

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-523771

(P2007-523771A)

(43) 公表日 平成19年8月23日(2007.8.23)

|                                     |               |             |
|-------------------------------------|---------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                       | F I           | テーマコード (参考) |
| <b>B 2 9 C 45/04 (2006.01)</b>      | B 2 9 C 45/04 | 4 C 1 6 7   |
| <b>B 2 9 C 45/76 (2006.01)</b>      | B 2 9 C 45/76 | 4 F 2 0 2   |
| <b>B 2 9 C 45/73 (2006.01)</b>      | B 2 9 C 45/73 | 4 F 2 0 6   |
| <b>B 2 9 C 45/37 (2006.01)</b>      | B 2 9 C 45/37 |             |
| <b>B 2 9 C 33/38 (2006.01)</b>      | B 2 9 C 33/38 |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く |               |             |

(21) 出願番号 特願2006-554275 (P2006-554275)  
 (86) (22) 出願日 平成17年2月22日 (2005. 2. 22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年10月20日 (2006. 10. 20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/005466  
 (87) 国際公開番号 W02005/082596  
 (87) 国際公開日 平成17年9月9日 (2005. 9. 9)  
 (31) 優先権主張番号 60/546, 780  
 (32) 優先日 平成16年2月23日 (2004. 2. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

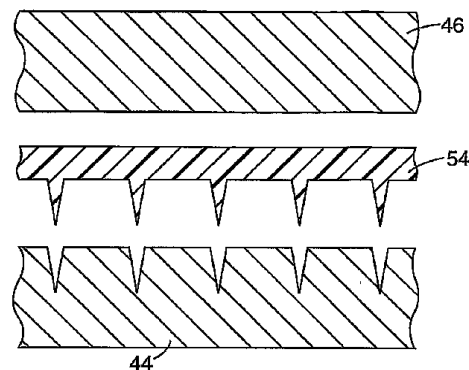
(71) 出願人 599056437  
 スリーエム イノベイティブ プロパティ  
 ズ カンパニー  
 アメリカ合衆国, ミネソタ 55144-  
 1000, セント ポール, スリーエム  
 センター  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100102990  
 弁理士 小林 良博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロニードルアレイの成形方法

## (57) 【要約】

マイクロニードル形態のネガ像を特徴とするネガ型インサート(44)を提供することを含む、成形可能なマイクロニードルアレイ(54)の製造方法を記載するが、ここで、マイクロニードルの少なくとも1つのネガ像は、約2:1~約5:1のアスペクト比を特徴とする。ネガ型インサート(44)を使用して、ネガ型キャビティ(42)の構造化表面を画成する。加熱されたネガ型キャビティの中に溶融プラスチック材料を射出する。その後、溶融プラスチック材料を冷却して金型インサートから取り外し、成形されたマイクロニードルアレイ(54)を提供する。本発明のマイクロニードルアレイの使用法は、薬剤又は他の物質を送達するため、および/又は、皮膚を通して血液又は組織を抽出するために皮膚を貫通することを含む。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

マイクロニードル形態のネガ像を特徴とするネガ型インサートを提供する工程であって、マイクロニードルの少なくとも 1 つのネガ像が約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 のアスペクト比を特徴とする工程、

前記ネガ型インサートを射出成形装置に移す工程であって、前記ネガ型インサートが露出し、ネガ型キャビティの構造化表面を画定する工程、

前記ネガ型キャビティを成形可能なプラスチック材料の軟化温度より高い温度に加熱する工程、

前記ネガ型キャビティとは別々のチャンバ内で、前記成形可能なプラスチック材料を、  
少なくとも、前記成形可能なプラスチック材料の熔融温度に加熱する工程、 10

前記溶融プラスチック材料を前記加熱したネガ型キャビティの中に射出する工程、

前記溶融プラスチック材料を、前記ネガ型インサートによって画定されるネガ形の窪みの容積の少なくとも約 90 % に充填させる工程、

前記溶融プラスチック材料を、前記成形可能なプラスチック材料の軟化温度より低い温度に冷却する工程、および、

前記成形されたマイクロニードルアレイを前記ネガ型インサートから取り外す工程、を含む、成形されたマイクロニードルアレイの製造方法。

## 【請求項 2】

マイクロニードル形態のネガ像を特徴とするネガ型インサートを提供する工程であって  
、マイクロニードルの少なくとも 1 つのネガ像が約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 のアスペクト比を特  
徴とする工程、 20

前記ネガ型インサートを射出成形装置に移す工程であって、前記ネガ型インサートが露出し、ネガ型キャビティの構造化表面を画定する工程、

前記ネガ型キャビティを成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約 10 高い温度よりも高い温度に加熱する工程、

前記ネガ型キャビティとは別々のチャンバ内で、前記成形可能なプラスチック材料を、  
少なくとも、前記成形可能なプラスチック材料の熔融温度に加熱する工程、

前記溶融プラスチック材料を前記加熱したネガ型キャビティの中に射出する工程、

前記溶融プラスチック材料を、前記ネガ型インサートによって画定されるネガ形の窪み  
の容積の少なくとも約 90 % に充填させる工程、 30

前記溶融プラスチック材料を、少なくとも、前記成形可能なプラスチック材料の軟化温度より低い温度に冷却する工程、および、

前記成形されたマイクロニードルアレイを前記ネガ型インサートから取り外す工程、を含む、成形されたマイクロニードルアレイの製造方法。

## 【請求項 3】

前記ネガ型インサートが、

マイクロニードル形態を特徴とするポジ型マスター部材を提供する工程であって、少なくとも 1 つのマイクロニードルが約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 のアスペクト比を特徴とする工程、

前記ポジ型マスターの周囲にネガ型インサートを電鍍する工程、および 40

前記ネガ型インサートを前記ポジ型マスター部材から取り外す工程、

により形成される、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記ポジ型マスター部材が銅を含む、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記ネガ型インサートがニッケル電鍍によって製造される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記ポジ型マスター部材の前記マイクロニードル形態がダイヤモンド旋削によって作製される、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。 50

## 【請求項 7】

前記マイクロニードルアレイが、底面と平行な平面で測定した場合に表面積が約 20 平方マイクロメートル以上且つ 100 平方マイクロメートル以下の平坦な先端をそれぞれ有する複数のマイクロニードルを備える、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記マイクロニードルアレイが、より大きいアレイの一部として形成され、このより大きいアレイの少なくとも一部がパターン形成されていない基材を備える、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記パターン形成されていない基材の面積が、約 0.10 平方インチ (0.65 cm<sup>2</sup>) より大きく、約 1 平方インチ (6.5 cm<sup>2</sup>) 未満である、請求項 8 に記載の方法。 10

## 【請求項 10】

前記マイクロニードルアレイが、前記ネガ型インサート内の対応するマイクロニードル形態の高さの約 90 % を超える高さを有する複数の成形されたマイクロニードルを備える、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記マイクロニードルアレイが、前記ネガ型インサート内の前記対応するマイクロニードル形態の高さの約 95 % を超える高さを有する複数の成形されたマイクロニードルを備える、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記成形可能なプラスチック材料が、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、およびこれらのブレンドからなる群から選択される材料を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

## 【請求項 13】

前記成形可能なプラスチック材料がポリカーボネートを含む、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記ネガ型キャビティが、前記成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約 20 高い温度より高い温度に加熱される、請求項 2 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記ネガ型キャビティが、前記成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約 30 高い温度より高い温度に加熱される、請求項 14 に記載の方法。 30

## 【請求項 16】

前記マイクロニードルアレイが、ピラミッド形の形状を有する複数のマイクロニードルを備える、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記溶融プラスチック材料が、前記加熱されたネガ型キャビティの中に 2.0 インチ / 秒 (5.08 cm / 秒) 未満の速度で射出される、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記溶融材料の射出後、それを約 6000 psi (40.8 Mpa) より高い充填圧力で保持する、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

## 【請求項 19】

マイクロニードル形態を特徴とするポジ型マスター部材を提供する工程であって、少なくとも 1 つのマイクロニードルが約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 のアスペクト比を特徴とする工程、

前記ポジ型マスターの周囲にネガ型インサートを電鍍する工程、および

前記ネガ型インサートを前記ポジ型マスター部材から取り外す工程、を含む、成形されたマイクロニードルアレイの作製に使用されるネガ型インサートの製造方法。

## 【請求項 20】

前記ポジ型マスター部材が銅を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記ネガ型インサートがニッケル電鍍によって製造される、請求項 19 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記ポジ型マスター部材の前記マイクロニードル形態がダイヤモンド旋削によって作製される、請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記ポジ型マスターが、底面と平行な平面で測定した場合に表面積が約 20 平方マイクロメートル以上且つ 100 平方マイクロメートル以下の平坦な先端をそれぞれ有する複数のマイクロニードルを備える、請求項 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 24】

前記ネガ型インサートの少なくとも一部が、パターン形成されていない基材を備える、請求項 19 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記パターン形成されていない基材の面積が、約 0.10 平方インチ (0.65 cm<sup>2</sup>) より大きく、約 1 平方インチ (6.5 cm<sup>2</sup>) 未満である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

請求項 19 ~ 25 のいずれか 1 項により作製されるネガ型インサートを提供する工程、  
前記ネガ型インサートを成形装置に移す工程であって、前記ネガ型インサートが露出し 20  
、ネガ型キャビティの構造化表面を画定する工程、  
前記加熱されたプラスチック材料を前記ネガ型キャビティの中に提供する工程、  
前記加熱されたプラスチック材料を、前記ネガ型インサートによって画定されるネガ形の  
窪みの容積の少なくとも約 90 % に充填させる工程、  
前記プラスチック材料を、少なくとも、前記プラスチック材料の軟化温度より低い温度  
に冷却する工程、および、  
前記成形されたマイクロニードルアレイを前記ネガ型インサートから取り外す工程、  
を含む、成形されたマイクロニードルアレイの製造方法。

【請求項 27】

前記成形装置が射出成形装置である、請求項 26 に記載の方法。 30

【請求項 28】

前記加熱されたプラスチック材料を前記ネガ型に提供する前に、前記ネガ型キャビティを、前記プラスチック材料の軟化温度より約 10 高い温度より高い温度に加熱する、請求項 26 又は 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のプロセスにより製造される製品。

【請求項 30】

前記製品が薬物送達デバイスである、請求項 29 に記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本出願は、2004 年 2 月 23 日に提出された米国仮出願第 60 / 546,780 号明細書の優先権の利益を主張する。

【0002】

本発明は、マイクロニードルアレイの製造方法の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

認可された化学エンハンサーを使用する際でも、実証された治療用価値を有する分子に限られた数だけ皮膚を通して輸送することができる。皮膚を通した分子の輸送に対する主なバリアは、角質層（皮膚の最外層）である。

50

## 【 0 0 0 4 】

比較的小さい構造のアレイを具備するデバイスは、マイクロニードル、マイクロニードルアレイ、マイクロアレイ、又はマイクロピンなどと称されることがある。これらの構造は、皮膚および他の表面を通した治療剤および他の物質の送達に関連する使用に関して開示されてきた。これらの医療用デバイスは、皮膚の最外層の複数の微視的な切り込みにより角質層を穿刺し、治療剤の経皮送達、又は皮膚を通した流体のサンプリングを容易にする。角質層を穿刺するように、デバイスを典型的には皮膚に押し当てるか、又は、擦り当て、治療剤および他の物質がその層を通過して下にある組織に入ることができるようにする。

## 【 0 0 0 5 】

既知のマイクロニードルデバイスの大部分は、針を通るように形成されたキャピラリ又は通路を有する構造を具備する。針は小さいため、針の中に形成される通路のサイズは制限されなければならない。その結果、針の通路は、サイズが小さいため、製造が困難な可能性がある。また、針内の通路の正確な位置を決定する能力も必要である。サイクル時間が短縮され汚染のないマイクロニードルアレイの製造方法が必要とされている。

10

## 【 0 0 0 6 】

マイクロニードルデバイスに関連する問題には、生物学的に許容される材料を使用して、微細構造化された特徴を有する精密なアレイを製造する能力が含まれる。マイクロニードルアレイは、典型的には、シリコンの堆積およびエッチングを含むフォトリソグラフ製造方法により作製されてきた。

20

## 【 発明の開示 】

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 7 】

本発明は、マイクロニードルアレイの成形方法を提供する。一実施形態では、マイクロニードルアレイは、マイクロニードル形態のネガ像を特徴とする、ネガ型インサートを提供することにより製造され、ここで、マイクロニードルの少なくとも1つのネガ像は、約2:1~約5:1のアスペクト比を特徴とする。ネガ型インサートは、射出成形装置に移され、ネガ型キャビティの構造化表面を画定する。ネガ型キャビティの温度を、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より高い温度に上げる。一実施形態では、ネガ型キャビティの温度を、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約10 高い温度に上げる。成形可能なプラスチック材料をネガ型キャビティとは別々のチャンバ内で、少なくとも、成形可能なプラスチック材料の溶融温度に加熱する。次いで、溶融プラスチック材料を、加熱されたネガ型キャビティの中に射出し、ネガ型インサートによって画定されるネガ形の窪みの容積の少なくとも約90%を満たすようにする。ネガ型キャビティを、少なくとも、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より低い温度に冷却し、成形されたマイクロニードルアレイ又はポジ型部材をネガ型キャビティから取り外す。一実施形態では、このようにして、微細複製された成形品を歪なくネガ型インサートから分離することができる。

30

## 【 0 0 0 8 】

本発明は、また、成形されたマイクロニードルアレイの作製に使用されるネガ型インサートの製造方法も提供する。一実施形態では、マイクロニードル形態を特徴とするポジ型マスター部材を提供することによってネガ型インサートが製造され、ここで、少なくとも1つのマイクロニードルは、約2:1~約5:1のアスペクト比を特徴とする。ネガ型インサートは、ポジ型マスターの周囲に電鍍され、ポジ型マスター部材から取り外される。最後に、本発明は、医療用途に使用するのに好適な高容量の一貫したアレイの必要を満たす能力を提供する。

40

## 【 0 0 0 9 】

本発明の特徴および利点は、好ましい実施形態の詳細な説明、並びに、添付の特許請求の範囲を考慮すると理解される。本発明の前記並びに他の特徴および利点を、本発明の様々な例証の実施形態に関連して後述する。本発明の前記要約は、本発明の開示される各実施形態又は全ての実施を説明しようとするものではない。図および以下の詳細な説明は、

50

例証の実施形態を更に詳細に例示する。

【0010】

好ましい実施形態の説明において、様々な図を参照する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明は、様々な目的に有用となり得るマイクロニードルアレイの製造方法を提供する。例えば、マイクロニードルアレイは、様々な経皮薬物送達方法を利用する、皮膚を通した薬物又は他の薬剤の送達に使用され得る。或いは、マイクロニードルアレイは、ワクチン又は皮膚治療の場合のように、皮膚に又は皮内に化合物を送達するのに使用され得る。マイクロニードルは、好ましくは、それらが角質層又は皮膚の最外層を貫通できるサイズおよび形状を有する。マイクロニードルが経皮薬物送達に使用される場合、マイクロニードルの形状およびサイズは、好ましくは、角質層を突破するのに十分である。マイクロニードルはそれらが表皮に貫入するようなサイズに作られることが好ましい場合がある。しかし、また、マイクロニードルのサイズおよび形状は、患者に適用されるとき、それらが神経との接触、および、それに対応して痛みを引き起こす可能性を回避するようなものであることが好ましい。

【0012】

経皮又は皮内薬物送達に加えて、本発明のマイクロニードルアレイは、様々な表面にマイクロニードルアレイを取り付けるのに有用な機械的取り付け機構として使用され得る。例えば、マイクロニードルアレイは、テープ又は他の医療用デバイスを、例えば、患者の皮膚に固着させるのに使用され得る。

【0013】

本明細書で使用するとき、ある一定の用語は、後述の意味を有するものと理解される。

【0014】

「ネガ型キャビティ (negative mold cavity)」は、最終的な成形品の幾何学的形状を作り出す、金型内の領域を指す。ネガ型キャビティは、最終的なマイクロニードルアレイの雌形すなわちネガ形の構造を有するネガ型インサートによって画定される少なくとも1つの構造化表面を備える。例えば、ネガ型インサートは、所望のマイクロニードルの形状のピラミッド形の窪みを収容する、ポジ型マスター部材から分離されたニッケル材料を含んでもよい。これらのピラミッド形の窪みは、表面からニッケル材料の中に突出し、マイクロニードルアレイの成形を可能にする特徴を提供する。

【0015】

「ポジ型マスター (positive mold master)」又は「ポジ型マスター部材」は、マイクロニードルアレイの実際の微細複製された幾何学的形状 (例えば、ピラミッド形の針) を有する金型マスターを指す。ポジ型マスターは、ネガ型インサートの製造に使用される。

【0016】

「ネガ型インサート (negative mold insert)」は、金型インサート装置の構成要素を指し、ポジ型マスターのネガ像として形成される。ネガ型インサートは、ネガ型キャビティの一面を画定し、成形されるマイクロニードルアレイのネガ像を具有する。

【0017】

「アレイ」は、治療剤の経皮送達又は皮膚を通した流体のサンプリングを容易にするため角質層を穿刺することができる1つ以上の微細構造 (例えば、ピラミッド形の針) を具備する、本明細書に記載の医療用デバイスを指す。アレイは、任意に、微細構造化されていない追加の特徴 (フランジ、コネクタなど) を具有してもよい。

【0018】

「微細構造」は、治療剤の経皮送達又は皮膚を通した流体のサンプリングを容易にするため角質層を穿刺することができるアレイに関連する特定の微視的構造を指す。例えば、微細構造は、針又は針状の構造、並びに、角質層を穿刺することができる他の構造 (刃又

はピンなど)を具備することができる。微細構造は、また、「マイクロニードル」、「マイクロアレイ」又は「マイクロニードルアレイ」とも称される。

【0019】

本発明によるマイクロニードルアレイを形成するための一実施形態を図1A~Dに示す。簡潔には、図1Aに示されるように、本方法は、ネガ型キャビティ42の構造化表面14を画定するネガ型インサート44を提供することを含む。ネガ型キャビティ42の対向する表面16は、金型装置部材46によって画定される。構造化表面14は、所望のマイクロニードルおよび他の任意の特徴の形状を有するキャビティ40を具備する。図示されるように、対向する表面16は、構造化されていない又は平面状の表面である。代替の実施形態では、対向する表面16は、溝、スロット、ピンおよび針などのポジ形とネガ形の構造的特徴の両方を具有してもよい。

【0020】

ポジ型マスター(図示せず)の周囲の電鍍プロセスにより、ネガ型インサート44を作製してもよい。電鍍プロセスは、マスターの特徴の周囲に金属を堆積させる電鍍タンクにポジ型マスターを入れることを含む。これは、例えば、ニッケルを含む任意の好適な金属であってもよい。ニッケルを所望の厚さに堆積させ、その時点で、電鍍された金属からポジ型マスターを分離し、所望のマイクロニードルアレイ用のネガ型マスター又はインサートを作り出す。この金型は、典型的には、電鍍金型(electroform)と呼ばれる。次いで、射出成形装置に嵌合するように、電鍍金型を所望の形状に切断する。

【0021】

或いは、所望のマイクロニードルの形状のキャビティを提供するため、金型基材のレーザーアブレーション(例えば、エキシマレーザーを使用する)により、ネガ型インサート44を直接、作製してもよい。また、慣用的なフォトリソグラフィ、化学エッチング、イオンビームエッチング、又は、当該技術分野で既知の他の任意の慣用的なプロセスによりキャビティを形成してもよい。

【0022】

図1Bに示されるように、次いで、ネガ型キャビティ42を、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約10 高い温度より高い温度に加熱する。成形可能なプラスチック材料は、また、ネガ型キャビティとは別々のチャンバ(図示せず)内で、少なくとも、成形可能なプラスチック材料の溶融温度に加熱される。溶融プラスチック材料52を加熱されたネガ型キャビティ42の中に射出する。図示されるように、溶融プラスチック材料52は、ネガ型キャビティ42を部分的に充填している。図1Bは、本質的に概略的であり、部分的に充填された金型キャビティ内に存在する溶融材料は、表面14と16のどちらか又は両方に沿って存在してもよく、更に、それは金型の一方側からもう一方側まで(例えば、プラグとして)充填してもよいことを理解されたい。ネガ型インサート44および金型装置部材46の温度を制御するのに使用できるオイル加熱システムを使用して、ネガ型キャビティ42を加熱してもよい。溶融プラスチック材料は、好ましくは、ネガ型インサート44によって画成されるキャビティ40の容積の少なくとも約90%、更に好ましくは少なくとも約95%を充填する。一実施形態では、溶融プラスチック材料は、図1Cに示されるように、ネガ型インサート44によって画定されるキャビティ40の実質的に全容積を充填する。次いで、充填されたネガ型キャビティ42を、少なくとも、前記成形可能なプラスチック材料の軟化温度より低い温度に冷却する。最後に、図1Dに示されるように、成形されたマイクロニードルアレイ又はポジ型部材54をネガ型インサート44および金型装置46から取り外す。

【0023】

好ましくは、成形されたマイクロニードルアレイは、ネガ型インサート内の対応するマイクロニードル形態の高さの約90%を超える高さを有する複数の成形されたマイクロニードルを備える。更に好ましくは、成形されたマイクロニードルアレイは、ネガ型インサート内の対応するマイクロニードル形態の高さの約95%を超える高さを有する複数の成形されたマイクロニードルを備える。成形されたマイクロニードルアレイは、ネガ型イン

10

20

30

40

50

サート内の対応するマイクロニードル形態の高さと実質的に同じ高さ（例えば、95%～105%）を有する複数の成形されたマイクロニードルを備えることが最も好ましい。ネガ型インサートをプラスチック材料の軟化温度より高い温度に加熱すると、プラスチック材料は、マイクロニードルアレイのネガ像を形成するネガ型インサート内の狭いチャンネルを実質的に充填することができる。狭いチャンネルを充填する前に、プラスチック材料が実質的に冷却されないようにすることが重要であるが、それは、完全に充填する前にプラスチック材料がチャンネル内で「被膜を形成し（skin over）」又は凝固し、溶融材料が更に流動することを阻止する可能性があるからである。

#### 【0024】

「軟化温度」は、プラスチック材料が軟化し、通常の力（成形品が金型インサートから取り外される間に被る力など）が加わると変形する温度を指す。これは、（例えば、ASTM D1525-00に記載されるように、針にかかる50Nの荷重、および120/時間の昇温速度の条件で）平先針が試験サンプルに貫入する温度を測定するピカー軟化温度により簡便に測定され得る。非晶質材料では、軟化温度は、材料のガラス転移温度に支配され、場合によっては、ガラス転移温度は、ピカー軟化温度に本質的に等しい。ガラス転移温度は、示差走査熱量計などの当業者に既知の方法で10/分の典型的な走査速度を使用して測定され得る。好適な材料には、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリメチルメタクリレート、アクリロニトリル-ブタジエンスチレン、およびポリカーボネートなどの、全ての熱可塑性樹脂および熱硬化性ポリマーが挙げられる。組成物のバルク特性が結晶性材料に支配される、結晶性材料と非晶質材料の両方を含む組成物では、軟化温度は、材料の溶融に支配され、ピカー軟化温度によって特徴付けられる場合がある。このような材料の例には、ポリプロピレン、ポリブチレンテレフタレート、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリエーテルイミド、ポリエチレンテレフタレート、およびこれらのブレンドが挙げられる。

#### 【0025】

一実施形態では、溶融プラスチック材料の射出前に、ネガ型キャビティ42を、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約20 高い温度より高い温度に加熱する。別の実施形態では、溶融プラスチック材料の射出前に、ネガ型キャビティ42を、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約30 高い温度より高い温度に加熱する。

#### 【0026】

一実施形態では、成形されたマイクロニードルアレイ又はポジ型部材54をネガ型インサート44から取り外す前に、ネガ型キャビティ42を、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約5 低い温度より低温に冷却する。別の実施形態では、成形されたマイクロニードルアレイ又はポジ型部材54をネガ型インサート44から取り外す前に、ネガ型キャビティ42を、成形可能なプラスチック材料の軟化温度より約10 低い温度より低い温度に冷却する。

#### 【0027】

図2は、ネガ型キャビティ42を画成する射出成形装置の一部の詳細図を示す。ネガ型キャビティ42の構造化表面14は、ネガ型インサート44によって画成される。ネガ型キャビティ42の反対側の表面16は、金型装置46によって画成される。金型インサート支持ブロック124は、熱サイクルプロセス中、ネガ型インサート44への熱伝達を容易にする。金型インサートフレーム126は、ネガ型キャビティ42の側壁を画成し、金型インサート支持ブロック124およびネガ型インサート44を所定の場所に保持する。

#### 【0028】

一実施形態では、ポジ型マスター部材を使用してネガ型インサートを形成する。ポジ型マスター部材は、マイクロニードルアレイが成形される形状に材料を形成することによって製造される。このマスターは、以下に限定されないが、銅、鋼、アルミニウム、真鍮、および、他の重金属を含む材料から機械加工することができる。マスターは、シリコーン型を使用して圧縮成形される熱可塑性又は熱硬化性ポリマーから製造することもできる。マスターは、所望のマイクロニードルアレイを直接複製するように製造される。例えば、

10

20

30

40

50

ピラミッド、円錐、又はピンなどの様々な形状のいずれかを有する突起のある表面を形成するように金属シートをダイヤモンド旋削することを含む多数の方法でポジ型マスターを作製してもよい。ポジ型マスターの突起は、後で形成されるネガ型インサートを使用して成形する間に形成されるマイクロニードルアレイが、ポジ型マスターと実質的に同じ形態を有するように、適切なサイズと間隔に作られる。

#### 【0029】

一実施形態では、ポジ型マスターは、ダイヤモンド旋削などの、米国特許第5,152,917号明細書(ピーパー(Pieper)ら)および米国特許第6,076,248号明細書(フープマン(Hoopman)ら)に開示されている直接機械加工技術により、作製される。例えば、ダイヤモンド旋盤の使用により、金属のポジ型マスター表面にマイクロニードルアレイを形成することができ、それからキャビティの形状の配列を有する生産用治工具又はネガ型インサートが製造される。アルミニウム、銅、又は真鍮などのダイヤモンド旋削に適する金属表面に所望の形状を残すようにダイヤモンド旋削した後、溝が形成された表面をニッケルめっきして金属マスターを提供することにより、金属のポジ型マスターを製造することができる。金属製の生産用治工具又はネガ型インサートは、ポジ型マスターから電鍍により製造することができる。これらの技術は、米国特許第6,021,559号明細書(スミス(Smith))に更に記載されている。

10

#### 【0030】

一実施形態では、溶融プラスチック材料がネガ型キャビティを充填できるようにすることを助けるのに使用される充填(packing)又は射出圧力と共に、溶融プラスチック材料の射出を行ってもよい。一実施形態では、この圧力は、約6,000psiより大きくてもよい。別の実施形態では、この圧力は、約10,000psiより大きくてもよい。更に別の実施形態では、この圧力は、約20,000psiより大きくてもよい。

20

#### 【0031】

一実施形態では、ネガ型キャビティの中に溶融プラスチック材料を射出してから、成形されたマイクロニードルアレイ取り外すまでの時間(即ち、「サイクル時間」)は、ネガ型キャビティに溶融材料を実質的に充填し、且つ、溶融プラスチック材料を後でその軟化点より低温に冷却することができるのに十分である。サイクル時間は、好ましくは約5分未満、更に好ましくは約3分未満、最も好ましくは約90秒未満である。

#### 【0032】

一実施形態では、2004年12月7日に提出され、「マイクロニードルの成形方法」(METHOD OF MOLDING A MICRONEEDLE)と題された米国特許出願第60/634319号明細書(代理人整理番号第57961US002)に記載されるように、ネガ型インサートの微細で緻密なキャビティを充填することを助けるため、金型キャビティ内の溶融材料に圧縮力を加えることが望ましい場合がある。射出圧縮成形に関する更なる詳細は、米国特許第4,489,033号明細書(宇田(Uda)ら)、同第4,515,543号明細書(ハムナー(Hamner))および同第6,248,281号明細書(阿部(Abe)ら)に見出される。

30

#### 【0033】

一実施形態では、成形装置は、図5Aおよび図5Bに示されるように、ネガ型キャビティ290に接続されるオーバーフローベント400を具備する。投入ライン280を通して供給される溶融プラスチック材料は、射出ゲート270を通過して金型キャビティ290に入る。矢印は、投入ライン280から金型キャビティ290へのポリマー材料の略流動方向を示す。ポリマー材料が金型キャビティを充填する時、ポリマー材料はキャビティ内にあった空気を排除する。一実施形態では、排除された空気は、金型キャビティ内、又は、金型インサートの中のマイクロニードルのネガ像内にあるポケットにほとんど又は全く捕捉されない。

40

#### 【0034】

オーバーフローベント400は、排除された空気がキャビティから出て行くことを可能にする出口ゲートの役割をし、このようにして、金型キャビティにポリマー材料をより均

50

ーに充填することができる。オーバーフローベントは、金型キャビティの外面のどこに位置決めされてもよい。一実施形態では、オーバーフローベントは、金型キャビティの側壁に沿って位置決めされる。図5Aおよび5Bに示される実施形態では、オーバーフローベント400は、側壁に沿って位置決めされ、射出ゲート270の反対側にある。

#### 【0035】

図3を参照すると、各マイクロニードル12は、基材表面16上に底面20を具備し、マイクロニードルは基材表面より上で先端22となって終端する。図3に示されるマイクロニードルの底面20の形状は長方形であるが、マイクロニードル12およびそれに関連する底面20の形状はさまざまであってよく、底面には、例えば、1つ以上の方向に沿って細長いものもあれば、全方向で対称的なものもある。底面20は、正方形、長方形、又は楕円形などの任意の好適な形状に形成されてもよい。一実施形態では、底面20は、楕円形の形状（即ち、基材表面16上の伸長軸に沿って細長い）を有してもよい。

10

#### 【0036】

本発明のマイクロニードルを特徴付け得る方法の1つは、高さ26である。マイクロニードル12の高さ26は、基材表面16から測定されてもよい。例えば、マイクロニードル12の底面から先端までの高さは、基材表面16から測定するとき、約500マイクロメートル以下であることが好ましい場合がある。或いは、マイクロニードル12の高さ26は、底面20から先端22まで測定するとき、約250マイクロメートル以下であることが好ましい場合がある。また、成形されたマイクロニードルの高さは、ネガ型インサート内のマイクロニードル形態の高さの約90%を超え、更に好ましくは約95%を超えることが好ましい場合もある。マイクロニードルは、ネガ型インサートから突出す際、僅かに変形又は伸長する場合がある。この状態は、成形された材料がその軟化温度より低温に冷却されない場合、非常に顕著であるが、材料がその軟化温度より低温に冷却された後でも、まだ起こり得る。成形されたマイクロニードルの高さは、金型内のマイクロニードル形態の高さの約115%未満、更に好ましくは約105%未満であることが好ましい。

20

#### 【0037】

本発明のマイクロニードルの全体形状には、先細になっている。例えば、マイクロニードル12は、より大きい底面20を基材表面16に有し、基材表面16から離れるように延び、先端22の方に先細になっている。一実施形態では、マイクロニードルの形状はピラミッド形である。別の実施形態では、マイクロニードルの形状は、略円錐形である。一実施形態では、マイクロニードルは、2003年7月17日に提出され「マイクロニードルデバイスおよびマイクロニードル送達装置」(MICRONEEDLE DEVICES AND MICRONEEDLE DELIVERY APPARATUS)と題された同時係属中の、本願特許出願人による米国特許出願第10/621620号明細書(代理人整理番号57901US005)に記載されているものなどの、画成された尖っていない先端を有し、該特許では、マイクロニードルは、底面と整列している平面で測定される表面積約20平方マイクロメートル以上、且つ100平方マイクロメートル以下の平坦な先端を有する。一実施形態では、平坦な先端の表面積は、底面と整列している平面で測定される断面積として測定され、その平面は、底面から0.98hの距離に位置し、ここでhは、底面から先端まで測定される、基材表面より上のマイクロニードルの高さである。

30

40

#### 【0038】

本発明に関連して使用されるマイクロニードルは、略垂直な側壁角を有してもよい、即ち、マイクロニードルは、マイクロニードルが突出する基材の表面にほぼ直交する側壁を有する、ピンの形態であってもよい。

#### 【0039】

図4は、アレイ10の形態の、本発明の一実施形態による医療用デバイスを示す。マイクロニードル12がマイクロニードル基材表面16から突出する状態で、アレイ10の一部が示されている。マイクロニードル12は、任意の所望のパターン14で配置されてもよく、又は基材表面16にランダムに分布してもよい。図示されるように、マイクロニード

50

ル 1 2 は、長方形の配置に置かれている均一に離間した列に配置されている。一実施形態では、本発明のアレイは、患者に面する表面積が、約  $0.1 \text{ cm}^2$  より大きく、且つ約  $20 \text{ cm}^2$  未満であり、好ましくは約  $0.5 \text{ cm}^2$  より大きく、且つ約  $5 \text{ cm}^2$  未満である。図 4 に示される実施形態では、基材表面 1 6 の一部は、パターン形成されていない。一実施形態では、パターン形成されていない表面の面積は、患者の皮膚表面に面するデバイス表面の全面積の約 1 % より大きく、且つ、約 75 % 未満である。一実施形態では、パターン形成されていない表面の面積は、約  $0.10$  平方インチ ( $0.65 \text{ cm}^2$ ) より大きく、約 1 平方インチ ( $6.5 \text{ cm}^2$ ) 未満である。別の実施形態 (図示せず) では、マイクロニードルは、アレイ 1 0 の実質的に全表面積に配置される。

#### 【0040】

10

マイクロニードル基材は、様々な材料から製造されてもよい。材料の選択は、所望のパターンを正確に再現する材料の能力；マイクロニードルに形成されたときの材料の強度および靱性；材料と、例えば、ヒト又は動物の皮膚との適合性；材料と、マイクロニードルデバイスに接触することが予測される任意の流体との適合性などを含む様々な要因に基づいてもよい。

#### 【0041】

ポリマー材料の中でも、マイクロニードルは熱可塑性ポリマー材料で製造されることが好ましい。本発明のマイクロニードルに好適なポリマー材料には、以下に限定されないが、ポリフェニルスルフィド、ポリカーボネート、ポリプロピレン、アセタール、アクリル、ポリエーテルイミド、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレートなどが挙げられる。ポリマーマイクロニードルは、単一のポリマー又は 2 種類以上のポリマーの混合物 / ブレンドで製造されてもよい。好ましい実施形態では、マイクロニードルは、ポリカーボネートから形成される。別の好ましい実施形態では、マイクロニードルは、ポリカーボネートとポリエーテルイミドとのブレンドから形成される。更に別の好ましい実施形態では、マイクロニードルは、ポリカーボネートとポリエチレンテレフタレートとのブレンドから形成される。

20

#### 【0042】

ポリマー材料は、以下の特性、即ち、高い破断点引長伸び、高い衝撃強さ、および高いメルトフローインデックスのうち 1 つ以上を有することが好ましい場合がある。一態様では、ASTM D 1238 (条件: 300、重量  $1.2 \text{ kg}$ ) で測定するときメルトフローインデックスは、約  $5 \text{ g} / 10$  分より大きい。ASTM D 1238 (条件: 300、重量  $1.2 \text{ kg}$ ) で測定するときメルトフローインデックスは、好ましくは約  $10 \text{ g} / 10$  分より大きく、更に好ましくは約  $20 \text{ g} / 10$  分 ~  $30 \text{ g} / 10$  分である。一態様では、ASTM D 638 (2.0 インチ / 分) で測定するとき破断点引張伸びは、約 100 % より大きい。一態様では、ASTM D 256、「ノッチ付きアイゾッド」( $73^\circ \text{F}$ ) で測定するとき衝撃強さは、約 5 フィート・ポンド / インチより大きい。

30

#### 【0043】

本発明のマイクロニードルデバイスのマイクロニードルを特徴付け得る別の方法は、マイクロニードルのアスペクト比に基づいている。本明細書で使用するとき、「アスペクト比」の用語は、(マイクロニードルの底面を取り囲む表面より上の) マイクロニードルの高さとの比である。図 3 に見られるように、長方形の底面 20 を有するピラミッド形マイクロニードルの場合、最大底面寸法は、底面 20 を横切って反対側にある角を接続する対角線である。一実施形態では、マイクロニードルは、2 : 1 以上のアスペクト比を有する。一実施形態では、マイクロニードルは、約 3 : 1 のアスペクト比を有する。一実施形態では、マイクロニードルは、約 2 : 1 ~ 約 5 : 1 のアスペクト比を有する。

40

#### 【0044】

本発明の様々な実施形態に有用なマイクロアレイは、様々な構成のどれを備えてもよい。図示されていないが、マイクロニードルデバイスは、米国特許出願公開第 2003 - 0045837 - A1 に記載されているチャンネルなどの、他の特徴を具備してもよい。前述

50

の特許出願に開示されている微細構造は、各マイクロニードルの外面に形成された少なくとも1つのチャンネルを具備する、先細の構造を有するマイクロニードル形態である。マイクロニードルは、一方向に細長い底面を有してもよい。細長い底面を有するマイクロニードル内のチャンネルは、細長い底面の端部の一方からマイクロニードルの先端の方に延びてもよい。マイクロニードルの側面に沿って形成されるチャンネルは、任意に、マイクロニードルの先端に達しないで終端してもよい。マイクロニードルアレイは、また、マイクロニードルアレイが配置される基材の表面に形成されるコンジット構造を具備してもよい。マイクロニードル内のチャンネルは、コンジット構造と流体連通していてもよい。

#### 【0045】

マイクロアレイの別の実施形態は、皮膚を穿刺するための刃状の微細突起を記載している米国特許第6,091,975号明細書(ダドナ(Daddona)ら)に開示されている構造を備える。マイクロアレイの更に別の実施形態は、中空の中心チャンネルを有する先細の構造を記載している米国特許第6,313,612号明細書(シャーマン(Sherman)ら)に開示されている構造を備える。マイクロアレイの更に別の実施形態は、マイクロニードルの先端の頂部表面に少なくとも1つの縦刃を有する中空のマイクロニードルを記載している米国特許第6,652,478号明細書(ガルトシュタイン(Gartstein)ら)に開示されている構造を備える。

#### 【0046】

本明細書に記載の例証のマイクロニードルデバイスは、複数のマイクロニードルを具備してもよいが、本発明のマイクロニードルデバイスは、各基材上にマイクロニードルを1つしか具備しなくてもよい。更に、マイクロニードルデバイスは全て、基材を1つしか有していないように図示されているが、各デバイスは、各基材がそれから突出するマイクロニードルを1つ以上具備する、複数の基材を具備することができる。アレイをアプリケーションに可逆的に取り付ける手段を有するアレイを具備する好適な一体型(one-piece)構成が、2003年12月29日に提出され、「医療用デバイスおよび同を具備するキット」(MEDICAL DEVICES AND KITS INCLUDING SAME)と題された、本願特許出願人による係属中の米国特許出願第60/532987号明細書(代理人整理番号59402US002)に記載されている。

#### 【0047】

本発明のマイクロニードルデバイスは、多数の薬物および治療指示(therapeutic indication)に有用となり得る。一態様では、分子量の大きい薬物を経皮的に送達し得る。分子量が増大すると典型的には、補助なしの又は受動的な経皮送達は低減することが一般に認められている。本発明のマイクロニードルデバイスは、受動的経皮送達による送達が通常は困難又は不可能な大分子の送達に有用である。このような大分子の例には、蛋白質、ペプチド、ワクチン、ワクチンアジュバント、多糖類(ヘパリンなど)、および抗生物質(セフトリアキソンなど)が挙げられる。

#### 【0048】

別の態様では、本発明のマイクロニードルデバイスは、受動的経皮送達による送達が他の方法では困難又は不可能な小分子の経皮送達を向上させる又は可能にするのに有用となり得る。このような分子の例には、塩の形態;アレンドロン酸ナトリウム又はパメドロン酸ナトリウムなどのビスホスホネートを含むイオン性分子;および、受動的経皮送達の助けとならない物理化学的特性を有する分子が挙げられる。

#### 【0049】

別の態様では、本発明のマイクロニードルデバイスは、受動的経皮送達を使用して送達され得る分子(ニトログリセリン又はエストラジオールなど)の経皮送達を向上させる又は変更するのに有用となり得る。このような場合、マイクロニードルデバイスは、補助なしの受動的送達と比較してより迅速な送達開始を引き起こすために、又は増大した流れを引き起こすために使用され得る。

#### 【0050】

別の態様では、本発明のマイクロニードルデバイスは、皮膚科学的治療又はワクチンア

10

20

30

40

50

ジュバントの免疫応答を向上させる際などに、皮膚への分子の送達を向上させるために有用となり得る。

#### 【 0 0 5 1 】

本発明のマイクロニードルアレイは、様々な異なる方法で使用され得る。本発明のマイクロニードルアレイの使用法の1つは、薬剤又は他の物質を送達するため、および/又は、皮膚を通して血液又は組織を抽出するために皮膚を貫通することを含む。使用する際、一般に、角質層を貫通するのに十分な高さでアレイの微細構造を提供することが望ましい。薬剤又は治療剤を送達するとき、典型的には剤を皮膚の一領域に直接塗布し、次いで、角質層を穿刺するのに十分な力で皮膚にアレイの微細構造を接触させることによりアレイを皮膚の同じ領域に適用し、それによって、治療剤は皮膚の最外層を通して体内に入ることができ、前述の米国特許出願公開第2003-0045837-A1号明細書および同時係属中の特許出願第10/621620号明細書に好適に記載されている。

10

#### 【 実施例 】

#### 【 0 0 5 2 】

#### 実施例 1 ~ 1 2

前述の概略的な手順に従い、熱サイクル装置（レゴプラス301DG熱サイクル装置（Regoplas 301 DG Thermal Cycling Unit））を装備した55トンの射出成形機（ミラコン・シンシナティACT D-シリーズ射出成形機（Milacron Cincinnati ACT D-Series Injection Molding Press））を使用して、成形されたマイクロニードルアレイを作製した。ポリカーボネートペレットを往復スクリュに投入し、溶融するまで加熱した。ネガ型インサートを、成形される材料の軟化温度より高い特定の温度（以下、「射出時の金型温度（“mold temperature at injection”）」と称する）に加熱した。金型チャンバを閉鎖し、55トンの力で型締めし、材料の総量の第1の部分（成形品の寸法容積の約50~80%）を往復スクリュからネガ型インサートの中に射出することにより、成形サイクルを開始した。材料の第1の部分をネガ型インサートの中に一定の速度（以下、「射出速度」と称する）で射出した。材料の第1の部分を射出した後、一定の圧力（以下、「充填圧力（“pack pressure”）」と称する）を加えて溶融材料の残りをネガ型インサートに押し入れることにより、プロセスを射出運転モードから圧力運転モードに転換した。一定時間（以下、「保圧時間（hold time）」と称する）、充填圧力を加えた。その後、充填圧力を解放し、成形された材料の軟化温度以下であった突出し温度（以下、「突出し時の金型温度」と称する）にネガ型インサートを冷却した。次いで、金型チャンバを開放し、成形品を突出した。各例に使用した射出速度、充填圧力、保圧時間、射出温度、および突出し温度の詳細を表1に記載する。

20

30

#### 【 0 0 5 3 】

ポリカーボネート（マクロロン（Makrolon）（登録商標）2407、バイエルポリマー（Bayer Polymers））は、以下の材料特性、1）ASTM D1238に従い300 および1.2kgの条件で測定するときのメルトフローインデックス、20g/10分；2）ASTM D638に従い1mm/分の速度で測定するときの引張弾性率、350,000psi（2400Mpa）；3）ASTM D638に従い1mm/分の速度で測定するときの降伏点引張応力、9400psi（64Mpa）；4）ASTM D638に従い1mm/分の速度で測定するときの破断点引張伸び、115%；5）ASTM D1822に従い73°F（23℃）で測定するときのノッチ付きアイゾッド衝撃強さ、14フィート・ポンド/平方インチ（29.4kJ/m<sup>2</sup>）；6）120 /時間の速度で測定するピカー軟化温度、146℃を有した。

40

#### 【 0 0 5 4 】

マイクロニードルアレイのネガ像は、以下の寸法を有した。アレイ全体の形状は正方形であり、直径0.375インチ（0.95cm）であった。各アレイの個々の針の形状は

50

ピラミッド形であり、高さ150ミクロン、底面の辺の長さ50ミクロンであり、従って、針のアスペクト比は3:1であった。針は、隣接する針の先端間の距離が200ミクロンの規則的な配列になるように離間された。先端は、平坦な頂部の辺の長さが5ミクロンである切頭先端を有した。ネガ型インサートは3つのアレイを製造するように構成され、それらは、全長2.7インチ(6.86cm)、幅0.82インチ(2.08cm)、および厚さ0.062インチ(0.157cm)の1つの成形品に含まれた。次いで、これらのアレイを特定の直径に切断した。

【0055】

各例についての射出速度、充填圧力、保圧時間、射出時の金型温度、突出し時の金型温度、および得られる針の高さの詳細を表1に示す。得られるアレイの断面を切断し、立体顕微鏡で観察することによってマイクロニードルの高さを測定した。測定は、9回の測定(各個々のアレイから3回)の平均として行った。

10

【0056】

実施例C1~C2

各アレイの射出時の金型温度をそれぞれ310°F(154.4℃)と260°F(126.7℃)に下げたことを例外として、実施例1~12に記載される手順に従い、成形されたマイクロニードルアレイを作製した。各例についての射出速度、充填圧力、保圧時間、射出時の金型温度、突出し時の金型温度、および得られた針の高さの比較例の詳細を表1に示す。

【0057】

20

【表 1】

| 表 1       |                            |                         |                 |                            |                             |                 |
|-----------|----------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 実施例<br>番号 | 射出速度<br>[インチ/秒、<br>(cm/秒)] | 充填圧力<br>[psi、<br>(Mpa)] | 保圧<br>時間<br>[秒] | 射出時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 突出し時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 平均針高さ<br>[ミクロン] |
| 1         | 0.50<br>(1.27)             | 12000<br>(81.6)         | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 141             |
| 2         | 0.50<br>(1.27)             | 12000<br>(81.6)         | 6               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 139             |
| 3         | 0.50<br>(1.27)             | 12000<br>(81.6)         | 2               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 134             |
| 4         | 0.50<br>(1.27)             | 8000<br>(54.4)          | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 133             |
| 5         | 0.50<br>(1.27)             | 16000<br>(108.9)        | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 141             |
| 6         | 1.50<br>(3.81)             | 12000<br>(81.6)         | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 139             |
| 7         | 0.30<br>(0.76)             | 12000<br>(81.6)         | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 141             |
| 8         | 0.50<br>(1.27)             | 12000<br>(81.6)         | 4               | 350<br>(176.7)             | 280<br>(137.8)              | 141             |
| 9         | 0.50<br>(1.27)             | 14000<br>(95.3)         | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 155             |
| 10        | 0.50<br>(1.27)             | 14000<br>(95.3)         | 4               | 350<br>(176.7)             | 280<br>(137.8)              | 152             |
| 11        | 0.50<br>(1.27)             | 16000<br>(108.9)        | 4               | 350<br>(176.7)             | 280<br>(137.8)              | 155             |
| 12        | 1.50<br>(3.81)             | 16000<br>(108.9)        | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 155             |
| C1        | 0.50<br>(1.27)             | 12000<br>(81.6)         | 4               | 310<br>(154.4)             | 280<br>(137.8)              | 85              |
| C2        | 0.50<br>(1.27)             | 14000<br>(95.3)         | 4               | 260<br>(126.7)             | 260<br>(126.7)              | 58              |

10

20

30

40

## 【0058】

実施例 13 ~ 16

各アレイの個々の針が、高さ 375 ミクロン、底面の辺の長さ 125 ミクロンであったことを例外として、実施例 1 ~ 12 に記載される手順に従い、成形されたマイクロニードルアレイを作製した。隣接する針の先端間の距離が 600 ミクロンの規則的な配列になるように針を離間させた。各例に使用した射出速度、充填圧力、保圧時間、射出時の金型温度、および突出し時の金型温度の詳細を表 2 に示す。

## 【0059】

【表 2】

| 表 2       |                            |                             |                 |                            |                             |                 |
|-----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 実施例<br>番号 | 射出速度<br>[インチ/秒、<br>(cm/秒)] | 充填圧力<br>[p s i、<br>(M p a)] | 保圧<br>時間<br>[秒] | 射出時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 突出し時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 平均針高さ<br>[ミクロン] |
| 13        | 0.50<br>(1.27)             | 14000<br>(95.3)             | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 323             |
| 14        | 0.50<br>(1.27)             | 16000<br>(108.9)            | 4               | 340<br>(171.1)             | 280<br>(137.8)              | 322             |
| 15        | 0.50<br>(1.27)             | 16000<br>(108.9)            | 4               | 360<br>(182.2)             | 270<br>(132.2)              | 335             |
| 16        | 0.50<br>(1.27)             | 16000<br>(108.9)            | 4               | 370<br>(187.8)             | 270<br>(132.2)              | 332             |

10

## 【0060】

## 実施例 17 ~ 26

使用した材料が、以下の材料特性、1) ASTM D 1238 に従い 337 および 6 . 6 k g の条件で測定するときのメルトフローインデックス、17 . 8 g / 10 分 ; 2 ) ASTM D 638 に従い 0 . 2 m m / 分の速度で測定するときの引張弾性率、520 , 000 p s i ( 3540 M p a ) ; 3 ) ASTM D 638 に従い 0 . 2 m m / 分の速度で測定するときの降伏点引張応力、16000 p s i ( 110 M p a ) ; 4 ) ASTM D 638 に従い 0 . 2 m m / 分の速度で測定するときの破断点引張伸び、60 % ; 5 ) ASTM D 256、ノッチ付きアイゾッドに従い、73 ° F ( 23 ) で測定するときの衝撃強さ、0 . 6 フィート・ポンド / 平方インチ ( 1 . 3 k j / m<sup>2</sup> ) ; 6 ) 120 / 時間の速度で測定するビカー軟化温度、219 : を有するポリエーテルイミド (ウルテム (U l t e m) (登録商標) 1010、GE プラスチックス (GE P l a s t i c s) ) であったことを例外として、実施例 1 ~ 12 に記載される手順に従い、成形されたマイクロニードルアレイを作製した。各例に使用した射出速度、充填圧力、保圧時間、射出時の金型温度、および突出し時の金型温度の詳細を表 3 に記載する。

20

30

## 【0061】

## 実施例 C3

アレイの射出時の金型温度を 330 ° F ( 165 . 6 ) に下げたことを例外として、実施例 17 ~ 26 に記載される手順に従い、成形されたマイクロニードルアレイを作製した。突出し時の金型温度も 330 ° F ( 165 . 6 ) に下げた。各例についての射出速度、充填圧力、保圧時間、射出時の金型温度、突出し時の金型温度、および得られた針の高さの比較例の詳細を表 3 に示す。

## 【0062】

40

【表 3】

| 表 3       |                            |                         |                 |                            |                             |                 |
|-----------|----------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 実施例<br>番号 | 射出速度<br>[インチ/秒、<br>(cm/秒)] | 充填圧力<br>[psi、<br>(Mpa)] | 保圧<br>時間<br>[秒] | 射出時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 突出し時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 平均針高さ<br>[ミクロン] |
| 17        | 0.50<br>(1.27)             | 28000<br>(190.5)        | 10              | 470<br>(243.3)             | 400<br>(204.4)              | 141             |
| 18        | 0.50<br>(1.27)             | 24000<br>(163.3)        | 10              | 470<br>(243.3)             | 400<br>(204.4)              | 145             |
| 19        | 0.50<br>(1.27)             | 24000<br>(163.3)        | 10              | 490<br>(254.4)             | 400<br>(204.4)              | 161             |
| 20        | 0.50<br>(1.27)             | 24000<br>(163.3)        | 4               | 490<br>(254.4)             | 400<br>(204.4)              | 164             |
| 21        | 0.50<br>(1.27)             | 24000<br>(163.3)        | 4               | 480<br>(248.9)             | 375<br>(190.6)              | 146             |
| 22        | 1.00<br>(2.54)             | 24000<br>(163.3)        | 4               | 480<br>(248.9)             | 375<br>(190.6)              | 144             |
| 23        | 1.50<br>(3.81)             | 24000<br>(163.3)        | 4               | 480<br>(248.9)             | 375<br>(190.6)              | 145             |
| 24        | 0.50<br>(1.27)             | 20000<br>(136.1)        | 4               | 480<br>(248.9)             | 375<br>(190.6)              | 147             |
| 25        | 0.50<br>(1.27)             | 24000<br>(163.3)        | 30              | 480<br>(248.9)             | 375<br>(190.6)              | 168             |
| 26        | 0.50<br>(1.27)             | 24000<br>(163.3)        | 4               | 480<br>(248.9)             | 350<br>(176.7)              | 147             |
| C3        | 0.50<br>(1.27)             | 24000<br>(163.3)        | 4               | 330<br>(165.6)             | 330<br>(165.6)              | na              |

## 【0063】

## 実施例 27 ~ 28

使用した材料が、以下の材料特性、1) ASTM D1238 に従い 337 および 6 . 6 kg の条件で測定するときのメルトフローインデックス、24 g / 10 分；2) ASTM D638 に従い 0 . 2 mm / 分の速度で測定するときの降伏点引張応力、14000 psi (95 Mpa)；3) ASTM D638 に従い 0 . 2 mm / 分の速度で測定するときの破断点引張伸び、70 %；5) ASTM D256、ノッチ付きアイゾッドに従い、73 ° F (23 ) で測定するときの衝撃強さ、1 フィート・ポンド / 平方インチ (2 . 1 kJ / m<sup>2</sup>)：を有するポリエーテルイミドとポリカーボネートとのブレンド（ウルテム（Ultem）（登録商標）ATX200、GE プラスチック（GE Plastics））であったことを例外として、実施例 1 ~ 12 に記載される手順に従い、成形されたマイクロニードルアレイを作製した。各例に使用した射出速度、充填圧力、保圧時間、射出時の金型温度、および突出し時の金型温度の詳細を表 4 に記載する。

## 【0064】

【表 4】

| 表 4       |                            |                         |                 |                            |                             |                 |
|-----------|----------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 実施例<br>番号 | 射出速度<br>[インチ/秒、<br>(cm/秒)] | 充填圧力<br>[psi、<br>(Mpa)] | 保圧<br>時間<br>[秒] | 射出時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 突出し時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 平均針高さ<br>[ミクロン] |
| 27        | 0.75<br>(1.91)             | 16000<br>(108.9)        | 4               | 450<br>(232.2)             | 385<br>(196.1)              | 155             |
| 28        | 0.75<br>(1.91)             | 16000<br>(108.9)        | 4               | 460<br>(237.8)             | 380<br>(193.3)              | 155             |

10

## 【0065】

## 実施例 29

2つのことを例外として、実施例 1～12に記載される手順に従い、成形されたマイクロニードルアレイを作製した。充填圧力は、初期保圧時間では第 1 の値 (21000 psi) に設定し、次いで、第 2 の保圧時間では第 2 の値 (18000 psi) に下げた。更に、使用した材料は、以下の材料特性、1) ASTM D1238 に従い 300 および 1.2 kg の条件で測定するときのメルトフローインデックス、10.5 g/10 分；2) ASTM D638 に従い 2.0 mm/分の速度で測定するときの引張弾性率、237,000 psi (1610 Mpa)；3) ASTM D638 に従い 2.0 mm/分の速度で測定するときの降伏点引張応力、6600 psi (45 Mpa)；4) ASTM D638 に従い 2.0 mm/分の速度で測定するときの破断点引張伸び、150%；5) ASTM D256、ノッチ付きアイゾッドに従い、73°F (23°C) で測定するときの衝撃強さ、15 フィート・ポンド/インチ (31.5 kJ/m<sup>2</sup>)；6) 120 /時間の速度で測定するビカー軟化温度、106°C を有するポリエチレンテレフタレートとポリカーボネートとのブレンド (キシレックス (Xylenex) (登録商標) X7110、GE プラスチックス (GE Plastics)) であった。この例に使用した射出速度、充填圧力、保圧時間、射出時の金型温度、および突出し時の金型温度の詳細を表 5 に記載する。

20

30

## 【0066】

## 【表 5】

| 表 5       |                            |                              |                 |                            |                             |                 |
|-----------|----------------------------|------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 実施例<br>番号 | 射出速度<br>[インチ/秒、<br>(cm/秒)] | 充填圧力<br>[psi、<br>(Mpa)]      | 保圧<br>時間<br>[秒] | 射出時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 突出し時の<br>金型温度<br>[° F、(°C)] | 平均針高さ<br>[ミクロン] |
| 29        | 0.24<br>(0.61)             | 21000/18000<br>(142.9/122.5) | 5/4             | 290<br>(143.3)             | 195<br>(90.6)               | 143             |

40

## 【0067】

当業者には、前述の詳細な説明は、医療用デバイス (例えば、アレイ) の究極的な製造を制限するものと解釈されるべきではないことが分かる。前述の実施形態は、本発明の範囲内にあると考えられる構造を例示するが、網羅的なものではない。従い、全ての数字は、「約」の用語によって緩和されるものと仮定する。

## 【0068】

本明細書に引用される全ての特許、特許出願、および出版物は、それぞれ、参照により

50

個々に組み込まれるかのごとく、参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる。本発明の様々な変更および変形は、本発明の範囲を逸脱することなく当業者に明らかであり、本発明は、前述の例証の実施形態に不当に限定されるものではないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1A】図1Aは、本発明の方法によるマイクロニードルアレイを製造するための一製造プロセスの概略図である。

【図1B】図1Bは、本発明の方法によるマイクロニードルアレイを製造するための一製造プロセスの概略図である。

【図1C】図1Cは、本発明の方法によるマイクロニードルアレイを製造するための一製造プロセスの概略図である。

【図1D】図1Dは、本発明の方法によるマイクロニードルアレイを製造するための一製造プロセスの概略図である。

【図2】本発明の方法により使用される射出成形装置の一部の概略図である。

【図3】本発明によるマイクロニードルアレイの顕微鏡写真である。

【図4】本発明によるマイクロニードルアレイの斜視図である。

【図5A】金型装置の一実施形態の詳細図の概略断面図である。

【図5B】図5Aの詳細図の概略断面側面図である。

【図1A】

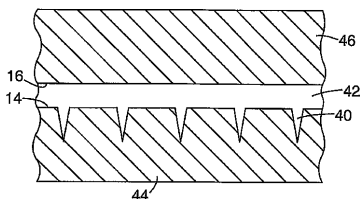


Fig. 1A

【図1B】

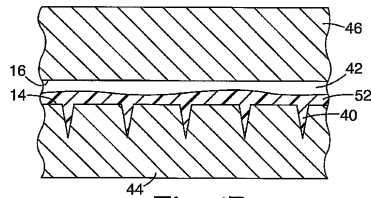


Fig. 1B

【図1C】

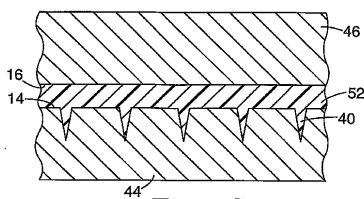


Fig. 1C

【図1D】

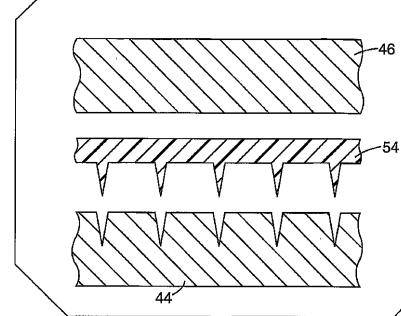


Fig. 1D

【図2】

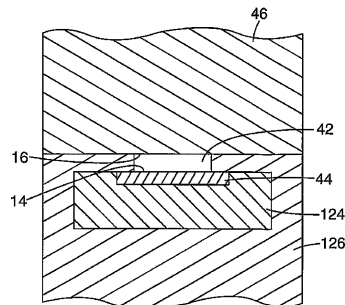
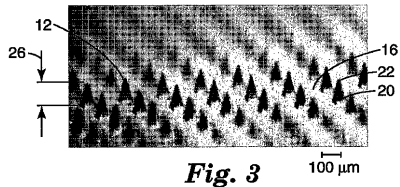
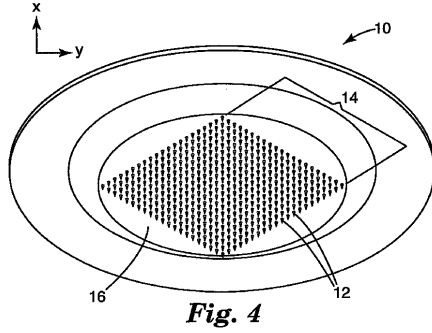


Fig. 2

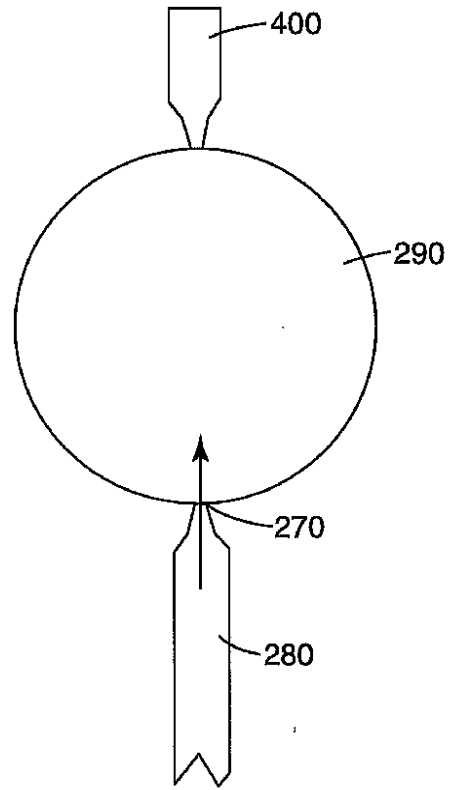
【 図 3 】



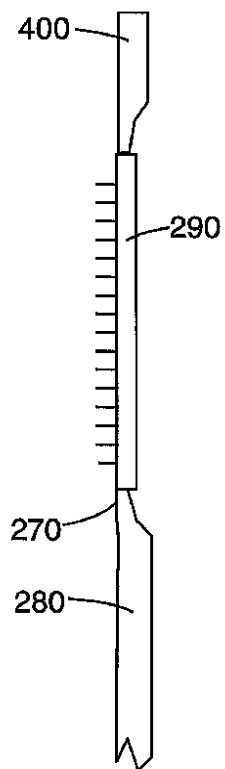
【 図 4 】



【 図 5 A 】

**Fig. 5A**

【 図 5 B 】

**Fig. 5B**

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/005466

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| IPC 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | B29C45/37                                                                                                                                                                                                                  | B29C33/42 A61M37/00 B29C33/38                        |
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| IPC 7 B29C A61M                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| EPO-Internal, WPI Data, PAJ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                         | Relevant to claim No.                                |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | WO 2004/008248 A (BECTON DICKINSON AND COMPANY; LASTOVICH, ALEXANDER, G)<br>22 January 2004 (2004-01-22)<br><br>paragraph '0036! - paragraph '0047!                                                                        | 1,3,5,6,<br>8,12,13,<br>16,19,<br>21,22,<br>24,26,27 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | MC ALLISTER AND AL.: "Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies" PNAS, 25 November 2003 (2003-11-25), pages 13755-13760, XP002329900 | 19,24,<br>26,27,<br>29,30                            |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | page 13755, column 2, paragraph 2 - page 13756, column 1, paragraph 1<br><br>-----<br>-/-                                                                                                                                  | 1,3,8                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*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<br>*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<br>*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.<br>*&* document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                            | Date of mailing of the international search report   |
| 30 May 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                            | 14/06/2005                                           |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                            | Authorized officer<br><br>Zattoni, F                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/005466

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                               |                                                      |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                            | Relevant to claim No.                                |
| X                                                    | WO 2004/009172 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 29 January 2004 (2004-01-29)                                              | 29,30                                                |
| A                                                    | page 11, line 3 - line 14                                                                                                     | 1-28                                                 |
| Y                                                    | C. GORNIK, H. BLEIER: "Fehlerfreie Mikrostrukturen"<br>KUNSTSTOFFE, October 2001 (2001-10), pages 104-109, XP002329901        | 1,3,5,6,<br>8,12,13,<br>16,19,<br>21,22,<br>24,26,27 |
|                                                      | page 104, column 3, paragraph 2                                                                                               |                                                      |
| A                                                    | EP 1 088 642 A (BECTON, DICKINSON AND COMPANY; BECTON DICKINSON AND COMPANY)<br>4 April 2001 (2001-04-04)<br>paragraph '0036! | 1-30                                                 |
| A                                                    | WO 02/072189 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 19 September 2002 (2002-09-19)<br>page 35, line 29 - page 37, line 27           | 1-30                                                 |
| A                                                    | US 6 451 240 B1 (SHERMAN FAIZ FEISAL ET AL) 17 September 2002 (2002-09-17)<br>column 16, line 45 - line 54                    | 1-30                                                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/005466

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004008248                             | A  | 22-01-2004          | US 2004007796 A1           | 15-01-2004          |
|                                           |    |                     | AU 2003269906 A1           | 02-02-2004          |
|                                           |    |                     | CA 2491839 A1              | 22-01-2004          |
|                                           |    |                     | EP 1521996 A2              | 13-04-2005          |
|                                           |    |                     | WO 2004008248 A2           | 22-01-2004          |
| WO 2004009172                             | A  | 29-01-2004          | AU 2003251831 A1           | 09-02-2004          |
|                                           |    |                     | BR 0312671 A               | 26-04-2005          |
|                                           |    |                     | CA 2492867 A1              | 29-01-2004          |
|                                           |    |                     | EP 1523367 A1              | 20-04-2005          |
|                                           |    |                     | WO 2004009172 A1           | 29-01-2004          |
| EP 1088642                                | A  | 04-04-2001          | US 6331266 B1              | 18-12-2001          |
|                                           |    |                     | AU 778326 B2               | 25-11-2004          |
|                                           |    |                     | AU 5650800 A               | 05-04-2001          |
|                                           |    |                     | CA 2318011 A1              | 29-03-2001          |
|                                           |    |                     | DE 60019052 D1             | 04-05-2005          |
|                                           |    |                     | EP 1088642 A1              | 04-04-2001          |
|                                           |    |                     | JP 2001158031 A            | 12-06-2001          |
|                                           |    |                     | SG 97931 A1                | 20-08-2003          |
|                                           |    |                     | US 2004222349 A1           | 11-11-2004          |
|                                           |    |                     | US 2002053756 A1           | 09-05-2002          |
| WO 02072189                               | A  | 19-09-2002          | US 2002133129 A1           | 19-09-2002          |
|                                           |    |                     | CA 2436207 A1              | 19-09-2002          |
|                                           |    |                     | EP 1377338 A2              | 07-01-2004          |
|                                           |    |                     | JP 2004526581 T            | 02-09-2004          |
|                                           |    |                     | WO 02072189 A2             | 19-09-2002          |
| US 6451240                                | B1 | 17-09-2002          | US 2004146611 A1           | 29-07-2004          |
|                                           |    |                     | US 6312612 B1              | 06-11-2001          |
|                                           |    |                     | AU 6505601 A               | 11-12-2001          |
|                                           |    |                     | WO 0191846 A2              | 06-12-2001          |
|                                           |    |                     | AU 5727900 A               | 28-12-2000          |
|                                           |    |                     | CA 2376283 A1              | 14-12-2000          |
|                                           |    |                     | EP 1183064 A1              | 06-03-2002          |
|                                           |    |                     | JP 2003501161 T            | 14-01-2003          |
|                                           |    |                     | TW 512067 B                | 01-12-2002          |
|                                           |    |                     | WO 0074764 A1              | 14-12-2000          |
|                                           |    |                     | US 2002020688 A1           | 21-02-2002          |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                    | F I           | テーマコード(参考) |
|--------------------------------|---------------|------------|
| <b>A 6 1 M 37/00 (2006.01)</b> | A 6 1 M 37/00 |            |
| B 2 9 K 23/00 (2006.01)        | B 2 9 K 23:00 |            |
| B 2 9 K 25/00 (2006.01)        | B 2 9 K 25:00 |            |
| B 2 9 K 69/00 (2006.01)        | B 2 9 K 69:00 |            |
| B 2 9 L 31/00 (2006.01)        | B 2 9 L 31:00 |            |

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブーン, メアリー アール.  
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 5 2 0 6, ピッツバーグ, スタントン アベニュー 5 8 0 1  
、ユニット 1

(72)発明者 カーター, チャド ジェイ.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

(72)発明者 フレデリックソン, フランクリン エル.  
アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7

F ターム(参考) 4C167 AA71 BB25 CC01 EE08 FF10 GG02 GG06 GG08 GG09 GG10  
HH30  
4F202 AA04 AA11 AA13 AA28 AG05 AG20 AG28 AH63 AJ02 AJ08  
AM26 AM27 AR03 AR06 AR08 CA11 CB01 CC03 CC10 CD12  
CD18 CD23 CK13 CK43 CK88 CK90 CM90 CN01 CN27 CR07  
4F206 AA04 AA11 AA13 AA28 AG05 AG20 AG28 AH63 AJ02 AJ08  
AM26 AM27 AR035 AR065 AR082 JA07 JM04 JM05 JM06 JN25  
JN41 JN43 JP14 JQ81