

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4763612号
(P4763612)

(45) 発行日 平成23年8月31日(2011.8.31)

(24) 登録日 平成23年6月17日(2011.6.17)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 M 37/00 (2006.01) A 6 1 M 37/00
 A 6 1 K 39/00 (2006.01) A 6 1 K 39/00 Z

請求項の数 12 (全 9 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2006-538740 (P2006-538740) (86) (22) 出願日 平成16年11月4日(2004.11.4) (65) 公表番号 特表2007-520258 (P2007-520258A) (43) 公表日 平成19年7月26日(2007.7.26) (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/012458 (87) 国際公開番号 W02005/049128 (87) 国際公開日 平成17年6月2日(2005.6.2) 審査請求日 平成19年4月13日(2007.4.13) (31) 優先権主張番号 10353629.9 (32) 優先日 平成15年11月17日(2003.11.17) (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)</p>	<p>(73) 特許権者 300005035 エルテーエス ローマン テラピーージス テーメ アーゲー ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナッ ハ、ローマンシュトラーセ 2 (74) 代理人 100102842 弁理士 葛和 清司 (72) 発明者 ホルストマン, ミハエル ドイツ連邦共和国 5 6 5 6 4 ノイヴィ ート、フリードリッヒーカールーシュトラ ーセ 9 審査官 望月 寛</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性物質を経皮投与するためのデバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

背面層、およびそれに接続する活性物質含有貯留層を有する、活性物質を経皮投与するためのデバイスであって、皮膚に差し込むのに好適であり、その長手方向の外形が、突起部が皮膚から抜き取るのをより困難とさせ、および皮膚上にデバイスを固定させる1個または2個以上のアンダーカットを有する、複数の針状の極小突起部を、デバイスの皮膚に接触する表面に有し、らせん状に構成され、回転自在に配置された複数の極小突起部を含み、それにより回転運動を加えた際に、皮膚への差し込みが容易となり、かつ皮膚内での固定がもたらされ、極小突起部の面と同一の広がり有するように配置される、粘着性ポリマーマトリックスを皮膚側に有することを特徴とする、前記デバイス。

10

【請求項 2】

複数の極小突起部を有し、ここでアンダーカットが返しとして構成され、前記極小突起部のそれぞれが1個または2個以上の返しを有することを特徴とする、請求項1に記載のデバイス。

【請求項 3】

極小機械的アクチュエーターにより、回転駆動が達成されることを特徴とする、請求項1に記載のデバイス。

【請求項 4】

極小突起部、または少なくとも数個の極小突起部が、活性物質含有貯留層に固定されていることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載のデバイス。

20

【請求項 5】

極小突起部、または少なくとも数個の極小突起部が、背面層に接続されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 6】

極小突起部、または少なくとも数個の極小突起部が、中空針として構成されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 7】

極小突起部がポリマーマトリックス層の面から、平均 300 μm 未満で突き出ていることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 8】

粘着性ポリマーマトリックスが、同時に活性物質貯留層を構成し、任意に 1 種または 2 種以上の助剤と組み合わせて、1 種または 2 種以上の活性物質を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 9】

ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチドの群から選択される、1 種または 2 種以上の活性物質を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 10】

遺伝子組み換え抗原に加え、バクテリア、ウイルス、バクテリアトキソイド、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチドを含む群から、好ましくは選択される、1 種または 2 種以上のワクチンを含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 11】

活性物質またはワクチンをヒトまたは動物の体へ経皮投与するための、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載のデバイス。

【請求項 12】

活性物質またはワクチンが、遺伝子組み換え抗原に加え、ペプチド、タンパク質、バクテリア、ウイルス、不活性化ウイルス、バクテリアトキソイド、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチドを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 11 に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性物質の経皮投与を可能にするデバイスに関する。さらに、本発明は、活性物質または助剤の経皮投与のためのデバイスの使用に関する。

【0002】

経皮治療システムは、多くの病気の処置のための投与形態として、広範に用いられるようになってきた。この技術により、とりわけ活性物質である、ニコチン、ニトログリセリン、スコポラミン、およびエストラジオールだけでなく、より最近の多くの活性物質を、時間的に持続的で制御された方法で作用させることができる。これに関連して、多くの活性物質において、経口投与の場合に常に生じる生理学的な初回通過効果を、この投与形態を用いるときに大きく抑制することができることが特に有利である。このことは、究極的には、多くの割合の活性物質が、その作用部位に到達するのを可能とする。

【0003】

通常、経皮治療システム (TTS) は、感圧性粘着活性物質貯留層を含むか、またはどんな場合においても、皮膚にシステムを付着するため、少なくとも 1 種の感圧性粘着層が存在するように構成される。システムと皮膚との間の粘着結合は、用いられるポリマー、またはポリマーおよび助剤の好適な混合物の自己粘着性質でもたらされる。

【0004】

しかしながら、もっぱら表面張力の現象に起因する皮膚での感圧性粘着付着は、常に信

10

20

30

40

50

頼できるものではない。この理由のために、TTSの固定に関する問題がしばしば認められる。不十分な固定は、とりわけ、最大適用期間に影響する：一般的に、そのようなシステムの皮膚での有用性は、最大約7日に限定される。

【0005】

TTSにおいて、活性物質の放出は、一般的に、TTSのポリマー含有層およびソフトプラスチック層を通じた、活性物質の拡散によりもたらされ、この場合、活性物質はTTSの皮膚に接触する側を經由して皮膚表面に到達する。その後、活性物質分子は、まず、最も外側の皮膚層（角質層）を通じて拡散し、その後表皮の深い領域に到達して、そこでそれらは血液循環に移る。

【0006】

しかしながら、非常に数少ない活性物質の場合のみ、前記の活性物質の拡散輸送が治療目的に十分なスピードで行なわれる。このことは、とりわけ、角質層の固有の障壁効果が原因である。この障壁効果は、特に、大きい分子の活性物質（例えば、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチド）または高極性の活性物質の経皮投与を、非常に困難か、または不可能にする。

【0007】

したがって、好適な方法を用いることにより角質層の障壁性を克服する試みが不足することはない。このことは、例えば、化学的な吸収促進剤（例えば、エタノールまたは他のアルコール）、電圧差（例えば、イオントフォレーゼ）、または機械的に角質層を改変することにより達成することができる。このために、米国特許6334856によれば、領域に配置された複数の中空極微針を有するデバイスを用いることが可能である。これらの針は、非常に鋭い外観を有しているが、皮膚内に数百マイクロメートルしか差し込めないのが事実である。

これは、角質層の障壁性を回避しながら、活性物質含有液体の投与を可能にするが、多くの場合、活性物質を液体形態で提供することが可能ではない。例えば、活性物質の不十分な溶解性または活性物質溶液の不十分な安定性が、その理由である。加えて、これらの極微針を通して適用される液体が少量なため、適用される活性物質の量は非常に少ない（数マイクログラムの範囲）。

【0008】

米国特許6334856に記載されたデバイスと非常に類似したデバイスが米国特許6083196に記載されている。このデバイスは、キャリアフィルム（carrier film）を含み、その上に皮膚への差し込みのために用いられる複数の極小突起部を配置している。そのようなデバイスは皮膚に付着しないので、同デバイスは、付加的に存在する固定手段により皮膚に固定される（例えば、多層パッチの形態で）。

【0009】

したがって、本発明の目的は、特に、大きい分子または高極性の活性物質の投与に好適であり、および上記した従来技術の短所がないかまたは低減した、活性物質の経皮投与のためのデバイスを提供することである。したがって、より具体的には、本発明の意図は、液体形態で存在しない活性物質の経皮投与を可能にし、および付加的な自己粘着手段なしでも皮膚へのデバイスの付着を可能にすることである。

【0010】

この目的は、驚くべきことに、請求項1に記載のデバイスにより達成され、それは、請求項1の一般的な部分に従い、経皮治療システムの一般的な特徴を有し、ここで、皮膚に面した接触表面は、皮膚に差し込むのに好適なピン型または針型の複数の極小突起部を有する。これらの極小突起部は、極小突起部の皮膚からの抜き取りをより困難にさせる構造を備えている。

したがって、本発明のデバイスの極小突起部は、極小突起部を皮膚内に挿入するのに、その後の皮膚からの抜き取りよりも小さい力を必要とすることを特徴とする。

【0011】

極小突起部が皮膚に差し込まれることにより、角質層の障壁は克服され、貯留層に含有

10

20

30

40

50

される活性物質は、デバイスの貯留層から皮膚に接触する側に拡散した後に、前記障壁を回避することにより、表皮の深い領域に到達することができる。本発明のシステムは、活性物質の皮膚のより深い層、すなわち、角質層の障壁層の下層への適用を可能にする。

【0012】

突起部の皮膚からの抜き取りをより困難にさせる前記構造により、この固定を達成するために必要な他の手段がなくとも、皮膚の適用部位でデバイスを固定することが可能である。これは、粘着結合と類似してはいるが、機械的な固定に基づく固定である。

【0013】

極小突起部は、皮膚への差し込みを容易にするために、好ましくは、その遠位の（すなわち、皮膚に面する）端部が尖状である。それらは、好ましくは、針型の構造であり、その遠位端に向かって先細になっている。極小突起部の断面または直径が適切に小さい場合、極小突起部が尖状でなく、または先細になっていなくとも、皮膚への差し込みは可能である。極小突起部は、本質的に円形、楕円形、三角形、四角形もしくは多角形、または不規則な断面を有している。極小突起部が概ね鋸刃またはギザギザの端（jagged edge）の形状を有する、非常に狭小な断面は、それが皮膚内での十分な固定を達成することができないから避けるべきである。

10

突起部の厚さは、好ましくは、5 ~ 100 μm の範囲、とりわけ10 ~ 50 μm の範囲である。針型突起部の場合、先端部の厚さは、好ましくは、1 ~ 10 μm であり、反対側の末端では好ましくは、5 ~ 100 μm である。

【0014】

20

極小突起部の最適な長さは、デバイスの全体的な厚さ、とりわけ活性物質貯留層の厚さ、ならびに所望の差し込み深さにも依存する。好ましくは、極小突起部は、50 ~ 500 μm の範囲、とりわけ好ましくは、100 ~ 300 μm の範囲の長さを有する。本明細書中、極小突起部が、デバイスの皮膚に面する表面（例えば、ポリマーマトリックス層）から300 μm 未満、とりわけ200 μm 未満で突き出ること加えて好ましい。

【0015】

皮膚から抜き取りを困難にし、デバイスを固定するのに役立つ前記構造は、突起部の外周に配置される。それぞれの突起部には複数（2または3以上の）固定構造が存在してもよく、それらは全長に沿って分布してもよい。しかしながら、少なくともデバイスの皮膚接触側の表面から突き出る突起部の領域は、そのような構造を備えている。

30

【0016】

固定構造は、極小突起部の長手方向の外形にアンダーカットを提供することにより実現することができる。皮膚からの抜き取りを妨害する、返し（barb）の形態のこれらの構造の形状が特に好ましい。それぞれの極小突起部は、1つ、または好ましくは複数の、そのような返しを有することができる。

【0017】

本発明の他の態様によれば、極小突起部、または少なくともその部分的な個数は、らせん形で構成され、回転自在に配置される。回転運動を適用することにより、皮膚内への差し込みを容易にし、皮膚上での固定を達成することが可能となる。回転駆動は、例えば、極小機械的手段、特に極小機械的アクチュエーターにより提供されてもよい。

40

一般的に、デバイスの全ての極小突起部は、本質的に同じ形状である；しかしながら、本発明は、異なる形状の極小突起部の2種または3種以上が存在する、デバイスの態様も含む。

【0018】

極小突起部の数は、好ましくは、1 mm^2 当たり1 ~ 10³ 個、とりわけ好ましくは、1 mm^2 当たり10 ~ 100 個である。極小突起部は、背面層に固定的に接続され、および/または好ましくはポリマーマトリックスとして構成されるデバイスの活性物質含有貯留層に組み込まれ、固定される。別の方法として、極小突起部の、好ましくは尖状の端部が、外側、すなわち皮膚側に向くように、活性物質貯留層の皮膚に面する表面に積層した、活性物質透過フィルム上もしくは膜上、またはフィルム内もしくは膜内に、極小突起部

50

を配置することができる。前記膜またはフィルムはまた、感圧粘着性を有することができる。

【0019】

特に、極小突起部が、背面層としての機能を果たす半硬質 (semi-rigid) 支持フィルム上に固定される場合、皮膚が自然に動いたときに、皮膚の相対的な運動が背面層または支持フィルムを通じて極小突起部に伝達するので、返し原理にしたがって形成された極小突起部は、皮膚内のより深くに差し込まれるというさらなる利点がある。

【0020】

他の態様によれば、返し様の構造を備えた極小突起部は、遠位の皮膚に面する末端に開口を有する中空針の形状の内部空洞またはチャンネルを有することもできる。空洞またはチャンネルは、中空針が浸されるかまたは組み込まれている液体充填貯留層に接続している。

10

【0021】

代替的に、極小突起部は、活性物質の、貯留層 (すなわち、活性物質マトリックス) から極小突起部を経由した皮膚内への拡散を可能とする拡散性材料でできていてもよく、その結果、この場合も - 中空針の場合と同様に - 活性物質の皮膚内への直接放出が可能となる。

【0022】

極小突起部は、当業者には既知である生体適合性で皮膚に優しい材料、とりわけプラスチックおよび金属で作ることができる。

好適なプラスチック材料の例は、単独または組み合わせでの、アクリロニトリル - スチレン copolymer、ポリメチルメタクリレート、PVC、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアミド、ポリウレタン、およびポリスチレンを含む。

20

好適な金属の例は、ステンレススチール、チタニウムおよびチタニウム合金、アルミニウムおよびアルミニウム合金、コバルトの合金、クロミウムおよびモリブデンを含む。

極小突起部は、当業者には既知の方法である、射出成形、圧縮成形、熱成形、深絞り、押し出し、エッチング技術などによりつくることができる。

【0023】

しかしながら、本発明は、極小突起部を経由して直接的に活性物質の放出が達成されずに、活性物質貯留層の皮膚に面する表面を経由して達成される態様をも包含する。その場合、極小突起部の機能は、皮膚の障壁を打ち破り、皮膚内にデバイスを固定することに限定される。

30

【0024】

他の態様によれば、デバイスは、好ましくは極小突起部の面と同一の広がりを持つように配置された粘着性ポリマーを皮膚側に有する。この方策は、デバイスの皮膚へのより強固な固定を可能とする。この場合、極小突起部は、ポリマーマトリックス層の面から、好ましくは平均で、300 μm未満、とりわけ200 μm未満で突き出ている。粘着性ポリマーマトリックスは、同時に活性物質貯留層を構成し、任意に1種または2種以上の助剤と組み合わせて、1種または2種以上の活性物質を含有することができる。代替的に、粘着性ポリマーマトリックスには活性物質が存在せず、活性物質が1種または2種以上の他の層に存在することもできる。

40

前記ポリマーマトリックス、活性物質含有貯留層、または感圧性粘着層の製造のための基本材料として好適なものは、特に単独または組み合わせでの以下のポリマーである：ポリ(メタ)アクリレート、ポリイソブチレン、ポリテルペン、エチレン - ビニルアセテート copolymer、合成ゴム、スチレン - イソプレン - スチレンブロック copolymer、スチレン - ブタジエン - スチレンブロック copolymer、ホットメルト粘着剤、ゴムと樹脂との混合物、シリコーン感圧性粘着剤、ポリビニルアセテート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、セルロース誘導体 (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)。前記ポリマーに基づく、感圧性粘着剤 (formulation) は、原則的に当業者に既知である。さらに、ポリマーマトリックス、および活性物質貯留層はそれぞれ、とりわけ、軟化剤、乳化剤、吸収促進剤、粘着付与剤、可溶化剤、安定化剤、

50

充填剤およびキャリア物質の群からの、1種または2種以上の既知の助剤を含有することができる。

【0025】

ポリマーマトリックスは、好ましくは、10～90重量%、とりわけ30～70重量%のポリマー含有量を有し、助剤の含有量は、好ましくは、0.1～30重量%、とりわけ1～10重量%である。活性物質の含有量は、好ましくは、0.1～20重量%、0.5～10重量%の範囲である。極小突起部の重量パーセントは、計算の際に考慮していない。

【0026】

背面層または支持層として好適なものは、とりわけ例えば、ポリエチレンテレフタレートおよびポリブチレンテレフタレートなどの特に高い強度により特徴付けられるポリエステルフィルム、さらには、例えば、ポリビニルクロリド、エチレンビニルアセテート、ビニルアセテート、ポリエチレン、ポリプロピレン、およびセルロース誘導体などの皮膚に優しいプラスチック材料である。

【0027】

本発明のデバイスの皮膚に面する表面は、好ましくは、取り外し可能な保護フィルムで覆われており、それは適用前にはがされる。層が好適な表面処理、例えばシリコン化 (siliconisation) またはフルオロシリコン化 (fluorosiliconisation) に付されるという条件で、同じ材料を、背面層と同様に、取り外し可能な保護フィルムに用いることができる。しかし、他の取り外し可能な保護層、例えば、ポリテトラフルオロエチレン処理ペーパー、セロファン、ポリビニルクロリドなども用いることができる。

【0028】

本発明のデバイスは、予防接種の目的をも含む、ヒトまたは動物の治療処置または予防処置のための、薬学的活性物質またはワクチンの経皮投与に有利に好適である。それらは、特に、10mg/日未満の有効経口投与量(ヒト)での大きい分子または高極性の活性物質に対し好適である。

本発明のデバイスは、一方では、安全で長持ちする皮膚への接着により特徴付けられ、他方では、別な方法では経皮投与に好適でない活性物質の経皮投与を可能にする。

【0029】

したがって、これらのデバイスは、好ましくは、ペプチド(とりわけ、例えばインスリン、オキシトシン、バソプレシンなどのペプチドホルモン、成長因子、免疫調節剤、抗生物質など)、タンパク質(例えば、酵素、インターフェロン、インターロイキン、抗体)、遺伝子が組み換えられた高活性物質、オリゴヌクレオチド(例えば、アンチセンス・オリゴヌクレオチド)、およびポリヌクレオチド(例えば、プラスミド)の群から選択される1種または2種以上の活性物質を含有し、および/または、それらは、生細菌、死菌、弱毒化もしくは遺伝子改変されたウイルス、不活化ウイルス、バクテリアトキソイド、タンパク質、糖タンパク質、遺伝子組み換え抗原、ならびに、オリゴヌクレオチドおよびポリヌクレオチドを含む群から、好ましくは選択される1種または2種以上の活性なワクチンを含有する。

【0030】

さらに、本発明のデバイスは、他の薬学的活性物質を投与するために用いることもできる。本明細書中で好適な活性物質は、特に、以下の群からのものである：血圧低下剤または血圧調節剤、心臓作用剤(とりわけ、ブロッカーおよび不整脈治療剤)、鎮痛剤、ステロイドホルモン、麻酔剤、食欲抑制剤、抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、抗動脈硬化性活性剤、抗関節炎/抗リウマチ剤、抗生物質、抗コリン作用薬、抗けいれん剤、抗うつ剤、抗糖尿病剤、止瀉薬、抗利尿剤、抗エストロゲン剤、抗真菌/殺菌活性剤、痛風に対する活性剤、高脂血症治療剤(lipid-lowering agents)、ホルモン、非ステロイド抗炎症剤、抗偏頭痛剤、吐き気に対する剤、抗腫瘍剤、抗パーキンソン病薬、抗精神病剤、抗けいれん剤/鎮痙剤、抗血栓剤、抗ウイルス剤、抗不安薬、気管支拡張薬、カルシウムチャンネル遮断薬、コリン作用薬、コリンエステラーゼ阻害剤、CNS興奮剤、ドーパミン受

10

20

30

40

50

容体作用薬、免疫調節剤、免疫抑制剤、イオン交換樹脂、モノアミン酸化酵素阻害薬、鎮静剤/睡眠薬、血栓溶解剤、血管拡張剤、ビタミン。

【0031】

これから本発明を、図1～3の略図を参照して説明する。ここで示される態様は、単なる例示を目的としている。

【0032】

図1および図2は、活性物質の経皮投与のための本発明のデバイス(1)の縦の断面を、それぞれ示しており、該デバイスは皮膚(7)に適用された状態である。(8)は、脂質マトリックスに埋め込まれた角質細胞を示している。

【0033】

図1は、背面層または支持フィルム(2)、および活性物質含有ポリマーマトリックス(3)を有するデバイス(1)を示す。このマトリックスには、複数の極小突起部(4)があり、それらのうち2つが示されている。

【0034】

実質的に円筒型の軸の遠位端に、極小突起部(4)は、皮膚(7)に差し込む先端部(6)を有する。極小突起部(4)の反対端は背面層(2)に接続され、極小突起部(4)は背面層(2)の面とほぼ垂直に配置される。

極小突起部は、返し型の固定構造(5)を有する。極小突起部の横断面は丸く、固定構造(5)も同じである。

【0035】

図2は、図1に描かれたデバイスの変形を示し、ここで極小突起部(4)の固定構造(5)はらせん形状である。極小突起部は回転して導かれ、極小機械的駆動手段(示していない)により回転するようにつくられている。他の参照番号は、図1と同じ意味を有する。

【0036】

図3は、本発明のデバイス、例えば図2に記載のデバイスにおける駆動手段として用いられる極小機械的アクチュエーターの例を(断面で)示す。

矢印の一つの方向に極小ラック(micro-rack)(10)を動かすことにより、極小ギア(11)が駆動される。ギアの車軸(12)の遠位(皮膚に面する)領域に、図2に示されるようならせん固定構造を備えることができる。

複数のギアラック(10)およびギア(11)を用いることにより、複数のらせん極小突起部(4、5)の一方向性の駆動を達成することができる。この場合、それぞれのラック(10)1個につき、2つまたは3つ以上のギア(11)を一緒に駆動することも可能である。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】背面層または支持フィルム(2)、および活性物質含有ポリマーマトリックス(3)を有する本発明のデバイス(1)を示した図である。

【図2】極小突起部(4)の固定構造(5)がらせん形状である本発明のデバイスを示した図である。

【図3】本発明のデバイスにおいて駆動手段として用いられる極小機械的アクチュエーターの断面図である。

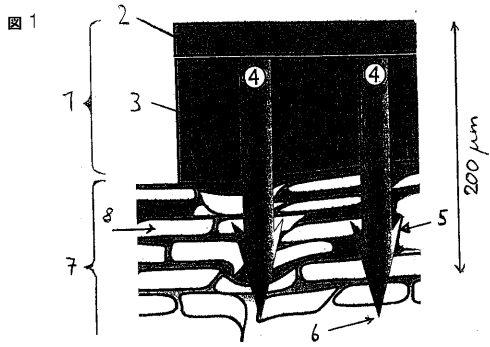
10

20

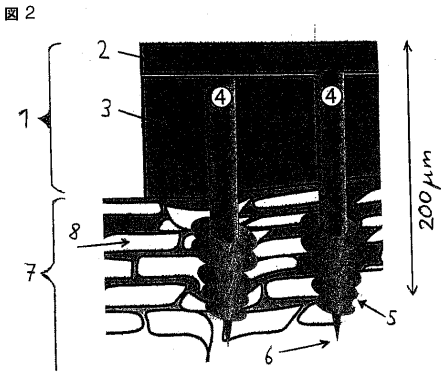
30

40

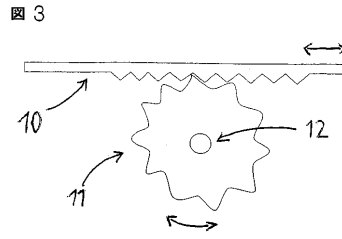
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(56)参考文献 特表2000-512529(JP,A)
特開2001-087392(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 37/00

A61K 39/00