

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4015202号
(P4015202)

(45) 発行日 平成19年11月28日(2007.11.28)

(24) 登録日 平成19年9月21日(2007.9.21)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 F 13/02 (2006.01) A 6 1 F 13/02
A 6 1 K 9/70 (2006.01) A 6 1 K 9/70 4 O 1

請求項の数 6 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平10-527227	(73) 特許権者	エルティエス ローマン テラピーーズ ステーメー アーゲー
(86) (22) 出願日	平成9年11月20日(1997.11.20)		ドイツ、デー 5 6 6 2 6 アンダーナッ ハ、ローマンシュトラッセ 2
(65) 公表番号	特表2001-506150(P2001-506150A)	(74) 代理人	弁理士 池内 寛幸
(43) 公表日	平成13年5月15日(2001.5.15)		弁理士 佐藤 公博
(86) 国際出願番号	PCT/EP1997/006485	(74) 代理人	弁理士 鎌田 耕一
(87) 国際公開番号	W01998/026740	(72) 発明者	ブラハト、シュテファン
(87) 国際公開日	平成10年6月25日(1998.6.25)		ドイツ、デー 5 6 2 9 9 オホテンドウ ンク、ウンテレ グラーベンシュトラッセ 6 9 アー
審査請求日	平成15年10月15日(2003.10.15)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	19652269.2		
(32) 優先日	平成8年12月16日(1996.12.16)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

(54) 【発明の名称】 輪郭を有する経皮治療製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

外縁部が輪郭によって定められ、比較的永続して皮膚に接着する層を備え、活性化合物を皮膚へまたは皮膚を通して輸送する経皮治療製剤において、表面に関して凹である少なくとも 2 つの部分の輪郭に含み、前記輪郭は 2 つの対称面 (x-x ; y-y) を有することを特徴とする経皮治療製剤。

【請求項 2】

輪郭の全長の少なくとも 30 % が、凹である輪郭部分の合計に相当する請求項 1 に記載の経皮治療製剤。

【請求項 3】

凹部の数が n = 2 から n = 50 までの偶数である請求項 1 または 2 に記載の経皮治療製剤。

【請求項 4】

輪郭が 4 つの対称面 (x-x ; y-y ; v-v ; w-w) を有し、凹部の数が n = 4 から n = 50 までの偶数である請求項 1 または 2 に記載の経皮治療製剤。

【請求項 5】

輪郭が放射状に対称であり、n = 3 から n = 50 までの凹部を有しており、数 n が奇数または偶数の値である請求項 1 または 2 に記載の経皮治療製剤。

【請求項 6】

外縁部が輪郭によって定められ、比較的永続して皮膚に接着する層を備え、活性化合物を

10

20

皮膚へまたは皮膚を通して輸送する経皮治療製剤において、輪郭が、経皮治療製剤の表面にある点に対して点対称であり、前記輪郭は $n = 3$ から $n = 50$ までの凹部を有しており、前記数 n が奇数または偶数の値であることを特徴とする経皮治療製剤。

【発明の詳細な説明】

本発明は、外縁部が輪郭によって定められ、比較的永続して皮膚に接着する層を備え、活性化合物を皮膚へまたは皮膚を通して輸送する経皮治療製剤（Transdermal therapeutic system；T T S）に関するものである。以下、T T Sとは、表面の一部または表面の全部を覆って皮膚に接着する経皮治療製剤を意味するものとして理解する。

T T S開発における技術的な問題は、24時間から7日間またはそれ以上に及ぶ期間装着したときの、皮膚との輪郭封止（contour-sealing）結合の保証である。ここで、輪郭封止とは、T T S外縁部の皮膚からの脱離が十分に回避されていることを意味する。

一方では、T T Sの皮膚との接着性結合を比較的長期間保証するため、皮膚側に存在する接着層の最適化が必要とされる。この層は、T T Sの構造によって、活性化合物を含有することが可能であり、更には活性化合物の皮膚浸透を助ける薬学的補助剤を含有することが可能である。このような場合、層の接着特性は、含まれる活性化合物および補助剤の性質および量に多少なりとも影響を受ける。他方で、装着特性が受ける別の影響は、T T Sのサイズおよび人体の投薬部位に由来して生じるものである。実質的にこれら2つのパラメータに起因して、T T Sに作用する機械的力（例えば、引張り力、圧縮力およびせん断力）が生じ、この機械的力が皮膚からの少なくとも部分的な脱離を生じさせる。

最適な接着性の確立は、随意に活性化合物を含有する接着層を調製するうえでの目的であり、T T Sの内部および外部構造に大きく依存する。それに関連する変動性が、好結果の調製の一般化をほとんど不可能にしている。ゆえに、新規のT T Sにとって、一般に多少の困難を要する接着性の最適化が必要とされる。

しかしながら、T T Sの皮膚との輪郭封止の長期間の適用は、輪郭の方針という意味でのT T Sの外形にかなりの影響を受け、そのデザインに依存して、T T Sが皮膚に装着されたときの外縁部の脱離を機械的に防止し、適用期間を有利に延長することができる。

従来技術によれば、T T Sの外郭の決定は、以下の基準に従っている。

1. 最終形態のT T Sの製造は、通常、薄層片状の材料からの分離によって実施される。例えば、平型打抜き機による一定の間隔をおいての打抜き、または、円筒型切断機による連続的な切断の問題となる。この場合、T T Sの輪郭の形成は、好ましくは、打抜きまたは切断での廃物の量をできる限り少なくすることを目指して実施される。これは、特に、活性化合物を含有する廃物の場合に適用される。通常、出発材料は多層の複合構造を有しているため、廃物の再利用は不可能または無益であることが多い。

よって、廃物の低減は、T T S製造における輪郭形成のための基準のうちで、大きな役割を担う。

2. 皮膚に貼り付けられたT T Sの脱離特性の減少という見地から、輪郭においては、 $< 90^\circ$ の鋭角が避けられる。このような先端部は、特に皮膚からの脱離を受ける部分であるため、避けられるのである。直角な角を丸くすることが、角の脱離を低減するために好適であると実際に分かっており、一般に適用されている。

3. T T Sの外形は、患者が皮膚への適用および装着に対して嫌悪感を生じないものでなければならない。よって、簡単な適用および容易な取り外しに有利でなければならない。単純な幾何学的図形の輪郭が好適であると分かっている。このことから、従来技術においてT T Sの輪郭は、円形、楕円形、長方形、正方形またはその他の多角形に限定されている。図1は、慣例の形状の選択例を示している。

米国特許第4,666,441号明細書は、輪郭が凹部を含んでいるT T Sを開示している。ここで参照するのは、チバ（Ciba）社の製品「エストラコンビ（Estracombi：登録商標）」である。しかし、技術用語外で「めがねパッチ（grasses patch）」とも呼ばれるこの製剤の形状は、本発明によれば、皮膚との輪郭封止結合の改善に関係するものではない。反対に、その構造は液体貯蔵部を内包する室を付けるのに適したものである。T T Sの外郭全長における凹部の割合は、10パーセント以下である。

10

20

30

40

50

T T S 類以外の他の皮膚接着性製剤が、輪郭に凹部を含む場合があることが知られている。T T S に対して、これらは、本質的により柔軟なプラスターまたはプラスター類似体である。例えば、

—目に適用するための創傷用プラスター（例えば米国特許第4,709,695号明細書）

—目の下の領域に適用するためのU V 保護プラスター（例えば米国特許第4,719,909号明細書）

—目の下の領域の皮膚の状態に美顔効果を及ぼすための皮膚接着性ヒドロゲル（例えばドイツ特許（DE）44 46 380号明細書）

—足の親指の爪の成長嵌入（growing-in）を防ぐためのプラスター（例えばドイツ特許（DE）38 23 889号明細書）

—鼻翼を広げて鼻からの呼吸を改善するためのプラスター（例えば、米国のブレスライト（Breath Wright：商標））

これら比較的柔軟な皮膚接着性製剤は、いずれも共通して、凹形輪郭の方針が適用部位の個々の解剖学的な条件によって定められる。成形は、このように人の解剖学的構造に適合させてなされる。

本発明は、T T S の皮膚との輪郭封止結合の改善および延長に大きく貢献できるように設計された、T T S の輪郭を実現するという目的に基づくものである。

上記目的は、輪郭に少なくとも2つの凹部が存在するという、本発明によるクレーム1の特徴部に記述された型のT T S によって達成される。

更に好ましい具体例は、サブクレームの形態に対応して提案されている。

驚くべきことに、T T S 開発が約20年間に及び、世界市場に数多くの製品が存在するにもかかわらず、この解決方法は従来採用されていなかった。現在までT T S 開発は、主な焦点として、活性化化合物輸送および皮膚接着性製剤の接着性の最適化を包含していた。特に長期間の装着特性における外形の効果には、従来はほとんど注意が払われなかった。

皮膚部分と自己接着性T T S との間に作用する機械的力は、主にせん断力である。T T S 下に存在する皮膚は、各場合における最も近い関節の曲げ伸ばしによって、多かれ少なかれ伸長または圧縮される。人体のほとんど全ての適用部位に存在する骨格筋の不規則な収縮および弛緩も同様に、その皮膚部分の伸長または圧縮を招く。

接着された皮膚によって伝えられるせん断力に加えて、その上に衣服を着用している場合はT T S に更なるせん断力または剥離力が作用する。力は、T T S の外側の層および被覆する布地の組成に大きく依存する。この剥離力は、特にT T S 縁端の小部分が既に皮膚から離れている場合、皮膚からのT T S の脱離に大きな影響を及ぼす。この浮き上がった部分は一般に粘着性があり、布地と共に容易に運ばれるため、T T S 全体の加速された剥離が生じる。

患者の睡眠中には、布地とのT T S の相互作用の重要な特別の問題が生じる。前述した慣例の適用部位のほとんどについて、睡眠中の人物がT T S 自体の上に横たわる可能性がある。体を動かした場合、広範囲に渡って大きなせん断力または剥離力がT T S に伝えられる。

T T S の接着性に対するせん断力の作用は、下記のモデル条件においては単純化された形で表される。T T S の皮膚に適用された領域に、仮想上の接着点または粘着点が表示されている。これらの位置は、以下に保持点と記述するが、皮膚表面とT T S との間の実際の分子間相互作用に対応する。明快にするため、これらは表面上に規則的に分布するものとするが（図2 a および2 b）、実際の分布は確率論的であると推測される。

更に、保持点について、直接的な機械的相互作用で各々が直に隣接する保持点と相互作用すると仮定する。従来技術によるT T S は、人の皮膚よりも非常に低い弾性を有する。多くの場合、皮膚との比較において、T T S はほぼ非弾性体として考えることができる。よってモデルにおいては、接着したT T S の比較的剛直な層に逆らって相対運動を実施しようとする皮膚表面の力は、せん断作用として示される。この相対運動は、接着面全体に関係するものではなく、大きなT T S の場合はその一部に限定され得る。

せん断力モデルにおいて、T T S から皮膚が脱離するという現実に近い前提は、皮膚から

10

20

30

40

50

T T Sが脱離するという明らかであるが誤った考えに比べ、妥当である。

凸形および凹形輪郭部におけるプロセスについて考察するために、このモデルを用いる（図2 aおよび2 b）。凸形輪郭に形成されるT T S表面の突出部を崖（cliff）とし、最も先端の保持点を崖点（I）と表示する（図2 a）。凹形輪郭においては湾（bay）が現われるが、この湾において最も後方の保持点を湾点（II）と表示する（図2 b）。

作用するせん断力はベクトル2で示され、接着した皮膚1の平面に存在する。簡単に言えば、これらは、示されたT T S表面3から離れる方向（白い矢印）、またはそれに向かう方向（黒い矢印）に向かっている。このせん断力の作用下においては、保持点同士の機械的相互作用が生じる。この力はベクトル4として同様に表示され、その向きは作用するせん断力の向きに依存し、図面の矢印の表示に対応する。図2 aの崖点Iは、隣接する3つの保持点B、C、Dのみと相互作用するのに対して、図2 bの湾点IIは、隣接する5つと相互作用する。しかし、図2 aにおいて表面の外縁部に存在する他の保持点B、D、および、図2 bにおけるC、Dの相互作用の可能性の数は、湾および崖の両方で等しい。

崖点Iおよび湾点IIでの条件の相違は、同一のせん断において、湾点IIよりもむしろ崖点Iからの皮膚1の引き離しを招く。これは、崖点Iでの皮膚1の保持は、湾点IIよりも少ない隣接保持点で補助されているという事実に基づくものである。

T T Sの凹形の湾状輪郭部において湾点IIがただ1つ存在する場合、または、その反対に、崖状の凸部において崖点Iがただ1つ存在する場合は、それらに起因する利点は無視されるであろう。しかし、実際は、接着した皮膚表面1におけるせん断力のベクトル場の方向に依存して、このような点が湾曲した輪郭部に非常に大きい有限数個存在する。これを、図3 aおよび3 bに半円状の崖または半円状の湾について示す。図2 a、2 bに従えば、せん断力3の向きに依存して、崖点または湾点がT T S 2の外縁部に存在している。図3 aおよび3 bにおいて、この特定の保持点6は丸で囲まれている。その位置は、T T Sの輪郭1 1と、円弧の中心Mを通るせん断力ベクトル7との交点近傍の、単純化された表示に帰着する。この交点を通る円弧1 1の接線9を補助線とすることで、切抜き部分の多くを、図2 aおよび2 bで示した部分と同一であると類推することができる。湾曲したT T Sの輪郭には多くの湾点および崖点が存在することから、凸形輪郭と比較して凹形輪郭の明らかな有効性を認めることができる。

本発明による輪郭の更なる利点は、皮膚1からのT T Sの脱離に及ぼすせん断力の影響に関係している。

T T Sの皮膚との輪郭封止結合が存在する間は、剥離力が作用する可能性がほとんどない。しかし、脱離した部分が存在する場合、特に布地と頻繁に接触するとき、脱離は剥離手段によって急速に進む可能性がある。脱離した層の粘着性は、接着した皮膚表面の成分および入り込んだ布地繊維によって大きく低下するため、脱離した部分の皮膚への新規の永続的な接着は実質的に生じ得ない。ゆえに装着時のT T Sの部分的な脱離は通常不可逆的であり、よって防止処置が特に重要となる。図4に、波状および単純に湾曲した凸形輪郭の脱離プロセスを概略的に示す。T T S表面1 2の皮膚に接着した部分が示されており、この部分から、各場合について部分1 4が脱離する。脱離した部分1 4は、T T Sの内側に向かって180°の角度で折り返された上端部として単純化した形で示されている。脱離作用を有する剥離力は、T T Sの内側に向かうベクトル場に対応する。これは、例えば、T T S表面の脱離した部分1 4に付着し、剥離角度180°の大きな脱離作用を及ぼす、通常は皮膚上に平坦に積層している布地層の作用に近い。点Pは、既に脱離したT T Sの外縁部と、依然として皮膚に接着しているT T Sの外縁部とが接する点であり、理論的な考察において特に重要である。波状の輪郭の場合、脱離は初め、図4に示す段階までは、単純な凸形に切断した場合と同様に大きく進行する。点Pにおいて、脱離した輪郭は、依然として接着している輪郭と同じ空間的方向（spatial orientation）をその平面内に有している。これは、方向ベクトル15、16に対応して示されている。数学的な曲線問題という意味においては、輪郭はここで傾斜度0となる。

加えられる牽引力は、生じた舌状物に対して180°の剥離角度をなして波状の輪郭に作用し、点Pを経由して、図3 a、3 bに示したT T Sの保持点の領域に作用する。隣の依

10

20

30

40

50

然として皮膚に接着するTTSの凹部が、更なる脱離を抑制する多くの保持点を含むことは明らかである。しかし、単純な凸形輪郭の場合、このような条件はいかなる場合にも生じない。点Pにおいて、脱離した外縁部および依然と接着している外縁部の方向が共通の直線上に存在することがない。いかなるときにも点Pは崖点であり、よって前記の説明によれば、更なる脱離が生じ易い。

波状輪郭の有する更なる利点は、湾曲した適用表面に対するTTSのより良好な適合性にあり、特に大面積のTTSに関係するものである。ここで、湾曲した適用表面とは、空間内で1以上の方向に湾曲した表面を意味するものと解する。空間内で1方向のみに湾曲した表面（例えば、円筒状の表面）は、平坦なシート状物を打ち抜いてなるTTSによって、折り目を生じることなく被覆することができる。しかし、このことは、空間内で複数の方向に湾曲した表面（例えば、半球状の表面）には当てはまらない。半球の表面積はその半径の3乗で増大するのに対して、円形TTSの面積は半径の2乗でしか増大しない。このことから、平坦な表面として製造されるTTSによって、折り目を生じることなく半球状表面を被覆することは不可能である。この問題は、体の皮膚の特定部分の接着に置き換えることができる。例えば、肩、胸部、腹部および臀部といった部分は、ほぼ半球表面として考えることができ、ここでの大面積TTSの適用はすぐに折り目の形成を招く。折り目が形成される結果、皮膚に接触する表面が減少するため、TTSからの時間当たりの活性化化合物の輸送量が、望ましくないことに減少する。更に、接着摩擦および滑り摩擦によるTTSの皮膚からの脱離が、発生した折り目によって加速される。

原則として、この問題は、TTS製品に弾性または可塑性の材料を使用することで軽減することができる。このような材料は、弾性的または塑性的な拡張により球面状の表面を形成することができ、この球面状の表面は、平坦な表面と比べ、半径に比例する以上のものである。しかし、TTSの塑性的および弾性的な拡張は、いずれも初期面積を増大させると同時に、厚さの減少を伴う。皮膚の輸送表面の増大およびTTSの層厚の減少は、いずれも体への活性化化合物の輸送に制御し難い影響を及ぼすため、これは望ましくないことである。波状の輪郭とすれば、湾曲した表面の接着において拡張および折り目を回避することは理論的に確かに不可能であるが、明らかに低減することは可能である。図5に誇張した形態で示したTTS表面の崖状の拡張は、特に縁端領域において、前述した影響を相殺することができる。接着される湾曲部分の比例を超えた拡張の結果、隣接する2つの崖状領域19の開き18によって、発生した拡張を十分に補うことができる。TTSの塑性的または弾性的な変形は、このように中間の湾点20の小範囲に低減される。特に、縁端領域においては、長期間の接着という観点から重要な、TTSの皮膚との輪郭封止結合が助長される。

概説すれば、本発明によるTTSは、その輪郭に凹部を有しており、皮膚との長期間の輪郭封止結合に関して多くの利点を有している。同時にこれらは、通常、慣例のTTS製造手順に対して付加的な技術的出費を招くことなく製造することができ、その表面利用は、従来の技術による通常のTTSの輪郭の場合よりも僅かに低いだけである。

図6に、全部ではないが、本発明による新しい輪郭の上面図の例と、その好ましい形状を示す。

A型の製剤は、輪郭に2つの対称面が存在することを特徴とする。この型の好ましい変形として、輪郭に2個(A^1)、4個(A^2)および8個(A^3)の凹部を有するものを示す。更に多数の凹部を有する場合、輪郭は、例えば、粗い波状(A^4)または細かい波状(A^5)となる。A型の製剤は、輪郭に $n=2$ から $n=50$ までの偶数個の凹部を有する。

B型の製剤は、4つの対称面を有することを特徴とする。この型の好ましい変形は、輪郭に4個(B^1)または8個(B^2)の凹部を有する。更に多数の凹部を有していてもよく、この場合、2つの対称面を有する A^4 型および A^5 型に類似した輪郭となる。B型の製剤は、輪郭に $n=4$ から $n=50$ までの偶数個の凹部を有する。C型の製剤は、放射状に対称(radially symmetrical)な構造を有する。放射状の対称とは、全ての対称面がTTS表面内の共通の一点から始まることを意味するものと解する。輪郭に存在する凹部の数は、 $n=5$ から $n=50$ までであり、偶数または好ましくは奇数である。D型の製剤は、点对

10

20

30

40

50

称の輪郭 (point symmetry-running contour) を有している。対称点は、T T S 表面内に存在する。凹部の数は $n = 3$ から $n = 50$ までであり、数 n は偶数または奇数である。図 6 においては、面積利用率が、各型 (A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 B^1 、 B^2 、 C^1 、 D^1) について百分率で示されている。面積利用率は、その輪郭を外接させる最小の長方形の面積に対する T T S 面積の比率を意味するものと解する。高い値は、平坦な前駆体から各形状を製造するうえで高歩留まりであることを意味し、よって低い値よりも好ましい。

【図 1】

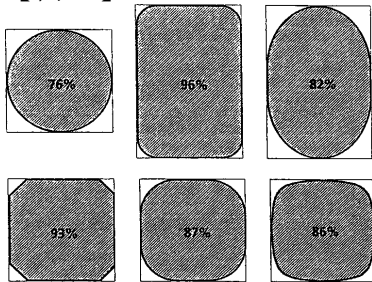


Fig. 1

【図 2】

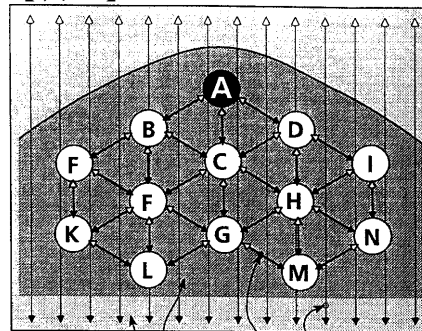


Fig. 2a

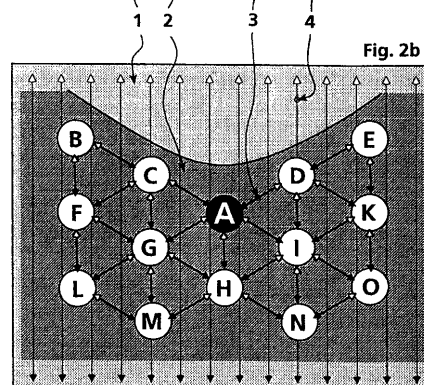
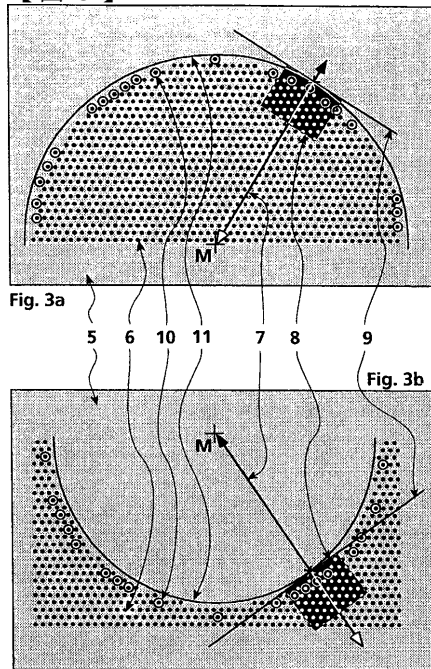
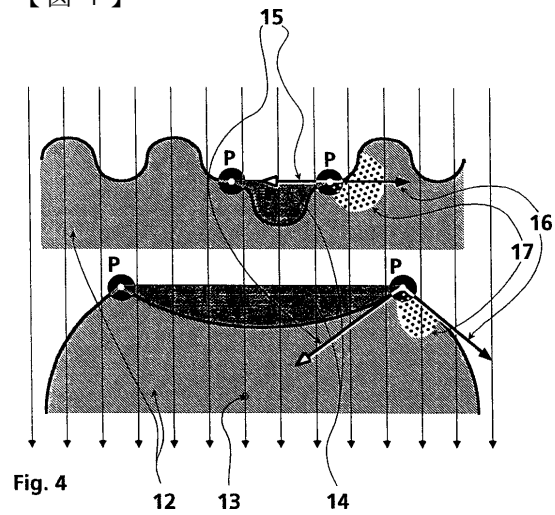
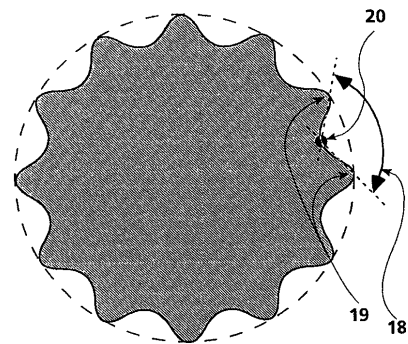


Fig. 2b

【図 3】



【図 4】

【図 5】
Fig. 5

【図 6】

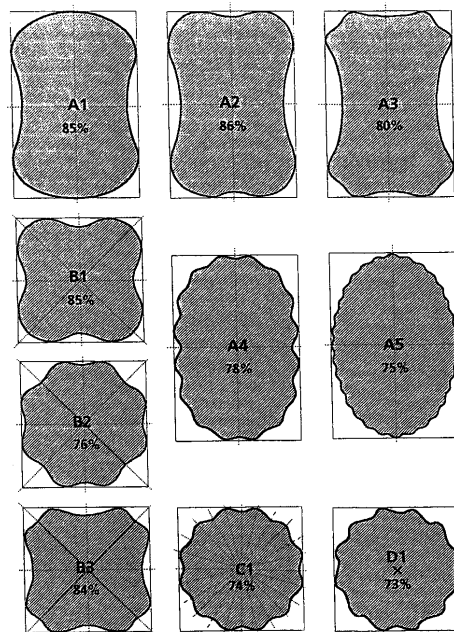


Fig. 6

フロントページの続き

審査官 内山 隆史

(56)参考文献 実開平05-091637 (JP, U)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61F 13/02

A61K 9/70