

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5620911号
(P5620911)

(45) 発行日 平成26年11月5日(2014.11.5)

(24) 登録日 平成26年9月26日(2014.9.26)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/00	(2006.01)	A 6 1 K 9/00
A 6 1 M 37/00	(2006.01)	A 6 1 M 37/00

請求項の数 6 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2011-523624 (P2011-523624)	(73) 特許権者	000160522 久光製薬株式会社
(86) (22) 出願日	平成22年7月15日 (2010.7.15)		佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(86) 国際出願番号	PCT/JP2010/062008	(73) 特許権者	000003193 凸版印刷株式会社
(87) 国際公開番号	W02011/010605		東京都台東区台東1丁目5番1号
(87) 国際公開日	平成23年1月27日 (2011.1.27)	(74) 代理人	100088155 弁理士 長谷川 芳樹
審査請求日	平成25年5月1日 (2013.5.1)	(74) 代理人	100128381 弁理士 清水 義憲
(31) 優先権主張番号	特願2009-172525 (P2009-172525)	(74) 代理人	100133307 弁理士 西本 博之
(32) 優先日	平成21年7月23日 (2009.7.23)	(72) 発明者	寺原 孝明 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
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロニードルアレイ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルを備え、前記ポリ乳酸の結晶化度は38%以下であり、前記マイクロニードルは透明または半透明であるマイクロニードルアレイ。

【請求項2】

前記ポリ乳酸の結晶化度は21%よりも小さいことを特徴とする請求項1記載のマイクロニードルアレイ。

【請求項3】

前記ポリ乳酸の結晶化度は2%以上であることを特徴とする請求項1または2記載のマイクロニードルアレイ。

【請求項4】

前記ポリ乳酸が、重量平均分子量40,000~100,000であることを特徴とする請求項1~3のいずれか一項記載のマイクロニードルアレイ。

【請求項5】

前記ポリ乳酸が、ポリL-乳酸であることを特徴とする請求項1~4のいずれか一項記載のマイクロニードルアレイ。

【請求項6】

電子線またはガンマ線照射により滅菌されることを特徴とする請求項1~5のいずれか一項記載のマイクロニードルアレイ。

【発明の詳細な説明】

10

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体への医薬物の投与、または、生体からの血液の吸引抽出などの、基板上に皮膚を穿孔可能な一または複数のマイクロニードルを備えたマイクロニードルアレイ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アレイが知られている。マイクロニードルアレイに設けられるマイクロニードルは、皮膚最外層である角質層を穿孔することを目的とし、様々なサイズや形状が提案されており、非侵襲的な投与方法として期待されている（例えば特許文献1）。

10

【0003】

また、マイクロニードルアレイを利用した場合の薬剤の適用方法についても様々な方法が提案されている。薬剤をマイクロニードル表面にコーティングすること、マイクロニードルに薬剤あるいは生体成分を透過させるための溝または中空部分を設けること、マイクロニードル自身に薬剤を混合すること等が知られている。（特許文献2）。

【0004】

特許文献3には、薬物経皮用のパッドベースにおいて、皮膚側面に立設した微細針は生分解性樹脂からなることにより、仮に微細針の先端等が欠けて皮膚内に残存する様なこととなっても、生分解性樹脂からなる微細針は生体内で分解され、生体に悪影響を殆ど及ぼさない旨の記載があり、生分解性樹脂としては、ポリ乳酸、ポリエチレンサクシネート、ポリブチレンサクシネート・アジペート、ポリブチレンサクシネート・カーボネート、ポリプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリエステルカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシブチレート、マントリオース、セルロース、酢酸セルロース、コラーゲン、並びにこれらの混合物が推奨され、殊にポリ乳酸、または乳酸とグリコール酸の共重合体であることが好ましいことが記載されている。

20

【0005】

また、ポリ乳酸の場合にその分子量が100,000～500,000であるもの場合は、製造にあたって上記金属製細線への付着量が適当なものとなり、また樹脂の硬化後における上記金属製細線の引き抜き性が良く、出来上がりの膜（管状物）の品質も優れていることが記載されているが、重量平均分子量と強度についての記載はない。

30

【0006】

特許文献4には、制御された2相性の放出、徐放、及び遅延型の放出の何れかを選択して行わせることができる薬物放出システムにおいて、重量平均分子量3000～40,000を有する粉碎したポリ乳酸を使用することが開示されているが、皮膚に穿孔可能なマイクロニードルアレイについての記載は一切ない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特表2001-506904号公報

40

【特許文献2】特表2004-504120号公報

【特許文献3】特開2005-021678号公報

【特許文献4】特開平11-286439号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

マイクロニードルアレイを生分解性樹脂から製造する場合、加熱し軟化させ所望の形状に変形させる工程や、電子線照射処理等による滅菌操作等が必要になるが、その際マイクロニードルアレイ（特にマイクロニードルの部分）の強度により、本来皮膚に穿孔するはずのマイクロニードルがその機能を果たせない、あるいはマイクロニードルアレイの基板

50

が使用時に割れてしまっただけでその機能を果たせない、あるいは製造時の困難性という問題点があった。

【0009】

そこで本発明は、マイクロニードルアレイの機能性能が維持され、且つ製造容易なマクロニードルアレイ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】

【0010】

上記課題を解決するにあたって生分解性樹脂の結晶性と性能、重量平均分子量と強度および重量平均分子量と性能との関係を明らかにしたところ、非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルの方が強度の維持、性能に優れ、さらに重量平均分子量とその強度は良く相関するが、意外にも重量平均分子量と性能については必ずしも相関しないことが判明し、この知見を基に機能性能が維持されたマクロニードルアレイを提供することが可能となった。

10

【0011】

すなわち、本発明は、非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルを備え、ポリ乳酸の結晶化度は38%以下であり、マイクロニードルは透明または半透明であるマイクロニードルアレイである。

【0012】

さらに、前記ポリ乳酸の結晶化度は21%よりも小さいと好適である。

【0013】

さらに、前記ポリ乳酸の結晶化度は2%以上であると好適である。

20

【0014】

さらに、前記ポリ乳酸が、重量平均分子量40,000~100,000であると好適である。

【0015】

さらに、このマイクロニードルアレイは、上記のポリ乳酸が、ポリL-乳酸であると好適である。

【0016】

さらに、このマイクロニードルアレイは、電子線またはガンマ線照射により滅菌されると好適である。

30

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、機能性能を維持し、製造容易なマイクロニードルアレイを提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、本発明に係るマイクロニードルアレイを模式的に示す拡大断面図である。

【図2】図2は、実施例3に係り、コーティングされたマイクロニードルデバイスをヒト摘出皮膚に指押により5秒間穿刺後、マイクロニードル基板上に残存した薬物の含量をGM測定器により測定した結果を示すグラフである。

40

【図3】図3は、実施例4に係り、重量平均分子量の変化をゲル濾過クロマトグラフ法にて測定した結果を示すグラフである。

【図4】図4は、実施例5に係り、コーティング組成物中の薬物（生理活性成分）のマイクロニードル基板への吸着を評価するための実験結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

以下、本発明に係るニードルアレイの実施形態について図面を参照しながら説明する。

【0020】

図1に示されるように、マイクロニードルアレイ1は、皮膚又は粘膜に穿刺されるマイ

50

クロニードル(針)3とこれを支持するマイクロニードル基板5とからなり、マイクロニードル3はマイクロニードル基板5に複数配列されている。マイクロニードル3は微小構造であり、マイクロニードル3の高さ(長さ)hは、好ましくは $50\mu\text{m} \sim 700\mu\text{m}$ である。ここで、マイクロニードル3の長さhを $50\mu\text{m}$ 以上とするのは生理活性成分の経皮からの投与を確実にするためであり、 $700\mu\text{m}$ 以下とするのは神経とマイクロニードル3との接触を回避し、痛みの可能性を確実に減少させることができると同時に出血の可能性を確実に回避するためである。また、その長さhが $700\mu\text{m}$ 以下であると、皮内に入る生理活性成分の量を効率良く投与することができる。

【0021】

ここで、マイクロニードル3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し、円錐状構造の場合、通常その基底における直径dは $50 \sim 200\mu\text{m}$ 程度である。また、マイクロニードル3は、先鋭な先端を有する狭い意味での針形状のものに限定されるものではなく、微視的には、先の尖っていない形状も含むものである。マイクロニードル3は、皮膚上で折れたこと考えると、生分解性樹脂であるポリ乳酸で作製され、場合によっては、生理活性成分を樹脂の中に混ぜ込んで、体内でマイクロニードル3が解けると同時に生理活性成分が体内に放出されるようにすることもできる。

マイクロニードル3の先端3aは、微視的には、平坦であったり、丸みを帯びていたり、あるいは凹凸が形成されていたりしてもよいが、皮膚または粘膜へ穿刺されることを考えると、先端3aが平坦であると仮定した場合の面積(仮定面積)は $1600\mu\text{m}^2$ 以下であることが好ましく、より好ましくは、 $400\mu\text{m}^2$ 以下である。なお、先端3aが微視的に丸みを帯びていたり、あるいは凹凸が形成されていたりした場合の仮定面積とは、マイクロニードル3の長手方向に直交する平面で先端3aを切断した場合の断面積を意味する。

また、マイクロニードル3が円錐状(テーパ状)構造の場合、先端角度(傾斜角度)は、 15 度以下であると折れやすく、 25 度以上であると皮膚や粘膜に穿刺し難くなるため、 15 度 ~ 25 度が好ましい。

【0022】

本実施形態に係るマイクロニードル3に含まれるポリ乳酸は非晶質である。

非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードル3は、機械特性に優れ、押圧により変形するが破断し難い。一方、結晶化度の高いポリ乳酸を含むマイクロニードルは、一定の力が加わると破断し易い。このため、非晶質のマイクロニードルアレイ1の方が、使用時に破損したマイクロニードルアレイ1の破片が体内に残留し難くすることができる。さらに、非晶質のポリ乳酸のほうが、経時的なマイクロニードル3の強度劣化がなく、保存安定性が良い。また、結晶化度の高いマイクロニードルアレイの場合、マイクロニードルアレイに薬物などの生理活性成分を塗布した際に生理活性成分がマイクロニードルアレイに吸着して体内へ放出され難くなるなどの問題が発生する場合もある。

【0023】

以上をまとめると、非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードル3を備えたマイクロニードルアレイ1とすることで、機械特性が優れ、保存安定性が良好なマイクロニードルアレイ1を実現できる。さらに、後述するように、高純度のポリ乳酸を用いてマイクロニードル3を作成した場合には、非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルアレイ1か否か、すなわち、保存安定性が良好なマイクロニードルアレイ1か否かを視覚的に評価し易くなり、品質管理の面からも有利である。

【0024】

ここで、非晶質のポリ乳酸とは、結晶化度 38% 以下のポリ乳酸である。なお、結晶化度は低ければ低いほど好ましいが、下限は結晶化度 2% 以上である。結晶化度 2% 以下とすることはマイクロニードルの製造上困難である。ポリ乳酸の結晶化度は、DSC(示差走査熱量測定)により求めることができる。マイクロニードルをサンプリングし、昇温モードで結晶化温度(100 付近)における発熱ピークによる熱容量と、融点(180 付近)における吸熱ピークによる熱容量から、結晶化エンタルピー、融解エンタルピーを

10

20

30

40

50

求め、無限大ラメラサイズ P L L A 結晶の融解エンタルピー 93 J/g を用いると、結晶化度 (x_c) は $x_c (\%) = 100 \cdot (H_m + H_c) / 93$ で与えられることを利用し、結晶化度を求めることができる。

【0025】

非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルとするにあたっては、以下の方法によりポリ乳酸の結晶化度を制御し、非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルとすることができる。マイクロニードルアレイは、マイクロニードルアレイの形状を凹凸反転させた複製版を準備し、複製版の微細なパターン部分に加熱溶融させたポリ乳酸を充填させ、冷却、剥離することによって得ることができる。このとき、加熱溶融させたポリ乳酸の冷却速度、または冷却後、結晶化温度程度に加熱する時間によって結晶化度を制御することができる。具体的には、加熱溶融させたポリ乳酸の冷却速度を速めて急冷することにより、結晶化度の低い非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルを形成することができる。逆に、加熱溶融させたポリ乳酸の冷却速度を遅くして徐冷した場合や、冷却後、結晶化温度程度に加熱保持した場合には、マイクロニードルに含まれるポリ乳酸の結晶化度は上昇する。

10

【0026】

マイクロニードルに用いられるポリ乳酸としては、通常、ポリ乳酸純度が $95.0 \text{ wt}\%$ 以上であり、モノマー残留量が $5 \text{ wt}\%$ 以下であり、残留 S_n 量が 200 ppm 以下のポリ乳酸が用いられる。中でも、マイクロニードルに用いられるポリ乳酸としては、ポリ乳酸純度が $98.7 \text{ wt}\%$ 以上であり、モノマー残有量が $2 \text{ wt}\%$ 以下であり、残留 S_n 量が 50 ppm 以下である高純度のポリ乳酸を用いることが好ましい。ポリ乳酸のモノマー残有量及び残留 S_n 量が多くなると、成形・滅菌処理による劣化や経時的な強度の劣化が起き易くなり、また、生体への悪影響も懸念される。高純度であり、且つ、非晶質のポリ乳酸は透明性に優れる。

20

【0027】

ポリ乳酸純度が $98.7 \text{ wt}\%$ 以上であり、モノマー残有量が $2 \text{ wt}\%$ 以下であり、残留 S_n 量が 50 ppm 以下である高純度のポリ乳酸を用いてマイクロニードルを作製した場合には、ポリ乳酸が非晶質であるか否かはマイクロニードルアレイの白濁状態により判別することができる。マイクロニードルのポリ乳酸が非晶質である場合には、マイクロニードルアレイは透明または半透明となる。ここで、「透明又は半透明」とは、色彩色差計 (CR-200, ミノルタ社製) を用いて色差基準色 (黒) に対する色差を、明度指数値 L^* を指標として測定したときに、明度指数値 L^* が 60 以下になるものである。明度指数値 L^* が 60 以下の透明又は半透明のマイクロニードルは非晶質のポリ乳酸を含むマイクロニードルであることができる。

30

【0028】

また、ポリ乳酸には、ポリ L - 乳酸やポリ D - 乳酸等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。なお、一般的にポリ L - 乳酸、ポリ D - 乳酸のホモポリマをそれぞれ用いてマイクロニードルを形成し、結晶化処理をおこなった場合には、ポリ乳酸の結晶化度が高いマイクロニードルとなる。一方、ポリ L / D - 乳酸共重合体を用いてマイクロニードルを形成した場合には、ポリ乳酸の結晶化度が低い非晶質のマイクロニードルとすることができる。本実施形態に係るマイクロニードルアレイ 1 においては、ポリ L - 乳酸を用いて非晶質のマイクロニードルアレイ 1 を製造することが安全性の点から好ましい。また、ポリ乳酸には、可塑剤、アンチブロッキング剤、滑剤、帯電防止剤、及び熱安定剤などの添加剤を適宜添加することもできる。

40

【0029】

ポリ乳酸樹脂は、その重量平均分子量が大きいほど強度が強くなる傾向にある。本実施形態に係るマイクロニードル 3 のポリ乳酸の重量平均分子量は、強度の面から $40,000$ 以上が必要である。重量平均分子量が $40,000$ 未満であると、マイクロニードル 3 の強度が弱くなり、皮膚への穿刺性が低くなり好ましくなく、またマイクロニードル 3 の製造時の歩留まりが低くなる傾向があり好ましくない。

50

【 0 0 3 0 】

また、本実施形態に係るマイクロニードル3のポリ乳酸の重量平均分子量は、100,000以下である。100,000以下であれば、マイクロニードル3の皮膚への穿刺性が十分にあり、さらに針先が体内に残った場合でも速やかに生体分解するため好ましい。一方で、ポリ乳酸の重量平均分子量が100,000を超えるマイクロニードルを製造するにあたっては、ポリ乳酸の熔融粘度が高くなりすぎてしまいマイクロニードル3への加工が困難となり、歩留まりが悪くなる。

【 0 0 3 1 】

本実施形態に係るマイクロニードルアレイ1では、安全性の面から滅菌操作を行うことが好ましい。滅菌操作は一般的に行われている公知の方法で行うことができるが、マイクロニードルアレイ1の滅菌には、電子線照射またはガンマ線照射により行うことが好ましい。電子線照射線量の測定は、照射サンプルの上下、支持材（例えば「ダンボール」）上で行うことで、サンプルに予定線量が照射されていることを確認（照射時環境は温度15度、湿度15%下）できる。一方、ガンマ線照射は、コバルト60ガンマ線を5~100kGyの指定線量に従って照射することができる。滅菌操作としては、電子線照射またはガンマ線照射による滅菌の他に、熱滅菌やEOG（エチレンオキサイドガス）滅菌を用いることもできるが、熱滅菌ではポリ乳酸が分解する懸念があり、また、EOG滅菌では薬剤の残存が懸念される。電子線照射またはガンマ線照射による滅菌では、これらの懸念が無い場合好ましく用いられる。

【 0 0 3 2 】

本実施形態に係るマイクロニードルアレイ1を構成するポリ乳酸は、製造時や滅菌操作時にその重量平均分子量が低下することが判明した。従って、マイクロニードルアレイ1の強度、性能を最適にするためには、マイクロニードルアレイ1の製造後のポリ乳酸の重量平均分子量が40,000~100,000となる必要がある。

【 0 0 3 3 】

例えば、電子線照射によりもとの重量平均分子量の65~99%程度になってしまうが、電子線照射後であっても、その強度を保つためには、重量平均分子量40,000以上は必要であり、従って、電子線照射前には、重量平均分子量として少なくとも40,000以上が必要となる。

【 0 0 3 4 】

また、より好ましくは、電子線照射後の強度的に重量平均分子量50,000以上は必要であるため、電子線照射前には、重量平均分子量として少なくとも50,000以上が必要となる。

【 0 0 3 5 】

従って、電子線照射後の重量平均分子量が40,000以上あればマイクロニードル3の性能を損なうことなく使用できるが、好ましくは電子線照射後の重量平均分子量として50,000以上が必要である。

【 0 0 3 6 】

なお、マイクロニードルアレイ1を構成するポリ乳酸の重量平均分子量の好適な範囲を参酌すると、重量平均分子量(Mw)を数平均分子量(Mn)で除した分子量分布(Mw/Mn)は、2.75以下であることが好ましく、より好ましくは1.43~1.72である(表1、表6参照)。

【 0 0 3 7 】

マイクロニードル基板5はマイクロニードル3を支持するための土台であり、その形態は限定されるものではなく、例えば貫通した穴を備えた基板であってもよく、これにより基板の背面からの生理活性成分の投与が可能となる。マイクロニードル3あるいはマイクロニードル基板5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3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-co-ポリグリコリド、プルラン、カプロラクトン

10

20

30

40

50

、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、基板はマイクロニードル3と一体となっている場合もあり、その場合には先のマイクロニードル3の樹脂材料と同じものとなる。

【0038】

マイクロニードル基板5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。なお、マイクロニードル基板5は、数個の組合せにより好みの大きさになるよう繋げることも可能である。

【0039】

マイクロニードル(針)3の密度は、典型的には、針の横列は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横列間が空けられている。一般に、横列は横列内の針の空間に対し実質等しい距離だけ離れており、 1 cm^2 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、10000本を超える針密度では、マイクロニードル3に皮膚穿孔可能な強度を付与することが難しくなる。マイクロニードル(針)3の密度は、好ましくは、 1 cm^2 当たり200~5000本、さらに好ましくは300~2000本、最も好ましくは400~1600本である。1600本を超えると、例えば、ドライエッチング加工、レーザー加工、またはダイシング加工等の精密機械加工により、マイクロニードルアレイ原版を製造した場合に、製造が難しくなる傾向がある。

【0040】

マイクロニードルアレイ原版の製法としては、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、マイクロニードルアレイ原版において針であるマイクロニードルとこれを支持するマイクロニードル基板は、一体に成型される。針であるマイクロニードルを中空にする方法としては、マイクロニードルを作製後、レーザー加工等で2次加工する方法が挙げられる。

【0041】

マイクロニードルアレイの製法としては、マイクロニードルアレイ原版からマイクロニードルの形状を凹凸反転させた複製版を作製し、得られた複製版の微細なパターン部分に加熱溶融させたポリ乳酸を充填させ、冷却、剥離することによって製造することができる。このとき、針であるマイクロニードルとこれを支持するマイクロニードル基板は、一体に成型される。特に、非晶質のマイクロニードルを得るためには、冷却工程にて 30 min 以上に急速に冷却することが望ましい。マイクロニードルアレイ1の形状を凹凸反転させた複製版は任意の方法によって作製できる。

【0042】

また、コーティング剤は、生理活性成分を精製水および/またはコーティング担体に含ませて、マイクロニードルおよび/または基板にコーティングすることが可能であり、コーティング担体としては、ポリエチレンオキサイド、ヒドロキシメチルセルロース、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、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、デキストリン、アラビアゴム等がある。

【0043】

マイクロニードル3の高さ(長さ)hは、上述のとおり、好ましくは $50\text{ }\mu\text{m} \sim 700\text{ }\mu\text{m}$ である。マイクロニードル3のコーティングの場合高さは、マイクロニードル3の高さhによって変動するが、 $0\text{ }\mu\text{m} \sim 700\text{ }\mu\text{m}$ の範囲とすることができ、通常 $10\text{ }\mu\text{m} \sim 500\text{ }\mu\text{m}$ の範囲内であり、好ましくは、 $30\text{ }\mu\text{m} \sim 300\text{ }\mu\text{m}$ 程度である。コーティングされたコーティング剤は塗布後、乾燥させられることで固着化する。

10

20

30

40

50

【0044】

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成分、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する。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等であることができる。これらの中で水が最も好ましい。液体のコーティング剤もしくは懸濁液は、典型的には、0.1～65重量%の有益な生理活性成分濃度を有することができ、好ましくは1～30重量%、更に好ましくは、3～20重量%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。

【0045】

他の既知の製剤補助物質は、それらがコーティングの必要な溶解性および粘度の特徴ならびに乾燥されたコーティングの性状および物性に有害な影響を及ぼさない限りは、コーティングに添加してもよい。

【0046】

本実施形態に用いられる生理活性成分(薬物)は、ペプチド、タンパク質、DNA、RNA等が考えられるが特に限定されず、例えば、 α -インターフェロン、多発性硬化症のための β -インターフェロン、エリスロポイエチン、フォリトロピン、フォリトロピン、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。

【0047】

マイクロニードルアレイ1の投与方法は、特に限定されることはなく、投与用デバイスや固定するための補助器具を用いても良い。

【0048】

また、前記方法による投与時間は、それほど長い時間ではなく、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。ただし、その後皮膚に固定して活性成分を投与させ続けることも可能である。

【0049】

なお、これらの薬物は単独で用いても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、薬物は、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薬物を包含させずに別に後からマイクロニードル基板5に施された貫通孔(開口部)より供給することもできる。

【実施例】

【0050】

[実施例1]

(重量平均分子量が異なるマイクロニードルアレイの製造)

実施例1では、重量平均分子量の異なるポリ-L-乳酸樹脂からなるサンプル1～6のマイクロニードルアレイを製造した。各サンプル1～6の重量平均分子量及びマイクロニードルの特性は表1の通りである。

(マイクロニードルアレイ)

- ・マイクロニードルの高さ：500 μ m
- ・マイクロニードルの形状：四角錐
- ・マイクロニードルの密度：625本/cm²

10

20

30

40

50

- ・特性：非晶質
- ・面積：1 cm²

各サンプル1～6の重量平均分子量はゲル濾過クロマトグラフ法（以下、「GPC法」）にて測定した。

（測定条件）

カラム：Shim-pack GPC-803C+GPC-805Cを直列に接続

カラム温度：45

溶離液：クロロホルム

検出器：RID（示差屈折検出器）

サンプル濃度：2.5 g/L（クロロホルムに溶解）

なお、サンプル1～6以外に、重量平均分子量40,000～100,000のポリ-L-乳酸からなる結晶性のマイクロニードルアレイも製造したが、室温密封状態で半年間保管した際に、その強度が低下する傾向が認められた。

【0051】

【表1】

	重量平均分子量(Mw)	分子量分布(Mw/Mn)	マイクロニードルの特性
Sample1	57099	1.53	非晶質(透明)
Sample2	61370	1.55	非晶質(透明)
Sample3	70503	1.6	非晶質(透明)
Sample4	78046	1.43	非晶質(透明)
Sample5	82114	1.57	非晶質(透明)
Sample6	103815	1.51	非晶質(透明)

【0052】

【実施例2】

実施例2では、マイクロニードルの強度を測定する試験を実施した。第1の試験では、JISの規格試験（K7116）を参考にマイクロニードル基板の破断強度試験を実施した。試験方法は、マイクロニードル基板を専用の固定治具に設置して上部より荷重を連続的に加え、試験片の破断に至るまでの時間と破断時の最大荷重を測定した。マイクロニードルの破断には装置に付属される専用棒によって行われ、マイクロニードル基板が中央から破断した時に負荷された最大荷重の値とマイクロニードルの針および基板を含めた厚み結果とした。表2の結果から明らかなように、ポリ-L-乳酸樹脂の重量平均分子量と最大荷重の値は相関する傾向を示した。これらの結果からマイクロニードルの強度と重量平均分子量が相関することが示された。

【0053】

【表2】

	最大荷重	厚み
Sample1	1284(g)	1.20-1.18(mm)
Sample2	1128(g)	1.18-1.19(mm)
Sample3	2007(g)	1.27-1.31(mm)
Sample4	2305(g)	1.24-1.23(mm)
Sample5	2185(g)	1.19-1.21(mm)
Sample6	4472(g)	1.29-1.30(mm)

【0054】

第2の試験では、ヒト摘出皮膚を用いたポリ乳酸製マイクロニードルの強度試験を実施した。ヒト摘出皮膚を電動ダーマトームにより厚さ700μm程度に調整し、コルク板上に固定した。次にマイクロニードル基板を皮膚上に設置し、3kgf/patchになるようにマイクロニードル基板を基板背面より指で5秒間押圧した。皮膚穿刺後のマイクロニードルは、針の破損（折れ、曲がり）を計測するために、マイクロスコープ（キーエンス社）を用いて最外周破損率を計測した（表3）。針の破損状況は、全ての群において最外周のマイクロニードルにのみ若干の折れや曲がり認められただけであり、2列目以降の針については、何れの群においても目立った折れや曲がり認められなかった。

【0055】

【表 3】

	最外周以外の マイクロニードル破損率(%)	最外周破損率(%)
Sample1	0%	97%
Sample2	0%	93%
Sample3	0%	96%
Sample4	0%	78%
Sample5	0%	74%
Sample6	0%	89%

【 0 0 5 6 】

[実施例 3]

実施例 3 では、マイクロニードル基板の破断強度試験と同様の群構成でヒト摘出皮膚を用いた薬物のデリバリー試験（ヒト摘出皮膚穿刺試験）を実施した。薬剤は放射ラベル化された ^{14}C -OVA と Cold の OVA を用い、プルランとの混合溶液を作製した。コーティング液の組成は（30%プルラン / 20%OVA）とし、針の先端部分に高さ 100 μm になるようにコーティングを行った。具体的なコーティングの方法は、メタルマスク（規格：口径一辺 220 μm 、厚さ 100 μm 、室温加湿 85% 以上）によりマイクロニードルアレイにコーティングした。次にコーティングされたマイクロニードルデバイスをヒト摘出皮膚に指押（3 kg / patch）により 5 秒間穿刺後、マイクロニードル基板上に残存した薬物の含量を GM 測定器により測定した（ $n = 3$ ）。図 2 の結果から何れの群も同程度の残存率を示すことから、マイクロニードルの性能を維持していることが判明した。

10

20

【 0 0 5 7 】

[実施例 4]

（電子線照射によるポリ乳酸の重量平均分子量の低下）

実施例 4 では、重量平均分子量の異なるポリ-L-乳酸樹脂（重量平均分子量約 1.5 万～14 万）のサンプルに対して電子線を照射し、電子線の照射によってポリ乳酸の重量平均分子量の低下を測定するという実験を実施した。なお、マイクロニードルアレイであるサンプル 7（図 3 参照）の初期重量平均分子量は 130,000 である。また、サンプル 8 の初期重量平均分子量は 90,000 である。また、サンプル 9 の初期重量平均分子量は 130,000 である。また、サンプル 7 のマイクロニードルにおけるポリ乳酸の純度は 96.5 wt% であり、モノマー残有量 2.1 wt% であり、残留 Sn 量 99 ppm 以下である。また、サンプル 8, 9 のマイクロニードルアレイにおけるポリ乳酸の純度は 96.5 wt% であり、モノマー残有量 0.2 wt% であり、残留 Sn 量 30 ppm 以下である。

30

【 0 0 5 8 】

この実験では、マイクロニードル成形を行って 40 kGy の電子線照射を行った後にポリ-L-乳酸樹脂の重量平均分子量の測定を行った。重量平均分子量の測定は、成形前（ペレット状）、マイクロニードル成形後、および電子線照射後に測定を行い、各ステージでの重量平均分子量を実施例 1 と同様にゲル濾過クロマトグラフ法（以下 GPC 法）にて測定した。また、滅菌の方法は、放射線滅菌のうち電子線滅菌法とガンマ線滅菌法との両方で比較した（表 4 参照）。なお、表 4 は、サンプル 7 についての実験結果を示している。

40

【 0 0 5 9 】

図 3 及び表 4 でも明らかのように、ペレット条の原末をマイクロニードルに成形するための工程（加熱 & 冷却）において重量平均分子量は成形前の約 60%～90% まで低下し、放射線滅菌を施すことで照射線量依存的に重量平均分子量はさらに低下する傾向を示した。また、電子線滅菌法とガンマ線滅菌法については、同じ線量で比較した場合には、電子線照射法の方が重量平均分子量の低下割合は低い傾向を示した。なお、初期重量平均分子量が同じサンプル 7 とサンプル 9 とを比較すると、純度の高いサンプル 9 の方が、より重量平均分子量の低下が抑えられる傾向が示された。重量平均分子量の測定条件および方

50

法は実施例 1 と同じである。

【 0 0 6 0 】

なお、電子線照射線量の測定は、照射サンプルの上下、支持材（例えば「ダンボール」）上で行い、サンプルに予定線量が照射されていることを確認（照射時環境は温度 1 5 度、湿度 1 5 % 下）した。一方、ガンマ線照射は、コバルト 6 0 ガンマ線を 5 ~ 1 0 0 k G y の指定線量に従って照射し、指定線量通りに照射されていることを実測値にて確認した。

【 0 0 6 1 】

【表 4】

	照射線量(KGy)	重量平均分子量(Mw)	低下率(%)
電子線照射	0(未照射)	73034	-
	10	63181	86.5
	20	68165	93.3
	40	59382	81.3
ガンマ線照射	0(未照射)	77798	-
	5	67777	87.1
	10	70657	90.8
	25	58221	74.8
	50	53046	68.2
	100	37747	48.5

10

【 0 0 6 2 】

[実施例 5]

実施例 5 では、コーティング組成物中の薬物（生理活性成分）のマイクロニードル基板への吸着を評価するために、重量平均分子量約 8 万の L - ポリ乳酸製基板（面積約 1 c m ²）を用い、重量平均分子量約 3 5 , 0 0 0 のモデルタンパク質およびモデルタンパク質の ^{1 2 5} I ラベル体を含む溶液 3 0 μ L をポリ乳酸製基板（非晶質および結晶質）上に滴下し、4 0 - 1 h 乾燥後、アルミ製包材中に封入した。恒温室にて 4 0 - 1 M 保存後、サンプルを取り出して N A I カウンターにて放射能を測定した後、水中に一昼夜浸漬してモデルタンパク質を抽出した。

翌日、ポリ乳酸製基板表面を水で洗浄し、ポリ乳酸製基板表面に残存する放射能を再び N A I カウンターにて測定した。なお評価方法は以下の計算式により回収率を算出して吸着性の指標とした。

20

30

【 0 0 6 3 】

回収率の算出方法：（抽出前の N A I 装置でのカウンター値 - 抽出後の N A I カウンター値） / 抽出前の N A I 装置でのカウンター値 × 1 0 0

滴下溶液：モデルタンパク質の 2 倍量のプルランを加え、基板 1 枚あたりの薬物量（生理活性成分量）が 3 0 μ g / 3 0 μ L になるように溶液を調整した。

その結果、図 4 に示されるとおり、回収率は非晶質ポリ乳酸製基板の方が結晶質ポリ乳酸製基板に比べて高く、従って、非晶質ポリ乳酸製基板の薬物の吸着は明らかに、結晶質ポリ乳酸製基板に比べて低いことが判明した。

【 0 0 6 4 】

[実施例 6]

実施例 6 では、重量平均分子量約 8 0 , 0 0 0 のポリ L - 乳酸からなる非晶質性のマイクロニードルアレイ（サンプル 1 0）、結晶性のマイクロニードルアレイ（サンプル 1 1）を作成した。いずれのサンプル 1 0 , 1 1 も、マイクロニードルアレイの基板の厚み：7 0 0 μ m、マイクロニードルの長さ：3 0 0 μ m、マイクロニードルの密度：8 4 1 本 / c m ²、マイクロニードルアレイの面積：1 c m ² とした。これらのサンプル 1 0 , 1 1 に関し、色彩色差計（CR-200. ミノルタ社製）を用いて、色差基準色（黒）に対する色差について明度指数 L * を指標として測定した。その結果、ほぼ完全な透明色を示すサンプル 1 0 では、明度指数 L * が 3 3 . 7 であったのに対し、白色を示すサンプル 1 1 では、明度指数 L * が 6 0 . 5 であった。また、サンプル 1 0 , 1 1 のマイクロニードルアレイにおけるポリ乳酸の純度は、いずれも 9 8 . 7 w t % であり、モノマー残有量 0 . 5 w

40

50

t % であり、残留 S n 量 5 0 p p m 以下である。

【 0 0 6 5 】

なお、色差測定の方法は、白色校正の後、黒色の平板を用いて測定を行い、色差基準色を設定し、次いで、マイクロニードルを上にした状態でマイクロニードルアレイを黒色平板上に設置して測定を行った。

また、サンプル 1 0 及びサンプル 1 1 を、湿度 2 0 - 3 0 %、温度 2 4 - 2 5 のデンケーターの中におよそ 1 2 ケ月保管していたところ、サンプル 1 0 について強度低下は認められなかったのに対し、サンプル 1 1 は、明らかな強度低下が認められ、折り曲げるように力をかけると容易にマイクロニードルアレイが割れて破損する現象が生じた。つまり、サンプル 1 1 に比べサンプル 1 0 の方が保存安定性に優れていることを確認した。

10

【 0 0 6 6 】

[実施例 7]

実施例 7 では、まず、精密機械加工によってマイクロニードルアレイ形状のシリコン基板（マイクロニードルアレイ原版）を得た。このシリコン基板を凹凸反転させた複製版を準備し、複製版を加熱しながら、複製版の微細なパターン部分に加熱しながら、複製版の微細なパターン部分に加熱溶解させた重量平均分子量約 1 1 0 , 0 0 0 のポリ L - 乳酸（純度 9 9 w t %、モノマー残有量 0 . 4 5 w t %、残留 S n 量 1 0 p p m 以下）を充填させた。ポリ乳酸を複製版に充填させた状態で、毎分 8 0 以上の空冷によって急速に冷却し、ポリ乳酸が十分に冷えた後に、複製版から剥離することによって、非晶質のポリ乳酸からなるマイクロニードルアレイを得た。次に、ポリ乳酸を複製版に充填させた状態で、毎分 8 0 以上の空冷によって急速に冷却した後、1 0 0 に加温したホットプレート上に複製版ごと設置した。所定の時間加熱した後に、毎分 8 0 以上の空冷によって急速に冷却し、複製版から剥離することによってポリ乳酸の結晶化度を变化させたマイクロニードルアレイを得た。このホットプレート上での加熱時間を結晶化処理時間とした。

20

【 0 0 6 7 】

作製したマイクロニードルアレイから約 2 m g を削りだし、示差走査熱量計 D S C 6 2 0 0（エスアイアイ・ナノテクノロジー社）を用いて、毎分 1 0 にて昇温させ、融解エンタルピー（ H_m ）および結晶化エンタルピー（ H_c ）を計測した。文献より、無限大ラメラサイズ P L L A 結晶の融解エンタルピー 9 3 J / g を用いると、結晶化度（ x_c ）は $x_c (\%) = 1 0 0 \cdot (H_m + H_c) / 9 3$ で与えられることを利用し、各マイクロニードルアレイの結晶化度を算出した。また、あわせて得られたマイクロニードルアレイの概観を目視にて調査した。判断基準として、黒色の平板上にマイクロニードルアレイを置き、アレイ全体が黒色になるものを「透明」とし、一部白色となるものを「半透明」とし、全体が白色となるものを「不透明」とした。

30

【 0 0 6 8 】

次に、作製したマイクロニードルアレイのマイクロニードル一本に対し、針の根元から高さ 1 0 0 μ m の部分に対して、毎秒 0 . 6 m m の速度で基板の平面に対して平行方向に検査針（検査部の太さ 2 0 0 μ m）を動かし、検査針にかかる荷重および針先の伸び量を測定し、マイクロニードルの変形状況を調べた。マイクロニードルに対して検査針を押し込むと、降伏応力以上印加した後は、マイクロニードルは塑性変形し応力は減衰する。マイクロニードルに対して降伏応力がかかった段階から、降伏応力の 9 5 % 以下まで応力が低下する段階までの検査針の移動距離を伸び量として算出した。降伏応力の 9 5 % 以下まで応力が低下した段階で、マイクロニードルの針先が基板から完全に離れてしまっているものを「折れ」とし、針先が基板と一体となっているものを「曲がり」とした。

40

【 0 0 6 9 】

【表 5】

結晶化処理時間 (分)	結晶化度 (%)	概観	降伏応力 (gf)	伸び量 (μm)	マイクロニードルの 変形
0	2.3	透明	110	70	曲がり
1	5.2	透明	113	65	曲がり
10	21	半透明	118	40	曲がり
15	24	半透明	115	38	曲がり
30	39	不透明	118	0	折れ
60	45	不透明	120	0	折れ

10

【0070】

表5の結果から、マイクロニードルに含まれるポリ乳酸の結晶化度38%以下とすることによりマイクロニードルアレイが曲がりによって変形することが明らかになった。マイクロニードルに含まれるポリ乳酸の結晶化度を38%以下とすることにより機械特性に優れたマイクロニードルとすることができる。マイクロニードルに含まれるポリ乳酸の結晶化度を25%以下とすることにより、針先が塑性変形後も基板と完全に一体となり、強度の高いマイクロニードルとすることができた。なお、ポリ乳酸の重量平均分子量と強度との関係を表6に示す。

【0071】

20

【表 6】

重量平均分子量 (Mw)	分子量分布 (Mw/Mn)	概観	降伏応力 (gf)	伸び量 (μm)
33000	2.75	透明	62	30
40000	1.67	透明	90	65
55000	1.72	透明	104	70
63000	1.50	透明	112	70

30

【産業上の利用可能性】

【0072】

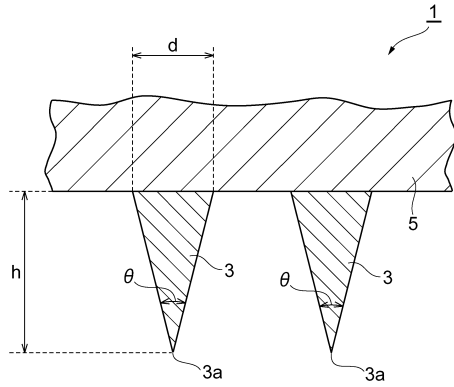
本発明により、機能性能を維持したポリ乳酸製マイクロニードルアレイを得ることができ、その利用性を格段に高めることができるものであり、産業上の利用可能性がある。

【符号の説明】

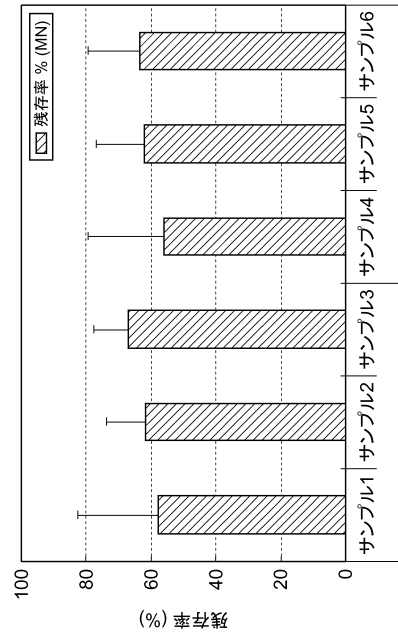
【0073】

1 ... マイクロニードルアレイ、3 ... マイクロニードル。

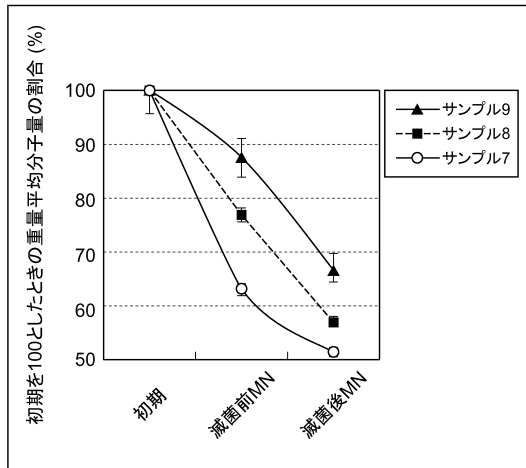
【図1】



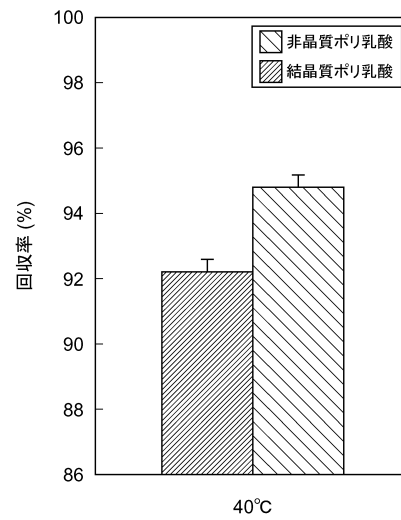
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

- (72)発明者 徳本 誠治
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
- (72)発明者 田村 章
東京都台東区台東一丁目5番1号 凸版印刷株式会社内
- (72)発明者 山田 由美子
東京都台東区台東一丁目5番1号 凸版印刷株式会社内

審査官 加藤 文彦

- (56)参考文献 特開2009-072271(JP,A)
特開2006-341089(JP,A)
特開2008-212588(JP,A)
特開2005-021677(JP,A)
特表2009-502261(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/34

A61K 9/00

A61M 37/00

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)