



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105263560 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201480025388. 9

(22) 申请日 2014. 04. 22

(30) 优先权数据

2013-097660 2013. 05. 07 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2014/061227 2014. 04. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/181674 JA 2014. 11. 13

(71) 申请人 日本写真印刷株式会社

地址 日本京都府

(72) 发明人 上野多佳子 枫千佳 山田真也

山口阳一

(74) 专利代理机构 北京五洲洋和知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11387

代理人 刘春成

(51) Int. Cl.

A61M 37/00(2006. 01)

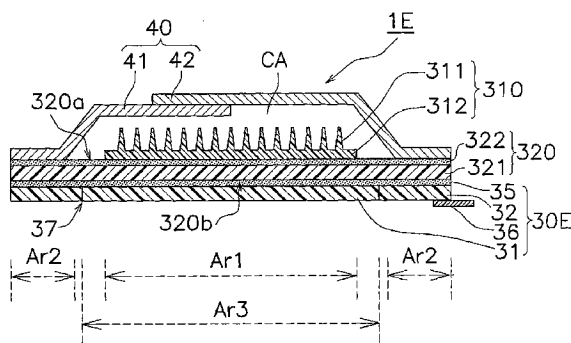
权利要求书2页 说明书16页 附图10页

(54) 发明名称

经皮给药用贴付剂的制造方法以及经皮给药  
用贴付剂

(57) 摘要

本发明提供一种具备水溶性的微型针、性能  
良好且便宜的经皮给药用贴付剂及其制造方法。  
经皮给药用贴付剂(1E)具备:具有水溶性的多个  
微型针(311)的微型针片(310)、透过水蒸气的透  
湿性片(320)、加固膜(30E)。加固膜(30E),通过  
比粘附剂层(322)的粘附力弱的粘附剂层(35)  
贴合到在与皮肤相对面(320a)相反的一侧存在  
的透湿性片(320)的外表面(320b)上。加固膜  
(30E)包括至少阻断第一区域(Ar1)的水蒸气的  
透过的水蒸气阻断性片(31)和水蒸气阻断性片  
(31)周围的去除部分(32)。该去除部分(32)以  
从水蒸气阻断性片(31)分离而能够剥离的方式  
构成。



1. 一种经皮给药用贴付剂的制造方法,其特征在于,具备:

微型针片粘固工序,在与皮肤相对的皮肤相对面侧形成有用于在皮肤上贴合的第一粘附剂层并且能够透过来自皮肤的水蒸气的透湿性片的第一区域,粘固阵列状地形成有水溶性的多个微型针的水溶性微型针片;和,

组装工序,将一体地包括至少阻断所述第一区域的水蒸气的透过的水蒸气阻断性片和所述水蒸气阻断性片的周围的去除部分并且所述去除部分以从所述水蒸气阻断性片分离而能够剥离的方式构成的加固膜,通过比所述第一粘附剂层的粘附力弱的第二粘附剂层贴附在所述透湿性片的位于与所述皮肤相对面相反的一侧的外表面上,组装经皮给药用贴付剂。

2. 一种经皮给药用贴付剂的制造方法,其特征在于,具备:

涂覆工序,在具有形成微型针用的微细孔的压模上涂覆所述微型针的原料水溶液;

载置工序,以将所涂覆的所述原料水溶液与所述压模一起夹持的方式,使透过所述原料水溶液的蒸气的透湿性片与所述原料水溶液接触地进行载置;

干燥工序,在将所述原料水溶液夹持在所述压模和所述透湿性片之间的状态下,使至少所述原料水溶液的一部分透过所述透湿性片蒸发,通过所述原料水溶液的干燥体形成所述微型针;

剥离工序,从在所述干燥工序形成的所述微型针剥离所述压模;

组装工序,在通过所述干燥工序固定所述微型针、并且在皮肤相对面侧形成有用于在皮肤上贴合的第一粘附剂层的所述透湿性片的位于与所述皮肤相对面相反的一侧的外表面侧,贴附阻断水蒸气的透过的水蒸气阻断性片,组装经皮给药用贴付剂;和,

第一粘附剂层形成工序,在所述组装工序完成前,在与所述原料水溶液接触的原料水溶液接触区域以外的所述透湿性片上形成所述第一粘附剂层。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的经皮给药用贴付剂的制造方法,其特征在于,

所述透湿性片包括:具有孔径  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔和开口径  $0.5\text{mm}$  以上  $4.5\text{mm}$  以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜或纤维片。

4. 根据权利要求 1 所述的经皮给药用贴付剂的制造方法,其特征在于,

所述透湿性片,在具有孔径  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔和开口径  $0.5\text{mm}$  以上  $4.5\text{mm}$  以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜上,具有包括纤维片的吸水层或包含吸水性高分子的吸水层,

所述微型针片粘固工序,在所述第一区域配置所述吸水层,以所述微型针片与所述吸水层接触的方式粘固所述微型针片。

5. 根据权利要求 2 所述的经皮给药用贴付剂的制造方法,其特征在于,

在所述干燥工序中,一边将所述透湿性片保持平坦一边进行干燥。

6. 根据权利要求 5 所述的经皮给药用贴付剂的制造方法,其特征在于,

所述透湿性片具有多孔质的片状基材,所述多孔质的片状基材为预先在所述透湿性片上片状地涂覆所述原料水溶液而形成,并且,在所述载置工序中与所述原料水溶液接触,

所述干燥工序包括:在所述片状基材与充满所述微细孔的所述原料水溶液接触的状态下进行干燥,形成所述微型针的工序。

7. 根据权利要求 6 所述的经皮给药用贴付剂的制造方法,其特征在于,

所述透湿性片,在具有孔径  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔和开口径  $0.5\text{mm}$  以上  $4.5\text{mm}$  以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜上,具有在所述载置工序中与所述原料水溶液接触的包括纤维片的吸水层或者包含吸水性高分子的吸水层,

所述干燥工序包括:在所述吸水层与充满所述微细孔的所述原料水溶液接触的状态下进行干燥,形成所述微型针的工序。

8. 一种经皮给药用贴付剂,其特征在于,具备:

微型针片,具有水溶性的片状的基板和在所述基板上形成为阵列状的水溶性的多个微型针;

透湿性片,所述微型针片粘固在与皮肤相对的皮肤相对面侧的第一区域,所述皮肤相对面侧涂覆有第一粘附剂层,由在所述第一区域具有  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$  的蒸气透过孔和开口径  $0.5\text{mm}$  以上  $4.5\text{mm}$  以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜或纤维片构成,透过水蒸气;和

加固膜,通过比所述第一粘附剂层的粘附力弱的第二粘附剂层,贴合在位于与所述皮肤相对面相反的一侧的所述透湿性片的外表面上,

所述加固膜,包括至少阻断所述第一区域的水蒸气的透过的水蒸气阻断性片和所述水蒸气阻断性片的周围的去除部分,并且所述去除部分以从所述水蒸气阻断性片分离而能够剥离的方式构成。

9. 根据权利要求 8 所述的经皮给药用贴付剂,其特征在于,所述加固膜,由比所述透湿性片的环刚度值大的材料形成。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的经皮给药用贴付剂,其特征在于,

还具备覆盖膜,所述覆盖膜通过所述粘附剂贴合在所述透湿性片,所述覆盖膜与所述加固膜一起以不与所述微型针片接触的方式形成包围所述微型针片的内腔。

## 经皮给药用贴付剂的制造方法以及经皮给药用贴付剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及具备水溶性的微型针的经皮给药用贴付剂(transdermal patch:透皮贴剂,有时也称之为经皮投放用贴付剂)及其制造方法。

### 背景技术

[0002] 目前,作为用于从皮肤或粘膜等的生物的体表面无创地供给药物等的方法之一,通过经皮给药用贴付剂进行经皮的给药。而且,为了将药物等从经皮给药用贴付剂有效吸收到体内,开发了如下形成的被称为微型针片或者微型针垫的制剂:使药物吸附于所谓的称为微型针的纵横比高的微小针,将该微小针阵列状配置在片状物上。

[0003] 这样的微型针中,具有利用皮肤内存在的水分或者从皮肤散发的水分等就能溶解的、使用水溶性原料而构成的微型针。此外,也能够使用皮肤以外的某处存在的水分,例如,在专利文献1(日本专利特开2011-194189号公报)中,揭示有使含有美容液的片状物从与皮肤的相反侧与经皮给药用贴付剂抵接、将含有美容液的片状物中包含的水分导入微型针的例子。

[0004] 专利文献1的微型针阵列,将玻尿酸或者胶原蛋白这样的生物体内溶解物质作为原材料而形成。在此,特别揭示了使用在水中溶解的物质作为原材料形成微型针阵列的例子。专利文献1的微型针阵列的椭圆形的基板周围,贴附有为了组装微型针垫而切除掉中心部分的聚乙烯制粘附带。该椭圆形的微型针阵列,长边约30mm,短边约20mm。

[0005] 此外,专利文献2(日本专利特开2010-94414号公报)中示例了由水溶性高分子物质形成微型针片,通过粘附剂层将微型针片凝固体粘接在支撑体片的制造方法。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本专利特开2011-194189号公报

[0009] 专利文献2:日本专利特开2010-94414号公报

### 发明内容

[0010] 如上所述,专利文献1记载的微型针垫,含有美容液的片状物能够与微型针阵列直接接触,因此,容易向微型针供给水分,成为功能性强的微型针垫。但是,专利文献1记载的微型针垫,微型针阵列和粘附带只在微型针阵列的周边很少的区域粘附,因此,粘固力弱,容易被破坏。

[0011] 另一方面,专利文献2中记载的微型针片贴付剂成为如下的结构:干燥的微型针片和支撑体片通过粘附层粘接,从成型模具取出微型针片和支撑体片。此外,成型模具构成为作为包装物而发挥作用。如此,专利文献2记载的微型针贴付剂的制造方法为生产效率高的制造方法。

[0012] 但是,就专利文献2的微型针片贴付剂的结构而言,在如专利文献1那样的将来自外部的水分从外部供给到微型针片的情况下,不仅支撑体片、粘附层也会妨碍该水分供

给。

[0013] 本发明的课题的目的在于对于具备水溶性的微型针的经皮给药用贴付剂,提供一种性能良好价格便宜的经皮给药用贴付剂及其制造方法。

[0014] 下面,说明用于解决该课题的方法的多个实施方式,这些实施方式,能够根据需要任意组合。

[0015] 本发明的一个观点涉及经皮给药用贴付剂的制造方法,具备:粘固工序,在与皮肤相对的皮肤相对面侧形成有用于贴合皮肤的第一粘附剂层并且能够透过来自皮肤的水蒸气的透湿性片的第一区域,粘固(也为固定、粘合、固着的意思,以下同)水溶性的多个微型针形成阵列状的水溶性微型针片;组装工序,将一体地包括至少阻断第一区域的水蒸气的透过的水蒸气阻断性片和水蒸气阻断性片的周围的去除部分并且去除部分以从水蒸气阻断性片分离而能够剥离的方式构成的加固膜,通过比第一粘附剂层粘附力弱的第二粘附剂层贴附在透湿性片的位于与皮肤相对面相反的一侧的外表面上而组装经皮给药用贴付剂。

[0016] 本发明的另一观点涉及经皮给药用贴付剂的制造方法,为具备涂覆工序、载置工序、干燥工序、剥离工序、组装工序和粘附剂形成工序的制造方法。更详细来说,该另一观点涉及经皮给药用贴付剂的制造方法包括:涂覆工序,在具有用于形成微型针的微细孔的压模上涂覆微型针的原料水溶液;载置工序,以将所涂覆的原料水溶液与压模一起夹持的方式,使透过原料水溶液的蒸气的透湿性片与原料水溶液接触地进行载置;干燥工序,在压模和透湿性片之间夹持原料水溶液的状态下,使至少一部分原料水溶液透过透湿性片蒸发,利用原料水溶液的干燥体形成微型针;剥离工序,从干燥工序中形成的微型针剥离压模;组装工序,在通过干燥工序固定微型针并且在皮肤相对面侧形成有用于贴合皮肤的第一粘附剂层的透湿性片的位于与皮肤相对面相反的一侧的外表面侧,贴附阻断水蒸气的透过的水蒸气阻断性片,组装经皮给药用贴付剂;粘附剂形成工序,在组装工序完成前,在与原料水溶液接触的原料水溶液接触区域以外的透湿性片上形成第一粘附剂层。

[0017] 根据如此构成的经皮给药用贴付剂的制造方法,能够在干燥工序中通过透湿性片使得水蒸气透过而形成微型针,在透湿性片直接接触原料水溶液的干燥体的状态下使其干燥,由此,能够不通过粘接剂层来使透湿性片和干燥体分离而将干燥体粘固在透湿性片上。因此,能够省略将微型针粘固在透湿性片上用的粘接剂层等,从而易于制造经皮给药用贴付剂,且该经皮给药用贴付剂易于较薄地成形,容易贴附在皮肤上,并且,即使贴附在皮肤上也没有那么显眼。此外,从透湿性片的外表面侧给予微型针水分的情况下,从透湿性片到干燥体的距离短,因此,水分容易到达微型针,容易制造水分给予容易的经皮给药用贴付剂。另外,在剥离工序中,如果将微型针从压模剥离,能够得到在透湿性片上粘固着微型针的状态,由此,节省了在透湿性片上粘接微型针需要的工序,提高了生产性。

[0018] 该经皮给药用贴付剂的制造方法中,透湿性片,可以包括具有孔径 $0.1\mu\text{m}$ 到 $100\mu\text{m}$ 的多个蒸气透过孔和开口径 $0.5\text{mm}$ 以上 $4.5\text{mm}$ 以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜或纤维片。如此,透湿性片使用具有蒸气透过孔或者开口部的塑料膜或者纤维片,在透湿性片贴附在皮肤上时,能够透过来自皮肤的水蒸气。如此,能够生产不会闷捂的经皮给药用贴付剂,能够廉价地提供不会闷捂的经皮给药用贴付剂。

[0019] 该经皮给药用贴付剂的制造方法中,透湿性片,在具有孔径 $0.1\mu\text{m}$ 到 $100\mu\text{m}$ 的多

个蒸气透过孔和开口径 0.5mm 以上 4.5mm 以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜上,具有包括纤维片的吸水层或者包含吸水性高分子的吸水层,微型针片粘固工序,可以为在第一区域配置吸水层,以微型针片与吸水层接触的方式粘固微型针片。由此,能够简单实现在第一区域与吸水层接触的微型针片,能够简单设置起到微型针片的保水等的作用的吸水层。

[0020] 该经皮给药用贴付剂的制造方法中,在干燥工序,可以一边平坦保持透湿性片一边进行干燥。由此,能够抑制在使透湿性片干燥时原料水溶液的干燥体的弯曲,能够有效生产具备平坦的透湿性片的经皮给药用贴付剂。

[0021] 该经皮给药用贴付剂的制造方法中,可以为:透湿性片具有预先在透湿性片上片状地涂覆原料水溶液而形成、并且在载置工序中与原料水溶液接触的多孔质的片状基材,干燥工序包括:以片状基材与微细孔中填满的原料水溶液接触的状态进行干燥,形成微型针的工序。由此,干燥时,能够使接触的片状基材从原料水溶液中吸收水分,能够提高生产速度。

[0022] 该经皮给药用贴付剂的制造方法中,可以为:透湿性片,在具有孔径 0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔和开口径 0.5mm 以上 4.5mm 以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜上,具有在载置工序中与原料水溶液接触的、包括纤维片的吸水层或者包含吸水性高分子的吸水层,干燥工序包括:在吸水层与微细孔中充满的原料水溶液接触的状态下进行干燥,形成微型针的工序。若成为如此结构,在干燥时,接触原料水溶液的吸水层能够吸收水分,能够提高生产速度。

[0023] 本发明的一观点的经皮给药用贴付剂,为具备微型针片、透湿性片和水蒸气阻断性片的制剂。更详细来说,该观点的经皮给药用贴付剂,具备:微型针片,其具有水溶性片状基板以及在基板上形成为阵列状的水溶性的多个微型针;透湿性片,其中,微型针片粘固在与皮肤相对的皮肤相对面侧的第一区域,在皮肤相对面侧涂覆有第一粘附剂层,由在第一区域具有 0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$  的蒸气透过孔以及开口径 0.5mm 以上 4.5mm 以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜或者纤维片构成,并透过水蒸气;加固膜,其通过比第一粘附剂层的粘附力更弱的第二粘附剂层贴合在与皮肤相对面相反的一侧存在的透湿性片的外表面上,其中,加固膜,包括至少阻断第一区域的水蒸气的透过的水蒸气阻断性片和水蒸气阻断性片的周围的去除部分,并且,去除部分以能够从水蒸气阻断性片分离而能够剥离的方式构成。

[0024] 根据这样结构的经皮给药用贴付剂,在将经皮给药用贴付剂贴合在皮肤上时,来自皮肤并透过微型针片和透湿性片的蒸气透过孔或纤维缝隙的水蒸气被水蒸气阻断性片阻断。因此,来自皮肤的水蒸气通过水蒸气阻断性片能够利用,能够将水分供给微型针,促进溶解。此外,通过水蒸气阻断性片能够抑制透湿性片变形,能够抑制粘固在透湿性片上的微型针片由于透湿性片的变形造成剥离。并且,在将经皮给药用贴付剂贴附在皮肤上时,通过加固膜能够加固透湿性片,使得经皮给药用贴付剂的处理变得容易。如此,将经皮给药用贴付剂贴附在皮肤上后,第一粘附剂层的粘附力比第二粘附剂层强,因此,能够将去除部分从水蒸气阻断性片分离并简单剥离。因此,提高了经皮给药用贴付剂的使用时的便利性。

[0025] 该经皮给药用贴付剂中,加固膜可以采用比透湿性片的环刚度(loop Stiffness)值大的材料形成。根据这样的结构,加固膜能够保持经皮给药用贴付剂的容易持有的形状,

能够消除透湿性片变形而难以将经皮给药用贴付剂贴附在皮肤上等的的不适宜。

[0026] 该经皮给药用贴付剂可以构成为还具备覆盖膜,该覆盖膜通过粘附剂贴合在透湿性片,与加固膜一起以不与微型针片接触的方式形成包围微型针片的内腔。根据这样的结构,经皮给药用贴付剂的输送等的处理中,能够通过覆盖膜和加固膜防止微型针损坏,能够防止由于微型针的损坏带来的经皮给药用贴付剂的功能的降低。

[0027] 发明效果

[0028] 根据本发明的经皮给药用贴付剂以及经皮给药用贴付剂的制造方法,能够廉价地提供易于向微型针供给水分和易于使用的经皮给药用贴付剂。

## 附图说明

[0029] 图 1 为用于说明第一实施方式的经皮给药用贴付剂的结构示意性立体图。

[0030] 图 2 为用于说明图 1 的经皮给药用贴付剂的结构示意性截面图。

[0031] 图 3 为用于说明图 1 的经皮给药用贴付剂的结构示意性俯视图。

[0032] 图 4 为第一实施方式中使用的透湿性片的示意性截面图。

[0033] 图 5(a) 为用于说明第一实施方式的涂覆工序的示意性立体图,(b) 为用于说明同样的涂覆工序的示意性截面图。

[0034] 图 6 为用于说明第一实施方式的载置工序的示意性截面图。

[0035] 图 7(a) 为用于说明第一实施方式的干燥工序的干燥前的状态的示意性截面图,(b) 为用于说明干燥工序的干燥后的状态的示意性截面图。

[0036] 图 8 为用于说明第一实施方式的剥离工序的示意性截面图。

[0037] 图 9 为用于说明第一实施方式的组装工序的示意性截面图。

[0038] 图 10 为用于说明第一实施方式的组装工序的示意性截面图。

[0039] 图 11(a) 为第二实施方式中使用的透湿性片的示意性截面图,(b) 为第二实施方式中使用的透湿性片的示意性立体图。

[0040] 图 12 为用于说明第二实施方式的干燥工序的示意性截面图。

[0041] 图 13 为用于说明第二实施方式的经皮给药用贴付剂的结构示意性截面图。

[0042] 图 14 为第三实施方式中使用的透湿性片的示意性截面图。

[0043] 图 15 为用于说明第三实施方式的经皮给药用贴付剂的结构示意性截面图。

[0044] 图 16 为用于说明第四实施方式的经皮给药用贴付剂的结构示意性截面图。

[0045] 图 17 为用于说明第五实施方式的经皮给药用贴付剂的结构示意性截面图。

[0046] 图 18 为表示第六实施方式的经皮给药用贴付剂的截面结构的一例的示意性截面图。

[0047] 图 19 为用于说明图 18 的经皮给药用贴付剂的去部分被剥离的状态的立体图。

[0048] 图 20 为表示变形例的经皮给药用贴付剂的截面结构的一例的示意性截面图。

[0049] 图 21 为表示变形例的经皮给药用贴付剂的截面结构的其他例子的示意性截面图。

[0050] 图 22 为表示变形例的经皮给药用贴付剂的截面结构的其他例子的示意性截面图。

[0051] 符号说明

- [0052] 1、1A、1B、1C、1D、1E 经皮给药用贴付剂
- [0053] 10、310 微型针片
- [0054] 11、311 微型针
- [0055] 20、20A、20B、20C、20D、320 透湿性片
- [0056] 21、21A、21C、321 聚氨酯膜
- [0057] 22 粘附剂层
- [0058] 26 开口部
- [0059] 27 吸水性片
- [0060] 29 片状基材
- [0061] 30、30E、30F 加固膜
- [0062] 31 水蒸气阻断性片
- [0063] 40、40F 覆盖膜

### 具体实施方式

[0064] < 第一实施方式 >

[0065] 在对本发明的第一实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法进行说明之前,使用图 1 到图 3,对经皮给药用贴付剂的结构进行概要说明。

[0066] (1) 经皮给药用贴付剂的结构

[0067] 图 1 为表示将第一实施方式的经皮给药用贴付剂的一部分分解后的立体图。图 2 示意性地表示图 1 的经皮给药用贴付剂的截面结构。图 3 为示意性地表示图 1 的经皮给药用贴付剂的平面结构。

[0068] 如图 1 所示,经皮给药用贴付剂 1,具备微型针片 10、透湿性片 20、加固膜 30、覆盖膜 40。第一实施方式说明的微型针片 10,为半径几 mm 到几十 mm 程度大小的圆板状,其厚度为几百  $\mu\text{m}$  的程度。

[0069] (1-1) 微型针片

[0070] 通过将微型针片 10 主要以与人的皮肤接触的方式加以贴附,进行药物等的供给。微型针片 10,如图 2 所示,在圆板状的基板 12 上具备微型针 11,在基板 12 上的区域中与人的皮肤接触的部分配置有微型针 11。通过将微型针 11 刺入皮肤,促进药物等的供给。微型针 11,例如,为圆锥形,圆锥的高度为  $1\ \mu\text{m}$  到  $500\ \mu\text{m}$ ,根部的截面直径与高度的比率为截面直径:高度 = 1 : 1.5 到 1 : 5,呈现纵横比(高度 / 截面直径)高的形状。

[0071] 微型针片 10,例如,是将水溶性的药物,或者向玻尿酸、水溶性胶原蛋白、葡聚糖和硫酸软骨素等的水溶性高分子中添加药物得到的物质作为主要的材料构成的。其中,添加药剂的水溶性高分子,优选为生物体内溶解性的水溶性高分子,可以举出软骨素酸钠、玻尿酸以及葡聚糖等的生物体内溶解性的水溶性高分子作为例子。

[0072] 微型针片 10 的基板 12,以与透湿性片 20 直接接触的方式粘固。粘固有基板 12 的透湿性片 20 的面,为与皮肤相对的皮肤相对面 20a,皮肤相对面 20a 中粘固基板 12 的区域为第一区域 Ar1。

[0073] (1-2) 透湿性片

[0074] 透湿性片 20,例如,由聚氨酯膜 21 形成,该聚氨酯膜 21 具有透过水蒸气的、孔径

0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$ 、优选 10  $\mu\text{m}$  到 30  $\mu\text{m}$  的大量（多个）蒸气透过孔（未图示）。透湿性片 20 的厚度，例如为几十  $\mu\text{m}$  左右。此外，透湿性片 20，在皮肤相对面 20a 具备用于在皮肤上贴附的粘附剂层 22。粘附剂层 22，以包围圆板状的基板 12 的周围的方式形成为圆环状。透湿性片 20 构成为：从粘附剂层 22 和聚氨酯膜 21 的蒸气透过孔透过水蒸气，贴附有透湿性片 20 的位置的皮肤不会被焖捂。因此，例如，以不被粘附剂层 22 完全塞住蒸气透过孔的方式减少涂覆面积而稀疏地进行涂覆。该粘附剂层 22，形成于透湿性片 20 的皮肤相对面 20a 的第一区域 Ar1 以外的区域中的第二区域 Ar2。

[0075] 透湿性片 20 的皮肤相对面 20a 的相反侧的外表面 20b 一侧贴合有加固膜 30。加固膜 30 具备粘附剂层 35，通过该粘附剂层 35 贴附在透湿性片 20。该加固膜 30 从透湿性片 20 剥离时，粘附剂层 35 从透湿性片 20 剥离，附在加固膜 30 上。加固膜 30，由聚丙烯、聚乙烯或聚酯等的塑料膜形成，形成加固膜 30 的塑料中没有聚氨酯膜 21 那样的蒸气透过孔，因此，与聚氨酯膜 21 相比具备充分的水蒸气阻断性。

[0076] (1-3) 加固膜

[0077] 图 10 为从加固膜 30 侧看贴合加固膜 30 后的经皮给药用贴付剂 1 的立体图。该加固膜 30 的厚度为例如十几  $\mu\text{m}$  到几百  $\mu\text{m}$  左右。加固膜 30，包括水蒸气阻断性片 31 和与该水蒸气阻断性片 31 一体成型的部分 32。例如，在 1 片塑料膜上加入刻痕（切断用的槽）或者齿孔（ミシン目）等的分离线构成为能够切离的状态，由此水蒸气阻断性片 31 和去除部分 32 能够一体成型。水蒸气阻断性片 31 配置在与包括粘固有微型针片 10 的第一区域 Ar1 及其周边的第三区域 Ar3 重叠的部分。该第三区域 Ar3，为包括第一区域 Ar1 及其周边区域的区域。而且，第三区域 Ar3 也可以包括第二区域 Ar2 的一部分。

[0078] 去除部分 32 在使用时被去除。此时，涂覆于去除部分 32 的粘附剂层 35，附在去除部分 32 而一起被去除。因此，使用时，去除部分 32 被去除的地方，透湿性片 20 的外表面 20b 暴露在大气中，不会被焖捂。

[0079] 经皮给药用贴付剂 1 贴附在皮肤上使用时，经皮给药用贴付剂 1 贴附在皮肤上之后，只取下去除部分 32，此时，为了不剥离透湿性片 20，调整粘附剂层 22、35 的成分、厚度涂覆面积，使得粘附剂层 35 的粘附力比粘附剂层 22 的粘附力弱。

[0080] 为了使得经皮给药用贴付剂 1 的操作性良好，加固膜 30 由比透湿性片 20 的强韧性好材料（弹性好的材料或者容易弯绕的材料）构成。透湿性片 20 或加固膜 30 的强韧性的强度（弯曲刚性；挠曲刚度），为使用东洋精机制作所公司制作的环刚度测试仪（loop STIFFNESS TESTER）的测定仪测定的值进行比较，加固膜 30 的环刚度测试仪的测定值大。例如，透湿性片 20 为 0mN/20mm，相对于此，加固膜 30 可以设定为从 1mN/15mm 到 1N/15mm 的任意值。即，如果用手指只捏住为了追随皮肤的变形而构成为容易变形的透湿性片 20，则透湿性片 20 由于重力而下垂，造成无法将微型针片 10 贴附在规定的部位。但是，若在透湿性片 20 贴附加固膜 30，则即使用手指捏加固膜 30 和透湿性片 20，也能够抑制为稍微弯曲的程度的变形，容易将微型针片 10 贴附在规定的部位。

[0081] (1-4) 覆盖膜

[0082] 微型针片 10 的微型针 11 如上所述以水溶性高分子为主材，因此为了保护微型针 11 使其不在输送的途中等被损坏，经皮给药用贴付剂 1 具备覆盖膜 40。因此，例如，覆盖膜 40 具有输送中即使经皮给药用贴付剂 1 之间碰撞（冲突）也不会变形的程度的硬度或刚

性。在对人的皮肤使用经皮给药用贴付剂 1 时,如图 1 所示,为了使微型针片 10 露出而剥离覆盖膜 40。

[0083] 覆盖膜 40 由下侧覆盖膜 41 和上侧覆盖膜 42 构成。下侧覆盖膜 41 和上侧覆盖膜 42 分别具有粘附在粘附剂层 22 的凸缘部 41a、42a。覆盖膜 40 中,该凸缘部 41a、42a 的内周侧形成向着外侧突出的圆屋顶状(半圆状、拱状)的部分。为了形成该覆盖膜 40 的圆屋顶状的部分,下侧覆盖膜 41 和上侧覆盖膜 42,分别具有圆屋顶状部 41b、42b。该圆屋顶状部 41b、42b,与加固膜 30 一起形成作为收纳微型针片 10 用的空间的内腔 CA(参照图 2)。通过该内腔 CA,成为微型针 11 不与覆盖膜 40 等的其他部分接触的结构。此外,覆盖膜 40 具有下侧覆盖膜 41 和上侧覆盖膜 42 相互重叠的重叠部分 41c、42c,使得下侧覆盖膜 41 和上侧覆盖膜 42 之间没有缝隙。

[0084] (2) 经皮给药用贴付剂的制造方法

[0085] 接着,使用图 4 到图 10,说明第一实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法。

[0086] (2-1) 粘附剂形成工序

[0087] 图 4 表示作为粘附剂形成工序的一例的准备附着粘附剂的透湿性片 20 的工序。图 4 所示的透湿性片 20,如图 3 所示,俯视为圆形。仅在与比聚氨酯膜 21 的外周 20c 的半径小的内周 20d 之间环状涂覆粘附剂形成粘附剂层 22。换言之,透湿性片 20 的内周 20d 的更内侧区域不形成粘附剂层 22。

[0088] 透湿性片 20 的粘附剂层 22 上,贴合有剥离片 23。该剥离片 23 起到在制造中防止在粘附剂层 22 上附着垃圾和灰尘的作用。

[0089] 该制造方法的例子中,作为粘附剂形成工序,对预先准备涂覆有粘附剂层 22 的透湿性片 20 的情况进行了说明,但是,粘附剂形成工序,在直到后述的组装工序完成前进行即可。例如,可以使用没有涂覆粘附剂层 22 的透湿性片进行制造工序,直到组装工序完成前,再形成粘附剂层 22。

[0090] (2-2) 涂覆工序

[0091] 使用图 5 对将原料水溶液 110 涂覆在压模 100 上的涂覆工序进行说明。图 5(a) 表示斜着看涂覆有原料水溶液的压模的状态,图 5(b) 表示涂覆有原料水溶液的压模的截面的状态。如图 5(a) 所示,通过橡胶刮板(Squeegee,又称为橡胶扫帚)150 涂覆原料水溶液 110,使得在压模 100 的表面 100a 上具有一定的厚度 d1。为此,橡胶刮板 150 的前端相对于压模 100 的表面 100a 水平移动。此时,原料水溶液 110 也填充在压模 100 的微细贯通孔 101 中。该压模 100 由例如聚乙烯或者氟树脂等的树脂、特别是热可塑性树脂形成,一旦使用结束,可再次返回到原料,进行再生等,从而进行卫生性管理。

[0092] 微细贯通孔 101,例如,如果为圆锥形,在压模 100 的表面 100a 为几十  $\mu\text{m}$  到几百  $\mu\text{m}$  的程度,压模 100 的背面 100b 上为几  $\mu\text{m}$  到十几  $\mu\text{m}$  的程度。如此微细贯通孔 101 极小,仅仅通过橡胶刮板 150 从表面压入,无法将原料水溶液 110 充分填充到微细贯通孔 101 中。在此,例如,优选压模 100 的背面 100b 的气压比表面 100a 的大气压小,即,从背面 100b 吸引,由原料水溶液 110 完全充满微细贯通孔 101 中。而且,在原料水溶液 110 的涂覆中和涂覆后中的至少一方,进一步优选压模 100 的表面 100a 侧的压力比大气压高,施加压力而将原料水溶液 110 压入微细贯通孔 101 中。

[0093] (2-3 载置工序)

[0094] 图 6 表示载置工序中透湿性片 20 和压模 100 的截面。涂覆有原料水溶液 110 的压模 100, 例如, 使嵌合部 102 与制造机器 200 的臂 201 嵌合, 精度良好地相对于透湿性片 20 移动。臂 201 为例如具有嵌入嵌合部 102 的肋 201a 的圆筒状的部件, 构成为: 纵向分割为两半, 从左右夹持压模 100。然后, 使压模 100 的表面 100a 一侧向着透湿性片 20, 将压模 100 载置于透湿性片 20。在载置压模 100 时, 透湿性片 20 对于臂 201 的相对位置必须确定, 因此, 透湿性片 20 被吸附在基座 202, 从而固定在制造机器 200 上。因此, 在基座 202 上设置有多个吸引孔 203, 该吸引孔 203 内为比大气压低的压力。图 6 中的箭头为示意性表示该吸引的记号。载置压模 100 的位置, 为透湿性片 20 的内周 20d 的内侧。载置时, 以在原料水溶液 110 和透湿性片 20 之间不进入气泡的方式在透湿性片 20 上载置压模 100。为了这样进行载置, 也可以以原料水溶液 110 稍微从压模 100 溢出的方式将压模 100 按压在透湿性片 20。

#### [0095] (2-4) 干燥工序

[0096] 图 7(a) 表示干燥工序的干燥前的透湿性片 20 和压模 100 的截面, 图 7(b) 表示干燥工序的干燥后的透湿性片 20 和压模 100 的截面。如图 7(a) 所示, 载置了压模 100 的透湿性片 20 上, 以被压模 100 和透湿性片 20 夹持的方式存在有原料水溶液 110。压模 100 为例如树脂制, 水蒸气的透过性不好。与此相对, 透湿性片 20 上存在孔径  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔 (未图示), 因此, 透湿性片 20 能够很好的透过蒸气。因此, 原料水溶液 110 的干燥通过经由透湿性片 20 将水蒸气扩散到外部而进行。为了有助于该干燥, 透湿性片 20 的外表面 20b 一侧, 从载置工序开始, 持续保持为比大气压更低的压力。为了促进干燥, 优选通过真空泵等将吸引孔 203 抽真空。此外, 为了使得原料水溶液 110 不被吸出吸引孔 203, 优选臂 201 侧也调整为与吸引孔 203 相同的压力。如此压力的状态, 在图 7(a) 和图 7(b) 中以箭头的记号表示。

[0097] 随着原料水溶液 110 的干燥的进行, 如图 7(b) 所示, 微型针片 10 被形成于透湿性片 20 和压模 100 之间。

#### [0098] (2-5) 剥离工序

[0099] 图 8 表示从透湿性片 20 剥离压模 100 的剥离工序。剥离工序中, 在透湿性片 20 吸附在基座 202 上的状态下, 将压模 100 从透湿性片 20 上平稳地提起。由此, 微型针 11 从压模 100 的微细贯通孔 101 离开, 具有微型针 11 的微型针片 10 形成为与透湿性片 20 直接接触粘固。此时, 为了使得微型针 11 容易离开压模 100, 可以从压模 100 的背面 100b 侧施加比大气压高的压力。

#### [0100] (2-6) 组装工序

[0101] 图 9 和图 10 分别表示组装工序中组装的经皮给药用贴付剂的组装中和组装完成的状态。图 9 表示图 8 的透湿性片 20 上贴合着覆盖膜 40 的状态。为了贴合覆盖膜 40, 剥离片 23 被剥离。然后, 首先在粘附剂层 22 贴合下侧覆盖膜 41, 接着, 贴合上侧覆盖膜 42。这些下侧覆盖膜 41 和上侧覆盖膜 42 以重叠的部分 41c、42c 相互重叠而进行贴合。

[0102] 贴合覆盖膜 40 后, 贴合加固膜 30。加固膜 30 以使用时可以取下去除部分 32 的方式构成, 但是, 在组装工序中, 水蒸气阻断性片 31 和去除部分 32 以成为一体的状态贴合。为此, 加固膜 30 具备粘附剂层 35。如图 10 所示, 若从斜下方观察完成后的经皮给药用贴付剂 1, 则可以看到贴合着的加固膜 30。

[0103] 如此制造的经皮给药用贴付剂 1, 例如, 为了阻断水蒸气, 被收纳在层压有铝等的袋等中, 按照直到使用之前微型针片 10 不吸收水分的方式加以管理。此外, 将经皮给药用贴付剂 1 交付给消费者时, 也以收纳在这样的能够阻断水蒸气的袋中的状态加以处理。

[0104] < 第二实施方式 >

[0105] (3) 经皮给药用贴付剂的制造方法

[0106] 接着, 使用图 11 到图 14 说明第二实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法。第二实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法与第一实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法不同的点, 如图 11(a) 所示, 为如下这一点: 使用在透湿性片 20A 的聚氨酯膜 21A 上形成有多个开口径 0.5mm 以上 4.5mm 以下的开口部 26 的部件。除此以外, 与第一实施方式同样, 对同一构成部分附以相同的符号, 适宜省略说明。

[0107] 如图 11(b) 所示, 在透湿性片 20A 的聚氨酯膜 21A, 开口部 26 形成为千鸟状(曲折状、交错状)排列。开口部 26 的直径优选为 0.5mm 以上 4.5mm 以下。每单位面积的开口部 26 的占有率优选为 20% 到 65%。如果开口部 26 的直径小于 0.5mm, 则水的透过性变差, 如果直径大于 4.5mm, 则难以得到粘附面的面积。此外, 如果开口部 26 的占有率为 20% 以下, 则水不能够充分透过, 如果占有率在 65% 以上, 则不能充分得到粘附力。

[0108] 形成有该开口部 26 的区域, 为贴附微型针片 10(参照图 12) 的第一区域 Ar1。开口部 26 占该第一区域 Ar1 的面积的和为第一区域 Ar1 的面积 20% 到 65% 中的任一值。

[0109] 与第一实施方式同样, 聚氨酯膜 21A 优选使用具有 0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$  的蒸气透过孔的膜。由此, 形成有粘附剂层 22 的区域能够防止皮肤被焖捂。

[0110] 接下来的载置工序, 第二实施方式与第一实施方式不同的只有使用透湿性片 20A 这一点。

[0111] 图 12 表示第二实施方式的干燥工序。干燥工序也与使用图 7 说明的第一实施方式的干燥工序同样, 因此省略详细的说明。但是, 在第二实施方式的干燥工序中, 在透湿性片 20A 存在开口部 26, 因此, 原料水溶液 110 容易流向基座 202 一边。因此, 与第一实施方式同样, 优选将表面 100a 和背面 100b 之间的压力设定为相同。此外, 基座 202 的吸引孔 203 的直径, 优选第二实施方式设定得较小。因此, 基座 202, 能够使用例如多孔质的材料构成。由该开口部 26 蒸发很多水分, 因此, 第二实施方式的干燥工序与第一实施方式相比能够缩短干燥时间。此外, 聚氨酯膜 21A 具有 0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$  的蒸气透过孔的情况下, 更容易干燥。

[0112] 在该干燥过程中, 原料水溶液进入开口部 26 进而固体化, 由此, 通过该锚定效果(anchor 效果), 微型针片 10 和透湿性片 20A 的粘固力与微型针片 10 和透湿性片 20 的情况相比, 得到提高。

[0113] 图 13 表示第二实施方式的组装工序后的经皮给药用贴付剂 1A 的截面结构。比较图 13 和图 2 或图 10 可知, 在第二实施方式的经皮给药用贴付剂 1A 和第一实施方式的经皮给药用贴付剂 1 之间, 这些结构中, 除了透湿性片 20、20A 的区别以外没有差异。

[0114] < 第三实施方式 >

[0115] (4) 经皮给药用贴付剂的制造方法

[0116] 接着, 使用图 14 和图 15 说明第三实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法。第三实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法与第一实施方式的经皮给药用贴付剂的制造

方法不同的点在于如下点：如图 14 所示，第三实施方式的透湿性片 20B 的聚氨酯膜 21 中，在粘固微型针片 10 的第一区域 Ar1 上离散地形成有粘附剂涂覆部分 22a。除此以外的点与第一实施方式相同，因此，同一构成部分附以相同的符号，适宜省略说明。

[0117] 在图 14 表示的透湿性片 20B 的聚氨酯膜 21，在第一区域 Ar1 形成有海岛状离散性存在的粘附剂涂覆部分 22a。粘附剂涂覆部分 22a 离散性存在，因此，与第一实施方式相同，在干燥工序中，从第一区域 Ar1 的没有粘附剂的部分透过聚氨酯膜 21 发散水蒸气，能够使得原料水溶液 110（参照图 6 和图 7）干燥。

[0118] 图 15 中表示第三实施方式的组装工序后的经皮给药用贴付剂 1B 的截面结构。比较图 15 和图 2 或图 10 可知，除了透湿性片 20、20B 的区别以外没有差异。如图 15 所示的经皮给药用贴付剂 1B，即使只在第一区域 Ar1 的一部分，在微型针片 10 和透湿性片 20 之间存在粘附剂涂覆部分 22a，由此，与第一实施方式的经皮给药用贴付剂 1 相比，也能够提高微型针片 10 相对于透湿性片 20B 的粘固力（固着力）。

[0119] < 第四实施方式 >

[0120] (5) 第四实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法

[0121] 接着，使用图 16 说明第四实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法。第四实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法与第一实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法不同的点在于，在如图 16 所示的透湿性片 20C 的聚氨酯膜 21C 中，在比粘固水蒸气阻断片 31 的第三区域 Ar3 更宽的范围，设置着具有通气性的吸水性片 27，两者的不同点还在于设置有贯通聚氨酯膜 21C 并到达吸水性片 27 的通气孔 28。吸水性片 27 由例如纤维片或吸水性高分子的海绵状片等形成。除此以外的第四实施方式的经皮给药用贴付剂 1C 的结构，与第一实施方式相同，因此，同一构成部分附以相同的符号，适宜省略说明。

[0122] 图 16 表示第四实施方式的组装工序后的经皮给药用贴付剂 1C 的截面结构。在图 16 所示的透湿性片 20C 的聚氨酯膜 21C，在第三区域 Ar3 外侧设置有通气孔 28。该通气孔 28 直达吸水性片 27，通过通气孔 28，能够进行吸水性片 27 上吸附的水分的吸入、释放。吸水性片 27 通过离散地配置的粘附剂涂覆部分 22a 贴合在聚氨酯膜 21C。因此，干燥工序中，经由具有通气性的吸水性片 27，透过通气孔 28、粘附剂层 22 和聚氨酯膜 21C 的蒸气透过孔，能够将水蒸气释放到外部。

[0123] 另一方面，使用时，从皮肤出来的水蒸气，能够在水蒸气阻断性片 31 被阻断，并导入微型针片 10 中。进一步想要将大量的水分供给到微型针片 10 时，还能够从通气孔 28 向吸水性片 27 供给水。该吸水性片 27，由纤维片或吸水性高分子的海绵状片构成，因此具有高的保水性。因此，在想要经过比较长的时间而向微型针片 10 供给水分时，使用吸水性片 27 供给水分则比较便利。

[0124] < 第五实施方式 >

[0125] (6) 第五实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法

[0126] 接着，使用图 17 说明第五实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法。第五实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法与第二实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法不同的点在于如下这一点：如图 17 所示的透湿性片 20D，在粘固有微型针片 10 的第一区域 Ar1 具有多孔质片状基材 29。除此以外的点与第二实施方式相同，因此，同一构成部分附以相同的符号，适宜省略说明。

[0127] 图 17 表示第五实施方式的组装工序后的经皮给药用贴付剂 1D 的截面结构。在图 17 所示的透湿性片 20D 的聚氨酯膜 21A, 与第二实施方式相同, 设置有多个开口部 26。

[0128] 透湿性片 20D, 具有第一区域 Ar1 的预先直接涂覆原料水溶液之后通过干燥形成的片状基材 29。

[0129] 片状基材 29 为多孔质, 具有多个从其表面到达透湿性片 20D 的皮肤相对面 20a 或开口部 26 的透湿性片 20D 的外表面 20b 侧的贯通孔。这样的多孔质片状基材 29, 例如, 能够使用冻结干燥制法 (真空冻结干燥法) 等制作。或者, 还能够在聚氨酯膜 21A 上将原料水溶液干燥为片状之后, 通过压制成型等的机械加工, 形成贯通直到聚氨酯膜 21A 的多个贯通孔, 由此制作多孔质的片状基材 29。

[0130] 载置工序中, 压模 100 被载置在该片状基材 29 上 (参照图 12)。因此, 成为压模 100 和片状基材 29 之间夹持着原料水溶液 110 的状态。即, 成为将图 17 的微型针片 10 置换为干燥前的原料水溶液 110 的状态。

[0131] 干燥工序中, 片状基材 29 已经干燥, 因此, 原料水溶液 110 的水分被吸附到片状基材 29, 由此能够促进干燥。此外, 由于是干燥时片状基材 29 的孔的一部分被塞住的多孔质, 因此保水性得到提高, 容易稳定地对微型针片 10 进行水分供给。

[0132] < 第六实施方式 >

[0133] 上述第一~第五实施方式中, 对透湿性片 20、20A、20B、20C、20D 的聚氨酯膜 21、21A、21C 与微型针片 10 之间不存在粘附剂层或者粘接剂层的情况进行了说明, 但是, 如图 18 所示, 也可以是在透湿性片 320 的聚氨酯膜 321 和微型针片 310 之间形成有粘附剂层 322 的结构。

[0134] 如图 18 所示的经皮给药用贴付剂 1E, 主要经过将微型针片 310 粘固在透湿性片 320 的第一区域 Ar1 的微型针片粘固工序和贴附加固膜 30E 的组装工序而加以制造。首先, 准备已经干燥并且水溶性的多个微型针 311 形成成为阵列状的水溶性的微型针片 310。接着, 在透湿性片 320 的第一区域 Ar1 的粘附剂层 322 上贴附基板 312, 由此, 贴合微型针片 310, 该透湿性片 320 在与皮肤相对的皮肤相对面 320a 的整面形成有用于贴合在皮肤上的粘附剂层 322。该透湿性片 320 也与上述透湿性片 20、21A 同样, 包括聚氨酯膜 321, 该聚氨酯膜 321 具有透过水蒸气的孔径  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$ , 优选  $10\ \mu\text{m}$  到  $30\ \mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔以及开口径  $0.5\text{mm}$  以上  $4.5\text{mm}$  以下的多个开口部中的至少一种。此外, 透湿性片 320 在皮肤相对面 320a 具有用于贴附到皮肤的粘附剂层 322。透湿性片 320 构成为: 从粘附剂层 322 和聚氨酯膜 321 的蒸气透过孔透过水蒸气, 贴附有透湿性片 320 的位置的皮肤不会被焖捂。因此, 例如, 以不被粘附剂层 322 完全堵塞蒸气透过孔的方式进行稀疏的涂覆以减少涂布面积。

[0135] 接着, 通过粘附剂层 35 贴附包括阻断第一区域 Ar1 的水蒸气的透过的水蒸气阻断性片 31 的加固膜 30E。此时, 水蒸气阻断性片 31, 以覆盖包括第一区域 Ar1 及其周边的第三区域 Ar3 的方式配置。该加固膜 30E, 如上所述, 一体包括水蒸气阻断性片 31 和在该水蒸气阻断性片 31 的周围配置的去部分 32。因此, 一片加固膜 30E 贴附在透湿性片 320 上这样的一次操作, 能够同时带来加固的功能和水蒸气阻断的功能。

[0136] 图 18 所示的加固膜 30E 具有翼 (拉片 tab) 36 这一点与第一实施方式的加固膜 30 不同。翼 36 安装在去除部分 32 上, 为容易剥离去除部分 32 用的夹持端。如图 19 所示, 在

从经皮给药用贴付剂 1E 除去覆盖膜 40, 粘附剂层 322 贴附在皮肤 500 上的状态下, 若把持 (拿着) 翼 36 并拉伸, 则由于粘附剂层 35 的粘附力弱, 因此, 能够在保持着将透湿性片 320 贴附在皮肤 500 的状态下只剥离去除部分 32。此时, 以分离线 37 为边界, 分离水蒸气阻断性片 31 和去除部分 32, 只剥离去除部分 32。因此, 在相对于皮肤很好地按压过微型针 311 的状态下, 经皮给药用贴付剂 1E 能够贴附在皮肤上。

[0137] 此外, 就加固膜而言, 也能够使用没有设置翼 36 的上述加固膜 30。

[0138] 此外, 微型针片 310 的基板 312 也可以包括第五实施方式说明的多孔质的片状基材 29 那样的多孔质层, 基板 312 整体都为多孔质也可以。

[0139] (7) 特征

[0140] (7-1)

[0141] 第一实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法, 在用图 4 说明的粘附剂形成工序或者代替其的粘附剂形成工序中, 在用图 9 和图 10 说明的组装工序的完成之前, 在与原料水溶液 110 接触的第一区域 Ar1 (原料水溶液接触区域的一例) 以外的透湿性片 20 的第二区域 Ar2 上形成粘附剂。粘附剂形成工序, 在组装工序完成之前形成粘附剂层 22 (第一粘附剂层的一例) 即可, 因此, 例如, 可以在覆盖膜 40 上事先形成粘附剂层, 在将覆盖膜 40 贴附在透湿性片 20 的同时形成粘附剂层。此外, 在组装工序前, 设置在透湿性片 20 的聚氨酯膜 21 涂覆粘附剂的工序, 也能够将其作为粘附剂形成工序。第二~第五实施方式中, 准备在聚氨酯膜 21、21A 附着粘附剂层 22、22C 的透湿性片 20A、20B、20C、20D 的工序, 与第一实施方式同样作为粘附剂形成工序。

[0142] 使用图 5(a) 和图 5(b) 说明的涂覆工序中, 在具有形成微型针 11 用的微细贯通孔 101 的压模 100 上涂覆微型针 11 的原料水溶液 110。第一实施方式中说明了只涂覆 1 次的涂覆工序, 但是, 也能够多次反复进行涂覆工序和干燥工序, 使得微型针片 10 成为多层结构。

[0143] 使用图 6 说明的载置工序中, 以涂覆的原料水溶液 110 被压模 100 和透湿性片 20 一起夹持的方式使得透湿性片 20 与原料水溶液 110 接触而载置。该透湿性片 20 具有蒸气透过孔, 因此, 能够透过原料水溶液 110 的水蒸气。图 6 中, 透湿性片 20 在下, 但是也可以将透湿性片 20 载置在压模 100 上。

[0144] 使用图 7 说明的干燥工序中, 在压模 100 和透湿性片 20 之间夹持着原料水溶液 110 的状态下进行干燥。该干燥工序, 透过透湿性片 20 至少蒸发原料水溶液 110 的几乎全部的水分, 通过原料水溶液 110 的干燥体, 形成具有微型针 11 的微型针片 10。但是, 将原料水溶液 110 的水分的一部分例如从透湿性片 20 的皮肤相对面 20a 侧蒸发扩散也可以。此外, 干燥工序中, 如图 12 所示, 也可以在透湿性片 20 设置开口部 26, 从开口部 26 蒸发扩散水蒸气。

[0145] 使用图 8 说明的剥离工序中, 从干燥工序形成的微型针 11 剥离压模 100。图 8 所示的例子中, 通过从微型针片 10 剥离压模 100, 进行微型针 11 和压模 100 的分离。

[0146] 使用图 9 和图 10 说明的组装工序中, 使用透湿性片 20 组装经皮给药用贴付剂 1。换言之, 该透湿性片 20 上安装加固膜 30 和覆盖膜 40, 从而成为经皮给药用贴付剂 1。该透湿性片 20 上通过干燥工序固定微型针 11, 并且形成用于贴合皮肤的粘附剂层 22。第二~第五实施方式的经皮给药用贴付剂的制造方法中, 代替透湿性片 20, 使用透湿性片 20A、20B、

20C、20D, 经过涂覆工序、载置工序、干燥工序、剥离工序和组装工序, 得到经皮给药用贴付剂 1A、1B、1C、1D。

[0147] 在干燥工序中, 通过透湿性片 20、20A、20B、20C、20D, 透过水蒸气, 形成微型针 11, 因此, 在使原料水溶液 110 的微型针片 10 (干燥体的一例) 与透湿性片 20、20A、20B、20C、20D 直接接触的状态下被干燥。如此, 不通过夹持粘接剂层或粘附剂层且利用粘接剂层或粘附剂层来使微型针片 10 和透湿性片 20、20A、20B、20C、20D 分离, 就能够将微型针片 10 粘固在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D 上, 节省了用于将微型针 11 粘固在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D 上的粘接剂层等, 从而易于制造经皮给药用贴付剂 1, 且该经皮给药用贴付剂 1 易于较薄地成形、容易贴附在皮肤上、或者即使贴在皮肤上也不引人注目。此外, 如对经皮给药用贴付剂 1D 进行说明的那样, 从透湿性片 20D 的外部向微型针 11 给予水分的情况下, 从透湿性片 20D 到微型针片 10 的距离短, 因此, 水分容易到达微型针 11, 容易制造易于赋予水分的经皮给药用贴付剂 1。而且, 剥离工序中, 如果从压模剥离微型针, 由于能够得到在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D 粘固着微型针 11 的状态, 所以能够省略使微型针 11 粘接于透湿性片 20、20A、20B、20C、20D 用的工序, 生产性得到提高。

[0148] (7-2)

[0149] 第一、第三、第四和第六实施方式的透湿性片 20、20B、20C、320, 包括聚氨酯膜 21、21A、21C、321 (具有孔径 0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔的塑料膜的一例)。该聚氨酯膜 21、21A、21C、321 的优选孔径为 10  $\mu\text{m}$  到 30  $\mu\text{m}$ 。

[0150] 虽然第一到第五实施方式中没有说明, 但是透湿性片 20 可以包括具有孔径 0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔和开口径 0.5mm 以上 4.5mm 以下的多个开口部这两者的塑料膜。例如, 在整面形成有聚氨酯膜 21A 的开口部 26 的聚氨酯膜相当于上述的膜。透湿性片, 也可以包括只具有开口径 0.5mm 以上 4.5mm 以下的多个开口部的塑料膜。或者, 透湿性片也可以包括纤维片。

[0151] 如此, 透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320, 使用具有蒸气透过孔或开口部 26 的聚氨酯膜 21、21A、21C、321 或者纤维片, 因此, 透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 贴附在皮肤上时, 来自皮肤的水蒸气能够透过。因此, 即使不进行透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的改质等, 也能够生产不会焖捂的经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E, 能够低价地提供不会焖捂的经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E。

[0152] (7-3)

[0153] 干燥工序中, 如图 7 或图 12 所示, 在平坦的基座 202 上吸附透湿性片 20、20A, 能够平坦保持透湿性片 20、20A 并使其干燥。由此, 干燥透湿性片 20、20A 时, 能够抑制微型针片 10 (原料水溶液的干燥体的一例) 弯曲, 有效生产具备平坦的透湿性片 20、20A 的经皮给药用贴付剂 1、1A。如上所述, 对第三~第五实施方式的透湿性片 20B、20C、20D, 也与第一和第二实施方式同样处理, 能够得到同样的效果。

[0154] 其中, 平坦保持透湿性片 20、20A 的方法, 不限于在平坦的基座 202 上吸附的方法, 例如也可以为在平坦的板状的部件上通过夹板等固定透湿性片的结构。

[0155] (7-4)

[0156] 第五实施方式的透湿性片 20D, 在透湿性片 20D 具有多孔质的片状基材 29。该片状基材 29, 为片状地涂覆原料水溶液, 成为在与第一实施方式的粘结剂形成工序 (参照图

4) 相当的工序中已经干燥的物质。片状基材 29,在第一区域 Ar1 上形成,在载置工序中,与原料水溶液 110(参照图 6)接触。干燥工序中,包括使片状基材 29 在与充满微细孔的原料水溶液 110 接触的状态下干燥而形成微型针 11 的工序。由此,干燥时,接触的片状基材 29 能够从原料水溶液 110 吸收水分,能够提高生产速度。

[0157] (7-5)

[0158] 第四实施方式的透湿性片 20C,在具有孔径  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$ 、优选为  $10\ \mu\text{m}$  到  $30\ \mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔和开口径  $0.5\text{mm}$  以上  $4.5\text{mm}$  以下的多个开口部 26 的聚氨酯膜 21C 上具有吸水性片 27(吸水层的一例)。该吸水性片 27,在载置工序中,与原料水溶液 110 接触。吸水性片 27 由纤维片或者吸水性高分子的海绵状片构成。即,吸水性片 27,具有包括纤维片的吸水层或者包括吸水性高分子的吸水层。干燥工序,包括在使吸水性片 27 与充满微细贯通孔 101 的原料水溶液 110(参照图 6)接触的状态下进行干燥而形成微型针 11 的工序。如按照第四实施方式构成经皮给药用贴付剂的制造方法,干燥时,与原料水溶液 110 接触的吸水性片 27 能够吸收水分,能够提高生产速度。

[0159] (7-6)

[0160] 第一~第六实施方式的经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 为具备微型针片 10、310 和透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 以及水蒸气阻断性片 31 的贴付剂。微型针片 10、310 具有在水溶性的片状的基板 12、312 和片状的基板 12、312 之上阵列状形成的水溶性的多个微型针 11、311。透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320,在与皮肤相对的皮肤相对面 20a、320a 侧的第一区域 Ar1 粘固微型针片 10、310。此外,透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 在皮肤相对面 20a、320a 侧的第一区域 Ar1 以外的第二区域 Ar2 涂覆粘附剂。进一步,透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320,由聚氨酯膜 21、21A、21C(纤维片或第一区域具有  $0.1\ \mu\text{m}$  到  $100\ \mu\text{m}$  的蒸气透过孔和开口径  $0.5\text{mm}$  以上  $4.5\text{mm}$  以下的多个开口部中的至少一种的塑料膜的例子)构成,透过水蒸气。

[0161] 这样构成的经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 具备的水蒸气阻断性片 31,形成在与皮肤相对面 20a、320 相反的透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的外表面 20b、320b 上,在包括第一区域 Ar1 的全部和第一区域 Ar1 的周围的区域的第三区域 A3 中,阻断想要从外表面 20b、320a 侧透过到外部的的水蒸气。

[0162] 根据如此构成的经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E,将经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 贴合在皮肤上时,从皮肤出来,透过微型针片 10、310 和透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的蒸气透过孔或纤维的缝隙的水蒸气被水蒸气阻断性片 31 阻断。因此,从皮肤出来的水蒸气通过水蒸气阻断性片 31 而变得能够加以利用,能够向微型针 10、310 供给水分,促进溶解。此外,通过水蒸气阻断性片 31,能够抑制透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的变形,能够抑制粘固在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 上的微型针片 110、310 由于透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的变形而剥离。

[0163] (7-7)

[0164] 第一~第六实施方式的经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E,具备加固膜 30、30E,该加固膜 30、30E 贴合在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的外表面 20b、320b 上,覆盖与透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的第二区域 Ar2 重叠的部分,由比透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 的环刚度值大的聚丙烯或聚乙烯或聚酯等的塑料膜形成。该加固膜

30、30E,包括水蒸气阻断性片 31 作为该加固膜 30、30E 的一部分,构成为使用时能够剥离水蒸气阻断性片 31 以外的部分。而且,该加固膜 30、30E,通过比粘附剂层 22、322(第一粘附剂层的例子)粘附力弱的粘附剂层 35(第二粘附剂层的一例)贴附在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 上。因此,经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 贴附在皮肤上之后,粘附剂层 22、322 的粘附力比粘附剂层 35 强,因此,能够使去除部分 32 从水蒸气阻断性片 31 分离而简单地剥离。因此,在相对于皮肤充分按压微型针 11、311 的状态下,能够将经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 贴附在皮肤上。

[0165] 经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 中,加固膜 30、30E 保持经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 的容易持有的形状,能够消除透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 变形带来的难以将经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 贴在皮肤上等的的不适宜。此外,水蒸气阻断性片 31 兼用作加固膜 30、30E 的一部分,水蒸气阻断性片 31 和加固膜 30、30E 不会重合,因此能够防止经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 的厚度的增加。此外,水蒸气阻断性片 31 和加固膜 30、30E 一体贴合在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 上,能够容易制造经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E。

[0166] (7-8)

[0167] 经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 的覆盖膜 40,通过粘附剂贴合在透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320,以与加固膜 30、30E 一起按照不与微型针片 10、310 接触的方式形成包围微型针片 10、310 的内腔 CA。通过这样的结构,经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 在输送等过程中,通过覆盖膜 40 和加固膜 30、30E 能够防止微型针 11、311 的损坏,能够防止由于微型针 11、311 的损坏而造成经皮给药用贴付剂 1、1A、1B、1C、1D、1E 的功能降低。

[0168] (8) 变形例

[0169] (8-1)

[0170] 上述的第一~第六实施方式中,覆盖膜 40 形成的内腔 CA 内的透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 或微型针片 10 与覆盖膜 40 之间没有间隔物,如图 20 所示,也可以适用保持内腔 CA 用的间隔物 SP1、SP2。这些间隔物 SP1、SP2,为在下侧覆盖膜 41 和上侧覆盖膜 42 分别形成的塑料制的肋(加强筋)。图 20 的间隔物 SP1、SP2 与微型针片 10 接触,但是,不限于这样的形态,例如通过使间隔物与透湿性片 20、20A、20B、20C、20D、320 接触而维持内腔 CA 也可以。

[0171] (8-2)

[0172] 上述的第一~第六实施方式中,覆盖膜 40 形成为圆屋顶状,构成内腔 CA,但是如图 21 所示的经皮给药用贴付剂 1F 那样,覆盖膜 40F 平铺,另一方面,通过在加固膜 30F 的水蒸气阻断性片 31F 设置圆屋顶状的部分而形成内腔 CA 也可以。

[0173] 水蒸气阻断性片 31F 的圆屋顶状的部分,制造时,突出到皮肤相对面 20a 侧,聚氨酯膜 21 形成为双点划线表示的形状。另一方面,输送时,如图 21 所示,水蒸气阻断性片 31F 的圆屋顶状的部分向外表 20b 侧突出。而且,使用时,例如用手指按压水蒸气阻断性片 31F 的圆屋顶状的部分,向双点划线所示的皮肤相对面 20a 侧突出。由此,微型针 11 向皮肤的按压变得容易。为了方便追随这样的水蒸气阻断性片 31F 的变形,图 21 的微型针片 10F 的基板 12F 被分割。

[0174] (8-3)

[0175] 上述的第一~第六实施方式中,透湿性片 20、20A、20C、20D、320 的聚氨酯膜 21、21A、21C、321 的第一区域 Ar1 什么也没有形成,为平面形状,但是,也可以形成图 22 所示的经皮给药用贴付剂 1G 的肋 21r 那样的突起物。存在这样的肋 21r,由于锚定效果,提高了微型针片 10 的在透湿性片 20、20A、20C、20D 或者粘附剂层 322 上的粘固力。此外,通过使用肋 21r 这样的部件,将微型针片 10 分割为多个,缓和应力,干燥后微型针片 10 难以弯曲。

[0176] 对本发明的第一~第六实施方式中以及这些的变形例相关的经皮给药用贴付剂的制造方法和经皮给药用贴付剂进行了说明,但是本发明不受上述实施方式的限定,在不脱离发明的主旨的范围内能够进行各种变更。特别是,本说明书中记载的多个实施方式和变形例根据需要能够任意组合。

[0177] (8-4)

[0178] 第六实施方式的透湿性片 320,可以在具有孔径 0.1  $\mu\text{m}$  到 100  $\mu\text{m}$ 、优选 10  $\mu\text{m}$  到 30  $\mu\text{m}$  的多个蒸气透过孔和开口径 0.5mm 以上 4.5mm 以下的多个开口部 26 的聚氨酯膜 321 上具有第四实施方式的吸水性片 27 那样的吸水性片(吸水层的一例)。设置这样的吸水性片时,在微型针粘固工序中,第一区域 Ar1 配置吸水性片,以微型针片 310 与吸水性片接触的方式将微型针片 310 粘固在透湿性片 320。例如,将在微型针片 310 的背面形成有吸水性片而得到的部件贴附在粘附剂层 322。吸水性片例如由纤维片或吸水性高分子的海绵状片构成。若如此制造,能够简单实现在第一区域 Ar1 与吸水性片接触的微型针片 310,能够简单设置起到微型针片 310 的保水等的作用的吸水性片。

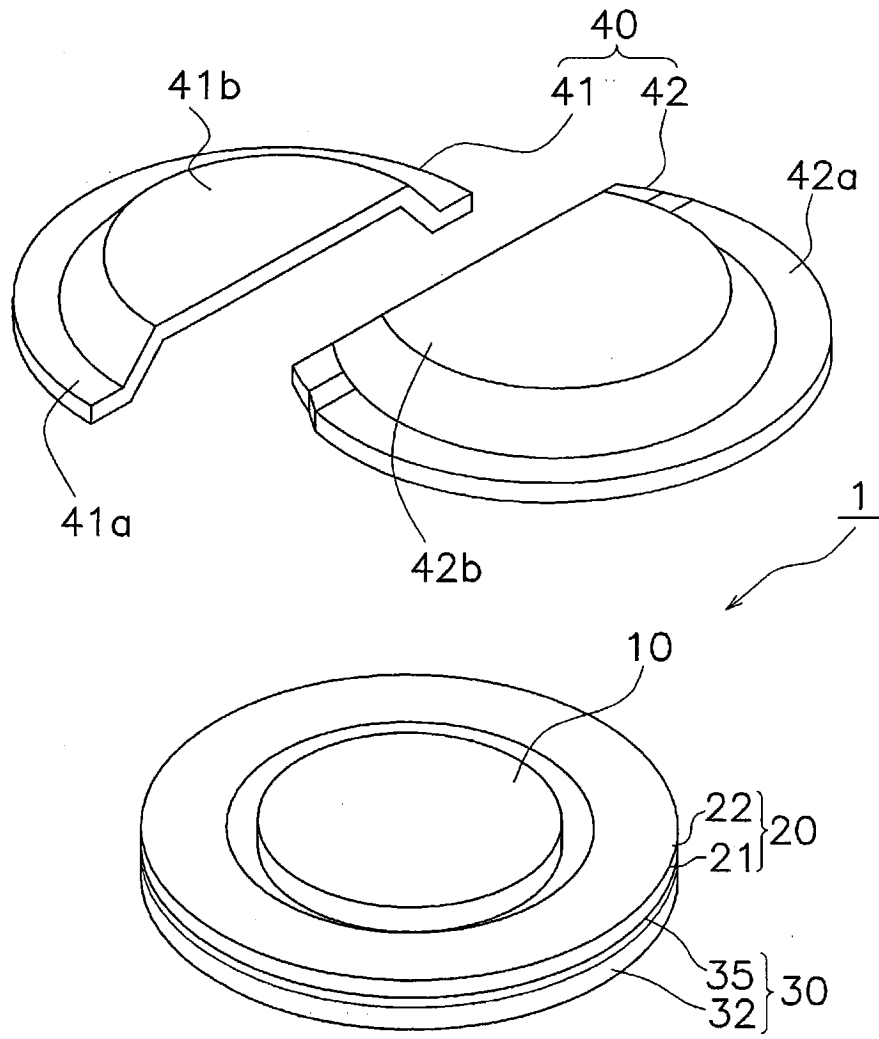


图 1

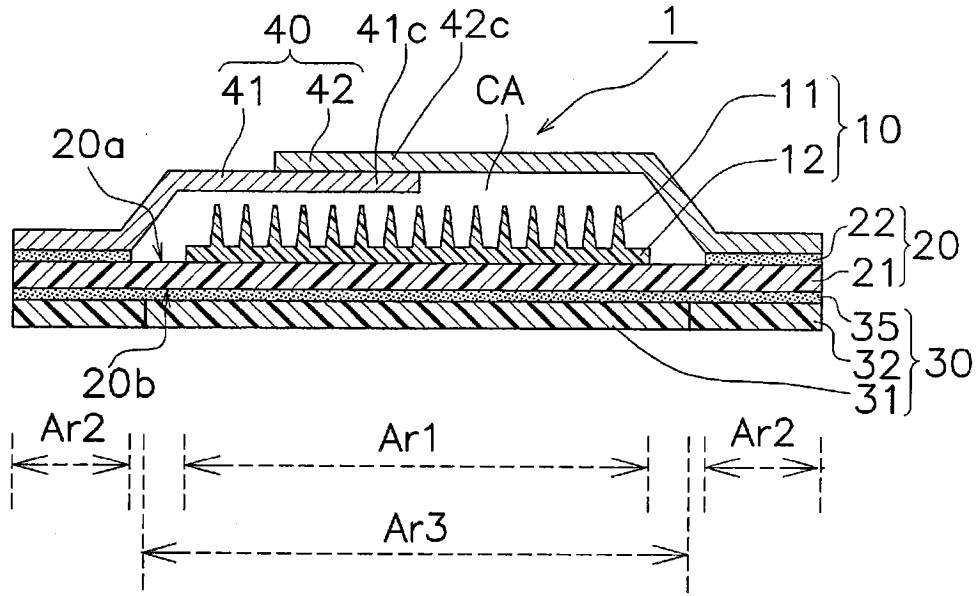


图 2

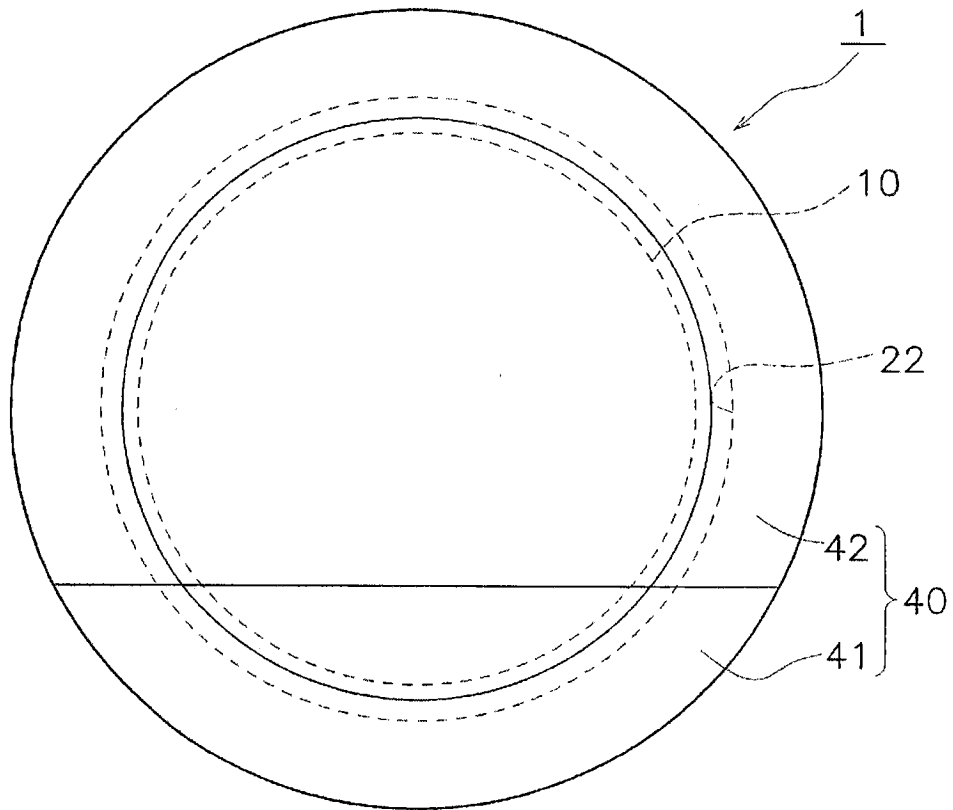


图 3

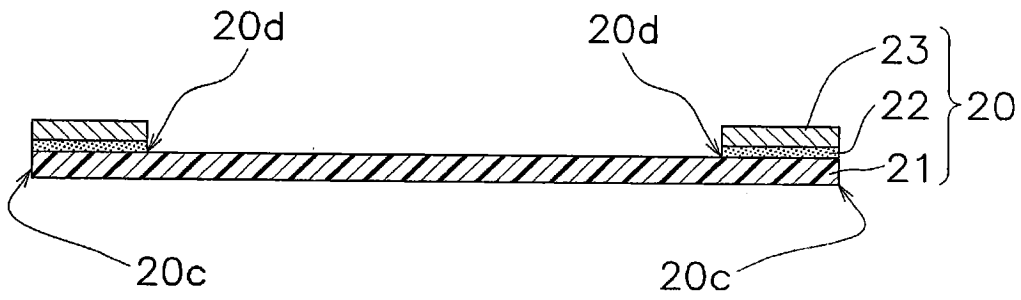


图 4

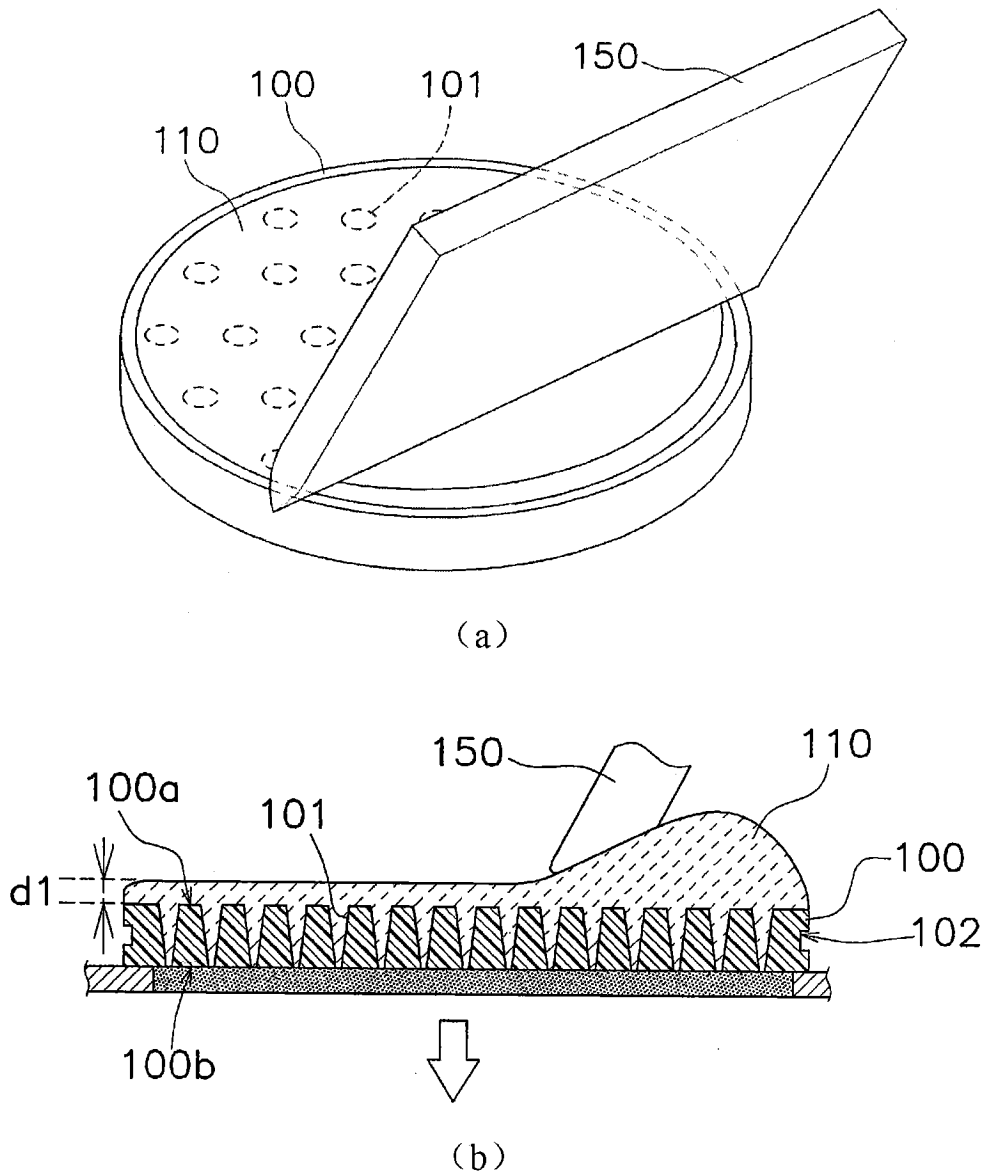


图 5

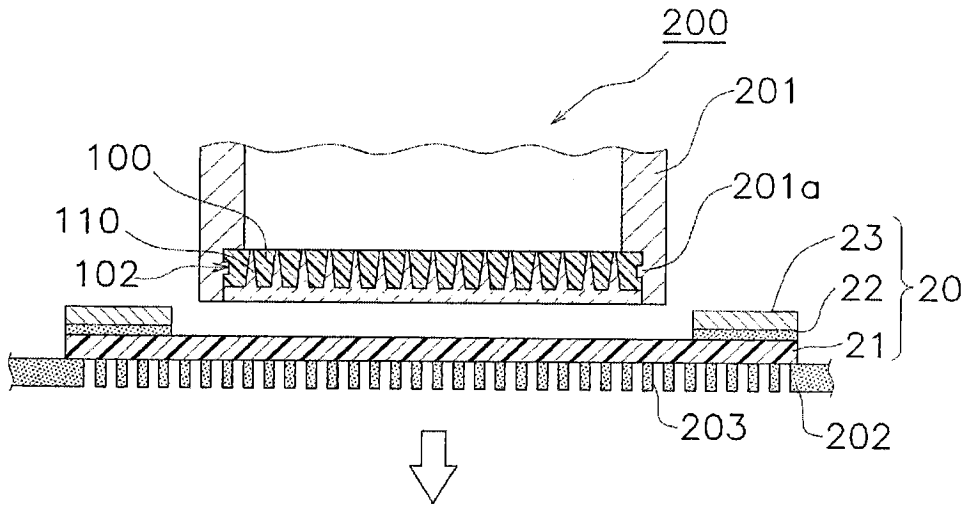


图 6

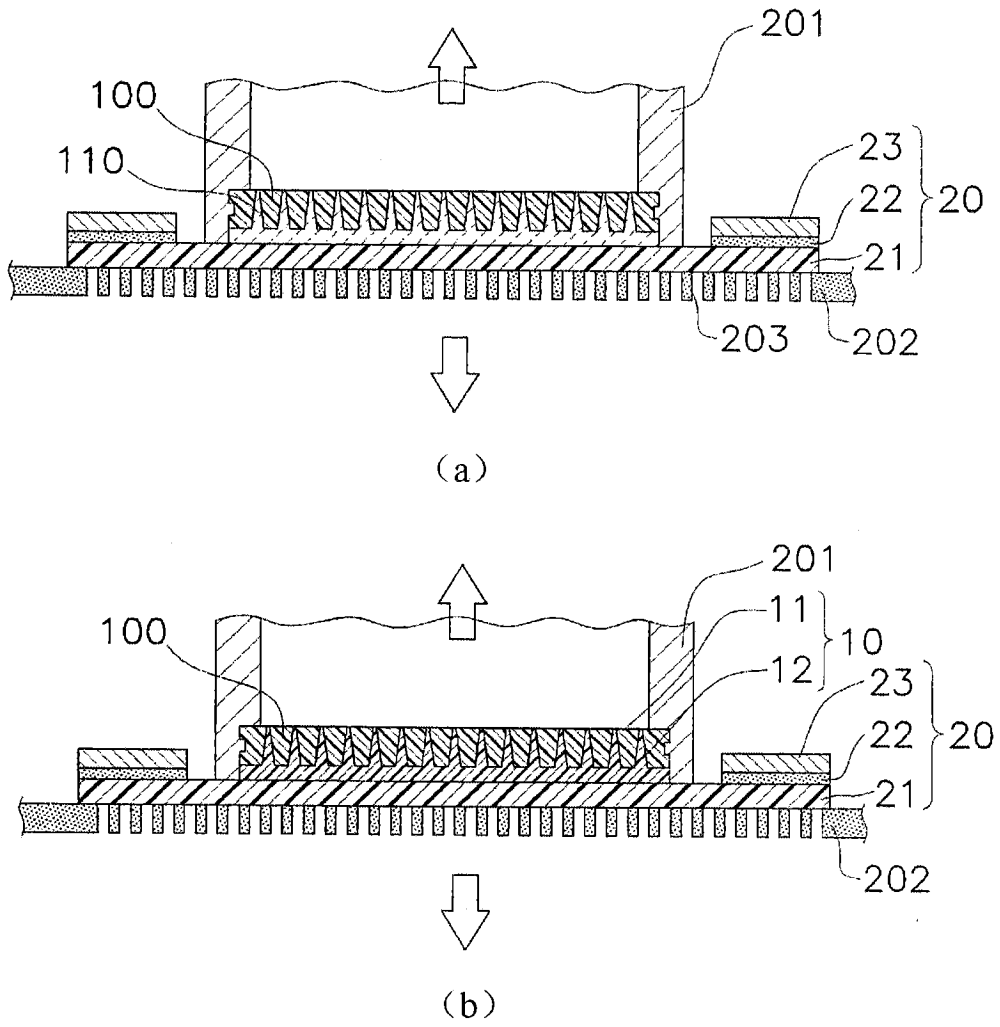


图 7

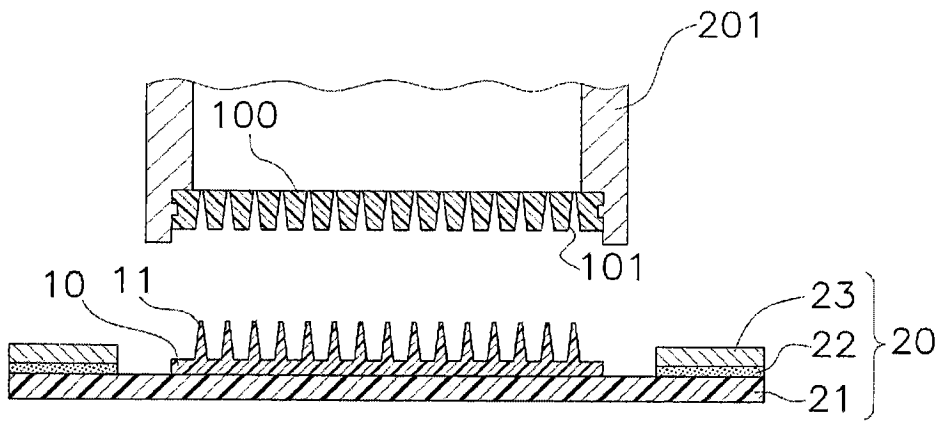


图 8

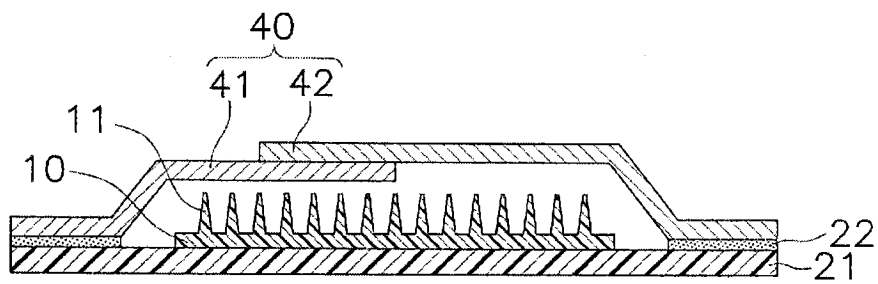


图 9

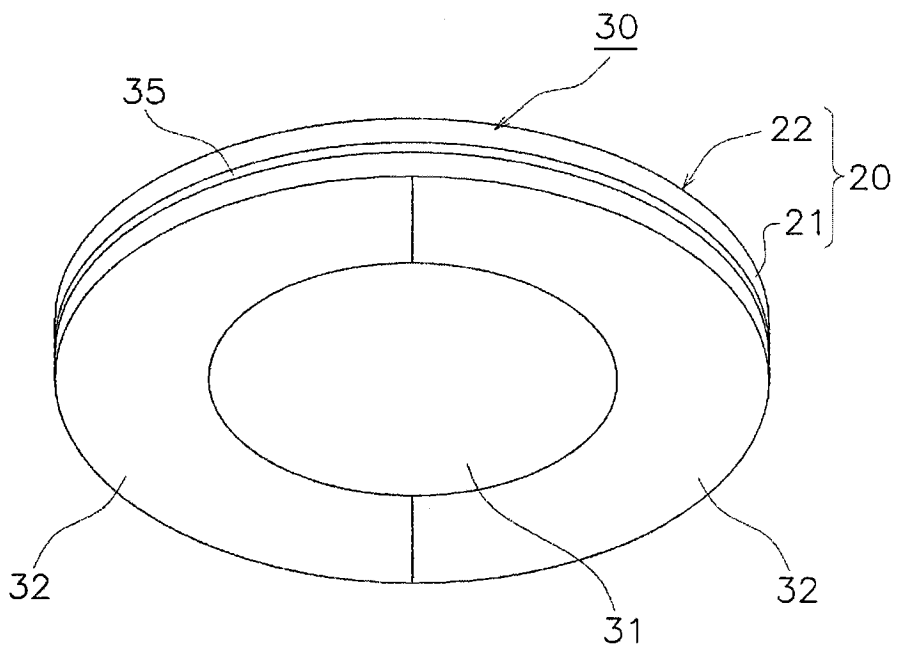
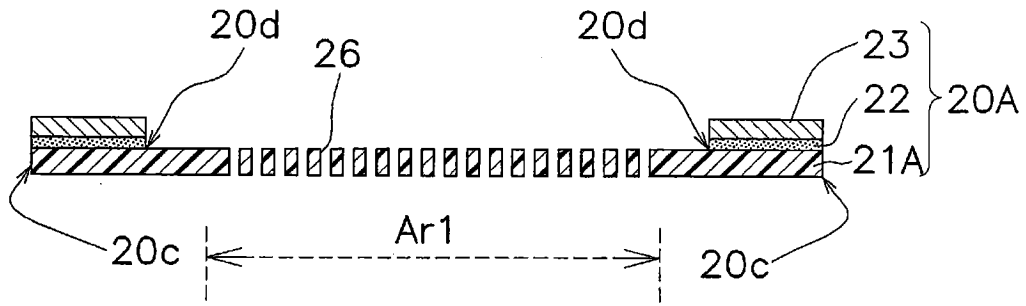
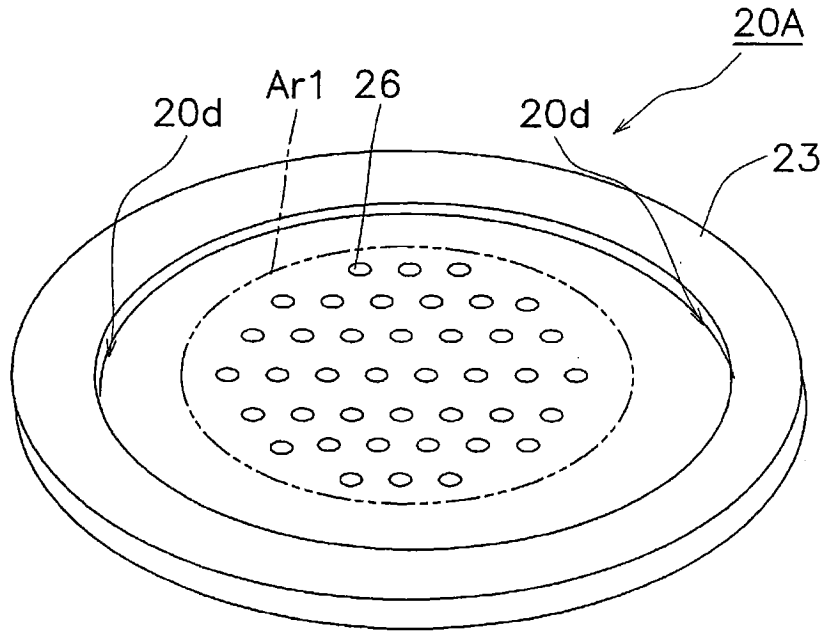


图 10



(a)



(b)

图 11

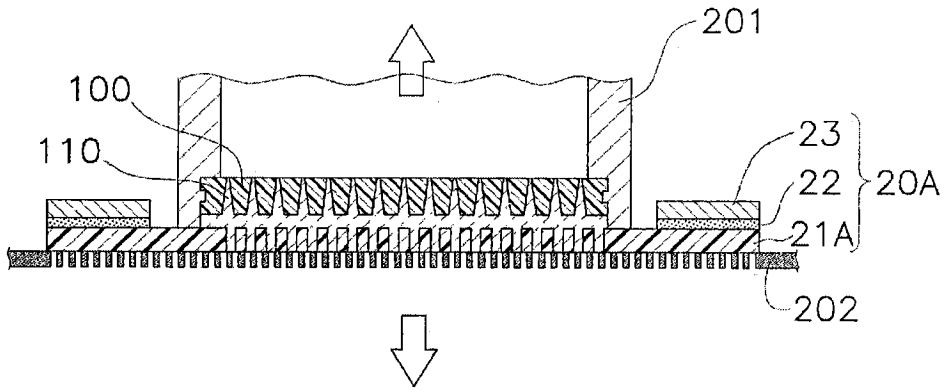


图 12

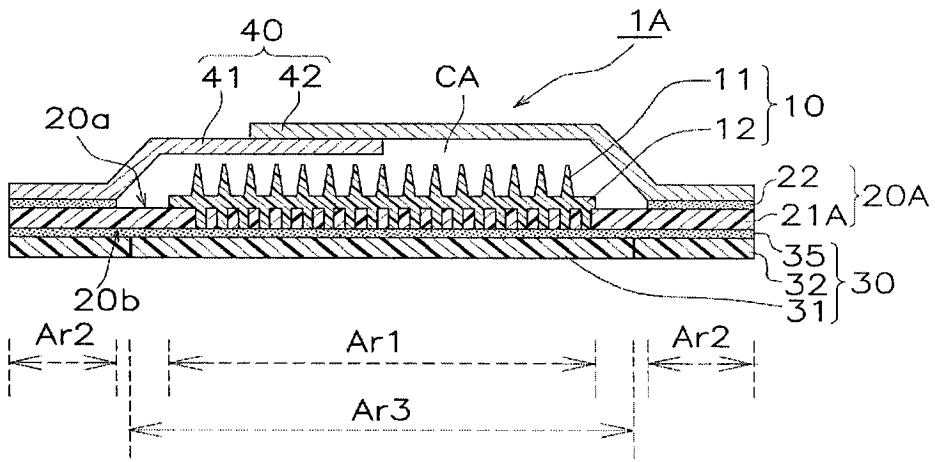


图 13

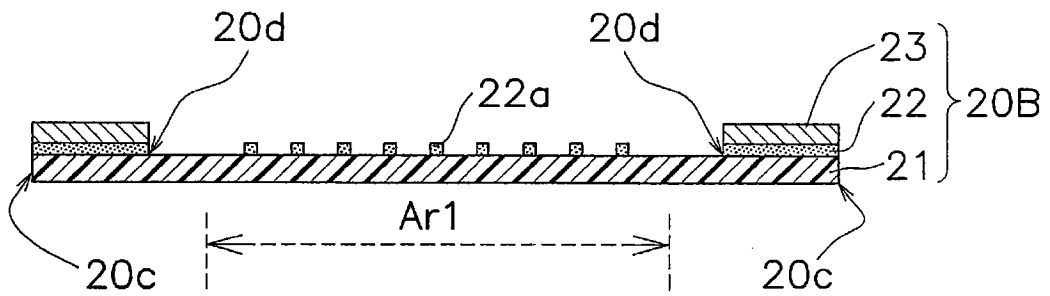


图 14

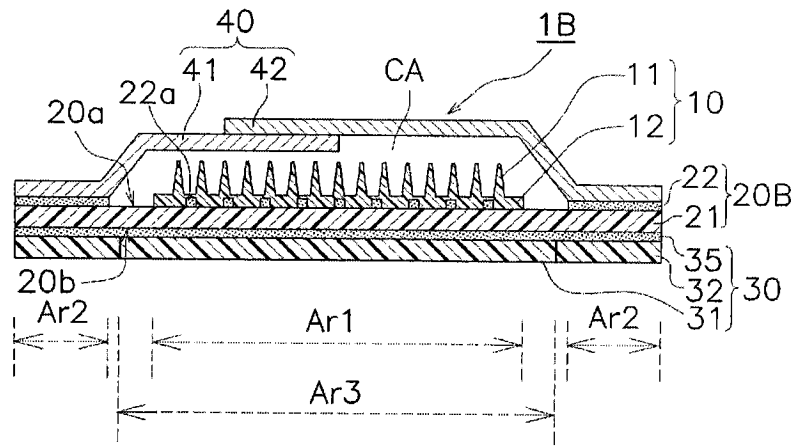


图 15

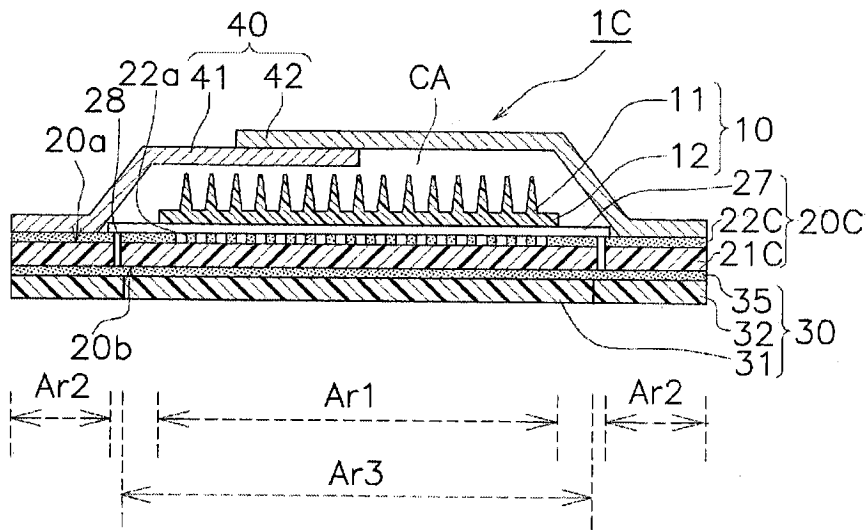


图 16

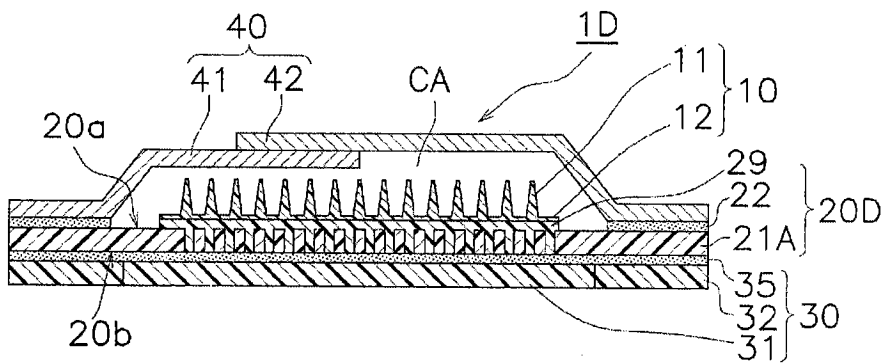


图 17

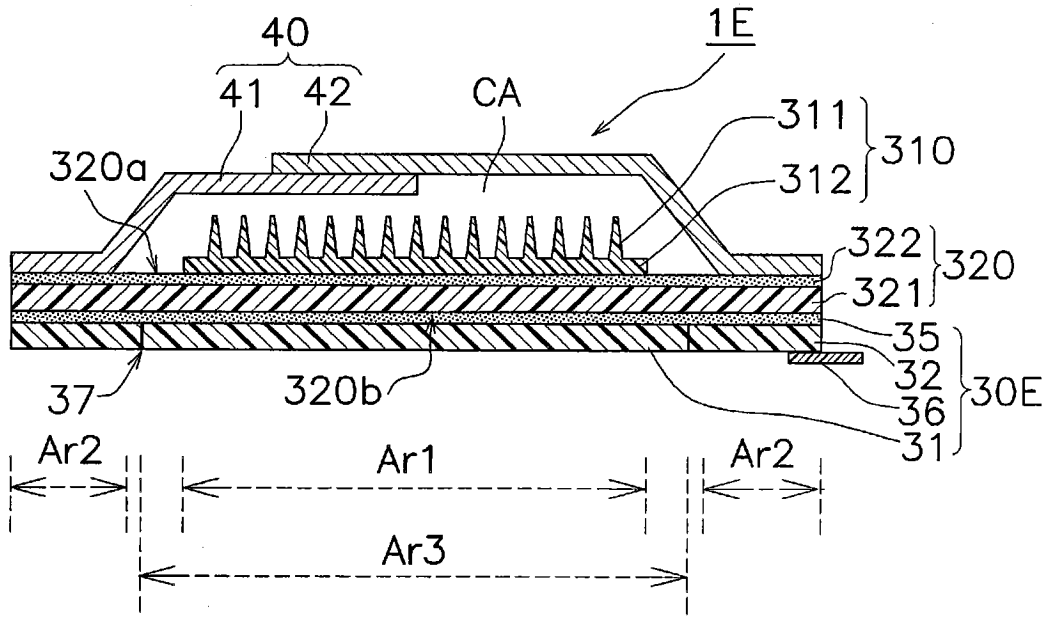


图 18

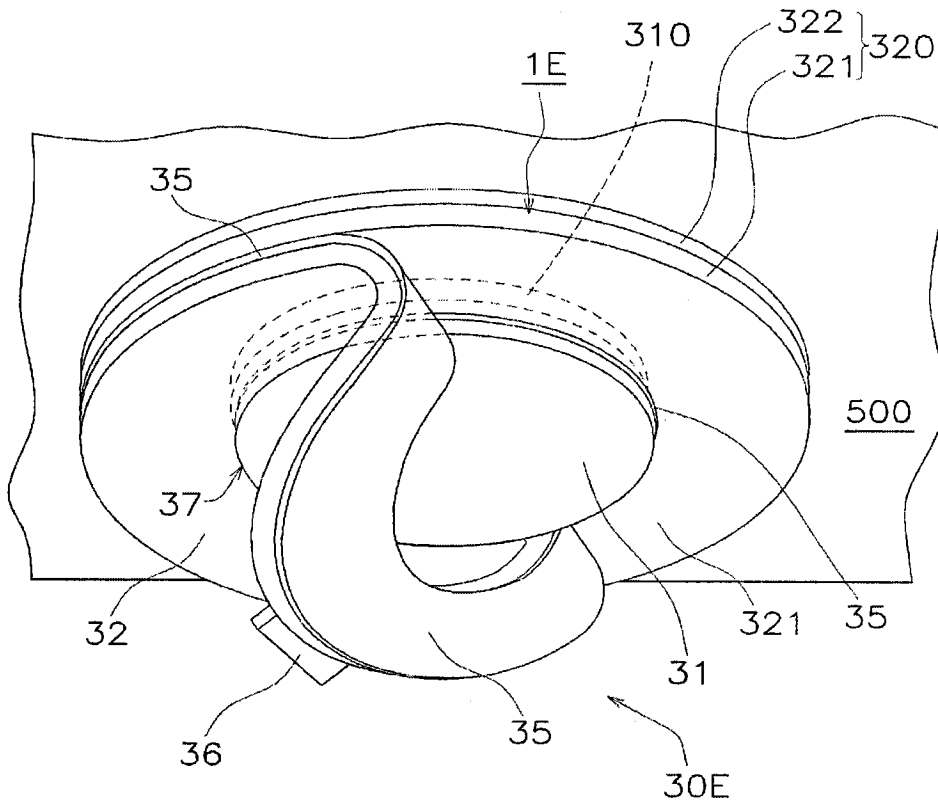


图 19

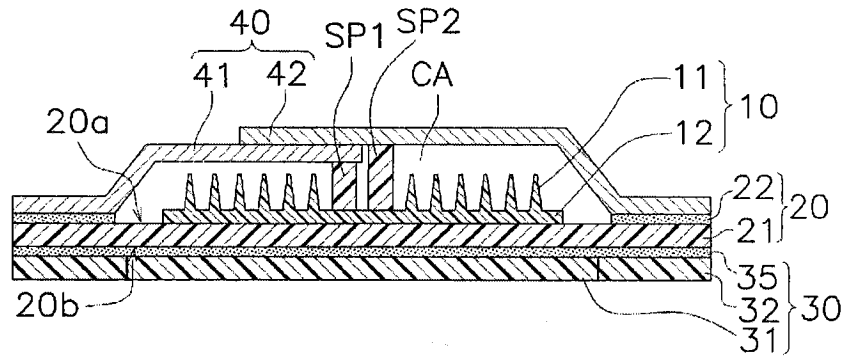


图 20

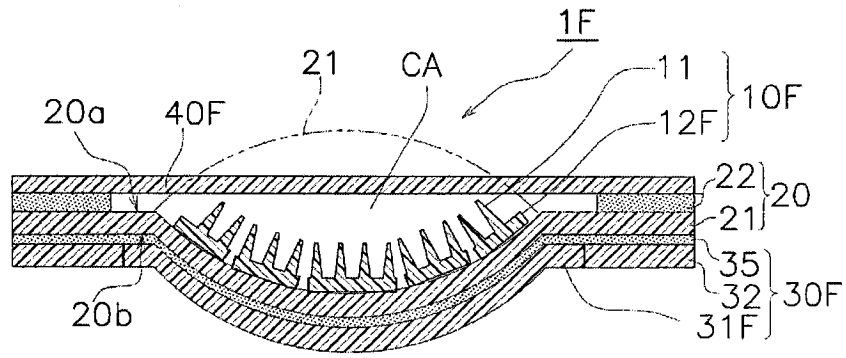


图 21

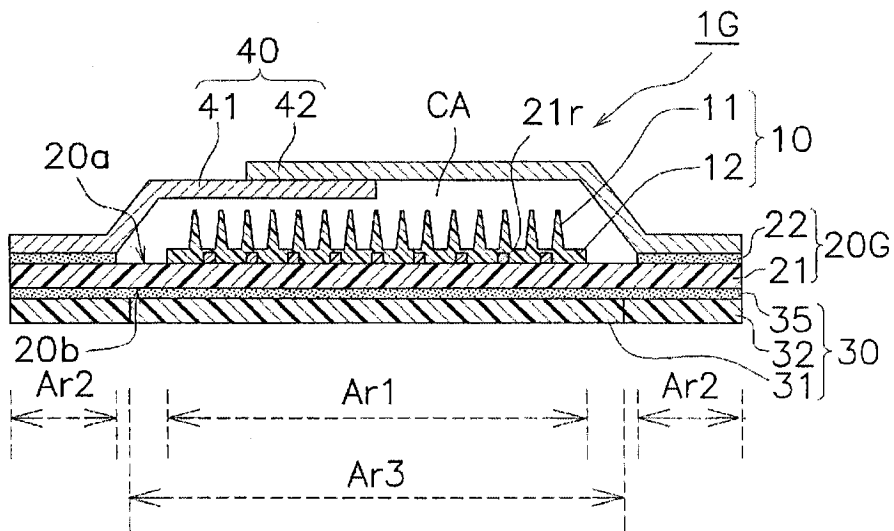


图 22