

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5806701号  
(P5806701)

(45) 発行日 平成27年11月10日(2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月11日(2015.9.11)

(51) Int.Cl.

A 61 M 37/00 (2006.01)

F 1

A 61 M 37/00 505

請求項の数 10 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2013-97660 (P2013-97660)  
 (22) 出願日 平成25年5月7日 (2013.5.7)  
 (65) 公開番号 特開2014-217520 (P2014-217520A)  
 (43) 公開日 平成26年11月20日 (2014.11.20)  
 審査請求日 平成27年2月2日 (2015.2.2)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000231361  
 日本写真印刷株式会社  
 京都府京都市中京区壬生花井町3番地  
 (74) 代理人 100158610  
 弁理士 吉田 新吾  
 (74) 代理人 100121120  
 弁理士 渡辺 尚  
 (72) 発明者 上野 多佳子  
 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内  
 (72) 発明者 楓 千佳  
 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経皮投与用貼付剤の製造方法及び経皮投与用貼付剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

皮膚に貼着するための第1粘着剤層が皮膚に対向する皮膚対面側に形成されているとともに皮膚からの水蒸気を透過可能な透湿性シートの第1領域に、水溶性の複数のマイクロニードルがアレイ状に形成されている水溶性のマイクロニードルシートを固着させるマイクロニードルシート固着工程と、

少なくとも前記第1領域の水蒸気の透過を遮断する水蒸気遮断性シートを含む補強フィルムを、前記透湿性シートの前記皮膚対向面とは反対側にある外面上に第2粘着剤層によって貼り付けて経皮投与用貼付剤を組み立てる組立工程と、  
 を備える、経皮投与用貼付剤の製造方法。

## 【請求項 2】

マイクロニードルを形成するための微細孔を持つスタンパーに前記マイクロニードルの原料水溶液を塗布する塗布工程と、

塗布された前記原料水溶液を前記スタンパーと一緒にになって挟むように、前記原料水溶液の蒸気を透過する透湿性シートを前記原料水溶液に接触させて載置する載置工程と、

前記スタンパーと前記透湿性シートとの間に前記原料水溶液を挟んだ状態で前記透湿性シートを透して少なくとも前記原料水溶液の一部を蒸発させ、前記原料水溶液の乾燥体によって前記マイクロニードルを形成する乾燥工程と、

前記乾燥工程で形成された前記マイクロニードルから前記スタンパーを剥離する剥離工程と、

10

20

前記乾燥工程によって前記マイクロニードルが固定され、かつ皮膚に貼着するための第1粘着剤層が皮膚対向面側に形成された前記透湿性シートの前記皮膚対向面とは反対側にある外面側に水蒸気の透過を遮断する水蒸気遮断性シートを貼り付けて経皮投与用貼付剤を組み立てる組立工程と、

前記組立工程の完了前に、前記原料水溶液に接触する原料水溶液接觸領域以外の前記透湿性シート上に前記第1粘着剤層を形成する第1粘着剤層形成工程と  
を備える、経皮投与用貼付剤の製造方法。

#### 【請求項3】

前記透湿性シートは、孔径0.1μmから100μmまでの複数の蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を持つプラスチックフィルム又は纖維シートを含んでいる。10

請求項1又は請求項2に記載の経皮投与用貼付剤の製造方法。

#### 【請求項4】

前記透湿性シートは、孔径0.1μmから100μmまでの複数の蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を持つプラスチックフィルムの上に、纖維シートからなる吸水層又は吸水性高分子を含む吸水層を有してなり、

前記マイクロニードルシート固着工程は、前記第1領域に前記吸水層を配置し、前記マイクロニードルシートが前記吸水層に接觸するように前記マイクロニードルシートを固着する。20

請求項1に記載の経皮投与用貼付剤の製造方法。

#### 【請求項5】

前記乾燥工程では、前記透湿性シートを平坦に保持しながら乾燥させる、  
請求項2に記載の経皮投与用貼付剤の製造方法。

#### 【請求項6】

前記透湿性シートは、前記載置工程の前に予めシート状に原料水溶液が塗布されて乾燥されることによって形成されかつ、前記載置工程において前記マイクロニードルの原料水溶液に接觸する多孔質のシート状基材を有し、

前記乾燥工程は、前記シート状基材を前記微細孔に満たされた前記マイクロニードルの原料水溶液に接觸させた状態で乾燥して前記マイクロニードルを形成する工程を含む、30  
請求項5に記載の経皮投与用貼付剤の製造方法。

#### 【請求項7】

前記透湿性シートは、孔径0.1μmから100μmまでの複数の蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を持つプラスチックフィルムの上に、前記載置工程において前記原料水溶液に接觸する、纖維シートからなる吸水層又は吸水性高分子を含む吸水層を有してなり、

前記乾燥工程は、前記吸水層を前記微細孔に満たされた前記原料水溶液に接觸させた状態で乾燥して前記マイクロニードルを形成する工程を含む、

請求項2に記載の経皮投与用貼付剤の製造方法。

#### 【請求項8】

水溶性のシート状の基板と前記基板の上にアレイ状に形成されている水溶性の複数のマイクロニードルとを有するマイクロニードルシートと、40

前記マイクロニードルシートが皮膚に対向する皮膚対向面側の第1領域に固着され、前記皮膚対向面側に第1粘着剤層が塗布され、纖維性シート又は蒸気透過孔及び複数の開口部のうちの少なくとも一方を前記第1領域に持つプラスチックフィルムからなっていて水蒸気を透過する透湿性シートと、

第2粘着剤層によって前記皮膚対向面とは反対側にある前記透湿性シートの外面上に貼着されている補強フィルムと、  
を備え、

前記補強フィルムは、少なくとも前記第1領域の水蒸気の透過を遮断する水蒸気遮断性50

シートを含む、経皮投与用貼付剤。

【請求項 9】

前記補強フィルムは、前記透湿性シートよりもループスティフネスの値が大きい材料で形成されている、

請求項 8 に記載の経皮投与用貼付剤。

【請求項 10】

前記第1粘着剤層で前記透湿性シートに貼着され、前記補強フィルムと共に前記マイクロニードルシートに接触しないように前記マイクロニードルシートを包むキャビティを形成するカバーフィルムをさらに備える、

請求項 8 又は請求項 9 に記載の経皮投与用貼付剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水溶性のマイクロニードルを備える経皮投与用貼付剤及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、皮膚や粘膜などの生物の体表面より非侵襲的に薬物などを投与するための手段の一つとして、経皮投与用貼付剤による経皮的な投与が行なわれている。そして、経皮投与用貼付剤から薬物などを体内に効率的に吸収させるために、いわゆるマイクロニードルと称されるアスペクト比の高い微小針に薬物を吸着させ、その微小針をシートにアレイ状に配置したマイクロニードルシートあるいはマイクロニードルパッチと呼ばれる製剤が開発されている。

20

このようなマイクロニードルの中には、皮膚内に存在する水分や皮膚から放散される水分などによって溶けるように、水溶性の原料を用いて構成されているものがある。また、皮膚以外のところに存在する水分を用いることもでき、例えば、特許文献1（特開2011-194189号公報）には、皮膚とは反対の側から美容液含有シートを経皮投与用貼付剤に当て、美容液含有シートに含まれている水分をマイクロニードルに導入する例が示されている。

【0003】

30

特許文献1のマイクロニードルアレイは、ヒアルロン酸やコラーゲンのような生体内溶解物質を素材として形成されている。ここでは特に水で溶解する物質を素材としてマイクロニードルアレイが形成されている例が示されている。そして、特許文献1のマイクロニードルアレイの橢円形の基板周囲には、マイクロニードルパッチに組み立てるために、中心部分が切り取られたポリエチレン製粘着テープが貼り付けられている。この橢円形のマイクロニードルアレイは、長辺が約30mm、短辺が約20mmである。

また、特許文献2（特開2010-94414号公報）には、マイクロニードルシートを水溶性高分子物質で形成し、マイクロニードルシート凝固体を粘着剤層で支持体シートに接着する製造方法が示されている。

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開2011-194189号公報

【特許文献2】特開2010-94414号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上述のように、特許文献1に記載のマイクロニードルパッチでは、美容液含有シートをマイクロニードルアレイに直接接触させることができるために、マイクロニードルへの水分の供給が容易であり、機能性の高いマイクロニードルパッチとなっている。しかし、特許

50

文献 1 に記載のマイクロニードルパッチは、マイクロニードルアレイと粘着テープとがマイクロニードルアレイの周辺のわずかな領域で粘着しているだけのため固着力が弱く、壊れやすくなっている。

一方、特許文献 2 に記載のマイクロニードルシート貼付剤は、乾燥したマイクロニードルシートと支持体シートが粘着層で接着されていて、成形型からマイクロニードルシートと支持体シートとを取り外す構成になっている。また、成形型がパッケージとしても機能するように構成されている。このように、特許文献 2 に記載されているマイクロニードル貼付剤の製造方法は生産効率が高いものとなっている。

しかし、特許文献 2 のマイクロニードルシート貼付剤については、特許文献 1 のように外部からマイクロニードルシートへ外部から水分を供給する場合には、支持体シートだけでなく、粘着層もその水分供給を妨げる構造となっている。10

#### 【 0 0 0 6 】

本発明の課題は、水溶性のマイクロニードルを備える経皮投与用貼付剤について性能が良く安価な経皮投与用貼付剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【 0 0 0 7 】

以下に、課題を解決するための手段として複数の態様を説明する。これら態様は、必要に応じて任意に組み合せることができる。

本発明の一見地に係る経皮投与用貼付剤の製造方法は、皮膚に貼着するための第 1 粘着剤層が皮膚に対向する皮膚対向面側に形成されるとともに皮膚からの水蒸気を透過可能な透湿性シートの第 1 領域に、水溶性の複数のマイクロニードルがアレイ状に形成されている水溶性のマイクロニードルシートを固着させるマイクロニードルシート固着工程と、少なくとも第 1 領域の水蒸気の透過を遮断する水蒸気遮断性シートと水蒸気遮断性シートの周囲の取り外し部分とを一体的に含むとともに取り外し部分が水蒸気遮断性シートから分離して剥離可能に構成されている補強フィルムを、透湿性シートの皮膚対向面とは反対側にある外面上に第 1 粘着剤層よりも粘着力が弱い第 2 粘着剤層によって貼り付けて経皮投与用貼付剤を組み立てる組立工程と、を備える、ものである。20

このように構成された経皮投与用貼付剤の製造方法によれば、経皮投与用貼付剤を皮膚に貼り付けるときには、補強フィルムによって透湿性シートを補強できるので、経皮投与用貼付剤の取り扱いが容易になる。また、皮膚から出る水蒸気を水蒸気遮断性シートによって利用できるようになり、マイクロニードルシートに水分を供給して溶かすのを促進することができる。そして、経皮投与用貼付剤を皮膚に貼り付けた後には、第 1 粘着剤層の粘着力が第 2 粘着剤層よりも強いので、取り外し部分を水蒸気遮断性シートから分離して簡単に剥離できる。このような水蒸気遮断性シートを持つ経皮投与用貼付剤を、補強フィルムを貼り付けるという一度の工程で組み立てられるので、製造の手間を省いて製造コストを削減することができる。30

本発明の他の見地に係る経皮投与用貼付剤の製造方法は、塗布工程と載置工程と乾燥工程と剥離工程と組立工程と粘着剤形成工程とを備えるものである。さらに詳しくは、この他の見地に係る経皮投与用貼付剤の製造方法は、マイクロニードルを形成するための微細孔を持つスタンパーにマイクロニードルの原料水溶液を塗布する塗布工程と、塗布された原料水溶液をスタンパーと一緒にになって挟むように、原料水溶液の蒸気を透過する透湿性シートを原料水溶液に接触させて載置する載置工程と、スタンパーと透湿性シートとの間に原料水溶液を挟んだ状態で透湿性シートを透して少なくとも原料水溶液の一部を蒸発させ、原料水溶液の乾燥体によってマイクロニードルを形成する乾燥工程と、乾燥工程で形成されたマイクロニードルからスタンパーを剥離する剥離工程と、乾燥工程によってマイクロニードルが固定され、かつ皮膚に貼着するための第 1 粘着剤層が皮膚対向面側に形成された透湿性シートの皮膚対向面とは反対側にある外面上に水蒸気の透過を遮断する水蒸気遮断性シートを貼り付けて経皮投与用貼付剤を組み立てる組立工程と、組立工程の完了前に、原料水溶液に接触する原料水溶液接触領域以外の透湿性シート上に第 1 粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程とを備える、ものである。40

## 【0008】

このように構成された経皮投与用貼付剤の製造方法によれば、乾燥工程で透湿性シートを通して水蒸気を透過させてマイクロニードルを形成でき、透湿性シートに直接原料水溶液の乾燥体を接触させた状態で乾燥させられるので、接着剤層によって透湿性シートと乾燥体とを分離せずに乾燥体を透湿性シートに固着させることができる。そのため、マイクロニードルを透湿性シートに固着させるための接着剤層などを省いて薄く成形し易くなり、皮膚に貼り付け易く、また皮膚に貼っても目立たない経皮投与用貼付剤を製造しやすくなる。また、透湿性シートの外面側からマイクロニードルに水分を与える場合には、透湿性シートから乾燥体までの距離が短いので水分をマイクロニードルに到達させ易くなり、水分付与の容易な経皮投与用貼付剤を製造し易くなる。そして、剥離工程でマイクロニードルをスタンパーから剥離すれば透湿性シートにマイクロニードルが固着した状態が得られるので、透湿性シートにマイクロニードルを接着させるための工程を省け、生産性が向上する。10

## 【0009】

この経皮投与用貼付剤の製造方法において、透湿性シートは、孔径 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ から $100\text{ }\mu\text{m}$ までの複数の蒸気透過孔及び開口径 $0.5\text{ mm}$ 以上 $4.5\text{ mm}$ 以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を持つプラスチックフィルム又は纖維シートを含んでいてもよい。このように、透湿性シートに、蒸気透過孔や開口部を持つプラスチックフィルム又は纖維シートを用いることで、透湿性シートを皮膚に貼り付けたときに皮膚から水蒸気を透過させることができる。このようにして、蒸れない経皮投与用貼付剤を生産でき、蒸れない経皮投与用貼付剤を安価に提供できる。20

この経皮投与用貼付剤の製造方法において、透湿性シートは、孔径 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ から $100\text{ }\mu\text{m}$ までの複数の蒸気透過孔及び開口径 $0.5\text{ mm}$ 以上 $4.5\text{ mm}$ 以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を持つプラスチックフィルムの上に、纖維シートからなる吸水層又は吸水性高分子を含む吸水層を有してなり、マイクロニードルシート固着工程は、第1領域に吸水層を配置し、マイクロニードルシートが吸水層に接触するようにマイクロニードルシートを固着する、ものであってもよい。それにより、第1領域において吸水層に接觸しているマイクロニードルシートを簡単に実現でき、マイクロニードルシートの保水などの役割を果たす吸水層を簡単に設けることができる。

## 【0010】

この経皮投与用貼付剤の製造方法において、乾燥工程では、透湿性シートを平坦に保持しながら乾燥させてもよい。それにより、透湿性シートを乾燥させるとときに原料水溶液の乾燥体が反るのを抑制することができ、平坦な透湿性シートを備える経皮投与用貼付剤を効率良く生産できる。

この経皮投与用貼付剤の製造方法において、透湿性シートは、予めシート状に原料水溶液が塗布されて形成されかつ、載置工程においてマイクロニードルの原料水溶液に接触する多孔質のシート状基材を有し、乾燥工程は、シート状基材を微細孔に満たされたマイクロニードルの原料水溶液に接觸させた状態で乾燥してマイクロニードルを形成する工程を含む、ものであってもよい。それにより、乾燥時に、マイクロニードルの原料水溶液から接觸するシート状基材に水分を吸収させることができ、生産速度を向上させることができる。40

## 【0011】

この経皮投与用貼付剤の製造方法において、透湿性シートは、孔径 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ から $100\text{ }\mu\text{m}$ までの複数の蒸気透過孔及び開口径 $0.5\text{ mm}$ 以上 $4.5\text{ mm}$ 以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を持つプラスチックフィルムの上に、載置工程において原料水溶液に接觸する、纖維シートからなる吸水層又は吸水性高分子を含む吸水層を有してなり、乾燥工程は、吸水層を微細孔に満たされた原料水溶液に接觸させた状態で乾燥してマイクロニードルを形成する工程を含む、ものであってもよい。このように構成されると、乾燥時に、原料水溶液に接觸する吸水層に水分を吸収させることができ、生産速度を向上させることができる。50

## 【0012】

本発明の一見地に係る経皮投与用貼付剤は、マイクロニードルシートと透湿性シートと水蒸気遮断性シートとを備えるものである。さらに詳しくいえば、この一見地に係る経皮投与用貼付剤は、水溶性のシート状の基板と基板の上にアレイ状に形成されている水溶性の複数のマイクロニードルとを有するマイクロニードルシートと、マイクロニードルシートが皮膚に対向する皮膚対向面側の第1領域に固着され、皮膚対向面側に第1粘着剤層が塗布され、繊維性シート又は0.1μmから100μmまでの蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を第1領域に持つプラスチックフィルムからなっていて水蒸気を透過する透湿性シートと、第1粘着剤層よりも粘着力の弱い第2粘着剤層によって皮膚対向面とは反対側にある透湿性シートの外面上に貼着されている補強フィルムと、を備え、補強フィルムは、少なくとも第1領域の水蒸気の透過を遮断する水蒸気遮断性シートと水蒸気遮断性シートの周囲の取り外し部分とを含むとともに取り外し部分が水蒸気遮断性シートから分離して剥離可能に構成されている、ものである。

このように構成された経皮投与用貼付剤によれば、経皮投与用貼付剤を皮膚に貼ったときに、皮膚から出てマイクロニードルシートと透湿性シートの蒸気透過孔や繊維の隙間とを透過する水蒸気が水蒸気遮断性シートで遮断される。そのため、皮膚から出る水蒸気を水蒸気遮断性シートによって利用できるようになり、マイクロニードルシートに水分を供給して溶かすのを促進することができる。また、水蒸気遮断性シートによって透湿性シートが変形するのを抑制して、透湿性シートに固着しているマイクロニードルシートが、透湿性シートの変形によって剥れるのを抑制することができる。さらに、経皮投与用貼付剤を皮膚に貼り付けるときには、補強フィルムによって透湿性シートを補強できるので、経皮投与用貼付剤の取り扱いが容易になる。そして、経皮投与用貼付剤を皮膚に貼り付けた後には、第1粘着剤層の粘着力が第2粘着剤層よりも強いので、取り外し部分を水蒸気遮断性シートから分離して簡単に剥離できる。そのため、経皮投与用貼付剤の使用時の利便性が向上する。

## 【0013】

この経皮投与用貼付剤において、補強フィルムは、透湿性シートよりもループスティフネスの値が大きい材料で形成されていてもよい。このように構成されることにより、経皮投与用貼付剤の持ち易い形状を補強フィルムが保たせることによって、透湿性シートが変形して皮膚に経皮投与用貼付剤を貼りにくいなどの不具合を解消することができる。

## 【0014】

この経皮投与用貼付剤において、第1粘着剤層で透湿性シートに貼着され、補強フィルムと共にマイクロニードルシートに接触しないようにマイクロニードルシートを包むキャビティを形成するようにカバーフィルムをさらに備えるように構成されてもよい。このように構成されることにより、経皮投与用貼付剤の輸送などの取り扱い中に、マイクロニードルが損壊するのをカバーフィルムと補強フィルムとによって防ぐことができ、マイクロニードルの損壊によって経皮投与用貼付剤の機能が低下するのを防止することができる。

## 【発明の効果】

## 【0015】

本発明の経皮投与用貼付剤及び経皮投与用貼付剤の製造方法によれば、マイクロニードルへの水分供給や取り扱いが容易な経皮投与用貼付剤を安価に提供することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0016】

【図1】第1実施形態に係る経皮投与用貼付剤の構造を説明するための模式的な斜視図。

【図2】図1の経皮投与用貼付剤の構造を説明するための模式的な断面図。

【図3】図1の経皮投与用貼付剤の構造を説明するための模式的な平面図。

【図4】第1実施形態において用いられる透湿性シートの模式的な断面図。

【図5】(a) 第1実施形態の塗布工程を説明するための模式的な斜視図、(b) 同様の

10

20

30

40

50

塗布工程を説明するための模式的断面図。

【図6】第1実施形態の載置工程を説明するための模式的な断面図。

【図7】(a) 第1実施形態の乾燥工程の乾燥前の状態を説明するための模式的な断面図、(b) 乾燥工程の乾燥後の状態を説明するための模式的な断面図。

【図8】第1実施形態の剥離工程を説明するための模式的な断面図。

【図9】第1実施形態の組立工程を説明するための模式的な断面図。

【図10】第1実施形態の組立工程を説明するための模式的な断面図。

【図11】(a) 第2実施形態において用いられる透湿性シートの模式的な断面図、(b) 第2実施形態において用いられる透湿性シートの模式的な斜視図。

【図12】第2実施形態の乾燥工程を説明するための模式的な断面図。 10

【図13】第2実施形態の経皮投与用貼付剤の構造を説明するための模式的な断面図。

【図14】第3実施形態において用いられる透湿性シートの模式的な断面図。

【図15】第3実施形態の経皮投与用貼付剤の構造を説明するための模式的な断面図。

【図16】第4実施形態の経皮投与用貼付剤の構造を説明するための模式的な断面図。

【図17】第5実施形態の経皮投与用貼付剤の構造を説明するための模式的な断面図。

【図18】第6実施形態の経皮投与用貼付剤の断面構造の一例を示す模式的な断面図。

【図19】図18の経皮投与用貼付剤の取り外し部分が剥離されている状態を説明するための斜視図。

【図20】変形例の経皮投与用貼付剤の断面構造の一例を示す模式的な断面図。

【図21】変形例の経皮投与用貼付剤の断面構造の他の例を示す模式的な断面図。 20

【図22】変形例の経皮投与用貼付剤の断面構造の他の例を示す模式的な断面図。

#### 【発明を実施するための形態】

【0017】

#### <第1実施形態>

本発明の第1実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法について説明する前に、図1乃至図3を用いて経皮投与用貼付剤の構造の概要について説明する。

#### (1) 経皮投与用貼付剤の構造

図1には、第1実施形態の経皮投与用貼付剤の一部を分解した斜視図が示されている。図2には、図1の経皮投与用貼付剤の断面構造が模式的に示され、図3には、図1の経皮投与用貼付剤の平面構造が模式的に示されている。 30

図1に示されているように、経皮投与用貼付剤1は、マイクロニードルシート10と透湿性シート20と補強フィルム30とカバーフィルム40とを備えている。第1実施形態で説明するマイクロニードルシート10は、半径数mmから数十mm程度の大きさの円板状であり、その厚みが数百μm程度である。

【0018】

#### (1-1) マイクロニードルシート

このマイクロニードルシート10を主に人の皮膚に接触するように貼り付けることにより、薬物などが投与される。マイクロニードルシート10は、図2に示されているようなマイクロニードル11を円板状の基板12の上に備え、基板12の上の領域のうちの人の皮膚に接触する部分にマイクロニードル11が配置されている。このマイクロニードル11が皮膚に刺さることにより、薬物などの投与が促進される。マイクロニードル11は、例えば円錐形で円錐の高さが1μmから500μmであり、根元の断面径と高さの比率が断面径：高さ = 1 : 1 . 5乃至1 : 5であり、アスペクト比（高さ / 断面径）の高い形状を呈する。 40

マイクロニードルシート10は、例えば、水溶性の薬物又は、ヒアルロン酸、水溶性コラーゲン、デキストラン及びコンドロイチン硫酸などの水溶性高分子に薬物が添加されたものを主な材料として構成されている。なお、薬剤が添加される水溶性高分子は、生体内溶解性の水溶性高分子であることが好ましく、コンドロイチン酸ナトリウム、ヒアルロン酸及びデキストランなどが生体内溶解性の水溶性高分子の例として挙げられる。

マイクロニードルシート10の基板12は、透湿性シート20に直接接触するように固 50

着されている。基板 12 が固着されている透湿性シート 20 の面は、皮膚に対向する皮膚対向面 20a であり、皮膚対向面 20a における基板 12 が固着されている領域が第 1 領域 Ar1 である。

#### 【0019】

##### (1-2) 透湿性シート

透湿性シート 20 は、例えば、水蒸気を透過する孔径 0.1 μm から 100 μm、好ましくは 10 μm から 30 μm までの多数（複数）の蒸気透過孔（図示せず）を有するポリウレタンフィルム 21 で形成される。透湿性シート 20 の厚みは、例えば数十 μm 程度である。また、透湿性シート 20 は、皮膚に貼付するための粘着剤層 22 を皮膚対向面 20a に備えている。粘着剤層 22 は、円板状の基板 12 の周りを囲むように円環状に形成されている。透湿性シート 20 は、粘着剤層 22 及びポリウレタンフィルム 21 の蒸気透過孔から水蒸気を透過させて、透湿性シート 20 の貼り付けられている箇所の皮膚が蒸れない構成になっている。そのために、例えば、粘着剤層 22 によって蒸気透過孔を全て塞ぐことがないように塗布面積が少なくなるように疎らに塗布されている。この粘着剤層 22 は、透湿性シート 20 の皮膚対向面 20a の第 1 領域 Ar1 以外の領域のうちの第 2 領域 Ar2 に形成されている。10

透湿性シート 20 の皮膚対向面 20a の反対側の外面 20b の側には、補強フィルム 30 が貼着されている。補強フィルム 30 は、粘着剤層 35 を備えており、この粘着剤層 35 によって透湿性シート 20 に貼り付けられる。この補強フィルム 30 は、透湿性シート 20 から剥離されるときには、粘着剤層 35 が透湿性シート 20 から剥れて補強フィルム 30 に付いてくる。補強フィルム 30 は、ポリプロピレンやポリエチレンやポリエステルなどのプラスチックフィルムで形成されており、補強フィルム 30 を形成するプラスチックには、ポリウレタンフィルム 21 のような蒸気透過孔がないことから、ポリウレタンフィルム 21 に比べて十分な水蒸気遮断性を備えている。20

#### 【0020】

##### (1-3) 補強フィルム

図 10 は、補強フィルム 30 が貼着された後の経皮投与用貼付剤 1 を、補強フィルム 30 の側から見た斜視図である。この補強フィルム 30 の厚みは、例えば十数 μm から数百 μm 程度である。補強フィルム 30 は、水蒸気遮断性シート 31 と、その水蒸気遮断性シート 31 と一緒に成形されている取り外し部分 32 とからなる。例えば、1 枚のプラスチックフィルムに切り込み（切断用の溝）やミシン目などのセパレート線を入れて切り離し可能に構成することによって、水蒸気遮断性シート 31 と取り外し部分 32 とを一体的に成形することができる。水蒸気遮断性シート 31 は、マイクロニードルシート 10 が固着されている第 1 領域 Ar1 及びその周辺を含む第 3 領域 Ar3 と重なる部分に配置されている。この第 3 領域 Ar3 は、第 1 領域 Ar1 とその周辺領域とを含む領域である。なお、第 3 領域 Ar3 は、第 2 領域 Ar2 の一部を含んでいてもよい。30

取り外し部分 32 は、使用時に取り外される。このとき、取り外し部分 32 に塗布されている粘着剤層 35 は、取り外し部分 32 に付いて一緒に取り外される。そのため、使用時に、取り外し部分 32 が取り外されたところは、透湿性シート 20 の外面 20b が大気に露出しているので蒸れない。40

経皮投与用貼付剤 1 を皮膚に貼り付けて使用するときに、経皮投与用貼付剤 1 が皮膚に貼り付けられた後、取り外し部分 32 のみを取り外せて、そのときに透湿性シート 20 が剥れないようにするために、粘着剤層 35 の粘着力が粘着剤層 22 の粘着力よりも弱くなるように粘着剤層 22, 35 の成分や厚み塗布面積が調整されている。

#### 【0021】

補強フィルム 30 は、経皮投与用貼付剤 1 のハンドリングを良くするため、透湿性シート 20 よりも腰の強い材料で構成されている。透湿性シート 20 や補強フィルム 30 の腰の強さは、東洋精機製作所社製の商品名：ループステフネステスターにて測定した値で比較され、補強フィルム 30 の方がループステフネステスターでの測定値が大きくなる。例えば、透湿性シート 20 は、0 mN / 20 mm であるのに対し、補強フィルム 30 は、150

$mN / 15mm$  から  $1N / 15mm$  までのいずれかの値に設定される。つまり、皮膚の変形によく追従するようにするために変形しやすく構成されている透湿性シート 20だけを指で摘むと透湿性シート 20が重力で垂れ下がってしまい、マイクロニードルシート 10を所望の箇所になかなか貼れない。ところが、補強フィルム 30が透湿性シート 20に貼着されると、補強フィルム 30と透湿性シート 20とを指で摘んでも少し湾曲する程度の変形に抑えることができ、マイクロニードルシート 10を所望の箇所に貼りやすくなる。

#### 【0022】

##### (1-4) カバーフィルム

マイクロニードルシート 10のマイクロニードル 11が上述のような水溶性高分子を主材とすることから輸送の途中などでマイクロニードル 11が壊れないように保護するために、経皮投与用貼付剤 1はカバーフィルム 40を備えている。そのため、カバーフィルム 40は、例えば、輸送中に経皮投与用貼付剤 1同士が衝突しても変形しない程度の硬度や剛性を有している。経皮投与用貼付剤 1を人の皮膚に対して使用する際には、図 1に示されているように、マイクロニードルシート 10を露出させるためにカバーフィルム 40が剥離される。

カバーフィルム 40は、下側カバーフィルム 41と上側カバーフィルム 42とで構成されている。下側カバーフィルム 41と上側カバーフィルム 42は、それぞれ粘着剤層 22に粘着する鍔部 41a, 42aを有している。カバーフィルム 40において、この鍔部 41a, 42aの内周側には、外側に向かって突出したドーム状の部分が形成されている。このカバーフィルム 40のドーム状部分を形成するため、下側カバーフィルム 41と上側カバーフィルム 42は、それぞれドーム部 41b, 42bを有している。このドーム部 41b, 42bは、補強フィルム 30とともに、マイクロニードルシート 10を収納するための空間であるキャビティ CA(図 2 参照)を形成する。このキャビティ CAによって、マイクロニードル 11は、カバーフィルム 40などの他の部分に接触しない構成となっている。また、カバーフィルム 40は、下側カバーフィルム 41と上側カバーフィルム 42との間に隙間ができるないように、下側カバーフィルム 41と上側カバーフィルム 42とが相互に重なる重なり部分 41c, 42cを持っている。

#### 【0023】

##### (2) 経皮投与用貼付剤の製造方法

次に、図 4 乃至図 10 を用いて、第 1 実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法について説明する。

##### (2-1) 粘着剤形成工程

図 4 には粘着剤形成工程の一例である粘着剤付きの透湿性シート 20を準備する工程が示されている。図 4 に示されている透湿性シート 20は、図 3 に示されているように、平面視すると円形に見える。ポリウレタンフィルム 21の外周 20cよりも半径が小さい内周 20dとの間だけ環状に粘着剤が塗布されて粘着剤層 22が形成されている。換言すると、透湿性シート 20の内周 20dよりも内側の領域には粘着剤層 22が形成されていないということである。

透湿性シート 20の粘着剤層 22の上には、剥離シート 23が貼着されている。この剥離シート 23は、製造中に粘着剤層 22にごみや埃が着かないようにする役割を担っている。

この製造方法の例では、粘着剤形成工程として、予め粘着剤層 22が塗布されている透湿性シート 20を準備する場合について説明しているが、粘着剤形成工程は、後述する組立工程が完了するまでに行なわれればよい。例えば、粘着剤層 22が塗布されていない透湿性シートを使って製造工程を進め、組立工程が完了するまでに粘着剤層 22を形成するようにしてもよい。

#### 【0024】

##### (2-2) 塗布工程

原料水溶液 110をスタンパー 100に塗布する塗布工程について図 5 を用いて説明す

10

20

30

40

50

る。図5(a)には原料水溶液が塗布されているスタンパーを斜めから見た状態が示され、図5(b)には原料水溶液が塗布されているスタンパーの断面の状態が示されている。図5(a)に示されているように、スキージ150によってスタンパー100の表面100aから一定の厚さd1になるように原料水溶液110が塗布される。そのために、スキージ150はスタンパー100の表面100aに対してその先端が水平に移動する。このとき、原料水溶液110がスタンパー100の微細貫通孔101の中にも充填される。このスタンパー100は、例えばポリエチレンやフッ素樹脂などの樹脂、特に熱可塑性樹脂で形成され、一度使用が終わると原料に戻して再生されるなどして衛生的に管理されている。

#### 【0025】

微細貫通孔101は、例えば、円錐形であれば、スタンパー100の表面100aで数十 $\mu\text{m}$ から数百 $\mu\text{m}$ 程度であり、スタンパー100の裏面100bで数 $\mu\text{m}$ から十数 $\mu\text{m}$ 程度である。このように微細貫通孔101が極めて小さいために、スキージ150で表面から押し込んだだけでは原料水溶液110を十分に微細貫通孔101に充填できない。そこで、例えば、スタンパー100の裏面100bの気圧を表面100aの大気圧よりも小さくして、即ち裏面100bから吸引して微細貫通孔101の中を完全に原料水溶液110で満たすようにすることが好ましい。そして、原料水溶液110の塗布中及び塗布後のうちの少なくとも一方で、スタンパー100の表面100aの側の圧力を大気圧よりも高くして原料水溶液110を微細貫通孔101に押し込むように圧力を掛けるとさらに好ましい。

#### 【0026】

##### (2-3) 載置工程

図6には、載置工程における透湿性シート20とスタンパー100の断面が示されている。原料水溶液110が塗布されたスタンパー100は、例えば、嵌合部102を製造機器200のアーム201に嵌合して精度よく透湿性シート20に対して移動される。アーム201は、例えば、嵌合部102に嵌るリブ201aを持つ円筒状の部品であり、縦に半分に割れて左右からスタンパー100を挟めるように構成されている。そして、スタンパー100の表面100aの側を透湿性シート20に向けて透湿性シート20にスタンパー100が載置される。透湿性シート20は、スタンパー100が載置されるときにアーム201に対する相対的な位置が決められていなければならぬため、台座202に吸着されて製造機器200上で固定されている。そのため、台座202には吸引孔203が多数設けられ、この吸引孔203内は大気圧よりも低い圧力になっている。図6における矢印は、この吸引を概念的に示す記号である。スタンパー100が載置される位置は、透湿性シート20の内周20dの内側である。載置時には、原料水溶液110と透湿性シート20との間に気泡が入らないように透湿性シート20にスタンパー100が載置される。そのように載置するために、原料水溶液110がスタンパー100から少しあみ出すようにスタンパー100が透湿性シート20に押し付けられてもかまわない。

#### 【0027】

##### (2-4) 乾燥工程

図7(a)には、乾燥工程の乾燥前の透湿性シート20とスタンパー100の断面が示され、図7(b)には、乾燥工程の乾燥後の透湿性シート20とスタンパー100の断面が示されている。図7(a)に示されているように、スタンパー100が載置された透湿性シート20には、スタンパー100と透湿性シート20とに挟まれるように原料水溶液110が存在している。スタンパー100は例えば樹脂製であって水蒸気の透過性がよくない。それに対して、透湿性シート20には孔径0.1 $\mu\text{m}$ から100 $\mu\text{m}$ まで多数の蒸気透過孔(図示せず)が存在することから、透湿性シート20は蒸気をよく透す。そのため、原料水溶液110の乾燥は、透湿性シート20を介して水蒸気を外部に放散させることにより行なわれる。この乾燥を助けるために、透湿性シート20の外面20bの側は、載置工程から引き続き大気圧よりも低い圧力に保たれている。乾燥を促進するためには、真空ポンプなどによって吸引孔203が真空に引かれていることが好ましい。また、原料

10

20

30

40

50

水溶液 110 が吸引孔 203 に吸い出されないようにするために、アーム 201 の側も吸引孔 203 と同じ圧力に調整されていることが好ましい。このような圧力の状態が図 7 (a) 及び図 7 (b) の矢印の記号で示されている。

原料水溶液 110 の乾燥が進むと、図 7 (b) に示されているように、マイクロニードルシート 10 が透湿性シート 20 とスタンパー 100 との間で形成される。

#### 【0028】

##### (2-5) 剥離工程

図 8 には、透湿性シート 20 からスタンパー 100 を剥離する剥離工程が示されている。剥離工程では、透湿性シート 20 を台座 202 に吸着した状態で、スタンパー 100 が透湿性シート 20 から静かに持ち上げられる。それにより、マイクロニードル 11 がスタンパー 100 の微細貫通孔 101 から外れ、マイクロニードル 11 を持つマイクロニードルシート 10 が透湿性シート 20 に直接接触固着するように形成される。このとき、マイクロニードル 11 がスタンパー 100 から外れやすいように、スタンパー 100 の裏面 100b の側から大気よりも高い圧力を印加してもよい。

#### 【0029】

##### (2-6) 組立工程

図 9 及び図 10 には、組立工程において組み立てられている経皮投与用貼付剤の組み立て中と組立が完了した状態がそれぞれ示されている。図 9 には、図 8 の透湿性シート 20 にカバーフィルム 40 が貼着された状態が示されている。カバーフィルム 40 を貼り付けるために、剥離シート 23 が剥離される。そして、下側カバーフィルム 41 が粘着剤層 22 にまず貼着され、次に上側カバーフィルム 42 が貼着される。これら下側カバーフィルム 41 と上側カバーフィルム 42 とは重なり部分 41c, 42c を互いに重ね合わせて貼着される。

カバーフィルム 40 の貼着後に、補強フィルム 30 が貼着される。補強フィルム 30 は、使用時には取り外し部分 32 が取り外せるように構成されているが、組立工程では、水蒸気遮断性シート 31 と取り外し部分 32 とが一体になった状態で貼着される。そのためには、補強フィルム 30 は粘着剤層 35 を備えている。図 10 に示されているように完成した経皮投与用貼付剤 1 を斜め下から見ると、貼着された補強フィルム 30 が見える。

このようにして製造された経皮投与用貼付剤 1 は、例えば、水蒸気を遮断できるようにアルミニウムなどがラミネートされた袋などに収納されて、使用までマイクロニードルシート 10 が水分を吸わないように管理される。また、消費者に経皮投与用貼付剤 1 を届けるときも、このような水蒸気を遮断できる袋に収納された状態で取り扱われる。

#### 【0030】

##### <第 2 実施形態>

##### (3) 経皮投与用貼付剤の製造方法

次に、第 2 実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法について図 11 乃至図 14 を用いて説明する。第 2 実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法が第 1 実施形態の経皮投与用貼付剤の製造方法と異なる点は、図 11 (a) に示されているように、透湿性シート 20A のポリウレタンフィルム 21A に開口径 0.5 mm 以上 4.5 mm 以下の開口部 26 が多数形成されているものを用いている点である。それ以外の点は第 1 実施形態と同様であるため、同一の構成部分には同じ符号を付して適宜説明を省略する。

図 11 (b) に示されているように、透湿性シート 20A のポリウレタンフィルム 21A には、開口部 26 が千鳥状配列に形成されている。開口部 26 の直径は、0.5 mm 以上 4.5 mm 以下であることが好ましい。単位面積当たりの開口部 46 の占有率が 20% から 65% が好ましい。開口部 26 の直径が 0.5 mm よりも小さくなると水の透過性が悪くなり、直径が 4.5 mm よりも大きくなると粘着面の面積を得にくくなる。また、開口部 26 の占有率が 20% 以下になると水が十分に透過せず、占有率が 65% 以上では粘着力が十分に得られない。

#### 【0031】

この開口部 26 が形成されている領域は、マイクロニードルシート 10 (図 12 参照)

10

20

30

40

50

が貼付される第1領域A<sub>r</sub>1である。この第1領域A<sub>r</sub>1に占める開口部26の面積の総計は、第1領域A<sub>r</sub>1の面積の20%から65%のいずれかである。

ポリウレタンフィルム21Aには、第1実施形態と同様に0.1μm乃至100μmの蒸気透過孔を持つものを用いることが好ましい。それにより、粘着剤層22が形成されている領域で皮膚が蒸れるのを防ぐことができる。

次の載置工程も、第2実施形態が第1実施形態と異なるのは透湿性シート20Aを用いている点だけである。

図12には、第2実施形態の乾燥工程が示されている。乾燥工程も図7を用いて説明した第1実施形態の乾燥工程と同様であるので詳細な説明は省略する。ただし、第2実施形態に係る乾燥工程では、透湿性シート20Aに開口部26が存在することから、台座202の方に原料水溶液110が流れ出し易くなっている。そのため、第1実施形態と同様に、表面100aと裏面100bとの間の圧力を同じに設定することが好ましい。また、台座202の吸引孔203の径は、第2実施形態の方が小さく設定されることが好ましい。のために、台座202は、例えば多孔質の材料を用いて構成することもできる。この開口部26から多くの水分が蒸発するので、第2実施形態の乾燥工程は第1実施形態と比較して乾燥時間を短縮することができる。また、ポリウレタンフィルム21Aが0.1μm乃至100μmの蒸気透過孔を持つ場合には、さらに乾燥し易くなる。

この乾燥の過程で、開口部26に原料水溶液が入って固体化するので、アンカー効果によって、マイクロニードルシート10と透湿性シート20Aとの固着力がマイクロニードルシート10と透湿性シート20の場合に比べて向上する。

図13には、第2実施形態の組立工程後の経皮投与用貼付剤1Aの断面構造が示されている。図13と図2や図10とを比較して分かるように、第2実施形態の経皮投与用貼付剤1Aと第1実施形態の経皮投与用貼付剤1との間には、それらの構成において透湿性シート20, 20Aの違い以外の差異はない。

#### 【0032】

##### <第3実施形態>

###### (4) 経皮投与用貼付剤の製造方法

次に、第3実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法について図14及び図15を用いて説明する。第3実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法が第1実施形態の経皮投与用貼付剤の製造方法と異なる点は、図14に示されているように、第3実施形態の透湿性シート20Bのポリウレタンフィルム21においてはマイクロニードルシート10が固着される第1領域A<sub>r</sub>1に粘着剤塗布部分22aが離散的に形成されている点である。それ以外の点は第1実施形態と同様であるため、同一の構成部分には同じ符号を付して適宜説明を省略する。

図14に示されている透湿性シート20Bのポリウレタンフィルム21には、海島状に離散的に存在する粘着剤塗布部分22aが第1領域A<sub>r</sub>1に形成されている。粘着剤塗布部分22aが離散的に存在するため、第1実施形態と同様に、乾燥工程では、第1領域A<sub>r</sub>1の粘着剤のない部分からポリウレタンフィルム21を通して水蒸気を発散させて原料水溶液110(図6及び図7参照)を乾燥させることができる。

図15には、第3実施形態の組立工程後の経皮投与用貼付剤1Bの断面構造が示されている。図15と図2や図10とを比較して分かるように、透湿性シート20, 20Bの違い以外の差異はない。図15に示されている経皮投与用貼付剤1Bでは、部分的にでも第1領域A<sub>r</sub>1においてマイクロニードルシート10と透湿性シート20との間に粘着剤塗布部分22aが存在するため、第1実施形態の経皮投与用貼付剤1に比べて透湿性シート20Bに対するマイクロニードルシート10の固着力を高めることができる。

#### 【0033】

##### <第4実施形態>

###### (5) 第4実施形態の経皮投与用貼付剤の製造方法

次に、第4実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法について図16を用いて説明する。第4実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法が第1実施形態の経皮投与用貼付剤

10

20

30

40

50

の製造方法と異なる点は、図16に示されている透湿性シート20Cのポリウレタンフィルム21Cにおいて水蒸気遮断性シート31が固着される第3領域Ar3よりも広い範囲に通気性のある吸水性シート27が設けられている点であり、またポリウレタンフィルム21Cを貫通して吸水性シート27に達する通気孔28が設けられている点である。吸水性シート27は、例えば繊維シートや吸水性高分子のスポンジ状シートなどで形成されている。これら以外の第4実施形態の経皮投与用貼付剤1Cの構成は、第1実施形態と同様であるため、同一の構成部分には同じ符号を付して適宜説明を省略する。

図16には、第4実施形態の組立工程後の経皮投与用貼付剤1Cの断面構造が示されている。図16に示されている透湿性シート20Cのポリウレタンフィルム21Cには、第3領域Ar3の外側に通気孔28が設けられている。この通気孔28は吸水性シート27にまで達し、通気孔28を通して、吸水性シート27に吸着される水分の吸入や放出を行わせることができる。吸水性シート27は離散的に配置されている粘着剤塗布部分22aによってポリウレタンフィルム21Cに貼着されている。そのため、乾燥工程においては、通気性のある吸水性シート27を経由して通気孔28や、粘着剤層22とポリウレタンフィルム21Cの蒸気透過孔を透して水蒸気を外部に放出することができる。10

一方、使用時においては、皮膚から出る水蒸気を水蒸気遮断性シート31で遮断することで、マイクロニードルシート10に導入することができる。さらに大量の水分をマイクロニードルシート10に供給したいときには、通気孔28から吸水性シート27に水を供給することもできる。この吸水性シート27は、繊維シートや吸水性高分子のスポンジ状シートで構成されているので、高い保水性を有している。そのため、比較的長い時間に渡ってマイクロニードルシート10に水分を供給したいときには、吸水性シート27を使用して水分を供給すると便利である。20

#### 【0034】

##### <第5実施形態>

###### (6) 第5実施形態の経皮投与用貼付剤の製造方法

次に、第5実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法について図17を用いて説明する。第5実施形態に係る経皮投与用貼付剤の製造方法が第2実施形態の経皮投与用貼付剤の製造方法と異なる点は、図17に示されている透湿性シート20Dが、マイクロニードルシート10の固着される第1領域Ar1に多孔質のシート状基材29を有する点である。それ以外の点は第2実施形態と同様であるため、同一の構成部分には同じ符号を付して適宜説明を省略する。30

図17には、第5実施形態の組立工程後の経皮投与用貼付剤1Dの断面構造が示されている。図17に示されている透湿性シート20Dのポリウレタンフィルム21Aには、第2実施形態と同様に、多数の開口部26が設けられている。

透湿性シート20Dは、第1領域Ar1の予め直接原料水溶液が塗布された後に乾燥されることで形成されたシート状基材29を有している。

#### 【0035】

シート状基材29は、多孔質であって、その表面から透湿性シート20Dの皮膚対向面20a又は開口部26の透湿性シート20Dの外面20b側に達する貫通孔を多数持っている。このような多孔質のシート状基材29は、例えばフリーズドライ製法（真空凍結乾燥法）などを用いて作ることができる。あるいは、原料水溶液をポリウレタンフィルム21Aの上でシート状に乾燥した後、プレス成形などの機械加工によってポリウレタンフィルム21Aまで貫通する多数の貫通孔を形成することによっても多孔質のシート状基材29を作ることができる。40

載置工程では、このシート状基材29の上にスタンパー100（図12参照）が載置される。そのため、スタンパー100とシート状基材29との間に原料水溶液110が挟まれた状態になる。つまり、図17のマイクロニードルシート10を乾燥前の原料水溶液110と置き換えたような状態になる。

乾燥工程においては、シート状基材29が既に乾燥しているため、原料水溶液110の水分がシート状基材29に吸われる所以乾燥が促進される。また、乾燥時にシート状基材50

29の孔が一部塞がるものとの多孔質のため保水性が高くなり、安定してマイクロニードルシート10への水分供給がしやすくなる。

【0036】

<第6実施形態>

上記第1～第5実施形態では、透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20Dのポリウレタンフィルム21, 21A, 21Cとマイクロニードルシート10との間に粘着剤層又は接着剤層が存しない場合について説明したが、図18に示されているように、透湿性シート320のポリウレタンフィルム321とマイクロニードルシート310との間に粘着剤層322が形成されているようなものであってもよい。

図18に示されている経皮投与用貼付剤1Eは、主に、マイクロニードルシート310を透湿性シート320の第1領域Ar1に固着するマイクロニードルシート固着工程と、補強フィルム30Eを貼り付ける組立工程とを経て製造される。まず、既に乾燥され、水溶性の複数のマイクロニードル311がアレイ状に形成されている水溶性のマイクロニードルシート310が準備される。そして、皮膚に貼着するための粘着剤層322が皮膚に対向する皮膚対向面320aの全面に形成されている透湿性シート320の第1領域Ar1の粘着剤層322に基板312を貼り付けることによってマイクロニードルシート310が貼着される。この透湿性シート320も上述の透湿性シート20, 21Aと同様に、水蒸気を透過する孔径0.1μmから100μm、好ましくは10μmから30μmまでの多数の蒸気透過孔及び、開口径0.5mm以上4.5mm以下の多数の開口部のうちの少なくとも一方を有するポリウレタンフィルム321を含んでいる。また、透湿性シート320は、皮膚に貼付するための粘着剤層322を皮膚対向面320aに有している。透湿性シート320は、粘着剤層322及びポリウレタンフィルム321の蒸気透過孔から水蒸気を透過させて、透湿性シート320の貼り付けられている箇所の皮膚が蒸れない構成になっている。そのために、例えば、粘着剤層322によって蒸気透過孔を全て塞ぐことがないように塗布面積が少なくなるように疎らに塗布されている。

次に、第1領域Ar1の水蒸気の透過を遮断する水蒸気遮断性シート31を含む補強フィルム30Eが粘着剤層35によって貼り付けられる。このとき、水蒸気遮断性シート31は、第1領域Ar1とその周囲を含む第3領域Ar3を覆うように配置される。この補強フィルム30Eは、上述したように、水蒸気遮断性シート31と、その水蒸気遮断性シート31の周囲に配置されている取り外し部分32とを一体的に含んでいる。従って、一枚の補強フィルム30Eを透湿性シート320に貼り付けるという一回の作業で、補強の機能と水蒸気遮断の機能とを同時に付加することができる。

図18に示されている補強フィルム30Eは、タブ36を有している点が第1実施形態の補強フィルム30と異なっている。タブ36は、取り外し部分32に取り付けられており、取り外し部分32を剥離しやすくするための摘みしろである。図19に示されているように、経皮投与用貼付剤1Eからカバーフィルム40を外して皮膚500に粘着剤層322が貼り付けられている状態で、タブ36を持って引っ張ると、粘着剤層35の方が粘着力が弱いので、皮膚500に透湿性シート320を貼り付けたまま取り外し部分32のみを剥離させることができる。このとき、セパレート線37を境に水蒸気遮断性シート31と取り外し部分32とを分離して、取り外し部分32のみを剥離させることができる。そのため、マイクロニードル311を皮膚に対してしっかりと押し付けた状態で経皮投与用貼付剤1Eの皮膚への貼り付けができる。

なお、補強フィルムには、タブ36を設けていない上述の補強フィルム30を用いることもできる。

また、マイクロニードルシート310の基板312は、第5実施形態で説明した多孔質のシート状基材29のような多孔質な層を含んでいてもよく、基板312の全体が多孔質になっていてもよい。

【0037】

(7)特徴

(7-1)

10

20

30

40

50

第1実施形態の経皮投与用貼付剤の製造方法は、図4を用いて説明した粘着剤形成工程又はそれに代わる粘着剤形成工程では、図9及び図10を用いて説明した組立工程の完了前に、原料水溶液110に接触する第1領域Ar1(原料水溶液接触領域の一例)以外の透湿性シート20の第2領域Ar2の上に粘着剤を形成する。粘着剤形成工程は、組立工程の完了前に粘着剤層22(第1粘着剤層の一例)を形成できればよいので、例えば、カバーフィルム40に粘着剤層を形成しておいて、カバーフィルム40を透湿性シート20に貼付すると同時に粘着剤層を形成するようにしてもよい。また、組立工程の前に透湿性シート20のポリウレタンフィルム21に粘着剤を塗布する工程を設けて、それを粘着剤形成工程とすることもできる。第2～5実施形態では、ポリウレタンフィルム21, 21Aに粘着剤層22, 22Cの付いた透湿性シート20A, 20B, 20C, 20Dを準備する工程を、第1実施形態と同様に粘着剤形成工程としている。  
10

#### 【0038】

図5(a)及び図5(b)を用いて説明した塗布工程では、マイクロニードル11を形成するための微細貫通孔101を持つスタンパー100にマイクロニードル11の原料水溶液110を塗布している。第1実施形態では1回だけ塗布する塗布工程について説明したが、塗布工程と乾燥工程を複数回繰り返して、マイクロニードルシート10を多層構造にすることもできる。

図6を用いて説明した載置工程では、塗布された原料水溶液110をスタンパー100と透湿性シート20とが一緒にになって挟むように、透湿性シート20を原料水溶液110に接触させて載置する。この透湿性シート20は、蒸気透過孔を持っているので、原料水溶液110の水蒸気を透過することができる。図6では、透湿性シート20が下になっているが、透湿性シート20をスタンパー100の上に載置してもよい。  
20

図7を用いて説明した乾燥工程では、スタンパー100と透湿性シート20との間に原料水溶液110を挟んだ状態で乾燥させる。この乾燥工程では、透湿性シート20を通して少なくとも原料水溶液110の水分のほぼ全てを蒸発させ、原料水溶液110の乾燥体によってマイクロニードル11を持つマイクロニードルシート10を形成している。しかし、原料水溶液110の水分の一部を例えば、透湿性シート20の皮膚対向面20aの側から蒸散させてもよい。また、乾燥工程では、図12に示されているように、透湿性シート20に開口部26を設けて、開口部26から水蒸気を蒸散するようにしてもよい。  
30

#### 【0039】

図8を用いて説明した剥離工程では、乾燥工程で形成されたマイクロニードル11からスタンパー100を剥離する。図8に示されている例ではマイクロニードルシート10からスタンパー100を剥離することで、マイクロニードル11とスタンパー100の分離を行なっている。

図9及び図10を用いて説明した組立工程では、透湿性シート20を用いて経皮投与用貼付剤1が組み立てられている。換言すると、この透湿性シート20に補強フィルム30とカバーフィルム40が取り付けられて経皮投与用貼付剤1になる。この透湿性シート20には、乾燥工程によってマイクロニードル11が固定され、かつ皮膚に貼着するための粘着剤層22が形成されている。第2～第5実施形態の経皮投与用貼付剤の製造方法では、透湿性シート20に代えて透湿性シート20A, 20B, 20C, 20Dを用いて、塗布工程と載置工程と乾燥工程と剥離工程と組立工程とを経ることで、経皮投与用貼付剤1A, 1B, 1C, 1Dを得ている。  
40

#### 【0040】

乾燥工程で透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20Dを通して水蒸気を透過させてマイクロニードル11を形成しているため、透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20Dに直接原料水溶液110のマイクロニードルシート10(乾燥体の一例)を接触させた状態で乾燥させられる。このように、接着剤層や粘着剤層を挟んでマイクロニードルシート10と透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20Dとを接着剤層や粘着剤層で分離せずにマイクロニードルシート10を透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20Dに固着させることができ、マイクロニードル11を透湿性シート  
50

20, 20A, 20B, 20C, 20Dに固着させるための接着剤層などを省いて薄く成形し易くなり、皮膚に貼り付け易く、また皮膚に貼っても目立たない経皮投与用貼付剤1を製造しやすくなる。また、経皮投与用貼付剤1Dについて説明したように、透湿性シート20Dの外からマイクロニードル11に水分を与える場合には、透湿性シート20Dからマイクロニードルシート10までの距離が短いので水分をマイクロニードル11に到達させ易くなり、水分付与の容易な経皮投与用貼付剤1を製造し易くなる。そして、剥離工程でマイクロニードルをスタンパーから剥離すれば透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20Dにマイクロニードル11が固着した状態が得られるので、透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20Dにマイクロニードル11を接着させるための工程を省け、生産性が向上する。

10

## 【0041】

## (7-2)

第1、第3、第4及び第6実施形態の透湿性シート20, 20B, 20C, 320は、ポリウレタンフィルム21, 21A, 21C, 321（孔径0.1μmから100μmまでの複数の蒸気透過孔を持つプラスチックフィルムの一例）を含んでいる。このポリウレタンフィルム21, 21A, 21C, 321の好ましい孔径は10μmから30μmである。

第1乃至第5実施形態では説明していないが、透湿性シート20は、孔径0.1μmから100μmまでの複数の蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部の両方を持つプラスチックフィルムを含んでいてもよい。例えば、ポリウレタンフィルム21Aの開口径26を全面に形成したようなポリウレタンフィルムがこのようなフィルムに該当する。透湿性シートは、開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部のみを持つプラスチックフィルムを含んでいてもよい。又、透湿性シートは繊維シートを含んでいてもよい。

20

このように、透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20D, 320に、蒸気透過孔や開口部26を持つポリウレタンフィルム21, 21A, 21C, 321又は繊維シートを用いることで、透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20D, 320を皮膚に貼り付けたときに皮膚から水蒸気を透過させることができる。そのため、透湿性シート20, 20A, 20B, 20C, 20D, 320の改質などをしなくても蒸れない経皮投与用貼付剤1, 1A, 1B, 1C, 1D, 1Eを生産でき、蒸れない経皮投与用貼付剤1, 1A, 1B, 1C, 1D, 1Eを安価に提供できる。

30

## 【0042】

## (7-3)

乾燥工程では、図7や図12に示されているように、平坦な台座202に透湿性シート20, 20Aを吸着することで、透湿性シート20, 20Aを平坦に保持しながら乾燥させている。それにより、透湿性シート20, 20Aを乾燥させると同時にマイクロニードルシート10（原料水溶液の乾燥体の一例）が反るのを抑制することができ、平坦な透湿性シート20, 20Aを備える経皮投与用貼付剤1, 1Aを効率良く生産できる。上述したように、第3～第5実施形態の透湿性シート20B, 20C, 20Dについても第1及び第2実施形態と同様に取り扱われており、同様の効果を奏する。

40

なお、透湿性シート20, 20Aを平坦に保持する方法は、平坦な台座202に吸着する方法に限られるものではなく、例えば平坦な板状の部材の上にクランプなどによって透湿性シートを固定するように構成してもよい。

## 【0043】

## (7-4)

第5実施形態の透湿性シート20Dは、透湿性シート20Dに多孔質のシート状基材29を有している。このシート状基材29は、シート状に原料水溶液が塗布されて、第1実施形態の接着剤形成工程（図4参照）に相当する工程においては既に乾燥されたものとなっている。シート状基材29は、第1領域Ar1に形成されており、載置工程において原料水溶液110（図6参照）に接触する。乾燥工程は、シート状基材29を微細孔に満た

50

された原料水溶液110に接触させた状態で乾燥してマイクロニードル11を形成する工程を含んでいる。それにより、乾燥時に、原料水溶液110から接触するシート状基材29に水分を吸収させることができ、生産速度を向上させることができる。

#### 【0044】

(7-5)

第4実施形態の透湿性シート20Cは、孔径0.1μmから100μm、好ましくは10μmから30μmまでの複数の蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部26を持つポリウレタンフィルム21Cの上に、吸水性シート27(吸水層の一例)を有している。この吸水性シート27は、載置工程において原料水溶液110に接触する。吸水性シート27は、纖維シートや吸水性高分子のスポンジ状シートで構成されている。つまり、吸水性シート27は、纖維シートからなる吸水層又は吸水性高分子を含む吸水層を有している。乾燥工程は、吸水性シート27を、微細貫通孔101に満たされた原料水溶液110(図6参照)に接触させた状態で乾燥してマイクロニードル11を形成する工程を含んでいる。第4実施形態のように経皮投与用貼付剤の製造方法が構成されると、乾燥時に、原料水溶液110に接触する吸水性シート27に水分を吸収させることができ、生産速度を向上させることができる。

#### 【0045】

(7-6)

第1～第6実施形態の経皮投与用貼付剤1,1A,1B,1C,1D,1Eは、マイクロニードルシート10,310と透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320と水蒸気遮断性シート31とを備えるものである。マイクロニードルシート10,310は、水溶性のシート状の基板12,312とシート状の基板12,312の上にアレイ状に形成されている水溶性の複数のマイクロニードル11,311とを有している。透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320は、マイクロニードルシート10,310が皮膚に対向する皮膚対向面20a,320aの側の第1領域Ar1に固着されている。また、透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320は、皮膚対向面20a,320aの側の第1領域Ar1以外の第2領域Ar2に粘着剤が塗布されてなる。さらに、透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320は、ポリウレタンフィルム21,21A,21C(纖維性シート又は0.1μm乃至100μmの蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部のうちの少なくとも一方を第1領域に持つプラスチックフィルムの例)からなっていて水蒸気を透過する。

このような構成の経皮投与用貼付剤1,1A,1B,1C,1D,1Eが備える水蒸気遮断性シート31は、皮膚対向面20a,320aと反対の透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320の外面20b,320bの上に形成され、第1領域Ar1の全て及び第1領域Ar1の周囲の領域を含む第3領域A3において外面20b,320a側から外部に透過しようとする水蒸気を遮断する。

#### 【0046】

このように構成された経皮投与用貼付剤1,1A,1B,1C,1D,1Eによれば、経皮投与用貼付剤1,1A,1B,1C,1D,1Eを皮膚に貼ったときに、皮膚から出てマイクロニードルシート10,310と透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320の蒸気透過孔や纖維の隙間とを透過する水蒸気が水蒸気遮断性シート31で遮断される。そのため、皮膚から出る水蒸気を水蒸気遮断性シート31によって利用できるようになり、マイクロニードルシート10,310に水分を供給して溶かすのを促進することができる。また、水蒸気遮断性シート31によって透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320が変形するのを抑制して、透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320に固着しているマイクロニードルシート10,310が、透湿性シート20,20A,20B,20C,20D,320の変形によって剥れるのを抑制することができる。

#### 【0047】

10

20

30

40

50

( 7 - 7 )

第1～第6実施形態の経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eは、透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320の外面20b，320bの上に貼着され、透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320の第2領域Ar2と重なる部分を覆い、透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320よりもループスティフネスの値が大きいポリプロピレンやポリエチレンやポリエステルなどのプラスチックフィルムで形成されている補強フィルム30，30Eを備えている。この補強フィルム30，30Eは、水蒸気遮断性シート31を当該補強フィルム30，30Eの一部として含み、水蒸気遮断性シート31以外の部分が使用時に剥離可能に構成されている。そして、この補強フィルム30，30Eは、透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320に、粘着剤層22，322（第1粘着剤層の例）よりも粘着力の弱い粘着剤層35（第2粘着剤層の一例）によって貼り付けられている。そのため、経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eを皮膚に貼り付けた後には、粘着剤層22，322の粘着力が粘着剤層35よりも強いので、取り外し部分32を水蒸気遮断性シート31から分離して簡単に剥離できる。そのため、マイクロニードル11，311を皮膚に対してしっかりと押し付けた状態で経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eの皮膚への貼り付けができる。

【 0 0 4 8 】

経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eにおいて、補強フィルム30，30Eが経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eの持ち易い形状を保たせることによって、透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320が変形して皮膚に経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eを貼りにくいなどの不具合を解消することができる。また、水蒸気遮断性シート31を補強フィルム30，30Eの一部として兼用することで、水蒸気遮断性シート31と補強フィルム30，30Eとが重ならないことから経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eの厚みが増すのを防ぐことができる。また、水蒸気遮断性シート31と補強フィルム30，30Eとを一体的に透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320に貼着することで、経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eが製造しやすくなる。

【 0 0 4 9 】

( 7 - 8 )

経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eのカバーフィルム40は、粘着剤で透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320に貼着され、補強フィルム30，30Eと共にマイクロニードルシート10，310に接触しないようにマイクロニードルシート10，310を包むキャビティCAを形成する。このように構成されることにより、経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eの輸送などの最中に、マイクロニードル11，311が損壊するのをカバーフィルム40と補強フィルム30，30Eとによって防ぐことができ、マイクロニードル11，311の損壊によって経皮投与用貼付剤1，1A，1B，1C，1D，1Eの機能が低下するのを防止することができる。

【 0 0 5 0 】

( 8 ) 変形例

( 8 - 1 )

上記第1～第6実施形態では、カバーフィルム40で形成されるキャビティCA内の透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320やマイクロニードルシート10とカバーフィルム40との間にはスペーサがなかったが、図20に示されているように、キャビティCAを保たせるためのスペーサSP1，SP2を適用してもよい。これらスペーサSP1，SP2は、下側カバーフィルム41及び上側カバーフィルム42にそれぞれ形成されたプラスチック製のリブである。図20のスペーサSP1，SP2はマイクロニードルシート10に接触しているが、このような態様に限られるものではなく、例えばスペーサを透湿性シート20，20A，20B，20C，20D，320に接触させるこ

10

20

30

40

50

とでキャビティ C A を維持させてもよい。

【0051】

(8-2)

上記第1～第6実施形態では、カバーフィルム40をドーム状に形成することでキャビティC A をつくったが、図21に示されている経皮投与用貼付剤1Fのように、カバーフィルム40Fを平らにする一方、補強フィルム30Fの水蒸気遮断性シート31Fにドーム状の部分を設けることでキャビティC A を形成してもよい。

水蒸気遮断性シート31Fのドーム状の部分は、製造時には、皮膚対向面20aの側に突出させて、ポリウレタンフィルム21が二点鎖線で示した形状にする。一方、輸送時には、図21に示されているように、水蒸気遮断性シート31Fのドーム状の部分は、外面20bの側に突出する。そして、使用時には、水蒸気遮断性シート31Fのドーム状の部分を例えば指で押すことによって、二点鎖線で示した皮膚対向面20aの側に突出させる。それにより、マイクロニードル11を皮膚に押し付け易くなる。なお、このような水蒸気遮断性シート31Fの変形に追従しやすいうるに、図21のマイクロニードルシート10Fの基板12Fが分割されている。

【0052】

(8-3)

上記第1～第6実施形態では、透湿性シート20, 20A, 20C, 20D, 320のポリウレタンフィルム21, 21A, 21C, 321の第1領域Ar1には何も形成されず、平らな状態であったが、例えば図22に示されている経皮投与用貼付剤1Gのリブ21rのような突起物を形成してもよい。このようなリブ21rがあると、アンカー効果によってマイクロニードルシート10の透湿性シート20, 20A, 20C, 20D又は粘着剤層322への固着力が向上する。また、リブ21rのようなものでマイクロニードルシート10を複数に分割すると、応力を緩和して乾燥後にマイクロニードルシート10が反り難くなる。

本発明の第1～第6実施形態及びそれらの変形例に係る経皮投与用貼付剤の製造方法や経皮投与用貼付剤について説明したが、本発明は上記実施形態に限定されるものではなく、発明の要旨を逸脱しない範囲で種々の変更が可能である。特に、本明細書に書かれた複数の実施形態及び変形例は必要に応じて任意に組み合せ可能である。

【0053】

(8-4)

第6実施形態の透湿性シート320は、孔径0.1μmから100μm、好ましくは10μmから30μmまでの複数の蒸気透過孔及び開口径0.5mm以上4.5mm以下の複数の開口部26を持つポリウレタンフィルム321の上に、第4実施形態の吸水性シート27のような吸水性シート(吸水層の一例)を有していてもよい。このような吸水性シートを設けるときは、マイクロニードルシート固着工程において、第1領域Ar1に吸水性シートを配置し、マイクロニードルシート310が吸水性シートに接触するようにマイクロニードルシート310を透湿性シート320に固着する。例えば、マイクロニードルシート310の裏面に吸水性シートが形成されているものを粘着剤層322に貼り付ける。吸水性シートは、例えば繊維シートや吸水性高分子のスポンジ状シートで構成されている。このように製造すれば、第1領域Ar1において吸水性シートに接触しているマイクロニードルシート310を簡単に実現でき、マイクロニードルシート310の保水などの役割を果たす吸水性シートを簡単に設けることができる。

【符号の説明】

【0054】

1, 1A, 1B, 1C, 1D, 1E 経皮投与用貼付剤

10, 310 マイクロニードルシート

11, 311 マイクロニードル

20, 20A, 20B, 20C, 20D, 320 透湿性シート

21, 21A, 21C, 321 ポリウレタンフィルム

10

20

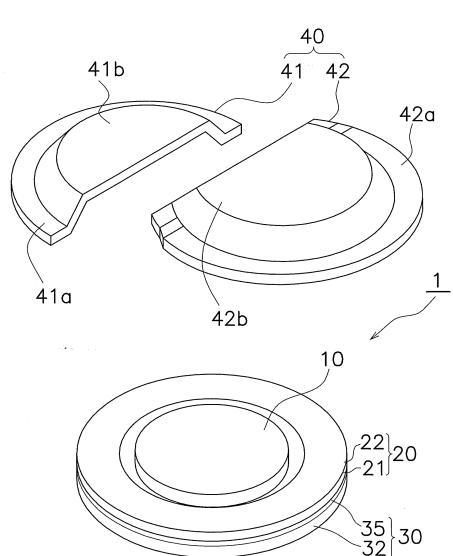
30

40

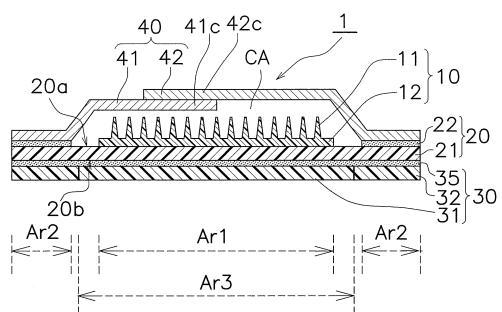
50

- 2 2 粘着剤層  
 2 6 開口部  
 2 7 吸水性シート  
 2 9 シート状基材  
 3 0 , 3 0 E , 3 0 F 補強フィルム  
 3 1 水蒸気遮断性シート  
 4 0 , 4 0 F カバーフィルム

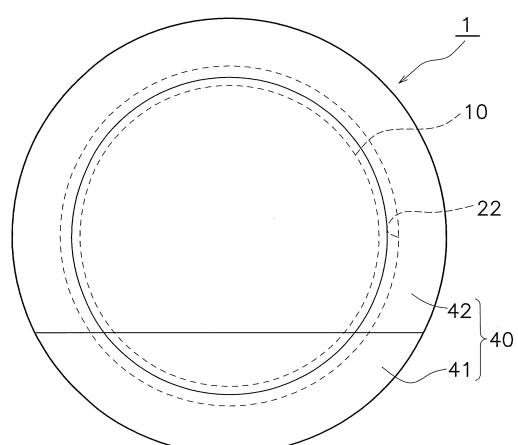
【図 1】



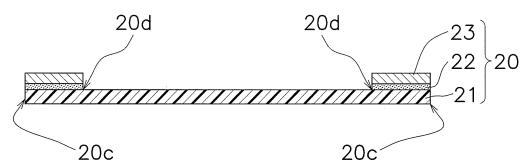
【図 2】



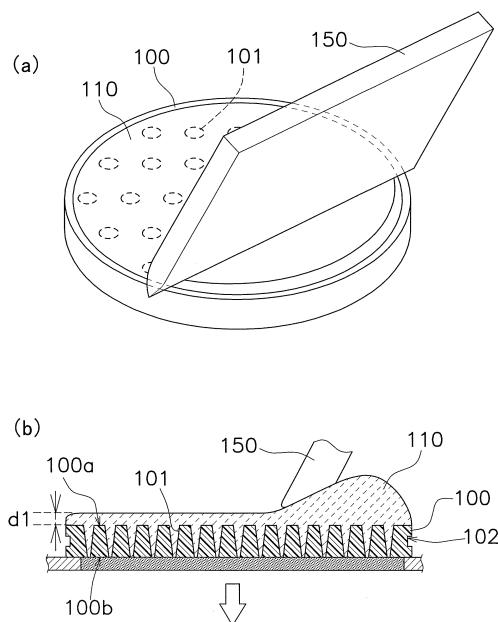
【図 3】



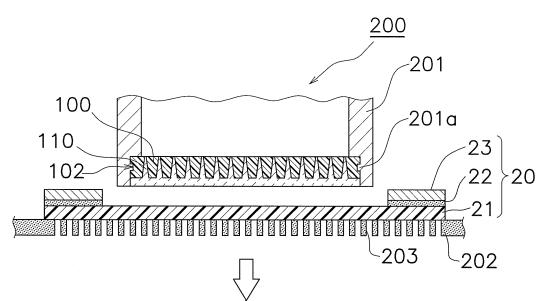
【図4】



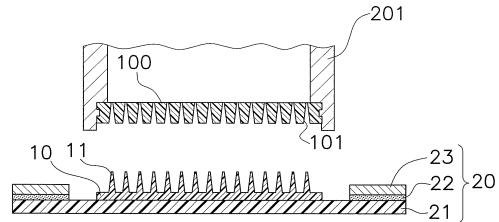
【図5】



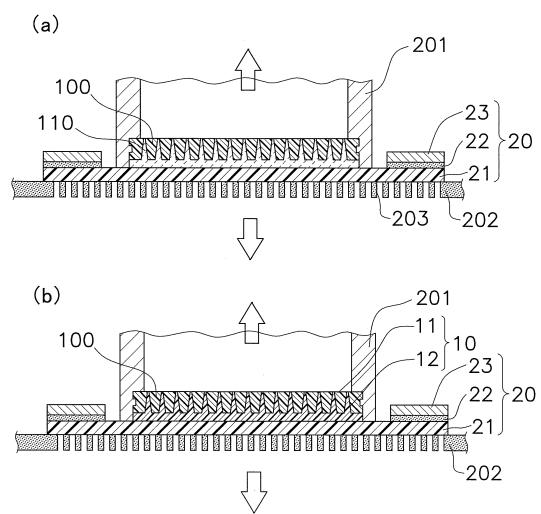
【図6】



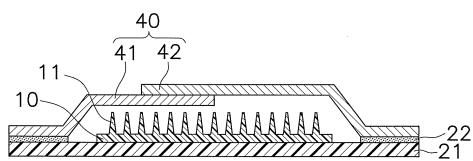
【図8】



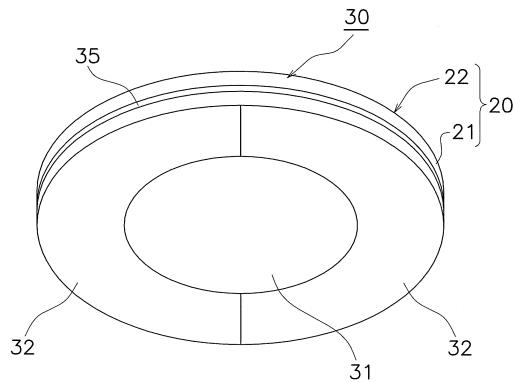
【図7】



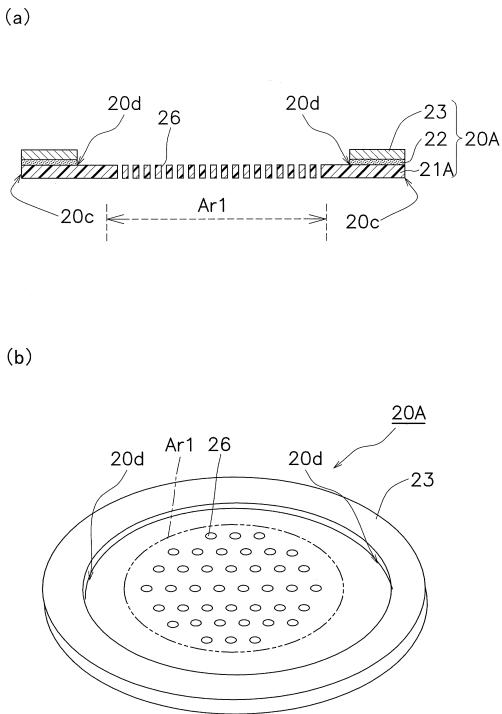
【図9】



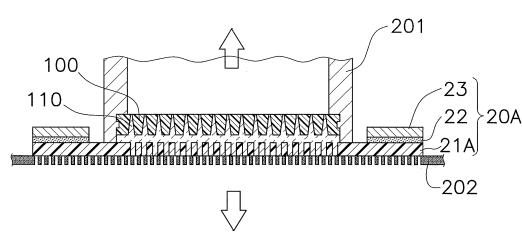
【図10】



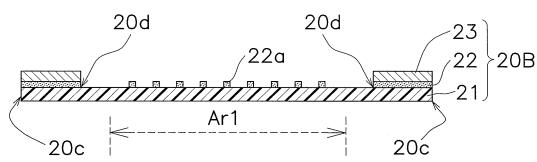
【図11】



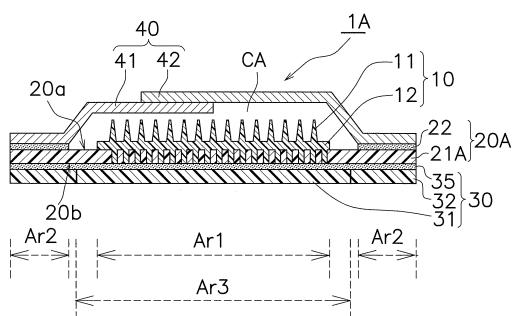
【図12】



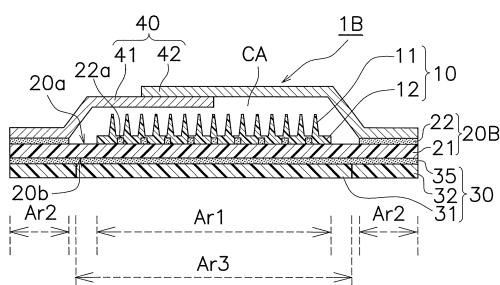
【図14】



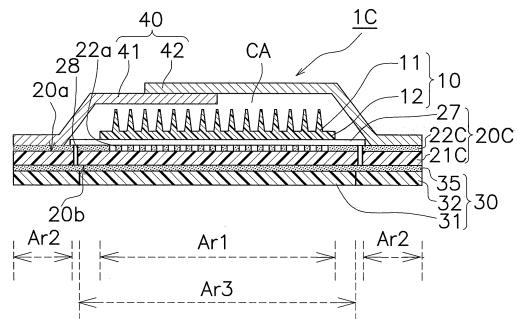
【図13】



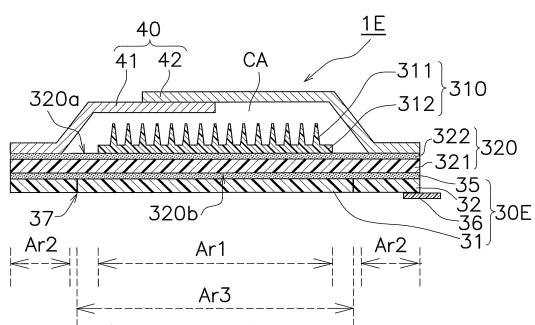
【図15】



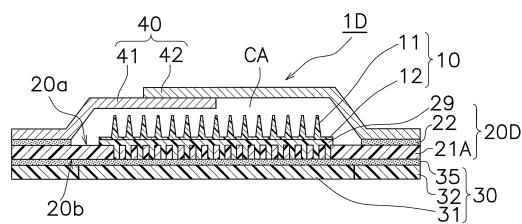
【図16】



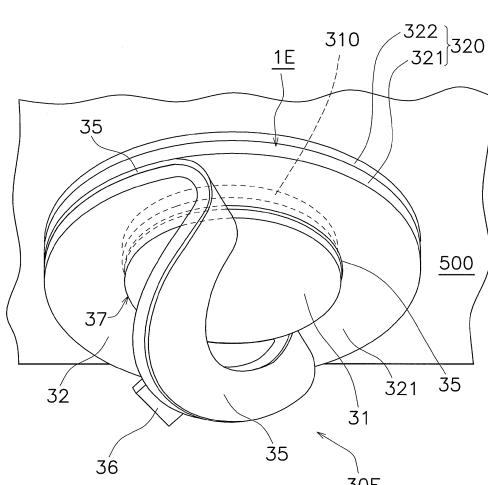
【図18】



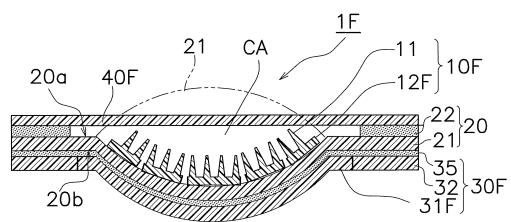
【図17】



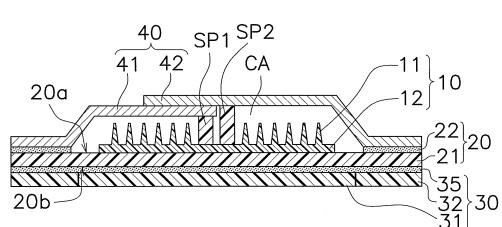
【図19】



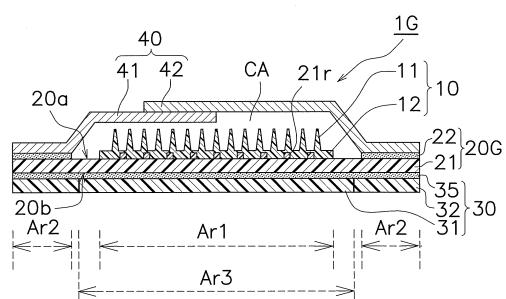
【図21】



【図20】



【図22】



---

フロントページの続き

(72)発明者 山田 真也

京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内

(72)発明者 山口 陽一

京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内

審査官 倉橋 紀夫

(56)参考文献 特開2012-075855(JP,A)

特開2010-142473(JP,A)

特開2010-068840(JP,A)

特表2009-528900(JP,A)

特開2004-209074(JP,A)

特開昭62-047372(JP,A)

国際公開第2006/080508(WO,A1)

米国特許出願公開第2009/0182306(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 37/00