量%、より好ましくは75から20質量%、よりいっそう好ましくは30から65質量%である。

20

【0034】

アクリルベースの接着剤、官能性モノマー、官能基を有しないポリマーであって本発明の実施に適したものの、さらなる詳細及び例は、以下の文献で述べられている：Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, N.Y. (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers," Polymer Science and Engineering, Vol. 1, 2nd ed., pp 234-268, John Wiley & Sons, (1984); 米国特許No. 4,390,520; 及び米国特許No. 4,994,267; これらの全ては言及することによって全体として明らかに本明細書中に取り込まれる。

30

【0035】

使用されるアクリルベースポリマー又は他のポリマーの必要な割合は、一般的には、特定の医薬品、その所望の送達速度、及び医薬品送達の所望期間に依存する。一般的には、アクリルベースポリマーの割合は、官能性アクリルにおける官能性モノマー単位の含有量にも依存する。

医薬品キャリアー組成物が、表面層として作用するように意図されている場合は、すなわち、該層が図1に示すように貼り付ける局所箇所と接触するようになる層である場合は、キャリアー組成物は、感圧接着剤又は生物接着剤を含むことが好ましい。

40

【0036】

本発明に従う経皮的なシステムにおいて、医薬品キャリアー組成物は、処理溶媒を含む組成物中における医薬品及び/又は他の望ましい揮発成分、例えば親水性浸透促進剤の損失を避けるか又は最小化するように設計されており、さらに、経皮的なシステムの支持体又は剥離層のいずれかに貼付される、医薬品を含まないポリマー及び/又は接着性被覆材と組み合わせて使用する場合に、医薬品の送達速度、開始及び特性の選択的変更を提供するように設計される。

規制された物質を送達しようとする場合に、医薬品の損失を回避し又は最小化することは特に望ましい。相対的に低い沸点又は融点を有する医薬品、例えば室温又は室温近傍で液状である医薬品、又は経皮的なデリバリーシステムを製造する際に容易に揮発しかつ/

50

又は変質する医薬品について、処理の間に医薬品の損失を経験することがある。このことは規制を受けている物質に特に関連があり、規制機関、例えばFDAは規制を受けている物質のいかなる損失についても説明責任を要求する。本発明で使用する特定の医薬品は、低い分子量の医薬品を含む。室温又は室温近傍で液状であるいかなる医薬品も、本発明に従って使用することができる。本明細書で使用するように、“低い分子量”という用語は、室温又は室温近傍で液体状に存在するような融点を有する、全ての医薬品及びその同等物の形態にあるものを含むと定義される。この用語は、約300ダルトンより小さい分子量を有する、低分子量の医薬品を包含する。分子量が低く、室温又は室温近傍で液体状の医薬品は、一般的に、その遊離塩基、又は遊離酸の形態にあり、そのようなものもこの用語に包含される。本発明の実施に使用できる医薬品は、アンフェタミン、d-アンフェタミン、メタンフェタミン、プリロカイン、ベンゾカイン、ブタカイン、ブタンベン、ブタニリカイン、コルチカイン、リドカイン、メマンチン、ピロカルピン、シクロベンザプリン、パロキセチン、フルオキセチン、デュロキセチン、イミプラミン、デシプラミン、ドキシプリン、ノルトリプチレン、プロトリプチレン、ブプロピオン、アゼラスチン、クロルフェナミン、ピソプロロール、フェニラミン、アルブラゾラム、カプトプリル、クロニジン、クロナゼパム、エナラプリル、ラミプリル、ハロペリドール、ケトプロフェン、ロラタジン、メチマゾール（抗甲状腺亢進剤）、メチルフェニデート、メチルテストステロン、ニコチン、ニトログリセリン、プラミベキソール、ロピニロール、ヒドロモルフォン、セレギリン（デプレニル及びL-デプレニル）、スコポラミン、テストステロン、メタンフェタミン、及びフェンテルミンを含む。望まれる治療上の効果のためには、ある医薬品、例えばメチルフェニデート、d-アンフェタミン、メタンフェタミン、フェンテルミンは、その塩基形態で使用されることが望ましい。d-アンフェタミン塩基の経皮的な送達は、好ましくは、注意欠陥過活動性障害及び欲求抑制を治療するために用いられる。d-アンフェタミン塩基及びl-アンフェタミン塩基を組み合わせた経皮的な送達は、好ましくは、注意欠陥過活動性障害及び欲求抑制を治療するために使用される。d-アンフェタミン塩基及びl-アンフェタミン塩基を組み合わせた経皮的な送達は、好ましくは、注意欠陥過活動性障害及び欲求抑制を治療するために使用される。その際にはアンフェタミン塩基のd体のl体に対する割合は、約1：1から約4：1である。d-アンフェタミン塩基及びl-アンフェタミン塩基を組み合わせた経皮的な送達は、好ましくは、注意欠陥過活動性障害及び欲求抑制を治療するために使用され、その際にはアンフェタミン塩基のd体のl体に対する割合は、約3：1から約4：1である。

#### 【0037】

医薬品の製造工程の間に溶剤を除去するための温度として一般的に知られているか又は本技術分野において使用されている温度、典型的には71.1（160°F）から121.1（250°F）において、医薬品自体の性質により、又は他のキャリアー成分による相対揮発度若しくは反応性によって医薬品が実質的に蒸発するか若しくは除去され又は医薬品が実質的に不安定である限り、いずれの分子量の医薬品及びその同等物の形態にあるものも、本発明で使用することができる。他のある態様において、好ましい医薬品は、親水性であってかつ他のキャリアー成分と相対的に揮発性でないか又は反応性でない医薬品であって、該医薬品と共に使用することが好ましい促進剤又は共溶媒と共にキャリアー組成物に取り込まれると、医薬品自体の性質により又は他のキャリアー成分による相対揮発度若しくは反応性によって医薬品の製造工程の間に溶媒を除去するために一般的に知られているか又は本技術分野において使用されている温度において、実質的に不安定であるか又は実質的に蒸発するか若しくは除去される医薬品である。

#### 【0038】

該医薬品及びその混合物は、最適な送達特性をもたらすことに依存して、該組成物中に異なった形態で存在することができる。従って、該医薬品は、その遊離塩基の形態、又はその塩、エステル、又はそのほかの薬理学的に容認できる誘導体、又はプロドラッグ、分子複合体成分の形態、又はこれらの組み合わせであることができる。

#### 【0039】

10

20

30

40

50

本技術分野において従来公知の方法による、また本発明の方法による経皮的投与に適する医薬品を、本発明において使用することができ、さらに該医薬品は、後に医薬品となることが可能な、また本発明によって送達することに適している活性剤を含み得る。これらの医薬品は Merck Index (12th Edition Merck and Co. Rahway, N. J. (1999)) の ther - 1 から ther - 28 ページに記載された医薬品のカテゴリー及び種を含むが、これに限定されない。この文献をこれに言及することによって全体として取り込む。新規な経皮ドラッグデリバリーシステムによって投与することができる医薬品の例は以下を含むが、これらに限定されない：

1．中枢神経系刺激薬及び薬剤、例えばデキストロアンフェタミン、アンフェタミン、メタンフェタミン、D - アンフェタミン、L - アンフェタミン、フェンテルミン、メチルフェニデート、前記の薬物とニコチンとの組み合わせ、及びこれらの組み合わせ。

10

2．鎮痛剤及び／又は抗頭痛剤、例えばアセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、ブプレノルフィン、コデイン、フェンタニール、リスリド、サリチル酸誘導体及びスマトリブタン。

3．アンドロゲン剤、例えばフルオキシメステロン、メチルテストステロン、オキシメステロン、オキシメトロン、テストステロン及びテストステロン誘導体。

4．麻酔薬、例えばベンゾカイン、ブピバカイン、コカイン、ジブカイン、ジクロニン、エチドカイン、リドカイン、メピバカイン、プリロカイン、プロカイン及びテトラカイン。

5．食欲抑制剤、例えばフェンフルラミン、マチンドール及びフェンテルミン。

20

#### 【0040】

6．抗菌剤（抗生物質）、例えばアミノグリコシド類、 $\beta$ -ラクタム類、セファマイシン類、マクロライド類、ペニシリン類、ポリペプチド類及びテトラサイクリン類。

7．抗ガン剤、例えばアミノレブリン酸及びタモキシフェン。

8．抗コリン作用剤、例えばアトロピン、オイカトロピン及びスコポラミン。

9．抗糖尿病剤、例えばグリピジド、グリブリド、グリピナミド及びインシュリン。

10．抗真菌剤、例えばクロトリマゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナイスタチン及びトリアセチン。

11．抗炎症剤及び／又はコルチコイド剤、例えばベクロメタゾン、ベタメタゾン、ベタメタゾンジプロプリオネート、ベタメタゾンバレレート、コルチコステロン、コルチゾン、デオキシコルチコステロン及びデオキシコルチコステロン、アセテート、ジクロフェナク、フェノプロフェン、フルキノロン、フルドロコルチゾン、フルオシノニド、フルアドレノリド、フルビプロフェン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、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、ケトロラク、ナプロキセン、オキサメタシン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、プレドニゾロン、プレドニゾン、スプロフェン及びトリアムシノロンアセトニド。

30

#### 【0041】

12．抗マラリア剤、例えばピリメタミン。

13．抗パーキンソン病剤及び／又は抗アルツハイマー病剤、例えばプロモクリプチン、1 - ヒドロキシ - タクリン、レボドパ、リザリドベルゴリド、プラミベキソール、ロピニロール、フィソステジミン、セレジリン（デプレニル及びL - デプレニル）、タクリン塩酸塩及びテルライド。

40

14．抗精神病剤及び／又は抗不安剤、例えばアセトフェナジン、アザピロン、ブロムペリドール、クロルプロエタジン、クロルプロマジン、フルオキセチン、フルフェナジン、ハロペリドール、ロクサピン、メソリダジン、モリンドン、オndanセトロン、パーフェナジン、ピペラセタジン、チオプロパゼート、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン及びトリフルプロマジン。

15．抗潰瘍剤、例えばエンプロスチル及びミソプロストール。

16．抗ウイルス剤、例えばアシクロビル、リマンタジン及びビダラビン。

17．抗不安薬、例えばブスピロン、ベンゾジアゼピン類、例えばアルプラゾラム、クロ

50

ルジアゼボキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、オキサゾラム、プラゼパム及びトリアゾラム。

【 0 0 4 2 】

18. - アドレナリン作用剤、例えばアルブテロール、カルブテロール、フェノテロール、メタプロテノール、リミテロール、クインテレノール、サルメファモール、ソテレノール、トラトキノール、テルブタリン及びテルブテロール。

19. 気管支拡張薬、例えばエピニフリン及びイソプロテレノールを含むエフェドリン誘導体、及びテオフィリン。

20. 心臓作用薬、例えばアテノロール、ベンジドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、カルシトニン、カプトプリル、クロロチアジド、クロニジン、ドブタミン、ドーパミン、ジルチアゼム、エナラプリル、エナラプリラート、ギャロパミール、インドメタシン、イソソルビドジニトレート及びモノニトレート、ニカルジピン、ニフェジピン、ニトログリセリン、パパベリン、プラゾシン、プロカインアミド、プロプラノロール、プロスタグランジン E<sub>1</sub>、硫酸キニジン、チモロール及びベラパミル。

10

21. - アドレナリン作用剤、例えばフェニルプロパノールアミン。

22. コリン作用薬、例えばアセチルコリン、アレコリン、ベタネコール、カルバコール、コリン、メタコリン、ムスカリン及びピロカルピン。

【 0 0 4 3 】

23. エストロゲン、例えば抱合卵胞ホルモン類、エキレニン、エキリン、エストロゲンエステル類、17 - エストラジオール、安息香酸エストラジオール、17 - 吉草酸エストラジオール、エストラジオール 17 - シピオネート、エストリオール、エストロン、エストロピペート、17 - エチニルエストラジオール及びメストラノール。

20

24. 筋弛緩薬、例えばバクロフェン。

25. 麻酔拮抗薬、例えばナルムフェン及びナロキソン。

26. 妊娠促進薬、例えばクロルマジノン、酢酸クロルマジノン、デメジェストン、デソゲストレル、ジメチステロン、ジドロゲステロン、エチニルエストレノール、エチステロン、エチノジオール及び二酢酸エチノジオール、ゲストデン、17 - ヒドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシゲステロン、メドロキシプロゲステロン及び酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲステロール、メレンゲステロール、ノルエチンドロン及び酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ノルゲステレル、19 - ノルプロゲステロン、プロゲステロン、プロメゲストン及びこれらのエステル。カルボキシル基を有するアクリルベースポリマーにおいて、酸性（カルボキシル）官能基に対して顕著な親和性を有する医薬品の遊離塩基形態が、いくつかの適用においては好ましい。

30

【 0 0 4 4 】

大半の医薬品にとって、皮膚や粘膜を通る通過は、送達における律速段階となり得る。従って、医薬品の量及び放出速度は、期間を延長することに依存した擬似ゼロオーダー時間によって特徴づけられる送達を提供するように、典型的に選択される。本システムにおける医薬品の最小量は、手段が治療的に効果のある量を提供する期間において皮膚又は粘膜を通過する医薬品の量に基づいて選択される。一般的には、経皮的なシステムにおける医薬品の量は、医薬品キャリアー組成物の総乾燥質量に基づいて、約 0.1 から 40 質量 %、好ましくは 0.5 から 30 質量 %、最適には 1 から 20 質量 % まで変わり得る。

40

【 0 0 4 5 】

本発明の好ましい態様において、本発明者らは、医薬品キャリアー組成物と、ポリマー被覆材を別々に製造、又は処理をすることにより、処理溶媒又は溶媒ベースの接着剤を用いた経皮的手段の製造の際に、より顕著な柔軟性が提供されることを見出した。該溶媒は典型的には揮発性で非水性の液体であり、活性剤やポリマーを共に組成物中に可溶化又は溶解させるために使用され、例えば被覆又は注形によって該組成物はより容易に加工処理されて経皮的なシステムとすることが可能である。典型的な液体は揮発性の極性及び非極性の有機液体、例えば低分子量アルカノール類（例えばイソプロパノール及びエタノール）、芳香族類、例えばベンゼン誘導体（例えばキシレン及びトルエン）、低分子量アルカ

50

ン類及びシクロアルカン類（例えばヘキサン、ヘプタン及びシクロヘキサン）及びアルカン酸エステル類、例えば酢酸エチルや酢酸ブチルである。

【0046】

該溶媒は、時々キャリアー組成物に添加され（共溶媒ともいわれる）、また、典型的には、経皮的なシステムを調製する本技術において知られているような商業上入手できる接着剤において見出される。医薬品キャリアー組成物は、製造後は残存溶媒を実質的に含んでいてはならず、好ましくは0.5%以下、より好ましくは0.2%以下でなければならない。

本発明に従って経皮的なシステムを作成する間に、所望の成分の損失を最小化するためには、所望の組成物に医薬品又はポリマーを溶解させるため（かつ、経皮的なシステムのための他の設計及び性能特性を達成するため）に典型的に必要なとされる処理溶媒の量を、最小化するか又は実質的に減少される。この点で、医薬品キャリアー組成物は、溶媒に対して大きな量の固形分によって調製され、簡単かつ費用効率のよい方法で製造される。固形分含有量を増加させることによって、相対的に少ない量の揮発性溶媒、例えば酢酸エチルを使用することができる。これは乾燥時間や、キャリアー組成物を高い温度にさらす必要性を大幅に減少させ、従って医薬品のような所望の揮発性成分が失われる機会を最小化する。このことは次いで、医薬品の損失の最小化の結果、所望の浸透速度及び特性を達成するのに必要な医薬品の量を、医薬品の損失の最小化がない場合に適切な負荷のために必要とされ、又は不可能であったかもしれない量よりも顕著に減少させたキャリアー組成物を生じる。

10

20

【0047】

アクリル及びシリコーンに関しては、このことはそれらのモノマー又は樹脂／ポリマー含有量にそれぞれ言及する。典型的なキャリアー組成物の全体的な固形分含有量は約40から50%に制限され、それは活性剤及び／又は固形分の十分な量を組成物中に溶解させるために十分な溶媒を提供し、かつさらに経皮的なデリバリーシステムを形成するために十分な粘着特性及び十分な接着性を与えることが必要又は望ましいからである。しかしながら、このような組成物は、除去すべき大量の溶媒を必要とする。本発明に従った薬剤キャリアーは、それ故に、キャリアー組成物の合計質量に対して約50%から98%の固形分含有量で調製し、又は、より好ましくは約65%から約85%の範囲で調製する。

【0048】

アクリル及びシリコーンの接着剤の両者を用いた好ましい態様において、固形分含有量及びシリコーンベースの接着剤の量は、それぞれ、約70%から約80%、及び60%から約80質量%であり、一方、アクリル接着剤の量は、キャリアー組成物の合計乾燥質量に基づいて、約1%から約15質量%に減少させることができる。該キャリアー組成物の一部としてアクリル接着剤を使用することが好ましく、特にシリコーン接着剤と共に使用することが好ましく、その理由は、その溶解能力、医薬品の保持能力、及び皮膚又は粘膜及び他の経皮的なフィルム／層に付着するための接着特性を与える能力のためである。該アクリル接着剤は、それらの望まれる機能を保持するために記載されたより低い範囲において使用される場合に、約40%を超えた固形分含量を超えるべきではない。単独又はブレンドで使用する場合は、該アクリル接着剤の固形分含量は、実質的に増加することが必要とされる。

30

40

【0049】

キャリアー組成物から溶媒を除去する処理の間典型的に失われる医薬品の量は、20%程の高さ、さらには40%以上になることがあり、その量は、接着剤の官能性若しくはキャッピング、又は、該医薬品と他のキャリアー成分との相対的揮発度若しくは反応性に依存する。必要な医薬品量及び接着／粘着性を提供して所望の最終製品を製造することが必要であったキャリアー組成物の相対的に厚い被覆材質によって、乾燥時に製造工程では相対的に長時間高温にさらして溶媒を実質的に除去する必要がある。本発明のさらなる利点は、製造に際して処理速度を増加させ得ることであり、その理由はキャリアー組成物の被覆材質量及び／又は医薬品濃度を減少できるためである。例えば経皮的な送達手段のた

50

めの、アクリルベースポリマー、又はいくつかのポリマーのブレンドで調製した典型的なキャリアー組成物は、望ましい医薬品負荷及び接着性を達成するために、約  $10 \text{ mg/cm}^2$  の被覆材質量を必要とする。本発明においては、同じような流束で、少なくとも一つの医薬品を送達するキャリアー組成物の被覆材質量を、約  $5 \text{ mg/cm}^2$ 、即ち先行技術のシステムの約二分の一の被覆材質量にまで減少することができる。

#### 【0050】

顕著に高い固形分含有量及び顕著に低い溶媒含有量であり、低い被覆材質量で支持体又は剥離層を被覆することが可能な本発明に従う薬剤キャリアー組成物を、医薬品又は他の所望の成分、例えば親水性促進剤の損失を最小化し又は阻止するために、より迅速に処理し又は高い温度への曝露を減少させることができるが、該組成物は経皮送達手段となるのに必要な設計及び性能特性をまだ達成することはできない。固形分含量を増加させると、キャリアーの固さが増加し、それは、局所貼付のための感圧接着剤として作用するのに必要な接着性や粘着性に悪影響を及ぼす可能性がある。加えて、固形分含量を増加させると、該キャリアーの十分な溶解性及び医薬品保持能力を低下させ、それにより感圧接着性及び制御された送達速度又は特性が悪影響を受ける可能性がある。

よって、本発明のキャリアー組成物は、医薬品の制御された送達、開始若しくは特性を、又は支持体若しくは剥離層に貼付される医薬品を負荷していないポリマー及び/又は接着性被覆材と結合するまで、それ自体で経皮的手段として使用される、必要とされる接着性及び粘着性を適切に提供することができない。

#### 【0051】

ポリマー被覆材 18 は、医薬品キャリアー組成物に対して言及した一以上のポリマー又は接着剤を含むことができ、一般的にはより高い固形分含量で含むが、医薬品キャリアー組成物に貼る前に、溶媒除去のための高い温度に曝露する間は、活性剤を含んでいない。好ましいものは、官能性でないアクリルベース接着剤である。ポリマー被覆材は、支持体又は剥離層の一方に配置され、一般的には約  $2.5 \text{ mg/cm}^2$  から約  $15 \text{ mg/cm}^2$  の範囲の厚さである。

キャリアー組成物へ貼付されると、医薬品キャリアー組成物からの一定量の医薬品の量を吸収し又は引き寄せて保持するように作用し、その後、経皮的システムの局所貼付後に医薬品を放出する。この工程は、望ましいか又は必要な場合には、キャリアー組成物中の医薬品負荷を潜在的により高くすることをさらに可能とし、例えばより長い送達期間にわたって、治療的に効果のある量の送達を可能とし、それは過剰な医薬品が吸収され、これによって達成すべき望ましい浸透速度及び特性を提供する一方、キャリアー組成物の望ましい接着特性を維持することが可能となるからである。

#### 【0052】

該ポリマー被覆材は、ある種の他の物理的な特性を変化させることによって、該医薬品に対する望ましい送達速度、開始及び特性を選択的に制御するように調製することができる。アクリルベース接着性被覆材を使用した例で示すように、経皮的システムからのアンフェタミン塩基の送達速度、送達の開始（遅延時間）及び送達特性は、以下の一以上により選択的に調整できる：医薬品負荷のないアクリルベース被覆材の（a）膜厚又は  $\text{cm}^2$  あたりの被覆質量の増減（該システムの支持体又は剥離層に対して使用したものとして）、（b）部分又は官能性の操作、及び（c）モノマー組成及び/又は割合の操作。

#### 【0053】

一以上のアクリルベース接着剤を医薬品負荷のない被覆材として使用することが望ましい一方、他のポリマーを、単独で又は組み合わせて使用することができるが、該ポリマーは以下のような能力を有していなければならない：（a）製造後に医薬品を負荷したキャリアー組成物から医薬品を取り込み、保持する能力、（b）好ましくは付加的な接着剤を使用しないで、支持フィルム/層又は剥離層のいずれか一方とキャリアー組成物の両方への、接触/接着を維持する能力、（c）該医薬品の安定性を低下させ又はそれに干渉しない能力、及び（d）経皮的システムの局所貼付の後に、皮膚又は粘膜に該医薬品を放出又は送達する能力。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 4 】

図 1 に示した、本発明に従った最も好ましい態様において、約 10 % から約 30 %、好ましくは約 10 % から約 20 % の医薬品、より特定的にはアンフェタミン又はそのエナンチオマー、さらに好ましくは d - アンフェタミン又はそのラセミ混合物であって、好ましくは d : l が 3 : 1 のものが、以下のもののブレンドを含む、感圧接着性キャリアー組成物に取り込まれる： ( a ) 固形分の含量濃度が約 30 % から 50 % である溶媒ベースのアクリル接着剤であって、約 60 % から 80 %、より好ましくは約 70 % から約 80 % の量で非官能性モノマーと好ましくは共重合したもの、及び ( b ) 固形分の含量濃度が約 60 % から約 90 %、より好ましくは約 60 % から約 80 % であるシリコンベースの接着剤であって、かつ約 30 % から 50 % の固形分含量濃度を有し、約 3 % から 15 %、より好ましくは約 3 % から約 10 % の量で官能基を有しないモノマー及び / 又はカルボキシ官能基を有するモノマーと好ましくは共重合した、医薬品を含まないアクリル被覆材に結合するシリコンベースの接着剤、この場合記載した量はキャリアー組成物の合計乾燥質量に基づいている。医薬品の送達は、24 時間あたり約 2 から約 50 mg 送達するために、約 0.1 mg / cm<sup>2</sup> から約 10 mg / cm<sup>2</sup>、より好ましくは 0.1 mg / cm<sup>2</sup> から約 0.6 mg / cm<sup>2</sup> の速度のシステムが望まれる。

## 【 0 0 5 5 】

本発明のある態様では、促進剤は、キャリアー組成物若しくはポリマー被覆材のいずれか一方、又はその両方に取り込むことが可能である。本明細書で使用する“促進剤”という用語は、浸透性を増加させかつ / 又は皮膚又は粘膜を通した活性剤の送達を促進するために用いる物質を意味し、一価アルコール、例えばエチル、イソプロピル、ブチル及びベンジルアルコール；又は二価アルコール、例えばエチレングリコール、ジエチレングリコール又はプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、及びトリメチレングリコール；又は多価アルコール、例えばグリセリン、ソルビトール、及びポリエチレングリコールであり、これらは医薬品の溶解性を促進し；脂肪族アルコール（例えばセチル、ラウリル、オレイル及びステアリル）のポリエチレングリコールエーテル、例えば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）オレイルエーテルを含み、以下の商業的に入手可能なものを含む： I C I アメリカズ社（I C I A m e r i c a s , I n c .）からの商標名 B R I J（登録商標）30, 93 及び 97、並びに B R I J（登録商標）35, 52, 56, 58, 72, 76, 78, 92, 96, 700 及び 721；植物、動物又は魚の脂肪及び油、例えば綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、オリーブ油及びひまし油、スクアレン及びラノリン；脂肪酸エステル、例えばオレイン酸プロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸グリコール、ラウリン酸グリコール、ミリスチン酸ドデシル、ミリスチン酸イソプロピル及びステアリン酸グリコール、これらは医薬品の拡散性を促進する；脂肪酸アルコール、例えばオレイルアルコール及びその誘導体；脂肪酸アミド、例えばオレイン酸アミド及びその誘導体；尿素及び尿素誘導体、例えばアラントイン、これらは角質の機能に影響を与えて水分を保持する；極性溶媒、例えば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、これらは角質の浸透性に影響を与える；サリチル酸、これは角質を柔らかくする；アミノ酸、これは浸透補助剤である；ベンジルニコチネート、これは毛嚢オープナーである；高分子量脂肪族界面活性剤、例えばラウリルスルフェート塩、これらは皮膚と投与された医薬品の表面状態を変更する、並びに、ソルビトール及びソルビトール無水物のエステル、例えば I C I アメリカズ社（I C I A m e r i c a n s , I n c .）から T w e e n（登録商標）20 の商標のもと、商業的に入手できるポリソルベート、並びに他のポリソルベート、例えば 21, 40, 60, 61, 65, 80, 81 及び 85。そのほかの適切な促進剤は、オレイン酸及びリノール酸、トリアセチン、アスコルビン酸、パンテノール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、酢酸トコフェロール、リノレイン酸トコフェリルを含む。促進剤を経皮的システムに取り込む場

合、典型的な量はキャリアー組成物全体の乾燥質量に基づいて、約 30 % までの範囲、好ましくは約 0.1 % から約 15 % の範囲である。

#### 【0056】

医薬品キャリアー組成物及びポリマー被覆材に好ましく使用される促進剤は、それらの異なる処理条件によって異なる。ポリマー被覆材に使用することが適している促進剤は、被覆剤中において、溶媒を除去するために使用する高い処理温度に対する長時間の曝露に抵抗するために、十分に高い沸点又は低い揮発反応性のものであり、一価の飽和及び不飽和の、炭素原子数 6 ~ 12 の脂肪族又は脂環式アルコールを含み、例えばシクロヘキサノール、ラウリルアルコール等；脂肪族又は脂環式炭化水素、例えば鉱油；脂環式及び芳香族アルデヒド及びケトン、例えばシクロヘキサノン；N, N - ジ（低級アルキル）アセトアミド、例えば N, N - ジエチルアセトアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - （2 - ヒドロキシエチル）アセトアミド等；脂肪族及び脂環式エステル、例えばミリスチン酸イソプロピル及びラウリシジン；N, N - ジ（低級アルキル）スルホキシド、例えばデシルメチルスルホキシド；精油；ニトロ化した脂肪族及び脂環式炭化水素、例えば N - メチル - 2 - ピロリドン、アゾン；サリチラート、ポリアルキレングリコールシリケート；脂肪酸、例えばオレイン酸及びラウリル酸、テルペン類、例えばシネオール、界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、シロキサン類、例えばヘキサメチルシロキサン；ポリエチレングリコール類、ポリプロピレングリコール類、及びポリエーテルポリオール類、エポキシド化したアマニ油類、単純な液体エステル類等単独又はこれらの組み合わせを含む。

10

20

#### 【0057】

一方で、医薬品キャリアー組成物に用いることが適切な促進剤は、キャリアー組成物において相対的に低い沸点又は高い揮発度若しくは反応性を有するものであり、それは高い処理温度への曝露が減少し、その結果として促進剤の損失が、医薬品の損失と同様に減少するからである。該促進剤は本技術分野において公知であり、その例は、アルコール類、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、m - ピロール、オレアート類、ラウレート類を含み、好ましくはプロピレングリコールである。

#### 【0058】

促進剤に加えて、当業者が利用可能な、治療的に容認できる種々の添加剤及び賦形剤を取り込むことができる。これら添加剤は粘着性付与剤、例えば脂肪族炭化水素類、脂肪族炭化水素類及び芳香族炭化水素類の混合物、芳香族炭化水素類、置換芳香族炭化水素類、水添エステル類、ポリテルペン類、シリコーン流体、鉱油及び水添ウッドロジンを含む。追加の添加剤はバインダー、例えば他の成分を“結合する”レシチン、又はシリコーンを含むレオロジー剤（増粘剤）、例えばヒュームドシリカ、試薬級の砂、沈降シリカ、アモルファスシリカ、コロイダル二酸化ケイ素、溶融石英、シリカゲル、石英及び組成物又は被覆材の均一なコンシステンシー又は連続相を促進するための Sylloid（登録商標）、Cabosil（登録商標）、Aerosil（登録商標）及びWhitelite（登録商標）として商業的に入手が可能な粒子状シリカ物質を含む。他の添加剤及び賦形剤は、希釈剤、安定剤、フィラー、クレイ、緩衝剤、殺生物剤、湿潤剤、抗刺激剤、酸化防止剤、防腐剤、可塑化剤、架橋剤、香味料、着色料、顔料等を含む。該物質は、該組成物又は被覆材に、所望の特性を十分与えるいずれの量でも存在させることができる。該添加剤又は賦形剤は、典型的には、キャリアー組成物の合計乾燥質量に基づいて、25 % までの量、好ましくは約 0.1 % から約 10 % の量で使用される。

30

40

#### 【0059】

経皮的システム 10 は、剥離層又は除去可能な / はぎ取り可能なカバー及び支持体を使用して、本明細書で述べたように製造する間に該システム又はその成分を保護しかつ / 又は固定し、又はその後で、取り扱い及び輸送を可能とする。

剥離層は、典型的には浸透性がなく閉塞性であり、かつ組成物の最終的な貼付及び治療効果に干渉することがないように、特定のポリマー及び活性剤と相溶性でなければならない。単独で、組み合わせて、ラミネートとして、フィルムとして又は共押し出し成型物と

50

して使用して剥離層を形成することができる適切な材料は、本技術分野で周知である。剥離層が、典型的にはたやすく剥離しない（即ち、貼り付けた被覆材又は組成物から容易に除去し又は分離することができない）材料、例えば紙で構成されている場合は、剥離可能な材料、例えばシリコン（Teflon（登録商標））等を、常用手段で表面に貼り付けることができる。好ましい剥離層は、デュポン、Wilmington, Del. から商標 Mylar（登録商標）のもと商業的に入手可能なフィルム、並びにレクサムリリース社（Rexam Release, Oak Brook, Ill.）から、FL2000（登録商標）及びMRL2000（登録商標）の商標のもと商業的に入手可能な、及び、3Mコーポレーション社（3M Corporation, St. Paul, Minn.）がScotch Pak（登録商標）（例：1022）の商標のもと販売するフッ素ポリマー（シリコン）を被覆したフィルムである。

10

#### 【0060】

支持体は、典型的には、水分不浸透性かつ柔軟性であるが、該組成物の最終的な貼付及び治療的な効果に干渉することがないように、使用された特定のポリマー又は活性剤と相溶性でなければならない。単独で、組み合わせて、ラミネートとして、フィルムとして又は共押し出し成型物として使用して支持体層20を形成することができる適切な材料は、本技術分野で周知であり、フィルム状又はシート状のポリエチレン、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリビニリデン、ポリアミド、酢酸ビニル樹脂、BAREX（登録商標）、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、前述のものの金属蒸着膜を有するフィルム又はシート、ゴムシート又はフィルム、エキスパンド合成樹脂シート又はフィルム、不織布、織物、ニット織物、布、フォイル及び紙類を含む。支持体層20は、一般的には、2から1000 $\mu$ mの範囲の膜厚を有している。支持体層20は着色されていてもよく、例えば貼付箇所と調和させるか、又は逆に容易に貼付箇所を識別するために着色し、かつ/又は、印刷、標識、及び経皮的ユニット又はシステム自体を同定しかつ/又は追跡するための他の手段を含むことができる。光感受性のある活性剤を分解から保護し、かつ/又は、患者への光線アレルギー性の反応若しくは刺激を防ぐために、支持体層20を、不透明か又は実質的に不透明（すなわち、光又はあるエネルギー波長が進入若しくは透過することを防ぐ）とすること、例えば金属被覆、充填剤、インク、染料等によって不透明とすることができる。

20

30

#### 【0061】

本発明に従う経皮的システム10の製造において、医薬品キャリアー組成物12及び医薬品負荷のないポリマー及び/又は接着性被覆材18は、別々に調製して、その後組み合わせる。本発明による医薬品キャリアー及びポリマー被覆材は、当業者に知られているいずれの方法によっても調製することが可能である。

#### 【0062】

経皮的システム10を調製する一般的な方法の例は、以下の通りである：

1. 適切な量のポリマー、接着剤、溶媒、共溶媒、促進剤、添加剤及び/又は賦形剤を組み合わせ、容器中で完全かつ均一に混合して、医薬品負荷のないポリマー被覆材を形成する。
2. 該ポリマー被覆材を、その後、被覆操作に移し、そこで支持体フィルム/層に対して制御された特定の膜厚でキャストし、例えばオープン中で高い温度にさらして揮発性の処理溶媒を除去する。
3. 該ポリマー被覆材は、その後支持体/層とは反対の表面に貼付される剥離層にラミネートされ、ロールに巻き取られる。
4. 適切な量の医薬品、ポリマー、接着剤、溶媒、共溶媒、促進剤、添加剤及び/又は賦形剤を組み合わせ、容器中で完全かつ均一に混合して、活性剤キャリアー組成物を形成する。
5. 該組成物を、その後、被覆操作に移し、そこで剥離層に対して制御された特定の膜厚でキャストし、例えばオープン中で高い温度にさらして、揮発性の処理溶媒を除去する。

40

50

6. 図2で示すように、ポリマー被覆材18に貼り付いて支持体複合体16を形成している剥離層22はその後取り除かれ、露出した医薬品キャリアー組成物12の表面に貼り付けられ、当該ラミネートされた集合体がロールに巻き取られる。

7. その後、好ましい大きさ及び形状のデリバリーシステム10が、該巻き取られたラミネート物から打ち抜き等によって調製され、その後パッケージされる。

#### 【0063】

別の方法において、薬剤キャリアー組成物12と支持体複合体16が共に付随して製造される場合には、剥離層22は必要ない可能性があり、この場合には両者の付着は、それぞれの個々の処理後に行うことができ、例えばインライン処理で行うことができ、それによって上記ステップ3は省略される。先に述べたように、医薬品キャリアー組成物12又はポリマー被覆材18のどちらかは、接着性又は感圧接着性であってよく、それらの接着性によって、互いに圧力によるラミネーションが可能となる。しかしながら、製造ステップにおいて剥離層22が使用される場合には、それを医薬品キャリアー組成物ではなくポリマー被覆材に貼り付けることが好ましく、こうして、ロールの巻き取り及びその後の該剥離層の除去から起こりえる医薬品の損失、又は医薬品キャリアー組成物に対する剥離層22の貼り付けの失敗を避ける。

10

#### 【0064】

さらに別の方法では別々の接着剤を、(a)支持体複合体16を該医薬品キャリアー組成物12に対して剥離層15の反対表面で貼り付けるため、及び/又は、(b)ポリマー被覆材又は医薬品キャリアー組成物を、局所貼付の点として皮膚又は粘膜のいずれが使用されるかに依存して、支持体フィルム/層又は剥離層のいずれかに貼り付けるために使用することができる。

20

#### 【0065】

他のある好ましい態様において、不織性の医薬品浸透性フィルム/層、例えばポリエステルフィルムを、医薬品負荷のない被覆材と、医薬品負荷のあるキャリアー組成物間に、構造を支持し又は製造を容易にするために(すなわち、医薬品の浸透又は送達の制限に全く影響しない)、圧力ラミネーションのような方法で、配置することができる。

ある医薬品、例えばアンフェタミン塩基を送達するための経皮的なシステムの製造であって、前記医薬品が環境温度又は環境温度近傍で揮発し、かつ/又は大気にさらされることにより変質する場合には、又は揮発性の促進剤を使用する場合には、長期の処理時間又は大気に対しての曝露を避けるために、特別な配慮をしなければならない。これに関して、制御された製造環境、例えば低い温度又は圧力を使用すること、大気ガスの存在緩和を調製すること(例えば二酸化炭素レベルの減少又は空気代わりに窒素を用いること)、又は空気又はガスの流れを調整すること(例えば溶媒を除去するためオープンで乾燥している間)が工程間の種々の段階で必要であるか又は好ましい。

30

#### 【0066】

処理段階の順序、成分の量、並びに攪拌若しくは混合の量及び時間は、重要な処理変数であり、これらは、該経皮的システムにおいて使用される特定のポリマー、活性剤、溶媒若しくは共溶媒、促進剤並びに添加剤及び賦形剤に依存する。これらの要因は、医薬品キャリアー組成物と医薬品負荷のない被覆材間での相互作用を達成する目的に留意しつつ、当業者によって調整することができる。他の多数の方法、例えば本技術分野で周知の他の被覆方法、例えばマイヤーロッド、グラビア、ナイフオーバーロール、押し出し、鋳造成形、カレンダーリング及びモールドイング、又はある段階の順序の変更を実施することができ、さらに所望の結果を与えると考えられる。

40

#### 【0067】

(例)

図3-5に示すように本例では、医薬品負荷のない被覆材における変形の作用が決定され、それによる浸透速度、開始及び特性の効果的な制御を示す。図1に記載する最も好ましい態様を参照すると、該例は低分子量医薬品の代表であるd-アンフェタミン塩基を用い、アクリルベース接着性被覆材を使用した処方を示しているものの、これによって、同

50

じような医薬品の調製が、その他の活性剤と共に、及び他の前述したポリマー及びシステム構造を通して達成可能であることが理解されるべきである。

対照である経皮的なデリバリーシステム、すなわち公知の浸透速度、開始及び特性を有するメチルフェニデート塩基の経皮的なデリバリーシステム (M e t h y P a t c h (登録商標)、本発明の譲受人であるノーヴェンファーマシューティカルズ社 (N o v e n P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . ) 製) について全ての研究が行われた。

【0068】

d - アンフェタミンを含む全ての医薬品負荷のあるキャリアー組成物は、官能性を有さず、酢酸エチル中で75%の固形分を有するアクリルベース感圧接着剤、及びシリコーン感圧接着剤 (B I O - P S A 7 - 4 3 0 2 ) のブレンドを用いて調製した。該組成物は、フルロポリマー剥離層上に被覆され、76 のオーブンで乾燥して、感圧接着性のキャリアー組成物を製造し、該組成物は被覆質量約  $5 \text{ mg} / \text{cm}^2$  において、乾燥質量の5%がアクリル接着剤、75%がシリコーン接着剤、20%が医薬品であった。

10

全ての医薬品負荷のないアクリルベース接着性被覆材を、医薬品負荷のあるキャリアー組成物の製造に用いた同じアクリル接着剤を用いて製造し、該被覆材を、ポリエステル支持体上に塗装し、乾燥して、医薬品キャリアー組成物に対して圧力ラミネートする前に被覆質量を、例1及び例2については約  $7.5 \text{ mg} / \text{cm}^2$  (例3では後に示すように、被覆質量を変化させている) とした。

【0069】

記載した処方 of 医薬品の流束の決定は、人の死体の皮膚から得られた角質層のディスクを通じて、変更したフランチ拡散セル上で行った。該経皮的システムの処方は、穴あけで打ち抜かれ、該ディスクに乗せられ、該セル上に置かれ、該セルは等張生理食塩溶液を含んでいた。該セルは、各流束試験の間に、32 の温度で貯蔵され、その間は300 rpm 近くの一定の速度で該溶液を攪拌した。溶液のサンプル (n = 5) は、試験期間 (9 時間) の異なった時点で取り出し、医薬品濃度は、高圧液体クロマトグラフィーで決定された。

20

【0070】

(例1)

例1では、二つのアクリルベースの接着性被覆材が調製され、それぞれの被覆剤は、二つの異なる官能性のないモノマーを異なる割合で、すなわち1:1と8:2で含んでいた。医薬品を有する非官能性のアクリル接着剤の非反応性に基づいて、いかなる効果も観察されるべきではない。図3に示すように、モノマー割合の変更による効果が、送達速度及び特性に重大な影響を与えており、一つがファーストオーダータイプ (早い開始及び消耗に従う量)、もう一つが近似ゼロオーダータイプ (" 持続された ") である。

30

【0071】

(例2)

例2では、官能性の異なる3つのアクリルベース接着性被覆材が調製され、一つが官能性のないもの、他二つがカルボキシ基を有するが、カルボキシ基含有アクリル酸モノマーの濃度の変更 (4% 及び 8%) されている。図4に示すように、官能性を有しないアクリル被覆材は、カルボキシ基官能性被覆材のいずれと比較しても、最も早い医薬品の開始、及び高い医薬品の消耗を与えた。さらに、カルボキシ基官能性モノマーの使用は、医薬品の開始を低下させ、近似ゼロオーダーデリバリー特性を提供した。よって、アクリル被覆材に対する官能性部分の付加、この場合においては酸性の官能性の付加は、医薬品流束及び開始を、カルボキシ濃度の増加と共にますます減少させたが、しかし近似ゼロオーダーの送達特性を提供できた。

40

【0072】

(例3)

例3では、3つのアクリルベース接着性被覆材を調製し、そのいずれもが例2で述べた、カルボキシ基を8%含んだアクリル接着性被覆材を用いているが、3つの異なる膜厚で支持体に貼付されており、その膜厚は、約  $2.5 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、約  $5 \text{ mg} / \text{cm}^2$  及び約 7

50

・  $5 \text{ mg} / \text{cm}^2$  であった。図 5 に示すように、流束の速度は、アクリル接着性被覆材の膜厚が減少するほど増加しており、一方該送達特性は、アクリル接着性被覆材の膜厚が増加するに従って近似ゼロオーダーに近づいていく。

【 0 0 7 3 】

本発明の他の態様は、明細書及び明細書で開示した本発明の実施を考慮すると、当業者にとって明白である。

2003年10月28日に出願された仮の出願 60 / 515 , 306 の利益が、本明細書で主張されている。この仮出願の全内容は、参照によって、本明細書に組み込まれる。

明細書は例示目的のみであると考えられることを意図しており、本発明の真の範囲及び精神は添付の特許請求の範囲に示されている。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 7 4 】

【図 1】図 1 は、使用前における本発明の態様に従った、経皮的な送達手段の断面図である。

【図 2】図 2 は、貼り合わせる前における、図 1 に示す本発明の態様に従った、薬剤キャリア集合体と支持体集合体の断面図である。

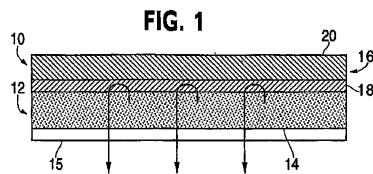
【図 3】図 3 は、ポリマー被覆材中における、非官能性のアクリルベース接着剤の異なる割合による、d - アンフェタミンの医薬品送達、開始及び特性への効果を示すグラフである。

【図 4】図 4 は、ポリマー被覆材中のアクリルベース接着剤における、カルボキシ基含有モノマーの濃度変化による、d - アンフェタミンの医薬品の送達、開始及び特性への効果を示すグラフである。

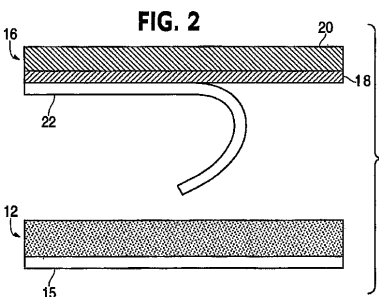
20

【図 5】図 5 は、アクリルベース接着性被覆材の被覆量変化による、d - アンフェタミン医薬品の送達、開始及び特性への効果を示すグラフである。

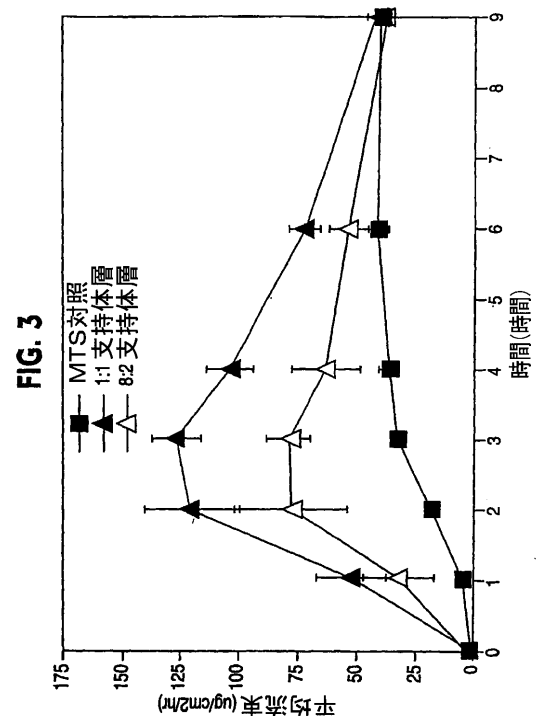
【図 1】



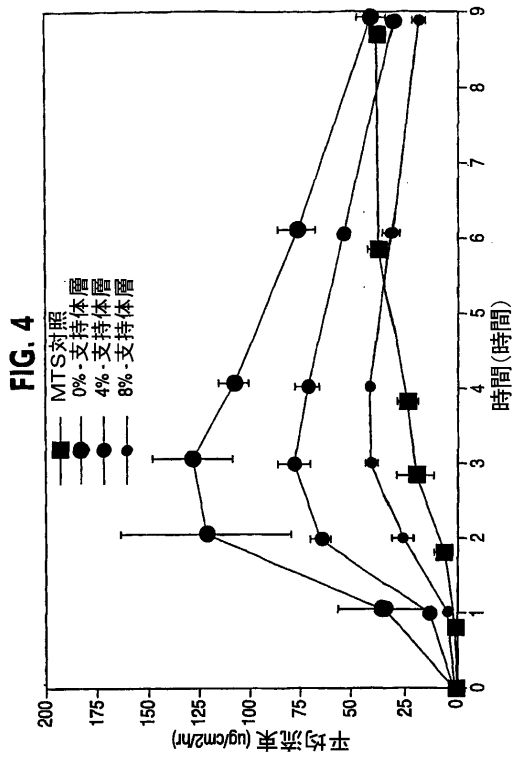
【図 2】



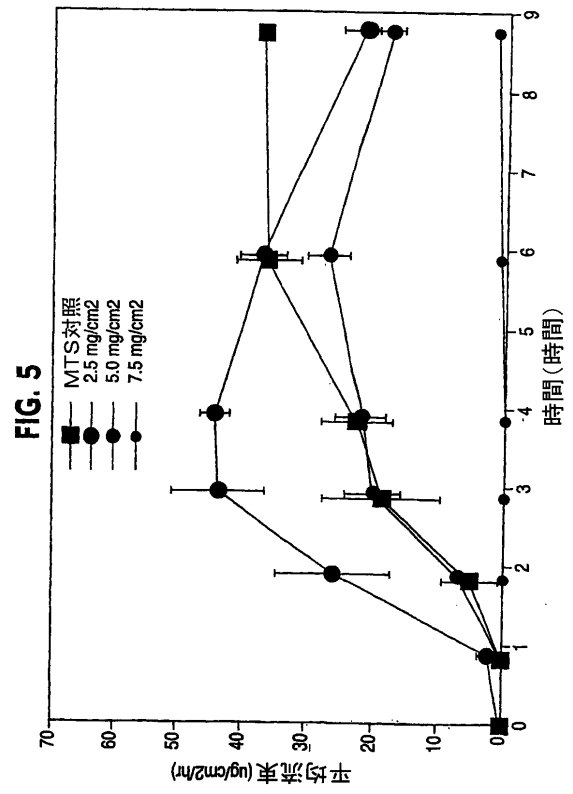
【図 3】



【 図 4 】



【 図 5 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/35556

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61F 13/00, 13/02

US CL : 424/449, 443, 448

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/449, 443, 448

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Please See Continuation Sheet

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,656,286 A (MIRANDA et al.) 12 august 1997, the entire document	1-43

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2005 (16.06.2005)

Date of mailing of the international search report

05 JUL 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Isis Ghali

Telephone No. (571) 272-1600

Valerie Bell-Hamilton

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US04/35556

Continuation of Item 4 of the first sheet:

Examiner suggests

"TRANSDERMAL DRUG DELIVERY DEVICE"

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST ALL DATA BASES

Search terms: transdermal, acrylic, silicon, adhesive.

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 カニオス ディヴィッド ピー

アメリカ合衆国 フロリダ州 33157 マイアミ サウスウェスト エイティフィフス ストリート 17523

(72)発明者 ハートウィッグ ロッド

アメリカ合衆国 フロリダ州 333257 デイヴィー ハーパーズ フェリー ストリート 14231

(72)発明者 マンテル ジュアン エイ

アメリカ合衆国 フロリダ州 33176 マイアミ サウスウェスト 92 アベニュー 10821

(72)発明者 ハウズ ディヴィッド ダブリュー

アメリカ合衆国 フロリダ州 33133 ココナット グローヴ サウスウェスト 27 アベニュー 3071 ナンバー17

Fターム(参考) 4C076 AA74 BB31 CC01 EE03 EE04 EE06 EE07 EE09 EE10 EE11

EE12 EE13 EE22 EE23 EE26 EE27 EE45 EE48 EE49 GG01

GG11