

(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6月23日(23.06.2016)



(10) 国際公開番号  
WO 2016/098730 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61M 37/00 (2006.01) B81B 1/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/084943
- (22) 国際出願日: 2015年12月14日(14.12.2015)
- (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 2014-252907 2014年12月15日(15.12.2014) JP
- (71) 出願人: 日本写真印刷株式会社(NISSHA PRINTING CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 Kyoto (JP). 株式会社ラボ・ジュヴェルサ(LABO JUVERSA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒0600001 北海道札幌市中央区北1条西3丁目3-27 札幌北1条駅前通りビル7階 Hokkaido (JP). 株式会社バイオセレントック(BIOSERENTACH CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6008040 京都府京都市下京区河原町通五条上る安土町618 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 山田真也(YAMADA, Shinya); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 智山大煥(CHIYAMA, Masateru); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto

(JP). 秋田憲作(AKITA, Kensaku); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 上野多佳子(UENO, Takako); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 井手裕子(IDE, Yuko); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 永井佐知(NAGAI, Sachi); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 赤尾長信(AKAO, Osanobu); 〒6048551 京都府京都市中京区壬生花井町3番地 日本写真印刷株式会社内 Kyoto (JP). 小野一郎(ONO, Ichiro); 〒0600001 北海道札幌市中央区北1条西18丁目2-2-1102 Hokkaido (JP). 高田寛治(TAKADA, Kanji); 〒6008040 京都府京都市下京区御幸町通五条上る安土町618の2 Kyoto (JP).

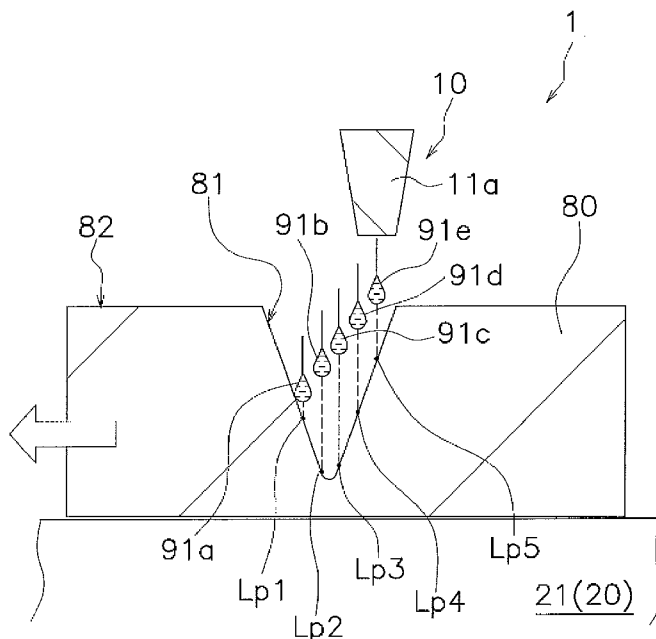
(74) 代理人: 吉田新吾, 外(YOSHIDA, Shingo et al.); 〒5300054 大阪府大阪市北区南森町1丁目4番19号 サウスホレストビル11階 新樹グローバル・アイピー特許業務法人内 Osaka (JP).

(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,

[続葉有]

(54) Title: MICRONEEDLE-ARRAY PRODUCTION DEVICE, MICRONEEDLE-ARRAY PRODUCTION METHOD, AND ARTICLE PROVIDED WITH MICRONEEDLE ARRAY

(54) 発明の名称: マイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法並びにマイクロニードルアレイを有する製品



(57) Abstract: Provided is an article provided with a microneedle array with which the distribution of a composition is adjusted with high accuracy. A droplet discharge device (10) of a microneedle-array production device (1) is configured so as to be capable of discharging, into each of a plurality of recesses, droplets of a starting material liquid which respectively correspond to a prescribed amount equal to or less than the volume of each the recesses. A position alignment device (20) is capable of aligning the relative positions of the droplet discharge device (10) and a mould (80) such that the droplets from the droplet discharge device (10) are made to land in each of the recesses. The droplet discharge device (10) discharges a plurality of the droplets into each of the recesses. The position alignment device aligns the relative positions of the droplet discharge device and the mould such that the second droplet in each of the recesses lands further towards a central section side than the first droplet.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2016/098730 A1



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.

ロシア (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).

(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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

組成物の分布が精度良く調整されたマイクロニードルアレイを有する製品を提供する。マイクロニードルアレイ製造装置 (1) の液滴吐出装置 (10) は、各凹部に対して当該凹部の容積以下の所定量ずつ原料液の液滴を吐出可能に構成されている。位置合せ装置 (20) は、液滴吐出装置 (10) から各凹部の中に液滴を着弾させられるように、液滴吐出装置 (10) と型 (80) との相対的な位置を合わせることができる。液滴吐出装置 (10) は、各凹部に対して複数の液滴を吐出し、位置合せ装置は、各凹部に対して 2 番目の液滴が 1 番目の液滴より中心部側に着弾するように液滴吐出装置と型の相対的な位置を合わせる。

## 明 細 書

発明の名称：

マイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法並びにマイクロニードルアレイを有する製品

### 技術分野

[0001] 本発明は、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを製造するためのマイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法並びにマイクロニードルアレイを有する製品に関する。

### 背景技術

[0002] 近年、マイクロニードルが例えば医療に関する分野及び美容と健康に関する分野で使用される場面が増えてきている。例えば、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを使って、例えば皮膚や粘膜などの人体の体表面から薬物を投与することが行なわれている。このようなマイクロニードルアレイの製造方法としては、例えば、特許文献1（特開2012-200572号公報）に記載されているように、複数の凹部を持つ型にスキージでニードル原料を充填して乾燥して固める方法が知られている。特に、一つのマイクロニードルに複数の層を形成して、層毎に組成物を異ならせる場合には、上述のようなマイクロニードルアレイの製造方法が便利である。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：特開2012-200572号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献1に記載されている型の一種であるスタンパ200とスキージ210を使って図18(a)、図18(b)、図18(c)、図18(d)及び図18(e)の順にニードル原料の充填と乾燥を交互に繰り返す方法では

、各凹部201, 202, 203, 204に充填されるマイクロニードル原料291, 292, 293の充填量の誤差が大きくなる傾向がある。例えば、マイクロニードル221, 222, 223, 224の上層231, 232, 233, 234の層厚みLh1, Lh2, Lh3, Lh4に差が生じてしまう。これらの層厚みの差は組成物の分布の精度の悪化をもたらすものであり、4つのマイクロニードル221, 222, 223, 224の間で薬剤の量が異なったり、全体としての薬剤の量に大きな誤差が生じたりする不具合が生じる。

[0005] 本発明の課題は、マイクロニードルアレイの組成物の分布を精度良く調整することができるマイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法を提供することであり、組成物の分布が精度良く調整されたマイクロニードルアレイを有する製品を提供することである。

#### 課題を解決するための手段

[0006] 以下に、課題を解決するための手段として複数の態様を説明する。これら態様は、必要に応じて任意に組み合わせることができる。

本発明の一見地に係るマイクロニードルアレイ製造装置は、型に形成されている複数の凹部にマイクロニードルを形成するための原料液を充填して、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを成形するためのマイクロニードルアレイ製造装置であって、各凹部に対して当該凹部の容積以下の所定量ずつ原料液の液滴を吐出可能な液滴吐出装置と、液滴吐出装置から各凹部の中に液滴を着弾させられるように、液滴吐出装置と型との相対的な位置を合わせることが可能な位置合せ装置とを備える。

また、液滴吐出装置は、各凹部に対して複数の液滴を吐出し、位置合せ装置は、各凹部に対して2番目の液滴が1番目の液滴より中心部側に着弾するように液滴吐出装置と型の相対的な位置を合わせる、ように構成されてもよい。

また、位置合せ装置は、各凹部に対して複数の液滴が一方の端側から中心部を通過して他方の端側に順次位置を異ならせて着弾するように液滴吐出装置

と型との相対的な位置を合わせる、ように構成されてもよい。

[0007] また、液滴吐出装置は、複数の液滴で各凹部の容積以下になるように吐出可能に構成されてもよい。

また、液滴吐出装置は、1回に吐出する1つの液滴の液量が各凹部の容積の3分の1以下であり、液滴吐出装置と位置合せ装置は、3滴以上の液滴が凹部内の異なる位置に着弾するように位置合せを行なう構成とされてもよい。

[0008] また、液滴吐出装置は、原料液として、互いに成分が異なる第1液と第2液を別々に吐出可能に構成され、液滴吐出装置と位置合せ装置は、凹部毎に第1液と第2液とを選択的に吐出可能に構成されてもよい。

また、液滴吐出装置と位置合せ装置は、型の第1領域にある凹部の中に原料液を第1の量だけ充填し、型の第2領域にある凹部の中に原料液を第2の量だけ充填することができるように構成されてもよい。

[0009] 本発明の一見地に係るマイクロニードルアレイの製造方法は、型の複数の第1凹部の中に第1凹部の容積以下の量の第1原料液の液滴を着弾させて複数の第1凹部に第1原料液を充填する第1充填工程と、複数の第1凹部の第1原料液を乾燥させて複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを形成する乾燥工程と、を備える。

本発明の他の見地に係るマイクロニードルアレイの製造方法は、型の複数の第1凹部の中に第1凹部の容積以下の量の第1原料液の複数の液滴を、各第1凹部に対して2番目の液滴が1番目の液滴より中心部側に着弾するように着弾させて複数の第1凹部に第1原料液を充填する第1充填工程と、複数の第1凹部の第1原料液を乾燥させて複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを形成する乾燥工程とを備える。

[0010] 本発明のさらに他の見地に係るマイクロニードルアレイの製造方法は、型の複数の第1凹部の中に第1凹部の容積以下の量の第1原料液の複数の液滴を、各第1凹部に対して2番目の液滴が1番目の液滴より中心部側に着弾するように着弾させて複数の第1凹部に第1原料液を充填する第1充填工程と

、複数の第1凹部の第1原料液を乾燥させて複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを形成する乾燥工程と、多孔質ベース部材の表面にその少なくとも一部を覆うように第3原料液を配置し、型を反転させ、型の第1凹部が形成されている面を多孔質ベース部材の表面に所定の圧力で重ね合わせ、第3原料液を乾燥させることにより、多孔質ベース部材の上に、第1原料液が乾燥して成形された部分を含むマイクロニードルを固着させる固着工程とを備える。

また、マイクロニードルアレイの製造方法は、型の第2凹部の中に第2凹部の容積以下の量の第2原料液の液滴を着弾させて第2凹部に第2原料液を充填する第2充填工程をさらに備え、乾燥工程は、第2凹部の第2原料液を乾燥させてマイクロニードルを形成する工程を含む構成とされてもよい。

[0011] 本発明の一見地に係るマイクロニードルアレイを有する製品は、少なくとも一つの第1領域に形成され、先端にある頂部層に第1組成物を含み、次の第2層に第3組成物を含む第1マイクロニードルと、少なくとも一つの第1領域に隣接する少なくとも一つの第2領域に形成され、先端にある頂部層に第2組成物を含み、次の第2層に第4組成物を含む第2マイクロニードルとを備え、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なり、且つ第1組成物に対して第2組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なり、且つ第3組成物と第4組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なるように構成されている。

[0012] 本発明の他の見地に係るマイクロニードルアレイを有する製品は、少なくとも一つの第1領域に形成され、先端にある頂部層に第1組成物を含む複数の第1マイクロニードルと、少なくとも一つの第1領域に隣接する少なくとも一つの第2領域に形成され、先端にある頂部層に第2組成物を含む複数の第2マイクロニードルとを備え、少なくとも一つの第2領域は、少なくとも一つの第1領域の周囲を囲むように配置されている。

[0013] 本発明のさらに他の見地に係るマイクロニードルアレイを有する製品は、湾曲した表面を持つ固定部と、所定の組成物を設定量ずつ含み、前記湾曲し

た表面上に互いに平行になるように配置された複数の水溶性のマイクロニードルとを備える。

### 発明の効果

[0014] 本発明のマイクロニードルアレイ製造装置又はマイクロニードルアレイの製造方法によれば、マイクロニードルアレイの組成物の分布を精度良く調整することができる。また、本発明のマイクロニードルアレイを有する製品は、組成物の分布が精度良く調整されている。

### 図面の簡単な説明

[0015] [図1]第1実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置の概要を示す模式的な斜視図。

[図2]図1のマイクロニードルアレイ製造装置の制御系統を説明するためのブロック図。

[図3]第1実施形態のマイクロニードルアレイを有する製品の一例を示す斜視図。

[図4]図3の一部を拡大した部分拡大斜視図。

[図5]第1実施形態の型の一例を示す斜視図。

[図6]第1実施形態のマイクロニードルアレイの製造方法の一例を示すフローチャート。

[図7]凹部への液滴の吐出を説明するための模式的な断面図。

[図8]凹部への液滴の着弾を説明するための模式的な拡大断面図。

[図9] (a) 組み立て工程の組み立て前の状態を示す模式的な断面図、(b) 組み立て工程の組み立て中の状態を示す模式的な断面図、(c) 組み立て工程の組み立てが完了した状態を示す模式的な断面図。

[図10]第2実施形態における凹部への液滴の吐出を説明するための模式的な断面図。

[図11]第2実施形態のマイクロニードルアレイを有する製品の一例を示す斜視図。

[図12]図11の一部を拡大した部分拡大斜視図。

[図13]第2実施形態のマイクロニードルアレイを有する製品の他の例を示す斜視図。

[図14]図13の一部を拡大した部分拡大斜視図。

[図15] (a) 変形例2Cに係るマイクロニードルアレイを説明するための模式的な断面図、(b) 変形例2Cに係るマイクロニードルアレイを有する製品の一例を説明するための概念図、(c) 変形例2Cに係るマイクロニードルアレイを有する製品の他の例を説明するための概念図。

[図16]第3実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置を説明するための概念図。

[図17] (a) 変形例1Cに係るマイクロニードルアレイの製造方法を説明するための模式的な断面図、(b) 変形例1Cに係るマイクロニードルアレイを有する製品の一例を説明するための概念図。

[図18] (a) 従来のマイクロニードルアレイの製造方法を説明するための模式的な断面図、(b) 従来のマイクロニードルアレイの一製造工程を示す模式的な断面図、(c) 従来の頂部層が形成された型の模式的な断面図、(d) 従来のマイクロニードルアレイの充填工程を説明するための模式的な断面図、(e) 従来のマイクロニードルアレイの固定工程を示す模式的な断面図。

[図19]第4実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置を説明するための概念図。

[図20]凹部への液滴の吐出を説明するための模式的な断面図。

[図21]凹部への液滴の吐出を説明するための模式的な平面図。

### 発明を実施するための形態

#### [0016] <第1実施形態>

以下、本発明の第1実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置及びマイクロニードルアレイの製造方法並びに製造されたマイクロニードルアレイを有する製品について図面を用いて説明する。

(1) マイクロニードルアレイ製造装置の概要



図1は、マイクロニードルアレイ製造装置の概要を示す模式的な斜視図である。図1に示されているように、マイクロニードルアレイ製造装置1は、液滴吐出装置10と位置合せ装置20とを備えている。位置合せ装置20は、XYZステージ21とCCDカメラ22とアライメントモニタ23を備えている。液滴吐出装置10には、図1に示されている液滴を吐出するためのノズル11aと、ノズル11aに供給される原料液が入れているカートリッジ13aが設けられている。なお、図1には示されていないが、液滴吐出装置10は、図10に示されている他のノズル11b及び他のカートリッジ13bも有している。

[0017] また、マイクロニードルアレイ製造装置1を制御系統の観点から見ると、図2に示されているように、マイクロニードルアレイ製造装置1は、制御装置30を備えており、この制御装置30が液滴吐出装置10と位置合せ装置20とを制御する。液滴吐出装置10では、制御装置30により、第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aと第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bとが制御される。マイクロニードルアレイ製造装置1は、制御装置30が第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aと第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bとを制御することにより、ノズル11a、11bから吐出される液適量の微量な調整ができるように構成されている。位置合せ装置20では、制御装置30により、XYZステージ21のX軸用ステップングモータ21aとY軸用ステップングモータ21bとZ軸用ステップングモータ21cとθ軸用ステップングモータ21d、CCDカメラ22及びアライメントモニタ23が制御される。XYZステージ21に載置される型80は、X軸用ステップングモータ21aによりX軸方向に移動され、Y軸用ステップングモータ21bによりY軸方向に移動され、Z軸用ステップングモータ21cによりZ軸方向に移動され、θ軸用ステップングモータ21dによりXYZステージ21の中心で鉛直方向（Z軸方向）に延びる中心軸の周りで回転移動される。

[0018] (2) マイクロニードルアレイを有する製品

マイクロニードルアレイ製造装置1を使って製造されるマイクロニードルアレイを有する製品について説明する。マイクロニードルアレイ製造装置1によって形成されるのは、図3に示されている複数のマイクロニードル103からなるマイクロニードルアレイ110である。

マイクロニードル103の大きさは、例えば、高さが10 $\mu$ mから1mmで、底面の最大幅が10 $\mu$ mから1mmで、アスペクト比が0.5から4の範囲で設定される。

また、互いに隣接するマイクロニードル103の間隔d1（表面102において最も近接する箇所の距離）は、例えば、10 $\mu$ mから2mmの範囲で設定される。マイクロニードルアレイ110を構成するマイクロニードル103の密度でいえば、例えば1平方センチメートル当たりのおよその本数が数本から10<sup>5</sup>本程度の範囲で設定される。このようなマイクロニードルアレイ110を製造するために、マイクロニードルアレイ製造装置1は、マイクロニードル103の間隔d1以下の移動距離を繰り返すことができるように構成されている。また、マイクロニードルアレイ製造装置1の移動距離の誤差は、マイクロニードル103の底面の最大幅よりも小さくなるように設定されている。

[0019] マイクロニードルアレイ110は、板状のベース部材101の表面102に固定される。ベース部材101の外寸は、例えば2mm×17mm×17mm程度の大きさである。表面102にマイクロニードルアレイ110を固定するために、底部層105と同じ組成物の積層膜109がベース部材101の表面102に形成されている。このようにマイクロニードルアレイ110がベース部材101に固定されてマイクロニードルアレイを有する製品100が形成される。マイクロニードル103の先端部を尖らせるときには、先端部の鉛直方向の断面における角度が例えば30度である。このようにマイクロニードル103の先端部が尖っていると、液滴が着弾する凹部81（図8参照）の壁が傾斜することになるので、液滴で充填するには適した形状の凹部81を形成し易くなる。ここで凹部81に液滴が着弾するとは、凹部

81の壁面に液滴が当たって付着することである。

この板状のベース部材101は、通気性の良いベース部材であり、例えば多孔質ベース部材である。多孔質ベース部材としては、例えば、酢酸セルロースを主成分とする多孔質ベース部材、多孔質セラミックベース部材、多孔質金属ベース部材、パルプを板状に成形されてなるパルプ成形品又は多孔質樹脂ベース部材を用いることができる。

図4には、図3の一部領域EA1が拡大して示されている。マイクロニードル103は、先端の頂部層104とそれに続く底部層105とからなる2層構造を有している。これら頂部層104と底部層105は、互いに組成物が異なっている。

以下の説明で、原料液の成分というときには、必ずしもその成分が原料液に溶解している必要は無く、例えば原料液が懸濁液であるときにその懸濁液の成分が例えばマイクロカプセル又はリポソームである場合も含まれる。

#### [0020] (3) 型

図5に示されている型80は、原料液におかされない衛生的な材料で形成されていけばよいが、気体透過度が大きい材質であることが好ましい。例えばプラスチック、エラストマー、セラミック又は金属で形成できる。型80を形成する材料としては、シリコーンゴムが好ましい。また、型80を形成するプラスチックとしては、例えば、ポリメチルペンテン（TPX（登録商標））又はポリテトラフロロエチレンが好ましい。また、型80を形成する金属としては、気体を透過しないが錆び難いので、例えばステンレスが好ましい。型80の凹部81は、型80の表面82に沿った水平断面の形状が例えば円形、多角形又は楕円形である。そして、凹部81の内部空間は、例えば円錐状、角錐状、円柱状又は角柱状の空間である。

型80の表面82には、アライメントマーク83が形成されている。このアライメントマーク83は、マイクロニードルアレイ製造装置1のCCDカメラ22によって読み取られる。アライメントマーク83を基準として液滴吐出装置10から吐出された液滴が凹部81内に着弾するように制御される

ので、アライメントマーク 83 を基準として各凹部 81 の位置が定まっている。なお、このアライメントマーク 83 は、衛生的なものであり、例えば表面 82 の凹凸で形成される。

シリコンゴムで形成される場合の型 80 の外寸は、例えば 6 mm × 20 mm × 20 mm であり、凹部 81 が形成される領域の大きさは、例えば 15 mm × 15 mm である。

[0021] (4) 原料液

マイクロニードル 103 の頂部層 104 を形成するための頂部層用原料液 91 (図 7 参照) は、例えば水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固形の原材料を溶かし込んだ溶液、水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固形の原材料を分散した懸濁液、又はそれらの混合液である。固形の原材料としては、人体に無害な高分子物質であり、例えば、人体に無害な樹脂、人体に無害な多糖類及び人体に無害なタンパク質並びにそれらに由来する人体に無害な化合物が含まれる。人体に導入するための化合物としては、例えば傷病の治療や診断や予防目的のために用いられる生物活性物質が挙げられる。

頂部層用原料液は、例えば水溶性の多糖類（その誘導体及びそれらの塩を含む）が溶かしこまれた溶媒に、疾病の診断、治療や予防のために投与される生物活性物質が添加されたものである。このような頂部層用原料液の溶媒が蒸発させられることにより、多糖類の基材中に生物活性物質が含まれた頂部層 104 が形成される。水溶性の多糖類（その誘導体及びそれらの塩を含む）としては、例えばコンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸、デキストラン及びカルボキシメチルセルロースがある。また、このような生物活性物質としては、例えばインスリン及び成長ホルモンがある。

[0022] マイクロニードル 103 の底部層 105 を形成するための底部層用原料液は、固形の原材料及び溶媒のうちの少なくとも一つの組成が頂部層用原料液と異なっている。このように頂部層用原料液と底部層用原料液の組成を異ならせることで、マイクロニードル 103 は、頂部層 104 と底部層 105 の

組成を異ならせる。本実施形態では、マイクロニードル103を医療に用いる場合の例として、頂部層104に薬効のある生物活性物質を含め、底部層105には生物活性物質を含めない構成について説明している。しかし、例えば、マイクロニードル103を医療に用いる場合に、頂部層104と底部層105の両方に薬効のある生物活性物質を含めてもよく、頂部層104に含ませる生物活性物質の種類や含有量と底部層105の生物活性物質の種類や含有量を異ならせることによって、頂部層104によって発揮される薬効や薬効の持続時間と底部層によって発揮される薬効や薬効の持続時間を異ならせるように構成することもできる。マイクロニードルアレイを有する製品100を医療に用いる場合には、このようにマイクロニードル103を二層構造にすることによって様々な投薬に対応し易くなる。

頂部層用原料液は、例えば、液滴吐出装置10から液滴として吐出されるが、液滴の量は、例えば0.1ナノリットル／滴から1マイクロリットル／滴の範囲で設定される。例えば、1本のマイクロニードル103を形成するための凹部81の容量が20ナノリットルとすると、1個の凹部81を20滴で充填するとすれば、1滴が1ナノリットルになる。このような微小な液滴で充填するためには粘度が低いことが好ましく、例えば、0.1mPa・secから100mPa・secの範囲、好ましくは1mPa・secから10mPa・secの範囲で設定される。

[0023] (5) マイクロニードルアレイを有する製品の製造方法

図6は、マイクロニードルアレイ製造装置1を用いた上述のマイクロニードルアレイを有する製品100の製造工程を説明するためのフローチャートである。マイクロニードルアレイを有する製品100の製造工程において、図6のステップS1からステップS5までの作業とステップS11からステップS15までの作業とは互いに独立に並行して実施することができる。ただし、2つの作業の流れにおいて、共通化できる作業は共通化されてもよい。また、各ステップにおけるマイクロニードルアレイ製造装置1の動作が制御装置30によって制御されるが、以下の説明では、マイクロニードルアレイ

イ製造装置 1 の各部の制御装置 30 による制御についての言及が一部省略されている。なお、第 1 実施形態では、ノズル 11 a から液滴を吐出させる第 1 吐出ヘッド用アクチュエータ 12 a のみが用いられ、第 2 吐出ヘッド用アクチュエータ 12 b を用いる製造方法についての説明は第 2 実施形態において行われる。また、第 1 実施形態では  $\theta$  軸用ステッピングモータ 21 d が用いられず、 $\theta$  軸用ステッピングモータ 21 d を用いる製造方法についての説明は第 3 実施形態において行われる。

図 6 のステップ S 1 からステップ S 5 までは、型 80 を用いる作業である。まず、図 5 に示されている型 80 を準備する（ステップ S 1）。ステップ S 1 の型 80 の準備工程では、例えば所定数の型 80 の水洗が行なわれて所定の場所に並べられる。準備された全ての型 80 は、例えばオートクレーブ（図示せず）を使用して滅菌される（ステップ S 2）。滅菌された型 80 は、清浄な環境下で、マイクロニードルアレイ製造装置 1 の XYZ ステージ 21 の上に載置されて位置合せが行なわれる（ステップ S 3）。

[0024] 滅菌された型 80 の位置合せは、例えば滅菌されたロボットアームなどによって型 80 が XYZ ステージ 21 上に載置されてから行われる。XYZ ステージ 21 上の型 80 のアライメントマーク 83 を CCD カメラ 22 で撮影し、制御装置 30 がアライメントマーク 83 を基準として認識することによって位置合せが行なわれる。制御装置 30 において型 80 のアライメントマーク 83 から各凹部 81 の位置が特定されることにより、一筆書きの要領で順に隣接する凹部 81 に液滴吐出装置 10 のノズル 11 a が対応して動くように、XYZ ステージ 21 による、液滴吐出装置 10 のノズル 11 a に対する型 80 の相対的な移動が可能になる。

ステップ S 4 では、図 7 及び図 8 に示されているように、ノズル 11 a に対して型 80 を移動させ、型 80 の各凹部 81 にノズル 11 a から吐出される液滴を直接着弾させて、各凹部 81 に頂部層用原料液 91 を充填する。図 8 に示されているように各凹部 81 に着弾する液滴を小分けにすると、空気に触れる量が増えて頂部層用原料液 91 の乾燥時間を短くすることができる

。ノズル11aから吐出される頂部層用原料液91は、型80の表面82には着弾しないように、液滴吐出装置10とXYZステージ21が同期して動作するように制御されている。図8には、一つの凹部81に対してノズル11aから吐出された5滴の頂部層用原料液91の液滴91a, 91b, 91c, 91d, 91eと、各液滴91a, 91b, 91c, 91d, 91eのそれぞれの着弾点Lp1, Lp2, Lp3, Lp4, Lp5が示されている。着弾点Lp1, Lp2, Lp3, Lp4, Lp5は、各凹部81の中であって互いに異なる位置である。例えば、一定の速度でノズル11aを型80に対して相対的に移動させながら液滴を順次吐出することで着弾点Lp1, Lp2, Lp3, Lp4, Lp5を異ならせることができる。このようにノズル11aを移動させながら吐出を繰り返して異なる位置に液滴を着弾させると、各型80における充填時間を短縮でき、ひいてはマイクロニードルアレイを有する製品を短い時間で製造することができる。また、各凹部81に着弾が始まってから着弾が終了するまでの間で、型80に対するノズル11aの相対的な速度を変化させるように設定してもよい。

[0025] 吐出する頂部層用原料液91の液滴数は、5つに限られるものではなく、適宜設定できる。一つの凹部81当たりの液滴数は、例えば、1滴から数十滴の範囲で設定される。また、吐出する頂部層用原料液91の液滴量も適宜設定可能である。例えば、各液滴91a, 91b, 91c, 91d, 91eの量を一定にすることもできるし、互いに異ならせるように設定することもできる。例えば、各凹部81の端に近いほど液滴量を少なくして中心部に近いほど液滴量を多くする設定、その逆に各凹部81の端に近いほど液滴量を多くして中心部に近いほど液滴量を少なくする設定、各凹部81において吐出し始めたときよりも吐出の終わりに近づくに従って液滴量を少なくする設定、及びその逆に各凹部81において吐出し始めたときよりも吐出の終わりに近づくに従って液滴量を多くする設定がある。

また、ここでは、一つの凹部81に吐出される5滴の頂部層用原料液91の液滴量の総計が当該凹部81の内部空間の体積（凹部81の容積）に等し

く設定されている。従って、ステップS4の頂部層用原料液充填工程が終了すると、全ての凹部81に満杯に頂部層用原料液91が充填される。しかし、一つの型80における頂部層用原料液91の充填量を、各凹部81の位置に応じて異ならせるように設定することもできる。例えば、型80の中心部に近い凹部81の頂部層用原料液91の充填量を多くして型80の端部に近づくに従って充填量を少なくする設定及び、その逆に型80の中心部に近い凹部81の充填量を多くして型80の端部に近づくに従って充填量を少なくする設定である。充填量を変えるには、例えば1滴の液適量を変化させてもよく、各凹部81当たりの液滴数を変化させてもよく、あるいは液適量と液滴数の両方を変化させてもよい。

[0026] 各凹部81に対するノズル11aの相対的な移動は、XYZステージ21のXY座標、つまり型80の表面82の面内方向への移動が主であるが、Z軸方向への移動を合わせて行わせてもよい。例えば、型80の各凹部81の大きさが場所によって異なる場合に、着弾の精度を変更するために型80にノズル11aを近づけたり、離したりしてもよい。

頂部層用原料液充填工程（ステップS4）が終了すると、型80は、例えば滅菌されたロボットアームなどによってXYZステージ21から風乾部（図示せず）に移動される。風乾部では、例えば、充填を終えた型80が順次ベルトコンベアー（図示せず）に乗せられて、クリーンなドライエアーの送風下で移動される。そして、ベルトコンベアーの終点では、頂部層用原料液91が乾燥されて固化された状態で、型80が順次取り出されて次の組み合わせ工程に移される。

[0027] 上述のステップS1からステップS5の作業と並行して行なわれるステップS11からステップS15の作業は、多孔質ベース部材85（図9（a）参照）を用いて行われる作業である。まず、多孔質ベース部材85の準備工程では、例えばエアーによって所定数の多孔質ベース部材85の表面の清掃が行われて所定の場所に並べられる。準備された全ての多孔質ベース部材85は、例えばオートクレーブ（図示せず）を使用して滅菌される（ステップ



S 1 2)。滅菌された多孔質ベース部材 8 5 は、フィーダ装置（図示せず）により順次ディスペンス部にあるディスペンサ（図示せず）に対して位置合せが行なわれる（ステップ S 1 3）。

[0028] ステップ S 1 4 では、ディスペンサにより底部層用原料液 9 2 が多孔質ベース部材 8 5 に分配され、図 9（a）に示されているように、多孔質ベース部材 8 5 に底部層用原料液 9 2 が接触するように多孔質ベース部材 8 5 の上に置かれる。この底部層用原料液 9 2 は、例えば、粘度が  $1 \text{ Pa} \cdot \text{sec}$  より大きく  $1000 \text{ Pa} \cdot \text{sec}$  より小さい範囲で設定されており、型 8 0 が  $20 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$  であれば底部層用原料液 9 2 の量が数十  $\text{mg}$  に設定される。この底部層用原料液 9 2 は、後述した方法によって積層膜 1 0 9 を構成する材料でもあるので、上述のような比較的高い粘度を有していることが好ましい。このような比較的高い粘度を有する底部層用原料液 9 2 を多孔質ベース部材 8 5 に馴染ませるため、この製造方法では、底部層用原料液 9 2 が充填されてすぐに乾燥・貼り合わせ工程（ステップ S 2 0）に移行しない。毛細管現象などによって底部層用原料液 9 2 が多孔質ベース部材 8 5 の中に浸透する時間をつくるための養生工程（ステップ S 1 5）が設けられている。養生工程では、例えば、数秒から数十秒の範囲内の適当な時間放置されるだけである。養生工程では、例えば多孔質ベース部材 8 5 に底部層用原料液 9 2 が接触している状態で振動や高気圧を加えるような浸透促進手段を適用してもよい。

[0029] 次の組み合わせ工程（ステップ S 2 0）では、図 9（a）に示されているように、吸着ステージ 4 1 に型 8 0 を吸着して固定する。また、載置ステージ 4 2 に多孔質ベース部材 8 5 を載置する。そのために、乾燥工程（ステップ S 5）を経た型 8 0 は、例えば滅菌されたロボットアームで吸着ステージ 4 1 の上に載置され、養生工程（ステップ S 1 5）を経た多孔質ベース部材 8 5 は、例えば滅菌されたロボットアームで載置ステージ 4 2 の上に載置される。

[0030] 次に、図 9（b）に示されているように、吸着ステージ 4 1 が持ち上げて

反転させられ、載置ステージ４２に置かれている多孔質ベース部材８５の上に、吸着ステージ４１に固定されている型８０が重ねられる。図９（ｂ）に示されているように、多孔質ベース部材８５の上に型８０が重ねられている状態で、吸着ステージ４１を載置ステージ４２の方に押し付けて所定の圧力を印加する。この所定の圧力によって、多孔質ベース部材８５と型８０の間に挟まれた底部層用原料液９２が広がる。ただし、底部層用原料液９２が広がり過ぎて多孔質ベース部材８５から食み出さないように、印加される圧力が所定の圧力に調整されている。このような結果を得るために、例えば、予備実験を行って所定の圧力の適切な値が調べられる。吸着ステージ４１によって型８０に圧力を加えるときには、吸着ステージ４１に対する型８０の固定がなされたままでもよく、また固定が解除されていてもよい。次に、図９（ｃ）に示されているように、型８０に対する吸着ステージ４１の固定が解除された状態で、吸着ステージ４１が型８０から外される。なお、頂部層用原料液９１は、乾燥することで体積が減少し、型８０の表面８２と頂部層用原料液９１が固化してできた物質の表面との間に段差ができています。この段差でできた各凹部８１内の空間に底部層用原料液９２が浸入することで、マイクロニードル１０３の底部層１０５が形成できる。

図９（ｃ）の状態にある型８０と多孔質ベース部材８５とが載置ステージ４２からストック部（図示せず）に移動される。ストック部では、型８０の上から荷重を掛けた状態で、型８０と多孔質ベース部材８５との間の底部層用原料液９２の乾燥が行われる。型８０の上から荷重を掛ける方法は、例えば、型８０の上に重りを載せる方法、又は空気圧やバネによる圧力によって荷重を掛ける荷重ストック専用機に型８０と多孔質ベース部材８５の組立体をセットする方法である。

#### [0031] （６）変形例

##### （６－１）変形例１Ａ

上記第１実施形態では、頂部層１０４が生物活性物質を含み薬効があるが底部層１０５が生物活性物質を含まず薬効がない２層構造のマイクロニード

ル103について説明している。例えば、頂部層104に含まれる薬剤の量の製造誤差を極めて小さくしたい場合には、凹部に充填される原料液の量を極めて精度良く制御することが必要になる。そのような場合において、従来のようにスキージを使って凹部に原料液を充填するのに比べて、上述の第1実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置1やマイクロニードルアレイの製造方法は、液量が調節された所定数の液滴で凹部に原料液を充填する方が原料液の量を精度良く制御することができるので、薬剤の量を極めて精度よく調整することができる。

しかし、第1実施形態で説明したマイクロニードルアレイ製造装置1やマイクロニードルアレイの製造方法により製造できるマイクロニードルアレイは、上述の2層構造のマイクロニードル103からなるマイクロニードルアレイ110にかぎられるものではない。例えば、頂部層104が生物活性物質を含まずに薬効がなく底部層105が生物活性物質を含み薬効がある2層構造のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを製造することもできる。また、上記(4)原料液のところの説明したように、各マイクロニードルの頂部層と底部層の両方に薬効のある生物活性物質を含めてもよい。さらに、2層よりも多い3層以上の層からなる多層構造を有するマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを製造することもできる。このように、第1実施形態で説明したマイクロニードルアレイ製造装置1やマイクロニードルアレイの製造方法は、複数の層の組成物が互いに異なる複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを有する製品の製造に適している。

また、マイクロニードルアレイが用いられる分野が医療以外の分野である場合には、例えば美容と健康に関する分野である場合には、頂部層104と底部層105の両方が生物活性物質を含まず薬効がない2層構造のマイクロニードル103であってもよい。

また、頂部層104及び底部層105の少なくとも一方は、第1実施形態で例示した多糖類を用いずに、生物活性物質のみで形成することもできる。

上述の頂部層用原料液は、例えば上述の水溶性の多糖類、水溶性のタンパク質、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー及びポリアクリル酸ナトリウムのうちの少なくとも一つ又はそれらのうちの幾つかの組み合わせを溶かした溶液であってもよい。水溶性のタンパク質としては、例えば血清アルブミンがある。また、頂部層用原料液には、他の物質が含まれてもよく、例えば、単糖類や小糖類が含まれてもよい。単糖類としては、例えばブドウ糖があり、小糖類としては二糖類が挙げられ、二糖類としては例えばシヨ糖がある。

[0032] (6-2) 変形例1B

上記第1実施形態では、アライメントマーク83をCCDカメラ22で撮影して、アライメントマーク83を基準にXYZステージ21を移動させることによって位置合せが行なわれるが、位置を合わせる方法はこのような方法に限られるものではなく、例えば、治具に型80の側面を突き当てることで基準位置を設定して位置合せを行ってもよい。

[0033] (6-3) 変形例1C

上記第1実施形態では、ベース部材101が平坦な板状の形状を持つ場合を例に挙げて説明したが、ベース部材101は、薄いシート状であってもよく、また表面が曲面の立体的な形状を持つものであってもよい。図17(a)に示されているように、型80Aの表面82Aが凹面鏡のように湾曲した形状にして、この表面82の曲面に沿ってノズル11aを動かして各凹部81に頂部層用原料液91を充填することができる。このようにして形成すると、図17(b)に示されているように、固定部109fの表面102fの曲面形状に関わらず常に複数のマイクロニードル103fを互いに平行に形成することができる。それにより、マイクロニードルアレイ110Eのいずれの箇所のマイクロニードル103fも刺さり易くなる。例えば、シートの上にマイクロニードルアレイを形成してシートを立体的に変形させると、マイクロニードルは曲面に対して略垂直になり、互いに平行にならないので一部のマイクロニードルが刺さり難くなったり、壊れ易くなったりする。

また、固定部109fは、底部層用原料液92を用いて第1実施形態と同様の方法で形成することができる。頂部層用原料液91の液滴数によって、一本のマイクロニードル103fあたりに含める組成物の量を、予め設定されている設定量に精度良く調整することができる。

なお、固定部109fの表面形状は、立体的な形状であれば、他の形状であってもよい。また、複数のマイクロニードル103fは、固定部109fの表面102f上に立体的に配置され、互いに平行に形成されていれば、上述の作用効果を奏する。

例えば、固定部の表面形状は、マイクロニードルが飛び出している側とは反対の側に凹ませることもできる。このように、固定部の表面形状を凹面鏡のように湾曲させ、複数のマイクロニードルにわたって湾曲面が続くようにすると、皮膚がなだらかに盛り上がっているような場合には、皮膚に沿わせ易くなる。このようにマイクロニードルアレイを構成すると、マイクロニードルと固定部との境界が皮膚に沿ったところにあることからマイクロニードルを根元まで挿入し易くなる。このように固定部が凹面鏡のように湾曲したマイクロニードルアレイを形成するための型は、凸面鏡のように中央が盛り上がったものとなり、型80Aとは対称的な表面形状を持つものになる。固定部の中央付近を頂点として固定部の周縁に向かって徐々に低くなるように固定部の表面を緩やかな凸状に湾曲させたり、逆に、固定部の中央付近を底点として固定部の周縁に向かって徐々に高くなるように固定部の表面を緩やかな凹状に湾曲させることができる。また、凹状の湾曲面と凸状の湾曲面を組み合わせることもできる。図17(b)では、1つの湾曲面である固定部109fの表面102fに複数のマイクロニードル103fが構成されている。

なお、固定部109fが底部層用原料液92を用いて第1実施形態と同様の方法で形成されることから、固定部109fを水溶性にすることができる。また、マイクロニードル103fが頂部層用原料液91を用いて第1実施形態と同様の方法で形成されることから、マイクロニードル103fを水溶

性にすることができる。そして、例えば、マイクロニードル103fと固定部109fの組成物の量を異ならせることができる。マイクロニードル103fと固定部109fの組成物の量を異ならせることで、マイクロニードル103fに薬効のある生物活性物質を含め、固定部109fに薬効のある生物活性物質を含めないようにすることができ、薬効のある生物活性物質を節約しながら貼付対象にフィットするマイクロニードルアレイを形成することができる。

[0034] <第2実施形態>

(7) マイクロニードルアレイの製造方法の概要

上記第1実施形態では、液滴吐出装置10において、一つのノズル11aを使う場合について説明したが、第2実施形態として、図10に示されているように、2つのノズル11a, 11bを使う場合を説明する。図10に示されている2つのカートリッジ13a, 13bには、組成の異なる頂部層用原料液91, 93が入っている。

図10に示されている液滴吐出装置10は、互いに隣接する凹部81にノズル11aとノズル11bで交互に頂部層用原料液91の液滴と頂部層用原料液93の液滴を吐出している。また、各凹部81当たりノズル11a, 11bが吐出する総液適量がそれぞれ異なっている。

図11には、上述の製造方法により形成されたマイクロニードルアレイ110Aを有する製品100Aが示されている。図12には、図11の一部領域EA2が拡大して示されている。第2実施形態に係る第1マイクロニードル103aと第2マイクロニードル103bも、第1実施形態に係るマイクロニードル103と同様に、先端の頂部層104a, 104bとそれに続く底部層105a, 105bとからなる2層構造を有している。ここでは、底部層105a, 105bが頂部層104a, 104bの次の第2層になっている。第1マイクロニードル103aの頂部層104aと底部層105aは互いに異なっており、第2マイクロニードル103bの頂部層104bと底部層105bは互いに異なっている。底部層105a, 105bは、第1実

施形態と同様の方法で形成されて互いに同じ成分で形成されているが、頂部層104a、104bの層厚みが異なることから底部層105a、105bの層厚みが自ずと互いに異なるものになる。

[0035] ここでは、第1マイクロニードル103aの頂部層104aの組成物（第1組成物）に対して第1マイクロニードル103aの底部層105a（第3組成物）の種類が異なるとともに第2マイクロニードル103bの頂部層104bの組成物（第2組成物）に対して第2マイクロニードル103bの底部層105bの組成物（第4組成物）の種類が異なっている。そして、第1マイクロニードル103aの頂部層104aの組成物（第1組成物）に対して第2マイクロニードル103bの頂部層104bの組成物（第2組成物）の種類及び量が異なっている。さらに、第1マイクロニードル103aの底部層105aの組成物（第3組成物）と第2マイクロニードル103bの底部層105b（第4組成物）の量が異なる場合が示されている。

[0036] 図11及び図12において、第1マイクロニードル103aが形成されている列が第1領域Ar1であり、第2マイクロニードル103bが形成されている列が第2領域Ar2である。第2領域Ar2は、第1領域Ar1を囲むようにその両側に配置されている。この場合は同時に、第1領域Ar1も、第2領域Ar2を囲むようにその両側に配置されている構成になっている。つまり、複数の第1領域Ar1と複数の第2領域Ar2は、互いに交互に並べて配置されている構成である。

従来のスキージを用いたマイクロニードルアレイの製造方法では、このように互いに隣接する列ごとに交互にマイクロニードルの構造を異ならせ、しかも各マイクロニードルの層厚みを精度良く調整することが難しかったが、第2実施形態のマイクロニードルアレイ110Aの製造方法ではそれが可能になっている。

上述のように第2実施形態によるマイクロニードルアレイ110Aの製造方法では、図6に示されている頂部層用原料液充填工程（ステップS4）が上述のように変更されるだけで、他の工程は第1実施形態と同様に行われる

。

[0037] (8) 変形例

(8-1) 変形例 2 A

上記第2実施形態では、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なっている。そして、第1組成物に対して第2組成物の種類及び量が異なっている。第2実施形態では、さらに、第3組成物と第4組成物の量が異なる場合を例に挙げて示したが、次のような組み合わせも可能である。

つまり、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なり、且つ第1組成物に対して第2組成物の種類又は量が異なり、且つ第3組成物と第4組成物の両方が異なるように構成することができる。

例えば、カートリッジ13aとカートリッジ13bの中身に同じ組成物の頂部層用原料液91を入れることによって、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なり、第1組成物と第2組成物の量のみが異なり、第3組成物と第4組成物の量のみが異なるように構成することができる。

[0038] (8-2) 変形例 2 B

上記第2実施形態では、図11及び図12に示されているように、一直線に配置されている第1マイクロニードル103aの列と、一直線に配置されている第2マイクロニードル103bについて説明した。しかし、異なる構造のマイクロニードルの配置は、図11及び図12に示されている配置に限られない。例えば、第1マイクロニードル103aをm1列(m1は自然数)並べ、次に第2マイクロニードル103bをn1列(n1は自然数)並べ、次に第1マイクロニードル103aをm2列(m2は自然数)並べ、次に第2マイクロニードル103bをn2列(n2は自然数)並べるというように、任意の列数で交互に第1マイクロニードル103aと第2マイクロニードル103bとを並べてもよい。それぞれの列数を調節することによって、



一つのマイクロニードルアレイに含まれる第1マイクロニードル103aの頂部層104aの総体積と第2マイクロニードル103bの頂部層104bの総体積との割合を調節することで、例えば2種類の薬剤の投薬量を調節することができる。

[0039] また、例えば、図13及び図14に示されているように、円形状の第1領域Ar3及びリング状の第1領域Ar5に第1マイクロニードル103aの列を配置し、第1領域Ar3の第1マイクロニードル103aの列を囲むように第2マイクロニードル103bの列がある第2領域Ar4を配置することもできる。また、この場合には、第2領域Ar4の周囲を囲むように第1領域Ar5が配置されている。このように円内にマイクロニードルアレイ110Bが配置される場合は、同心円状に異なる種類のマイクロニードル103a, 103bを配置すると、例えば投薬に用いる場合にはいずれかの種類のマイクロニードルが接触しなくなるという状況を避け易くなる。

ここでは、2つの第1領域Ar3, Ar5のマイクロニードル103aが同じ場合について説明したが、2つの第1領域Ar3, Ar5のマイクロニードルの種類（含有する組成物の種類と量）を異ならせて、Ar5で示されている領域を第3領域とすることもできる。例えば、医療の分野で用いる場合に、第1領域Ar3のマイクロニードルで薬剤 $\alpha$ を20wt%投薬し、第2領域Ar4で薬剤 $\beta$ を35wt%投薬し、第3領域で薬剤 $\gamma$ を45wt%投薬するように構成することができる。

[0040] (8-3) 変形例2C

上記第1実施形態及び第2実施形態では、マイクロニードル103, 103a, 103bが、頂部層104, 104a, 104bに続いて底部層105, 105a, 105bが形成される2層構造を持つ場合について説明している。しかし、マイクロニードルが3層以上の構造を持ってもよい。例えば、図15(a)に示されているマイクロニードル103c, 103d, 103eのように、頂部層104c, 104d, 104eと底部層105c, 105d, 105eの間に、一つの間層106c, 106d, 106eを形

成することもできる。ここでは、中間層106c, 106d, 106eであるが、中間層を複数層にすることもできる。

マイクロニードル103c, 103d, 103eが持つような3層構造を形成する場合には、例えば、図6に示されている乾燥工程（ステップS5）と組み合わせ工程（ステップS20）の間に、中間層用原料液充填工程と、その中間層を乾燥させる他の乾燥工程が追加される。中間層用原料液充填工程では、液滴吐出装置10を用いて頂部層用原料液充填工程と同じようにして中間層用原料液を充填することができる。なお、図15(a)のように、3種類のマイクロニードル103c, 103d, 103eを持つマイクロニードルアレイの製造は、液滴吐出装置10を用いて、2種類のマイクロニードル103c, 103dのための充填を終えた後にカートリッジ13a又はカートリッジ13bを交換してもう1種類のマイクロニードル103eのための充填を行うようにしてもよいが、ノズル11a, 11b以外の第3のノズルと、カートリッジ13a, 13b以外の第3のカートリッジをさらに備える他の液滴吐出装置（図示せず）を用いるとカートリッジの交換の手間が省けて製造時間を短縮することができる。

[0041] また、中間層用原料液は、頂部層用原料液と同様に、例えば水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固形の原材料を溶かし込んだ溶液、水もしくは水とアルコールの混合溶媒又は他の溶媒に固形の原材料を分散した懸濁液、又はそれらの混合液である。

上述のマイクロニードル103cを図15(b)に示されている第1領域Ar6に配置し、マイクロニードル103dを第2領域Ar7に配置し、マイクロニードル103eを第3領域Ar8に配置して、マイクロニードルアレイ110Cを構成することもできる。あるいは、マイクロニードル103cを図15(c)に示されている第1領域Ar9に配置し、マイクロニードル103dを第2領域Ar10に配置し、マイクロニードル103eを第3領域Ar11に配置して、マイクロニードルアレイ110Dを構成することもできる。

このような場合に、第1領域Ar6, Ar9に配置される第1マイクロニードル103cと、第2領域Ar7, Ar10に配置される第2マイクロニードル103dとに着目すると、第1マイクロニードル103cの頂部層104cの組成物（第1組成物）に対して第1マイクロニードル103cの中間層106c（第3組成物）の種類が異なるとともに第2マイクロニードル103dの頂部層104dの組成物（第2組成物）に対して第2マイクロニードル103dの中間層106dの組成物（第4組成物）の種類を異ならせることができる。そして、第1マイクロニードル103cの頂部層104cの組成物（第1組成物）に対して第2マイクロニードル103dの頂部層104dの組成物（第2組成物）の種類及び量のうちの少なくとも一方を異ならせることができる。さらに、第1マイクロニードル103cの中間層106cの組成物（第3組成物）と第2マイクロニードル103dの中間層106d（第4組成物）の種類及び量のうちの少なくとも一方を異ならせることができる。なお、ここでは、中間層106c, 106dが第2層に相当する。

[0042] そして、医療の分野で用いる場合に、第1マイクロニードル103cで、第1成分P1を含む頂部層104cと第2成分P2を含む中間層106cで第1薬剤 $\alpha$ 1を構成し、第2マイクロニードル103dで、第3成分Q1を含む頂部層104dと第4成分Q2を含む中間層106dで第2薬剤 $\beta$ 1を構成し、第3マイクロニードル103eで、第5成分R1を含む頂部層104eと第6成分R2を含む中間層106eで第3薬剤 $\gamma$ 1からなる薬を構成することができる。この薬において、例えば、第1マイクロニードル103cと第2マイクロニードル103dと第3マイクロニードル103eのそれぞれの1本の重量と各領域に配置される密度を同じにしておいて、第1領域Ar6, Ar9の面積と第2領域Ar7, Ar10の面積と第3領域Ar8, Ar11の面積との比によって投薬量を調整することができる。例えば、第1領域Ar6, Ar9の面積と第2領域Ar7, Ar10の面積と第3領域Ar8, Ar11の面積の比を4:7:9にすると、薬剤 $\alpha$ 1を20wt

%、薬剤 $\beta$  1を35wt%、そして薬剤 $\gamma$  1を45wt%含む薬を調合することができる。

[0043] (8-4) 変形例2D

図13には、第1領域Ar3が第2領域Ar4の中に同心円状に含まれる場合が示されているが、第1領域Ar3が第2領域Ar4に含まれる形態はこれだけには限られない。例えば、マイクロニードルアレイにおいて、複数の第1領域が第2領域の海の中に島のように点在する海島構造を呈するように構成することもできる。

[0044] <第3実施形態>

(9) マイクロニードルアレイ製造装置と製造方法の概要

上記第1実施形態及び第2実施形態では、同じマイクロニードルのための充填を行うために1つのノズル11a, 11bを使う場合について説明したが、同じマイクロニードルのための充填を複数の凹部81に対して一緒に行うために、ノズルをアレイ状に配置してもよい。

図16に示されている第3実施形態に係る液滴吐出装置10Aは、アレイ状に配置されたノズル11c, 11dを備えている。13個のノズル11cには、13個の第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aが取り付けられ、13個のノズル11dには、13個の第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bが取り付けられている。

一方、一つのXYZステージ21上に載せられて連続してX軸方向に移動する型80A, 80B, 80Cは、それぞれX軸方向に10個、Y軸方向に10個の凹部81がマトリクス状に並んでいる。

[0045] X軸に平行に並ぶ一列の複数の凹部81に着目すると、例えば、図16のノズル11caとノズル11daで一列の凹部81に対して液滴を吐出することができる。このように一列だけに着目したときの構成は、図10で説明した第2実施形態の液滴吐出装置10と同じになる。従って、各列の凹部81に対しては、第2実施形態のように充填すれば、図6に示されている頂部層用原料液充填工程(ステップS4)を実施することができる。

このとき、型80に対応する凹部81の存在しないノズル、例えばノズル11cb, 11dbは、対応する第1吐出ヘッド用アクチュエータ12aの動作が停止されるとともに、対応する第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bの動作が停止されて、液滴の吐出をしないように制御される。

型80A, 80B, 80Cが連続して移動されるので、一つのノズルアレイのノズル11caが型80Aに対して吐出しているときに、他のノズル11ccが次の型80Bに対して吐出している状態が生じる。液滴吐出装置10Aが、このように連続する複数の型80A, 80Bに対して同時に吐出することにより、液滴吐出装置10Aによる充填時間を短縮することができる。

[0046] また、他のロットの製造において、凹部81の配置間隔が異なる型に対して液滴を吐出させる場合、液滴吐出装置10Aのノズル11c, 11dが並ぶ方向Dr2とノズル11c, 11dの相対的な移動方向Dr1とのなす角 $\theta$ を、図2に示されている $\theta$ 軸用ステッピングモータ21dで調節する。それによって複数のノズル11c, 11dのそれぞれのY座標と複数の凹部81のY座標とを一致させることができる。

なお、図16に示されているマイクロニードルアレイ製造装置1Aの図示されていない部分の構成は、第1実施形態のマイクロニードルアレイ製造装置1と同じように構成することができる。

[0047] (10) 変形例

(10-1) 変形例3A

上記第3実施形態では、ノズル11c, 11dが2列に並べて配置されている場合について説明したが、液滴吐出装置10Aを3列以上のノズルを持つように構成することもできる。また、液滴吐出装置10Aをノズル11cのみ1列に並べて配置されているものに変更することもできる。

[0048] (10-2) 変形例3B

上記第3実施形態では、複数の凹部81が正方形に配置されていたが、複数の凹部81が円形状に配置されている場合には、型を $\theta$ 方向に回転させ

ながら吐出するように構成することもできる。

[0049] (11) 特徴

(11-1)

以上説明したように、マイクロニードルアレイ製造装置1, 1Aは、型80, 80A, 80B, 80Cに形成されている複数の凹部81に、マイクロニードル103, 103a~103fを成形するための原料液を充填してマイクロニードル103, 103a~103fからなるマイクロニードルアレイ110, 110A~110Eを成形するための装置であり、液滴吐出装置10, 10Aと位置合せ装置20とを備えている。位置合せ装置20のXYZステージ21によって、位置合せ装置20は、例えば図8に示されているように、液滴吐出装置10, 10Aから各凹部81の中に液滴を着弾させられるように、液滴吐出装置10, 10Aのノズル11a, 11b, 11c, 11dと型80との相対的な位置を合わせる。そして、液滴吐出装置10, 10Aは、各凹部81に対して当該凹部81の容積以下の所定量ずつ、例えば図8に示されているように頂部層用原料液91の液滴91a~91eを吐出して充填する。

[0050] これをマイクロニードルアレイの製造方法の観点から見ると、図6に示されている頂部層用原料液充填工程(ステップS4)は、型80, 80A~80Cの複数の凹部81(第1凹部の例)の中に凹部81の容積以下の量の頂部層用原料液91(第1原料液の例)の液滴91a~91eを着弾させて複数の凹部81に頂部層用原料液91を充填する第1充填工程である。また、図6の乾燥工程(ステップS5)は、複数の凹部81の頂部層用原料液91を乾燥させて複数のマイクロニードル103, 103a~103fからなるマイクロニードルアレイ110, 110A~110Eを形成する乾燥工程である。

このように、1つの凹部81あたりに吐出される液滴91a~91eの総量を調節することで、1つの凹部81あたりの頂部層用原料液91の量が精度良く調整される。この頂部層用原料液91の中の組成物の濃度がほぼ一定

していることから、頂部層用原料液 91 を原料にして固化されてできる頂部層 104, 104a~104e に含まれる組成物の量が精度良く調整される。その結果、マイクロニードルアレイ 110, 110A~110E の組成物の分布が精度良く調整される。

[0051] (11-2)

上述のように、液滴吐出装置 10, 10A は、図 8 に示されているように、複数の液滴 91a~91e で各凹部 81 の容積以下になるように吐出可能に構成されている。1 滴で凹部 81 に頂部層用原料液 91 を充填しようとすると、図 8 に示されているような円錐形の凹部 81 の場合には、底部に気泡ができ易くなったり、着弾したときの反動で凹部 81 の外に頂部層用原料液 91 がこぼれ易くなったりする。それに対して、複数の液滴で充填する場合には、底部に気泡ができにくくなり、また凹部 81 の外部にこぼれ難くなるので、充填量を精度良く調整し易くなる。

[0052] (11-3)

上述の図 8 に示されている場合には、5 滴の液滴 91a~91e で一つの凹部 81 を満杯にする場合について説明したが、液滴吐出装置 10, 10A は、1 回に吐出する 1 つの液滴の液量が各凹部 81 の容積の 3 分の 1 以下になるように調節可能に構成されている。そして、液滴吐出装置 10, 10A と位置合せ装置 20 は、3 滴以上の液滴が凹部 81 内の異なる位置に着弾するように位置合せを行なうことができるように構成されている。例えば、図 8 に示されている場合には、着弾位置は、それぞれ異なる着弾点  $Lp1 \sim Lp5$  である。このように液滴 91a~91e が着弾する位置がことなることで、頂部層用原料液 91 の粘度が高い場合であっても、凹部 81 内に気泡が発生するのを抑えられ、外部にこぼれたりするのを防止することができる。

[0053] (11-4)

上記第 2 実施形態及び第 3 実施形態で説明したように、カートリッジ 13a, 13b に頂部層用原料液 91 (第 1 液の例) と頂部層用原料液 93 (第 2 液の例) を入れることで、液滴吐出装置 10, 10A は、原料液として、

互いに成分が異なる頂部層用原料液 91, 93 をノズル 11a とノズル 11b 又はノズル 11c とノズル 11d を使って別々に吐出することができる。その結果、様々なマイクロニードル 103, 103a~103f を組み合わせ、例えば図 4、図 11 乃至図 15、及び図 17 に示されているような様々な形態のマイクロニードルアレイ 110, 110A~110E を容易に形成することができるようになる。

[0054] (11-5)

図 10 乃至図 14 を用いて説明したように、液滴吐出装置 10, 10A と位置合せ装置 20 は、型 80 の第 1 領域 Ar1, AR3, Ar5, Ar6, Ar9 にある凹部 81 の中に原料液を第 1 の量だけ充填し、型 80 の第 2 領域 Ar2, AR4, Ar7, Ar6, Ar10 にある凹部 81 の中に原料液を第 2 の量だけ充填することができるように構成されている。その結果、第 1 領域 Ar1, AR3, Ar5, Ar6, Ar9 の組成物の量と、第 2 領域 Ar2, AR4, Ar7, Ar6, Ar10 の組成物の量を精度良く調節することができるようになる。

[0055] (11-6)

図 10 を用いて説明した頂部層用原料液 93 が着弾する凹部 81 を第 2 凹部とみなすことができる。そのようにみなした場合には、この頂部層用原料液 93 を充填するための図 6 の頂部層用原料液充填工程（ステップ S4）は、型 80 の凹部 81 の中に凹部 81 の容積以下の量の頂部層用原料液 93（第 2 原料液の例）の液滴を着弾させて凹部 81 に頂部層用原料液 93 を充填する第 2 充填工程である。また、図 6 の乾燥工程（ステップ S5）は、複数の凹部 81 の頂部層用原料液 93 を乾燥させて複数のマイクロニードル 103a~103f からなるマイクロニードルアレイ 110A~110E を形成する乾燥工程とみなすことができる。

この場合には、頂部層用原料液 91（第 1 原料液の例）から製造されるマイクロニードルの配置領域と、頂部層用原料液 93（第 2 原料液の例）から製造されるマイクロニードルの配置領域とを様々な組み合わせ、種々のマ



イクロニードルアレイを製造することが可能になる。

[0056] また、図15を用いて説明した変形例2Cのように、頂部層用原料液91、93（第1原料液の例）が乾燥された固体で一部埋められた凹部81を第2凹部とみなすことができる。つまり、変形例2Cの中間層用原料液充填工程は、頂部層用原料液91、93が乾燥された型80の凹部（第2凹部の例）の中に凹部81の容積以下の量（この場合には、頂部層用原料液91、93が乾燥してできた固体の体積を差し引いた容積）の中間層用原料液の液滴を着弾させて凹部81に中間層用原料液を充填する第2充填工程である。また、中間層用原料液の乾燥工程は、複数の凹部81の中間層用原料液を乾燥させて複数のマイクロニードル103a～103fからなるマイクロニードルアレイ110A～110Eを形成する乾燥工程とみなすことができる。

この場合には、頂部層用原料液91、93（第1原料液の例）から製造される頂部層104c、104d、104eと、中間層用原料液（第2原料液の例）から製造される中間層106c、106d、106eとを様々に組み合わせて、種々のマイクロニードルアレイ110C、110Dを製造することが可能になる。

[0057] (11-7)

図6の組み合わせ工程（ステップS20）と乾燥・貼り合せ（ステップS21）は、底部層用原料液92（第3原料液の例）で表面の少なくとも一部が覆われている多孔質ベース部材85を、型80の凹部81が形成されている面の上に重ね合わせて、底部層用原料液92を乾燥させることによって多孔質ベース部材85の上に頂部層用原料液91、93が乾燥して成形された部分を含むマイクロニードル103a～103fを固着させる固着工程である。

多孔質ベース部材85の表面の少なくとも一部を底部層用原料液92で覆うことで、多孔質ベース部材85の孔の中に底部層用原料液92が浸透し易くなり、多孔質ベース部材85にしっかりと固定されたマイクロニードルを有する製品100、100Aを形成し易くなる。固着工程の前に、養生工程

(ステップS15) を設けることで、その効果が向上する。

[0058] (11-8)

例えば、図11乃至図15を用いて説明したように、第1マイクロニードル103a, 103cは、少なくとも一つの第1領域Ar1, Ar3, Ar5, Ar6, Ar9に形成され、先端にある頂部層104a, 104cに第1組成物を含み、次の底部層105a (第1マイクロニードルの第2層の例) 又は中間層106c (第1マイクロニードルの第2層の例) に第3組成物を含んでいる。また、第2マイクロニードル103b, 103dは、第1領域Ar1, Ar3, Ar5, Ar6, Ar9に隣接する少なくとも一つの第2領域Ar2, Ar4, Ar7, Ar10に形成され、先端にある頂部層104b, 104dに第2組成物を含み、次の底部層105b (第2マイクロニードルの第2層の例) 又は中間層106d (第2マイクロニードルの第2層の例) に第4組成物を含んでいる。そして、上述のマイクロニードルアレイ製造装置又はマイクロニードルアレイの製造方法を用いることにより、第1組成物に対して第3組成物の種類が異なるとともに第2組成物に対して第4組成物の種類が異なり、且つ第1組成物に対して第2組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なり、且つ第3組成物と第4組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なるように構成することができるようになっている。

その結果、例えば医療分野でマイクロニードルアレイを有する製品100, 100A, 100C, 100Dを使用すると、様々な薬剤の調合に対応できるようになり、様々な投薬の場面で使用できるようになる。

[0059] (11-9)

また、上述のマイクロニードルアレイ製造装置又はマイクロニードルアレイの製造方法を用いることにより、少なくとも一つの第2領域Ar2, Ar4, Ar7は、少なくとも一つの前記第1領域Ar1, Ar3, Ar6の周囲を囲むように配置されているように構成することができる。その結果、マイクロニードルアレイを有する製品100, 100A, 100Cは、例えば

皮膚にマイクロニードル全体が接触しなかったときに、一方の領域のマイクロニードルだけが使われるという不具合を防止することができる。

[0060] (11-10)

上述の図17(a)及び図17(b)を用いて変形例1Cとして説明したように、マイクロニードルアレイを有する製品100Eは、固定部109fと複数のマイクロニードル103fとを備えている。固定部109fの表面102fは、凹面鏡のように湾曲した立体的な形状である。そのため、複数のマイクロニードル103fも固定部109fの表面102f上に凹面鏡のように湾曲した立体形状に沿って立体的に配置されている。しかも、複数のマイクロニードル103fは、互いに平行に形成されているので、押し付ける方向に全てのマイクロニードル103fが延びて刺さり易くなる。また、例えば耳のように複雑な立体形状をした比較的小さな箇所にも取り付け易くなる。

[0061] <第4実施形態>

(12) マイクロニードルアレイ製造装置と製造方法の概要

上記第3実施形態に係る液滴吐出装置10Aは、図16に示されているように、アレイ状に配置されたノズル11c, 11dを備え、13個のノズル11c, 11dにそれぞれ対応した13個の第1吐出ヘッド用アクチュエータ12a及び13個の第2吐出ヘッド用アクチュエータ12bを有している。しかし、第3実施形態に係る液滴吐出装置10Aよりももう少し構造を簡単なものにしてもよい。図19に示されている第4実施形態に係るマイクロニードルアレイ製造装置1Bの液滴吐出装置10Bは、第3実施形態のマイクロニードルアレイ製造装置1Aの液滴吐出装置10Aよりも簡単な構造を有している。また、マイクロニードルアレイ製造装置1Bも、第1実施形態及び第2実施形態のマイクロニードルアレイ製造装置1並びに第3実施形態のマイクロニードルアレイ製造装置1Aが有するCCDカメラ22及びアライメントモニタ23などの他の構成要素を備えているが、図19では記載を省略している。

液滴吐出装置10Bは、4個のノズル11a, 11b, 11c, 11dを備えている。これら4個のノズル11a, 11b, 11c, 11dからは、それぞれ、第1吐出ヘッド用アクチュエータ12a、第2吐出ヘッド用アクチュエータ12b、第3吐出ヘッド用アクチュエータ12c及び第4吐出ヘッド用アクチュエータ12dにより液滴が吐出される。

また、液滴吐出装置10Bの4個のノズル11a, 11b, 11c, 11dには、それぞれ、第1吐出ヘッド用のカートリッジ13a、第2吐出ヘッド用のカートリッジ13b、第3吐出ヘッド用のカートリッジ13c及び第4吐出ヘッド用のカートリッジ13dから原料液が供給される。4個のカートリッジ13a, 13b, 13c, 13dには、異なる種類の原料液を入れることができ、また同じ種類の原料液を入れることもできる。

型80Dには、それぞれ、X軸方向に8個、Y軸方向に8個の凹部81がマトリクス状に並んでいる。型80Dの凹部81は、1行目から8行目までの各行の凹部81a, 81b, 81c, 81d, 81e, 81f, 81g, 81hのうちのいずれかに属すると同時に、1列目から8列目までの各列の凹部81i, 81j, 81k, 81l, 81m, 81n, 81o, 81pのうちのいずれかに属する。この型80DがXYZステージ21上に載せられているが、以下で説明するXYZステージ21の動きは、X軸方向の移動とY軸方向の移動だけであるので、図19においては、Z軸用ステッピングモータ21cの記載が省略されている。

[0062] マイクロニードルアレイ製造装置1Bで、型80Dの64個の凹部81に原料液を吐出するため、XYZステージ21のX軸方向及びY軸方向の動作が制御装置30のメモリ（図示せず）に記憶されている。例えば、アライメントマーク83を基準として64個の凹部81の位置を指示するデータが制御装置30に記憶されている。ここでは、各凹部81の形状が同じであるため、1個の凹部81の形状のデータ、特に、平面視における円形の凹部81の直径が記憶されている。

これらのデータに基づいて、制御装置30は、例えばX軸方向に一定の速

度でステージ21を移動させながら1行目の凹部81aから4行目の凹部81dまでの32個の凹部に4個のノズル11a~11dによって原料液を充填するように制御する。次に、Y軸方向にステージ21を移動させて、5行目の凹部81eから8行目の凹部81hのY軸方向の位置と4個のノズル11a~11dのY軸方向の位置を合わせる。そして、制御装置30は、再びX軸方向に一定の速度でステージ21を移動させながら、5行目の凹部81eから8行目の凹部81hまでの32個の凹部に4個のノズル11a~11dによって原料液を充填するように制御する。

頂部層以外に原料液の種類が異なる1層又は複数層の中間層を形成する場合には、上述の充填工程を図6に示されている頂部層用原料液充填工程（ステップS4）として行った後に、例えば、カートリッジ13a, 13b, 13c, 13dを取り替えてノズル11a~11dの中の原料液を頂部層用原料液から中間層用原料液に置換する。その後乾燥工程（ステップS5）を行って、マイクロニードルアレイ製造装置1Bは、中間層用原料液が入ったカートリッジ13a, 13b, 13c, 13dを使って上述の手順で64個の凹部81に中間層用原料液を充填する。このようにして既に説明した中間層用原料液充填工程と、その中間層を乾燥させる他の乾燥工程が追加される。

なお、第4実施形態に係るマイクロニードルアレイの製造方法も、第1実施形態に係るマイクロニードルアレイの製造方法と同様の図6に示されているステップS1からステップS21の工程に沿って行うことができる。

[0063] 次に、図20及び図21を用いて1つの行の凹部81への液滴の吐出について説明する。図20に示されているノズル11aは、ステージ21の移動にともなって、型80Dに対して相対的に一定の速度でX軸方向に移動しながら液滴の吐出を行なう。制御装置30は、メモリ内に記憶されているデータとアライメントマーク83に基づいてノズル11aが例えば1行目の凹部81aの上に位置するか、又は互いに隣接する2つの凹部81aの間に位置するかを判断しながら液滴の吐出を制御する。

図20及び図21には、1列目の凹部81i、2列目の凹部81j及び3

列目の凹部81kには既に液滴が着弾して頂部層用原料液91が充填された状態が示されている。また、4列目の凹部81lでは、1個の液滴が着弾して、残り6個の液滴91b, 91c, 91d, 91e, 91f, 91gが未だ着弾していない状態が示されている。さらに、5列目の凹部81m及び6列目の凹部81nでは7個の液滴91a, 91b, 91c, 91d, 91e, 91f, 91gが未だ着弾していない状態が示されている。ノズル11aは、6列目の凹部81nの上にある。例えば型80Dが疎水性材料で形成されるとともに頂部層用原料液91が水溶液であると、図20及び図21に示されているように、凹部81aの壁面81aaを伝って中心部CPに頂部層用原料液91が集まり易く、凹部81iのように中心部CPを中心に集まる。このように構成する場合、例えば型80Dが疎水性のシリコンゴムで形成される。

制御装置30は、アライメントマーク83で位置を確認した後、1列目の凹部81iの上にノズル11aがあるときにノズル11aから7個の液滴が吐出されて凹部81iに着弾する。そのまま一定の速度でノズル11aが移動して1列目の凹部81iと2列目の凹部81jの間にあるときはノズル11aからの液滴の吐出は停止される。そのまま一定の速度でノズル11aが移動して2列目の凹部81jの上にノズル11bがあるときにノズル11bから7個の液滴が吐出されて凹部81jに着弾する。このような動作を繰り返して1行目の8個の凹部81aの全てに頂部層用原料液91が充填される。

上述の動作を液滴の側から見ると、各凹部81aに対して先に着弾する液滴91aを1番目の液滴とみなし、次に着弾する液滴91bを2番目の液滴とみなすと、位置合せ装置20は、各凹部81aに対して2番目の液滴91bが1番目の液滴91aより各凹部81aの中心部CLの側に着弾するように液滴吐出装置10Bと型80Dの相対的な位置を合わせているということになる。また、液滴91bを1番目の液滴とみなし、液滴91cを2番目の液滴とみなすこともできる。

また、上述の動作を液滴の側から視点を変えて見ると、各凹部81aに対して先に着弾する液滴91gをn番目（nは自然数）の液滴とみなし、次に着弾する液滴91fをn-1番目の液滴とみなすと、位置合せ装置20は、各凹部81aに対してn-1番目の液滴91fがn番目の液滴91gより各凹部81aの中心部CLの側に着弾するように液滴吐出装置10Bと型80Dの相対的な位置を合わせているということになる。

例えば、図21の凹部81lを用いて説明すると、位置合せ装置20は、凹部81lに対して複数の液滴91a~91gが、凹部81lの一方の端E1の側から中心部CPを通過して他方の端E2の側に順次位置を異ならせて着弾するように液滴吐出装置10Bと型80Dとの相対的な位置を合わせる。

各凹部81の頂部層用原料液91の量は、各凹部81に対して吐出される液滴の数で調節することができる。例えば、凹部81の1つ当たりに吐出する液滴の数が多くなるときには、ステージ21でX軸方向に移動する速度を遅くすることで、凹部81の直径が同じであっても液滴の吐出間隔は変えずに液滴の量を増やすことができる。

[0064] また、マイクロニードルアレイ製造装置1Bは、他のロットの製造において、凹部81の配置間隔が異なる型に対して液滴を吐出させる場合、液滴吐出装置10Bのノズル11a, 11b, 11c, 11dが並ぶ方向Dr2とノズル11a~11dの相対的な移動方向Dr1とのなす角 $\theta$ を、図2に示されている $\theta$ 軸用ステッピングモータ21dで調節することができるように構成されている。それによって複数のノズル11a~11dのそれぞれのY座標と複数の凹部81のY座標とを一致させることができる。

[0065] (13) 変形例

(13-1) 変形例4A

上記第4実施形態では、4つのノズル11a~11dが1列に並べて配置されている場合について説明したが、3つのノズル又は5つ以上のノズルを持つように構成することもできる。また、ノズルの配置を1直線上ではなく例えばジグザグや円弧状など他の形状に沿って並べて配置することもできる

。

[0066] (13-2) 変形例4B

上記第4実施形態では、複数の凹部81が正形状に配置されていたが、複数の凹部81が円形状に配置されている場合には、型を $\theta$ 方向に回転させながら吐出するように構成することもできる。

[0067] (13-3) 変形例4C

上記第4実施形態では、ノズル11aが1行の凹部81aの中心部CPを結ぶ線上を移動する場合について説明したが、ノズル11aが移動する軌跡は、中心部CPを結ぶ線状に限られるものではない。例えば、凹部81aの中心部CPを結ぶ線からY軸方向に $\Delta Y$ だけずれて中心部CPを結ぶ線と平行な軌跡を描くようにノズル11aが移動するようにしてもよい。ノズル11a以外の他のノズル11b~11dについても同様である。なお、 $\Delta Y$ は、凹部81aの半径よりも小さい値に設定される。

[0068] (14) 特徴

上記第4実施形態のマイクロニードルアレイ製造装置1Bにおいても、1つの凹部81あたりに吐出される液滴91a~91gの総量を調節することで、1つの凹部81あたりの頂部層用原料液91の量が精度良く調整される。この頂部層用原料液91の中の組成物の濃度がほぼ一定していることから、頂部層用原料液91を原料にして固化されてできる頂部層に含まれる組成物の量が精度良く調整される。その結果、マイクロニードルアレイの組成物の分布が精度良く調整される。

さらに、マイクロニードルアレイ製造装置1Bにおいては、各凹部81aに対して先に着弾する液滴91aを1番目の液滴とみなし、次に着弾する液滴91bを2番目の液滴とみなすと、位置合せ装置20は、各凹部81aに対して2番目の液滴91bが1番目の液滴91aより各凹部81aの中心部CLの側に着弾するように液滴吐出装置10Bと型80Dの相対的な位置を合わせていると考えられる。このように、液滴吐出装置10Bにより2番目の液滴91bを1番目の液滴91aより凹部81aの中心部CPの側に着弾



させることにより、1番目の液滴91aが凹部81aの壁面81aaに付着するので中心部CPに最初から付着するよりも気泡を抱き込み難くなる。そして、1番目の液滴91aも2番目の液滴91bも壁面81aaから中心部CPに向かって壁面81aaを伝って流れ込むので、中心部CPの底から順に頂部層用原料液91で満たされていき、凹部81aの中心部CPの底に気泡が溜まるのを防ぐことができる。

このような作用効果に関しては、各凹部81aに対して先に着弾する液滴91gをn番目の液滴とみなし、次に着弾する液滴91fをn-1番目の液滴とみなし、各凹部81aに対してn-1番目の液滴91fがn番目の液滴91gより各凹部81aの中心部CLの側に着弾する場合も同様に考えることができる。

また、図21を用いて説明したように、凹部81lに対して複数の液滴91a~91gが、凹部81lの一方の端E1の側から中心部CPを通して他方の端E2の側に順次位置を異ならせて着弾するように液滴吐出装置10Bと型80Dとの相対的な位置を合わせると、一方の端E1の側に液滴が多く付着し過ぎたり、他方の端E2の側に液滴が多く付着し過ぎたりして、凹部81lの底に気泡が溜まったり、凹部81lから外に頂部層用原料液91が飛び出したてこぼれたりする不具合を防ぐことができる。

## 符号の説明

- [0069] 1, 1A, 1B     マイクロニードルアレイ製造装置  
10, 10A, 10B     液滴吐出装置  
11a, 11b, 11c, 11d     ノズル  
12a     第1吐出ヘッド用アクチュエータ  
12b     第2吐出ヘッド用アクチュエータ  
12c     第3吐出ヘッド用アクチュエータ  
12d     第4吐出ヘッド用アクチュエータ  
13a, 13b, 13c, 13d     カートリッジ  
20     位置合せ装置

- 21 XYZステージ
- 22 CCDカメラ
- 23 アライメントモニタ
- 80, 80A, 80B, 80C 型
- 81 凹部
- 83 アライメントマーク
- 85 多孔質ベース部材
- 91, 93 頂部層用原料液
- 92 底部層用原料液
- 100, 100A マイクロニードルアレイを有する製品
- 103, 103a~103e マイクロニードル
- 104, 104a~104e 頂部層
- 105, 105a~105c, 105e 底部層
- 106c~106e 中間層
- 110, 110A~110E マイクロニードルアレイ

## 請求の範囲

- [請求項1] 型に形成されている複数の凹部にマイクロニードルを形成するための原料液を充填して、複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを成形するためのマイクロニードルアレイ製造装置であって、
- 各前記凹部に対して当該凹部の容積以下の所定量ずつ前記原料液の液滴を吐出可能な液滴吐出装置と、
- 前記液滴吐出装置から各前記凹部の中に前記液滴を着弾させられるように、前記液滴吐出装置と前記型との相対的な位置を合わせることが可能な位置合せ装置とを備え、
- 前記液滴吐出装置は、各前記凹部に対して複数の液滴を吐出し、
- 前記位置合せ装置は、各前記凹部に対して2番目の液滴が1番目の液滴より中心部側に着弾するように前記液滴吐出装置と前記型の相対的な位置を合わせる、マイクロニードルアレイ製造装置。
- [請求項2] 前記位置合せ装置は、各前記凹部に対して複数の前記液滴が一方の端側から中心部を通過して他方の端側に順次位置を異ならせて着弾するように前記液滴吐出装置と前記型との相対的な位置を合わせる、請求項1に記載のマイクロニードルアレイ製造装置。
- [請求項3] 前記液滴吐出装置は、前記原料液として、互いに成分が異なる第1液と第2液を別々に吐出可能に構成され、
- 前記液滴吐出装置と前記位置合せ装置は、前記凹部毎に前記第1液と前記第2液とを選択的に吐出可能に構成されている、
- 請求項1又は請求項2に記載のマイクロニードルアレイ製造装置。
- [請求項4] 前記液滴吐出装置と前記位置合せ装置は、前記型の第1領域にある前記凹部の中に前記原料液を第1の量だけ充填し、前記型の第2領域にある前記凹部の中に前記原料液を第2の量だけ充填することができるとともに構成されている、
- 請求項1から請求項3のいずれかに記載のマイクロニードルアレイ製

造装置。

[請求項5] 型の複数の第1凹部の中に前記第1凹部の容積以下の量の第1原料液の複数の液滴を、各前記第1凹部に対して2番目の液滴が1番目の液滴より中心部側に着弾するように着弾させて複数の前記第1凹部に前記第1原料液を充填する第1充填工程と、

複数の前記第1凹部の前記第1原料液を乾燥させて複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを形成する乾燥工程とを備える、マイクロニードルアレイの製造方法。

[請求項6] 前記型の第2凹部の中に前記第2凹部の容積以下の量の第2原料液の液滴を着弾させて前記第2凹部に前記第2原料液を充填する第2充填工程をさらに備え、

前記乾燥工程は、前記第2凹部の前記第2原料液を乾燥させてマイクロニードルを形成する工程を含む、請求項5に記載のマイクロニードルアレイの製造方法。

[請求項7] 型の複数の第1凹部の中に前記第1凹部の容積以下の量の第1原料液の複数の液滴を、各前記第1凹部に対して2番目の液滴が1番目の液滴より中心部側に着弾するように着弾させて複数の前記第1凹部に前記第1原料液を充填する第1充填工程と、

複数の前記第1凹部の前記第1原料液を乾燥させて複数のマイクロニードルからなるマイクロニードルアレイを形成する乾燥工程と、

多孔質ベース部材の表面にその少なくとも一部を覆うように第3原料液を配置し、前記型を反転させ、前記型の前記第1凹部が形成されている面を前記多孔質ベース部材の表面に所定の圧力で重ね合わせ、前記第3原料液を乾燥させることにより、前記多孔質ベース部材の上に、前記第1原料液が乾燥して成形された部分を含むマイクロニードルを固着させる固着工程とを備える、マイクロニードルアレイの製造方法。

[請求項8] 前記型の第2凹部の中に前記第2凹部の容積以下の量の第2原料液

の液滴を着弾させて前記第2凹部に前記第2原料液を充填する第2充填工程をさらに備え、

前記乾燥工程は、前記第2凹部の前記第2原料液を乾燥させてマイクロニードルを形成する工程を含む、請求項7に記載のマイクロニードルアレイの製造方法。

[請求項9] 少なくとも一つの第1領域に形成され、先端にある頂部層に第1組成物を含み、次の第2層に第3組成物を含む第1マイクロニードルと、

少なくとも一つの前記第1領域に隣接する少なくとも一つの第2領域に形成され、先端にある頂部層に第2組成物を含み、次の第2層に第4組成物を含む第2マイクロニードルとを備え、

前記第1組成物に対して前記第3組成物の種類が異なるとともに前記第2組成物に対して前記第4組成物の種類が異なり、且つ前記第1組成物に対して前記第2組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なり、且つ前記第3組成物と前記第4組成物の種類及び量のうちの少なくとも一方が異なるように構成されている、マイクロニードルアレイを有する製品。

[請求項10] 少なくとも一つの第1領域に形成され、先端にある頂部層に第1組成物を含む複数の第1マイクロニードルと、

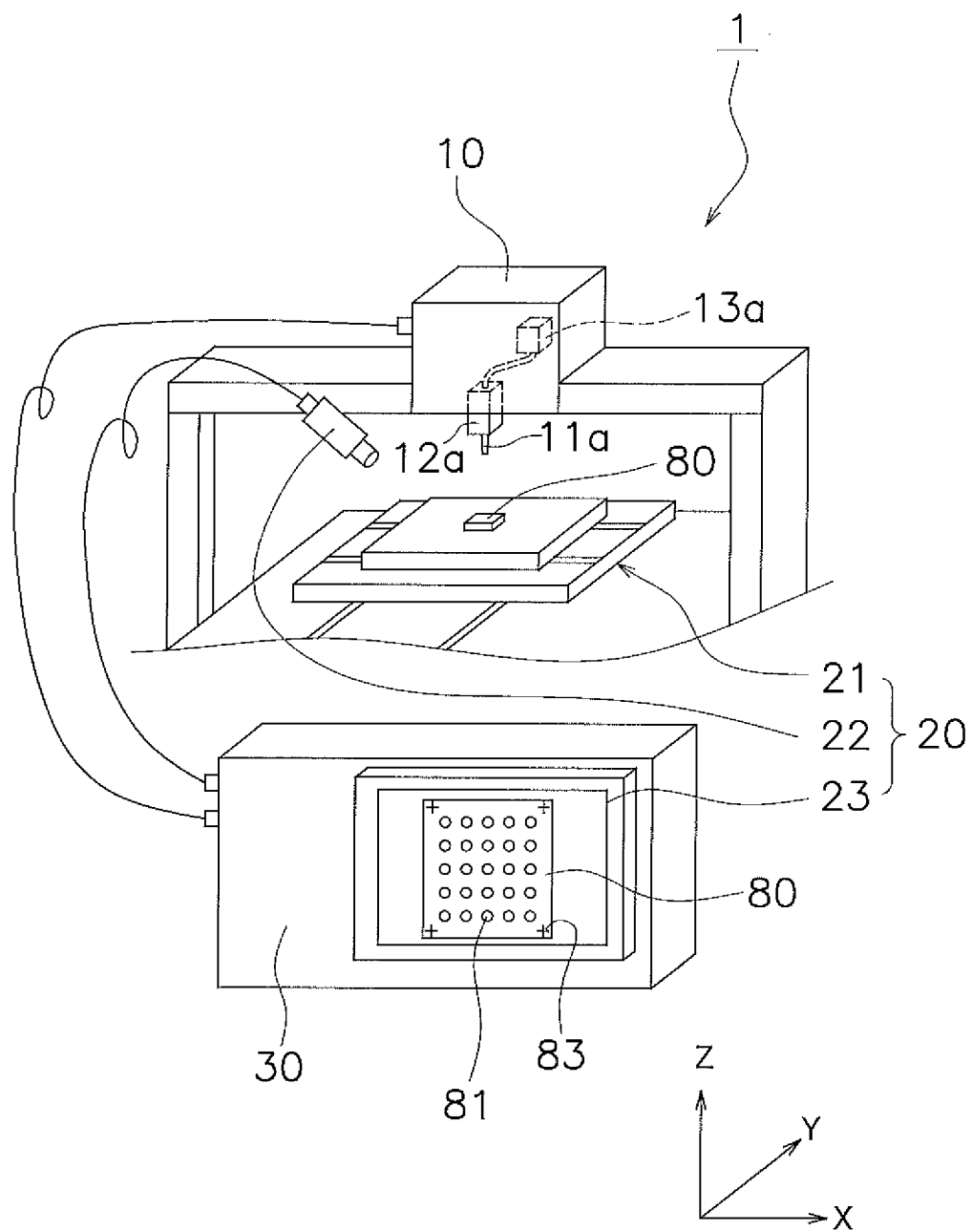
少なくとも一つの前記第1領域に隣接する少なくとも一つの第2領域に形成され、先端にある頂部層に第2組成物を含む複数の第2マイクロニードルとを備え、

少なくとも一つの前記第2領域は、少なくとも一つの前記第1領域の周囲を囲むように配置されている、マイクロニードルアレイを有する製品。

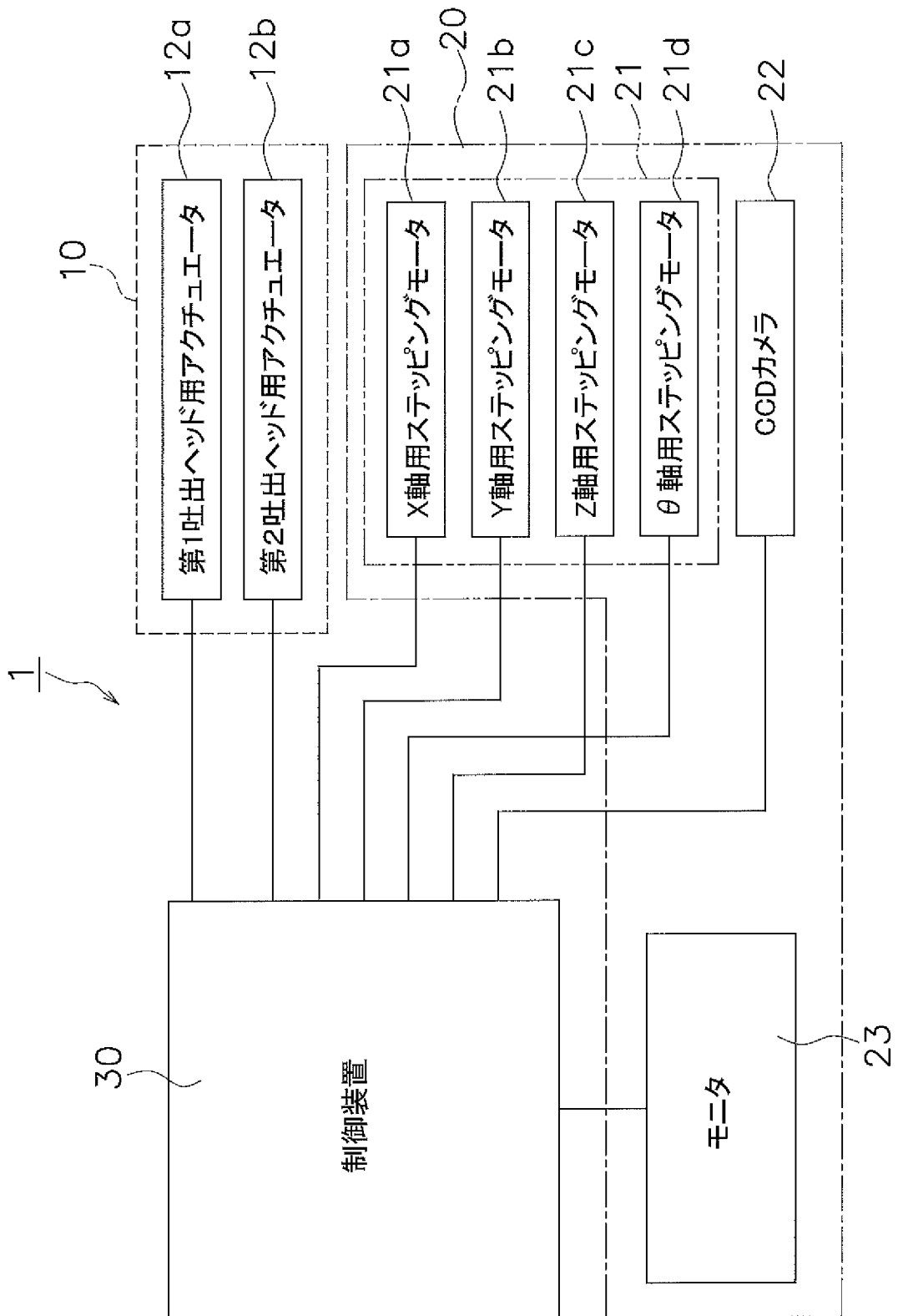
[請求項11] 湾曲した表面を持つ固定部と、

所定の組成物を設定量ずつ含み、前記湾曲した表面上に互いに平行になるように配置された複数の水溶性のマイクロニードルとを備える、マイクロニードルアレイを有する製品。

[図1]

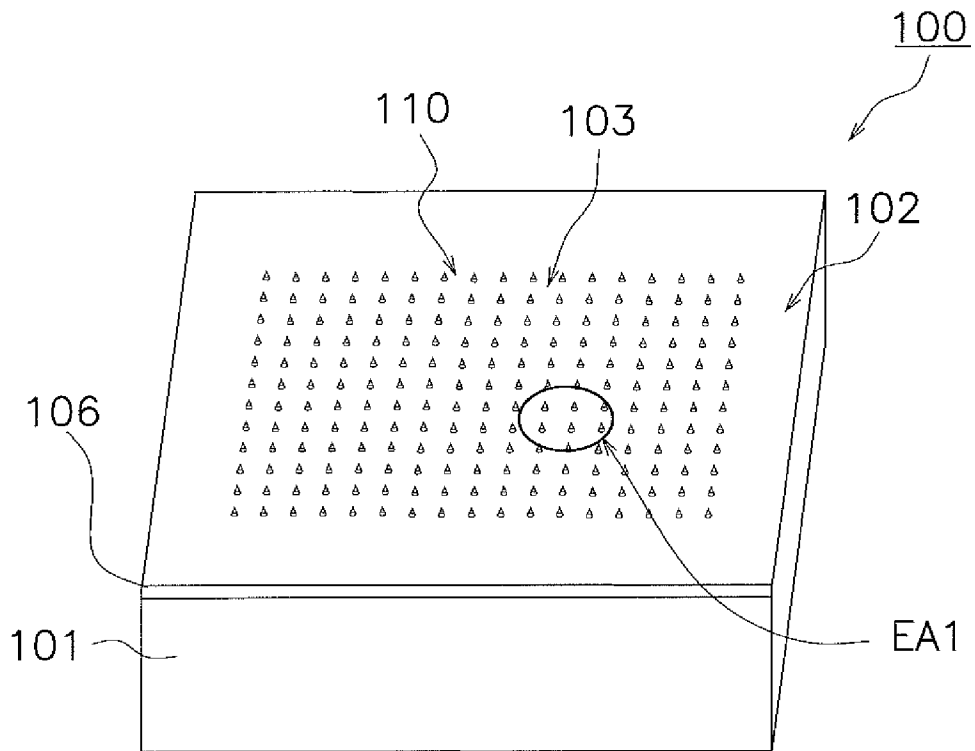


[図2]

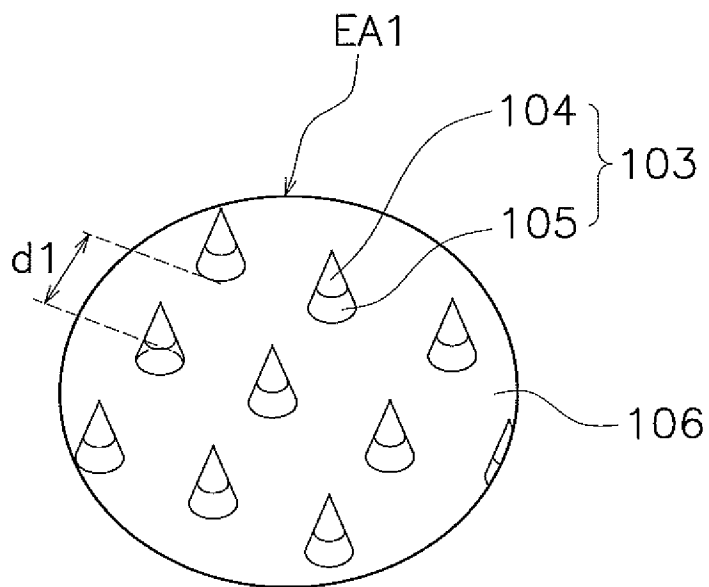




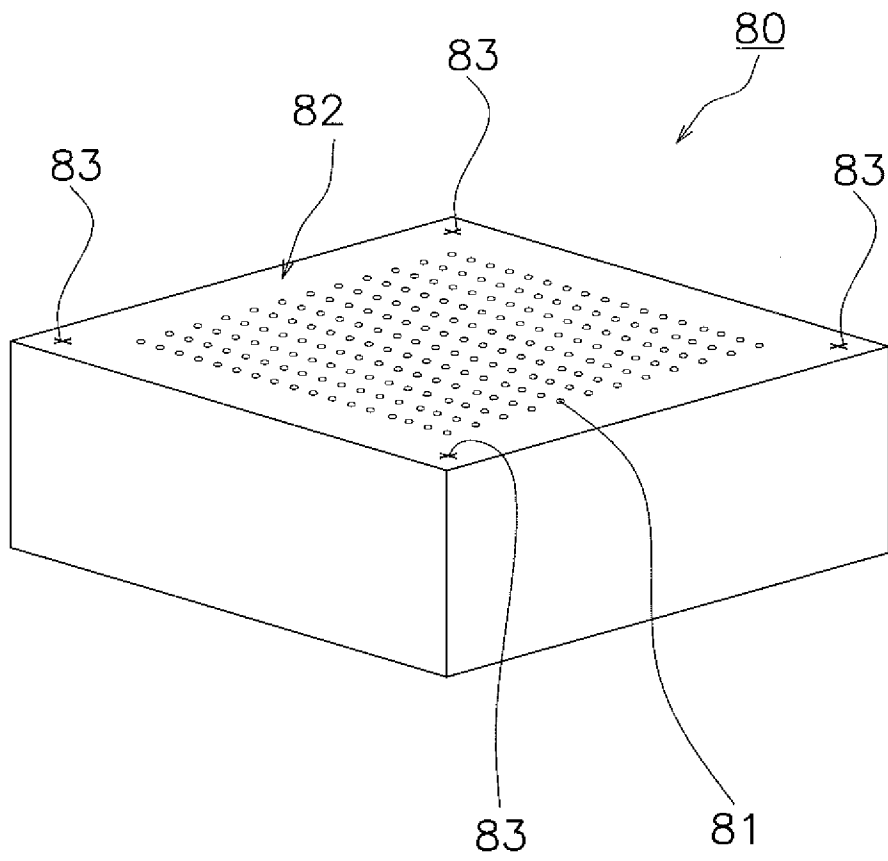
[図3]



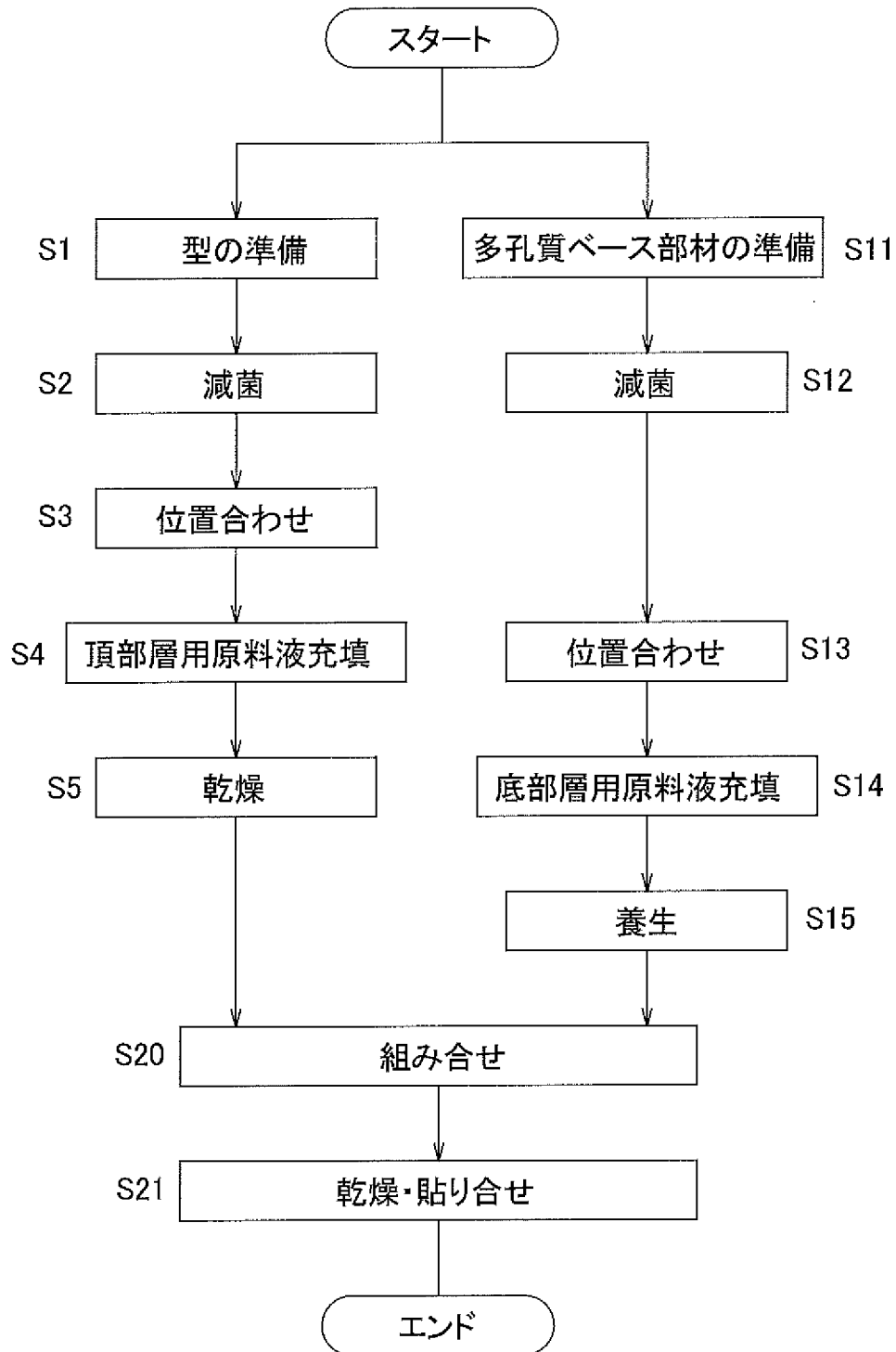
[図4]



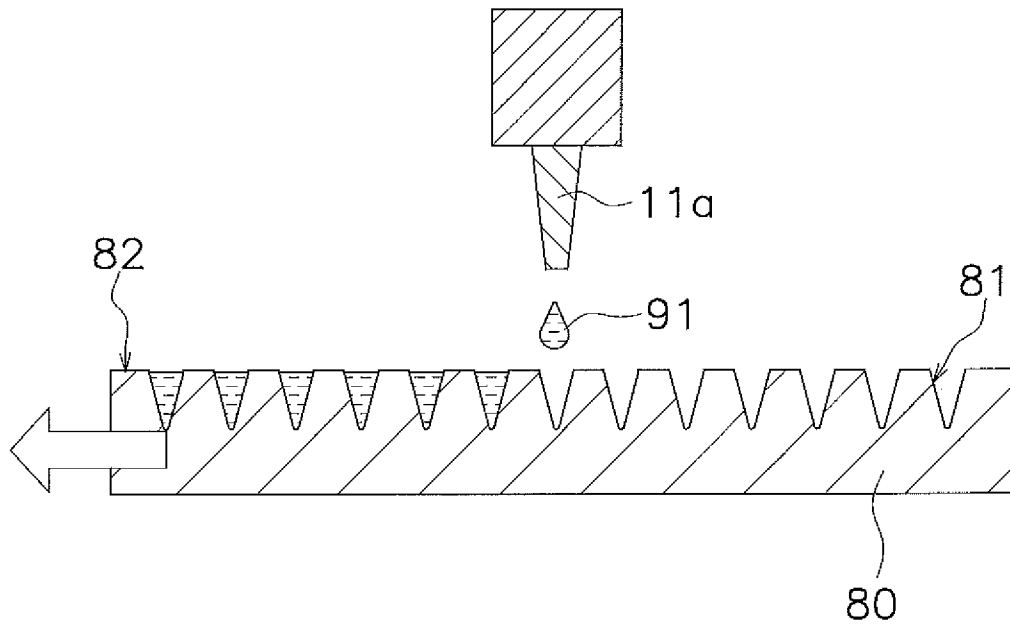
[図5]



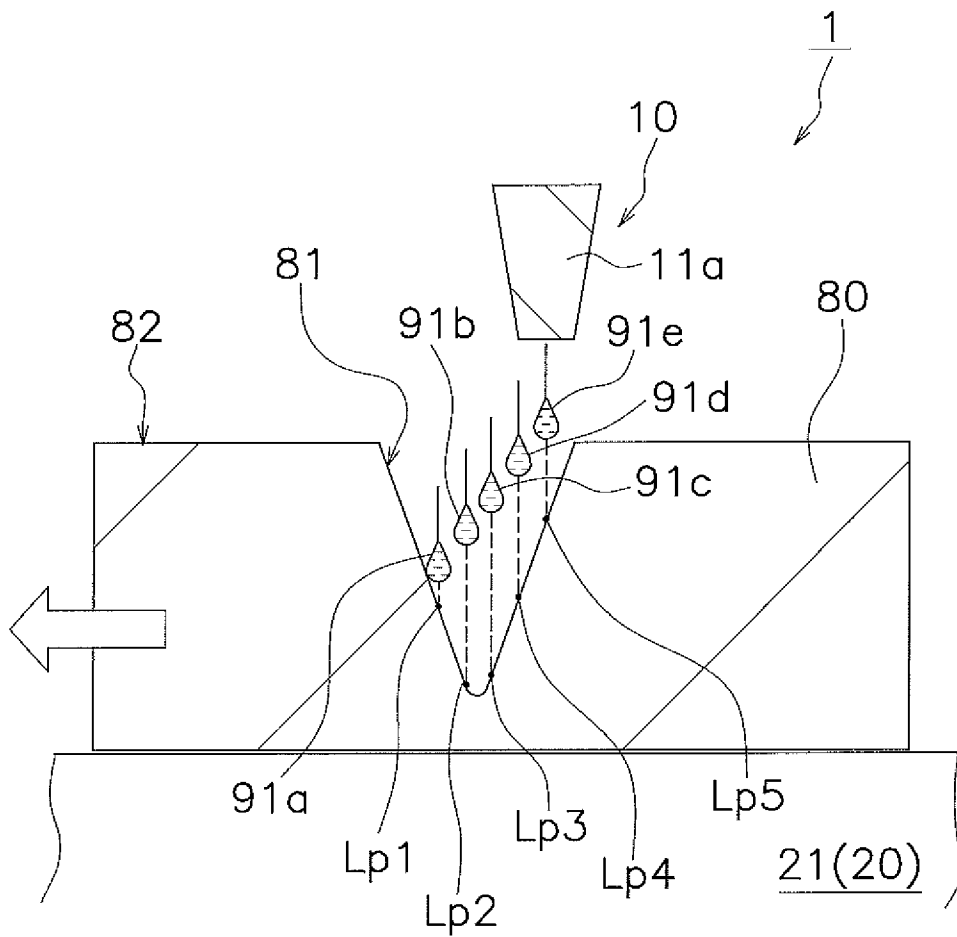
[図6]



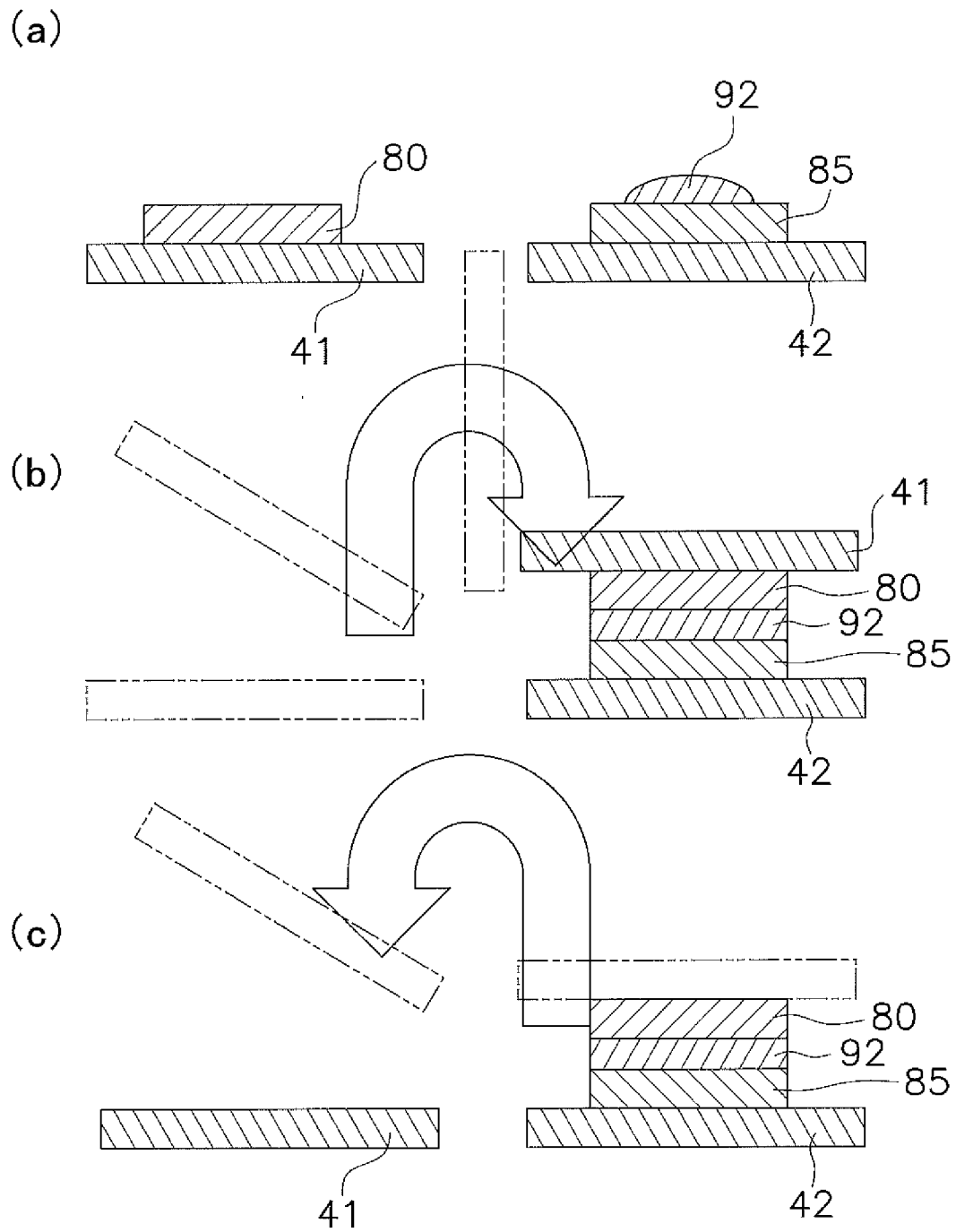
[図7]



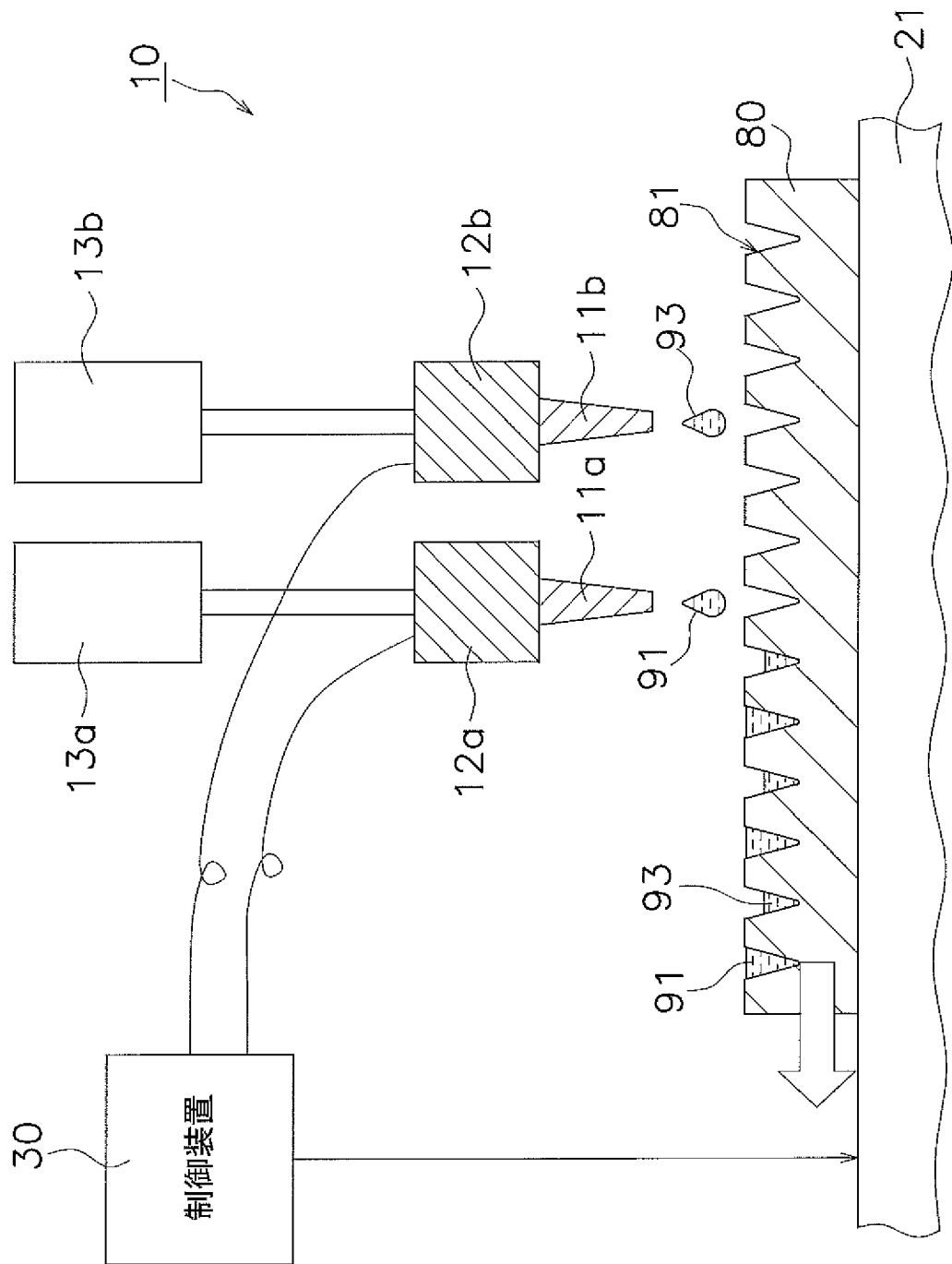
[図8]



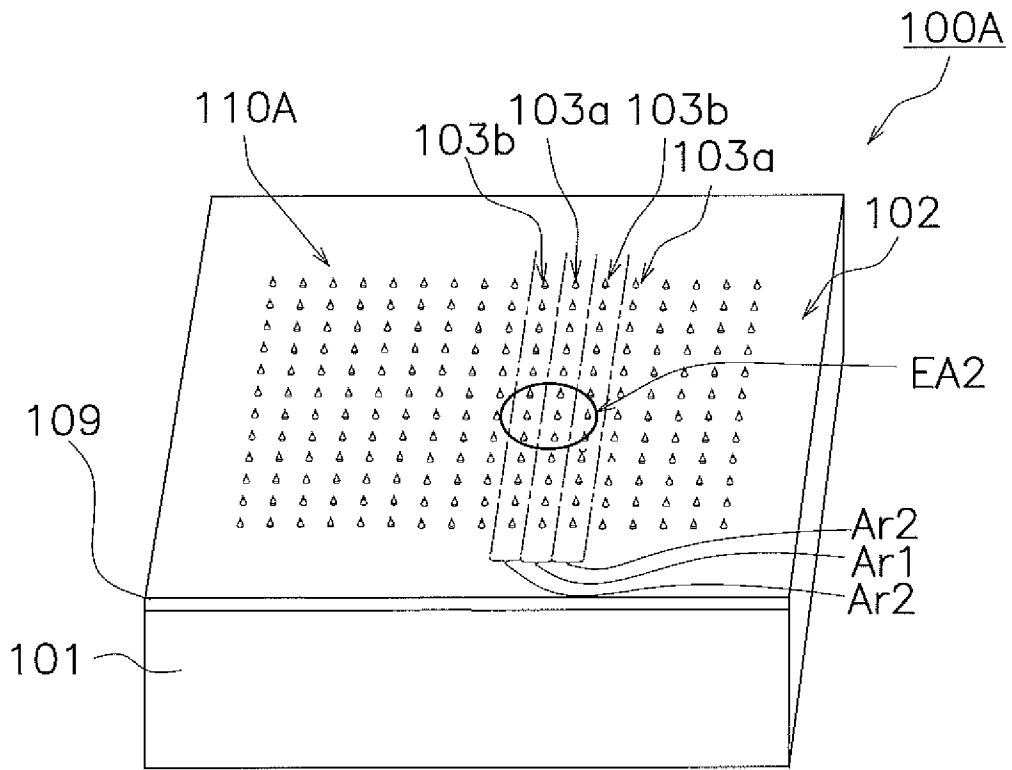
[図9]



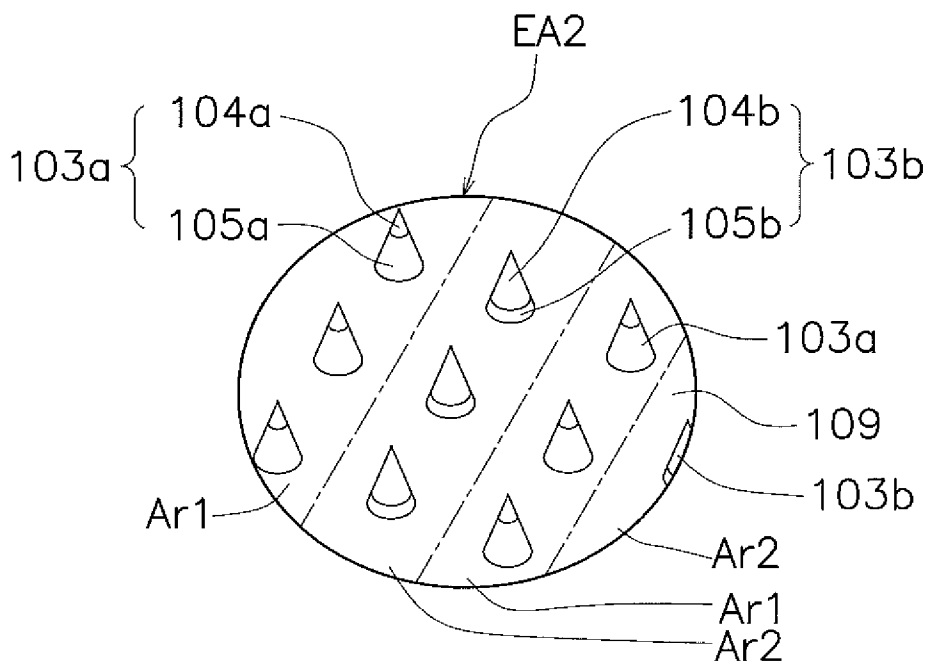
[図10]



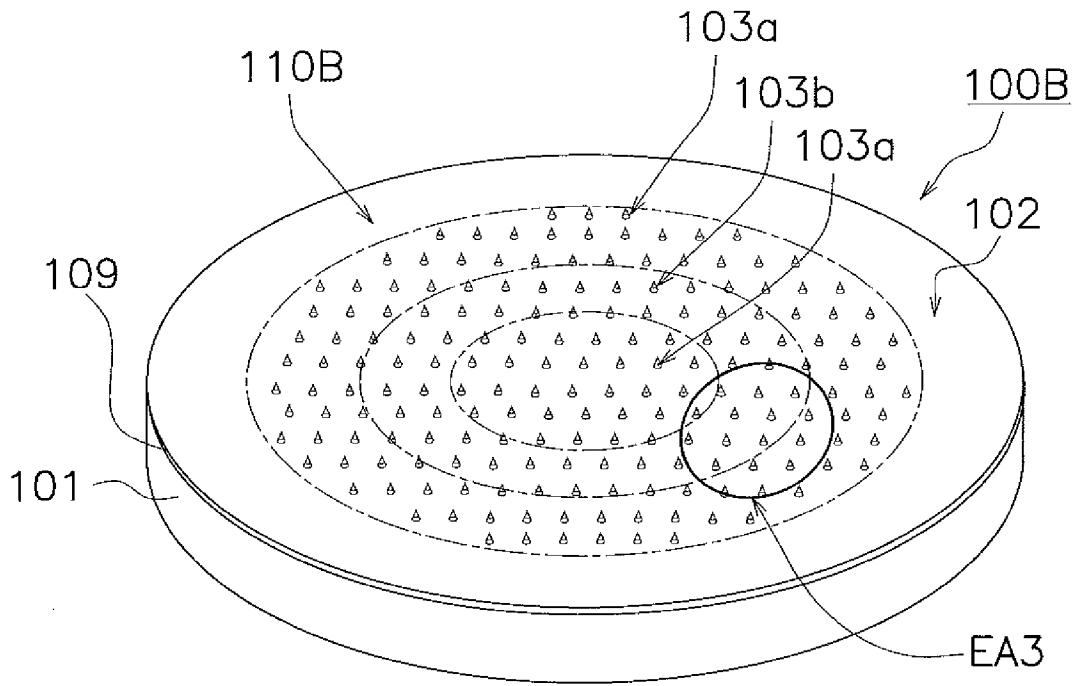
[図11]



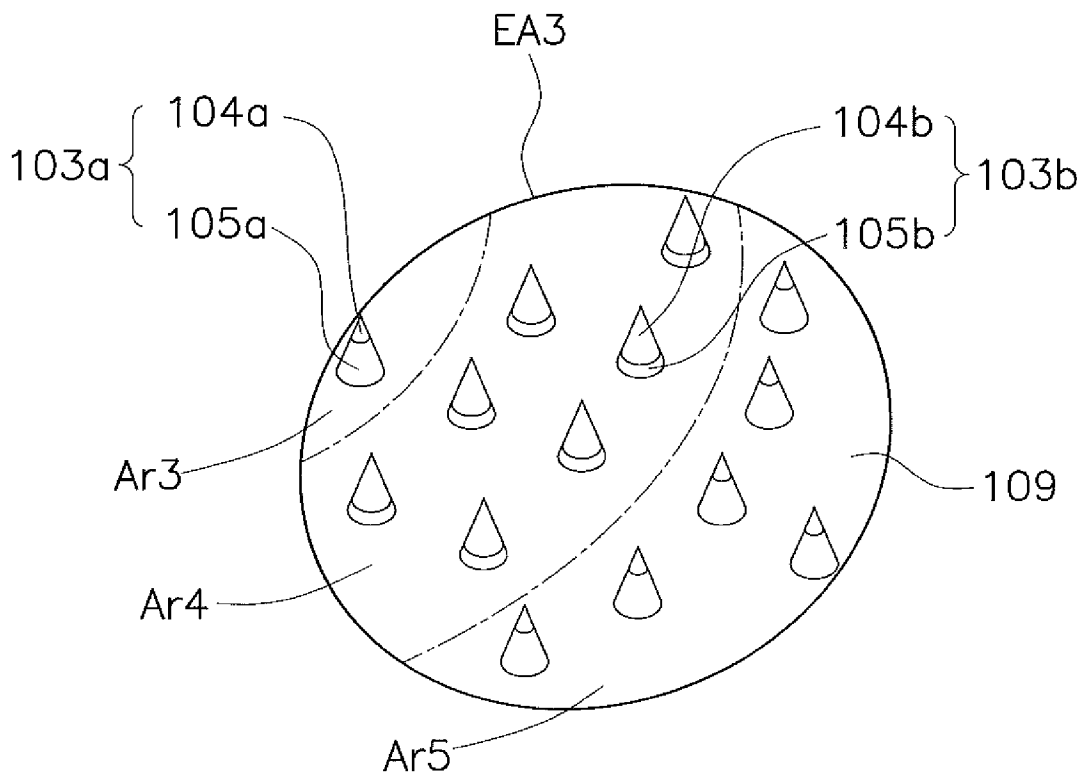
[図12]



[図13]

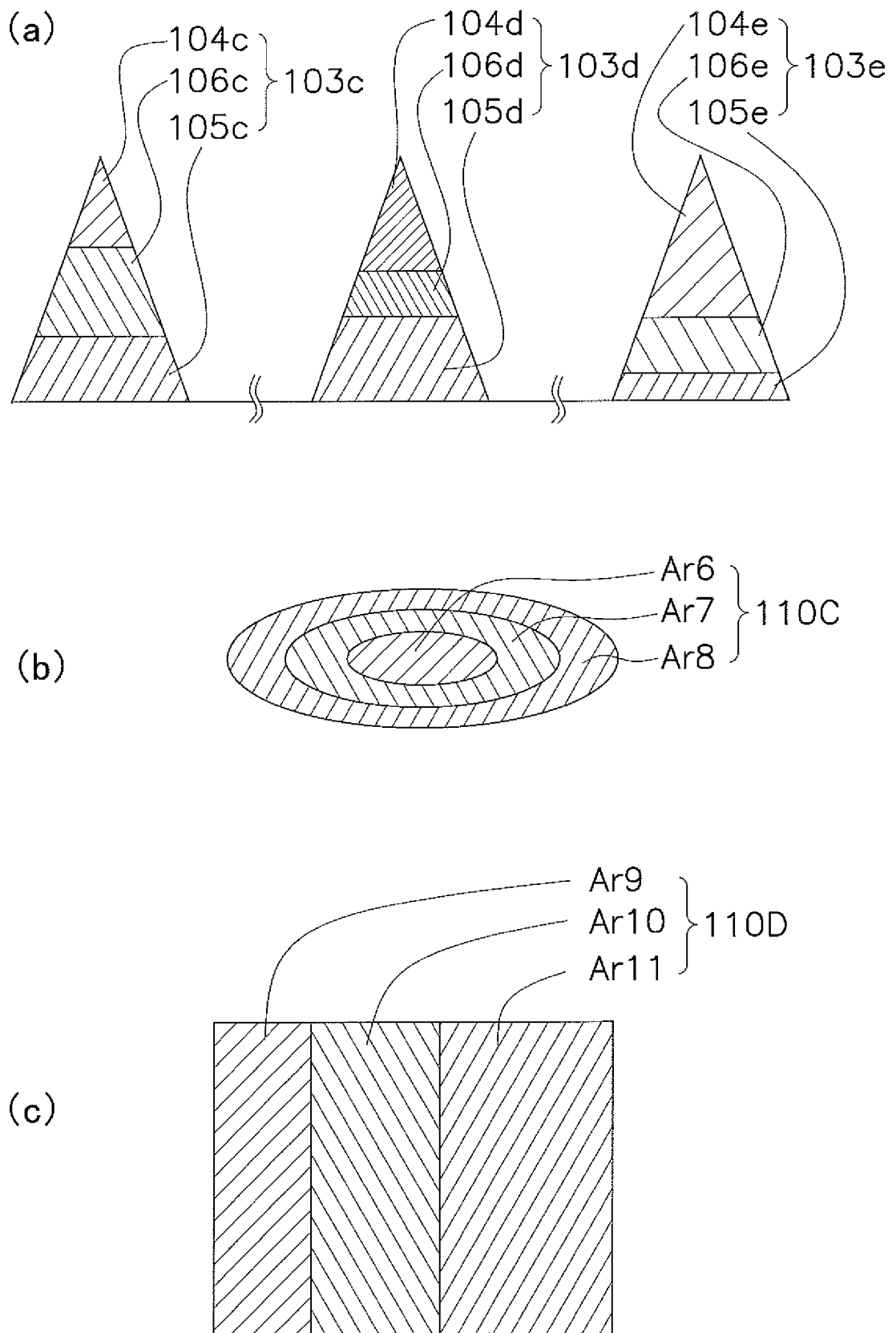


[図14]

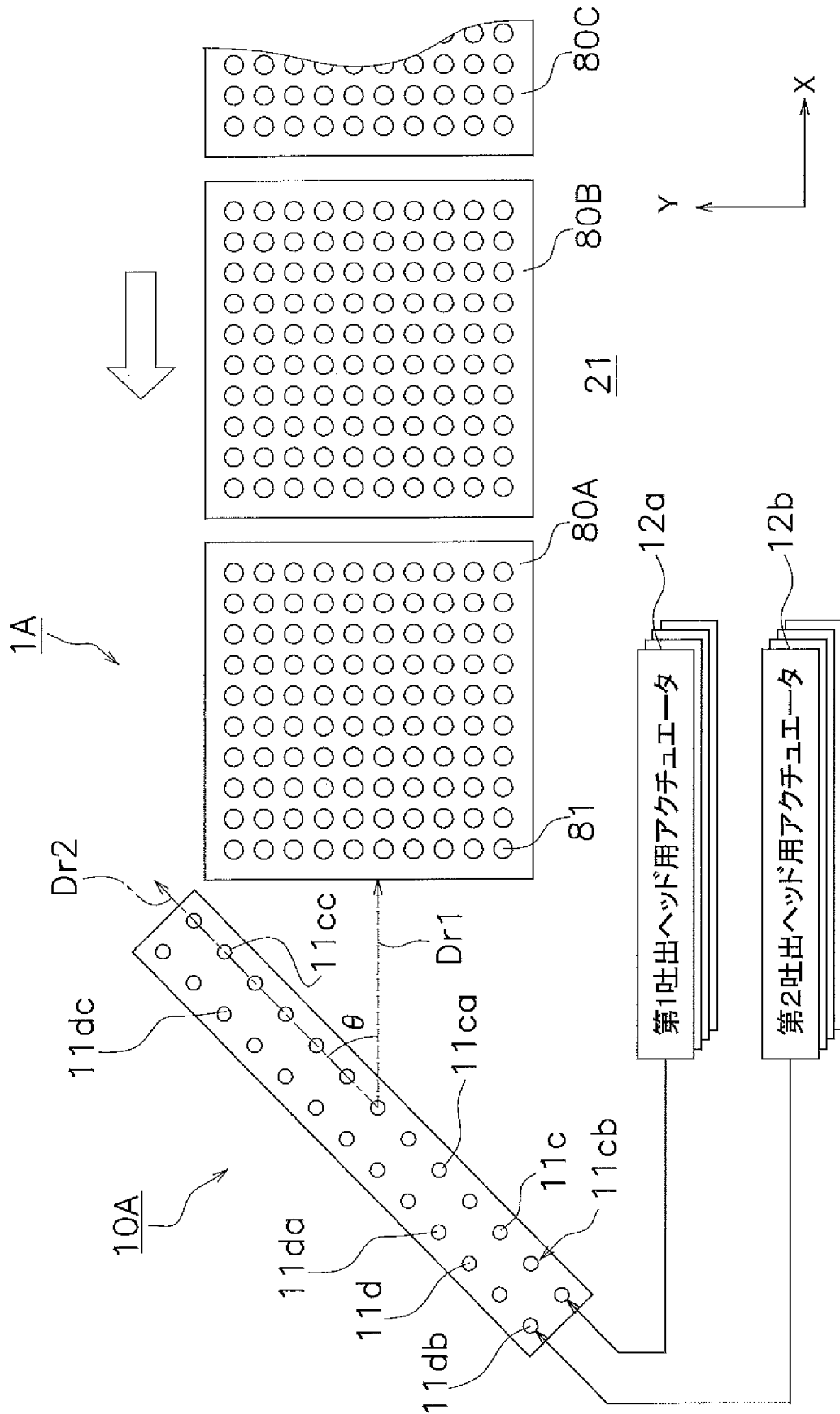




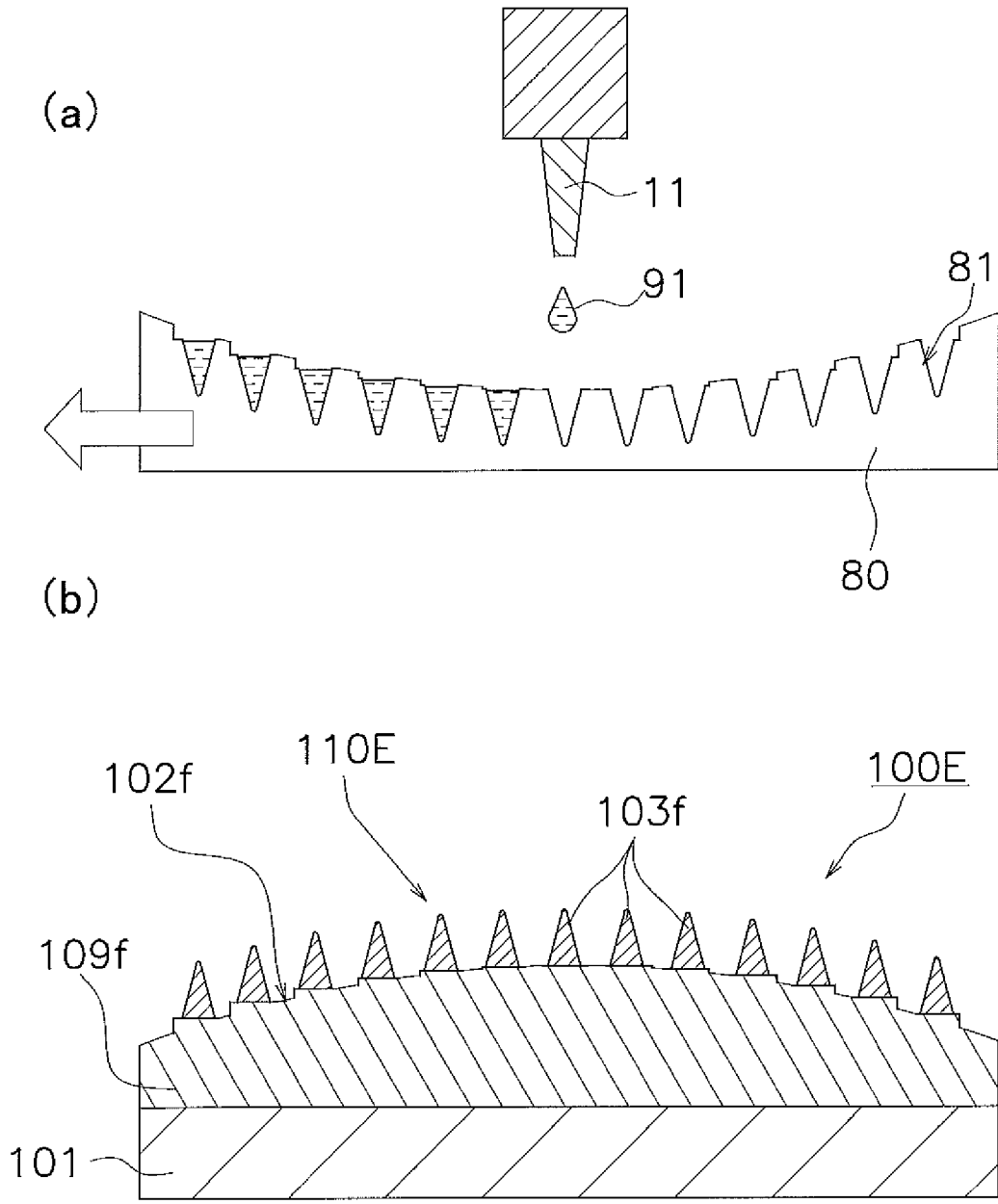
[図15]



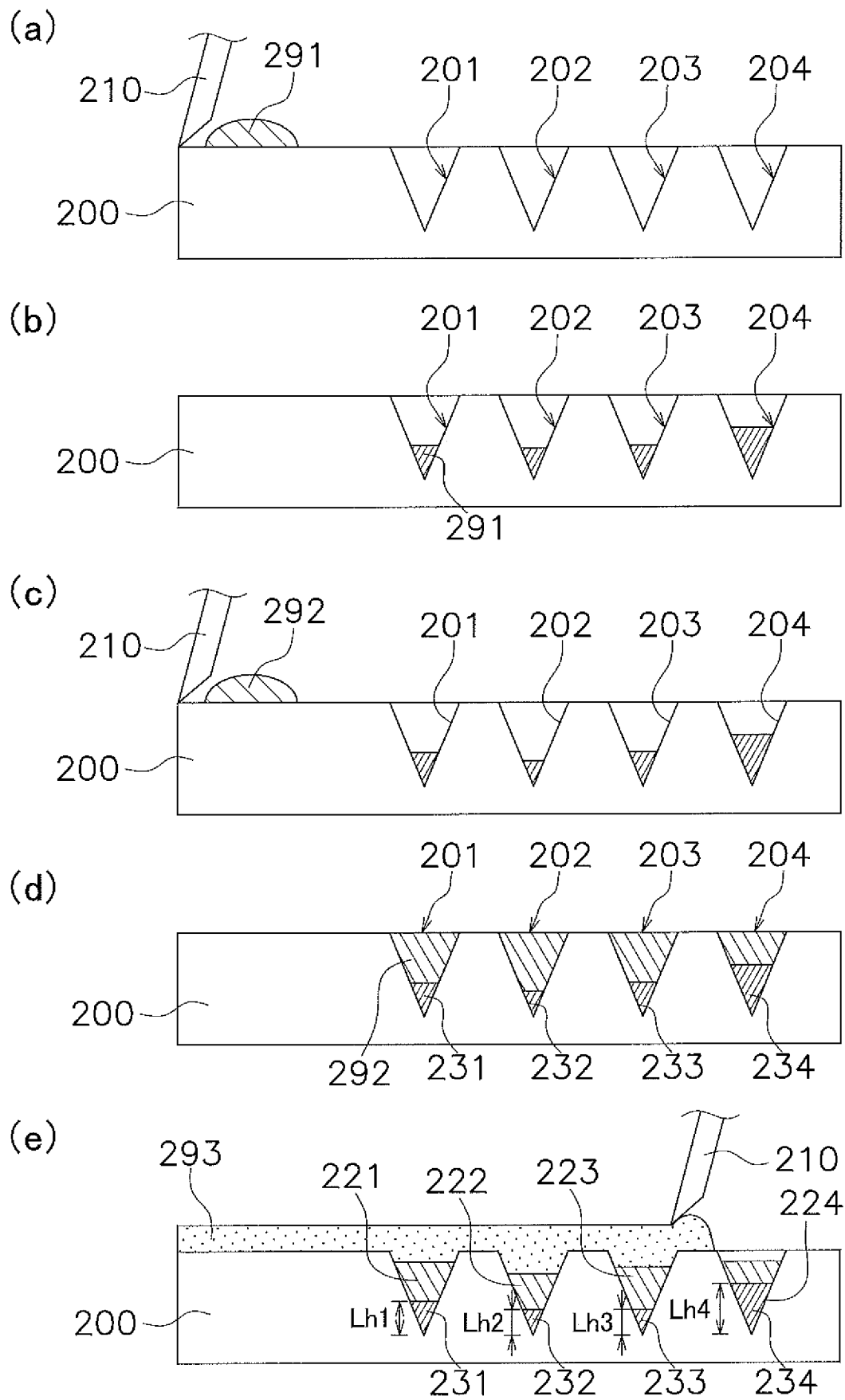
[図16]



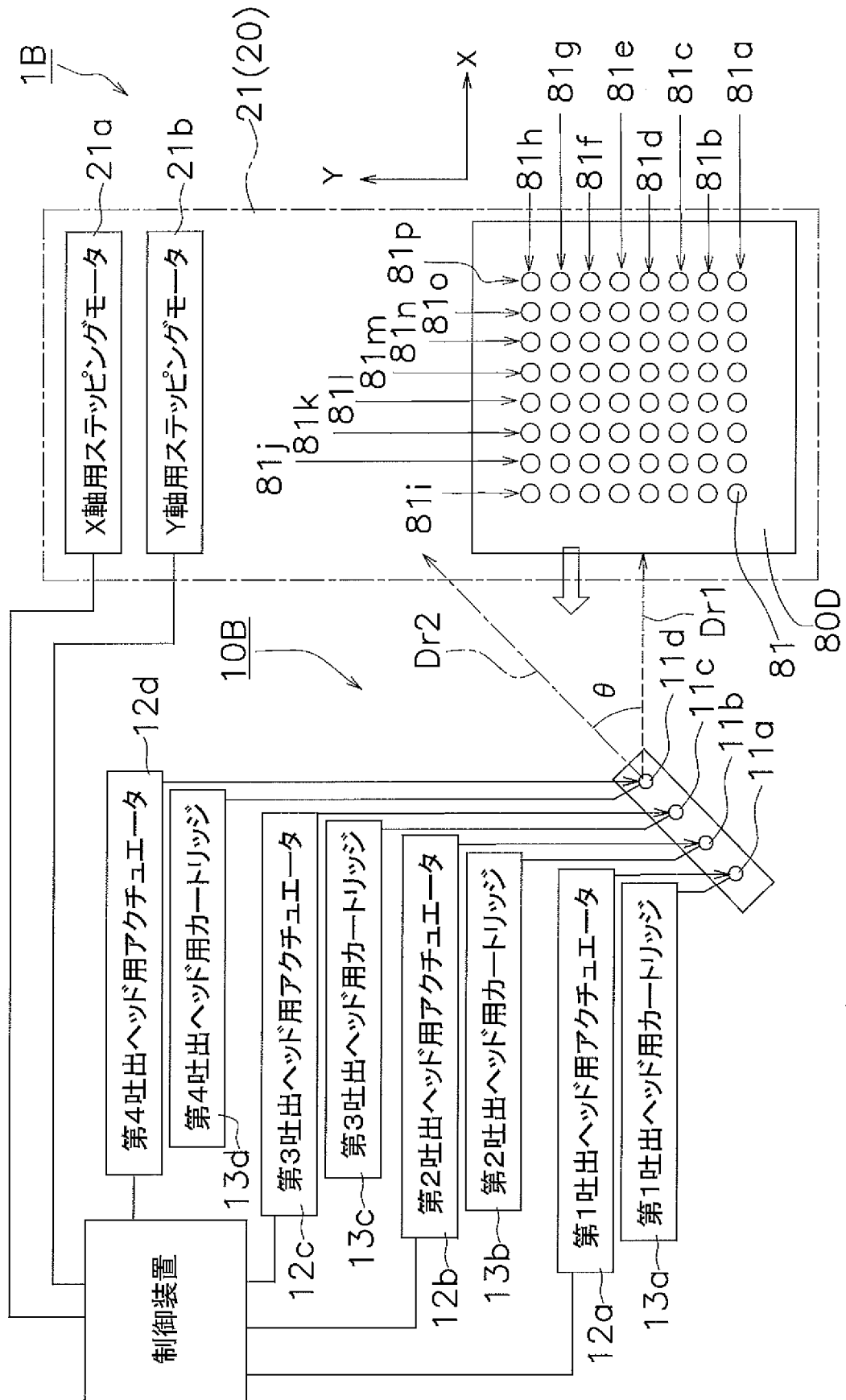
[図17]



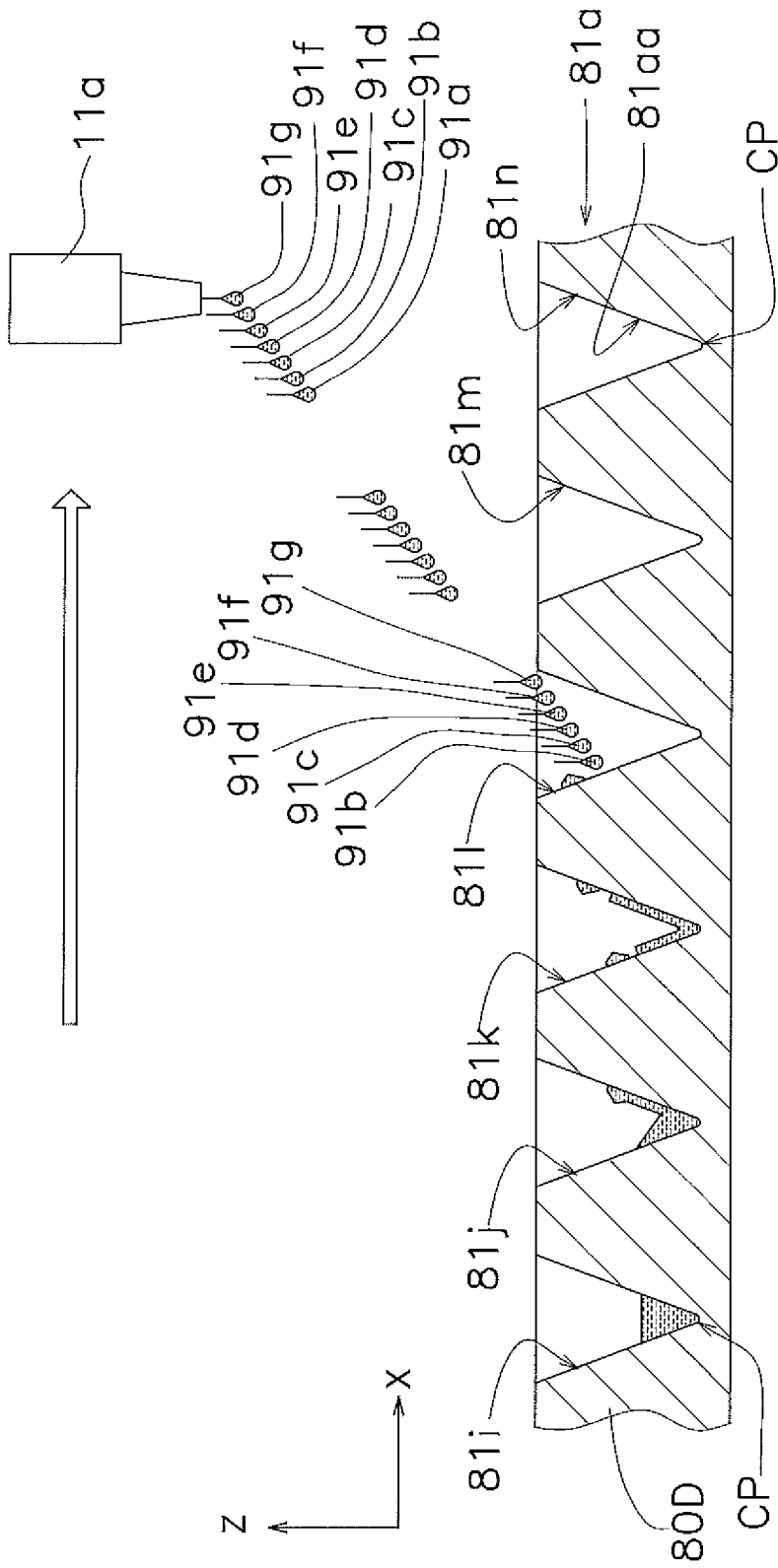
[図18]



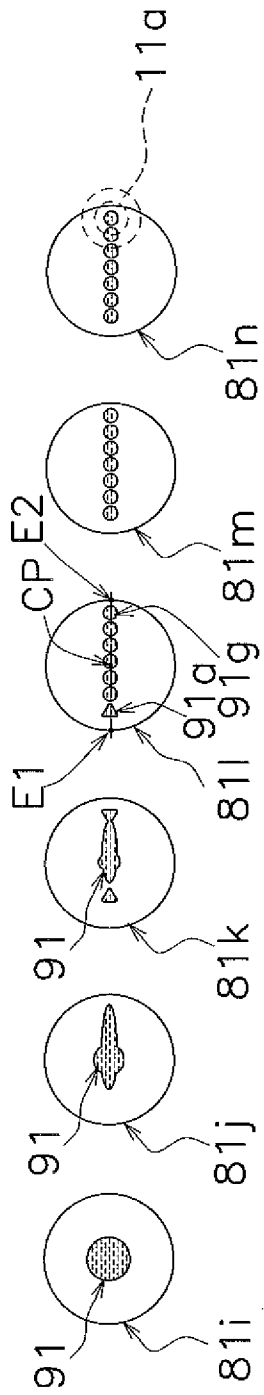
[図19]



[図20]



[図21]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2015/084943

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61M37/00(2006.01) i, B81B1/00(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, B81B1/00

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.
Y A	JP 2012-196426 A (Fujifilm Corp.), 18 October 2012 (18.10.2012), paragraphs [0031] to [0043]; fig. 1 to 3 & US 2012/0078189 A1 paragraphs [0042] to [0054]; fig. 1 to 3 & CN 102553064 A	11 1-10
Y A	JP 2014-519344 A (Universite Libre de Bruxelles), 14 August 2014 (14.08.2014), paragraph [0074]; fig. 2 & US 2014/0052067 A1 paragraph [0074]; fig. 2 & WO 2012/126784 A1	11 1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 01 February 2016 (01.02.16)	Date of mailing of the international search report 09 February 2016 (09.02.16)
--	---

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/JP2015/084943

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2010-184102 A (Nanbu Plastics Co., Ltd.), 26 August 2010 (26.08.2010), paragraphs [0037], [0070]; fig. 6 & WO 2009/130926 A1 paragraph [0019]; fig. 6	11 1-10
A	US 2008/0269685 A1 (Parminder Singh), 30 October 2008 (30.10.2008), fig. 5 to 6 (Family: none)	1-11

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, B81B1/00(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, B81B1/00

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
Y A	JP 2012-196426 A (富士フイルム株式会社) 2012.10.18, 【0031】 - 【0043】、図1-3 & US 2012/0078189 A1, [0042]-[0054], FIG.1-3 & CN 102553064 A	11 1-10

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 01.02.2016	国際調査報告の発送日 09.02.2016
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 姫島 卓弥	3E	5076
	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 A	JP 2014-519344 A (ユニヴェルシテ リフル ドゥ ブリュッセル) 2014.08.14, 【0074】、図2 & US 2014/0052067 A1, [0074], FIG. 2 & WO 2012/126784 A1	11 1-10
Y A	JP 2010-184102 A (南部化成株式会社) 2010.08.26, 【0037】、【0070】、図6 & WO 2009/130926 A1, [0019], FIG. 6	11 1-10
A	US 2008/0269685 A1 (Parminder Singh) 2008.10.30, FIG. 5-6 (ファミリーなし)	1-11