

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2011年9月1日(01.09.2011)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2011/105496 A1

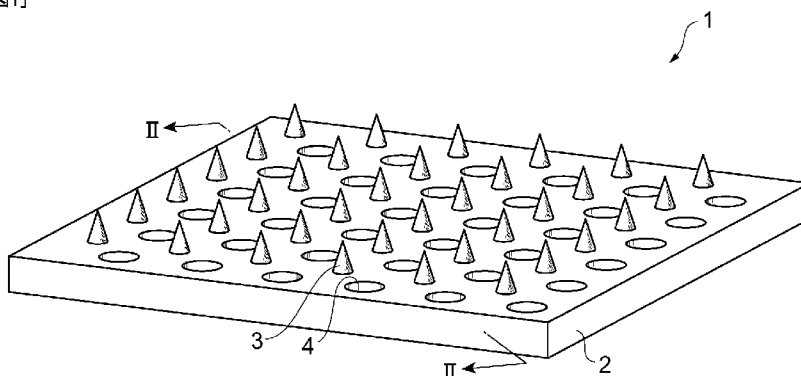
- (51) 国際特許分類:  
A61M 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/054159
- (22) 国際出願日: 2011年2月24日(24.02.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2010-038718 2010年2月24日(24.02.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408 Saga (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 桑原 哲治 (KUWAHARA Tetsuji) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 徳本 誠治 (TOKUMOTO Seiji) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 町田 一哉 (MACHIDA Kazuya) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA Yoshiaki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号丸の内 MY PLAZA (明治安田生命ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: MICRO-NEEDLE DEVICE

(54) 発明の名称: マイクロニードルデバイス

[図1]



(57) Abstract: In order to efficiently administer drugs (physiologically active substances) a micro-needle device (1) is equipped with a base (2) and micro-needles (3), which are provided to the base (2). The micro-needles (3) are coated, at least partially, with a coating agent that contains the physiologically active substance. The coating range is 100 - 230 μm, which is the height of the micro-needles (3) including the tip. By applying an energy of 0.2 - 0.7 J/cm<sup>2</sup> to the micro-needle device, which is in contact with the skin, the load is administered.

(57) 要約: 薬剤 (生理活性物質) を効率よく投与することを目的とする。このためにマイクロニードルデバイス1は、基板2と、基板2に設けられたマイクロニードル3とを備えている。マイクロニードル3の少なくとも一部には、生理活性物質を含むコーティング剤がコーティングされており、そのコーティング範囲は、マイクロニードル3の頂点を含む高さ100~230 μmの範囲である。皮膚に接触したマイクロニードルデバイス1には0.2~0.7 J/cm<sup>2</sup>のエネルギーによる荷重がかかる。



WO 2011/105496 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称**：マイクロニードルデバイス

### 技術分野

[0001] 本発明は、皮膚を介して生理活性物質を投与するための、基板上に皮膚を穿孔可能な複数のマイクロニードルを備えたマイクロニードルデバイスに関するものである。

### 背景技術

[0002] 従来から、薬剤の経皮吸収を向上させるためのデバイスとしてマイクロニードルデバイスが知られている。例えば下記特許文献1には、円錐テーパ形状のマイクロニードルを備えたマイクロニードルデバイスが開示されている。

[0003] マイクロニードルデバイスに塗付された薬剤を投与する方法としては、例えば手押しや補助器具の使用などが挙げられる。補助器具に関し、例えば下記特許文献2には、10ミリ秒以内でマイクロニードルデバイス1cm<sup>2</sup>当たり少なくとも0.05ジュールの衝撃を与えることで、当該デバイスを角質層に衝突させるアプリケーションが開示されている。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：特表2005-533625号公報

特許文献2：特表2004-510535号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、従来の手法では薬剤を効率よく投与できないことがある。例えば上記特許文献1、2に記載の器具や手法を用いても、望ましい量の薬剤を投与できない場合がある。そこで本発明は、薬剤（生理活性物質）を効率よく投与することが可能なマイクロニードルデバイス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

- [0006] 本発明のマイクロニードルデバイスは、基板と、基板に設けられたマイクロニードルとを備えるマイクロニードルデバイスであって、マイクロニードルの少なくとも一部には、生理活性物質を含むコーティング剤がコーティングされており、コーティング剤のコーティング範囲が、マイクロニードルの頂点を含む高さ100～230 $\mu\text{m}$ の範囲であり、皮膚に接触したマイクロニードルデバイスに、0.2～0.7 $\text{J}/\text{cm}^2$ のエネルギーによる荷重がかかる、ことを特徴とする。
- [0007] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を行う中で、マイクロニードルへのコーティング範囲と生理活性物質の利用率との関係において、コーティングの範囲が大きくなるほど利用率が悪くなる傾向にあるが、マイクロニードルデバイスにかかる荷重を調整することで利用率の低下を補えることを見出した。上記のような発明によれば、生理活性物質を含むコーティング剤を、マイクロニードルの頂点を含む高さ100～230 $\mu\text{m}$ の範囲にコーティングした上で、マイクロニードルデバイスに対して0.2～0.7 $\text{J}/\text{cm}^2$ のエネルギーによる荷重（負荷）をかけることで、薬剤（生理活性物質）を効率よく投与することができる。
- [0008] 本発明のマイクロニードルデバイスでは、皮膚に接触したマイクロニードルデバイスに1.0～10 $\text{kg}$ の力の荷重がかかってもよい。
- [0009] 加えて、本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行う中で、皮膚に接触したマイクロニードルデバイスに対して2回以上加重することで、コーティングされた生理活性物質を効率よく投与できることを見出した。すなわち、本発明のマイクロニードルデバイスでは、皮膚に接触したマイクロニードルデバイスに少なくとも2回の荷重がかかってもよい。

## 発明の効果

- [0010] このようなマイクロニードルデバイスによれば、薬剤（生理活性物質）を効率よく投与することができる。

## 図面の簡単な説明

- [0011] [図1]実施形態に係るマイクロニードルデバイスの一例を示す斜視図である。  
[図2]図1のI I - I I 線断面図である。  
[図3] (a) ~ (c) は、マイクロニードルにコーティングを施す方法の一例を示す図である。  
[図4]実施例1における利用率を示すグラフである。  
[図5]実施例2における利用率を示すグラフである。  
[図6]実施例3における利用率を示すグラフである。  
[図7]実施例5における利用率を示すグラフである。

### 発明を実施するための形態

- [0012] 以下、添付図面を参照しながら本発明の実施形態を詳細に説明する。なお、図面の説明において同一又は同等の要素には同一の符号を付し、重複する説明を省略する。
- [0013] 図1は実施形態に係るマイクロニードルデバイスの一例を示す斜視図である。図2は図1のI I - I I 線断面図である。
- [0014] 図1に示すように、マイクロニードルデバイス1は、マイクロニードル基板2と、そのマイクロニードル基板2上に二次元状に配置された、皮膚を穿孔可能な複数のマイクロニードル3とを備えている。
- [0015] マイクロニードル基板2は、マイクロニードル3を支持するための土台である。マイクロニードル基板2には、複数の貫通孔4が二次元状に配置されるように形成されている。マイクロニードル3と貫通孔4とは、マイクロニードル基板2の対角線方向において交互に配置されている。貫通孔4により、マイクロニードル基板2の背面（マイクロニードル3が設けられていない方の面）から生理活性物質を投与することが可能になる。もともと、このような貫通孔の無い基板を用いてもよい。
- [0016] マイクロニードル基板2の面積は、 $0.5\text{ cm}^2 \sim 10\text{ cm}^2$ であり、好ましくは $1\text{ cm}^2 \sim 5\text{ cm}^2$ 、より好ましくは $1\text{ cm}^2 \sim 3\text{ cm}^2$ である。このマイクロニードル基板2を数個つなげることで所望の大きさの基板を構成するようにしてもよい。面積が $0.5\text{ cm}^2$ 以下であると生理活性物質を十分にコ

ーディングすることができず好ましくない。また面積が $10\text{ cm}^2$ 以上であると、基板を保持する手段等が更に追加された場合にデバイスの寸法が投与部位に対して大きくなりすぎてしまい、投与を補助するためのアプリケータも大掛かりになってしまうので、好ましくない。

- [0017] マイクロニードル3は微小構造であり、その高さ（長さ） $h$ は、好ましくは $50\sim 550\ \mu\text{m}$ である。ここで、マイクロニードル3の長さを $50\ \mu\text{m}$ 以上とするのは、生理活性物質の経皮投与を確実にするためであり、 $550\ \mu\text{m}$ 以下とするのは、マイクロニードルが神経に接触するのを回避して痛みの可能性を確実に減少させるとともに、出血の可能性を確実に回避するためである。また、マイクロニードル3の長さが $550\ \mu\text{m}$ 以下であると、皮内に入るべき量の生理活性物質を効率良く投与することができる。マイクロニードル3の長さは、 $300\sim 550\ \mu\text{m}$ であることが好ましく、 $400\sim 550\ \mu\text{m}$ であることが特に好ましい。
- [0018] ここで、マイクロニードルとは、凸状構造物であって広い意味での針形状、又は針形状を含む構造物を意味する。もっとも、マイクロニードルは、鋭い先端を有する針形状のものに限定されるものではなく、先の尖っていない形状も含む。マイクロニードル3が円錐状構造である場合には、その基底における直径は $50\sim 200\ \mu\text{m}$ 程度である。本実施形態ではマイクロニードル3は円錐状であるが、四角錐などの多角錐状のマイクロニードルを用いてもよい。先の尖っていない形状の場合、マイクロニードルの先端の平坦部の面積は $20\sim 600\ \mu\text{m}^2$ であることが好ましく、より好ましくは $50\sim 250\ \mu\text{m}^2$ である。先端の平坦部の面積が $600\ \mu\text{m}^2$ 以上であると、皮膚硬度が低い場合、すなわち柔軟な皮膚に投与する場合に、皮膚全体がマイクロニードルの圧力に応じて凹んでしまうため、穿刺が十分でなくなる傾向がある。一方、その面積が $20\ \mu\text{m}^2$ 以下であると、マイクロニードルの皮膚への穿刺は十分に行われるが、その製造が難しくなりコストが高くなる傾向がある。
- [0019] マイクロニードル3は、典型的には、針の横列について1ミリメートル（

mm) 当たり約1ないし10の密度が提供される様に間隔を空けて設けられている。一般に、隣接する横列は横列内の針の空間に対して実質的に等しい距離だけ互いに離れており、1 cm<sup>2</sup>当たり100ないし10000本の針密度を有する。100本以上の針密度があると、効率良く皮膚を穿孔することができる。一方、10000本を超える針密度では、皮膚穿孔可能な強度をマイクロニードル3に付与することが難しくなる。マイクロニードル3の密度は、好ましくは200~5000本、さらに好ましくは300~2000本、最も好ましくは400~850本である。マイクロニードルの先端角度は、好ましくは16~30度であり、更に好ましくは、18~28度、最も好ましくは20~26度である。

[0020] マイクロニードル基板2あるいはマイクロニードル3の材質としては、シリコン、二酸化ケイ素、セラミック、金属（ステンレス、チタン、ニッケル、モリブテン、クロム、コバルト等）及び合成または天然の樹脂素材等が挙げられるが、マイクロニードルの抗原性および材質の単価を考慮すると、ポリ乳酸、ポリグリコリド、ポリ乳酸-c-o-ポリグリコリド、プルラン、カプロラクトン、ポリウレタン、ポリ無水物等の生分解性ポリマーや、非分解性ポリマーであるポリカーボネート、ポリメタクリル酸、エチレンビニルアセテート、ポリテトラフルオロエチレン、ポリオキシメチレン等の合成または天然の樹脂素材が特に好ましい。また、多糖類であるヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、デキストラン、デキストリン若しくはコンドロイチン硫酸等も好適である。

[0021] マイクロニードル3が皮膚上で折れた場合のことを考えると、その材質は生分解性樹脂であることが好ましく、中でもポリ乳酸製であることが特に好ましい。なお、ポリ乳酸には、ポリL-乳酸やポリD-乳酸のポリ乳酸ホモポリマ、ポリL/D-乳酸共重合体、およびこれらの混合体等が存在するが、これらのいずれを用いてもよい。また、ポリ乳酸の平均分子量が大きいほどその強度は強くなる傾向にあり、30000以上のものを使用することができる。

[0022] マイクロニードル基板 2 あるいはマイクロニードル 3 の製法としては、シリコン基板を用いたウエットエッチング加工又はドライエッチング加工、金属又は樹脂を用いた精密機械加工（放電加工、レーザー加工、ダイシング加工、ホットエンボス加工、射出成型加工等）、機械切削加工等が挙げられる。これらの加工法により、針部と支持部とが一体に成型される。針部を中空にする方法としては、針部を作製後にレーザー加工等で二次加工する方法が挙げられる。

[0023] 図 2 に示すように、マイクロニードル 3 上には、生理活性物質と、その生理活性物質を保持するためのコーティング担体とを含むコーティング剤によるコーティング 5 が施される。コーティング 5 は、生理活性物質と相溶性を有するコーティング担体とを含むコーティング剤がマイクロニードル 3 および／またはマイクロニードル基板 2 の一部又は全面に固着化されたものである。「相溶性を有する」とは、視覚的評価の範囲において、溶液調製後に遠心操作を行い相分離が生じないこと、及び凝集物の発生が認められないことである。「固着化された」とは、コーティング剤が対象物に付着している状態を保つことをいう。コーティング直後には、風乾、真空乾燥、凍結乾燥またはそれらの組み合わせの既知の乾燥方法でコーティング剤が乾燥状態で固着しているが、経皮投与後は、取り巻く雰囲気と平衡にある水分含量あるいは有機溶媒を保持することもあるため、乾燥状態で固着しているとは限らない。

[0024] 図 3 (a) ~ (c) は、マイクロニードル 3 にコーティングを施す方法の一例を示す図である。この方法では、まず、図 3 (a) に示すように、コーティング剤 10 をマスク版 11 上でヘラ 12 により矢印 A 方向に掃引し、開口部 13 にコーティング 10 を充填する。続いて、図 3 (b) に示すように、マスク版 11 の開口部 13 にマイクロニードル 3 を挿入する。その後、図 3 (c) に示すように、マスク版 11 の開口部 13 からマイクロニードル 3 を引き出す。これにより、マイクロニードル 3 にコーティング剤 10 が塗付される。その後、風乾、真空乾燥、凍結乾燥又はそれらの組み合わせの既知



の方法により、マイクロニードル3上のコーティング剤10を乾燥する。これにより、コーティング剤10はコーティング5としてマイクロニードル3に固着化される（図2も参照）。

- [0025] マイクロニードル3のコーティングの範囲Hは、図3（b）に示すクリアランス（ギャップ）Cで調節される。このクリアランスCは、マイクロニードル3の基底からマスク版11下面までの距離（基板厚みは関与しない）で定義され、マスク版11のテンションとマイクロニードル3の長さとはに応じて設定される。クリアランスCの距離の範囲は、好ましくは0～500 $\mu$ mである。クリアランスCの距離が0の場合にはマイクロニードル3の全体がコーティングされる。コーティングの範囲Hはマイクロニードル3の高さhによって変動するが、0～500 $\mu$ mとすることができ、通常10～300 $\mu$ mであり、好ましくは30～250 $\mu$ m程度である。コーティングの範囲Hが30 $\mu$ m以下であると必要な生理活性物質をコーティングできない可能性があり、250 $\mu$ m以上であると利用率が悪くなる傾向にある。
- [0026] マイクロニードル3のコーティング5の厚さは50 $\mu$ m未満であり、好ましくは25 $\mu$ m未満、さらに好ましくは1～10 $\mu$ mである。一般に、コーティングの厚さは、乾燥後にマイクロニードル3の表面にわたって測定される平均の厚さである。コーティングの厚さは、一般に、コーティング層の複数の被膜を適用することにより増大させること、すなわち、固着したコーティング層への更なるコーティング剤の塗付を繰り返すことで、増大させることができる。
- [0027] マイクロニードル3にコーティングを行う際に、コーティング剤の溶媒揮発による薬剤の濃度変化および物性の変化を最小限にするために、装置の設置環境の温湿度は一定に制御されることが好ましい。溶媒の蒸散を防ぐためには、温度を下げるか湿度を上げるかのどちらか、またはその両方を制御することが好ましい。温度を制御しない場合の室温での湿度は、相対湿度として50～100%RHであり、好ましくは70.0～99.9%RHである。50%RH以下であると溶媒の蒸発が起こり、コーティング剤の物性の変

化が起こる。加湿方式には気化式、蒸気式、水噴霧式などがあるが、目的の湿度状態が確保できるならば加湿方式は特に限定されない。

[0028] 生理活性物質とは、生体に何らかの作用を及ぼす薬物であり、低分子化合物、ペプチド、蛋白質及びそれら誘導体等を含む。生理活性物質としては、ペプチド、蛋白質、DNA、RNA等の高分子化合物が考えられるが特に限定されず、分子量が1000程度であれば、ワクチン、低分子ペプチド、糖、核酸等であってもよい。生理活性物質としては、例えば、 $\alpha$ -インターフェロン、多発性硬化症のための $\beta$ -インターフェロン、エリスロポイエチン、フォリトロピン $\beta$ 、フォリトロピン $\alpha$ 、G-CSF、GM-CSF、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン、黄体形成 (leutinizing) ホルモン、サケカルシトニン、グルカゴン、GNRH アンタゴニスト、インスリン、ヒト成長ホルモン、フィルグラスチン、ヘパリン、低分子ヘパリン、ソマトロピン、インクレチン、GLP-1 誘導体等が挙げられる。また、ワクチン類の例としては、日本脳炎ワクチン、ロタウィルスワクチン、アルツハイマー病ワクチン、動脈硬化ワクチン、癌ワクチン、ニコチンワクチン、ジフテリアワクチン、破傷風ワクチン、百日咳ワクチン、ライム病ワクチン、狂犬病ワクチン、肺炎双球菌ワクチン、黄熱病ワクチン、コレラワクチン、種痘疹ワクチン、結核ワクチン、風疹ワクチン、麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、ボツリヌスワクチン、ヘルペスウイルスワクチン、他のDNAワクチン、B型肝炎ワクチン等が挙げられる。

[0029] 生理活性物質の他の例としては、催眠・鎮静剤（塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン、フェノバルビタール、アモバルビタール等）、解熱消炎鎮痛剤（酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール、アセトアミノフェン、メフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、アスピリン、アルクロフェナク、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、ペンタゾシン、インドメタシン、サリチル酸グリコール、アミノピリン、ロキソプロフェン等）、ステロイド系抗炎症剤（ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等）、興奮・覚醒剤（塩酸メタ

ンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等)、精神神経用剤(塩酸イミプラ  
ン、ジアゼパム、塩酸セルトラリン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸パロ  
キセチン、臭化水素酸シタロプラム、塩酸フルオキセチン、アルプラゾラム  
、ハロペリドール、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ア  
モクサピン、マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、トラザドン、ロ  
ヘプラミン、ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラフェキシン、塩酸ク  
ロルプロマジン、チオリダジン、ジアゼパム、メプロバメート、エチゾラム  
等)、ホルモン剤(エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、  
酢酸ノルエチステロン、酢酸メテロノン、テストステロン等)、局所麻酔剤  
(塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸ジブカイン、  
塩酸プロピトカイン等)、泌尿器官用剤(塩酸オキシブチニン、塩酸タムス  
ロシン、塩酸プロピペリン等)、骨格筋弛緩剤(塩酸チザニジン、塩酸エペ  
リゾン、メシル酸プリジノール、塩酸スキサメトニウム、等)、生殖器官用  
剤(塩酸リトドリン、酒石酸メルアドリン)、抗てんかん剤(バルプロ酸ナ  
トリウム、クロナゼパム、カルバマゼピン等)、自律神経用剤(塩化カルプ  
ロニウム、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等)、抗パーキンソン病  
剤(メシル酸ペルゴリド、メシル酸ブロモクリプチン、塩酸トリヘキシフェ  
ニジル、塩酸アマンタジン、塩酸ロピニロール、塩酸タリペキソール、カベ  
ルゴリン、ドロキシドパ、ピペリデン、塩酸セレギリン等)、利尿剤(ヒド  
ロフルメチアジド、フロセミド等)、呼吸促進剤(塩酸ロベリン、ジモルホ  
ラミン、塩酸ナロキソン等)、抗片頭痛剤(メシル酸ジヒドロエルゴタミン  
、スマトリプタン、酒石酸エルゴタミン、塩酸フルナリジン、塩酸サイプロ  
ヘプタジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフ  
ェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェニルピラリン  
、プロメタジン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロ  
ール、硫酸サルブタモール、塩酸クレンブテロール、臭化水素酸フェノテロ  
ール、硫酸テルブタリン、硫酸イソプレナリン、フマル酸ホルモテロール等  
)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等)、冠血管拡張剤(塩酸

ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、ニコランジル等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、禁煙補助薬(ニコチン等)、循環器官用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、塩酸マニジピン、塩酸ベニジピン、マレイン酸エナラプリル、塩酸デモカプリル、アラセプリル、塩酸イミダプリル、シラザプリル、リシノプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、アテノロール、フマル酸ビソプロロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸アロチノロール、塩酸セリプロロール、カルベジロール、塩酸カルテオロール、塩酸ベバントロール、バルサルタン、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタンカリウム、塩酸クロニジン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール、塩酸プロカインアミド、塩酸メキシチレン、ナドロール、ジソピラミド等)、抗悪性潰瘍剤(シクロフォスファミド、フルオロウラシル、デガフル、塩酸プロカルバジン、ラニムスチン、塩酸イリノテカン、フルリジン等)、抗脂血症剤(プラバスタチン、シンバスタチン、ベザフィブレート、プロブコール等)、血糖降下剤(グリベンクラミド、クロルプロパミド、トルブタミド、グリミジンナトリウム、グリブゾール、塩酸ブホルミン)、消化性潰瘍治療剤(プログルミド、塩酸セトラキサート、スピゾフロン、シメチジン、臭化グリコピロニウム)、利胆剤(ウルソデスオキシコール酸、オサルミド等)、消化管運動改善剤(ドンペリドン、シサプリド等)、肝臓疾患用剤(チオプロニン等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、抗ウイルス剤(アシクロビル等)、鎮暈剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、抗生剤(セファロリジン、セフジニル、セフポドキシムプロキセチル、セファクロール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、メチルエリスロマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリン、テトラサイクリン、ベンジルペニシリンカリウム、プロピシリンカリウム、クロキサシンナトリウム、アンピシリンナトリウム、塩酸バカンピシリン

、カルベニシリンナトリウム、クロラムフェニコール、等）、習慣性中毒用剤（シアナミド等）、食欲抑制剤（マジンドール等）、化学療法剤（イソニアシド、エチオナミド、ピラジナミド等）、血液凝固促進剤（塩酸チクロピジン、ワルファリンカリウム）、抗アルツハイマー剤（フィゾスチグミン、塩酸ドネペジル、タクリン、アレコリン、キサノメリン等）、セロトニン受容体拮抗制吐剤（塩酸オンダンセトロン、塩酸グラニセトロン、塩酸ラモセトロン、塩酸アザセトロン等）、痛風治療剤（コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン等）、麻薬系の鎮痛剤（クエン酸フェンタニル、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ、リン酸コデイン、塩酸コカイン、塩酸ペチジン等）が挙げられる。

[0030] これらの生理活性物質は単独で用いても2種類以上併用してもよく、薬学的に許容できる塩であれば、無機塩あるいは有機塩のいずれの形態の薬物も当然含まれる。また、生理活性物質はコーティング担体中に包含させるのが基本であるが、コーティング担体中には包含させずに、後から、マイクロニードル基板2に形成された貫通孔4を介して生理活性物質を供給することもできる。

[0031] コーティング担体としては、低分子コーティング担体と高分子コーティング担体が挙げられる。低分子コーティング担体としては、プロリン、トレハロース、スクロース、ラクトース、果糖、ガラクトース、マンノース、マルトース、ブドウ糖、マンニトール、イソプロパノール、プロパノール、ブタノール、プロピレングリコール、ソルビトール、グリセリン等がある。高分子コーティング担体としては、ポリエチレンオキサイド、ポリヒドロキシメチルセルロース、ポリヒドロキシプロピルセルロース、ポリヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリメチルセルロース、デキストラン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、プルラン、カルメロースナトリウム、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、デキストリン、アラビアゴム等がある。

[0032] また、生理活性物質のうち蛋白質またはペプチドと比較的相溶性（均一に

交わる性質)のある糖類のコーティング担体が好ましい。具体的には、トレハロース、スクロース、ラクトース、果糖、ガラクトース、マンノース、マルトース、ブドウ糖、マンニトール、ポリヒドロキシメチルセルロース、ポリヒドロキシプロピルセルロース、ポリヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリメチルセルロース、デキストラン、ポリエチレングリコール、プルラン、カルメロースナトリウム、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、デキストラン、アラビアゴム等が好ましく、更にポリヒドロキシプロピルセルロース、プルラン、アラビアゴムがより好ましい。特に、プルラン、スクロースが好ましい。別の例では、生理活性物質のうち蛋白質またはペプチドと相溶性(均一に交わる性質)のあるコーティング担体として、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセリン等がある。

[0033] コーティング剤中のコーティング担体の含量は0.1~70重量%であり、好ましくは0.1~60重量%であり、特に好ましくは0.1~30重量%である。コーティング担体には、液だれすることのないようにある程度の粘性が必要であり、具体的には100~100000cps程度の粘度が必要である。より好ましい粘度は、500~60000cpsである。粘度がこの範囲にあることにより、マイクロニードル3の材質に依存することなく、所望量のコーティング剤を一度に塗布することが可能となる。また、一般的に粘度が高くなればなるほど、コーティング剤の量が増える傾向にある。コーティング剤に混合される増粘剤については、溶媒の揮発性を極力抑える湿潤性や保湿性の高いプルランを選択することが好ましい。

[0034] この他、コーティング剤には、必要に応じて、炭酸プロピレン、クロタミトン、1-メントール、ハッカ油、リモネン、ジイソプロピルアジペート等や、薬効補助剤として、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メ

ントール、チモール、ハッカ油、ノニル酸ワニルアミド、トウガラシエキス等を溶解補助剤又は吸収促進剤として添加してもよい。

[0035] さらに、コーティング剤には、必要に応じて、安定化剤や抗酸化剤、乳化剤、界面活性剤、塩類等を添加してもよい。本発明において界面活性剤とは、非イオン性活性剤、イオン性活性剤（カチオン、アニオン、両性）のいずれでもよいが、安全性の面から医薬品基剤に通常用いられる非イオン性活性剤が望ましい。例えば、ショ糖脂肪酸エステルなどの糖アルコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

[0036] 他の既知の製剤補助物質は、それらがコーティングに必要な溶解性および粘度の特徴、並びに乾燥されたコーティングの物理的完全性に有害な影響を及ぼさない限り、コーティングに添加されてもよい。

[0037] 基板2および/またはマイクロニードル3をコーティングするのに使用される液体組成物は、生体適合性の担体、送達されるべき有益な生理活性物質、および場合によってはいずれかのコーティング補助物質を揮発性液体と混合することにより調製される。揮発性液体は、水、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、エタノール、イソプロピルアルコールおよびそれらの混合物とすることができる。これらの中で水が最も好ましい。液体のコーティング溶液もしくは懸濁液は、典型的には、0.1～65重量%の有益な薬剤濃度を有することができる、好ましくは1～40重量%、更に好ましくは10～30重量%の濃度である。コーティングは、固着化された状態が特に好ましい。界面活性剤は、双性イオン性、両性イオン性、カチオン性、アニオン性、または非イオン性でありうる。例えば、ツイーン20およびツイーン80、他のソルビタン誘導體、例えばラウリン酸ソルビタン、およびアルコキシル化されたアルコール類、例えばラウレスー4でありうる。例えば、

より多くの活性成分をコーティング担体に溶解させるために界面活性剤を加えることも有効である。

- [0038] マイクロニードルデバイス 1 を用いた投与方法としては、手押しによる直接投与や、アプリケータ等の補助器具によりマイクロニードルデバイス 1 を角質層に衝突させて投与する方法、補助器具を用いた上で手押しにより投与する方法などが挙げられるが、これらに限定されない。
- [0039] 補助器具がマイクロニードルデバイス 1 に与える衝突エネルギーや、マイクロニードルデバイス 1 への衝突の回数は、生理活性物質を投与しようとする皮膚の環境によって適宜変えなければならない場合がある。また、補助器具によりマイクロニードルデバイス 1 に複数回衝撃を与え、更にそのデバイス 1 を押圧することで、生理活性物質を投与する場合もある。
- [0040] 投与の際には、皮膚の投与箇所当てられた（接触した）マイクロニードルデバイス 1 に対して 2 回以上加重してもよい。言い換えれば、当該マイクロニードルデバイス 1 には荷重が少なくとも 2 回かかってもよい。例えば、マイクロニードルデバイス 1 を 2 回以上手押しすることで投与を行ってもよいし、マイクロニードルデバイス 1 に対して補助器具を 2 回以上作動させることで投与を行ってもよい。また、マイクロニードルデバイス 1 に対して複数回加重する際には、途中で加重方法を切り替えてもよい。例えば、まずマイクロニードルデバイス 1 に対して補助器具を 1 回作動させた後に、そのデバイス 1 を手押ししてもよい。複数回加重する際の回数は 2～4 回が好ましく、2～3 回がさらに好ましい。
- [0041] 補助器具を用いる場合には、当該器具からマイクロニードルデバイス 1 に  $0.05 \sim 0.7 \text{ J/cm}^2$  のエネルギーによる荷重がかかり、好ましくは  $0.1 \sim 0.5 \text{ J/cm}^2$ 、さらに好ましくは  $0.2 \sim 0.4 \text{ J/cm}^2$  のエネルギーによる荷重がかかる。ここで、エネルギーによる荷重とは、当該エネルギーにより補助器具の衝突部材がマイクロニードルデバイス 1 に衝突した際に発生する荷重のことである。エネルギーが  $0.05 \text{ J/cm}^2$  以下であると、前腕などの皮膚硬度が低い部位に投与する場合、すなわち柔軟な皮膚に



投与する場合にマイクロニードルの穿刺が不十分になる。一方、エネルギーが $0.7 \text{ J/cm}^2$ を超えると、皮膚への圧力が強すぎて投与の際の恐怖心を患者に与えてしまう傾向があり、好ましくない。

[0042] マイクロニードルデバイス1を押圧する場合には、当該デバイス1に対して $1.0 \sim 10 \text{ kg}$ の力をかけ、好ましくは $1.0 \sim 7 \text{ kg}$ 、さらに好ましくは $1.0 \sim 4 \text{ kg}$ の力をかける。押圧時間はそれほど長くはなく、数秒から長くても数分であり、場合によっては1秒未満の瞬間的な投与もあり得る。押圧時間は5分以内が好ましく、3分以内が更に好ましい。

[0043] 補助器具を用いた後にマイクロニードルデバイス1を押圧する方法としては、補助器具をそのデバイス1上に置いた状態でその補助器具及びデバイス1を固定することによりデバイス1に任意の負荷をかける方法や、医療従事者または患者自身が補助器具を外した後にデバイス1を指等で押圧する方法が考えられる。また、マイクロニードル基板2の厚みや支持体の硬度を調節することによって、マイクロニードルデバイス1の貼付時に内向き（皮膚側）に自動的に押圧負荷がかかるように当該デバイス1を設計することも考えられる。

[0044] 好ましい押圧方法として、粘着剤を有するテープが設けられたマイクロニードルデバイス1を皮膚に固定することで、当該デバイス1に所定の荷重をかけつつ（当該デバイス1の皮膚への当接を維持しつつ）生理活性物質を投与する方法が考えられる。例えば、支持体上に粘着剤が積層されて成るテープを用意し、当該テープの粘着剤層と基板2の背面とが向かい合うかたちで当該粘着剤層上にマイクロニードルデバイス1を載置してもよい。これにより、マイクロニードルデバイス1は粘着剤層の粘着力によりテープの所定の部分に固定され、当該デバイス1の皮膚への当接を維持することができる。

[0045] 支持体は、通常医療用の絆創膏や固定用テーピング剤、貼付剤に用いられるような支持体であればよい。具体的には、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、酢酸-塩化ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリエステル、ナイロン、セルロース

誘導体、ポリウレタンなどの合成樹脂のほか、織布（編み布も含む）、不織布などを支持体として用いることができる。

[0046] 粘着剤は、通常医療用の絆創膏や固定用テーピング剤、貼付剤に用いられるような粘着剤であれば特に限定されないが、ゴム系、アクリル系、シリコン系、あるいは水溶性の粘着基剤等が例として挙げられる。

[0047] ゴム系粘着剤のゴム成分としては、天然ゴム、スチレン・ブタジエンゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ポリイソプレン、ポリブテン、ポリイソブチレン、及びブチルゴムから選ばれた1種を単独で用いたもの、あるいは2種以上を併用するものが挙げられる。

[0048] アクリル系粘着基剤としては、医薬的に利用できるものであればどのようなものであってもよい。例えば、アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体溶液、アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン、アクリル樹脂アルカノールアミン液に含有するアクリル系高分子等の粘着剤などが挙げられる。

[0049] 水溶性粘着基剤としては、ゼラチン、ペクチン、アガロース、アルギン酸塩、キサンタンガム、デキストリン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、無水マレイン酸共重合体、ポリアクリル酸及びその塩又はそれらの架橋体等の天然高分子もしくはその変性物または合成高分子もしくはその架橋体等が挙げられる。

[0050] さらに、上記粘着剤に加え、公知の粘着剤に使用されている任意成分を配合することができる。この任意成分の例として、酸化防止剤（例えばジブチルヒドロキシルエン等）、軟化剤（例えば流動パラフィン、ひまし油、綿

実油、パーム油、ヤシ油、ラノリン等)、粘着付与剤(例えばロジン系樹脂、テルペン系樹脂、石油系樹脂、フェノール系樹脂等)、無機充てん剤(例えば酸化亜鉛、酸化アルミニウム、二酸化チタン、シリカゲル、酸化マグネシウム、酸化鉄、ステアリン酸亜鉛等)を挙げることができる。

[0051] マイクロニードルデバイス1は、通常、上記粘着剤層の略中央に載置され、皮膚に当接される。従って、テープ(支持体及び粘着剤層)はマイクロニードルデバイス1よりも広い面積でなければならない。通常、テープはマイクロニードルデバイス1と比べて4倍以上の面積を有することが好ましい。

[0052] 粘着剤層およびマイクロニードルデバイス1は、使用時まで、凸型の形状をもつライナーで覆われる。このライナーは、粘着剤層からの剥離を容易にするために、テープよりも広い面積を有することが好ましい。マイクロニードルデバイス1の使用時には、使用者はテープから突出した部分を指で把持してライナーを剥離する。

[0053] 投与対象の部位に関していうと、硬度12以下の柔らかい部位においては利用率が上がらないので、硬度12以上の部位への投与が好ましい。また、硬度40以上の硬い部位は、マイクロニードルの針の強度が耐えられないことがあるので、投与対象として好ましくない。なお、ここで述べている硬度はゴム硬度計により測定された値である。

## 実施例

[0054] 以下、実施例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はそれらに何ら限定されるものではない。例えば、下記実施例では所定の弾性エネルギーを発生するばね衝撃式アプリケータを補助器具として用いているが、アプリケータはばね衝撃式でなくてもよく、したがって、エネルギーは弾性エネルギーとは限らない。

[0055] (実施例1) 2回の衝撃投与を行った場合

マイクロニードルデバイスを用いて *in vitro* (ヒト皮膚) に対する投与を実施し、利用率を求めた。ここで、利用率とは、マイクロニードルデバイスに固着されたコーティング剤のうち、皮膚内に投与されたコーティ

ング剤の割合である。

[0056] マイクロニードルデバイスの材質はポリ乳酸であり、基板のサイズは11 mm×11 mmであり、その基板の上に設けられたマイクロニードルの本数は625本であった。各マイクロニードルの高さは500 μmであり、その先端の角度は20～25度であった。各マイクロニードルには色素を塗付し、そのコーティング範囲は、当該マイクロニードルの頂点を含む高さ150 μmの範囲とした（すなわち、図3（c）における範囲H=150 μm）。マイクロニードルデバイスに塗付した色素の総量は約23.6 μgで、コーティング担体であるプルランの総量は約58.9 μgであった。

[0057] 投与の際には、0.2又は0.3 J/cm<sup>2</sup>の弾性エネルギーによりマイクロニードルデバイスの背面に衝撃を与えることが可能な、ばね衝撃式アプリケーションータを用いた。なお、ばね衝撃式アプリケーションータの弾性エネルギーは下記式（1）で算出できる。

$$1/2 k (x_1^2 - x_0^2) \times 1/S \quad \dots (1)$$

ここで、kはばね定数、 $x_1$ はばねが縮んだ時の振幅、 $x_0$ は衝突時のばねの振幅、Sはマイクロニードルデバイスの基板の底面積である。0.2 J/cm<sup>2</sup>の弾性エネルギーを生み出すためのばね定数は0.211 N/mmであり、0.3 J/cm<sup>2</sup>の弾性エネルギーを生み出すためのばね定数は0.569 N/mmであった。

[0058] 同じ投与位置においてそのアプリケーションータによりマイクロニードルデバイスに1又は2回衝撃を与えることで、投与を行った。投与後、利用率を求めるために、マイクロニードルを穿刺した後に表皮上に残った色素をPBSバッファにて拭き取り、更に乾拭きを行うことで当該色素を抽出した。また、剥離後のマイクロニードルをPBSバッファに浸すことで色素を抽出した。そして、表皮上に残った色素、及びマイクロニードルに残った色素の量を総残存量とし、その量を初期の塗付量で割ることで利用率を求めた。

[0059] このようにして求めた利用率を図4のグラフに示す。図4にあるように、1回衝撃を与えただけの場合の利用率は、0.2 J/cm<sup>2</sup>の弾性エネルギー

では50%、 $0.3 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーでは75%であった。一方、 $0.2 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーで2回衝撃を与えた場合の利用率は65%であった。また、 $0.3 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーで1回目の衝撃を与えた後に $0.2 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーで2回目の衝撃を与えた場合の利用率は82%であった。したがって、マイクロニードルデバイスに繰り返し衝撃を与えること（繰り返し荷重をかけること）が効果的であると言える。

[0060] （実施例2）1回の衝撃投与後に押圧した場合

実施例1と同様のマイクロニードルデバイスを用いて *in vivo*（ラット）に対する投与を実施し、利用率を求めた。ここでは、各マイクロニードルに14C-OVAを塗付し、そのコーティング範囲は、当該マイクロニードルの頂点を含む高さ $200 \mu\text{m}$ の範囲とした（すなわち、図3（c）における範囲 $H=200 \mu\text{m}$ ）。マイクロニードルデバイスに塗付した14C-OVAの総量は約 $100 \mu\text{g}$ で、コーティング担体であるプルランの総量も約 $100 \mu\text{g}$ であった。

[0061] 投与の際には、 $0.4 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーによりマイクロニードルデバイスの背面に衝撃を与えることが可能なばね衝撃式アプリケータを用いた。なお、ばね衝撃式アプリケータの弾性エネルギーは上記式（1）で求まる。 $0.4 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーを生み出すためのばね定数は $0.569 \text{ N/mm}$ であった。利用率を求めるために、ガイガーミュラー（GM）管にて放射線をカウントし、予め作成しておいた検量線に計測結果を当てはめることで、初期の塗付量と、穿刺後に剥離したマイクロニードルデバイス上の残存量とを求めた。そして、その残存量を初期の塗布量で割ることで利用率を求めた。

[0062] このようにして求めた利用率を図5のグラフに示す。図5にあるように、 $0.4 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーで1回衝撃を与えただけの場合の利用率は38%であった。これに対して、 $0.4 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーで1回衝撃を与えた後に $1 \text{ kg/patch}$ の負荷で1分間押圧した場合の利用率は42%であった。更に、 $0.4 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーで1回衝撃を与え

た後に  $3 \text{ kg} / \text{patch}$  の負荷で 1 分間押圧した場合の利用率は 58% であった。これらの結果から、ばね衝撃式アプリケータを用いた後に押圧による負荷をマイクロニードルデバイスに掛けることにより、薬物の利用率が上昇することが明らかとなった。また、利用率上昇の効果は押圧の強度に依存することが分かった。

[0063] (実施例 3) 2 回の衝撃投与と、1 回の衝撃投与及び押圧との比較

実施例 1 と同様のマイクロニードルデバイスを用いて *in vitro* (ヒト皮膚) に対する投与を実施し、利用率を求めた。ここでは、各マイクロニードルに色素を塗付し、そのコーティング範囲は、当該マイクロニードルの頂点を含む高さ  $200 \mu\text{m}$  の範囲とした (すなわち、図 3 (c) における範囲  $H = 200 \mu\text{m}$ )。マイクロニードルに塗付した色素の総量は約  $72.1 \mu\text{g}$  であり、コーティング担体であるプルランの総量は約  $180.2 \mu\text{g}$  であった。投与の際には、 $0.2$ 、 $0.4$ 、又は  $0.7 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーによりマイクロニードルデバイスの背面に衝撃を与えることが可能なばね衝撃式アプリケータを用いた。なお、ばね衝撃式アプリケータの弾性エネルギーは上記式 (1) で求まる。 $0.2 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーを生み出すためのばね定数は  $0.211 \text{ N} / \text{mm}$  であり、 $0.4 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーを生み出すためのばね定数は  $0.569 \text{ N} / \text{mm}$  であり、 $0.7 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーを生み出すためのばね定数は  $0.549 \text{ N} / \text{mm}$  であった。利用率の求め方は実施例 1 の場合と同じである。

[0064] 本実施例で得られた利用率を図 6 のグラフに示す。図 6 にあるように、 $0.7 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーで 1 回衝撃を与えただけの場合の利用率は 50% であり、 $0.4 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーで 1 回衝撃を与えただけの場合の利用率は 25% であった。これらの結果は、コーティング範囲  $H = 150 \mu\text{m}$  とした実施例 1 の結果と比べて低い値を示しているといえる。一方、 $0.4 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーで 1 回目の衝撃を与えた後に  $0.2 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーで 2 回目の衝撃を与えた場合の利用率は 56% であった。また、 $0.4 \text{ J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーで 1 回衝撃を与えた後に  $3 \text{ kg} /$

patchの負荷で1分間押圧した場合の利用率は57%であった。この結果から、 $0.7 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーで1回衝撃を与えただけの場合よりも、それより弱い衝撃を2回行った場合、又は弱い衝撃1回と押圧負荷とを組み合わせた場合の方が、薬物の利用率の上昇が期待できるといえる。

[0065] 実施例3と実施例1とを比較すると、上記コーティング範囲が $200 \mu\text{m}$ の場合よりも $150 \mu\text{m}$ の方が高い利用率を示している。

[0066] (実施例4) ヒト皮膚へのマイクロニードルデバイス投与におけるマイクロニードルのコーティングの範囲及びアプリケーションエネルギーの検討

L-ポリ乳酸製マイクロニードルデバイスを用いて *in vitro* (ヒト皮膚: 硬度13、18、23、32) に対する投与を実施し、利用率を求めた。各マイクロニードルの高さは $500 \mu\text{m}$ であり、その形状は略四角錐であり、その先端の角度は $20 \sim 25$ 度であった。マイクロニードルの密度は $625 \text{ 本/cm}^2$ であり、基板の面積は $1 \text{ cm}^2$ であった。

[0067] マイクロニードルデバイス上の各マイクロニードルには色素を含有させたプルランを塗布した。そのコーティング範囲(図3(c)における範囲H)は、マイクロニードルの頂点を含む高さ116、149、175、208、230又は $290 \mu\text{m}$ の範囲とした。マイクロニードルデバイスに塗布した色素の総量は、塗布範囲が $116 \mu\text{m}$ の場合は $0.70 \mu\text{g}$ 、 $149 \mu\text{m}$ の場合には $1.11 \mu\text{g}$ 、 $175 \mu\text{m}$ の場合には $1.55 \mu\text{g}$ 、 $208 \mu\text{m}$ の場合には $2.03 \mu\text{g}$ 、 $230 \mu\text{m}$ の場合には $2.69 \mu\text{g}$ 、 $290 \mu\text{m}$ の場合には $4.37 \mu\text{g}$ であった。

[0068] 投与の際には、マイクロニードルデバイスを投与部位にテープで固定し、 $0.2 \sim 0.7 \text{ J/cm}^2$ の弾性エネルギーにより当該デバイスの背面に衝撃を与えることが可能な衝撃式アプリケーションエネルギーを用いた。投与後、利用率を求めするために、剥離後のマイクロニードルデバイスをPBSバッファに浸すことで色素を抽出し、これを残存量とした。そして、その残存量を初期の塗布量で割ることで利用率を求めた。

[0069] このようにして求めた利用率を表1~4に示す。これらの表における太枠

内の部分は、利用率が80%以上であったことを示している。

[表1]

ヒト皮膚硬度 18

利用率(%)		アプリケーションエネルギー					
		0.1J/cm <sup>2</sup>	0.2J/cm <sup>2</sup>	0.3J/cm <sup>2</sup>	0.4J/cm <sup>2</sup>	0.5J/cm <sup>2</sup>	0.7J/cm <sup>2</sup>
塗布高さ	116μm	63.6%	85.5%	92.6%	96.9%		
	149μm		70.5%	83.8%	86.9%	89.8%	
	175μm			59.8%	72.3%	77.1%	83.9%
	208μm					65.5%	74.2%
	230μm						55.1%
	290μm						26.8%

[表2]

アプリケーションエネルギー：0.2J/cm<sup>2</sup>

利用率(%)		ヒト皮膚硬度		
		13	18	23
塗布高さ	116μm	70.6%	85.5%	94.0%
	149μm	68.2%	70.5%	83.7%
	175μm			71.6%
	208μm			
	230μm			
	290μm			

[表3]

アプリケーションエネルギー：0.4J/cm<sup>2</sup>

利用率(%)		ヒト皮膚硬度			
		13	18	23	32
塗布高さ	116μm	86.7%	96.9%		
	149μm	80.9%	86.9%		
	175μm	59.1%	70.7%	84.9%	
	208μm		54.4%	80.1%	94.0%
	230μm			65.6%	85.2%
	290μm			44.4%	68.8%



[表4]

アプリケーションエネルギー：0.7J/cm<sup>2</sup>

利用率(%)		ヒト皮膚硬度		
		13	18	23
塗布高さ	116 $\mu$ m	95.9%		
	149 $\mu$ m	86.2%		
	175 $\mu$ m	73.8%	83.9%	
	208 $\mu$ m	54.5%	74.2%	84.4%
	230 $\mu$ m		55.1%	74.7%
	290 $\mu$ m		26.8%	58.7%

[0070] 表1～4より、コーティングの範囲が小さいほど利用率が上がる傾向にあることがわかった。また、本発明に係るマイクロニードルデバイスを用いることで、様々なヒト皮膚硬度において80%以上の利用率で生理活性物質を投与できることが判明した。

[0071] 具体的には、アプリケーションエネルギーが0.2J/cm<sup>2</sup>以上であると80%以上の利用率で生理活性物質を投与できることがわかった。ただし、アプリケーションエネルギーが0.7J/cm<sup>2</sup>を超えると、上述したように、皮膚への圧力が強すぎてしまう。コーティング範囲（塗布高さ）については、その値が230  $\mu$ m以下であると80%以上の利用率で生理活性物質を投与できることがわかった。ただし、コーティング範囲が100  $\mu$ m未満であると、生理活性物質の塗布量自体が減ってしまうので、投与できる生理活性物質の種類が限定されてしまう。

[0072] したがって、皮膚硬度に応じて、コーティング範囲を100～230  $\mu$ mの間で調整すると共にアプリケーションエネルギーを0.2～0.7J/cm<sup>2</sup>の範囲で調整することで、80%以上という高い利用率で生理活性物質を投与できることがわかる。

[0073] (実施例5) 皮膚硬度及び利用率の検討

レーポリ乳酸製マイクロニードルデバイスを用いて、*in vitro*（ヒト皮膚、イヌ皮膚、ラット皮膚）及び*in vivo*（イヌ、ラット、モルモット、ウサギ）に対する投与を実施し、利用率を求めた。各マイクロニードルの高さは500  $\mu$ mであり、その形状は略四角錐であり、その先端の

平坦部の面積は約  $100 \mu\text{m}^2$  であった。マイクロニードルの密度は  $625 \text{本} / \text{cm}^2$  であり、基板の面積は  $1 \text{cm}^2$  であった。

- [0074] マイクロニードルデバイス上の各マイクロニードルには分子量約  $3000$  のモデルペプチドを塗布した。そのコーティング範囲（図3（c）における範囲H）は、マイクロニードルの頂点を含む高さ  $100 \mu\text{m}$  の範囲とした。マイクロニードルデバイスに塗布したペプチドの総量は  $82 \mu\text{g}$  であった。
- [0075] 投与の際には、 $0.4 \text{J} / \text{cm}^2$  の弾性エネルギーによりマイクロニードルデバイスの背面に衝撃を与えることが可能な衝撃式アプリケータを用いた。投与後、利用率を求めるために、マイクロニードルを穿刺した後に表皮上に残ったペプチドを  $1\%$  塩化ベンザルコニウム水溶液にて拭き取り、更に乾拭きを行うことで当該ペプチドを抽出した。また、剥離後のマイクロニードルデバイスを  $1\%$  塩化ベンザルコニウム水溶液に浸すことでペプチドを抽出した。そして、表皮上に残ったペプチド、及びマイクロニードルに残ったペプチドの量を総残存量として、その量を初期の塗布量で割ることで利用率を求めた。*in vitro* 及び *in vivo* における各皮膚の硬度は、各皮膚上にゴム硬度計（アズワン株式会社製：WR-204A）を押し当てることで測定した。
- [0076] このようにして求めた利用率を図7及び表5に示す。皮膚の硬度が約  $10 \sim 30$  の範囲では硬度  $x$  と利用率  $y$  との間に相関関係（図7における一次関数  $y = 0.5593x + 73.197$  で示される関係）が見られ、皮膚の硬度が高いほど利用率が上がる傾向にあった。また、 $80\%$  以上の利用率を確保するためには皮膚硬度が  $12$  以上でなければならないことが判明した。

[表5]

	ゲルシート	硬度	利用率 (%)
イヌ	-	12	80.7
イヌ皮膚	5	15	81.2
ラット	5	17.5	82.2
ラット皮膚	5	15.5	80.5
モルモット	30	18.7	82.3
ウサギ	15	25.7	88.2
ヒト皮膚	5	16.3	84.8

[0077] (実施例6) ヒトの各部位における皮膚硬度

ヒトの各部位（前腕内側、前腕外側、上腕、膝上、脛脛、腹部）における皮膚の硬度を、各皮膚上にゴム硬度計（アズワン株式会社製：WR-204A）を押し当てることで測定した。被験者数nはいずれの場合も4とした。

[表6]

被験者 (n=4)	平均	標準偏差
前腕（内側）	14.1	1.3
前腕（外側）	21.3	3.6
上腕	23.6	4.1
腿	18.8	3.2
脛脛	17.7	2.3
腹部	10.0	2.6

### 産業上の利用可能性

[0078] 本発明により、薬剤（生理活性物質）を効率よく投与することができるので、産業上の利用可能性がある。

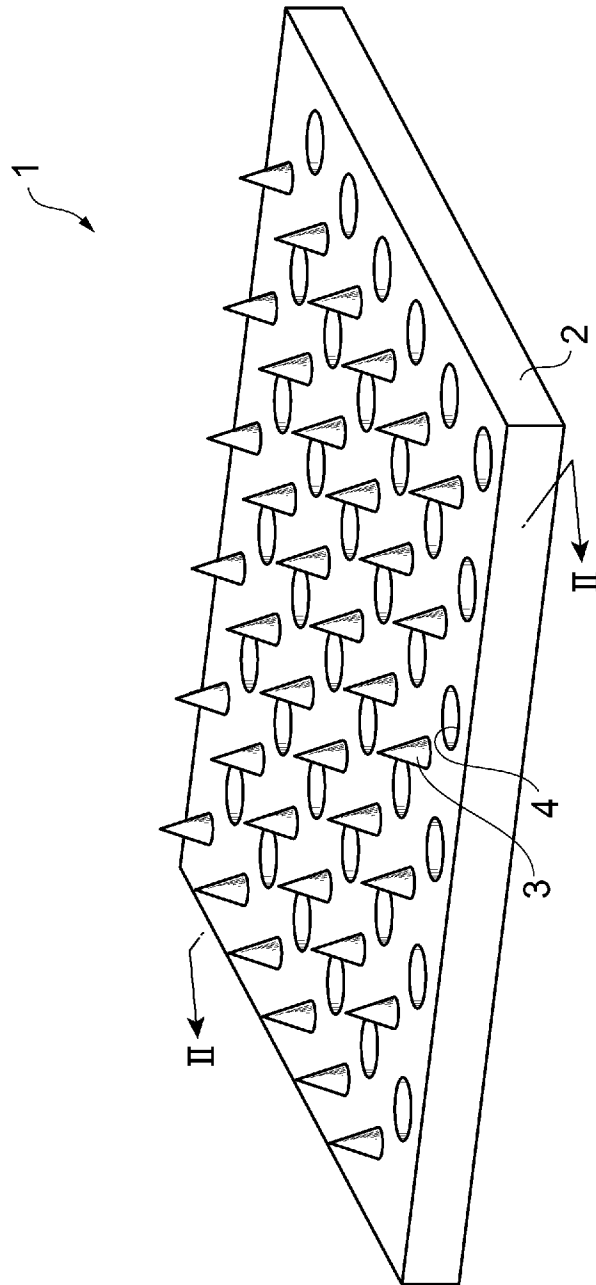
### 符号の説明

[0079] 1…マイクロニードルデバイス、2…マイクロニードル基板、3…マイクロニードル、4…貫通孔、5…コーティング、H…マイクロニードルの頂点を含むコーティング範囲。

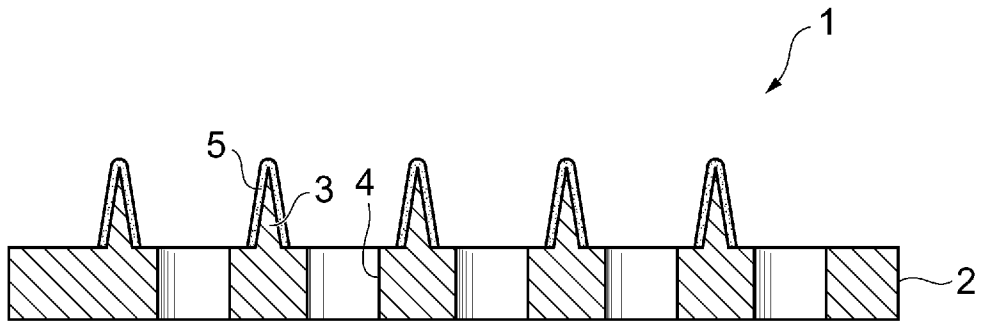
## 請求の範囲

- [請求項1]       基板と、前記基板に設けられたマイクロニードルとを備えるマイクロニードルデバイスであって、
- 前記マイクロニードルの少なくとも一部には、生理活性物質を含むコーティング剤がコーティングされており、
- 前記コーティング剤のコーティング範囲が、前記マイクロニードルの頂点を含む高さ100～230 $\mu$ mの範囲であり、
- 皮膚に接触した前記マイクロニードルデバイスに、0.2～0.7 J/cm<sup>2</sup>のエネルギーによる荷重がかかる、
- ことを特徴とするマイクロニードルデバイス。
- [請求項2]       前記皮膚に接触した前記マイクロニードルデバイスに1.0～10 kgの力の荷重がかかる、
- 請求項1に記載のマイクロニードルデバイス。
- [請求項3]       前記皮膚に接触した前記マイクロニードルデバイスに少なくとも2回の荷重がかかる、
- 請求項1又は2に記載のマイクロニードルデバイス。

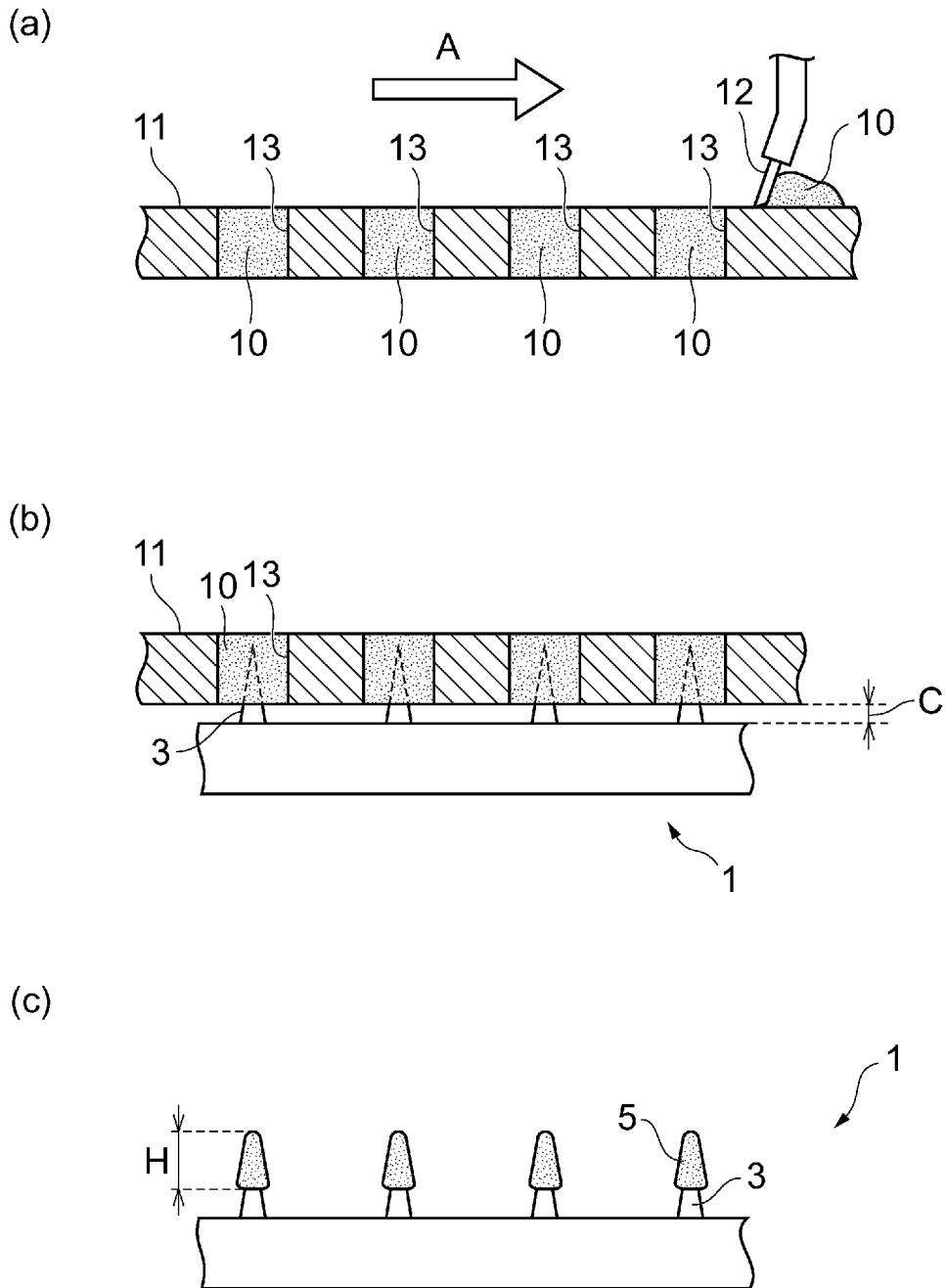
[図1]



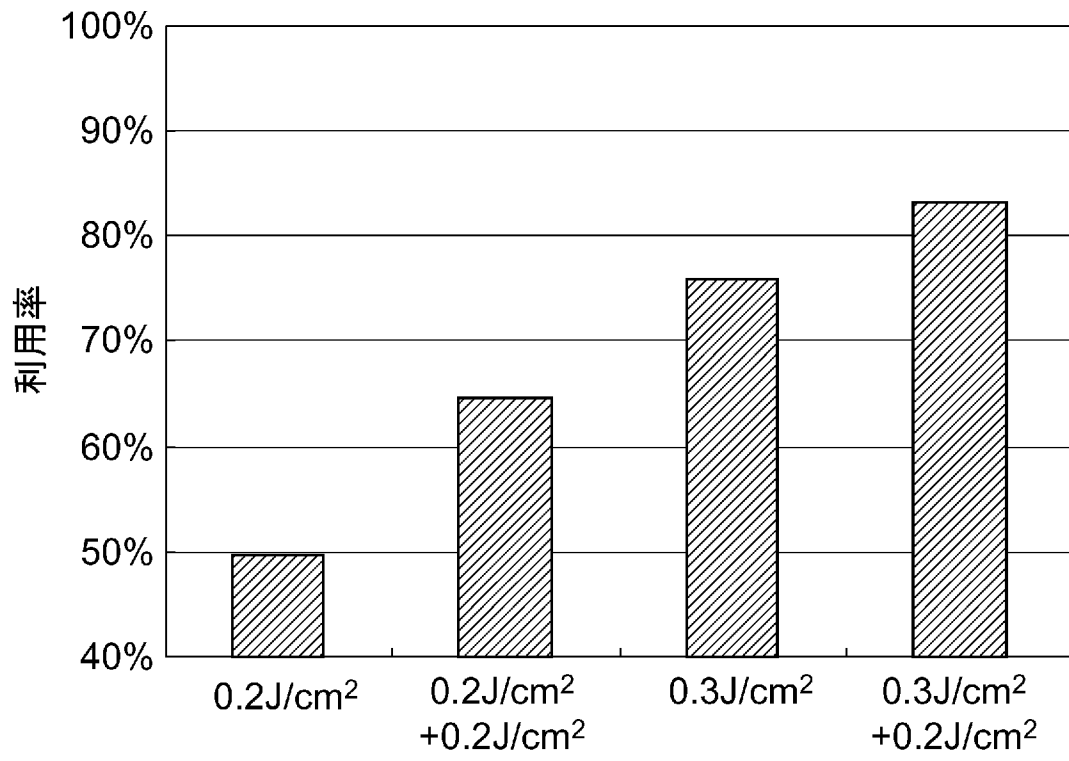
[図2]



[図3]

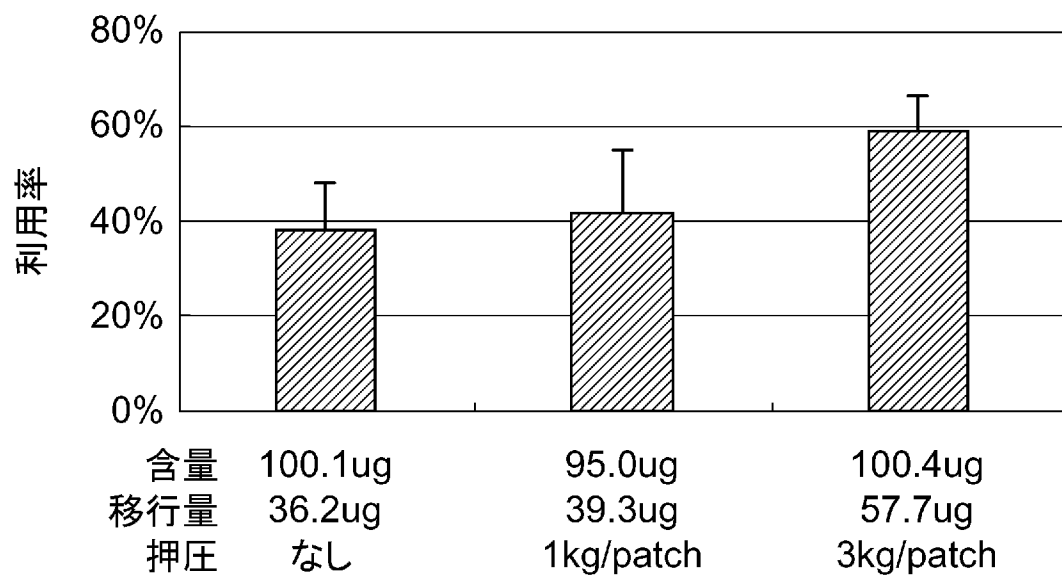


[図4]

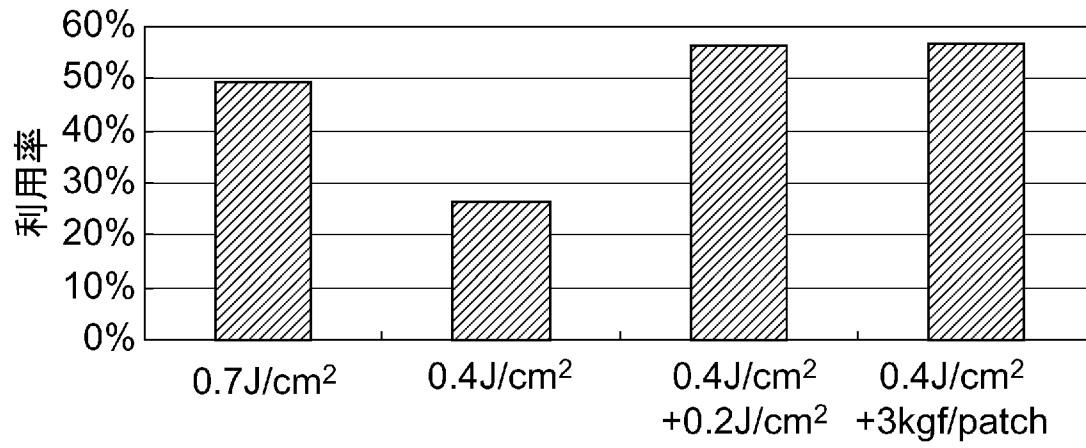




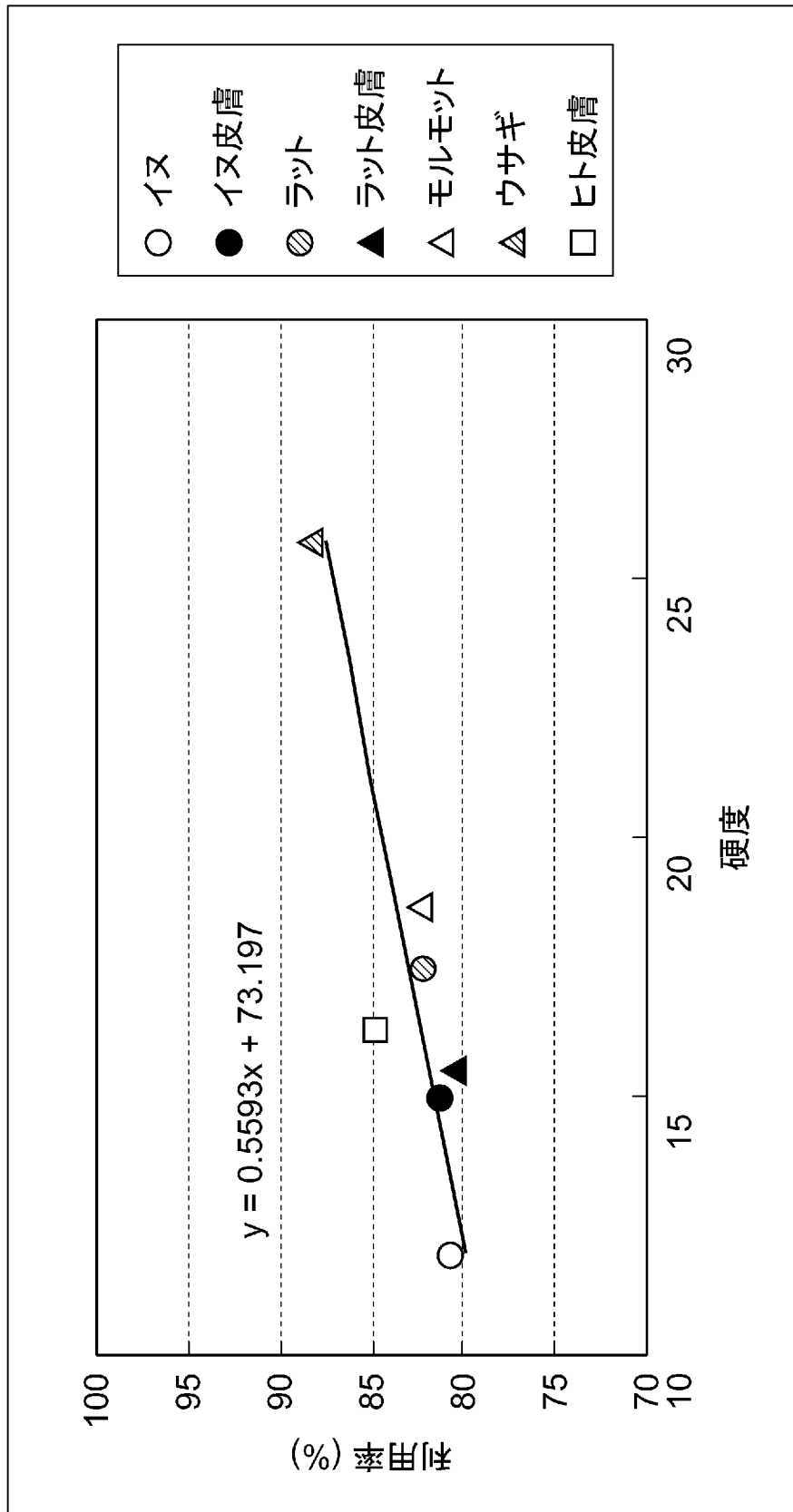
[図5]



[図6]



[図7]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2011/054159

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61M37/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/051147 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 23 April 2009 (23.04.2009), paragraphs [0014] to [0018]; fig. 1 to 2 & US 2010/0221314 A1	1-3
Y	JP 2004-510535 A (Alza Corp.), 08 April 2004 (08.04.2004), paragraphs [0025] to [0030] & US 2002/0123675 A1 & WO 2002/030301 A1	1-3
Y	WO 2008/091602 A2 (CORIUM INTERNATIONAL, INC.), 31 July 2008 (31.07.2008), claims 1, 10, 20 to 22, 33, 35 & JP 2010-516337 A & US 2008/0183144 A1	2-3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 March, 2011 (17.03.11)

Date of mailing of the international search report  
29 March, 2011 (29.03.11)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61M37/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61M37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2009/051147 A1 (久光製薬株式会社) 2009.04.23, [0014]-[0018], 図 1-2 & US 2010/0221314 A1	1-3
Y	JP 2004-510535 A (アルザ・コーポレーション) 2004.04.08, 【0025】 - 【0030】 & US 2002/0123675 A1 & WO 2002/030301 A1	1-3
Y	WO 2008/091602 A2 (CORIUM INTERNATIONAL, INC.) 2008.07.31, 請 求項 1, 10, 20-22, 33, 35 & JP 2010-516337 A & US 2008/0183144 A1	2-3

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.03.2011

国際調査報告の発送日

29.03.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

平瀬 知明

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

3E

9237