(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
2016 年 12 月 8 日(08.12.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/195119 A1

(51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/067464

(22) 国際出願日: 2016 年 6 月 6 日(06.06.2016)

(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 2015-115266 2015 年 6 月 5 日(05.06.2015) JP
特願 2016-055428 2016 年 3 月 18 日(18.03.2016) JP

(71) 出願人: 国立大学法人東北大学(TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目１番１号 Miyagi (JP).

(72) 発明者: 西澤　松彦(NISHIZAWA, Matsuhiko); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目１番１号　国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 甲斐洋行(KAI, Hiroyuki); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目１番１号　国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP).

(74) 代理人: 杉村　憲司(SUGIMURA, Kenji); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目２番１号　霞が関コモンゲート西館３６階 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, BN, 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, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

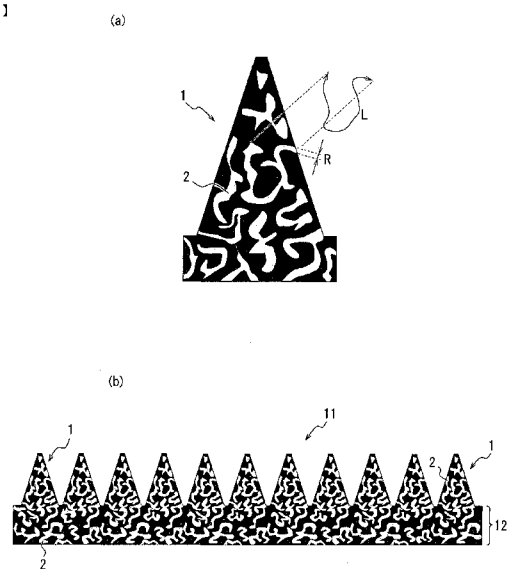
添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: MICRONEEDLE, MICROARRAY, AND METHODS FOR MANUFACTURING SAME

(54) 発明の名称 : マイクロニードル及びマイクロアレイ並びにその製造方法

【図1】



(57) **Abstract**: Provided are microneedles characterized in being provided with internal channels extending reticulately, a microarray characterized in having a base on which the microneedles are erected, and methods for manufacturing the microneedles and the microarray.

(57) 要約: 内部に網目状に延びる流路を備えることを特徴とする、マイクロニードル、及び該マイクロニードルを基材に立設させてなることを特徴とする、マイクロアレイ、並びに、該マイクロニードル及び該マイクロニードルの製造方法。

WO 2016/195119 A1

明　細　書

発明の名称 ：

マイクロニードル及びマイクロアレイ並びにその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、連続したポーラス構造（マイクロチャネル構造）を有するマイクロニードル、及びマイクロアレイ、並びにその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 刺入時に被験者が痛みを感じない低侵襲のマイクロニードル及びマイクロアレイは、皮下組織液等の体液の採取（サンプリング）、体液中の成分の濃度の計測による生体情報のセンシング、薬剤の経皮投与等に有用であり、投薬の分野では既に実用化が進んでいる。

[0003] 最も一般的な既存のマイクロニードルは樹脂製の中実体であり、ときにマイクロニードルを並べてマイクロアレイとして用いられる。中実体のマイクロニードルは、例えば、その表面に薬剤を塗布しておき、ニードルを皮膚に刺入することによって、薬剤の皮下投与に用いることができる。

[0004] 一方で、マイクロニードルにより、薬剤液の注入や、組織液のサンプリングや計測を行うため、マイクロニードルに通液性が求められることもある。

この必要に応えるため、金属や酸化物の微細加工を用いて、注射針が備える直線状の空隙からなる中空構造を有するマイクロニードルを作製する技術（特許文献１参照）や、発泡剤である$NaHCO_3$を用いてハイドロゲルを含むマイクロニードルを調製することによって、多数の球状の空隙からなる中空構造を有するマイクロニードルを作製する技術（非特許文献１参照）が開発されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開２００５－０２１６７７号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：T. R. R. Singh, et al., Journal of Applied Polymer Science, 2012, 125, 2680-2694.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、特許文献１の技術においては刺入時に流路となる中空構造が詰まるという問題が発生する等、従来の中空構造を備えるマイクロニードルでは、吸水速度が十分ではなく、体液の採取や生体情報のセンシングといった分野において、応用範囲が狭められるおそれがあった。

[0008] そこで、本発明は、吸水速度に優れたマイクロニードル及びそれを含むマイクロアレイ並びにそれら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

[0009] 本発明の要旨は以下の通りである。

本発明のマイクロニードルは、内部に網目状に延びる流路を備えることを特徴とする。

ここで、本発明のマイクロニードルでは、前記流路の径Ｒが５０ｎｍ超３０μｍ以下であることが好ましい。また、本発明のマイクロニードルでは、前記流路の延在長さＬの前記流路の径Ｒに対する割合（Ｌ／Ｒ）が２以上であることが好ましい。更に、前記ハイドロゲルの空隙率が５～５０％であることが好ましい。

[0010] 本発明のマイクロニードルは、ハイドロゲル材料、キセロゲル、ハイドロゲルからなる群から選択される少なくとも１つを含んでよい。

本発明のマイクロニードルは、特に、ハイドロゲルを含んでよい。

また、前記ハイドロゲルの引張破断応力が１０ｋＰａ～５０ＭＰａであることが好ましい。更に、前記ハイドロゲルの含水率が３０～９９．９質量％であることが好ましい。

このとき、前記ハイドロゲルが、ポリ（メチルビニルエーテルーａｌｔーマレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの架橋体を含むことが好ましく、前記ポリ（メチルビニルエーテルーａｌｔーマレイン酸無水物）と前

記ポリエチレングリコールとの質量比が１００：１～１：１００であることが好ましい。

[0011] 本発明のマイクロアレイは、上記いずれかのマイクロニードルを基材に立設させてなることを特徴とする。

[0012] 本発明のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法では、水相と、油相と、前記水相及び前記油相が両連続相を形成する中間相とを含む三相系溶液の前記中間層において、ハイドロゲルのマイクロニードル材料及び／又は前記マイクロアレイ材料を調製することを特徴とする。

ここで、前記三相系溶液を水、ブタノール、トルエンを含む溶液とし、前記ハイドロゲル材料をポリアクリルアミドとすることが好ましい。

[0013] 本発明のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法は、中実体とハイドロゲル材料とを含む混合物を調製する混合物調製工程と、前記混合物から前記中実体を除去する中実体除去工程とを含む。

[0014] ここで、マイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法では、前記中実体をファイバーとしてよい。

このとき、前記混合物調製工程において、非水溶性樹脂からなるファイバーにハイドロゲル材料の水溶液を加えることによって、ファイバー含有ハイドロゲルを調製し、前記中実体除去工程において、前記ファイバー含有ハイドロゲルに有機溶媒を加えて、前記ファイバーを溶出することが好ましい。

そして、前記非水溶性樹脂をポリスチレンとし、前記ハイドロゲル材料をポリ（メチルビニルエーテルーａｌｔーマレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの架橋体とし、前記有機溶媒をトルエンとすることが好ましい。

[0015] またここで、マイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法では、前記中実体を多孔体としてよい。

このとき、前記多孔体をキトサンの凍結乾燥物とすることが好ましい。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、吸水速度に優れたマイクロニードル及びそれを含むマイ

クロアレイ並びにそれらの製造方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]本発明の第一実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルの断面図を示し、（ｂ）に、マイクロアレイの断面図を示す。

[図2]本発明の第二実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルの断面図を示し、（ｂ）に、マイクロアレイの断面図を示す。

[図3]本発明の実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイの寸法を示す説明図を示す。（ａ）に、マイクロニードルの寸法を示す説明図を示し、（ｂ）に、マイクロアレイの寸法を示す説明図を示す。

[図4]本発明の第一実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す説明図を示す。

[図5]本発明の第二実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す説明図を示す。

[図6]本発明の第二実施形態の好適例のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す説明図を示す。

[図7]本発明の第二実施形態の更なる好適例のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す説明図を示す。

[図8]マイクロチャネル構造を有するハイドロゲルシートの吸水速度評価の結果を表すグラフを示す。グラフ中、横軸に時間（分）を示し、縦軸に膨潤率（重量％）を示す。

[図9]本発明の実施例のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法に用いた鋳型の製造方法の概略を示す。

[図10]本発明の実施例１のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示し、（ｂ）に、マイクロアレイを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示す。

[図11]本発明の実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す。（ａ）に、ポリスチレンファイバーを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示し、（ｂ）に、鋳型内にポリスチレンファイバーを堆積させたときの様子を電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示す。

[図12]本発明の実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示し（左に外観図、右に拡大図を示す）、（ｂ）に、マイクロアレイを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示す（全体に頂面図を示し、右下に側面図を示す）。

[図13]本発明の実施例１及び実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイの吸水速度の評価方法の概略を示す。（ａ）に、吸水速度を評価するためのキットの分解及び組立の様子を示し、（ｂ）に、（ａ）に示すキットをアガロースゲルに適用したときの様子を、（ａ）の線Ａ－Ａに沿う面に相当する面よる断面図で示す。

[図14]本発明の実施例１のマイクロニードルをアガロースゲルに刺入したときの、刺入後０分後、１０分後における発汗チェッカーの様子を撮影したときの写真を示す。

[図15]本発明の実施例２のマイクロニードルをアガロースゲルに刺入したときの、刺入後０時間、１．５時間、３時間、１２時間における発汗チェッカーの様子を撮影したときの写真を示す（左にコントロールの場合、右に実施例２の場合を示す）。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、図面を参照して、本発明のマイクロニードル、及び本発明のマイクロアレイ、並びに本発明のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の実施形態について詳細に例示説明する。

[0019] （マイクロニードル及びマイクロアレイ）

本発明の実施形態のマイクロニードル１（以下、「マイクロニードル１」ともいう。）は、内部に網目状に延びる流路２を備えることを特徴とする。

図１に、本発明の第一実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルの断面図を示し、（ｂ）に、マイクロアレイの断面図を示す。

また、図２に、本発明の第二実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルの断面図を示し、（ｂ）に、マイクロアレイの断面図を示す。

[0020] 図１に示す本発明の第一実施形態のマイクロニードル１では、流路２の断面形状が流路２の延在方向に関する位置によって異なり、また、流路２の断面積が流路２の延在方向に亘って不定である、より具体的には、流路２の断面積が不規則に漸増及び漸減を繰り返している。

一方、図２に示す本発明の第二実施形態のマイクロニードル１では、流路２の断面形状が流路２の延在方向に亘って同じであり、また、流路２の断面積が流路２の延在方向に亘って一定である。

いずれのマイクロニードル１も、図１及び図２に示す通り、内部に網目状に延びる流路２を備えている。

[0021] 本発明の実施形態のマイクロニードル１を皮膚（図示せず）に刺入した際には、皮下組織液とマイクロニードル１に設けられた網目状に延びる流路２との間では、毛細管現象が生じ、皮下組織液をマイクロニードル１の流路２を通じて高速で吸い上げることが可能となる。そのため、マイクロニードル１は、優れた吸水速度を備える。

この作用効果により、例えば、皮下組織液等の体液の採取（サンプリング）や、体液中の成分の濃度の計測による生体情報のセンシングを、高速で（例えば、実用上好適な約１０分以下で）効率的に行うことが可能となる。

[0022] また、本発明の実施形態のマイクロニードル１によれば、薬剤溶液をマイクロニードル１の流路２を通じて迅速に皮下に投与することも可能となる。

[0023] ここで、図１（ａ）及び図２（ａ）に示すように、マイクロニードル１では、流路２の径Ｒが、前述の毛細管現象による効果を十分に得る観点から、好適には３０μｍ以下であり、更に好適には１０μｍ以下であり、特に好適

には５μｍ以下であり、また、好適には５０ｎｍ超であり、更に好適には１００ｎｍ以上であり、より好適には５００ｎｍ以上であり、特に好適には１μｍ以上である。

なお、流路２の径Ｒとは、マイクロニードル１の内部に設けられた全ての流路２についてそれらの延在長さに亘って径（最大径）を測定した場合における径の平均値を指す。

[0024] また、マイクロニードル１では、流路２の延在長さＬが、１０～１０００μｍであってよく、前述の毛細管現象による効果を十分に得る観点から、１００～１０００μｍであることが好ましく、更に製造の簡便性の観点から、１００～３００μｍであることが更に好ましい。

なお、流路２の延在長さＬとは、マイクロニードル１の内部に設けられた全ての流路２についてそれらの延在長さを測定した場合における延在長さの平均値を指す。

[0025] 更に、マイクロニードル１では、流路２の延在長さＬの流路２の径Ｒに対する割合（Ｌ／Ｒ）が、マイクロニードル１の内部に流路２をより連続的に設けて、マイクロニードル１の吸水速度を更に高める観点から、好適には２以上であり、更に好適には１０以上であり、特に好適には１００以上であり、最も好適には１０００以上である。

[0026] 本発明の実施形態のマイクロニードル１は、その内部を貫通する流路２を少なくとも１つ備えることが好ましい。貫通していない流路２では、流路２内の圧力が高まり、皮下組織液の流路２への導入が遅くなるのに対して、貫通する流路２では、皮下組織液が毛細管現象により流路２に導入される際に、流路２内の圧力の高まりが抑制され、皮下組織液の流路２への導入が速くなる。

[0027] また、マイクロニードル１の空隙率は、吸水速度を更に高めつつ、機械的強度を十分に得る観点から、５～５０％であることが好ましく、１０～３０％であることが更に好ましい。

[0028] 本発明の実施形態のマイクロニードル１の三次元形状について言えば、マ

イクロニードル１は、図１及び図２に示すように、円錐台形状を有している。

図３に、本発明の実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイの寸法を示す説明図を示す。（ａ）に、マイクロニードルの寸法を示す説明図を示し、（ｂ）に、マイクロアレイの寸法を示す説明図を示す。

[0029] ここで、マイクロニードル１の円錐台形状における底面の円の直径Ｒｂは、２０～５００μｍとしてよく、作製の簡便さおよび皮膚への刺し入れのしやすさ、機械的強度の観点から、１００～４００μｍであることが好ましく、例えば、３００μｍであってよい。

頂面の円の直径Ｒｔは、１～５０μｍとしてよく、作製の簡便さ、及び皮膚への刺し入れのしやすさの観点から、５～２０μｍであることが好ましく、例えば、１０μｍであってよい。

高さＨは、２０～１０００μｍとしてよく、角質を貫通させた上で表皮との十分な接触面積を確保し、真皮への侵襲を防ぐ観点から、３０～６００μｍであることが好ましく、例えば、６００μｍであってよい。

[0030] なお、本発明のマイクロニードルの三次元形状は、円錐台形状に限定されることなく、皮膚に刺入することが可能である限り、円錐形状、四角錐形状、四角錐台形状等の他の形状としてもよい。

[0031] 本発明の実施形態のマイクロニードル１の材料は、特に限定されないが、例えば、ハイドロゲル材料、樹脂、酸化物、金属等が挙げられる。

[0032] ハイドロゲル材料とは、水（分散媒）に分散させることによって、ハイドロゲルを形成する材料をいう。

ハイドロゲル材料としては、例えば、寒天、ゼラチン、アガロース、キサンタンガム、ジェランガム、スクレロチウガム、アラビヤガム、トラガントガム、カラヤガム、セルロースガム、タマリンドガム、グアーガム、ローカストビーンガム、グルコマンナン、キトサン、カラギーナン、クインスシード、ガラクタン、マンナン、デンプン、デキストリン、カードラン、カゼイン、ペクチン、コラーゲン、フィブリン、ペプチド、コンドロイチン硫酸ナ

トリウム等のコンドロイチン硫酸塩、ヒアルロン酸（ムコ多糖類）及びヒアルロン酸ナトリウム等のヒアルロン酸塩、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、及びアルギン酸カルシウム等のアルギン酸塩、並びにこれらの誘導体等の天然高分子；メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体及びこれらの塩；ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アクリル酸・メタクリル酸アルキルコポリマー等のポリ（メタ）アクリル酸類及びこれらの塩；ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ（Ｎ－イソプロピルアクリルアミド）、ポリビニルピロリドン、ポリスチレンスルホン酸、ポリエチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、無水マレイン酸コポリマー、ポリアルキレンオキサイド系樹脂、ポリ（メチルビニルエーテルｒａｌｔ－マレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの架橋体、ポリエチレングリコール架橋体、Ｎ－ビニルアセトアミド架橋体、アクリルアミド架橋体、デンプン・アクリル酸塩グラフトコポリマー架橋物等の合成高分子；シリコーン；相互侵入網目構造ヒドロゲル及びセミ相互侵入網目構造ヒドロゲル；これらの２種以上の混合物等が挙げられる。

これらの中でも、ハイドロゲルを構成する材料としては、耐荷重、生体親和性の観点から、コラーゲン、グルコマンナン；カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム；ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム；相互侵入網目構造ヒドロゲル及びセミ相互侵入網目構造ヒドロゲルが好ましく、また、優れた機械的強度及び優れた生体適合性を得る観点から、ポリ（メチルビニルエーテルｒａｌｔ－マレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの架橋体が好ましく、更に、ハイドロゲルの電気的中性を担保する観点から、架橋ポリエチレングリコールが好ましい。

ここで、ポリ（メチルビニルエーテルｒａｌｔ－マレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの架橋体における、ポリ（メチルビニルエーテル－

ａｌｔ－マレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの質量比は、１００：１～１：１００であることが好ましく、マイクロニードル１の皮膚への刺入しやすさを高める観点から、１０：１～１：１０であることが更に好ましく、３：２～４：３であることが特に好ましい。

[0033] 樹脂としては、ポリカーボネート、アクリロニトリルーブタジエンースチレン（ＡＢＳ）樹脂、フェノール樹脂、アクリル系樹脂、メタクリル系樹脂等が挙げられる。酸化物としては、無機酸化物及びその誘導体が挙げられ、ここで、無機酸化物としては、酸化ケイ素、酸化スズ、酸化ジルコニア、酸化チタン、酸化ニオブ、酸化タンタル、酸化アルミニウム、酸化タングステン、酸化ハフニウム、酸化亜鉛等が挙げられる。金属としては、ニッケル、鉄、これらの合金等が挙げられる。

[0034] ここで、マイクロニードル１の材料は、上記網目状に延びる流路２により吸水速度を高めながら、マイクロニードル１自体に通液性を与えることによって吸水速度を更に高める観点から、ハイドロゲル材料であることが好ましい。

[0035] 本発明の実施形態のマイクロニードル１は、上記の通り、ハイドロゲル材料を含むことが好ましく、ハイドロゲル材料からなるものとしてもよい。ハイドロゲル材料は、ニードルを皮膚に刺し入れた際に皮下組織液等の体液を吸収することによって、ハイドロゲルとし得る。

また、マイクロニードル１は、ハイドロゲル材料と、水と、目的に応じて、薬剤等を含んでなるハイドロゲルを含むことが好ましく、該ハイドロゲルを乾燥させたキセロゲルを含むことも好ましい。なお、キセロゲルにおいて、水の質量のキセロゲルの質量に対する割合は、０～５質量％としてよい。

これらハイドロゲル材料、ハイドロゲル、キセロゲルは、１種単独で用いてもよく、２種以上を組み合わせて用いてもよい。

そして、マイクロニードル１は、上記のハイドロゲル及び／又はキセロゲルからなるものとしてもよい。

ハイドロゲルに用いられる水としては、例えば、超純水等が挙げられる。

薬剤としては、例えば、インシュリン、ＤＮＡ、ワクチン等が挙げられ、現状では皮下注射で投与されており、分子量が小さい、インシュリンが好適に用いられる。

[0036] 因みに、図１及び図２に示すマイクロニードル１は、ハイドロゲル材料と水とを含むハイドロゲルからなるものとしている。

[0037] マイクロニードル１がハイドロゲル材料又はキセロゲルである場合、ハイドロゲル材料又はキセロゲルの弾性率は、０．１ｋＰａ～１００ＭＰａであることが好ましく、１００ｋＰａ～５０ＭＰａであることが更に好ましい。

なお、「弾性率」は、バルクの試験片を引張試験することによって、測定することができる。測定装置としては、例えば、インストロン社製の引張試験機５９６０シリーズ等が挙げられる。

[0038] マイクロニードル１がハイドロゲルである場合について以下に詳述する。

ハイドロゲルの含水率は、マイクロニードル１を薬剤の皮下投与（や経皮投与）に用いる場合に、ハイドロゲル中における薬剤等の包含量を増加させる観点から、３０～９９．９質量％であることが好ましく、３０～８０質量％であることが更に好ましく、５０～８０質量％であることが特に好ましく、例えば、７０質量％であってよい。

なお、「含水率」とは、水の質量のハイドロゲルの質量に対する割合（質量％）を指す。

[0039] また、ハイドロゲルの曲げ破断応力は、マイクロニードル１の機械的強度を十分に得る観点から、１０ｋＰａ～５０ＭＰａであることが好ましく、１００ｋＰａ～３０ＭＰａであることが更に好ましく、３００ｋＰａ～２０ＭＰａであることが更により好ましく、１ＭＰａ～２０ＭＰａであることが特に好ましく、２ＭＰａ～５ＭＰａであることが最も好ましい。

なお、「引張破断応力」は、引張荷重によりハイドロゲルが破断する応力を、ロードセルを用いて計測することによって、測定することができる。測定装置としては、例えば、インストロン社製の引張試験機５９６０シリーズ等が挙げられる。

[0040] ハイドロゲルのｐＨは、皮膚とマイクロニードル１との接触により皮膚に炎症が生じるのを抑制する観点から、５～９であることが好ましく、７～８であることが更に好ましく、例えば、７．４であってよい。

[0041] （マイクロアレイ）

本発明の実施形態のマイクロアレイ１１（以下、「マイクロアレイ１１」ともいう。）は、本発明の実施形態のマイクロニードル１を基材１２に立設させてなることを特徴とする。

図１（ｂ）に、本発明の第一実施形態のマイクロアレイの断面図を示し、図２（ｂ）に、本発明の第二実施形態のマイクロアレイの断面図を示す。

[0042] 図１（ｂ）、図２（ｂ）、図３（ｂ）に示すように、本発明の実施形態のマイクロアレイ１１では、円錐台形状を有する本発明の実施形態のマイクロニードル１が、正方形の基材１２上に、マイクロニードル１の底面が基材１２表面上に位置するように、配置されている。

マイクロアレイ１１におけるマイクロニードル１の立設態様としては、特に限定されることなく、適用部位や使用目的に合わせて適宜定めることができる。マイクロニードル１は基材に均一に又は不均一に立設されていてよく、例えば、図３（ｂ）に示すように、所定方向に複数個（図３（ｂ）では１１個）、該所定方向に直交する方向に複数個（図３（ｂ）では１１個）立設される。

[0043] 図３（ｂ）に、本発明の実施形態のマイクロアレイの寸法を示す説明図を示す。

マイクロニードル１の数は、特に限定されることなく、適用部位や使用目的に合わせて適宜定めることができる。

隣接するマイクロニードル１間の距離ｄ（マイクロニードル１の底面間の最短距離）は、特に限定されないが、１０～５００μｍとしてよく、皮膚に刺し入れるニードルの単位面積当たりの量を十分としつつ、刺入時にニードル１つ当たりにかかる力を十分にしてニードルの皮膚への刺入を容易にする観点から、２０～３００μｍであることが好ましく、例えば、５０μｍであ

ってよい。

[0044] マイクロアレイ１１の基材１２の材料は、特に限定されないが、基材１２は、ハイドロゲルを含むことが好ましく、ハイドロゲルからなるものとしてもよい。基材１２の材料をマイクロニードル１の材料と同じであってもよい。

[0045] マイクロニードル１と基材１２とが一体化されていることが好ましく、本発明の効果を高める観点から、流路２がマイクロニードル１と基材１２とを連通していることが、好ましい。

[0046] （マイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法）

本発明の実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイを製造する方法は、特に限定されることはないが、下記の本発明の第一及び第二実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法が好適に用いられる。

[0047] 本発明の第一実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法は、水相５１と、油相５２と、水相５１及び油相５２が両連続相を形成する中間相５３とを含む三相系溶液５５の中間層５３において、マイクロニードル材料及び／又はマイクロアレイ材料５４を調製することを特徴とする。

[0048] 熱力学的平衡状態で水と油とがミクロに混在した溶液であるマイクロエマルションでは、適度なＨＬＢ値を有する界面活性剤及び／又は補助界面活性剤を用いることによって、Ｏ／Ｗ相状態とＷ／Ｏ相状との中間に位置づけられる相状態であり、水相及び油相が共に閉じていない状態（両連続相の状態）を形成させることができることが知られている（例えば、Kawano et al. ”Construction of Continuous Porous Organogels, Hydrogels, and Bicontinuous Organo/Hydro Hybrid Gels from Bicontinuous Microemulsions.” Macromolecules 43, No. 1 (12 2010): 473？79. doi:10.1021/ma901624p. 参照）。

[0049] 図４に、本発明の第一実施形態の一例のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す説明図を示す。

本発明の第一実施形態のマイクロニードル１及びマイクロアレイ１１の製

造方法５０（以下、「第一実施形態の製造方法５０」ともいう。）は、水相５１と、油相５２と、水相５１及び油相５２が両連続相を形成する中間相５３とを含む三相系溶液５５の中間層５３において、ハイドロゲル５４を調製することを特徴とする。かかるハイドロゲル５４は、共連続構造を備えることが特徴である。

[0050] この第一実施形態の方法５０では、中間層５３の連続的な水相５１中で、モノマーを重合させることによって網目状構造を備えるハイドロゲル５４を調製しつつ、中間層５３の連続的な油相５２が占める部分を、このハイドロゲル５４の内部を網目状に延びる流路２として形成する。

[0051] 油相５２を構成する油性成分としては、例えば、トルエン、ヘキサン、ベンゼン、鉱物油等が挙げられ、特に、形成される両連続相のドメインサイズの観点、及びゲル化後の除去の容易さの観点から、トルエンが好ましい。

界面活性剤及び補助界面活性剤としては、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、２－ブタノール、ヘキサエチレングリコールモノヘキサデシルエーテル等が挙げられ、特に、形成される両連続相のドメインサイズの観点、及びゲル化後の除去の容易さの観点から、ドデシル硫酸ナトリウム、２－ブタノールが好ましい。

ハイドロゲル材料５４ｍとしては、前述の通り、マイクロニードル１やマイクロアレイ１１を構成する材料が挙げられ、ハイドロゲル５４を構成するポリマーが好ましい。

上記の中でも、油性成分としてのトルエンと、界面活性剤及び補助界面活性剤としてのドデシル硫酸ナトリウム及び２－ブタノールと、ハイドロゲル材料５４ｍとしてのポリアクリルアミドとの組み合わせが特に好ましい。

[0052] 第一実施形態の方法５０では、例えば、水相５１にハイドロゲル材料５４ｍを溶解させておき、次いで、図４に示す通り、メス鋳型１００（後述）に、三相系溶液５５の中間層５３のみを加え、その後、ハイドロゲル５４を調製してよい。このとき、マイクロニードル１の全体形状を整えるためには、油相５２を構成する油性成分、水、ハイドロゲル材料等を、使用前に減圧下

で十分に脱気することが好ましい。

[0053] 図５に、本発明の第二実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す説明図を示す。

本発明の第二実施形態のマイクロニードル１及びマイクロアレイ１１の製造方法６０（以下、「第二実施形態の製造方法６０」ともいう。）は、中実体６１とハイドロゲル材料６２とを含む混合物６３を調製する混合物調製工程と、混合物６３から中実体６１を除去する中実体除去工程と、を含むことを特徴とする。ここで、除去された中実体６１の跡６１ｈが、マイクロニードル１及びマイクロアレイ１１における流路２となる点が特徴となる。

なお、ハイドロゲル材料がポリマーである場合、該ポリマーは予め重合されたものでも、混合物調製工程の系中にて重合されるものであってもよい。

[0054] ここで、第二実施形態の製造方法６０における中実体６１としては、ファイバー（後述の図６では、６１ｆで表す）、キトサンの凍結乾燥物等の多孔体（後述の図７では、６１ｐで表す）等が挙げられる。

[0055] 第二実施形態の製造方法６０の好適例６０ａでは、中実体６１をファイバー６１ｆとする。

図６に、本発明の第二実施形態の好適例のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の好適例の概略を示す説明図を示す。

[0056] そして、第二実施形態の製造方法６０の好適例６０ａでは、前述の混合物調製工程（図５参照）において、非水溶性樹脂からなるファイバー６１ｆにハイドロゲル材料６２ｍの水溶液を加えることによって、混合物６３としてのファイバー含有ハイドロゲル６３ｆを調製し、また、前述の中実体除去工程（ファイバー除去工程）（図５参照）において、ファイバー含有ハイドロゲル６３ｆに有機溶媒６４を加えて、ファイバー６１ｆを溶出する。

[0057] （（混合物調製工程））

第二実施形態の製造方法６０の好適例６０ａにおける混合物調製工程では、例えば、図６に示す通り、メス鋳型１００（後述）に、ファイバー６１ｆと、ハイドロゲル材料６２ｍの水溶液とを加えることによって、ファイバー

６１ｆとハイドロゲル材料６２ｍとを含む混合物６３を調製してよい。

[0058] 第二実施形態の製造方法６０の好適例６０ａでは、図６に示す通り、メス鋳型１００に、非水溶性樹脂からなるファイバー６１ｆにハイドロゲル材料６２ｍの水溶液を加えることによって、混合物６３としてのファイバー含有ハイドロゲル６３を調製する。

この好適例６０ａでは、メス鋳型１００に加えるときのハイドロゲル材料６２ｍの水溶液の温度は、水溶液がゲル状態ではなく溶液状態である温度としてよい。

また、この好適形態では、先にファイバー６１ｆを加え、後にハイドロゲル材料６２ｍの水溶液を加えるという操作を用いるため、ファイバー６１ｆをメス鋳型１００のマイクロニードル１相当部分に留めやすくなる。これにより、マイクロニードル１に十分な流路２を設けることが可能となり、マイクロニードル１及びマイクロアレイ１１の品質を高めることが可能となる。

[0059] ハイドロゲル材料６２ｍとしては、前述の通り、マイクロニードル１やマイクロアレイ１１を構成するハイドロゲル材料が挙げられ、ポリマーが好ましい。

ファイバー６１ｆとしては、例えば、ポリスチレン、セルロース、マルトース等が挙げられ、ファイバー６１ｆの製造工程での安定性および中実体除去の容易さの観点から、ポリスチレン、セルロースが好ましい。

ファイバー６１ｆの直径としては、前述の流路２の径Ｒと同様としてよく、好適には３０μｍ以下であり、更に好適には１０μｍ以下であり、特に好適には５μｍ以下である。

ファイバー６１ｆの長さとしては、前述の流路２の延在長さＬと同様としてよく、１０～１０００μｍであってよく、１００～１０００μｍであることが好ましく、１００～３００μｍであることが更に好ましい。

[0060] （（中実体除去工程（ファイバー除去工程））

第二実施形態の製造方法６０の好適例６０ａにおける中実体除去工程（ファイバー除去工程）では、例えば、図６に示す通り、ファイバー６１ｆとハ

イドロゲル材料６２ｍとを含む混合物６３から、材料の性質に応じた手法により、ファイバー６１ｆを除去してよい。

[0061] この好適例６０ａでは、図６に示す通り、混合物調製工程においてメス鋳型１００内に調製したファイバー含有ハイドロゲル６３ｆに有機溶媒６４を加えて、非水溶性樹脂からなるファイバー６１ｆを溶出する。そして、ファイバー６１ｆの有機溶媒６４溶液を取り出す。

ここでは、ハイドロゲルの奥深くにあるファイバー６１ｆを効率的に溶出するため、有機溶媒６４を加熱又は超音波照射条件下で加えることが好ましい。

[0062] 有機溶媒６４としては、例えば、トルエン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げられ、溶媒除去の容易さの観点から、テトラヒドロフランも好ましい。

[0063] 第二実施形態の製造方法６０の更なる好適例６０ｂでは、中実体６１を多孔体６１ｐとする。

図７に、本発明の第二実施形態の更なる好適例のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の好適例の概略を示す説明図を示す。

[0064] そして、第二実施形態の製造方法６０の更なる好適例６０ｂでは、前述の混合物調製工程（図５参照）において、キトサンの凍結乾燥物等の水溶性の多孔体６１ｐにハイドロゲル材料６２ｍを、水の非存在下で加えることによって、混合物６３としての多孔体含有ヒドロゲル６３ｐを調製し、また、前述の中実体除去工程（多孔体除去工程）（図５参照）において、多孔体含有ヒドロゲル６３ｐに水６５を加えて、多孔体６１ｐを溶出する。

[0065] 本発明の実施形態のマイクロニードル１及びマイクロアレイ１１の製造方法において用いられる鋳型は、常法により適宜準備することができる。

例えば、鋳型は、樹脂板に切削加工機やドリルを用いて彫刻を施すことによって得ることができる。また、かかる鋳型を用いて得られた別の鋳型も、本発明の実施形態の製造方法において用いてよい。

[0066] 刺入時に被験者が痛みを感じない低侵襲のマイクロニードル及びマイクロアレイは、皮下組織液等の体液の採取（サンプリング）、体液中の成分の濃

度の計測による生体情報のセンシング、薬剤の経皮投与等に有用である。

本発明の実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイは、内部に網目状に延びる流路を備えることによって、優れた吸水速度を備えるため、上記用途に特に有用である。更に、本発明の好適な実施形態のマイクロニードル及びマイクロアレイは、それ自体通液性を備えるハイドロゲルを含むことによって、吸水速度を更に高めることができ、マイクロニードル及びマイクロアレイの実用化を加速することが期待される。

実施例

[0067] 以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は下記の実施例に何ら限定されるものではない。

[0068] Ａ．材料

Ａ－１．市販試薬

・ポリ（メチルビニルエーテルーａｌｔーマレイン酸無水物）（ＰＭＶＥ）（ＭＷ：～２１６，０００，シグマアルドリッチ）

・ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（Ｍｗ：１０，０００，シグマアルドリッチ）

・ポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）（ＳＹＬＰＯＴ１８４，ダウコーニング・東レ）

・ポリスチレン（ＰＳ）（Ｍｗ：８，０００，シグマアルドリッチ）

・Ｎ，Ｎージメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（Ｍｗ：７３．０９，和光純薬工業）

・２－ブタノール（Ｍｗ：７４．１，和光純薬工業）

・１８％（ｗ／ｖ）アクリルアミド水溶液（Ｍｗ：７１．０８，和光純薬工業）

・過硫酸アンモニウム（ＡＰＳ）（重合開始剤）（Ｍｗ：２２８．２０，和光純薬工業）

・Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’ーテトラメチルエチレンジアミン（ＴＥＭＥＤ）（重合開始補助剤）（Ｍｗ：１１６．２４，和光純薬工業）

・トルエン（Ｍｗ：９２．１４，和光純薬工業）

・トリクロロ（１Ｈ，１Ｈ，２Ｈ，２Ｈ－パーフルオロオクチル）シラン（Ｍｗ：４８１．５５，和光純薬工業）

・水酸化ナトリウム水溶液（２ｍｏｌ／Ｌ，Ｍｗ：４０，和光純薬工業）

・アガロースＩ（同仁化学研究所）

・リン酸二水素カリウム（KH_2PO_4）（Ｍｗ：１３９．０９，和光純薬工業）

・発汗チェッカー（ライフケア技研株式会社）（水分に触れると青色や緑色を示す）

・メディカルテープ（防水フィルムロールタイプ，テルガード）

[0069] Ａ－２．ポリスチレンファイバーの調製（実施例２用）

ナノファイバー紡糸装置（ＮＡＮＯＮ－０３，ＭＥＣＣ）を、電圧：３０ｋＶ、流量：０．１ｍＬ／時、キャピラリーサイズ：０．９２ｍｍ　ＩＤ、１．２８ｍｍ　ＯＤ）、時間：４０分、の条件で用いて、エレクトロスピニング法により、直径：１μｍ、長さ：１００～３００μｍのポリスチレンファイバー（ＰＳファイバー）を調製した（図１１（ａ）参照）。

[0070] Ｂ．マイクロチャネル構造を有するハイドロゲルの作製及びその吸水速度評価（予備実験）

初めに、マイクロチャネル構造を有するハイドロゲル製のマイクロニードル及びマイクロアレイの前に、マイクロチャネル構造を有するハイドロゲルシートを作製し、その吸水速度の評価を行った。

[0071] Ｂ－１．鋳型の作製

常法により、縦１ｃｍ×横１ｃｍ×高さ１ｃｍのサイズを有し、ＰＤＭＳからなる鋳型を作製した（図示せず）。

[0072] Ｂ－２．ハイドロゲルの作製

ＰＭＶＥに脱イオン水を加え、その後、混合物を、１００℃で加熱し、水溶液の色が白色から透明になるまで撹拌することによって、１０重量％ＰＭＶＥ水溶液を調製した。加熱・撹拌を止め、十分に冷やした後に、ＰＭＶＥ

：ＰＥＧ＝４：３（質量比）となるように、ＰＥＧをＰＭＶＥ水溶液に加え、これらが完全に溶解するまで撹拌した。調製したＰＭＶＥ－ＰＥＧ水溶液を、Ｂ－１．で作製した鋳型に流し込んだ。水溶液が入った鋳型を２４時間以上真空脱気した。その後、鋳型を８５℃に設定したオーブンに入れて、ＰＭＶＥ－ＰＥＧを２４時間加熱して、これらを架橋させた。

上記操作により、ＰＭＶＥ－ＰＥＧ水溶液をゲル状に固化させて、ＰＭＶＥとＰＥＧとの架橋体からなるハイドロゲル（シート状）を作製した。

[0073] Ｂ－３．ハイドロゲルの吸水速度評価

Ｂ－２．で作製したハイドロゲルシートを純水に浸漬し、ここで、シートを１０分間隔で水中から取り出して、浸漬前後におけるハイドロゲルシートの重量を計測することによって、ハイドロゲルシートの吸水速度を評価した。コントロールとして用意した、マイクロチャネル構造を有しないハイドロゲルシートについても同様に吸水速度を評価した。

図８に、マイクロチャネル構造を有するハイドロゲルシートの吸水速度評価の結果を表すグラフを示す。図８のグラフ中、横軸に時間（分）を示し、縦軸に膨潤率（重量％）を示す。

図８に示す結果から、マイクロチャンネル構造が存在することによって、ハイドロゲルシートの吸水速度が向上することが示された。

[0074] Ｃ．ハイドロゲルを含むマイクロニードル及びマイクロアレイの作製

Ｃ－１．鋳型の作製

図９に、本発明の実施例のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法に用いた鋳型の製造方法の概略を示す。

アクリル板に、切削加工機（ＰＲＯＤＩＡ－Ｍ４５，モディアシステムズ）及びニードル型のドリルを用いて、マイクロニードル及びマイクロアレイのメス鋳型となる形状を彫った。

鋳型の寸法は下記の通りとした。

・底面の円の直径Ｒｂ：３００μｍ

・頂面の円の直径Ｒｔ：１０μｍ

・高さＨ：６００μｍ

・縦方向に１１個、横方向に１１個

・マイクロニードル相当部分間の距離ｄ：５０μｍ

このメス鋳型であるアクリル板を容器内に置いた（図９（ａ）参照）。

容器内に、ＰＤＭＳのプレポリマーを流し込み、ＰＤＭＳ及びメス鋳型が入った容器を１時間真空脱気した。その後、鋳型を７０℃で１時間静置した（図９（ｂ）参照）。

ＰＤＭＳ及びメス鋳型を容器から取り出し、メス鋳型を取り外し、ＰＤＭＳの形状を調整して、ＰＤＭＳからなるオス鋳型を得た。そして、オス鋳型を容器内に置いた（図９（ｃ）参照）。

得られたオス鋳型の表面に、トリクロロ（１Ｈ，１Ｈ，２Ｈ，２Ｈ－パーフルオロオクチル）シランを用いて、フッ化処理を施した（図９（ｄ）参照）。

容器内に、再びＰＤＭＳのプレポリマーを流し込み、ＰＤＭＳを硬化させた（図９（ｅ）参照）。

ＰＤＭＳ及びフッ化処理されたオス鋳型を容器から取り出し、フッ化処理されたオス鋳型を取り外し、ＰＤＭＳからなるメス鋳型を得た（図９（ｆ）参照）。

なお、後述の通り、得られたメス鋳型にＰＭＶＥ－ＰＥＧ水溶液を流し込み、ＰＭＶＥ－ＰＥＧを２４時間加熱して、これらを架橋させた（図９（ｇ）参照）。

[0075] Ｃ－２．ハイドロゲルを含むマイクロニードル及びマイクロアレイの作製

本実施例では、本発明の第一実施形態及び第二実施形態の製造方法により、それぞれ実施例１及び実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイを作製した。

[0076] Ｃ－２－１．実施例１のマイクロニードル及びマイクロアレイの作製

１８％（ｗ／ｖ）アクリルアミド水溶液３ｍＬと、トルエン３ｍＬと、２－ブタノール１．２ｍＬとを、室温で手で振盪して撹拌することによって、

両連続相を形成する中間相を含む三相系溶液を調製した。ここで、上記三相系溶液のうち中間相のみを取り出し、過硫酸アンモニウム（重合開始剤）２０ｍｇ、及びテトラメチルエチレンジアミン（重合開始補助剤）１５ｕＬを加えた後、ＰＤＭＳからなるメス鋳型（図９（ｆ）参照）に流し込んだ。そして、鋳型を室温で静置した。

こうして、アクリルアミドからなるマイクロニードル及びマイクロアレイを作製した。

[0077] 図１０に、本発明の実施例１のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示し、（ｂ）に、マイクロアレイを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示す。

[0078] Ｃ－２－２．実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイの作製

図１１に、本発明の実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法の概略を示す。（ａ）に、ポリスチレンファイバーを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示し、（ｂ）に、鋳型内にポリスチレンファイバーを堆積させたときの様子を電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示す。

Ａ－２．で作製したＰＳファイバー（図１１（ａ）参照）を、エタノールと水との１：４（体積比）混合溶液に、ファイバーが３．８重量％となるよう加え、６００ｒｐｍで２４時間撹拌することによって、溶液中にＰＳファイバーを分散させた。

ＰＤＭＳからなるメス鋳型（図９（ｆ）参照）に、ＰＳファイバーの分散液５０μＬを滴下し、２時間真空脱気することで、鋳型内にＰＳファイバーを堆積させた（図１１（ｂ）参照）。

ここに、Ｂ－２．における方法と同様の方法により、調製したＰＭＶＥ－ＰＥＧ（４：３（質量比））水溶液を流し込み、ＰＭＶＥ－ＰＥＧを加熱により架橋・固化させて、ＰＳファイバーを含有するＰＭＶＥ－ＰＥＧからなるハイドロゲルを作製した。

得られたファイバー含有ハイドロゲルをトルエンに２４時間浸すことによって、ＰＳファイバーを溶出した。

こうして、ＰＭＶＥとＰＥＧとの架橋体からなるマイクロニードル及びマイクロアレイを作製した。

[0079] 図１２に、本発明の実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイを示す。（ａ）に、マイクロニードルを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示し（左に外観図、右に拡大図を示す）、（ｂ）に、マイクロアレイを電子顕微鏡を用いて観察したときの写真を示す（全体に頂面図を示し、右下に側面図を示す）。

[0080] Ｃ－３．ハイドロゲルを含むマイクロニードル及びマイクロアレイの吸水速度評価

Ｃ－２．で作製したマイクロニードルの直径と同じ直径（３００μｍ）の微小孔を空けたＰＥＴフィルム（厚さ：２００μｍ）を準備した。

上記ＰＥＴフィルム、Ｃ－２．で作製したマイクロニードル及びマイクロアレイ、発汗チェッカー、及びメディカルテープを、この順に積層させて、本発明の実施例１のマイクロニードル及びマイクロアレイの吸水速度を評価するためのキットを作製した（図１３（ａ）参照）。

図１３に、本発明の実施例１のマイクロニードル及びマイクロアレイの吸水速度の評価方法の概略を示す。（ａ）に、吸水速度を評価するためのキットの分解及び組立の様子を示し、（ｂ）に、（ａ）に示すキットをアガロースゲルに適用したときの様子を、（ａ）の線Ａ－Ａに沿う面に相当する面による断面図で示す。

[0081] アガロースーＩと５０ｍＭＰＢＳ（ｐＨ７．０）とから１％（ｗ／ｖ）アガロースゲルを調製し、これを本実験系で生体の皮膚の代わりに用いた。

作製したキットを図１２（ｂ）に示すようにアガロースゲルに適用して、マイクロニードルをアガロースゲルに刺入した。

そして、刺入直後、及び刺入後所定時間経過後における発汗チェッカーの様子を目視観察して、マイクロニードルの吸水速度を評価した。

[0082] Ｃ－３－１．実施例１のマイクロニードル及びマイクロアレイの吸水速度評価

Ｃ－３．に記載の手順に従って、本発明の実施例１のマイクロニードルの吸水速度を評価した。

図１４に、本発明の実施例１のマイクロニードルをアガロースゲルに刺入したときの、刺入後０分、１０分における発汗チェッカーの様子を撮影したときの写真を示す。

図１４に示す結果から、実施例１の場合には１０分後の時点でマイクロニードルの吸水が観察された。このことから、マイクロチャンネル構造が存在することによって、ハイドロゲルを含むマイクロニードルの吸水速度が向上することが示された。

[0083] Ｃ－３－２．実施例２のマイクロニードル及びマイクロアレイの吸水速度評価

Ｃ－３．に記載の手順に従って、本発明の実施例２のマイクロニードルの吸水速度を評価した。コントロールとして用意した、マイクロチャネル構造を有しないマイクロニードルについても同様に吸水速度を評価した。

図１５に、本発明の実施例２のマイクロニードルをアガロースゲルに刺入したときの、刺入後０時間、１．５時間、３時間、１２時間における発汗チェッカーの様子を撮影したときの写真を示す（左にコントロールの場合、右に実施例１の場合を示す）。

図１５に示す結果から、コントロールの場合には１２時間後にならないとマイクロニードルの吸水が観察されないのに対して、実施例２の場合には１．５時間後の時点でマイクロニードルの吸水が観察された。このことから、マイクロチャンネル構造が存在することによって、ハイドロゲルを含むマイクロニードルの吸水速度が向上することが示された。

産業上の利用可能性

[0084] 本発明によれば、吸水速度に優れたマイクロニードル及びそれを含むマイクロアレイ並びにそれらの製造方法を提供することができる。

本発明のマイクロニードル及びマイクロアレイは、内部に網目状に延びる流路を備えることによって、優れた吸水速度を備えるため、皮下組織液等の体液の採取（サンプリング）、体液中の成分の濃度の計測による生体情報のセンシング、薬剤の経皮投与等の用途に特に有用である。更に、本発明の好適なマイクロニードル及びマイクロアレイは、それ自体通液性を備えるハイドロゲルを含むことによって、吸水速度を更に高めることができ、マイクロニードル及びマイクロアレイの実用化を加速することが期待される。

符号の説明

[0085] １　マイクロニードル

２　流路

１１　マイクロアレイ

１２　基材

５０　本発明の第一実施形態の製造方法

５１　水相

５２　油相

５３　中間相

５４　ハイドロゲル

５４ｍ　ハイドロゲル材料

５５　三相系溶液

６０　本発明の第二実施形態の製造方法

６０ａ　本発明の第二実施形態の更なる好適例の製造方法

６０ｂ　本発明の第二実施形態の更なる好適例の製造方法

６１　中実体

６１ｆ　ファイバー

６１ｐ　多孔体

６１ｈ　中実体の跡

６２　ハイドロゲル

６２ｍ　ハイドロゲル材料

６３　混合物

６３ｆ　ファイバー含有ハイドロゲル

６３ｐ　多孔体含有ハイドロゲル

６４　有機溶媒

６５　水

Ｒ　流路の径

Ｌ　流路の延在長さ

Ｒｂ　マイクロニードルの底面の円の直径

Ｒｔ　マイクロニードルの頂面の円の直径

Ｈ　マイクロニードルの高さ

ｄ　マイクロニードル間の距離

請求の範囲

[請求項1] 内部に網目状に延びる流路を備えることを特徴とする、マイクロニードル。

[請求項2] 前記流路の径Ｒが５０ｎｍ超３０μｍ以下である、請求項１に記載のマイクロニードル。

[請求項3] 前記流路の延在長さＬの前記流路の径Ｒに対する割合（Ｌ／Ｒ）が２以上である、請求項１又は２に記載のマイクロニードル。

[請求項4] 空隙率が５～５０％である、請求項１～３のいずれか一項に記載のマイクロニードル。

[請求項5] ハイドロゲル材料、キセロゲル、ハイドロゲルからなる群から選択される少なくとも１つを含む、請求項１～４のいずれか一項に記載のマイクロニードル。

[請求項6] ハイドロゲルを含む、請求項５に記載のマイクロニードル。

[請求項7] 前記ハイドロゲルの引張破断応力が１０ｋＰａ～５０ＭＰａである、請求項６に記載のマイクロニードル。

[請求項8] 前記ハイドロゲルの含水率が３０～９９．９質量％である、請求項６又は７に記載のマイクロニードル。

[請求項9] 前記ハイドロゲルが、ポリ（メチルビニルエーテルーａｌｔーマレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの架橋体を含む、請求項５～８のいずれか一項に記載のマイクロニードル。

[請求項10] 前記ポリ（メチルビニルエーテルーａｌｔーマレイン酸無水物）と前記ポリエチレングリコールとの質量比が１００：１～１：１００である、請求項９に記載のマイクロニードル。

[請求項11] 請求項１～１０のいずれか一項に記載のマイクロニードルを基材に立設させてなることを特徴とする、マイクロアレイ。

[請求項12] 水相と、油相と、前記水相及び前記油相が両連続相を形成する中間相とを含む三相系溶液の前記中間層において、ハイドロゲルのマイクロニードル材料及び／又はマイクロアレイ材料を調製する

ことを特徴とする、請求項１～１０のいずれか一項に記載のマイクロニードル及び請求項１１に記載のマイクロアレイの製造方法。

[請求項13] 前記三相系溶液を水、ブタノール、トルエンを含む溶液とし、

前記ハイドロゲルの材料をポリアクリルアミドとする、

請求項１２に記載の製造方法。

[請求項14] 中実体とハイドロゲル材料とを含む混合物を調製する混合物調製工程と、

前記混合物から前記中実体を除去する中実体除去工程と、

を含むことを特徴とする、請求項１～１０のいずれか一項に記載のマイクロニードル及び請求項１１に記載のマイクロアレイの製造方法。

[請求項15] 前記中実体をファイバーとする、

請求項１４に記載のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法。

[請求項16] 前記混合物調製工程において、非水溶性樹脂からなるファイバーにハイドロゲル材料の水溶液を加えることによって、ファイバー含有ハイドロゲルを調製し、

前記中実体除去工程において、前記ファイバー含有ハイドロゲルに有機溶媒を加えて、前記ファイバーを溶出する、

請求項１５に記載のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法。

[請求項17] 前記非水溶性樹脂をポリスチレンとし、

前記ハイドロゲル材料をポリ（メチルビニルエーテルーａｌｔーマレイン酸無水物）とポリエチレングリコールとの架橋体とし、

前記有機溶媒をトルエンとする

請求項１６に記載のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法。

[請求項18] 前記中実体を多孔体とする、

請求項１４に記載のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法

。

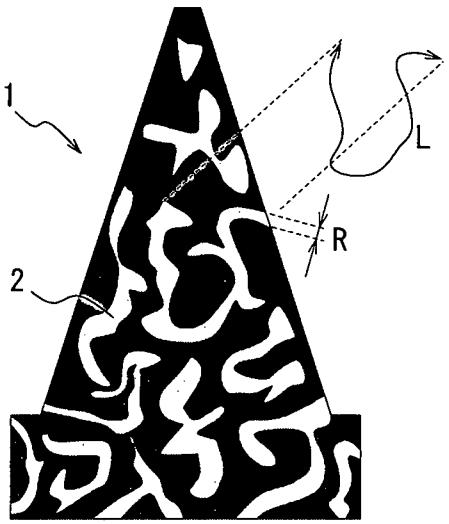
[請求項19] 前記多孔体をキトサンの凍結乾燥物とする、

請求項１８に記載のマイクロニードル及びマイクロアレイの製造方法

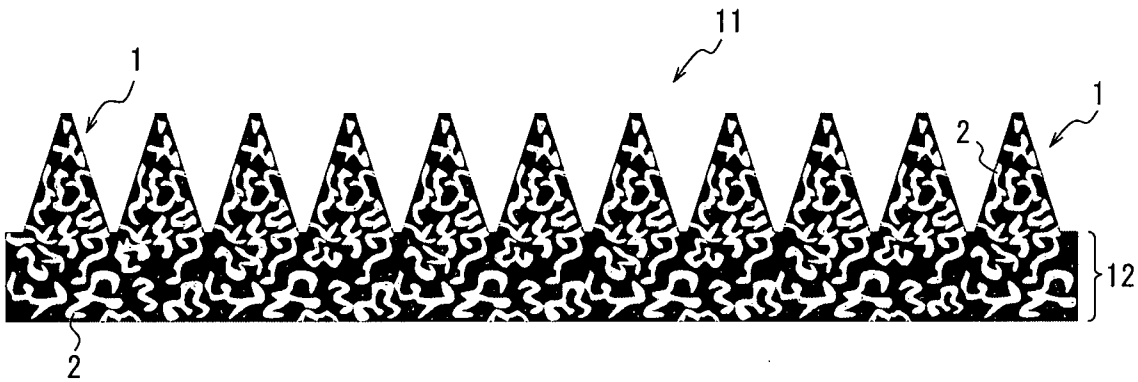
。

【図1】

(a)

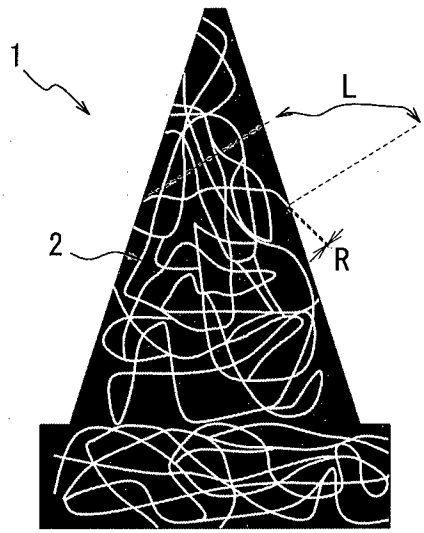


(b)

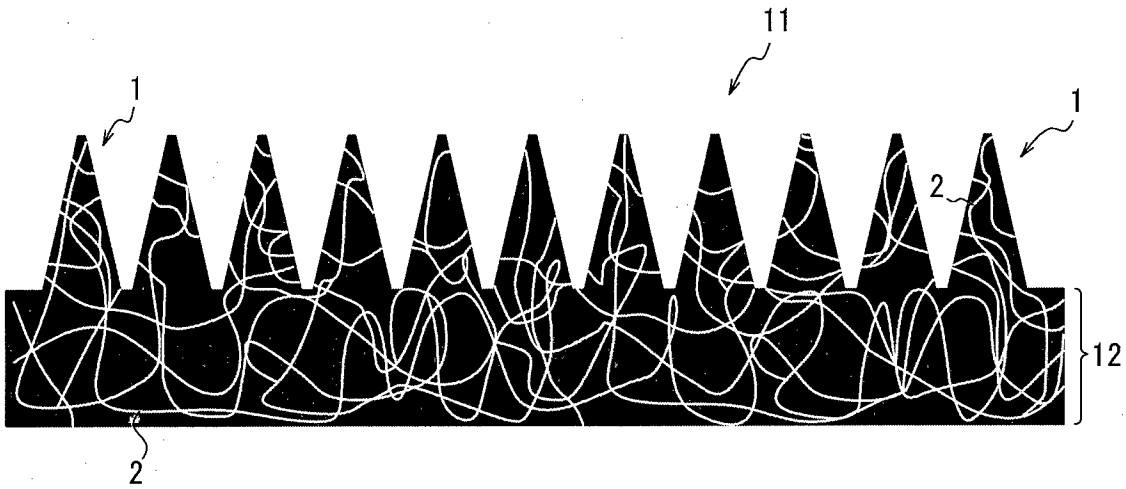


【図2】

(a)

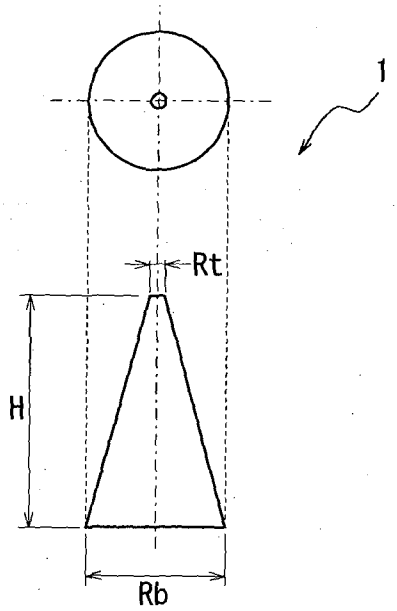


(b)

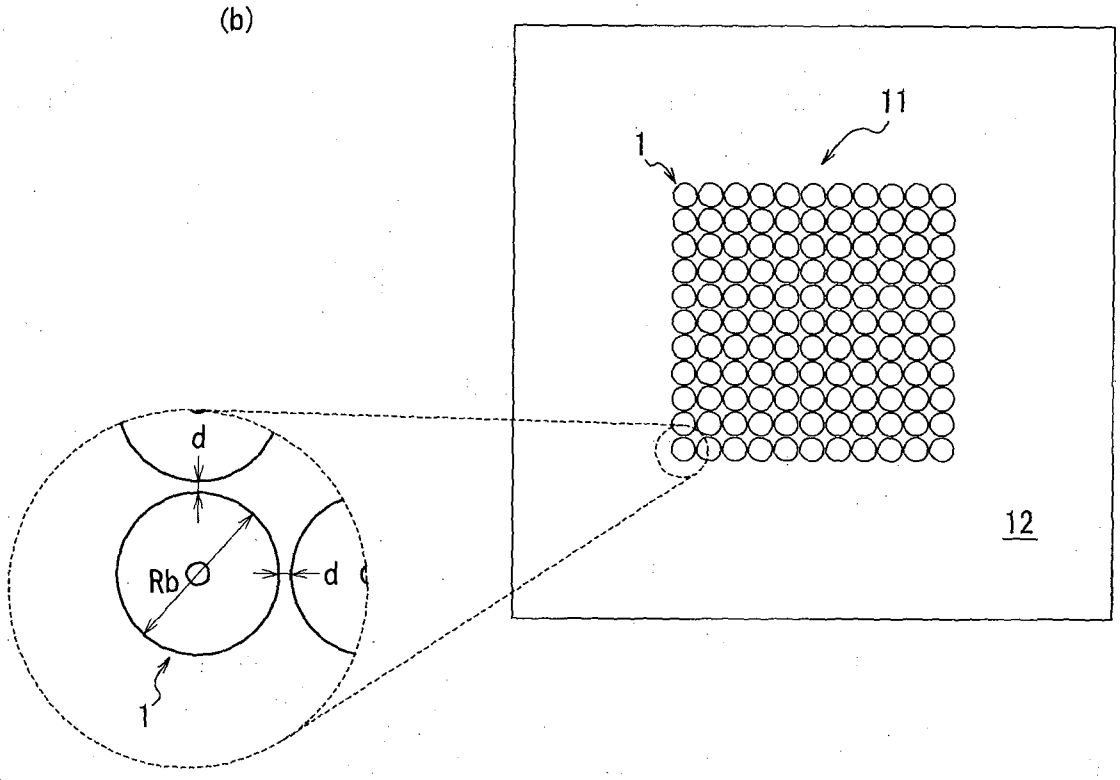


【図3】

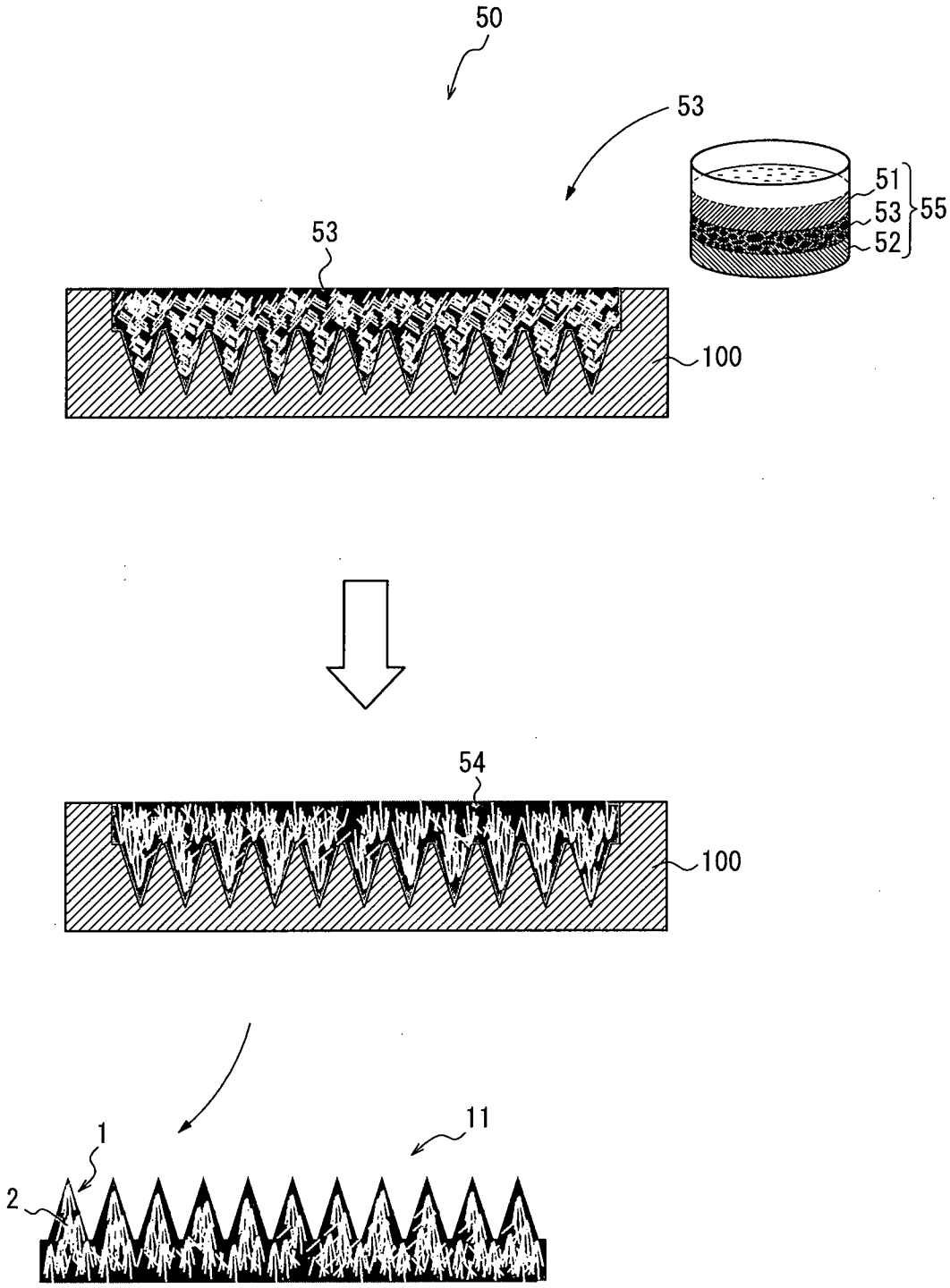
(a)



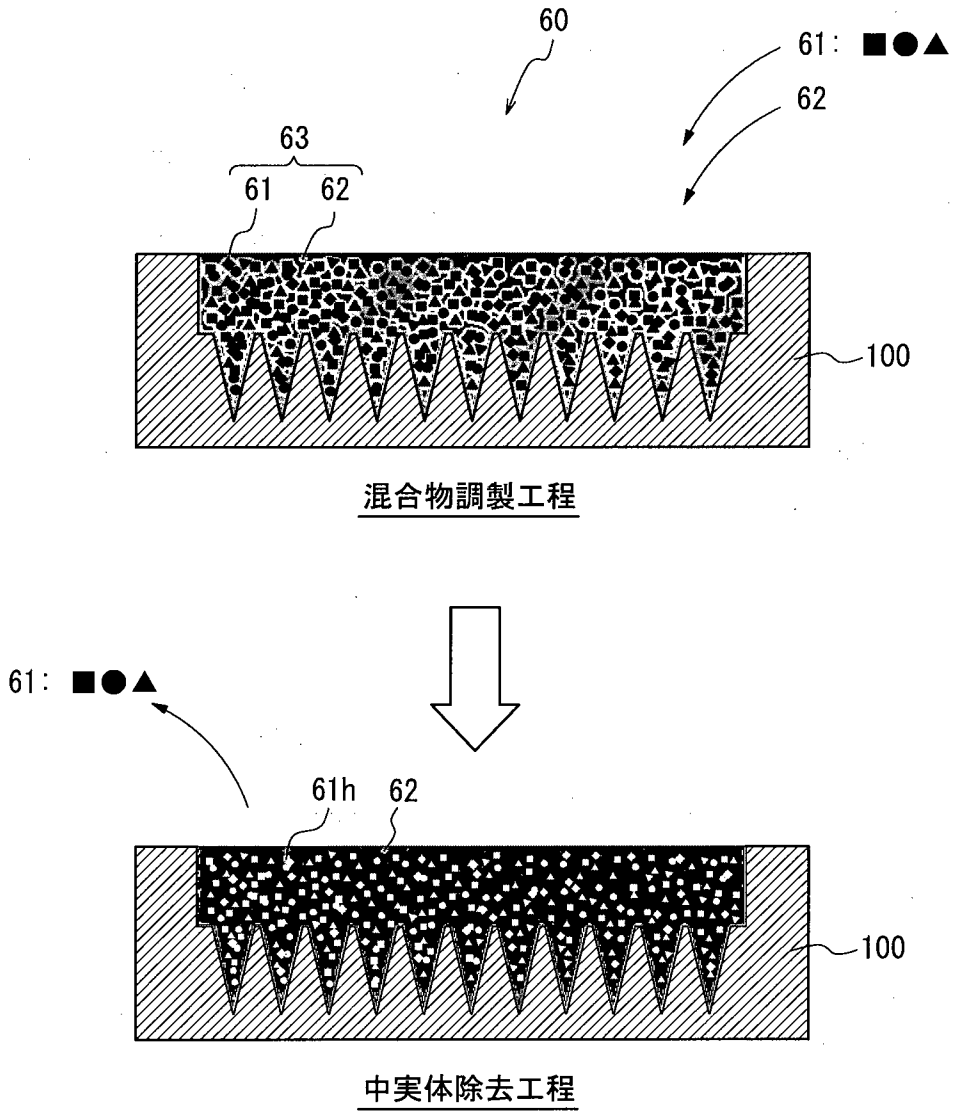
(b)



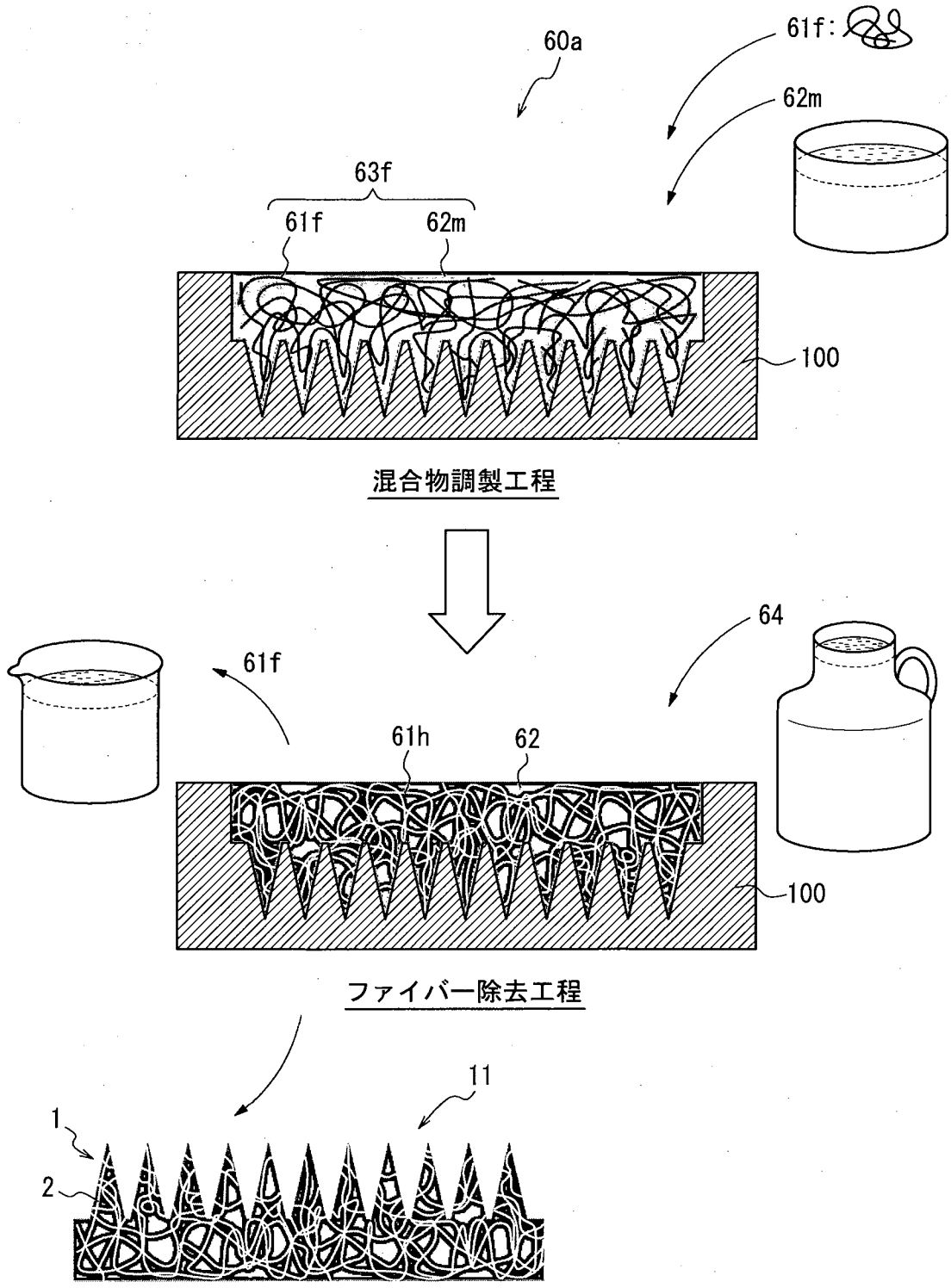
【図4】



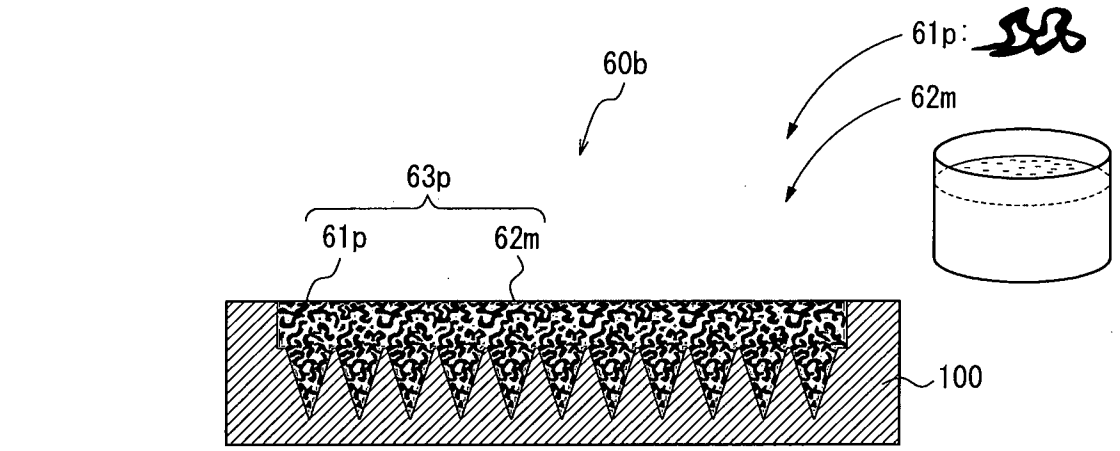
【図5】



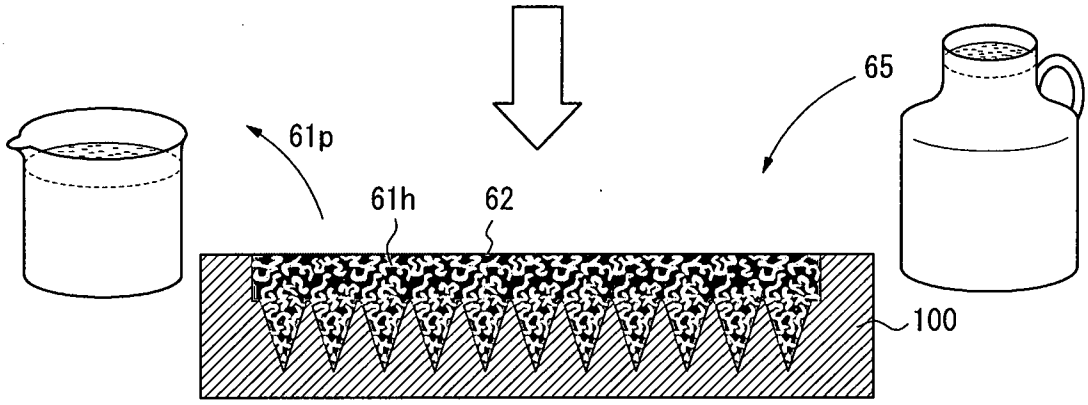
【図6】


60a
61f:
62m
63f
61f
62m
100
混合物調製工程
64
61f
61h
62
100
ファイバー除去工程
11
1
2

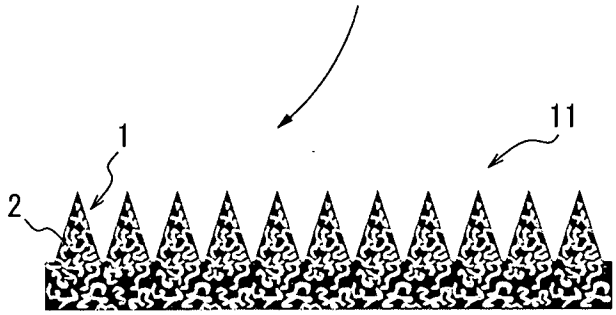
【図7】



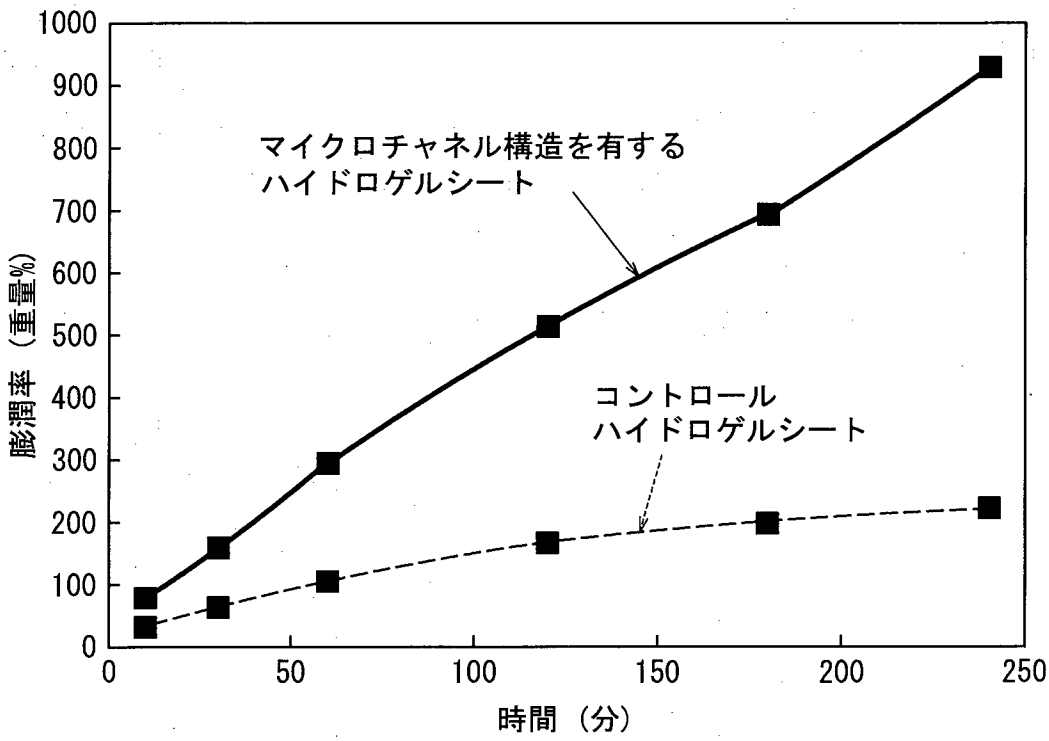
混合物調製工程



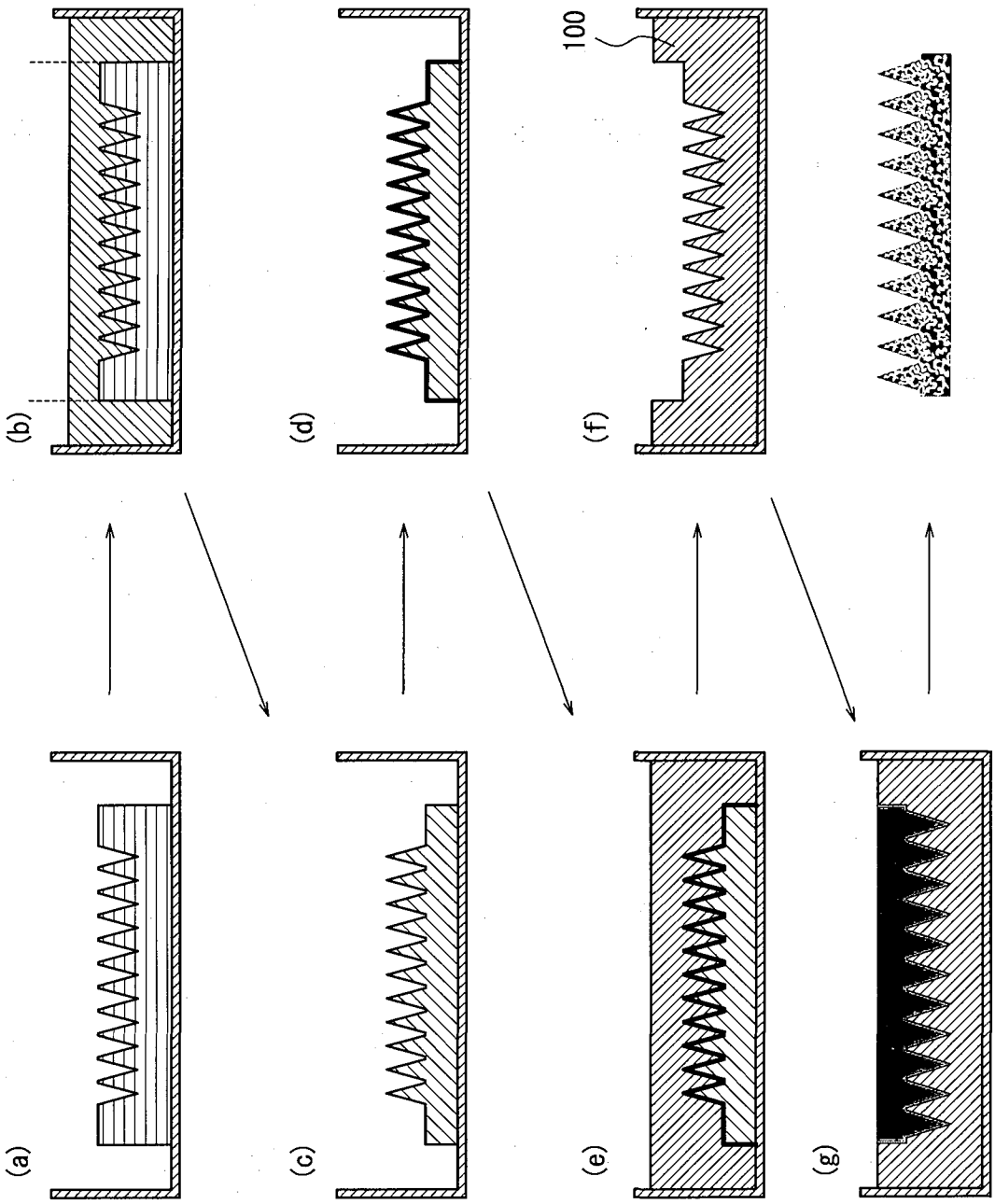
多孔体除去工程



【図8】

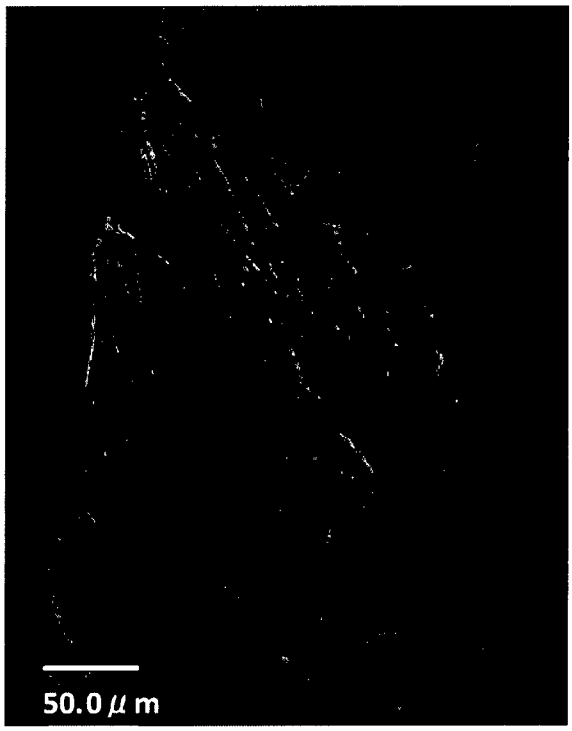

膨潤率（重量%）
時間（分）
マイクロチャネル構造を有する
ハイドロゲルシート
コントロール
ハイドロゲルシート
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
0
50
100
150
200
250

【図9】

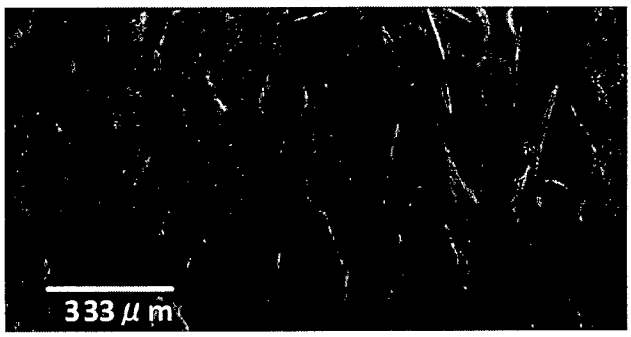


【図10】

(a)

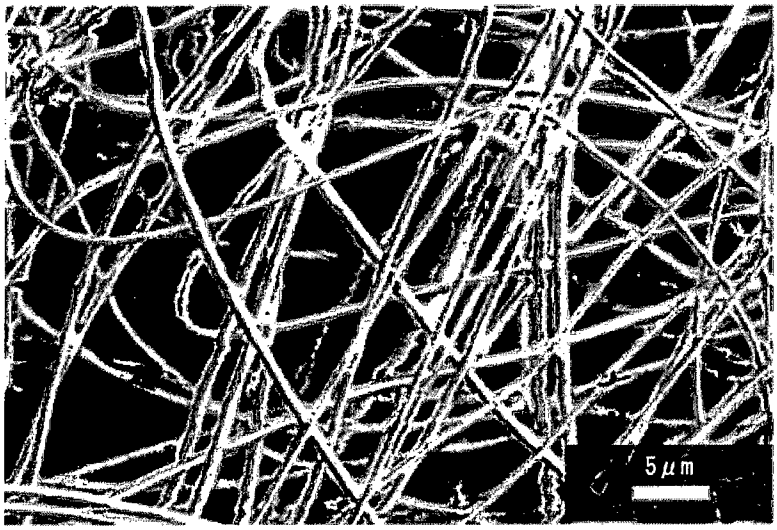


(b)

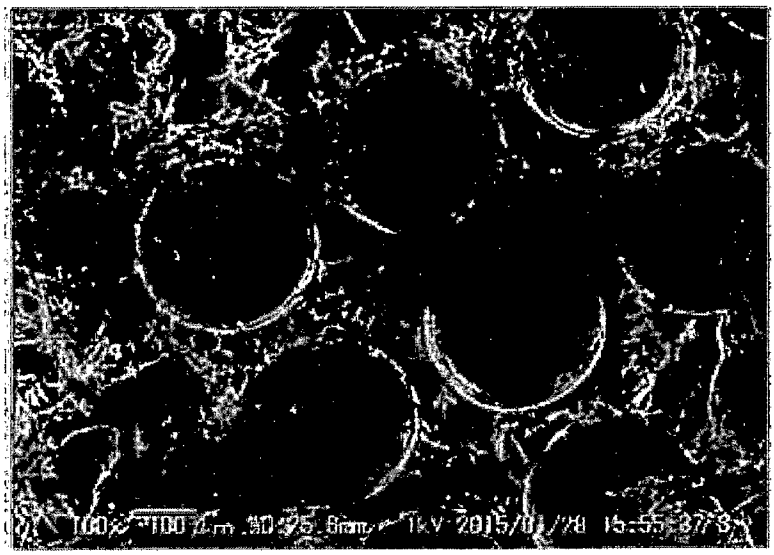


【図11】

(a)

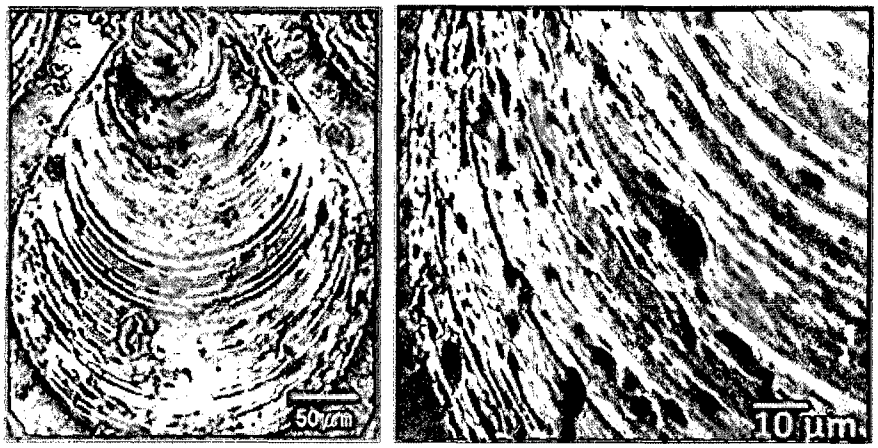


(b)

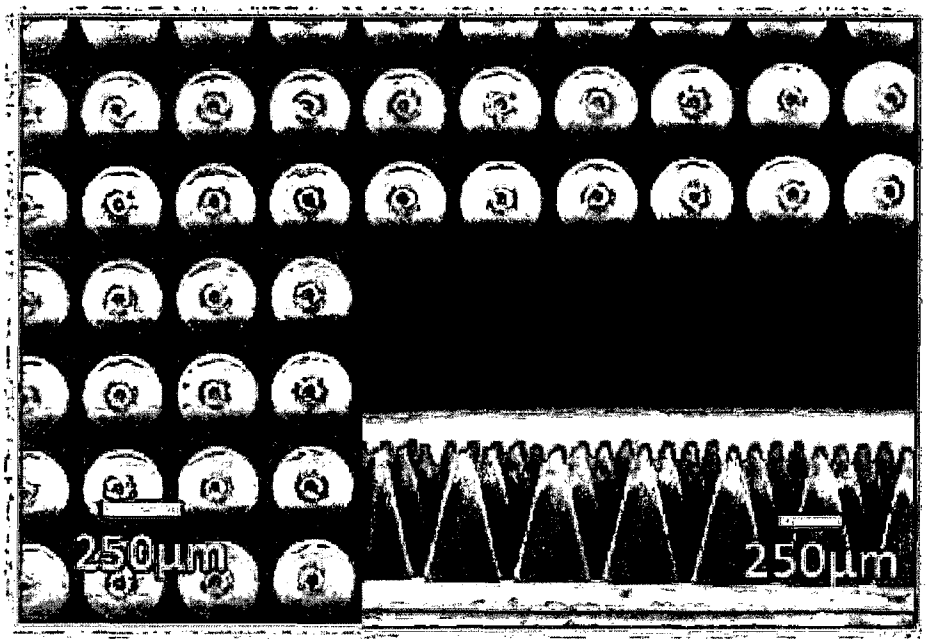


【図12】

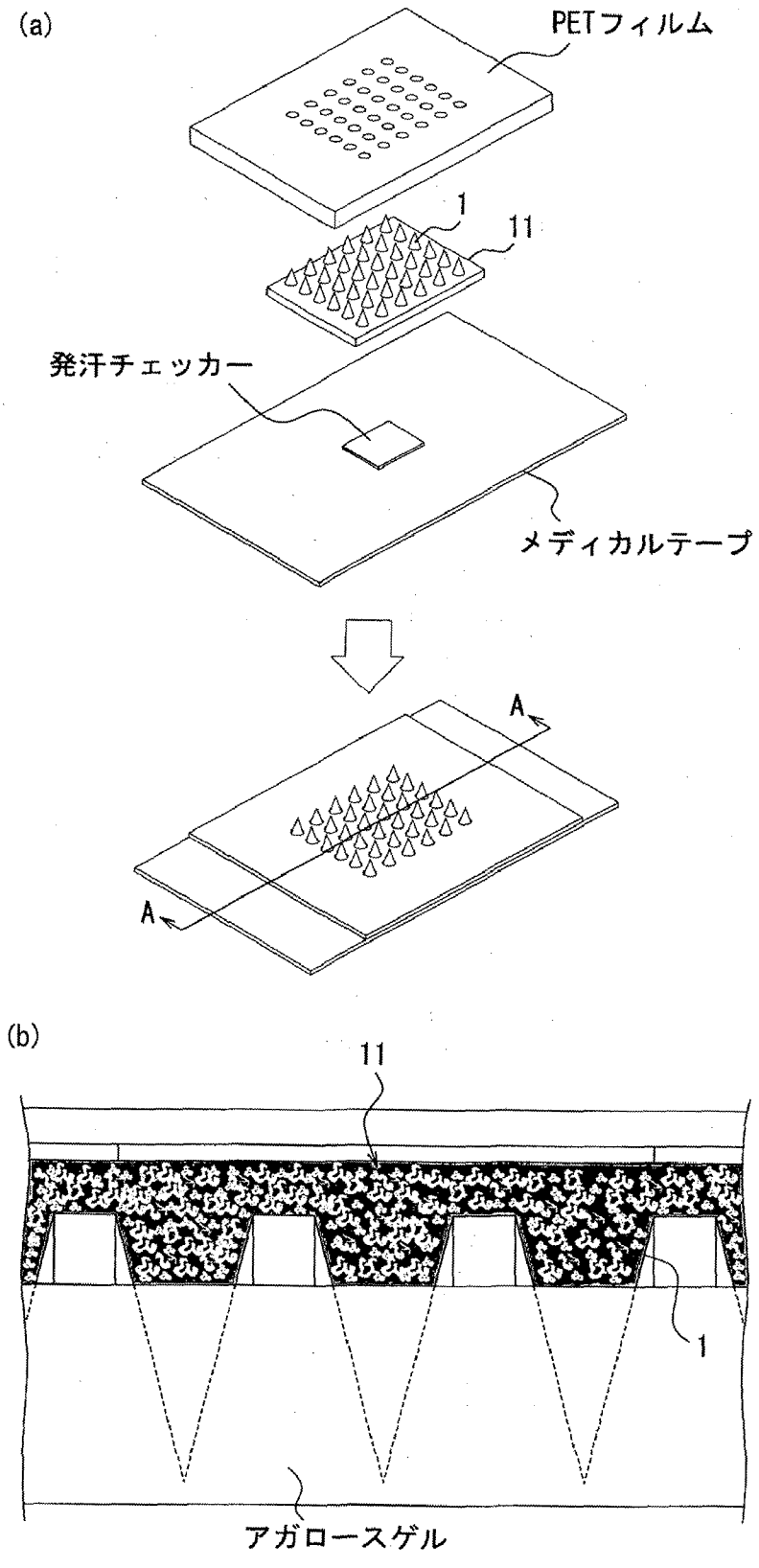
(a)



(b)

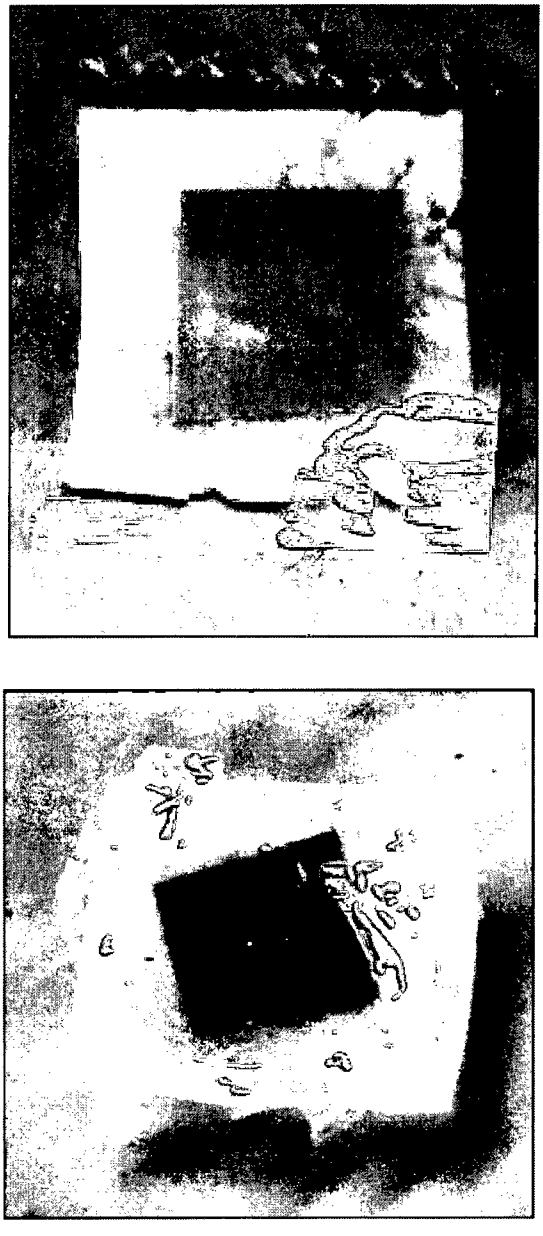


【図13】

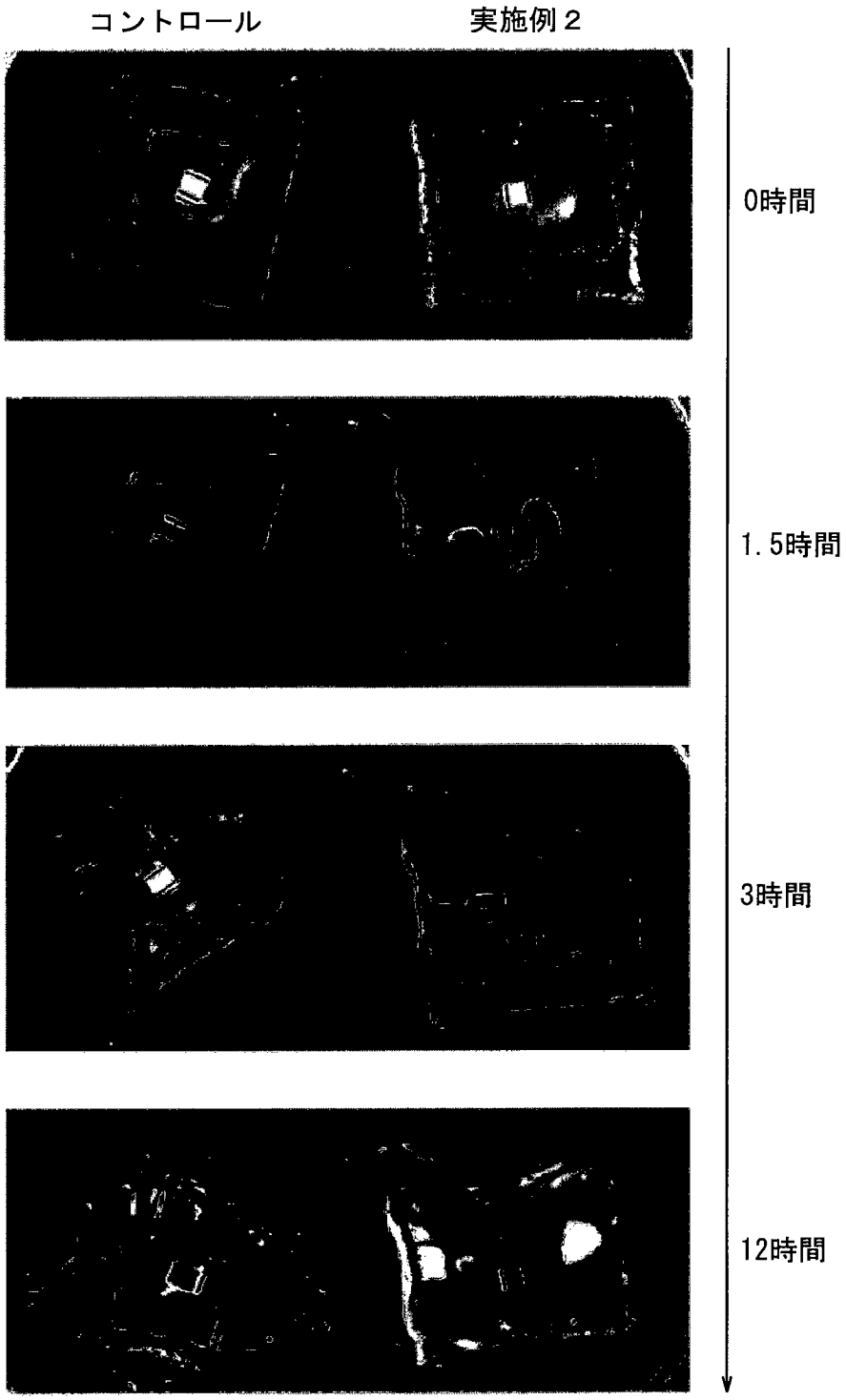


【図14】

実施例１



【図15】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/067464

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, A61L31/00

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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.
X Y	US 2005/0137531 A1 (PRAUSNITZ, Mark R.), 23 June 2005 (23.06.2005), paragraphs [0154] to [0155]; fig. 9 to 19 (Family: none)	1-8,11-12,14 9-10,13, 15-19
X Y	US 2008/0269666 A1 (WANG, Ping M.), 30 October 2008 (30.10.2008), paragraphs [0070] to [0071]; fig. 11 to 12 (Family: none)	1-8,11-12 9-10,13-19
Y	US 2010/0256064 A1 (WOOLFSON, David A.), 07 October 2010 (07.10.2010), paragraphs [0183] to [0185]; fig. 1 to 11; example 6 & JP 2010-540507 A & CN 101808588 A	9-10,17

☒ 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	Date of mailing of the international search report
06 July 2016 (06.07.16)	19 July 2016 (19.07.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/067464

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0286761 A1 (CHENG, Jin), 19 November 2009 (19.11.2009), paragraphs [0057], [0085] to [0086] & JP 2008-505093 A	13
Y	JP 11-60936 A (Dainippon Ink and Chemicals, Inc.), 05 March 1999 (05.03.1999), paragraphs [0013], [0111] (Family: none)	15-17
Y	US 2013/0338632 A1 (KAPLAN, David L.), 19 December 2013 (19.12.2013), paragraphs [0105] to [0106]; fig. 1 to 2 & JP 2014-501547 A & CN 103260693 A	18-19
Y	US 2010/0279112 A1 (KAPLAN, David L.), 04 November 2010 (04.11.2010), paragraphs [0009] to [0012], [0102]; fig. 1 (Family: none)	18-19

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０６７４６４

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, A61L31/00

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	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６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
X Y	US 2005/0137531 A1 (PRAUSNITZ, Mark R.) 2005.06.23, 段落[0154]-[0155], 図 9-19（ファミリーなし）	1-8,11-12,14 9-10,13,15-19
X Y	US 2008/0269666 A1 (WANG, Ping M.) 2008.10.30, 段落[0070]-[0071], 図 11-12（ファミリーなし）	1-8,11-12 9-10,13-19
Y	US 2010/0256064 A1 (WOOLFSON, David A.) 2010.10.07, 段落[0183]-[0185], 図 1-11, Example 6 & JP 2010-540507 A & CN 101808588 A	9-10,17

☑　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	国際調査報告の発送日
０６．０７．２０１６	１９．０７．２０１６

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）　３Ｅ　６２１６
鶴江　陽介
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３３４６

C（続き）．　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	US 2009/0286761 A1 (CHENG, Jin) 2009.11.19, 段落[0057],[0085]-[0086] & JP 2008-505093 A	13
Y	JP 11-60936 A (大日本インキ化学工業株式会社) 1999.03.05, 段落[0013],[0111] (ファミリーなし)	15-17
Y	US 2013/0338632 A1 (KAPLAN, David L.) 2013.12.19, 段落[0105]-[0106], 図1-2 & JP 2014-501547 A & CN 103260693 A	18-19
Y	US 2010/0279112 A1 (KAPLAN, David L.) 2010.11.04, 段落[0009]-[0012],[0102], 図1 (ファミリーなし)	18-19