

(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2005-502430

(P2005-502430A)

(43) 公表日 平成17年1月27日(2005.1.27)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 F 13/02

F I

A 6 1 F 13/02 3 9 0

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2003-528273 (P2003-528273)	(71) 出願人	599056437
(86) (22) 出願日	平成14年9月12日 (2002. 9. 12)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月12日 (2004. 3. 12)		ズ カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/029011		アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 4 4 -
(87) 国際公開番号	W02003/024373		1 0 0 0, セント ポール, スリーエム
(87) 国際公開日	平成15年3月27日 (2003. 3. 27)		センター
(31) 優先権主張番号	60/322, 306	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成13年9月14日 (2001. 9. 14)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100098486
			弁理士 加藤 憲一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療用感圧接着物品を製造するための非接触印刷法

(57) 【要約】

本発明は、医療用感圧接着物品を製造する非接触印刷方法に関する。ベース層を基材上にコーティングし、液体組成物をベース層の少なくとも一部上に非接触印刷して、医療用感圧接着物品を提供する。医療用感圧接着物品は、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも1種類の医薬成分を含む。更に具体的には、本発明は、経皮薬物送達デバイスを製造する非接触印刷方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 基材の少なくとも一部にベース層を提供する段階であって、前記ベース層がポリマーを含む段階、
(b) 医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも 1 種類の医薬成分を含む液体組成物を前記ベース層の少なくとも一部上に非接触印刷する段階、および
(c) 前記液体組成物の少なくとも一部を前記ベース層の中に拡散させ、医療用感圧接着物品を提供する段階、
を含む医療用感圧接着物品を調製する方法。

【請求項 2】

前記ベース層のポリマーがアクリレートコポリマーである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ベース層が、感圧接着剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記基材が可撓性フィルムであり、前記物品がシートである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記可撓性フィルムが、連続ウェブとして提供され、前記液体組成物が前記ウェブ上にアイランドパターンで印刷され、前記基材の反対側の前記ベース層の表面に剥離ライナーを貼付し、パターン印刷されたロールストックを提供する段階を更に含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記可撓性フィルムが、連続ウェブとして提供され、前記液体組成物が前記ウェブ上にアイランドパターンで印刷され、前記印刷されたアイランドパターンを個別の感圧テープパッチに加工する段階を更に含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記感圧テープパッチが経皮薬物送達デバイスである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ベース層が非粘着性である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が薬剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ベース層のポリマーが、アクリレートコポリマーである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記基材が可撓性フィルムであり、前記物品がシートである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記可撓性フィルムが、連続ウェブとして提供され、前記液体組成物が前記ウェブ上にアイランドパターンで印刷され、前記印刷されたアイランドパターンを個別の感圧テープパッチに加工する段階を更に含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が、抗微生物剤、抗真菌剤、抗刺激剤、および化粧剤からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

(a) 基材の少なくとも一部にベース層を提供する段階であって、前記ベース層がポリマーを含む段階、
(b) 薬剤を含む液体組成物を、前記ベース層の少なくとも一部上に非接触印刷し、前記液体組成物を前記ベース層の中に拡散させ、経皮薬物送達デバイスを提供する段階、および
(c) 前記経皮薬物送達デバイスを、所望の治療結果を達成するのに十分な時間、人体の外側部分に貼付する段階、

10

20

30

40

50

を含む薬剤の経皮送達方法。

【請求項 15】

(a) 基材の少なくとも一部にベース層をコーティングする段階であって、前記ベース層がポリマーを含む段階、

(b) 薬剤を含む液体組成物を、前記ベース層の少なくとも一部上に非接触印刷し、前記液体組成物を前記ベース層の中に拡散させ、経皮薬物送達デバイスを提供する段階、および

(c) 前記経皮薬物送達デバイスを、所望の治療結果を達成するのに十分な時間、人体の外側部分に貼付する段階、

を含む薬剤の経皮送達方法。

10

【請求項 16】

(a) 基材の少なくとも一部にベース層を提供する段階であって、前記ベース層がポリマーを含む段階、

(b) 医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分を含む液体組成物を、可撓性フィルムの少なくとも一部上に非接触印刷する段階、および

(c) 前記ベース層を前記印刷された液体組成物に積層成形する段階、および

(d) 前記液体組成物の少なくとも一部を前記ベース層の中に拡散させ、医療用感圧接着物品を提供する段階、

を含む医療用感圧接着物品を調製する方法。

20

【請求項 17】

前記ベース層のポリマーが、アクリレートポリマーである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が、薬剤、抗微生物剤、抗真菌剤、抗刺激剤、および化粧剤からなる群より選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が薬剤である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記ベース層が、感圧接着剤である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

前記ベース層が非粘着性である、請求項 16 に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記基材が可撓性フィルムであり、前記物品がシートである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 23】

前記可撓性フィルムが、連続ウェブとして提供され、前記液体組成物が前記ウェブ上にアイランドパターンで印刷され、前記印刷されたアイランドパターンを個別の感圧テープパッチに加工する段階を更に含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記感圧テープパッチが、経皮薬物送達デバイスである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

(a) 基材の少なくとも一部にベース層を提供する段階であって、前記ベース層がポリマー、および医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも 1 種類の医薬成分を含む段階、

(b) 液体組成物を、前記ベース層の少なくとも一部上に非接触印刷する段階、および

(c) 前記液体組成物の少なくとも一部を前記ベース層の中に拡散させ、医療用感圧接着物品を提供する段階、

を含む医療用感圧接着物品を調製する方法。

40

【請求項 26】

前記ベース層のポリマーが、アクリレートコポリマーである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

50

前記基材が可撓性フィルムであり、前記物品がシートである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記可撓性フィルムが、連続ウェブとして提供され、前記液体組成物が前記ウェブ上にアイランドパターンで印刷され、前記印刷されたアイランドパターンを個別の感圧テープパッチに加工する段階を更に含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記ベース層が非粘着性である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が薬剤である、請求項 25 に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が、抗微生物剤、抗真菌剤、抗刺激剤、および化粧剤からなる群より選択される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 32】

(a) 基材の少なくとも一部にベース層を提供する段階であって、前記ベース層がポリマー、および医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも 1 種類の医薬成分を含む段階、

(b) 液体組成物を、可撓性フィルムの少なくとも一部上に非接触印刷する段階、および

(c) 前記ベース層を前記印刷された液体組成物に積層成形する段階、および

(d) 前記液体組成物の少なくとも一部を前記ベース層の中に拡散させ、医療用感圧接着物品を提供する段階、

20

を含む医療用感圧接着物品を調製する方法。

【請求項 33】

前記ベース層のポリマーが、アクリレートコポリマーである、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記基材が可撓性フィルムであり、前記物品がシートである、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記可撓性フィルムが、連続ウェブとして提供され、前記液体組成物が前記ウェブ上にアイランドパターンで印刷され、前記印刷されたアイランドパターンを個別の感圧テープパッチに加工する段階を更に含む、請求項 34 に記載の方法。

30

【請求項 36】

前記ベース層が非粘着性である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 37】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が薬剤である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 38】

前記医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分が、抗微生物剤、抗真菌剤、抗刺激剤、および化粧剤からなる群より選択される、請求項 32 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、医療用感圧接着物品を製造する非接触印刷法に関する。更に具体的には、本発明は、経皮薬物送達デバイスを製造する非接触印刷法に関する。

【背景技術】

【0002】

感圧接着物品は、典型的には、基材上に塗布された、又は調製された感圧接着 (PSA) 材料の薄い層から成る。基材が可撓性支持材料である場合、コーティングされた物品は、テープ又はラベルなどの感圧接着シートである。

【0003】

医療用 PSA シートは周知であり、バンデージ、応急処置用ドレッシング、創傷ケア用ド

50

レッシング、経皮薬物送達デバイスなどが挙げられる。医療用 P S A シートには、皮膚又は他の身体組織に粘着するという基本的な必要性の他に、特別な要件があることが多い。P S A 特性の主成分を提供するポリマーマトリックスの他に成分を含有することが多い。これらの添加剤には、医薬効果又は治療効果を有することが意図される抗微生物剤、抗真菌剤、および薬剤などが挙げられる。

【 0 0 0 4 】

添加剤を含有する 1 つの特定の種類の医療用シートは、経皮薬物送達デバイスである。様々な経皮薬物送達デバイスが記載されてきた。当該技術分野で既知のデバイスには、皮膚への薬剤および / 又は皮膚貫通エンハンサーの送達速度を制御する膜を必要とするリザーバ型のデバイス、感圧接着剤マトリックス中における薬物および賦形剤の分散体又は溶液を必要とする単一層デバイス、および例えば、薬剤を含有する層、皮膚貫通エンハンサーを含有する層、薬剤および / 又は皮膚貫通エンハンサーの放出速度を制御する層、およびデバイスを皮膚に付着させる層などの、幾つかの別個の層を必要とする更に複雑な多層積層デバイスが挙げられる。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

経皮薬物送達デバイスが、ポリマーマトリックス中に薬剤および / 又は賦形剤の分散体又は溶液を含む感圧接着剤層を組み込む場合、感圧接着剤層は、典型的には、溶液コーティングによって調製される。それは、ポリマー、並びに薬剤および / 又は賦形剤を溶媒中に溶解させ、得られる溶液をウェブ上にコーティングした後、コーティングされたウェブをオープン乾燥させて溶媒を蒸発することである。この慣用的な方法には、幾つかの欠点がある。例えば、薬剤および / 又は賦形剤が揮発性であるか、又は感熱性である場合、オープン乾燥段階は、蒸発又は熱分解による薬物および / 又は賦形剤の損失に繋がる可能性がある。また、この方法は、典型的には、環境および健康上の理由から望ましくない場合がある揮発性有機溶媒の使用を必要とする。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

本発明は、医療用感圧接着物品を調製する方法を提供する。この方法の第 1 段階では、基材上にベース層が提供される。ベース層は、感圧ポリマー接着剤を含む。第 2 段階では、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも 1 種類の医薬成分を含む液体組成物を、ベース層の少なくとも一部上に非接触印刷し、液体組成物の少なくとも一部をベース層の中に拡散させて、医療用感圧接着物品を提供する。本発明の好ましい実施形態では、医療用感圧接着物品は、医療用感圧接着シートである。

30

【 0 0 0 7 】

本発明の別の好ましい実施形態では、医薬効果又は治療効果を有することが意図される医薬成分は、薬剤である。

【 0 0 0 8 】

本発明は、本明細書に記載の方法によって調製される経皮薬物送達デバイスを更に提供する。

40

【 0 0 0 9 】

別の態様では、本発明は、一段階で基材上にベース層が提供される、医療用感圧接着物品を調製する方法を提供する。ベース層は、ポリマーを含む。別々の段階では、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも 1 種類の医薬成分を含む液体組成物を、可撓性フィルム of の少なくとも一部上に非接触印刷する。その後、印刷された液体組成物にベース層を積層成形し、その液体組成物の少なくとも一部をベース層の中に拡散させて、医療用感圧接着物品を提供する。

【 0 0 1 0 】

更に別の態様では、本発明は、第 1 段階において、ポリマー、および医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも 1 種類の医薬成分を含むベース層が基材上に提供

50

される、医療用感圧接着物品を調製する方法を提供する。第２段階では、液体組成物を、ベース層の少なくとも一部上に非接触印刷し、その液体組成物の少なくとも一部をベース層の中に拡散させ、医療用感圧接着物品を提供する。好ましい実施形態では、第１段階で調製されるベース層は、非粘着性である。

【００１１】

更に別の態様では、本発明は、ポリマー、および医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも１種類の医薬成分を含むベース層が、基材上に一段階で提供される、医療用感圧接着物品を調製する方法を提供する。別々の段階で、液体組成物は、可撓性フィルム of の少なくとも一部上に非接触印刷される。その後、印刷された液体組成物にベース層を積層成形し、その液体組成物の少なくとも一部をベース層の中に拡散させて、医療用感圧接着物品を提供する。好ましい実施形態では、第１段階で調製されるベース層は、非粘着性である。

10

【００１２】

本発明は、医療用感圧接着物品を調製する従来既知の方法、更に特定のには、経皮薬物送達デバイスを調製する従来既知の方法よりも、多数の利点を提供する。これらの利点には、以下に限定されないが、医薬活性成分を過剰な熱に暴露することを回避する能力、配合成分の様々な空間的濃度を有する医療用物品を調製する能力、処理方法を使用して医薬活性成分と非相溶性のベース層を調製する能力、非常に正確で計量された量の医薬活性成分を塗布する能力、非相溶性の可能性のある成分を分離する能力、分配又は使用の直前に医療用物品を非 P S A から P S A に「活性化する」能力、およびコストの低下および効率の改善を可能にする製造作業に対して有益な融通性を提供することが挙げられる。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【００１３】

本発明は、医療用感圧接着物品を調製する方法を提供する。

【００１４】

この方法の第１段階では、基材上にベース層が提供される。ベース層は、ポリマー、好ましくは、アクリレート、天然ゴム、合成ゴム（ポリイソブチレン、ポリイソプレン、スチレンブロックコポリマー、ポリビニルエーテル、およびシリコンポリマーなど）からなる群より選択されるポリマーを含む。ベース層ポリマーは、単独又は組合せで存在できる。ベース層は、任意選択的に他の添加剤、例えば、医薬成分、粘着付与剤、可塑剤、酸化防止剤、着色剤などを含有してもよい。

30

【００１５】

アクリレートポリマーおよびコポリマーは、本発明の物品に使用する好ましいベース層ポリマーである。ベース層に使用する好適なアクリレートコポリマーは、好ましくは、アルキル（メタ）アクリレート、および芳香族又はシクロアルキル（メタ）アクリレートからなる群から選択される１種類以上のモノマーを含む。有用なアルキルアクリレートには、アルキル基が、アルキル基中に１～１８個の炭素原子、好ましくは約４～約１２個の炭素原子を含有する非三級アルキルアルコールのアクリル酸エステルからなる群より選択される一官能性不飽和モノマーおよびこれらの混合物が挙げられる。好適なアルキルアクリレートの例には、メチル、エチル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘプチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、イソヘキシル、イソデシル、イソオクチル、および２-エチルヘキシルアクリレートなどが挙げられる。好ましいアルキルアクリレートには、イソオクチルアクリレート、２-エチルヘキシルアクリレート、および*n*-ブチルアクリレートなどが挙げられる。有用なアルキルメタクリレートには、アルキル基が、アルキル基中に１～１８個の炭素原子、好ましくは１～約１２個の炭素原子を含有する非三級アルキルアルコールのメタクリレートエステルからなる群より選択される一官能性不飽和モノマーおよびこれらの混合物が挙げられる。好適なアルキルメタクリレートの例には、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、*n*-ブチルメタクリレート、*n*-ヘキシルメタクリレート、*n*-オクチルメタクリレート、イソオクチルメタクリレート、およびデシルメタクリレートなどが挙げられる。好適な芳香族モノマーおよびノルマル又は架橋シクロ

40

50

アルキル（メタ）アクリレートの中には、イソボルニルアクリレート、イソボルニルメタクリレート、4-*t*-ブチルシクロヘキシルメタクリレート、シクロヘキシルアクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、フェニルアクリレート、2-ナフチルアクリレート、および2-ナフチルメタクリレートなどが挙げられる。アクリレートコポリマーは、コポリマー中の全モノマーの総重量をベースにして1種類以上のAモノマーを、好ましくは約45重量%～約95重量%、更に好ましくは55重量%～95重量%含む。

【0016】

アクリレートコポリマーは、任意選択的に、1種類以上のBモノマーを更に含んでもよい。好適なBモノマーには、カルボン酸、スルホンアミド、尿素、カルバメート、カルボキシアミド、ヒドロキシ、アミノ、オキシ、およびシアノからなる群より選択される官能基を含有するものが挙げられる。例示的なBモノマーには、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中に2～4個の炭素原子を含有する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中に2～4個の炭素原子を含有する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、アルキル基中に1～8個の炭素原子を含有するアルキル置換アクリルアミド、N-ビニルホルムアミド、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルパレロラクタム、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、酢酸ビニル、アルコキシ基中に1～4個の炭素原子を含有するアルコキシエチルアクリレート、アルコキシ基中に1～4個の炭素原子を含有する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、フルフリルアクリレート、フルフリルメタクリレート、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、プロピレンオキシドメチルエーテルアクリレート、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、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、およびジ（低級アルキル）アミノプロピルメタアクリルアミドなどが挙げられ、ここで、先行する例の中の（低級アルキル）は、1～4個の炭素原子を含有するアルキル基を表す。好ましいBモノマーには、アクリル酸、メタクリル酸、アクリルアミド、2-ヒドロキシエチルアクリレート、および酢酸ビニルなどが挙げられる。アクリレートコポリマーは、コポリマー中の全モノマーの総重量を基準にして、1種類以上のBモノマーを好ましくは約5重量%～約55重量%、更に好ましくは約5重量%～約45重量%含む。

10

20

30

【0017】

アクリレートコポリマーは、任意選択的に、AおよびBモノマーと共重合可能で、重量平均分子量が約500～約100,000、好ましくは約2,000～約50,000、更に好ましくは約5,000～約30,000の範囲の実質的に直鎖のマクロモノマーを更に含んでもよい。マクロモノマーが使用される場合、それは、一般に、コポリマー中の全モノマーの総重量を基準にして約20重量%以下、好ましくは約10重量%以下の量で存在する。好適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/アクリロニトリルコポリマー、ポリエーテル、ポリスチレンマクロモノマーなどが挙げられる。有用なマクロモノマーの例およびそれらの調製は、克蘭ペ（Krampe）らの米国特許第4,693,776号明細書に記載されており、その開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0018】

本発明のベース層は、使用されるポリマーの種類と量、他の任意の添加剤の種類と量、および硬化などのベース層に加えられる他の任意の加工処理に応じて、感圧性から非粘着性の範囲の接着特性を有してもよい。

【0019】

本発明の好ましい実施形態では、ベース層のポリマーは、感圧接着剤、好ましくはアクリレートコポリマー感圧接着剤であり、更に好ましくは固有粘度が約0.2dl/g～約2dl/gの範囲であり、更に好ましくは約0.5dl/g～約1.6dl/gの範囲である。

50

【0020】

前述のコポリマーは、当業者に周知の、例えば再発行米国特許第 Re. 24, 906 号明細書（ウルリッチ（Ulrich））、米国特許第 4, 554, 324 号明細書（フスマン（Husman）ら）、米国特許第 4, 732, 808 号明細書（クランペ（Krampe）ら）、国際公開第 96/08229 号パンフレット（ガーベ（Garbe）ら）に記載の方法で調製でき、これらの開示内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0021】

別の共重合方法は、紫外（UV）線により開始されるモノマー混合物の光重合である。このモノマー混合物は、好適な光開始剤と共に、可撓性キャリアウェブ上にコーティングされ、不活性（即ち、酸素を含まない）雰囲気中で重合される。十分に不活性の雰囲気は、光活性なコーティングの層を、UV 線を実質的に透過するプラスチックフィルムで被覆し、蛍光型の UV ランプを使用し、そのフィルムを通して照射することにより達成され得る。

10

【0022】

また、溶媒を使用しない他の重合法、例えば、米国特許第 4, 619, 979 号明細書（コトナー（Kotnour）ら）および同 4, 843, 134 号明細書（コトナー（Kotnour）ら）に記載の連続フリーラジカル重合法、米国特許第 5, 637, 646 号明細書（エリス（Ellis）ら）に記載のバッチ反応器を使用する本質的に断熱の重合法、および、米国特許第 5, 804, 610 号明細書（ハーマー（Hammer）ら）に記載の、包装された重合性混合物を重合するために記載されている方法を利用して本発明のベース層コポリマーを調製してもよい。

20

【0023】

凝集強度を向上させるために、ベース層は、任意選択的に紫外線照射又は電子線照射などの追加の放射線硬化処理を経てもよい。或いはまた、共有結合架橋、イオン架橋、又は物理的架橋を誘導するものなどの化学的硬化方法を、任意選択的に使用してもよい。

【0024】

ベース層ポリマーは、シート材料又は成形物品とすることができる任意の好適な基材に塗布できる。好ましい実施形態では、基材は可撓性材料であり、医療用 P S A 物品は医療用 P S A シートである。本発明のベース層ポリマーは、ロールコーティング、スプレーコーティング、およびカーテンコーティングなどの慣用的なコーティング技術によって、好適な可撓性又は非可撓性基材上に容易に塗布され、本発明のコーティングされているポリマーシート材料を製造する。また、ベース層ポリマーは、この目的に好適な慣用的なコーティングデバイスを採用することにより、押出しコーティング、同時押出し、およびホットメルトコーティングなどによって、変更なくコーティングされてもよい。また、ベース層ポリマーは、例えば、前述の光重合法を使用して基材上の所定の位置で調製されてもよい。ベース層ポリマーは、フレキソ印刷又はスクリーン印刷などの慣用的な印刷法を使用して、非連続的なパターンとして任意選択的にコーティングされてもよい。

30

【0025】

シート材料は、個々の片として、又は連続ウェブとして、例えばロールストックの形態で提供され得る。好ましい基材は、テープ支持体、剥離ライナー、又は他の任意の可撓性材料として慣用的に利用される任意の材料から製造される。本発明に有用な可能性がある、慣用的なテープ支持体として採用される可撓性支持体材料の典型例には、紙、プラスチックフィルム、例えば、ポリプロピレン、ポリエチレン、特に低密度のポリエチレン、直鎖低密度ポリエチレン、メタロセンポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル（例えば、ポリエチレンテレフタレート）、エチレン - 酢酸ビニルコポリマー、ポリウレタン、酢酸セルロース、およびエチルセルロースなどで製造されるものが挙げられる。ポリエチレンテレフタレート - アルミニウム - ポリエチレン複合材料などの積層されている支持体も好適である。

40

【0026】

支持体は、木綿、ナイロン、レーヨン、ガラス、およびセラミック材料などの合成または

50

天然材料の系で形成される織布、又は天然若しくは合成繊維、又はこれらのブレンド物のエアレードウェブなどの不織布などの布帛で調製されてもよい。

【0027】

特に好ましい実施形態では、可撓性基材は剥離ライナーである。好適な剥離ライナーには、好適なフルオロポリマー又はシリコンベースのコーティングでコーティングされている、ポリエステルウェブ、ポリエチレンウェブ、ポリプロピレンウェブ、又はポリエチレンコーティング済みの紙などの既知のシート材料を含む慣用的な剥離ライナーが挙げられる。

【0028】

第2段階では、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも1種類の医薬成分を含む液体組成物を、ベース層の少なくとも一部上に非接触印刷し、その液体組成物をベース層の中に拡散させて、医療用感圧接着物品を提供する。液体組成物が、直接、ベース層に非接触印刷されるこの技術は、以下、「直接印刷」技術と呼ばれる。

【0029】

グラビア印刷、ピンスタンプ、又はゴムスタンプなどの接触印刷法と対照的に、非接触印刷法は、基材に横方向の力を実質的に伝えないが、基材に対して横方向に移動され得る流体分配機構を採用する。インクジェット印刷などの幾つかの実施形態では、流体分配機構および基材は、直接流体連絡せず、空気、又は窒素パージ環境が使用される場合には窒素などの他の気体の1つ以上の間隙によって分離される。ニードルジェット印刷などの他の実施形態では、流体分配機構から出てくる流体の連続的な流れは、分配機構および基材と同時に接触してもよい。しかし、これらの実施形態では、流体の連続的な流れは、基材に対して横方向に分配機構が移動することにより、基材に横方向の力が実質的に伝達されないように、十分に大きいアスペクト比（長さを断面積で割ったもの）と、十分に低い横方向の剪断弾性率との組合せを有するであろう。横方向の力が実質的に伝達されないとは、流体分配機構と基材との間の見当合わせに干渉する又はそれを低下させる横方向の力が伝達されないことと定義されることが理解されるべきである。

【0030】

プリンタは、1種類以上の流体分配機構、および、ベース層を受入れて、流体分配機構に送るように設計される基材取扱いシステムを備える。流体分配機構は、好ましくはインクジェットプリントヘッドであり、ベース層に対して調節可能に装備される。

【0031】

非接触印刷に使用される流体分配機構には、インクジェット、バルブジェット、ニードルジェット、スプレージェット、ストリームジェット（stream jetting）、超音波噴霧などが挙げられてもよい。これらの流体分配機構のそれぞれの組合せを使用して、所望の分配速度および体積を達成してもよい。また、これらの方法は、高解像度パターン of 流体の精密印刷を可能にする。

【0032】

インクジェット印刷は、好ましい非接触印刷法である。インクジェットプリンタは、流体を受容基材上に、流体の液滴の制御されたパターンで噴出させることによって作動する。インクジェット印刷には、サーマル、バブル、ドロップ・オン・ダイヤモンド、およびピエゾインクジェットなどの、連続およびインパルスジェット法が挙げられる。

【0033】

ニードルジェットは、別の好ましい非接触印刷法である。ニードルジェットは、オリフィスと流体連絡するバルブを開ける、閉める、又は変えることによって作動する。放出される流体は、受容基材上に向けられる流れ、又は液滴の安定した流動の形態で、通常は観察される。オリフィス、バルブ、背圧、および流体特性によって流動容積が制御される。ピストン/シリンダ容積移送システム（positive displacement systems）、ギヤポンプ、又は類似の機械デバイスなどの流動を制御する代替の方法を使用してもよい。これらの後者の方法は、規定のオリフィス直径の使用を必要とする場合があり、それは機械部品を変えるだけで変更可能である。（スプレージェットでも同

10

20

30

40

50

様である。)

【0034】

スプレージェットは、更に別の好ましい非接触印刷法である。スプレージェットは、ニードルジェット、パルプジェット、およびストリームジェットと同じ流動制御機構を使用し、エアインピンジメントノズル (air impingement nozzle) 又はエアストリッピングノズル (air stripping nozzle) を使用して、ある程度、噴霧化することを含む。また、スプレージェットは、振動を使用して噴霧化した流体の流れを作り出してもよい。放出される流体は、受容基材上に向けられる。

【0035】

本発明では、液体組成物用の受容基材は、前述のこの方法の段階1でコーティングされるベース層である。ベース層は、任意の数の慣用的な方法で、流体分配機構と近接されてもよい。ベース層を流体分配機構と近接させる1つの好ましい方法は、液体組成物が塗布されることになるベース層の位置決めを行い制御することに使用する、ドラムモーターで駆動される回転式ドラムを有する基材取扱いシステムを採用することによる。ドラムの直径および長さは、使用される基材の所望のサイズおよびプリンタの所望の全体サイズに応じて変化してもよい。ドラムは、任意選択的に、真空システムを備えてもよく、又は、当業者に周知の慣用的な方法で加熱若しくは冷却されてもよい。また、受容ベース層は、調節可能に位置決めされてもよく、例えば、流体分配機構に対してドラムを調節可能に移動させることにより位置決めされてもよい。

10

【0036】

ベース層を流体分配機構に近接させる別の好ましい方法は、印刷デバイスが平台作業の一部となるように、プラテン上で基材を取り扱うことによる。流体分配機構又はプラテンを互いに単純に軸方向に移動させることによって、印刷パターンを変更できる。プラテンは、基材用の真空止め具、又は他の留め方法を有してもよく、当業者に周知の方法により加熱又は冷却されてもよい。基材を流体分配機構に対して移動させる他の方法を使用することもできる。それらには、基材を移動させるために、被駆動ローラーなどの機械機構と、例えば、デスクトッププリンタに使用されるものなどの移動式プリントヘッドを備える。

20

【0037】

1つ又は複数の流体分配機構および基材取扱いシステムを制御するため、1つ以上の制御システムが提供される。制御システムは、好ましくは、コンピュータ、マイクロプロセッサー、又は他の電子制御デバイス採用する。好ましい実施形態では、単一の全制御システムが、1つ又は複数の流体分配機構と基材取扱いシステムとの両方を接続する。

30

【0038】

液体組成物の粘度は、非接触印刷、更に好ましくは当該技術分野で慣用的に知られているインクジェット印刷に好適なものとすべきである。液体組成物を加熱して、印刷用に粘度を調節してもよい。一般に、液体組成物は、それがベース層の中に拡散されるような化学的性質を持つものとすべきである。印刷後、調製された医療用PSA物品は、積層成形、巻上げ、又は保管が可能なくらい十分に乾燥するまで、液体組成物がベース層の中に拡散される。これにかかる時間の長さは、ベース層の種類、コーティング液の種類、およびベース層とコーティング液の相対的な量に依存する。この時間は、好ましくは約5分～約10分未満、および更に好ましくは、約1分未満である。液体組成物の拡散を促進および加速するため、液体組成物の堆積直前、堆積中、および/又は堆積後にベース層を加熱することが有利な場合がある。

40

【0039】

液体組成物は、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも1種類の医薬成分を含む。医薬成分は液体であってもよく、この場合、その医薬成分の粘度が非接触印刷に適切である場合は、液体組成物は、全て医薬成分からなってもよい。また、医薬成分を他の固体又は液体と混合し、当業者に既知の任意の慣用的な方法によって、液体組成物を調製してもよい。特に、固体の医薬成分を液体、又は液体の混合物中に溶解又は分散させて液体組成物を調製してもよい。

50

【0040】

液体組成物をベース層の中に拡散させた後、医療用PSA物品を調製するのに、追加の乾燥又は硬化段階を必要としないことが好ましい。しかし、液体組成物は、任意選択的に、揮発性有機溶媒を他の物質のキャリアとして含んでもよい。この場合、担持した他の物質がベース層の中に拡散した後、揮発性有機溶媒は、その後、ベース層から除去される。ベース層と液体組成物との組合せは、任意選択的に、紫外線又は電子線照射などの追加の硬化処理を経て、所望のPSA特性を達成してもよい。

【0041】

液体組成物は、ベース層の物質と十分に混和性があり、その少なくとも一部がベース層に拡散することを可能にする。好ましくは、液体組成物の全てがベース層の中に拡散する。液体組成物は、好ましくは、医療用PSA物品の最終組成物に使用される量で、ベース層の物質と混和性がある。好適な液体組成物の例は、軟化剤（例えば、可塑剤）、皮膚貫通エンハンサー、可溶化剤、薬剤、又は他の医薬成分とすることができる。

10

【0042】

液体組成物は、ベース層一面に均一にコーティングされてもよく、又は様々な高精密制御パターンのいずれかでコーティングされてもよい。好ましい実施形態では、液体組成物は、連続ウェブ上にアイランドパターン（island patterns）で印刷される。これらのアイランドパターンは、個別の感圧テープパッチが全て加工された後に残るベース層ウェブが、実質的に液体組成物を含まないような方法で、連続ウェブから個別の粘着テープパッチを加工できるようなサイズにしてもよい。連続ウェブの個別の感圧テープ物品への加工は、パッチプロセスで行われてもよく、このプロセスによって、アイランドパターンにコーティングされた連続ウェブはそれ自体の上に、又は剥離ライナーと共に巻き上げられ、ロールストックを形成する。ロールストックは、その後、連続ウェブから個別の感圧テープ物品の切断又は穴あけができるように広げられる。好ましい実施形態では、連続ウェブの個別の感圧テープパッチへの加工は、一体化プロセスで行われてもよく、ここで、個別の感圧テープパッチは、ロールストック形成の前の段階で、ウェブから切断又は穴あけされる。

20

【0043】

第2段階の結果として提供される医療用PSA物品は、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも1種類の医薬成分を含む。この医薬成分は、薬剤、抗微生物剤、抗真菌剤、化粧剤、又は薬学的に有効な賦形剤であってよい。

30

【0044】

好ましい実施形態では、医薬成分は薬剤である。特に好ましい実施形態では、医療用PSA物品は、経皮薬物送達組成物を含む。組成物が治療される状態に対して治療に有効な量を送達するような量で、薬剤は存在する。この量は、使用される薬剤の種類、治療される状態、組成物が被験者の皮膚と接触した状態を維持できる時間、および当業者に既知の他の要因によって変化する。しかし、本発明の経皮薬物送達組成物中に存在する薬剤の量は、一般に、組成物の総重量を基準にして、約0.01～40重量%、好ましくは約1.0～20重量%である。本発明の組成物では、薬剤は、好ましくは均一に分散され、更に好ましくは感圧接着剤中に溶解される。

40

【0045】

経皮送達に好適な任意の薬剤を、本発明の経皮薬物送達組成物に使用してもよい。有用な薬剤の例には、以下に限定されないが、ステロイド性（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン）および非ステロイド性（例えば、ナプロキセン、ピロキシカム）の両方の抗炎症薬、抗菌剤（例えば、ペニシリンVなどのペニシリン、セファレキシンなどのセファロスポリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、スルファチアゾール、ニトロフラントイン、並びに、ノルフロキサシン、フルメクイン、およびイバフロキサシン（ibafloxacin）などのキノロン類）、抗原虫剤（例えば、メトロニダゾール）、抗真菌剤（例えば、ナイスタチン）、冠状血管拡張薬（例えば、ニトログリセリン）、カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ニフェジピン、ジル

50

チアゼム)、気管支拡張薬(例えば、テオフィリン、ピルブテロール、サルメテロール、イソプロテレノール)、コラーゲナーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤(例えば、ジロートン)、およびアンギオテンシン変換酵素阻害剤(例えば、カプトプリル、リジノプリル)などの酵素阻害剤、他の抗高血圧薬(例えば、プロパノロール)、ロイコトリエン拮抗薬、H₂拮抗薬などの抗潰瘍薬、ステロイド性ホルモン(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)、抗ウイルス薬および/又は免疫調節薬(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、および参照により本明細書に組み込まれる米国特許第4,689,338号明細書に開示される他の化合物、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)、強心薬(例えば、ジギタリス、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、クロルフェニラミン、テルフェナジン)、麻酔性鎮痛薬(例えば、モルヒネ、フェンタニール)、ペプチドホルモン(例えば、ヒト又は動物成長ホルモン、LHRH)、性ホルモン(例えば、エストロゲン、テストステロン、プロゲステン類(レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、ゲストデン))、アトリオペプチドなどの心臓作用性生成物、蛋白様生成物(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)、抗痙攣薬(例えば、カルバマジン)、免疫抑制薬(例えば、シクロスポリン)、精神療法薬(例えば、ジアゼパム)、鎮痛薬(sedative)(例えば、フェノバルビタール)、抗凝固薬(例えば、ヘパリン)、鎮痛薬(analgesics)(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)、抗不整脈剤(例えば、フレカイニド)、制吐薬(例えば、メタクロプロマイド、オンダンセトロン)、抗癌剤(例えば、メトトレキサート)、抗不安薬などの神経剤、ホルモン剤、および抗肥満剤など、並びにこれらの薬学的に許容可能な塩およびエステルなどが挙げられる。

10

20

30

【0046】

剥離ライナーを医療用PSAシートに積層成形し、PSAの少なくとも一部を被覆することにより、感圧テープを調製してもよい。ベース層を剥離ライナーに最初に塗布した場合、感圧テープは、支持体を医療用PSAシートに積層成形することにより調製されてもよい。慣用的なテープ支持体として採用される好適な可撓性支持体材料は、前述されている。

【0047】

別の好ましい実施形態では、医薬成分は抗微生物剤であってよい。抗微生物剤には、局所塗布に好適な任意の広いスペクトルの抗微生物剤が挙げられてもよい。好適な抗微生物剤の例には、ヨウ素、例えば、ヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウムを有するヨウ素複合体、並びにヨードフォアと呼ばれることが多いポリマー複合体、例えばポビドン-ヨウ素、ポリエチレングリコール複合体、ヘキシルレゾルシノール、クロルヘキシジン又はその好適な塩(例えば、クロルヘキシジングルコネート又はクロルヘキシジンアセテート)、トリクロサン、p-クロロ-m-キシレノール(PCMX)、フェノール、ペルオキシド、銀および銀塩(塩化銀、酸化銀およびスルファジアジン銀)、長鎖アルキル四級アンモニウム化合物、並びに、グリセリンおよびプロピレングリコールのモノC₈~C₁₂アルキルエステルなどがある。また、抗真菌剤を組み込んでもよく、これらには、硝酸ミコナゾール、クロルトリマゾール(chlorotrimazole)、エコナゾール、ケトコニゾールなどの「アゾール」のうち任意のもの、並びにトルナフテートおよび、ウンデシル酸およびその塩などを挙げてもよい。ヨウ素、ヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウムを有するヨウ素複合体、ポビドン-ヨウ素、およびクロルヘキシジンは好ましい抗微生物剤である。

40

【0048】

別の好ましい実施形態では、医薬成分は化粧剤であってよい。化粧剤の例には、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸、グリコール酸、必須アミノ酸、必須脂肪、ホメオパ

50

シー剤、植物性薬品、コエンザイムQ10、フラボノイド、芳香剤、抗アクネ剤、過剰色素沈着防止剤 (anti hyperpigmentation agents)、鎮静剤、日焼け剤 (sunburn agent)、フリーラジカルスカベンジャー、皮脂調節因子、水分補給剤 (hydratives)、ビタミン、酸化防止剤、抗刺激剤 (anti-irritants)、およびミネラル類などを挙げてもよい。ビタミン類は、好ましい化粧剤である。

【0049】

別の好ましい実施形態では、医薬成分は、薬学的に又は医学的に有効な賦形剤であってもよい。これらの賦形剤は、経皮薬物送達系で皮膚貫通エンハンサー又は可溶化剤として使用される軟化剤 (柔軟剤) を含んでもよい。例示的な物質には、イソステアリン酸、オクタ酸、およびオレイン酸などの $C_8 \sim C_{36}$ 脂肪酸、オレイルアルコールおよびラウリルアルコールなどの $C_8 \sim C_{36}$ 脂肪族アルコール、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、およびラウリン酸メチルなどの $C_8 \sim C_{36}$ 脂肪酸の低級アルキルエステル、ジイソプロピルアジベートなどの $C_6 \sim C_8$ 二酸のジ (低級) アルキルエステル、グリセリルモノラウレートなどの $C_8 \sim C_{36}$ 脂肪酸のモノグリセリド、テトラグリコール (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)、テトラエチレングリコール (エタノール、2, 2 - (オキシビス (エチレンオキシ)) ジグリコール)、 $C_6 \sim C_{36}$ アルキルピロリドンカルボキシレート、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、およびこれらの組み合わせなどが挙げられる。グリセロールおよびN - メチルピロリドンなどの可溶化剤がある時に、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、およびポリエチレンオキシドジメチルエーテルも好適である。テルペン類は、別の有用な種類の柔軟剤であり、ピネン、d - リモネン、カレン、テルピネオール、テルピネン - 4 - オール、カルベオール、カルボン、プレゴン、ピペリトン、メントン、メントール、ネオメントール、チモール、カンファー、ボルネオール、シトラール、イオノン、シネオールの単独、又は任意の組合せが挙げられる。テルペン類の中で、テルピネオール、特に、 α - テルピネオールが好ましい。

【0050】

好ましい柔軟剤には、グリセリルモノラウレート、テルピネオール、ラウリルアルコール、テトラグリコール、テトラエチレングリコール、プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ラウリン酸メチル、および2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールなどが挙げられる。

【0051】

上記に列挙される柔軟剤の多くは、皮膚貫通速度に影響を与えることが知られているが、一定の柔軟剤は、皮膚貫通速度以外の性能の態様、および皮膚貫通速度に加えた性能の態様に影響を与える。例えば、得られる組成物が感圧接着剤として使用するのに更に好適であるように、それらはポリマーの柔軟化、又はコンプライアンス値の増大、および/又はガラス転移温度の低下に有用である。

【0052】

本発明の組成物では、1種類又は複数種類の柔軟剤が、好ましくは実質的に均一に分散され、更に好ましくは組成物中に溶解される。柔軟剤が貫通エンハンサーである場合、この現象が、米国特許第5, 585, 111号明細書 (ピーターソン (Peterson)) にあるような標準皮膚貫通モデルを使用して測定されるとき、貫通エンハンサーを含有しない同様の組成物と比較して、皮膚を通した薬物浸透を向上させる量で、柔軟剤は存在し、該特許の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。柔軟剤の合計量は、一般に、組成物の総重量を基準にして約5重量% ~ 約40重量%である。

【0053】

本発明の別の態様では、ベース層は一段階で調製される。別の段階では、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも1種類の医薬成分を含む液体組成物が、可撓

10

20

30

40

50

性フィルムの少なくとも一部に非接触印刷される。その後、第3段階で、液体組成物は、ベース層に積層成形される。液体組成物がベース層とは異なる層に非接触印刷され、その後、ベース層に積層成形されるこの技術は、以下「非直接印刷」技術と呼ばれる。

【0054】

ベース層の調製および非接触印刷は、直接印刷に使用される前述の方法によって行われてもよい。

【0055】

直接印刷におけるように、液体組成物の粘度は、非接触印刷に、更に好ましくは当該技術分野で慣用的に知られているインクジェット印刷に好適なものとすべきである。更に、液体組成物の粘度および化学組成物は、その後の積層成形段階を可能にするほど十分に長い時間、可撓性フィルム上の所定の位置に実質的に留まらせるようなものとすべきである。液体が実質的に所定の位置に留まる時間の長さは、コーティング液の種類、フィルムの種類、および液体の量に依存する。この時間は、好ましくは1秒を超え、更に好ましくは30秒を超える。可撓性フィルムは、ベースポリマー用の基材として使用するのに好適な前述のフィルムのうち任意のものであってよい。

10

【0056】

第3段階では、液体組成物がベース層に積層成形され、調製された医療用PSA物品が巻上げ又は保管可能なほど十分に乾燥するまで、液体の少なくとも一部をベース層の中に拡散させる。これにかかる時間の長さは、ベース層の種類、コーティング液の種類、およびベース層とコーティング液の相対的な量に依存する。この時間は、好ましくは約5分～約10分未満、更に好ましくは約1分未満である。液体組成物の拡散を促進および加速するため、液体組成物との積層成形の直前、積層成形の間、および/又は積層成形の後にベース層を加熱することが有利な場合がある。

20

【0057】

本発明の更に別の態様では、ベース層は、アクリレート、天然ゴム、合成ゴム（ポリイソブチレン、ポリイソプレン、スチレンブロックコポリマー、ポリビニルエーテル、およびシリコンポリマーなど）からなる群より選択されるポリマーと、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも1種類の医薬成分の両方を含む。液体組成物は、任意選択的に医薬成分を含み、1種類以上の可塑剤、液体粘着付与剤、溶媒、およびこれらの組合せからのみであってもよい。液体組成物は、ベース層上に非接触印刷され、直接印刷技術を使用してベース層の少なくとも一部の中に拡散させる。

30

【0058】

ポリマーの種類、ベース層の調製方法、および非接触印刷法は、前述のとおりである。医薬成分は、当業者に既知の任意の慣用的な方法で、ベース層のポリマーと混合されてもよい。最も典型的には、医薬成分は、ベースポリマーの溶液中に混合されてもよい。この混合物は、その後、前述の方法を使用して基材上にコーティングされる。好ましい実施形態では、医薬成分を含むベース層は非粘着性であり、該物品は、液体組成物がベース層の中に拡散するとき、粘着性になる。

【0059】

本発明の更に別の態様では、ベース層は、アクリレート、天然ゴム、合成ゴム（ポリイソブチレン、ポリイソプレン、スチレンブロックコポリマー、ポリビニルエーテル、およびシリコンポリマーなど）からなる群より選択されるポリマーと、医薬効果又は治療効果を有することが意図される少なくとも1種類の医薬成分の両方を含む。液体組成物は、任意選択的に医薬成分を含み、1種類以上の可塑剤、液体粘着付与剤、溶媒、およびこれらの組合せからのみであってもよい。液体組成物は、可撓性フィルム上にコーティングされ、ベース層に積層成形され、非直接印刷技術を使用して医療用感圧接着物品が提供される。

40

【0060】

ポリマーの種類、ベース層の調製方法、および非接触印刷方法は、前述の通りである。好ましい実施形態では、医薬成分を含むベース層は非粘着性であり、該物品は、液体組成物がベース層の中に拡散するとき、粘着性になる。

50

【実施例】

【0061】

含量試験法 A

以下の実施例に記載されるテルピネオール、プロピレングリコール、およびテストステロン含量結果は、次の試験方法を使用して得られた。パッチからライナーを除去し、パッチを236 mL 広口ビンに入れた。内部標準としてデカノールを15.0 mg 含有する、体積比67.5 : 32.5の酢酸エチル(EtOAc) : メタノール(MeOH)からなる溶液を、パッチ面積30 cm²あたり100 mL 使用して、支持体およびコーティングを抽出した。溶解するまでサンプルを2時間振とうさせた。次いで、この溶液のアリコート

10

を分析用のオートサンプラーバイアル瓶に入れた。サンプルの分析を、J & W DB-1 キャピラリカラム(30 m × 0.53 mm 内径、1.5 μm フィルム)を使用し、ヘリウムキャリアガスを用いて、水素炎イオン化検出器(GC-FID)を有するガスクロマトグラフィーで行った。

【0062】

含量試験方法 B

以下の実施例に記載されるオレイン酸エチル含量データは、次の試験方法を使用して得られた。パッチからライナーを除去し、パッチを236 mL 広口ビンに入れた。内部標準としてステアリン酸メチルを31.3 mg 含有する、体積比90.0 : 10.0の酢酸エチル(EtOAc) : メタノール(MeOH)からなる溶液を、パッチ面積25 cm²あたり100 mL 使用して、支持体およびコーティングを抽出した。溶解するまでサンプルを

20

1時間超音波処理した。次いで、この溶液のアリコートを分析用のオートサンプラーバイアル瓶に入れた。サンプルの分析は、レストック(Restek) Rt x - 200 キャピラリカラム(30 m × 0.32 mm 内径、1.0 μm フィルム)を使用し、ヘリウムキャリアガスを用いて、水素炎イオン化検出器(GC-FID)を有するガスクロマトグラフィーで行った。

【0063】

プローブタック試験方法

以下の実施例に記載されるタックデータは、デジタル・ポリケン・プローブ・タック・テスター(Digital Polyken Probe Tack Tester)、モデル80-02-01(ニューヨーク州アミティビル、テストイング・マシーンス社(Testing Machines, Inc., Amityville, NY))を使用して得られた。機械設定は次の通りであった。速度0.5 cm/秒、休止2秒、モード：ピーク、環20 g。ステンレス鋼プローブを使用した。試験の結果は、プローブと試験サンプルの表面との間の結合を破壊するのに必要な力である。力は、「タックのグラム」で測定される。報告される結果は、3つのサンプルについて測定されたプローブタックの平均を表す。

30

【0064】

固有粘度

以下に報告される固有粘度値は、27 に制御された水浴中でキャノン・フェンスケ(Cannon-Fenske) #50 粘度計を使用して、ポリマー溶液10ミリメートル(酢酸エチル1デシリットル当りのポリマー0.15 g)の流動時間を測定する慣用的な手段により測定された。試験手順および装置は、ポリマーサイエンスの教本、F. W. ビルマイヤー、ウィリー・インターサイエンス、第2版(1971年)84および85ページ(Textbook of Polymer Science, F. W. Billmeyer, Wiley Interscience, Second Edition (1971), pages 84 and 85)に詳細に記載されている。

40

【0065】

実施例 1

反応容器中でイソオクチルアクリレート、アクリルアミド、および酢酸ビニルを71 : 9 : 20 (w : w) の比で合せることにより溶液を調製した。酢酸エチルとメタノールの8

50

0 : 20 (w : w) の混合物を用いて、この溶液を固体分約 35 % に希釈した。この溶液を 53 に加熱し、2, 2 - アゾビス (2 - メチルブチロニトリル) を添加した。反応器を窒素で完全にパージした。酢酸エチルとメタノールの 80 : 20 (w : w) の混合物中に溶解させた 2, 2 - アゾビス (2 - メチルブチロニトリル) の追加の供給量を 4 時間の反応時間後、および 20 時間の反応時間後に添加した。酢酸エチルとメタノールの 80 : 20 (w : w) の混合物を更に添加し、粘度を低下させ、混合を助けた。残留イソオクチルアクリレートのパーセントが 0.4 % 以下になった時に反応を停止した。得られるベースポリマー溶液を、酢酸エチルとメタノールの 80 : 20 (w : w) の混合物を用いて、固体分 15 ~ 17 % に希釈した。希釈されたベースポリマー溶液を、127 μ m のウェットコーティング間隙を使用して、シリコンコーティング済みの剥離ライナー上にナイフコーティングした。コーティングしたライナーを 70.0 で 15 分間オープン乾燥させ、ベースポリマー層を調製した。ベースポリマー層のポリケン (Polyken) プロブタック試験で 0 g のタック値が得られ、皮膚に粘着しなかった。

10

【0066】

プロピレングリコールをテルピネオールと 20.8 重量% 対 79.2 重量% の比で混合することにより、液体組成物を調製した。

【0067】

チャンネルチャンプレート 1 つ当たり 3 つのオリフィスを使用するトリデントマイクロコーダー (Trident MicroCoder) (商標) (コネチカット州ブルックフィールドのトリデント社 (Trident, Inc. of Brookfield, CT)) プリントヘッドを用いて、インクジェット印刷を行った。駆動システムは、プリントヘッドドライバに増分パルス (incremental pulses) を提供するエンコーダ、エンコーダへのパルスの数を減少させるディバイダー回路、ソフトウェア画像の圧縮および復元用のデジタル回路構成、インクジェットヘッド用の温度制御およびヒーター、インクジェットヘッド用のドラムおよび線形アクチュエータを備える動作制御ハードウェア、および動作制御ソフトウェアを備えた。

20

【0068】

プロピレングリコール / テルピネオール混合物をインクジェットヘッド中で約 50 に加熱した。円形画像を 20 cm^2 の面積、又は 40 cm^2 の面積のいずれかのサイズでベース層に印刷した。印刷されたサンプルをシリコンコーティング済みの剥離ライナーに積層成形した。

30

【0069】

スチールルールダイを使用して、コーティング済みのウェブから円形のサンプルを穴あけした。小さい穴あけ (5 cm^2) を印刷された領域の中心から行い、更に大きい穴あけを印刷された領域のちょうど内側および外側で行った。20 cm^2 の印刷された領域では、5 cm^2 、19 cm^2 、および、21 cm^2 の穴あけを行った。40 cm^2 の印刷された領域では、5 cm^2 、40 cm^2 、および、46 cm^2 の穴あけを行った。

【0070】

印刷されたサンプルのポリケン (Polyken) プロブタック試験で 430 g のタック値が得られ、サンプルは皮膚に粘着した。含量試験方法 A を使用して、サンプルのテルピネオールおよびプロピレングリコール含量を分析した。結果を以下の表 1 に記載する。

40

【0071】

実施例 2

1 クォート (0.95 L) の褐色ガラス瓶中でイソオクチルアクリレート (150.0 g)、アクリルアミド (10.0 g)、酢酸ビニル (40.0 g)、2, 2' - アゾビス (2, 4 - ジメチルペンタンニトリル) (0.200 g)、酢酸エチル (323.6 g)、およびメタノール (32.0 g) を合せることにより溶液を調製した。この瓶を毎分 1 L の流速の窒素で 2 分間パージした。瓶を密封し、45 の回転水浴中に 24 時間入れた。24 時間で、回転水浴から瓶を取り出し、開封した。得られたコポリマーを酢酸エチル (62.5 g) とメタノール (6.94 g) で希釈し、固体分 26.3 % にした。固有粘度

50

は、 1.25 dL/g であった。ウェットコーティング間隙 $152 \mu\text{m}$ を使用して、シリコーン剥離ライナー上にこの溶液をナイフコーティングすることにより、ベースポリマーコーティングを調製した。コーティングしたライナーを 70.0 で 15 分間オープン乾燥させ、ベースポリマー層を調製した。ベースポリマー層のポリケン (Polyken) プロブタック試験で、 654 g の試験値が得られた。

【0072】

液体組成物はオレイン酸エチルであった。

【0073】

オレイン酸エチルが室温 (約 23) でインクジェットヘッドから分配されたこと以外、実施例 1 に記載されているのと同じ方法を使用して、インクジェット印刷を行った。印刷されたサンプルのポリケン (Polyken) プロブタック試験で 317 g のタック値が得られた。サンプルは、実施例 1 に記載されるように穴あけされ、含量試験方法 B を使用してオレイン酸エチル含量を分析した。結果を以下の表 2 に記載する。

10

【0074】

実施例 3

1 クォート (0.95 L) の褐色ガラス瓶中でイソオクチルアクリレート (83.75 g)、アクリルアミド (16.25 g)、酢酸ビニル (25.0 g)、2,2'-アゾビス (2-メチルブチロニトリル) (0.1875 g)、酢酸エチル (110.65 g)、およびメタノール (36.69 g) を合わせることににより溶液を調製した。この瓶を毎分 1 L の流速の窒素で 2 分間パージした。瓶を密封し、 53 の回転水浴中に 24 時間入れた。 24 時間で、回転水浴から瓶を取り出し、開封した。得られたコポリマーを酢酸エチル (171.195 g) とメタノール (57.065 g) で希釈し、固体分 19.8% にした。固有粘度は、 1.23 dL/g であった。剥離ライナー上にこの溶液をナイフコーティングすることにより、乾燥したコポリマーを調製した。コポリマーをコーティングした剥離ライナーを高温でオープン乾燥させ、溶媒を除去し、残留モノマーの濃度を低下させた。次いで、乾燥させたコポリマーを剥離ライナーから剥し、容器中に保管した。

20

【0075】

乾燥させたポリマー (9.995 g)、酢酸エチル (9.081 g)、およびメタノール (6.068 g) を合わせて、溶液が透明で均一になるまで混合し、ベースポリマーコーティング溶液を調製した。ベースポリマーコーティング溶液を $254 \mu\text{m}$ の湿潤厚さで剥離ライナー (ドーバート (Daubert) 164 P シリコーンコーティング済み剥離ライナー) 上にナイフコーティングした。コーティングしたライナーを 43 で 4 分間、 85 で 2 分間、 107 で 2 分間、オープン乾燥した。得られるコーティング済みベースポリマー層の乾燥重量は、 5.0 mg/cm^2 であった。ベースポリマー層のポリケン (Polyken) プロブタック試験で 0 g の試験値が得られ、皮膚に粘着しなかった。

30

【0076】

テルピネオール (50.501 g) とプロピレングリコール (13.764 g)、およびテストステロン (10.723 g) を合せることににより、液体組成物を調製した。これらの合せた物を溶液が透明で均一になるまで混合した。

【0077】

印刷された領域が長さ 4.3 cm の辺を有する正方形となるように制御されたこと以外、実施例 1 に記載されているのと同じ方法を使用して、インクジェット印刷を行った。印刷された領域の端縁に沿ってサンプルを切断し、含量試験方法 A を使用してテルピネオール、プロピレングリコール、およびテストステロン含量を分析した。印刷されたサンプルのポリケン (Polyken) プロブタック試験で 575 g のタック値が得られ、サンプルは皮膚に粘着した。

40

【0078】

実施例 4

実施例 3 の乾燥させたポリマー (4.615 g) を、テストステロン (0.384 g)、酢酸エチル (7.043 g)、およびメタノール (4.700 g) と合わせ、溶液が透明

50

で均一になるまで混合し、ベースポリマーコーティング溶液を調製した。ベースポリマーコーティング溶液を $279\mu\text{m}$ の湿潤厚さで剥離ライナー（ドーバート（Daubert）164Pシリコンコーティング済み剥離ライナー）上にナイフコーティングした。コーティングしたライナーを43で4分間、85で2分間、107で2分間、オープン乾燥した。得られるコーティング済みベースポリマー層の乾燥重量は、 $5.1\text{mg}/\text{cm}^2$ であった。ベースポリマー層のポリケン（Polyken）プローブタック試験で0gの試験値が得られ、皮膚に粘着しなかった。

【0079】

テルピネオール（59.044g）およびプロピレングリコール（16.349g）を混合することにより、液体組成物を調製した。この溶液を溶液が透明で均一になるまで混合した。 10

【0080】

実施例3に記載されているのと同じ方法を使用して、インクジェット印刷を行った。印刷された領域の端縁に沿ってサンプルを切断し、含量試験方法Aを使用してテルピネオール、プロピレングリコール、およびテストステロン含量を分析した。印刷されたサンプルのポリケン（Polyken）プローブタック試験で667gのタック値が得られた。

【0081】

本発明の幾つかの実施形態を参照し、本発明を記載してきた。前述の詳細な説明および実施例は、明確さと理解のためだけに提供され、これらから不要な限定が理解されるべきではない。本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく、記載される実施形態に多くの変更がなされ得ることが、当業者には明らかであろう。従って、本発明の範囲は、本明細書に記載の組成物および構造体の厳密な詳細に限定されるべきではなく、むしろ以下の特許請求の範囲における文言によって限定されるべきである。 20

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024373 A1

- (51) International Patent Classification: A61F 13/00, 13/02, B32B 27/08
- (21) International Application Number: PCT/US02/29011
- (22) International Filing Date: 12 September 2002 (12.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/322,306 14 September 2001 (14.09.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY [US/US]; 3M Center, Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CANTOR, Adam S., [US/US]; 1590 Portland Avenue, Saint Paul, MN 55104 (US); EVERAERTS, Albert L., [BE/US]; 2401 Helmo Avenue North, Oakdale, MN 55128 (US); TOKIE, Jeffrey H., [US/US]; 10815 243rd Street, Scandia, MN 55073 (US).
- (74) Agents: RINGSRED, Ted K., et al.; Office of Intellectual Property Counsel, Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (utility model), DL, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE (utility model), EG, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SL, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BI, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/024373 A1

(54) Title: NON-CONTACT PRINTING METHOD FOR MAKING A MEDICAL PRESSURE SENSITIVE ADHESIVE ARTICLE

(57) Abstract: This invention relates to non-contact printing methods of making medical pressure sensitive adhesive articles. A base layer is coated onto a substrate and a liquid composition is non-contact printed onto at least a portion of the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article. The medical pressure sensitive adhesive article comprises at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect. More specifically this invention relates to non-contact printing methods of making transdermal drug delivery devices.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

**NON-CONTACT PRINTING METHOD FOR MAKING A MEDICAL PRESSURE
SENSITIVE ADHESIVE ARTICLE**

Field of the Invention

5 This invention relates to a non-contact printing method for making medical pressure sensitive adhesive articles. More specifically this invention relates to a non-contact printing method for making transdermal drug delivery devices.

Background of the Invention

10 Pressure sensitive adhesive articles typically consist of thin layers of pressure sensitive adhesive (PSA) material that have been applied or prepared on a substrate. When the substrate is a flexible backing material, the coated article is a pressure sensitive adhesive sheet, such as a tape or label.

15 Medical PSA sheets are well known and include bandages, first-aid dressings, wound care dressings, transdermal drug delivery devices and the like. There are often special requirements for medical PSA sheets in addition to the fundamental necessity that they adhere to skin or other body tissues. They often contain ingredients in addition to the polymeric matrix that provides the basis for PSA properties. These additives include antimicrobials, antifungals, drugs and the like that are intended to have a medicinal or
20 therapeutic effect.

 One particular type of medical sheet containing additives is a transdermal drug delivery device. A variety of transdermal drug delivery devices have been described. Devices known to the art include reservoir type devices involving membranes that control the rate of drug and/or skin penetration enhancer delivery to the skin, single layer devices
25 involving a dispersion or solution of drug and excipients in a pressure sensitive adhesive matrix, and more complex multilaminate devices involving several distinct layers, e.g., layers for containing drug, for containing skin penetration enhancer, for controlling the rate of release of the drug and/or skin penetration enhancer, and for attaching the device to the skin.

30 When a transdermal drug delivery device incorporates a pressure sensitive adhesive layer comprising a dispersion or solution of drug and/or an excipient in a polymeric matrix, the pressure sensitive adhesive layer typically is prepared by solution

WO 03/024373

PCT/US02/29011

coating. That is, dissolving the polymer and the drug and/or excipient in a solvent, coating the resulting solution onto a web, and then oven drying the coated web to evaporate the solvent. This conventional method has several disadvantages. For example, if the drug and/or excipient is volatile or heat sensitive, then the oven drying step can lead to loss of drug and/or excipient due to either evaporation or to thermal degradation. Also, this method typically involves using a volatile organic solvent which may be undesirable for environmental and health reasons.

Summary of the Invention

The present invention provides a method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article. In the first step of the method, a base layer on a substrate is provided. The base layer comprises a pressure sensitive polymer adhesive. In the second step, a liquid composition comprising at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is non-contact printed onto at least a portion of the base layer, and at least a portion of the liquid composition is allowed to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article. In a preferred embodiment of the present invention the medical pressure sensitive adhesive article is a medical pressure sensitive adhesive sheet.

In another preferred embodiment of the present invention the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is a drug.

The invention further provides transdermal drug delivery devices prepared by the methods described herein.

In another aspect, the invention provides a method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article wherein, in one step, a base layer on a substrate is provided.

The base layer comprises a polymer. In a separate step, a liquid composition comprising at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is non-contact printed onto at least a portion of a flexible film. Subsequently, the base layer is laminated to the printed liquid composition and at least a portion of the liquid composition is allowed to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article.

In yet another aspect, the invention provides a method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article wherein, in the first step, a base layer comprising a

WO 03/024373

PCT/US02/29011

polymer and at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is provided on a substrate. In the second step, a liquid composition is non-contact printed onto at least a portion of the base layer, and at least a portion of the liquid composition is allowed to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article. In a preferred embodiment the base layer prepared in the first step is non-tacky.

In still another aspect, the invention provides a method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article wherein a base layer comprising a polymer and at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is provided on a substrate in one step. In a separate step, a liquid composition is non-contact printed onto at least a portion of a flexible film. Subsequently, the base layer is laminated to the printed liquid composition and at least a portion of the liquid composition is allowed to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article. In a preferred embodiment the base layer prepared in the first step is non-tacky.

This invention provides a number of advantages over previously known methods for preparing medical pressure sensitive adhesive articles, and more particularly for preparing transdermal drug delivery devices. These advantages include, but are not limited to, the ability to avoid exposure of medicinally active ingredients to excessive heat; the ability to prepare medical articles with varying spatial concentrations of the formulation components; the ability to prepare base layers using processing methods that are incompatible with the medicinally active ingredients; the ability to apply very precise and metered amounts of medicinally active ingredients; the ability to segregate potentially incompatible ingredients; the ability to "activate" a medical article from non-PSA to PSA just prior to dispensing or using; and providing a beneficial flexibility for manufacturing operations allowing for reduced cost and improved efficiency.

Detailed Description of the Invention

The present invention provides a method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article.

In the first step of the method, a base layer on a substrate is provided. The base layer comprises a polymer, preferably a polymer selected from the group consisting of acrylates, natural rubbers, synthetic rubbers such as polyisobutylenes, polyisoprenes,

WO 03/024373

PCT/US02/29011

styrenic block copolymers, polyvinylethers, and silicone polymers. The base layer polymers can be present alone or in combination. The base layer may optionally contain other additives, for example, medicinal ingredients, tackifiers, plasticizers, anti-oxidants, colorants, and the like.

5 Acrylate polymers and copolymers are preferred base layer polymers for use in the articles of the invention. Suitable acrylate copolymers for use in the base layer preferably comprise one or more A monomers selected from the group consisting of alkyl (meth)acrylates and aromatic or cycloalkyl (meth)acrylates. Useful alkyl acrylates include
10 monofunctional unsaturated monomers selected from the group consisting of acrylate esters of non-tertiary alkyl alcohols, the alkyl groups containing 1 to 18 carbon atoms in the alkyl group, preferably about 4 to about 12 carbon atoms and mixtures thereof. Examples of suitable alkyl acrylates include methyl, ethyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isoheptyl, n-nonyl, n-decyl, isohexyl, isodecyl, isooctyl and 2-ethylhexyl acrylates. Preferred alkyl acrylates include isooctyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, and n-butyl
15 acrylate. Useful alkyl methacrylates include monofunctional unsaturated monomers selected from the group consisting of methacrylate esters of non-tertiary alkyl alcohols, the alkyl groups containing 1 to 18 carbon atoms in the alkyl group, preferably 1 to about 12 carbon atoms and mixtures thereof. Examples of suitable alkyl methacrylates include
20 methyl methacrylate, ethyl methacrylate, n-butyl methacrylate, n-hexyl methacrylate, n-octyl methacrylate, isooctyl methacrylate and decyl methacrylate. Examples of suitable aromatic monomers and normal or bridged cycloalkyl (meth)acrylates include isobornyl acrylate, isobornyl methacrylate, 4-t-butylcyclohexyl methacrylate, cyclohexyl acrylate, cyclohexyl methacrylate, phenyl acrylate, 2-naphthyl acrylate, and 2-naphthyl
25 methacrylate. Acrylate copolymers preferably comprise about 45 to about 95 percent by weight, more preferably 55 to 95 percent by weight, based on the total weight of all monomers in the copolymer, of one or more A monomers.

 Acrylate copolymers may optionally further comprise one or more B monomers. Suitable B monomers include those containing a functional group selected from the group consisting of carboxylic acid, sulfonamide, urea, carbamate, carboxamide, hydroxy,
30 amino, oxy, and cyano. Exemplary B monomers include acrylic acid, methacrylic acid, maleic acid, a hydroxyalkyl acrylate containing 2 to 4 carbon atoms in the hydroxyalkyl group, a hydroxyalkyl methacrylate containing 2 to 4 carbon atoms in the hydroxyalkyl

WO 03/024373

PCT/US02/29011

group, acrylamide, methacrylamide, an alkyl substituted acrylamide containing 1 to 8 carbon atoms in the alkyl group, N-vinyl formamide, N-vinyl acetamide, N-vinyl valerolactam, N-vinyl caprolactam, N-vinyl-2-pyrrolidone, glycidyl methacrylate, vinyl acetate, alkoxyethyl acrylate containing 1 to 4 carbon atoms in the alkoxy group, 5 alkoxyethyl methacrylate containing 1 to 4 carbon atoms in the alkoxy group, 2-ethoxyethoxyethyl acrylate, furfuryl acrylate, furfuryl methacrylate, tetrahydrofurfuryl acrylate, tetrahydrofurfuryl methacrylate, propylene glycol monomethacrylate, propylene oxide methyl ether acrylate, acrylonitrile, methacrylonitrile, di(lower alkyl)amino ethyl acrylate, di(lower alkyl)amino ethyl methacrylate, and di(lower alkyl)aminopropyl 10 methacrylamide, where (lower alkyl) in the preceding examples represents alkyl groups containing 1 to 4 carbon atoms. Preferred B monomers include acrylic acid, methacrylic acid, acrylamide, 2-hydroxy ethyl acrylate, and vinyl acetate. Acrylate copolymers preferably comprise about 5 to about 55 percent by weight, more preferably about 5 to about 45 percent by weight, based on the total weight of all monomers in the copolymer, 15 of one or more B monomers.

Acrylate copolymers may optionally further comprise a substantially linear macromonomer copolymerizable with the A and B monomers and having a weight average molecular weight in the range of about 500 to about 100,000, preferably about 2,000 to about 50,000 and more preferably about 5,000 to about 30,000. The 20 macromonomer, when used, is generally present in an amount of not more than about 20%, preferably not more than about 10% by weight based on the total weight of all monomers in the copolymer. Suitable macromonomers include polymethylmethacrylate, styrene/acrylonitrile copolymer, polyether, and polystyrene macromonomers. Examples of useful macromonomers and their preparation are described in Krampe et al., U.S. Patent 25 No. 4,693,776, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The base layers of the present invention may have adhesive properties ranging from pressure sensitive to non-tacky depending on the types and amounts of polymers used, types and amounts of any other additives, and any other processing treatment, such as curing, applied to the base layer.

30 In a preferred embodiment of the invention the polymer of the base layer is a pressure sensitive adhesive, preferably an acrylate copolymer pressure sensitive adhesive,

WO 03/024373

PCT/US02/29011

more preferably having an inherent viscosity in the range of about 0.2 dl/g to about 2 dl/g, more preferably about 0.5 dl/g to about 1.6 dl/g.

The copolymers described above can be prepared by methods well known to those skilled in the art and described for example in U.S. Pat. No. RE 24,906 (Ulrich), U.S. Pat. No. 4,554,324 (Husman et al.), U.S. Pat. No. 4,732,808 (Krampe et. al.), and International Publication Number WO 96/08229 (Garbe et. al.), the disclosures of which are incorporated herein by reference.

Another copolymerization method is photopolymerization of the monomer mixture initiated by ultraviolet (UV) radiation. This monomer mixture, along with a suitable photoinitiator, is coated onto a flexible carrier web and polymerized in an inert (i.e., oxygen free) atmosphere. A sufficiently inert atmosphere can be achieved by covering a layer of the photoactive coating with a plastic film which is substantially transparent to UV radiation, and irradiating through that film using fluorescent-type UV lamps.

Other solventless polymerization methods, such as the continuous free radical polymerization method described in U.S. Patent Nos. 4,619,979 (Kotnour et. al.) and 4,843, 134 (Kotnour et. al.); the essentially adiabatic polymerization methods using a batch reactor described in U.S. Patent No. 5,637,646 (Ellis); and, the methods described for polymerizing packaged polymerizable mixtures described in U.S. Patent No. 5,804,610 (Hamer et. al.) may also be utilized to prepare the base layer copolymers of the present invention.

To enhance cohesive strength, the base layer may optionally be subjected to additional radiation curing treatment, such as ultraviolet or electron beam irradiation. Alternatively, chemical curing methods, such as those introducing covalent crosslinking, ionic crosslinking, or physical crosslinking may also be optionally used.

The base layer polymers can be applied to any suitable substrate that can be a sheet material or a shaped article. In a preferred embodiment the substrate is a flexible material and the medical PSA article is a medical PSA sheet. The base layer polymers of the present invention are easily coated upon suitable flexible or inflexible substrates by conventional coating techniques, such as roll coating, spray coating, curtain coating, and the like to produce coated polymeric sheet materials in accord with the present invention. The base layer polymers may also be coated without modification by extrusion coating, coextrusion, hot-melt coating and the like by employing suitable conventional coating

WO 03/024373

PCT/US02/29011

devices for this purpose. The base layer polymers may also be prepared in place on the substrate, for example using the photopolymerization method described above. The base layer polymers may be optionally coated as discontinuous patterns using conventional printing methods, such as flexographic printing or screen printing.

5 Sheet materials can be provided as individual pieces or as a continuous web, for example in a rollstock form. Preferred substrates are made from any material conventionally utilized as a tape backing, release liner, or any other flexible material. Typical examples of flexible backing materials employed as conventional tape backings which may be useful for the present invention include those made of paper, plastic films
10 such as polypropylene, polyethylene, particularly low density polyethylene, linear low density polyethylene, metallocene polyethylenes, high density polyethylene, polyvinyl chloride, polyester (e.g., polyethylene terephthalate), ethylene-vinyl acetate copolymer, polyurethane, cellulose acetate and ethyl cellulose. Backings that are layered such as polyethylene terephthalate-aluminum-polyethylene composites are also suitable.

15 Backings may also be prepared of fabric such as woven fabric formed of threads of synthetic or natural materials such as cotton, nylon, rayon, glass, ceramic material, and the like or nonwoven fabric such as air laid webs of natural or synthetic fibers or blends of these.

In a particularly preferred embodiment the flexible substrate is a release liner.
20 Suitable release liners include conventional release liners comprising a known sheet material such as a polyester web, a polyethylene web, a polypropylene web, or a polyethylene-coated paper coated with a suitable fluoropolymer or silicone based coating.

In the second step, a liquid composition comprising at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is non-contact printed onto at
25 least a portion of the base layer, and the liquid composition is allowed to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article. This technique, where the liquid composition is non-contact printed directly onto the base layer will be referred to hereafter as the "direct printing" technique.

In contrast to contact printing methods, such as gravure, pin stamp, or rubber
30 stamp, a non-contact printing method employs fluid dispensing mechanisms that may be moved in a transverse direction to the substrate while imparting substantially no transverse force to the substrate. In some embodiments, such as ink jet printing, the fluid dispensing

WO 03/024373

PCT/US02/29011

mechanism and the substrate are not in direct fluid communication, being separated by one or more gaps of air, or another gas, such as nitrogen in the case where a nitrogen purged environment is used. In other embodiments, such as needle jet printing, a continuous stream of fluid emerging from the fluid dispensing mechanisms may simultaneously
5 contact the dispensing mechanism and the substrate. In those embodiments, however, the continuous stream of fluid will have a combination of a sufficiently large aspect ratio (length divided by cross sectional area) and a sufficiently low transverse shear modulus, so that movement of the dispensing mechanism in a direction transverse to the substrate will transmit substantially no transverse force to the substrate. It should be understood that
10 substantially no transverse force is defined as any transverse force that does not interfere with or degrade the registration between the fluid dispensing mechanism and the substrate.

The printer includes one or more fluid dispensing mechanisms and a substrate handling system designed to receive and present the base layer to the fluid dispensing mechanisms. The fluid dispensing mechanism(s), preferably an ink jet print head, is
15 mounted so that it is adjustable with respect to the base layer.

The fluid dispensing mechanisms used for non-contact printing may include ink-jetting, valve-jetting, needle-jetting, spray-jetting, stream-jetting, ultrasonic atomization, and the like. Combinations of each of these fluid dispensing mechanisms may also be used to achieve desired dispensing rates and volumes. These methods also allow for
20 precision printing of fluids in high resolution patterns.

Ink jet printing is a preferred non-contact printing method. Ink jet printers operate by ejecting a fluid onto a receiving substrate in controlled patterns of fluid droplets. Ink jet printing includes continuous and impulse jetting methods, including thermal, bubble, drop-on-demand and piezo ink jet.

25 Needle-jetting is another preferred non-contact printing method. Needle jetting operates by opening, closing or varying a valve in fluid communication with an orifice. The emitted fluid is usually observed in the form of a stream or steady flow of droplets which is directed onto a receiving substrate. The orifice, valve, backpressure and fluid properties control the volumetric flow. Alternative methods for controlling flow may also
30 be used, such as piston/cylinder positive displacement systems, gear pumps or similar mechanical devices. These latter methods may require the use of a set orifice diameter which is variable only by changing the mechanical parts. (Same thing for Spray jetting).

WO 03/024373

PCT/US02/29011

Spray-jetting is still another preferred non-contact printing method. Spray-jetting uses the same flow regulating mechanisms as needle jetting, valve-jetting, and stream jetting, and includes the use of an air impingement nozzle or air stripping nozzle to create atomization to some degree. Spray jetting may also use vibration to create an atomized fluid stream. The emitted fluid is directed onto a receiving substrate.

In the present invention, the receiving substrate for the liquid composition is the base layer coated in step one of this method described above. The base layer may be brought into close proximity with the fluid dispensing mechanism by any number of conventional methods. One preferred method for bringing the base layer into close proximity with the fluid dispensing mechanism is by employing a substrate handling system having a rotatable drum driven by a drum motor for use in presenting and controlling the positioning of the base layer onto which the liquid composition is to be applied. The diameter and length of the drum may vary depending on the desired size of the substrate to be used and the overall desired size of the printer. The drum may optionally include a vacuum system or may be heated or cooled by conventional methods well known in the art. The receiving base layer may also be adjustably positioned, for example by adjustably moving the drum in relation to the fluid dispensing mechanism.

Another preferred method for bringing the base layer into close proximity with the fluid dispensing mechanism is by handling the substrate on a platen so that the printing device becomes part of a flat bed operation. The print pattern can be changed by a simple axial movement of the fluid dispensing mechanism or platen in relation to each other. The platen may have a vacuum hold-down or other pinning method for the substrate and it may be heated or cooled by methods well known in the art. Other methods to move the substrate relative to the fluid dispensing mechanism can also be used. They include mechanical mechanisms, such as driven rollers to move the substrate, and moving printheads, such as for example used in a desk top printer.

One or more control systems are provided to control the fluid dispensing mechanism(s) and the substrate handling system. The control systems preferably employ a computer, microprocessor, or other electronic control device. In a preferred embodiment a single overall control system connects to both the fluid dispensing mechanism(s) and the substrate handling system.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

The viscosity of the liquid composition should be suitable for non-contact printing, and more preferably for ink jet printing as is conventionally known in the art. The liquid composition may be heated to adjust the viscosity for printing. Generally, the liquid composition should be of such a chemical nature as to allow it to diffuse into the base layer. After printing, the liquid composition is allowed to diffuse into the base layer until the prepared medical PSA article is sufficiently dry to allow for lamination, wind-up, or storage. The length of time that this takes is dependent on the type of base layer, the type of coating liquid, and the relative amounts of base layer and coating liquid. This time is preferably less than about 5 to about 10 minutes and more preferably less than about one minute. To facilitate and accelerate diffusion of the liquid composition, it may be advantageous to heat the base-layer just before, during, and/or after deposition of the liquid composition.

The liquid composition comprises at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect. The medicinal ingredient may be a liquid, in which case the liquid composition may consist entirely of the medicinal ingredient if the viscosity of the medicinal ingredient is appropriate for non-contact printing. The medicinal ingredient may also be mixed with other solids or liquids to prepare the liquid composition by any conventional method known to those skilled in the art. In particular, a solid medicinal ingredient may be dissolved or dispersed in a liquid or mixture of liquids to prepare the liquid composition.

Preferably, no additional drying or curing steps are needed to prepare the medical PSA article after allowing the liquid composition to diffuse into the base layer. The liquid composition may, however, optionally include a volatile organic solvent as a carrier for other materials. In this instance the volatile organic solvent is subsequently removed from the base layer after the other materials that it carried are allowed to diffuse into the base layer. The combination of the base layer and the liquid composition may optionally be subjected to additional curing treatment, such as ultraviolet or electron beam irradiation to achieve desired PSA properties.

The liquid composition is sufficiently miscible with the materials of the base layer to allow at least a portion of it to diffuse into the base layer. Preferably all of the liquid composition will diffuse into the base layer. The liquid composition is preferably miscible with the materials of the base layer in the amounts used in the final composition of the

WO 03/024373

PCT/US02/29011

medical PSA article. Examples of suitable liquid compositions can be softening agents (e.g., plasticizers), skin penetration enhancers, solubilizers, drugs or other medicinal ingredients.

5 The liquid composition may be coated uniformly across the base layer or it may be coated in any of a variety of high precision controlled patterns. In a preferred embodiment the liquid composition is printed in island patterns onto a continuous web. These island patterns may be sized such that discrete pressure sensitive tape patches may be converted from the continuous web in such fashion that the base layer web remaining after all of the discrete pressure sensitive tape patches are converted is substantially free of the liquid
10 composition. The converting of the continuous web into discrete pressure sensitive tape articles may take place in a batch process whereby the island pattern coated continuous web is rolled up on itself or with a release liner to form rollstock. The rollstock is subsequently unwound to allow for cutting or punching of the discrete pressure sensitive tape articles from the continuous web. In a preferred embodiment, the converting of the
15 continuous web into discrete pressure sensitive tape patches may take place in an integrated process where the discrete pressure sensitive tape patches are cut or punched from the web in a step prior to formation of rollstock.

The medical PSA article that is provided as a result of the second step comprises at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect. This
20 medicinal ingredient may be a drug, antimicrobial agent, antifungal agent, cosmetic agent, or pharmaceutically effective excipient.

In a preferred embodiment, the medicinal ingredient is a drug. In a particularly preferred embodiment the medical PSA article will comprise a transdermal drug delivery composition. The drug will be present in an amount such that the composition delivers a
25 therapeutically effective amount for the condition being treated. This amount will vary according to the type of drug used, the condition to be treated, the amount of time the composition is allowed to remain in contact with the skin of the subject, and other factors known to those of skill in the art. However, the amount of drug present in the transdermal drug delivery composition of the invention will generally be about 0.01 to 40 wt-%,
30 preferably about 1.0 to 20 wt-%, based on the total weight of the composition. In a composition of the invention the drug is dispersed, preferably homogeneously, and more preferably dissolved in the pressure sensitive adhesive.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

Any drug that is suitable for transdermal delivery may be used in the transdermal drug delivery composition of the invention. Examples of useful drugs include, but are not limited to, antiinflammatory drugs, both steroidal (e.g., hydrocortisone, prednisolone, triamcinolone) and nonsteroidal (e.g., naproxen, piroxicam); antibacterials (e.g.,

5 penicillins such as penicillin V, cephalosporins such as cephalixin, erythromycin, tetracycline, gentamycin, sulfathiazole, nitrofurantoin, and quinolones such as norfloxacin, flumequine, and ibafloxacin); antiprotozoals (e.g., metronidazole); antifungals (e.g., nystatin); coronary vasodilators (e.g., nitroglycerin); calcium channel blockers (e.g., nifedipine, diltiazem); bronchodilators (e.g., theophylline, pirbuterol, salmeterol,

10 isoproterenol); enzyme inhibitors such as collagenase inhibitors, protease inhibitors, elastase inhibitors, lipoxigenase inhibitors (e.g., zileuton), and angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g., captopril, lisinopril); other antihypertensives (e.g., propranolol); leukotriene antagonists; antiulceratives such as H2 antagonists; steroidal hormones (e.g., progesterone, testosterone, estradiol); antivirals and/or immunomodulators (e.g.,

15 1-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amine, 1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinoline-4-amine, and other compounds disclosed in U.S. Pat. No. 4,689,338, incorporated herein by reference, acyclovir); local anesthetics (e.g., benzocaine, propofol); cardiotonics (e.g., digitalis, digoxin); antitussives (e.g., codeine, dextromethorphan); antihistamines (e.g., diphenhydramine, chlorpheniramine,

20 terfenadine); narcotic analgesics (e.g., morphine, fentanyl); peptide hormones (e.g., human or animal growth hormones, LHRH); sex hormones (e.g., estrogens, testosterone, progestins such as levonorgestrel, norethindrone, gestodene); cardioactive products such as atriopeptides; proteinaceous products (e.g., insulin); enzymes (e.g., antiplatelet enzymes, lysozyme, dextranase); antinauseants (e.g., scopolamine); anticonvulsants (e.g.,

25 carbamazepine); immunosuppressives (e.g., cyclosporine); psychotherapeutics (e.g., diazepam); sedatives (e.g., phenobarbital); anticoagulants (e.g., heparin); analgesics (e.g., acetaminophen); antimigraine agents (e.g., ergotamine, melatonin, sumatriptan); antiarrhythmic agents (e.g., flecainide); antiemetics (e.g., metaclopramide, ondansetron); anticancer agents (e.g., methotrexate); neurologic agents such as anxiolytic drugs;

30 hemostatics; anti-obesity agents; and the like, as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

Pressure sensitive tapes may be prepared by laminating a release liner to a medical PSA sheet to cover at least a portion of the PSA. Where the base layer was initially applied to a release liner, a pressure sensitive tape may be prepared by laminating a backing to the medical PSA sheet. Suitable flexible backing materials employed as conventional tape backings are described above.

In another preferred embodiment the medicinal ingredient may be an antimicrobial agent. Antimicrobial agents may include any broad spectrum antimicrobial agent that is suitable for topical application. Examples of suitable antimicrobial agents are iodine, including iodine complexes with sodium or potassium iodide as well as polymeric complexes often called iodophors such as povidone-iodine and polyethylene glycol complexes, hexylresorcinol, chlorhexidine or a suitable salt thereof such as chlorhexidine gluconate or chlorhexidine acetate, triclosan, p-chloro-m-xyleneol (PCMX), phenols, peroxides, silver and silver salts such as silver chloride, silver oxide and silver sulfadiazine, long chain alkyl quaternary ammonium compounds, and mono C₈-C₁₂ alkyl esters of glycerin and propylene glycol. Antifungal agents may also be incorporated and include any of the "azoles" such as miconazole nitrate, chlortrimazole, econazole, ketoconazole and the like as well as tolnaftate and undecydic acid and its salts. Iodine, iodine complexes with sodium or potassium iodide, povidone-iodine, and chlorhexidine are preferred antimicrobial agents.

In another preferred embodiment the medicinal ingredient may be a cosmetic agent. Examples of cosmetic agents may include alpha hydroxy acids, beta hydroxy acids, glycolic acid, essential amino acids, essential fats, homeopathic agents, botanicals, coenzyme Q10, flavonoids, fragrance, anti-acne agents, antihyperpigmentation agents, soothing agents, sunburn agents, free radical scavengers, seborregulators, hydratives, vitamins, antioxidants, anti-irritants and minerals. Vitamins are preferred cosmetic agents.

In another preferred embodiment the medicinal ingredient may be a pharmaceutically or medically effective excipient. These excipients may include softening agents (softeners) used as skin penetration enhancers or solubilizers in transdermal drug delivery systems. Exemplary materials include C₈-C₃₆ fatty acids such as isostearic acid, octanoic acid, and oleic acid; C₈-C₃₆ fatty alcohols such as oleyl alcohol and lauryl alcohol; lower alkyl esters of C₈-C₃₆ fatty acids such as ethyl oleate, isopropyl myristate, butyl stearate, and methyl laurate; di(lower) alkyl esters of C₆-C₈ diacids such as

WO 03/024373

PCT/US02/29011

diisopropyl adipate; monoglycerides of C₈-C₃₆ fatty acids such as glyceryl monolaurate; tetraglycol (tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylene glycol ether); tetraethylene glycol (ethanol,2,2'-(oxybis(ethylenoxy))diglycol); C₆-C₃₆ alkyl pyrrolidone carboxylates; polyethylene glycol; propylene glycol; 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol; diethylene glycol monomethyl ether; N,N-dimethyldodecylamine-N-oxide and combinations of the foregoing. Alkylaryl ethers of polyethylene oxide, polyethylene oxide monomethyl ethers, and polyethylene oxide dimethyl ethers are also suitable, as are solubilizers such as glycerol and N-methyl pyrrolidone. The terpenes are another useful class of softeners, including pinene, *d*-limonene, carene, terpineol, terpinen-4-ol, carveol, carvone, pulegone, piperitone, menthone, menthol, neomenthol, thymol, camphor, borneol, citral, ionone, and cineole, alone or in any combination. Of the terpenes, terpineol, particularly α -terpineol, is preferred.

Preferred softeners include glyceryl monolaurate, terpineol, lauryl alcohol, tetraglycol, tetraethylene glycol, propylene glycol, isopropyl myristate, ethyl oleate, methyl laurate, and 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol.

While many of the softeners enumerated above are known to affect skin penetration rate, certain softeners affect aspects of performance other than and in addition to skin penetration rate. For example, they are useful in softening or increasing the compliance value and/or lowering the glass transition temperature of polymers, such that the resulting composition is more suitable for use as a pressure sensitive adhesive.

In a composition of the invention the softener(s) is dispersed, preferably substantially uniformly, and more preferably dissolved in the composition. Where the softener is a penetration enhancer, it is present in an amount that enhances drug permeation through the skin compared to a like composition not containing the penetration enhancer(s) when this phenomenon is measured using a standard skin penetration model, such as in U.S. Patent No. 5,585,111 (Peterson), the disclosure of which is herein incorporated by reference. The total amount of softener will generally be about 5 to about 40% by weight based on the total weight of the composition.

In another aspect of the present invention, the base layer is prepared in one step. In another step, the liquid composition comprising at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is non-contact printed onto at least a portion of a flexible film. Subsequently, in a third step, the liquid composition is laminated to the base

WO 03/024373

PCT/US02/29011

layer. This technique, where the liquid composition is non-contact printed onto a different layer than the base layer and subsequently laminated to the base layer will be referred to hereafter as the "indirect printing" technique.

5 Preparation of the base layer and the non-contact printing may be done by the methods described above used for direct printing.

As in direct printing, the viscosity of the liquid composition should be suitable for non-contact printing, and more preferably for ink jet printing as is conventionally known in the art. In addition, the viscosity and chemical composition of the liquid composition should be such as to allow it to remain substantially in place on the flexible film for a long
10 enough time to allow for the subsequent lamination step. The length of time that the liquid remains substantially in place is dependent on the type of coating liquid, the type of film, and the amount of liquid. This time is preferably more than 1 second and more preferably more than 30 seconds. The flexible film may be any of the previously mentioned films suitable for use as the substrate for the base polymer.

15 In the third step, the liquid composition is laminated to the base layer, and at least a portion of the liquid is allowed to diffuse into the base layer until the prepared medical PSA article is sufficiently dry to allow wind-up or storage. The length of time that this takes is dependent on the type of base layer, the type of coating liquid, and the relative amounts of base layer and coating liquid. This time is preferably less than about 5 to
20 about 10 minutes and more preferably less than about one minute. To facilitate and accelerate diffusion of the liquid composition, it may be advantageous to heat the base-layer just before, during, and/or after lamination with the liquid composition.

In yet another aspect of the present invention the base layer comprises both a polymer selected from the group consisting of acrylates, natural rubbers, synthetic rubbers
25 such as polyisobutylenes, polyisoprenes, styrenic block copolymers, polyvinylethers, and silicone polymers and at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect. The liquid composition optionally comprises a medicinal ingredient, and may consist solely of one or more plasticizers, liquid tackifiers, solvents, and combinations thereof. The liquid composition is non-contact printed onto the base layer
30 and allowed to diffuse into at least a portion of the base layer using the direct printing technique.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

Types of polymers, methods of preparation of the base layer, and non-contact printing methods are as described above. The medicinal ingredient may be mixed with the polymer of the base layer by any conventional method known to those skilled in the art. Most typically the medicinal ingredient may be mixed into a solution of the base polymer.

5 This mixture is subsequently coated onto a substrate using the methods described above. In a preferred embodiment the base layer comprising the medicinal ingredient is non-tacky and the article becomes tacky when the liquid composition diffuses into the base layer.

In still another aspect of the present invention the base layer comprises both a polymer selected from the group consisting of acrylates, natural rubbers, synthetic rubbers
10 such as polyisobutylenes, polyisoprenes, styrenic block copolymers, polyvinylethers, and silicone polymers and at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect. The liquid composition optionally comprises a medicinal ingredient, and may consist solely of one or more plasticizers, liquid tackifiers, solvents, and combinations thereof. The liquid composition is coated onto a flexible film and laminated
15 to the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article using the indirect printing technique.

Types of polymers, methods of preparation of the base layer, and non-contact printing methods are as described above. In a preferred embodiment the base layer comprising the medicinal ingredient is non-tacky and the article becomes tacky when the
20 liquid composition diffuses into the base layer.

Examples

Content Test Method A

25 The terpineol, propylene glycol, and testosterone content results given in the examples below were obtained using the following test method. The liner was removed from the patches and the patches were placed in a 236 mL jar. The backing and coating were extracted using 100 mL per 30 cm² patch area of a solution consisting of 67.5:32.5 by volume ethyl acetate (EtOAc):methanol (MeOH) containing 15.0 mg of decanol as an
30 internal standard. The samples were shaken for 2 hours or until dissolved. An aliquot of this solution was then placed in an autosampler vial for analysis. Analysis of the samples

WO 03/024373

PCT/US02/29011

was performed by gas chromatography with flame ionization detection (GC-FID) using a J&W DB-1 capillary column (30 m x 0.53 mm i.d., 1.5 µm film) with helium carrier gas.

Content Test Method B

5 The ethyl oleate content data given in the examples below was obtained using the following test method. The liner was removed from the patches and the patches were placed in a 236 mL jar. The backing and coating were extracted using 100 mL per 25 cm² patch area of a solution consisting of 90.0:10.0 by volume ethyl acetate (EtOAc):methanol (MeOH) containing 31.3 mg of methyl stearate as an internal standard. The samples were
10 sonicated for 1 hour or until dissolved. An aliquot of this solution was then placed in an autosampler vial for analysis. Analysis of the samples was performed by gas chromatography with flame ionization detection (GC-FID) using a Restek Rtx-200 capillary column (30 m x 0.32 mm i.d., 1.0 µm film) with helium carrier gas.

Probe Tack Test Method

15 The tack data given in the examples below was obtained using a Digital Polyken Probe Tack Tester, Model 80-02-01 (Testing Machines, Inc., Amityville, NY). The machine settings were as follows: speed: 0.5 cm/second, dwell: 2 seconds; mode: peak; annulus: 20g. A stainless steel probe was used. The result of the test is the force required
20 to break the bond between the probe and the surface of the test sample. The force is measured in "grams of tack". Reported results represent the average of the probe tack measured for 3 samples.

Inherent Viscosity

25 The inherent viscosity values which are reported below were measured by conventional means using a Cannon-Fenske #50 viscometer in a water bath controlled at 27°C to measure the flow time of 10 millimeters of the polymer solution (0.15 g of polymer per deciliter of ethyl acetate). The test procedure and apparatus are described in detail in Textbook of Polymer Science, F.W. Billmeyer, Wiley Interscience, Second
30 Edition (1971), pages 84 and 85.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

Example 1

A solution was prepared by combining isooctyl acrylate, acrylamide, and vinyl acetate in a 71:9:20 (w:w) ratio in a reaction vessel. The solution was diluted to approximately 35% solids with an 80:20 (w:w) mixture of ethyl acetate and methanol.

5 The solution was heated to 53°C and 2,2'-azobis(2-methylbutyronitrile) was added. The reactor was purged thoroughly with nitrogen. Additional charges of 2,2'-azobis(2-methylbutyronitrile) dissolved in an 80:20 (w:w) mixture of ethyl acetate and methanol were added after 4 hours of reaction time and after 20 hours of reaction time. An additional 80:20 (w:w) mixture of ethyl acetate and methanol was added to reduce
10 viscosity and aid mixing. The reaction was terminated when the percent residual isooctyl acrylate was 0.4% or less. The resulting base polymer solution was diluted with 80:20 (w:w) mixture of ethyl acetate and methanol to 15 to 17% solids. The diluted base polymer solution was knife coated onto a silicone coated release liner using a wet coating gap of 127 µm. The coated liner was oven dried at 70.0°C for 15 minutes to prepare the
15 base polymer layer. Polyken probe tack testing of the base polymer layer gave a tack value of 0 g and it did not adhere to skin.

The liquid composition was prepared by mixing propylene glycol with terpineol in a ratio of 20.8% to 79.2% by weight.

Ink jet printing was done with a Trident MicroCoder™ (Trident, Inc. of
20 Brookfield, CT) printhead using a three orifice per channel chamber plate. The drive system included: an encoder for providing incremental pulses to the print head driver; a divider circuit for reducing the number of pulses to the encoder; digital circuitry for compression and decompression of the software image; temperature controls and heaters for the ink jet head; motion control hardware including a drum and a linear actuator for the
25 ink jet head; and motion control software.

The propylene glycol/terpineol mixture was heated to approximately 50°C in the ink jet head. Circular images were printed onto the base layer in sizes of either 20 cm² area or 40 cm² area. The printed samples were laminated to a silicone coated release liner.

Steel-rule dies were used to punch circular samples from the coated web. Small
30 punches (5 cm²) were taken from the center of the printed area and larger punches were taken just inside and outside of the printed area. For the 20 cm² printed areas, punches of

WO 03/024373

PCT/US02/29011

5 cm², 19 cm², and 21 cm² were taken. For the 40 cm² printed areas, punches of 5 cm², 40 cm², and 46 cm² were taken.

Polyken probe tack testing of the printed samples gave a tack value of 430 g and the sample adheres to skin. The samples were analyzed for terpineol and propylene glycol content using Content Test Method A. The results are given in Table 1 below.

Example 2

A solution was prepared by combining isooctyl acrylate (150.0 g), acrylamide (10.0 g), vinyl acetate (40.0g), 2,2'-azobis(2,4-dimethylpentanenitrile) (0.200 g), ethyl acetate (323.6 g) and methanol (32.0 g) in a 1 quart (0.95 L) amber glass bottle. The bottle was purged for 2 minutes with nitrogen at a flow rate of 1 L per minute. The bottle was sealed and placed in a rotating water bath at 45°C for 24 hours. At 24 hours the bottle was removed from the rotating water bath and unsealed. The resulting copolymer was diluted with ethyl acetate (62.5 g) and methanol (6.94 g) to 26.3% solids. The inherent viscosity was 1.25 dL/g. A base polymer coating was prepared by knife coating this solution onto a silicone release liner using a wet coating gap of 152 µm. The coated liner was oven dried at 70.0°C for 15 minutes to prepare the base polymer layer. Polyken probe tack testing of the base polymer layer gave a test value of 654 g.

The liquid composition was ethyl oleate.

Ink jet printing was done using the same method as described in Example 1 with the exception that the ethyl oleate was dispensed from the ink jet head at room temperature (approximately 23°C). Polyken probe tack testing of the printed samples gave a tack value of 317 g. Samples were punched as described in Example 1 and analyzed for ethyl oleate content using Content Test Method B. The results are given in table 2 below.

Example 3

A solution was prepared by combining isooctyl acrylate (83.75 g), acrylamide (16.25 g), vinyl acetate (25.0g), 2,2'-azobis(2-methylbutyronitrile) (0.1875 g), ethyl acetate (110.65 g) and methanol (36.69 g) in a 1 quart (0.95 L) amber glass bottle. The bottle was purged for 2 minutes with nitrogen at a flow rate of 1 L per minute. The bottle was sealed and placed in a rotating water bath at 53°C for 24 hours. At 24 hours the bottle was removed from the rotating water bath and unsealed. The resulting copolymer was diluted with ethyl acetate (171.195 g) and methanol (57.065 g) to 19.8% solids. The

WO 03/024373

PCT/US02/29011

inherent viscosity was 1.23 dL/g. Dried copolymer was prepared by knife coating this solution onto a release liner. The copolymer coated release liner was oven dried at an elevated temperature to remove solvent and reduce the level of residual monomers. The dried copolymer was then stripped off the release liner and stored in a container.

5 Dried copolymer (9.995 g), ethyl acetate (9.081 g), and methanol (6.068 g) were combined and mixed until the solution was clear and homogenous to prepare a base polymer coating solution. The base polymer coating solution was knife coated at a wet thickness of 254 μm onto a release liner (Daubert 164P silicone coated release liner). The coated liner was oven dried for 4 minutes at 43°C, for 2 minutes at 85°C, and for 2 minutes at 107°C. The dry coated weight of the resulting base polymer layer was 5.0 mg/cm². Polyken probe tack testing of the base polymer layer gave a test value of 0 g and it did not adhere to skin.

10 The liquid composition was prepared by combining terpineol (50.501 g), propylene glycol (13.764 g), and testosterone (10.723 g). This combination was mixed until it became clear and homogenous.

15 Ink jet printing was done using the same method as described in Example 1 with the exception that the printed area was controlled to be a square with sides of 4.3 cm length. Samples were cut along the edges of the printed area and analyzed for terpineol, propylene glycol, and testosterone content using Content Test Method A. Polyken probe tack testing of the printed samples gave a tack value of 575 g and the sample sticks to skin.

Example 4

The dried copolymer of Example 3 (4.615 g) was combined with testosterone (0.384 g), ethyl acetate (7.043 g), and methanol (4.700 g) and mixed until the solution was clear and homogenous to prepare a base polymer coating solution. The base polymer coating solution was knife coated at a wet thickness of 279 μm onto a release liner (Daubert 164P silicone coated release liner). The coated liner was oven dried for 4 minutes at 43°C, for 2 minutes at 85°C, and for 2 minutes at 107°C. The dry coated weight of the resulting base polymer layer was 5.1 mg/cm². Polyken probe tack testing of the base polymer layer gave a test value of 0 g and it did not adhere to skin.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

The liquid composition was prepared by combining terpineol (59.044 g) and propylene glycol (16.349 g). This solution was mixed until it became clear and homogenous.

Ink jet printing was done using the same method as described in Example 3.

- 5 Samples were cut along the edges of the printed area and analyzed for terpineol, propylene glycol, and testosterone content using Content Test Method A. Polyken probe tack testing of the printed samples gave a tack value of 667 g.

- 10 The present invention has been described with reference to several embodiments thereof. The foregoing detailed description and examples have been provided for clarity of understanding only, and no unnecessary limitations are to be understood therefrom. It will be apparent to those skilled in the art that many changes can be made to the described embodiments without departing from the spirit and scope of the invention. Thus, the scope of the invention should not be limited to the exact details of the compositions and
15 structures described herein, but rather by the language of the claims that follow.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article comprising:
 - (a) providing a base layer on at least a portion of a substrate, wherein the base layer comprises a polymer,
 - (b) non-contact printing a liquid composition comprising at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect onto at least a portion of the base layer, and
 - (c) allowing at least a portion of the liquid composition to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article.
2. The method of claim 1 wherein the polymer of the base layer is an acrylate copolymer.
3. The method of claim 1 wherein the base layer is a pressure sensitive adhesive.
4. The method of claim 1 wherein the substrate is a flexible film and the article is a sheet.
5. The method of claim 4 wherein the flexible film is provided as a continuous web, wherein the liquid composition is printed in island patterns onto the web, and further comprising the step of applying a release liner to the surface of the base layer opposed to the substrate to provide a pattern printed rollstock.
6. The method of claim 4 wherein the flexible film is provided as a continuous web, wherein the liquid composition is printed in island patterns onto the web, and further comprising the step of converting the printed island patterns into discrete pressure sensitive tape patches.
7. The method of claim 6 wherein the pressure sensitive tape patches are transdermal drug delivery devices.
8. The method of claim 1 wherein the base layer is non-tacky.
9. The method of claim 1 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is a drug.
10. The method of claim 9 wherein the polymer of the base layer is an acrylate copolymer.
11. The method of claim 10 wherein the substrate is a flexible film and the article is a sheet.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

12. The method of claim 11 wherein the flexible film is provided as a continuous web, wherein the liquid composition is printed in island patterns onto the web, and further comprising the step of converting the printed island patterns into discrete pressure sensitive tape patches.
13. The method of claim 1 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is selected from the group consisting of antimicrobials, antifungals, anti-irritants, and cosmetic agents.
14. A method of transdermal delivery of a drug comprising:
 - (a) providing a base layer on at least a portion of a substrate, wherein the base layer comprises a polymer,
 - (b) non-contact printing a liquid composition comprising a drug onto at least a portion of the base layer and allowing the liquid composition to diffuse into the base layer to provide a transdermal drug delivery device, and
 - (c) applying the transdermal drug delivery device to an external part of the human body for a period of time sufficient to achieve the desired therapeutic result.
15. A method of transdermal delivery of a drug comprising:
 - (a) coating a base layer on at least a portion of a substrate, wherein the base layer comprises a polymer,
 - (b) non-contact printing a liquid composition comprising a drug onto at least a portion of the base layer and allowing the liquid composition to diffuse into the base layer to provide a transdermal drug delivery device, and
 - (c) applying the transdermal drug delivery device to an external part of the human body for a period of time sufficient to achieve the desired therapeutic result.
16. A method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article comprising:
 - (a) providing a base layer on at least a portion of a substrate, wherein the base layer comprises a polymer,
 - (b) non-contact printing a liquid composition comprising a medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect onto at least a portion of a flexible film,
 - (c) laminating the base layer to the printed liquid composition, and

WO 03/024373

PCT/US02/29011

- (d) allowing at least a portion of the liquid composition to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article.
17. The method of claim 16 wherein the polymer of the base layer is an acrylate polymer.
18. The method of claim 16 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is selected from the group consisting of drugs, antimicrobials, antifungals, anti-irritants, and cosmetic agents.
19. The method of claim 16 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is a drug.
20. The method of claim 16 wherein the base layer is a pressure sensitive adhesive.
21. The method of claim 16 wherein the base layer is non-tacky.
22. The method of claim 16 wherein the substrate is a flexible film and the article is a sheet.
23. The method of claim 22 wherein the flexible film is provided as a continuous web, wherein the liquid composition is printed in island patterns onto the web, and further comprising the step of converting the printed island patterns into discrete pressure sensitive tape patches.
24. The method of claim 23 wherein the pressure sensitive tape patches are transdermal drug delivery devices.
25. A method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article comprising:
- (a) providing a base layer on at least a portion of a substrate, wherein the base layer comprises a polymer and at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect,
 - (b) non-contact printing a liquid composition onto at least a portion of the base layer, and
 - (c) allowing at least a portion of the liquid composition to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article.
26. The method of claim 25 wherein the polymer of the base layer is an acrylate copolymer.
27. The method of claim 25 wherein the substrate is a flexible film and the article is a sheet.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

28. The method of claim 27 wherein the flexible film is provided as a continuous web, wherein the liquid composition is printed in island patterns onto the web, and further comprising the step of converting the printed island patterns into discrete pressure sensitive tape patches.
29. The method of claim 25 wherein the base layer is non-tacky.
30. The method of claim 25 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is a drug.
31. The method of claim 25 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is selected from the group consisting of antimicrobials, antifungals, anti-irritants, and cosmetic agents.
32. A method of preparing a medical pressure sensitive adhesive article comprising:
 - (a) providing a base layer on at least a portion of a substrate, wherein the base layer comprises a polymer and at least one medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect,
 - (b) non-contact printing a liquid composition onto at least a portion of a flexible film,
 - (c) laminating the base layer to the printed liquid composition, and
 - (d) allowing at least a portion of the liquid composition to diffuse into the base layer to provide a medical pressure sensitive adhesive article.
33. The method of claim 32 wherein the polymer of the base layer is an acrylate copolymer.
34. The method of claim 32 wherein the substrate is a flexible film and the article is a sheet.
35. The method of claim 34 wherein the flexible film is provided as a continuous web, wherein the liquid composition is printed in island patterns onto the web, and further comprising the step of converting the printed island patterns into discrete pressure sensitive tape patches.
36. The method of claim 32 wherein the base layer is non-tacky.
37. The method of claim 32 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is a drug.

WO 03/024373

PCT/US02/29011

38. The method of claim 32 wherein the medicinal ingredient intended to have a medicinal or therapeutic effect is selected from the group consisting of antimicrobials, antifungals, anti-irritants, and cosmetic agents.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern	Application No
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		PCT/US 02/29011	
IPC 7 A61F13/00 A61F13/02 B32B27/08			
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)			
IPC 7 A61F B32B			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
EPO-Internal, WPI Data, PAJ			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	BE 821 734 A (CHELSEA INDUSTRIES INCORPORATED) 17 February 1975 (1975-02-17) the whole document	1-13, 16-38	
A	US 6 274 205 B1 (HIMMELSBACH PETER ET AL) 14 August 2001 (2001-08-14) the whole document	1-13, 16-38	
A	US 3 088 843 A (SCHAAR CHARLES H) 7 May 1963 (1963-05-07) the whole document	1-13, 16-38	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
20 January 2003		28/01/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boccignone, M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. application No. PCT/US 02/29011
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 14, 15 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy	
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

Intern
I Application No
PCT/US 02/29011

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
BE 821734	A	17-02-1975	BE JP	821734 A1 50153049 A	17-02-1975 09-12-1975
US 6274205	B1	14-08-2001	DE AU AU EP	19755437 C1 753954 B2 8947498 A 0922502 A2	01-04-1999 31-10-2002 01-07-1999 16-06-1999
US 3088843	A	07-05-1963	NONE		

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 キャンター, アダム エス.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55104, セント ポール, ポートランド アベニュー 1590

(72)発明者 エバーアーツ, アルバート アイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55128, オークデール, ヘルモ アベニュー ノース 2401

(72)発明者 トキー, ジェフリー エイチ.

アメリカ合衆国, ミネソタ 55073, スカンディア, ツーハンドレッドフォーティーサード
ストリート 10815