

(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
2018年4月5日(05.04.2018)



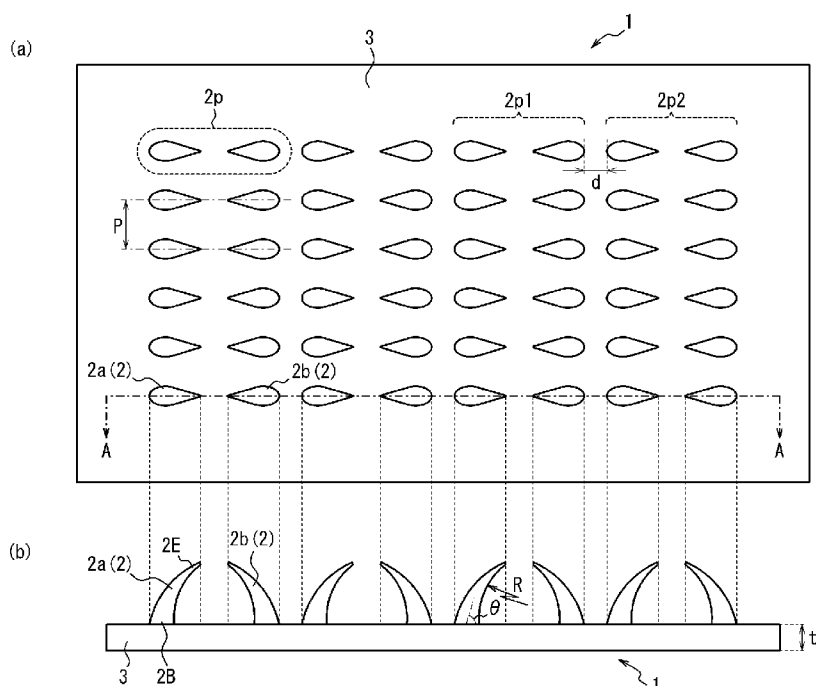
(10) 国際公開番号

WO 2018/062530 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/035640
- (22) 国際出願日: 2017年9月29日(29.09.2017)
- (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 2016-190946 2016年9月29日(29.09.2016) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人東北大学 (TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 Miyagi (JP).
- (72) 発明者: 西澤 松彦 (NISHIZAWA Matsuhiko); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 甲斐 洋行 (KAI Hiroyuki); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP).
- (74) 代理人: 杉 村 憲 司 (SUGIMURA Kenji); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号 霞が関コモンゲート西館3 6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

(54) Title: MICRONEEDLE ARRAY AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: マイクロニードルアレイ及びその製造方法



(57) Abstract: Provided are: a microneedle array in which a plurality of microneedles are erected on a substrate in a state in which the extension direction of the microneedles is inclined with respect to a direction perpendicular to the surface of the substrate, wherein the microneedle array is characterized in that a plurality of microneedle pairs, in which two adjacent microneedles are disposed such that one microneedle is opposed to the other microneedle, are provided with respect to the disposition direction of the microneedle pairs; and a method for producing the microneedle array.

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 複数のマイクロニードルが、基材上に、マイクロニードルの延在方向が基材の表面に垂直な方向に対して傾斜している状態で、立設されているマイクロニードルアレイであって、隣接する2つのマイクロニードルにおいて一方のマイクロニードルと他方のマイクロニードルとが対向しているようなマイクロニードルペアを、マイクロニードルペアの配置方向に関して複数備える、ことを特徴とする、マイクロニードルアレイ、及びその製造方法。

明 細 書

発明の名称： マイクロニードルアレイ及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、マイクロニードルアレイ及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 皮膚に貼り付けて用いられる製品は、創傷の被覆の用途に留まらず、体液のサンプリングや、体液成分の計測による生体情報のセンシング等の用途においても、近年その需要が高まっている。皮膚貼付用の製品（例えば、医療用テープ等）には、一般的に、アクリル系粘着剤やシリコン系粘着剤が用いられており、粘着剤が製品と皮膚とを接着させている。しかしながら、これら粘着剤と皮膚とが長時間接触すると、皮膚に蒸れやかぶれを生じさせることがあり、また、粘着剤の粘着力は発汗等による皮膚の表面の濡れによって低下してしまうことがある。

[0003] 製品と皮膚との接着を粘着剤によらず可能にする技術として、マイクロニードルアレイ技術がある。微小な針状の形状を有するマイクロニードルが、皮膚の角質に突き刺さり、その先端が、角質内に留まることによって、機械的な接着を実現することができる。

[0004] 例えば、特許文献1では、皮膚に刺さりやすく、且つ皮膚から抜けにくい、微小針の先端部が一方向に曲がった微小針アレイが記載されている。また、特許文献2では、創傷を閉鎖するための基材部分の両側の基材部分にマイクロニードル等の微細構造を設けた、創傷閉鎖デバイスが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2010-069242号公報

特許文献2：特表2015-523139号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、上記特許文献1の技術では、製造方法上の制約から、先端部が一定方向のみに曲がったマイクロニードルシートしか製造することができず、シートを皮膚に留めておける時間が十分ではない可能性がある。

[0007] また、上記特許文献2の技術では、マイクロニードル等の微細構造を創傷を閉鎖するための基材部分を挟んで設けることを前提としているため、マイクロニードルアレイのサイズが比較的大きなものとなり、マイクロニードルアレイを貼り付けることが可能な生体部位が限定されるおそれがあった。

[0008] そこで、本発明は、極めて小さいサイズの生体部位にも強く接着させることが可能なマイクロニードルアレイを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 発明者らは、マイクロニードルアレイを構成するにあたり、マイクロニードルを向かい合わせて配置することによって、マイクロレベルでのピンセット（以下、「マイクロピンセット」ともいう。）の作用効果を得ることに想到し、本発明を完成させた。

本発明の要旨は以下の通りである。

[0010] 本発明のマイクロニードルアレイは、複数のマイクロニードルが、基材上に、前記マイクロニードルの延在方向が前記基材の表面に垂直な方向に対して傾斜している状態で、立設されているマイクロニードルアレイであって、隣接する2つの前記マイクロニードルにおいて一方の前記マイクロニードルと他方の前記マイクロニードルとが対向しているようなマイクロニードルペアを、前記マイクロニードルペアの配置方向に関して複数備える、ことを特徴とする。

[0011] ここで、本発明のマイクロニードルアレイは、前記マイクロニードルペアが、前記マイクロニードルペアの配置方向に沿って延びる直線上に複数並んでいることが好ましい。

また、本発明のマイクロニードルアレイは、前記マイクロニードルペアが、前記マイクロニードルペアの配置方向に直交する方向に関して複数備えることが好ましい。

[0012] 更に、本発明のマイクロニードルアレイは、前記基材が、伸縮性を備えることが好ましく、前記基材のヤング率が、100MPa以下であることが好ましく、前記マイクロニードルが、ポリ乳酸樹脂、アクリロニトリルブタジエンスチレン樹脂からなる群から選択される少なくとも1種からなることが好ましい。

[0013] 更に、本発明のマイクロニードルアレイは、前記マイクロニードルが、前記マイクロニードルの延在方向と前記基材の表面とのなす角度が漸減するように延びることが好ましい。

[0014] 本発明のマイクロニードルアレイの製造方法は、鋳型を用いて複数のマイクロニードルが立設されている構造体を調製し、その後、前記構造体を前記マイクロニードルの延在方向両側から加圧しつつ前記マイクロニードルを加熱する、ことを特徴とする。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、極めて小さいサイズの生体部位にも強く接着させることが可能なマイクロニードルアレイを提供することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明の一例のマイクロニードルアレイを示す図である。(a)は、マイクロニードルアレイの上面図を示す図であり、(b)は、マイクロニードルアレイを(a)の線A-Aに沿う面により切断した時の断面図を示す図である。

[図2]図1に示す本発明の一例のマイクロニードルアレイを皮膚に貼り付けたときの様子を示す図である。

[図3]図1に示す本発明の一例のマイクロニードルアレイが備えるマイクロニードルペアの断面図を拡大して示す図である。

[図4]本発明の一例のマイクロニードルアレイの製造方法の概略を示す図である。(a)～(g)は、各工程を示す図である。

[図5](a)は、実施例の「B-2」で作製した実施例1のPLA樹脂製のマイクロニードルを光学顕微鏡を用いて観察したときの外観の写真である。

(b) は、実施例の「B-3.」で作製した先端の形状を変更した実施例3のPLA樹脂製のマイクロニードルを光学顕微鏡を用いて観察したときの外観の写真である。

[図6]実施例の「B-2.」で作製した実施例2のABS樹脂製のマイクロニードルを光学顕微鏡を用いて観察したときの外観の写真である。

[図7]実施例の「B-4.」で作製した実施例4のPLA樹脂製のマイクロニードルアレイを肉眼で観察したときの写真である。

[図8]実施例の「C-2.」でのマイクロニードルアレイを評価したときの様子の写真である。(a) は、実施例1について示し、(b) は、比較例1について示す。

[図9]実施例4のマイクロニードルアレイを人差し指の腹に貼り付けて手を上下左右に振ったときの様子を示す写真である。

[図10]実施例4のマイクロニードルアレイを人差し指の腹に貼り付けたうえで、マイクロニードルアレイと皮膚との間に水蒸気を吹き付けたときの様子を示す写真である。

[図11]比較例1のMNAについて「C-1.」に記載の接着性の評価を行ったときの変位と応力との関係を示すチャートである。縦軸に応力 (mN/cm^2) を示し、横軸に変位 (mm) を示す。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、図面を参照して、本発明のマイクロニードルアレイ、及び本発明のマイクロニードルアレイの製造方法の実施形態について詳細に例示説明する。

[0018] (マイクロニードルアレイ)

図1に、本発明の一例のマイクロニードルアレイを示す。(a)に、マイクロニードルアレイの上面図を示し、(b)に、マイクロニードルアレイを(a)の線A-Aに沿う面により切断した時の断面図を示す。

[0019] 本発明の一例のマイクロニードルアレイ1(以下、「マイクロニードルアレイ1」ともいう。)は、複数のマイクロニードル2が、基材3上に、マイ

クロニードル 2 の延在方向が基材 3 の表面に垂直な方向に対して傾斜している状態で、立設されているマイクロニードルアレイである（図 1（b）参照）。

[0020] そして、マイクロニードルアレイ 1 は、隣接する 2 つのマイクロニードル 2（2 a、2 b）において一方のマイクロニードル 2 a と他方のマイクロニードル 2 b とが対向しているようなマイクロニードルペア 2 p を、複数備えている（図 1（a）、（b）参照）。

なお、マイクロニードル 2 が対向するとは、一方のマイクロニードル 2 a の延在方向と、他方のマイクロニードルの延在方向 2 b とが、同一直線上で反対方向となっていることをいう（但し、両延在方向が厳密な意味で同一直線上で反対方向となっていなくてもよく、両延在方向が互いに反対方向の成分を有していることもいうものとする）。

また、マイクロニードル 2 の延在方向とは、マイクロニードル 2 の底部 2 B から端部 2 E に向かう方向をいう。

[0021] そして、本発明の実施形態（以下、「本実施形態」ともいう。）では、マイクロニードルアレイ 1 は、上記マイクロニードルペア 2 p を、マイクロニードルペア 2 p の配置方向に関して複数備えていることを特徴とする（図 1（a）参照）。

なお、マイクロニードルペア 2 p の配置方向とは、一方のマイクロニードル 2 a と他方のマイクロニードル 2 b とを結んだ線の方角をいう。

[0022] 図 2 に、図 1 に示す本発明の一例のマイクロニードルアレイを皮膚に貼り付けたときの様子を示す。

マイクロニードルアレイ 1 を生体の表面（例えば、皮膚）に貼り付けると、マイクロニードルペア 2 p における対向する 2 つのマイクロニードル 2 a、2 b の両先端が生体の表面に突き刺さり、このとき、生体の表面（例えば、皮膚の場合には表皮）はマイクロニードル 2 の傾斜により両先端間に挟持され、マイクロニードルアレイ 1 が生体の表面に固定化されることとなる。言い換えると、本実施形態では、マイクロニードルペア 2 p における対向す

る2つのマイクロニードル2 a、2 bは、マイクロレベルでのピンセット（マイクロピンセット）として作用して、マイクロニードルアレイ1を生体の表面に固定化する効果が得られる（図2参照）。この点、本実施形態のマイクロニードルアレイ1によれば、アクリル系粘着剤やシリコン系粘着剤等の粘着剤を用いる必要がないため、生体の表面のかぶれが生じにくい。

[0023] また、本実施形態のマイクロニードルアレイ1によれば、マイクロニードルアレイ1を生体の表面に貼り付けたとき、生体の表面と基材との間に僅かな隙間（図2中、矢印参照）を設けることができるため、生体の表面を乾燥状態に保つことも可能となり、生体に蒸れも生じにくく、発汗を抑えることもできる（図2参照）。また、蒸れや発汗等による生体の表面とマイクロニードルアレイ1との間の接着性の低下を抑制することができる。

[0024] マイクロニードルアレイ1では、マイクロニードルペア2 pをマイクロニードルペア2 pの配置方向に関して複数備えているため、マイクロニードルアレイ1が、マイクロニードルペア2 pの配置方向に関して複数に分割された場合であっても、分割されたマイクロニードルアレイ1のそれぞれにおいて、マイクロピンセットによる生体の表面への固定化の効果を、独立して得ることができる。これにより、本実施形態のマイクロニードルアレイ1は、極めて小さいサイズの生体部位にも貼り付けることができる。また、本実施形態のマイクロニードルアレイ1は、貼り付ける生体部位のサイズ等に応じて、適宜分割（カット）して用いることが可能となる。

[0025] また、マイクロニードルアレイ1では、基材3上にマイクロピンセットを遍在させることができるため、通常、貼付用製品を接着させ続けることが困難な生体部位（例えば、肘の内側部分や首から顎に至るまでの部分等の凹面を形成し得る生体部位）にも、高い密着性で貼り付けることが可能となる。

[0026] ここで、本発明の一例のマイクロニードルアレイ1では、図1に示すように、マイクロニードルペア2 pが、マイクロニードルペア2 pの配置方向に沿って延びる直線上に、複数並んでいる。かかる構成により、基材3上にマイクロニードルペア2 pの配置方向に亘ってマイクロピンセットを配置する

ことが可能になり、マイクロニードルアレイ 1 の生体の表面に対する接着性及び密着性を高めることができる。

[0027] また、マイクロニードルアレイ 1 では、図 1 に示すように、マイクロニードルペア 2 p が、マイクロニードルペア 2 p の配置方向に直交する方向に沿って延びる直線上に、複数並んでいる。かかる構成により、基材上にマイクロニードルペア 2 p の配置方向に直交する方向に亘ってマイクロピンセットを配置することが可能になり、マイクロニードルアレイ 1 の生体の表面に対する接着性及び密着性を更に高めることができる。

なお、本発明のマイクロニードルアレイ 1 では、マイクロニードルペア 2 p が、マイクロニードルペア 2 p の配置方向に直交する方向に沿って延びる直線上に、複数並んでいなくてもよく、マイクロニードルペア 2 p の配置方向に直交する方向に関して複数備えていても、上記接着性及び密着性向上の効果と同様の効果を得ることができる。

[0028] なお、図 1 に示すマイクロニードルアレイ 1 では、複数の独立したマイクロニードル 2 が基材 3 上に立設されているが、本発明のマイクロニードルは、マイクロニードル 2 と基材 3 とを同じ材料で調製してもよい。

[0029] マイクロニードルペア 2 p の配置方向及びマイクロニードルペア 2 p の配置方向に直交する方向と、マイクロニードルアレイ 1 の外縁との配置関係は、特に限定されないが、マイクロニードルアレイ 1 の平面視形状が長方形である場合、例えば、マイクロニードルペア 2 p の配置方向をマイクロニードルアレイ 1 の長辺に沿う方向とし、マイクロニードルペア 2 p の配置方向に直交する方向をマイクロニードルアレイ 1 の短辺に沿う方向としてよい。

[0030] ここで、マイクロニードルアレイ 1 の基材 3 は、伸縮性を備えることが好ましい。

マイクロピンセット近傍に着目すると、基材 3 の縮む方向と、マイクロニードルペア 2 p をなす 2 つのマイクロニードル 2 a、2 b の延在方向とが、一致するため、マイクロニードル 2 をより深く刺入することが可能となり、マイクロニードルアレイ 1 の生体の表面に対する接着性及び密着性を更に高

めることができる。

[0031] 基材3のヤング率は、100MPa以下であることが好ましく、より好ましくは10MPa以下であり、また、5kPa以上であることが好ましい。

なお、ヤング率は、引張試験機（機種：イマダZTA-5N）を、引張速度2mm/minの条件で、用いて測定される値をいう。

基材のヤング率を上記範囲とすれば、本実施形態のマイクロニードルアレイ1を貼り付けるときに伸ばすのに要する力を抑制しつつ、貼り付けた後に本実施形態のマイクロニードルアレイ1を生体の表面に留める力を得ることができる。

[0032] 基材3の材料としては、ポリウレタン樹脂、ダブルネットワークゲル、可塑剤を添加したポリ乳酸樹脂、スチレンーブタジエンゴム（SBR）が挙げられ、マイクロニードルとの接着性、成形の簡便性の観点から、可塑剤を添加したポリ乳酸樹脂、スチレンーブタジエンゴム（SBR）が好ましい。

[0033] マイクロニードル2の材料としては、ポリ乳酸（PLA）樹脂、アクリロニトリルーブタジエンスチレン（ABS）樹脂、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート（PMMA）樹脂、ポリグリシジルメタクリレート（PGMA）樹脂が挙げられ、成形性、剛性、生体安全性、加熱時の可撓性に優れるPLA樹脂、剛性、生体安全性、耐衝撃性に優れるABS樹脂が好ましい。

[0034] なお、マイクロニードル2の材料と基材3の材料とは、同じであってもよく、異なってもよい。

[0035] 以下、本発明の一例のマイクロニードルアレイ1の諸寸法について記載する。

図3に、図1に示す本発明の一例のマイクロニードルアレイが備えるマイクロニードルペアの断面図を拡大して示す。

[0036] マイクロニードル2の三次元形状としては、皮膚に刺入することが可能である限り特に限定されることなく、円錐台形状、円錐形状、四角錐形状、四角錐台形状、これらの変形等が挙げられ、円錐台形状が好ましい。

マイクロニードル2の円錐台形状における底面の円の直径 R_b は、 $20 \sim 500 \mu m$ としてよく、作製の簡便さおよび皮膚への刺し入れのしやすさ、機械的強度の観点から、 $100 \sim 400 \mu m$ であることが好ましく、例えば、 $300 \mu m$ であってよい。

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

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

なお、マイクロニードル2の諸寸法は、複数のマイクロニードル2について同じであってもよく異なってもよい。

[0037] マイクロニードルペア2 pにおけるマイクロニードル2 a、2 b間の間隔 D_1 （底部中心間の距離）としては、 $100 \sim 5000 \mu m$ としてよく、 $500 \sim 2000 \mu m$ であることが好ましい。

マイクロニードルペア2 pにおけるマイクロニードル2 a、2 bの先端間隔 D_2 （端部間の距離）としては、 $5 \sim 2000 \mu m$ としてよく、 $10 \sim 500 \mu m$ であることが好ましい。

マイクロニードルペア2 pの配置方向について隣接するマイクロニードルペア2 p 1、2 p 2間隔 d （図1（a）参照）としては、 $0 \sim 2000 \mu m$ であることが好ましく、より好ましくは $0 \sim 1000 \mu m$ である。

マイクロニードルペア2 pの配置方向に直交する方向についてのピッチ P （図1（a）参照）としては、 $500 \sim 3000 \mu m$ であることが好ましく、より好ましくは $1000 \sim 2000 \mu m$ である。

上記マイクロニードルペア2 pの諸寸法は、複数のマイクロニードルペア2 pについて同じであってもよく異なってもよい。

[0038] 基材3の厚さ t （図1（a）参照）としては、 $10 \sim 2000 \mu m$ としてよく、 $300 \sim 1000 \mu m$ であることが好ましい。

[0039] マイクロニードル2の延在方向と基材3の表面とのなす角度 θ （図1（b）参照）は、 $15 \sim 75^\circ$ であることが好ましく、より好ましくは $30 \sim 60^\circ$ である。

なお、角度 θ は、マイクロニードル2の断面の中心を結んだ線に対して定められるものをいい、マイクロニードル2の全長に亘って1つであってもよく、複数であってもよい。角度 θ が複数ある場合、マイクロニードル2は多段形状となる。

[0040] 本発明の一例のマイクロニードルアレイ1では、図1に示すように、マイクロニードル2が、マイクロニードル2の延在方向と基材3の表面とのなす角度 θ が漸減するように、延びている。かかる構成によれば、マイクロニードル2を刺入しやすく抜けにくいものとすることができる。

[0041] マイクロニードル2の曲率半径Rとしては、皮膚に対する保持力の確保、製造の簡便性の観点から、 $10 \sim 2000 \mu\text{m}$ としてよく、 $100 \sim 1000 \mu\text{m}$ であることが好ましい。

[0042] なお、マイクロニードル2と基材3とは、接着剤により接着されていてよい。

[0043] （マイクロニードルアレイの製造方法）

本発明の実施形態のマイクロニードルアレイの製造方法は、鋳型を用いて複数のマイクロニードルが立設されている構造体を調製し、その後、構造体をマイクロニードルの延在方向両側から加圧しつつマイクロニードルを加熱する、ことを特徴とする。

[0044] 図4に、本発明の一例のマイクロニードルアレイの製造方法の概略を示す。（a）～（g）に、各工程を示す。

[0045] より具体的には、本発明の一例のマイクロニードルアレイ1の製造方法では、まず、鋳型の原型11を準備する（図4（a）参照）。

ここで、鋳型の原型11の材料としては、テフロン（登録商標）板、アクリル板等が挙げられる。

[0046] そして、この一例の製造方法では、この鋳型の原型11に切削加工を施し

て、マイクロニードル 2 に相当する部分となる空隙部 12 を有するメス鋳型 10 を作製する（図 4（b）参照）。

切削加工の方法は、特に限定されることなく、ドリル加工、レーザー加工等が挙げられる。切削方向を原型 11 の表面に対して傾斜させることによって、鋳型 10 の表面に対して傾斜して延びる空隙部 12 を形成することができる。

空隙部 12 の形状や寸法等は、前述のマイクロニードル 2 の形状や寸法に合わせた形状や寸法等としてよい。

特に、空隙部 12 の延在方向と原型 11 の表面とがなす角度は、前述の角度 θ と同様に、 $15 \sim 75^\circ$ としてよい。

[0047] ここで、本発明の一例のマイクロニードルアレイ 1 の製造方法では、マイクロニードル 2 の材料 13（例えば、樹脂）を溶融させる（図 4（c）参照）。

マイクロニードル 2 の材料 13 としては、マイクロニードル 2 について前述した通りである。

溶融条件は、材料 13 に応じて適宜選択してよい。温度は、材料 13 を樹脂とした場合、ガラス転移点以上の温度としてよい。環境としては、減圧下や不活性ガス雰囲気下としてよい。

[0048] 次いで、上記メス鋳型 10 に上記溶融した材料 13 を加え、その後、メス鋳型 10 を冷却して、樹脂を固化させる（図 4（c）参照）。

このとき、個々の空隙部 12 全てに溶融した材料 13 を加えてもよく（図示せず）、全ての空隙部 12 が浸るように溶融した材料 13 を加えてもよい（図 4（c）参照）。

また、材料添加後鋳型冷却前に、メス鋳型 10 を減圧下（例えば、 $10 \sim 100 \text{ hPa}$ ）に置き、空隙部 12 の脱気を行うことが、端部 1E の形状を整える観点から好ましい。

[0049] その後、この一例の製造方法では、冷却固化した材料 13 を鋳型から取り出して、マイクロニードル 2 が立設された構造体 14 を得る（図 4（d）参

照)。

このとき、マイクロニードル2の特に端部2Eの損傷等を抑制する観点から、材料13は鋳型10の表面に垂直な方向に引き抜くことが好ましく、また、マイクロニードル2の材料13に可撓性を備える樹脂を用いることが好ましい。

[0050] この一例の製造方法では、更に、得られた構造体14をマイクロニードル2の延在方向両側から加圧しつつマイクロニードル2を加熱する(図4(e)参照)。この工程により、マイクロニードル2の傾斜が更に大きくなる(図4(f)参照)。

加圧及び加熱の方法は、特に限定されることなく、市販のプレス機を用いることができる。圧力は、特に限定されず、100kPa～5MPaとしてよく、温度は、材料13を樹脂とした場合、融点あるいはガラス転移点より10～20℃高い温度としてよい。

[0051] 最後に、本発明の一例のマイクロニードルアレイ1の製造方法では、得られた構造体14に接着剤を用いて基材3を貼り付けて、マイクロニードルアレイ1を得る(図4(g)参照)。

ここで、接着剤は、マイクロニードル2及び基材3の材料に合わせて適宜選択してよく、特に限定されないが、例えば、シアノアクリレート接着剤(製品名:アロンアルファ ゼリー状)等を用いてよい。

実施例

[0052] 以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は下記の実施例に何ら限定されるものではない。

[0053] A. 材料

A-1. 市販試薬・装置

- ・テフロン板(5mm厚)(アズワン社製)
 - ・ポリ乳酸(3Dプリンタ用フィラメント)(XYZプリンティング社製)
- 。フィラメントを5mm長に切断し、ペレットとした。
- ・可塑剤(大八化学社製、DAIFATTY)

- ・小径テーパーエンドミル（先端径 $20\text{ }\mu\text{m}$ ）（ドゥクラフト社製）

[0054] B. マイクロニードルアレイの作製

B-1. 鋳型の作製

メス鋳型の原型であるテフロン板（ $3\text{ cm} \times 3\text{ cm}$ ）を容器内に置いた（図4（a）参照）。

テフロン板に、円錐形の小径テーパーエンドミル及び5軸切削加工機を用いて、マイクロニードルアレイのメス鋳型となる形状を彫った。ステージを傾斜させることで、基材に垂直な方向に対して傾斜して延びるマイクロニードルを備えるマイクロニードルアレイのメス鋳型を作製した（図4（b）参照）。なお、上記ドリル加工とは別にレーザー切削加工により、マイクロニードルアレイのメス鋳型の作製にも成功した（マイクロニードルの高さ： $56\text{ }\mu\text{m}$ ）（図示せず）。

鋳型の寸法（マイクロニードルの寸法）は下記の通りとした。

- ・底面の円の直径 R_b ： $400\text{ }\mu\text{m}$
- ・頂面の円の直径 R_t ： $50\text{ }\mu\text{m}$
- ・高さ H ： $430\text{ }\mu\text{m}$
- ・マイクロニードルの角度 θ ： 30°
- ・距離 D_1 ： $1900\text{ }\mu\text{m}$
- ・距離 D_2 ： $820\text{ }\mu\text{m}$
- ・マイクロニードルペアの個数：縦方向に4個、横方向に4個
- ・マイクロニードルペア間の距離 d ： 1.4 mm
- ・マイクロニードルペアの配置方向に直交する方向のピッチ P ： 2 mm

[0055] B-2. マイクロニードルの調製

得られたメス鋳型に、ポリ乳酸樹脂（PLA）ペレットを置き、真空乾燥機中で 220°C に加熱して、PLAを溶融させて、溶融したPLAをメス鋳型に流し込んだ。

メス鋳型の凹部の脱気を 30 hPa の減圧下で3回繰り返した後、メス鋳型を真空乾燥機から取り出し、PLAを 1 kg のステンレス板でプレスしな

がら冷却固化した。

その後、テフロン板からマイクロニードルを引き抜いた。このとき、マイクロニードルは、テフロン板の可撓性により、破断や損傷等なく、取り出すことができた。

なお、本実施例では、複数のマイクロニードルはその根元で一体化した状態で得た（実施例１）。

[0056] 図５（ａ）に、実施例の「Ｂ－２．」で作製した実施例１のＰＬＡ樹脂製のマイクロニードルを光学顕微鏡を用いて観察したときの写真を外観で示す。

[0057] 本実施例においては、更に、「Ｂ－１．」及び「Ｂ－２．」において諸元を様々に変更して、高さ H ： $100\mu\text{m}\sim 2\text{mm}$ 、ピッチ P ： $50\mu\text{m}$ 、角度 θ ： $0\sim 45^\circ$ に制御することに成功した。

[0058] 本実施例においては、更に、ＰＬＡ樹脂の代わりにＡＢＳ樹脂を用いたこと以外は実施例１と同様に、ＭＮＡを作成した（実施例２）。

[0059] 図６に、実施例の「Ｂ－２．」で作製した実施例２のＡＢＳ樹脂製のマイクロニードルを光学顕微鏡を用いて観察したときの写真を外観で示す。

[0060] ｂ－３．マイクロニードルの先端の形状の変更

「Ｂ－２．」で得られたマイクロニードルを、プレス機（アズワン社製、商品名：熱プレス機ＡＨ－１Ｔ）で両側から挟み、プレスして、マイクロニードルの先端の形状を、傾斜が更に大きくなるように変形させた。このとき、マイクロニードルの端部側のプレス板の温度を、ポリ乳酸樹脂のガラス転移温度（約 60°C ）よりも高い 100°C とした。

この工程により、マイクロニードルが底部から端部に向かって緩やかに曲がることとなった。マイクロニードルの曲率半径 R は $950\mu\text{m}$ となった（実施例３）。

[0061] 図５（ｂ）に、実施例の「Ｂ－３．」で作製した先端の形状を変更した実施例３のマイクロニードルを光学顕微鏡を用いて観察したときの写真を外観で示す。

[0062] B-4. マイクロニードルアレイの調製

伸縮性を備える基材として、可塑剤を17質量%含むPLA（縦10mm×横10mm×厚さ（t）1mm）を用いた。これらは共に熱可塑性であった。可塑剤含有PLAを加熱溶融した後、プレス成形によりフィルムを作製した。

ここで得られたフィルムと「B-2.」で得られたマイクロニードルとを、接着剤（東亜合成社製、アロンアルファゼリー状）を用いて、接着した（実施例4）。

[0063] 図7に、実施例の「B-4.」で作製した実施例4のマイクロニードルアレイを肉眼で観察したときの写真を示す。

[0064] 比較例1のMNAとして、特表2015-523139号公報の記載に沿って、可撓性部材上に実施例1のMNAにおけるMNの数と同じ数のMNを有し、一方向に傾斜したMNを備える第一のMN配設領域と、MN非配設領域と、前述の一方向とは逆方向に傾斜したMNを備える第二のMN配設領域とを備えるMNAを、別途作製した。

[0065] C. マイクロニードルアレイの評価

C-1. 皮膚への接着性の評価

作製したMNA（マイクロニードルの角度 θ ：30°）をブタ皮膚（日本チャールズ・リバー社製）に貼り付け、その後、MNAをフォースゲージ（イマダ社製、商品名：FSA-1KE-5N）により引っ張ったときの最大抵抗力（N/cm²）を、皮膚への接着力と定義して、測定した。

実施例1のMNAの単位面積あたりの皮膚への接着力は、 0.16 ± 0.05 N/cm²となった。MN1本あたりの皮膚への接着力は、 1.0 ± 0.3 mNとなった。試験中、パッチが皮膚から剥がれる際、1ペアのみのMNが皮膚に引っかかり、このとき1ペアのみで 0.2 Nもの接着力が観察された。

伸縮性基材を備える「B-4.」で作製した実施例4のMNAの単位面積あたりの皮膚への接着力は、 0.2 ± 0.05 N/cm²となった。MN1本あたりの皮膚への接着力は、 1.3 ± 0.3 mNとなった。

比較例 1 の M N A の単位面積あたりの皮膚への接着力は、 $0.43 \pm 0.10 \text{ N/cm}^2$ となった。

また、対照として、医療用粘着フィルム（3 M社製、ネクスケア）及び湿布（久光製薬社製、サロンパス）の皮膚への接着力を測定したところ、それぞれ、 $2.24 \pm 0.31 \text{ N/cm}^2$ 、 $0.46 \pm 0.16 \text{ N/cm}^2$ となった。この結果から、本実施例において作製した M N A は、自重を支えるために十分な皮膚への接着力（市販の湿布の少なくとも 3 分の 1 程度の皮膚への接着力）を有することが明らかとなった。

[0066] C-2. 皮膚への密着性の評価

ブタ皮膚（日本チャールズ・リバー社製）を表面を内側にして折り曲げて凹面を準備した。

別々のブタ皮膚に、それぞれ、作製した実施例の M N A（マイクロニードルの角度 $\theta : 30^\circ$ ）と比較例 1 の M N A とを貼り付け、そして、いずれのブタ皮膚も 30 秒間適宜変形させ続けた。

上記操作後における M N A の密着性を目視にて観察し、下記評価基準に従って評価した。

A : M N A の全面積の 80% 以上の部分で密着していた。

B : M N A の全面積の 10% 以上 80% 未満の部分で密着していた。

C : M N A が完全に皮膚から剥がれ落ちた。

[0067] 実施例 1 の M N A は皮膚に強く密着し、皮膚の変形に耐えることができた（図 8（a）参照）。評価は A であった。実施例 1 の M N A について試験した際、図 8（a）に示すように、試験の便宜上、M N A の形状をブタ皮膚の凹面に沿うような形状に予め調整した。具体的には、M N A を湾曲面（凸面）上に置き、 120°C で加熱させた。なお、図 8（a）は、M N A をブタ皮膚に適用する前の様子を示すものである。

比較例 1 の M N A の場合、M N 非配設領域が浮いてしまい、皮膚への密着に困難を生じた（図 8（b）参照）。評価は C であった。

[0068] 図 9 に、実施例 4 のマイクロニードルアレイを人差し指の腹に貼り付けて

手を上下左右に振ったときの様子の写真を示す。

マイクロニードルアレイは手を振った場合でも指から離れることのない程度の密着性を有することが示された。

[0069] 図10に、実施例4のマイクロニードルアレイを人差し指の腹に貼り付けたうえで、マイクロニードルアレイと皮膚との間に水蒸気を吹き付けたときの様子の写真を示す。

マイクロニードルアレイと皮膚との間に水蒸気が通過することが可能な空間があることが示された。

[0070] 図11に、比較例1のMNAについて「C-1」に記載の接着性の評価を行ったときの変位と応力との関係を示すチャートを示す。縦軸に応力 (mN/cm^2) を示し、横軸に変位 (mm) を示す。

比較例1の場合、応力が変位に比例して増大し、所定の変位に達したときに接着性が一気に失われることが示された。

産業上の利用可能性

[0071] 本発明によれば、極めて小さいサイズの生体部位にも強く接着させることが可能なマイクロニードルアレイを提供することができる。また、本発明によれば、通常、貼付用製品を接着させ続けることが困難な生体部位にも、高い密着性で貼り付けることも可能となる。

符号の説明

[0072]	1	マイクロニードルアレイ
	2	マイクロニードル
	2 a、2 b	マイクロニードル
	2 B	底部
	2 E	端部
	2 p	マイクロニードルペア
	2 p 1、2 p 2	マイクロニードルペア
	3	基材
	10	メス鋳型

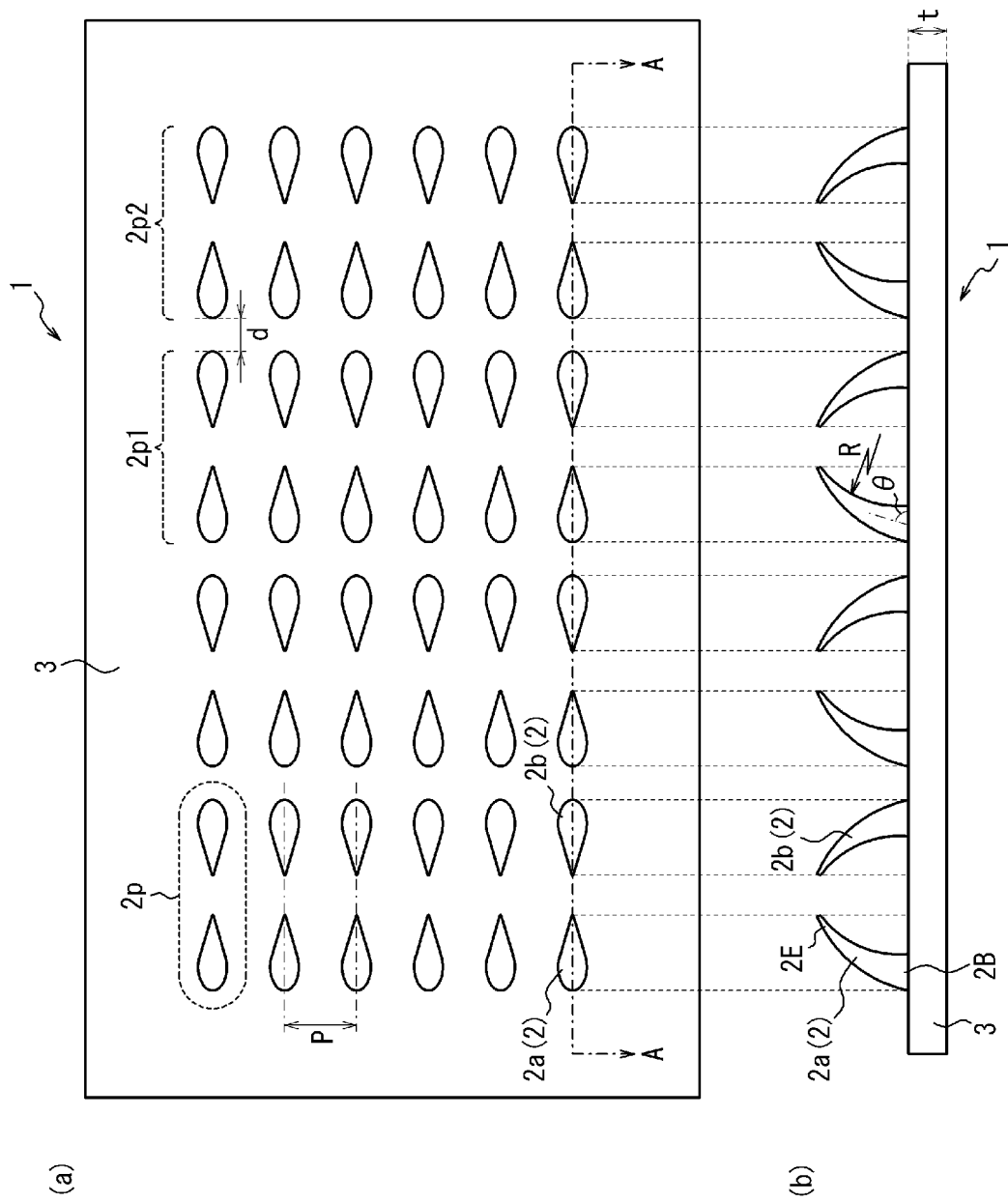
1 1	鋳型の原型
1 2	空隙部
1 3	材料
1 4	構造体
R b	底面の円の直径
R t	頂面の円の直径
H	高さ
D 1	マイクロニードル間の間隔
D 2	マイクロニードルの先端間の間隔
P	ピッチ
θ	角度
d	距離
R	曲率半径

請求の範囲

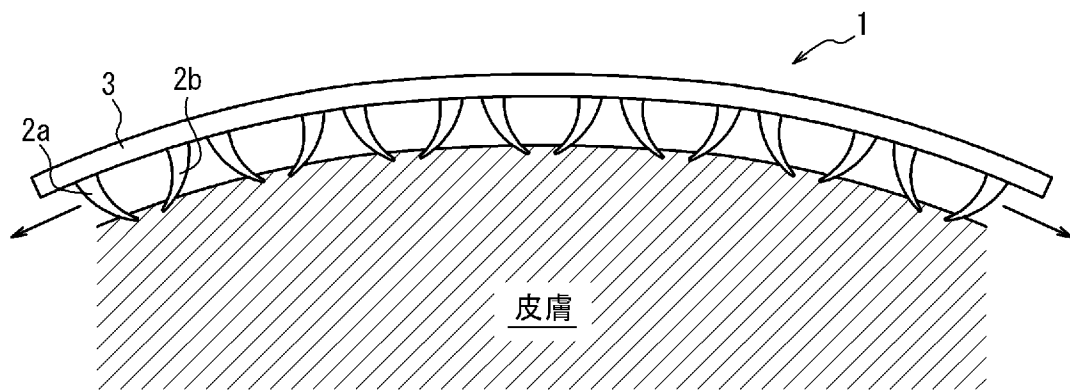
- [請求項1] 複数のマイクロニードルが、基材上に、前記マイクロニードルの延在方向が前記基材の表面に垂直な方向に対して傾斜している状態で、立設されているマイクロニードルアレイであって、
- 隣接する2つの前記マイクロニードルにおいて一方の前記マイクロニードルと他方の前記マイクロニードルとが対向しているようなマイクロニードルペアを、前記マイクロニードルペアの配置方向に関して複数備える、
- ことを特徴とする、マイクロニードルアレイ。
- [請求項2] 前記マイクロニードルペアが、前記マイクロニードルペアの配置方向に沿って延びる直線上に複数並んでいる、請求項1に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項3] 前記マイクロニードルペアが、前記マイクロニードルペアの配置方向に直交する方向に関して複数備える、請求項1又は2に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項4] 前記基材が、伸縮性を備える、請求項1～3のいずれか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項5] 前記基材のヤング率が、 100MPa 以下である、請求項1～4のいずれか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項6] 前記マイクロニードルが、ポリ乳酸樹脂、アクリロニトリルブタジエンスチレン樹脂からなる群から選択される少なくとも1種からなる、請求項1～5のいずれか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項7] 前記マイクロニードルが、前記マイクロニードルの延在方向と前記基材の表面とのなす角度が漸減するように延びる、請求項1～6のいずれか一項に記載のマイクロニードルアレイ。
- [請求項8] 鋳型を用いて複数のマイクロニードルが立設されている構造体を調製し、その後、前記構造体を前記マイクロニードルの延在方向両側か

ら加圧しつつ前記マイクロニードルを加熱する、ことを特徴とする、
マイクロニードルアレイの製造方法。

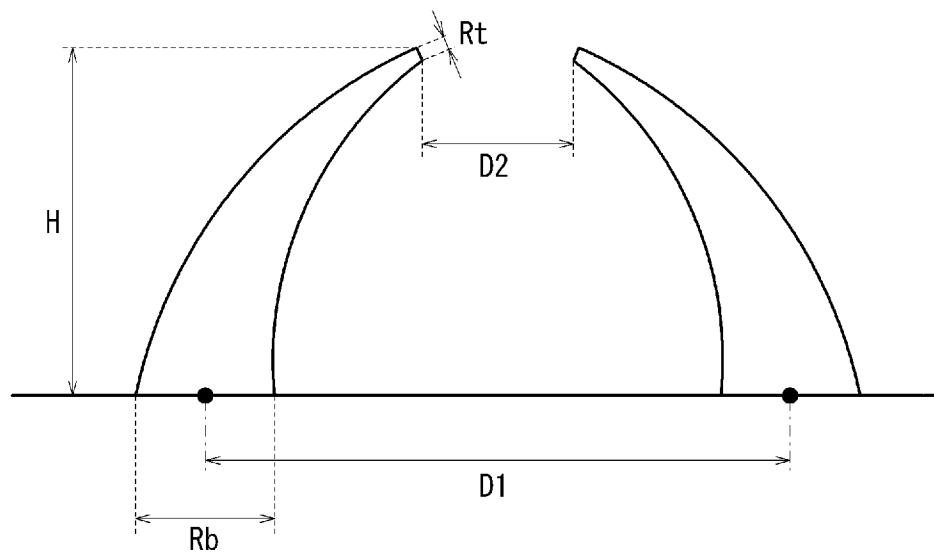
[図1]



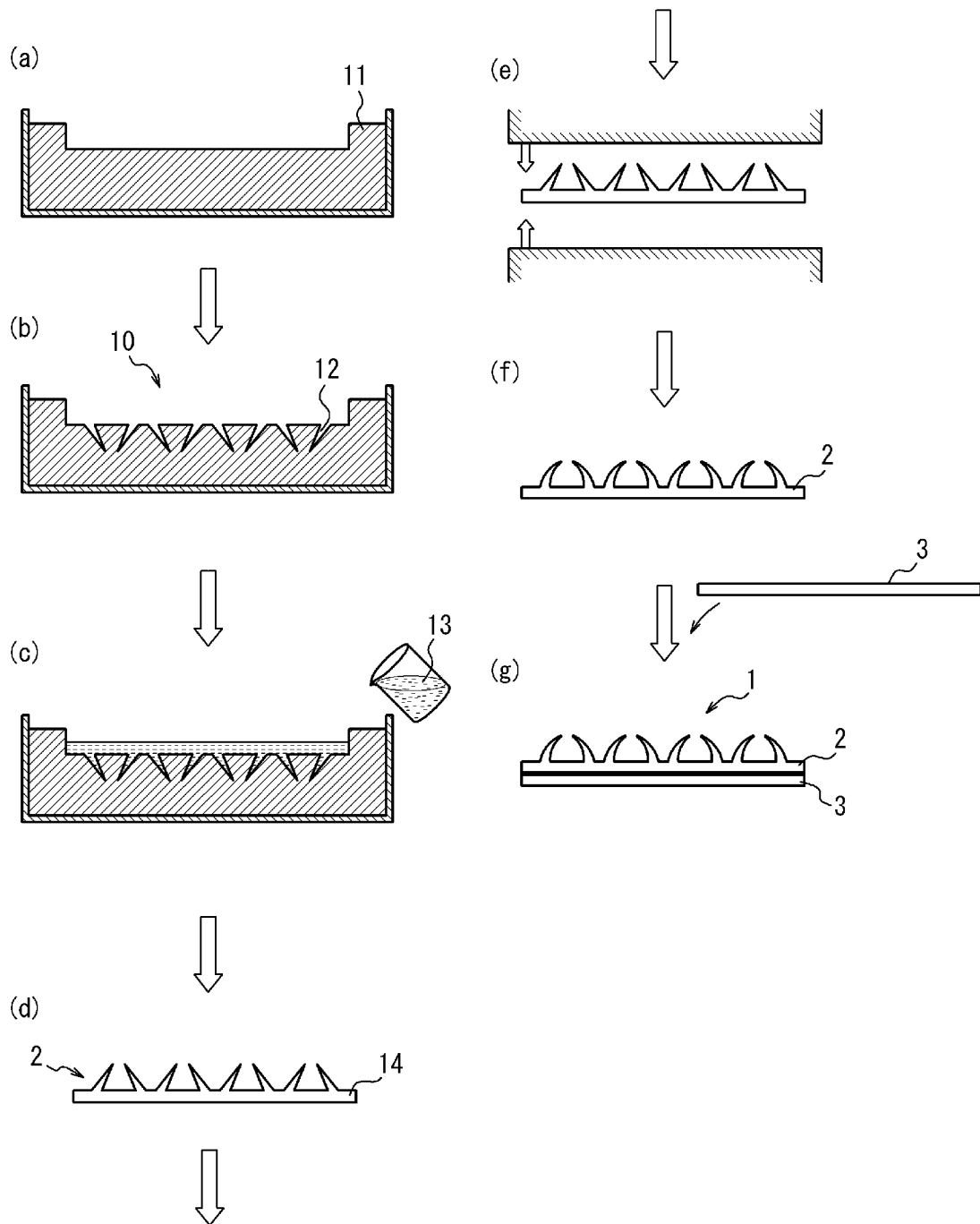
[図2]



[図3]

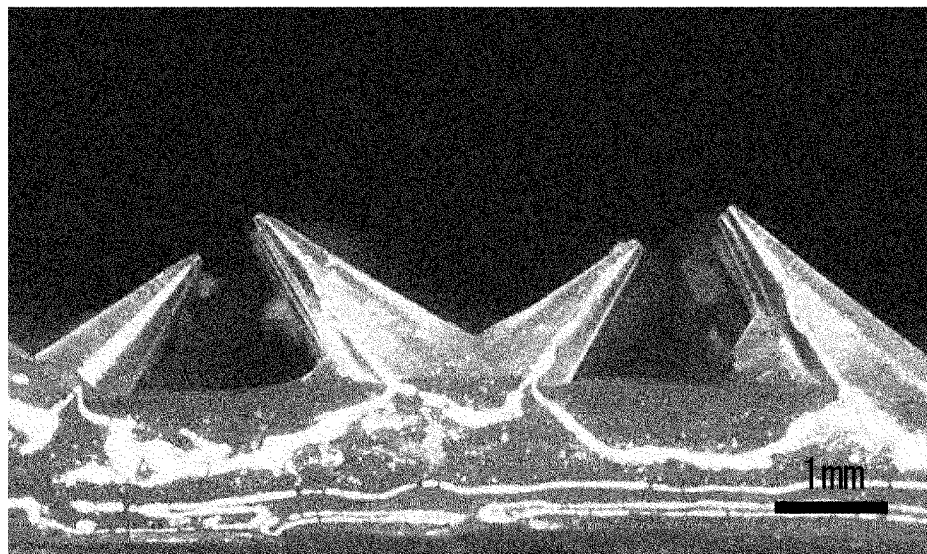


[図4]

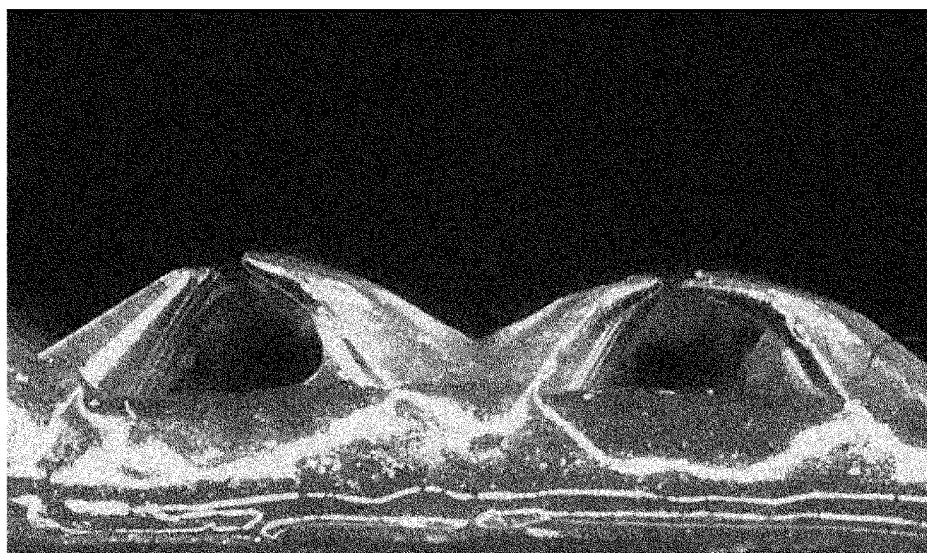


[図5]

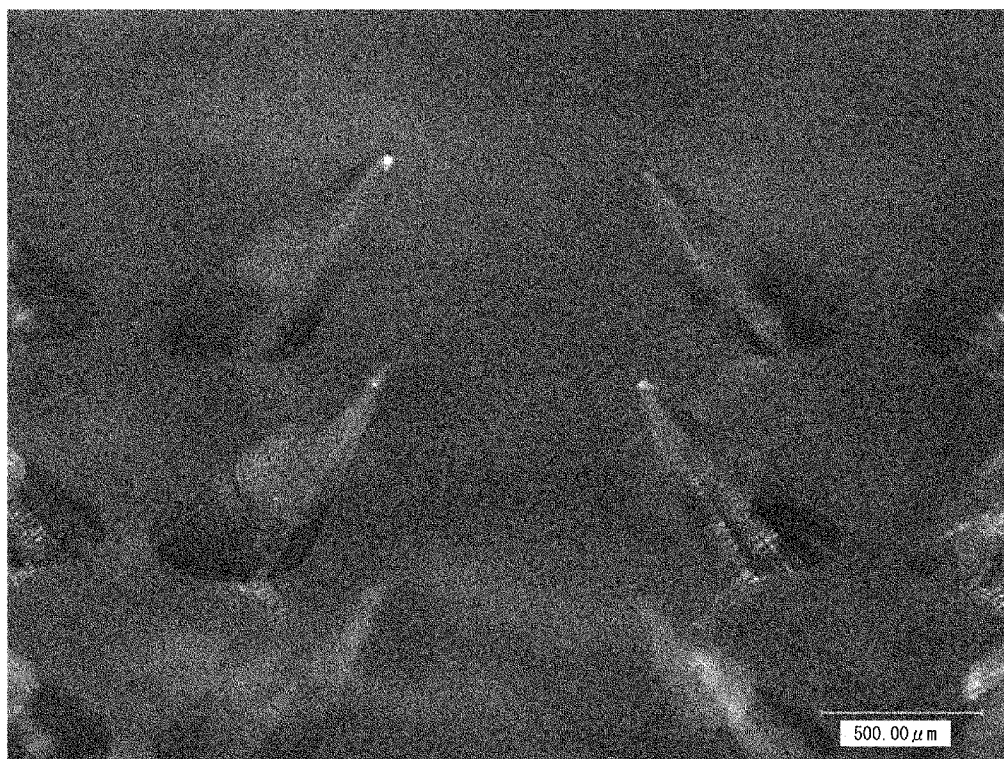
(a)



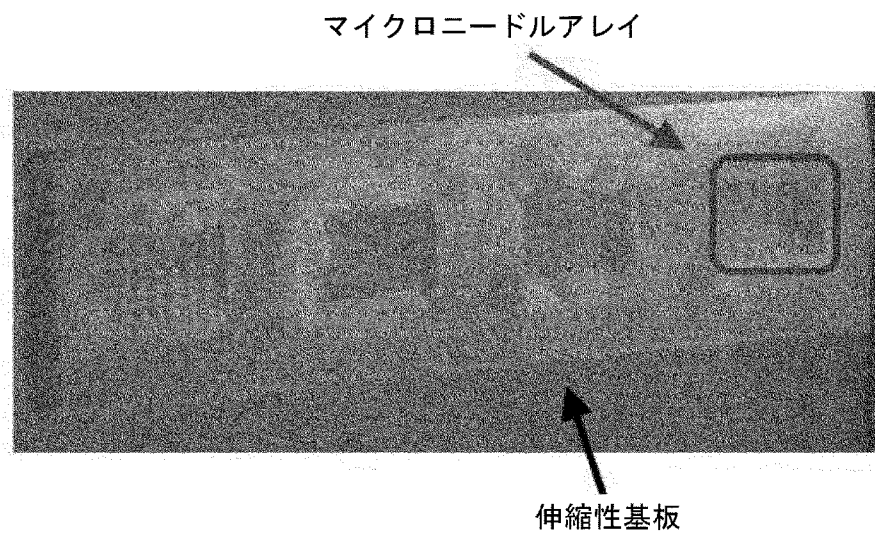
(b)



[図6]

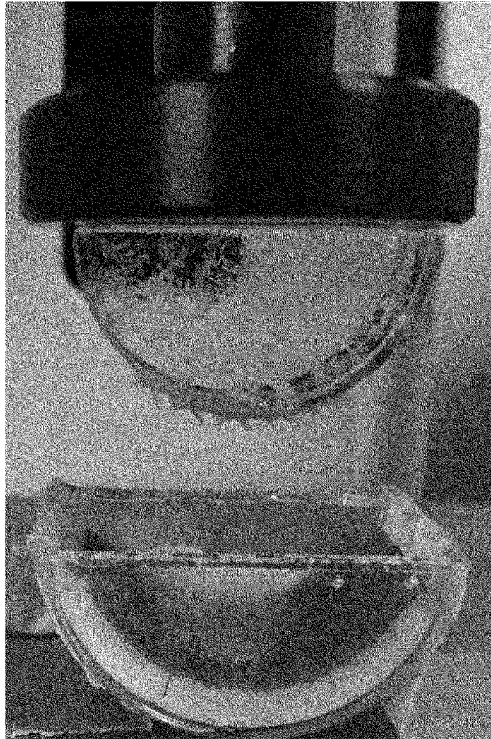


[図7]

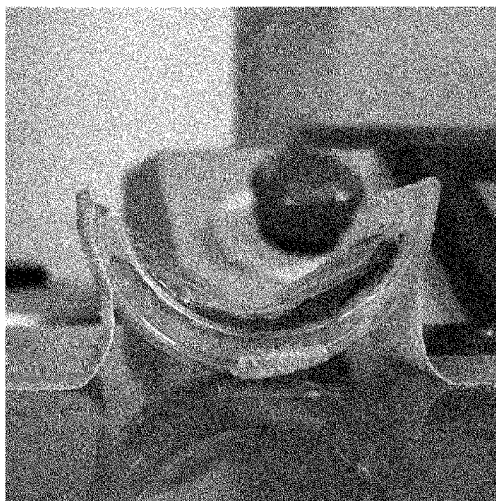


[図8]

(a)



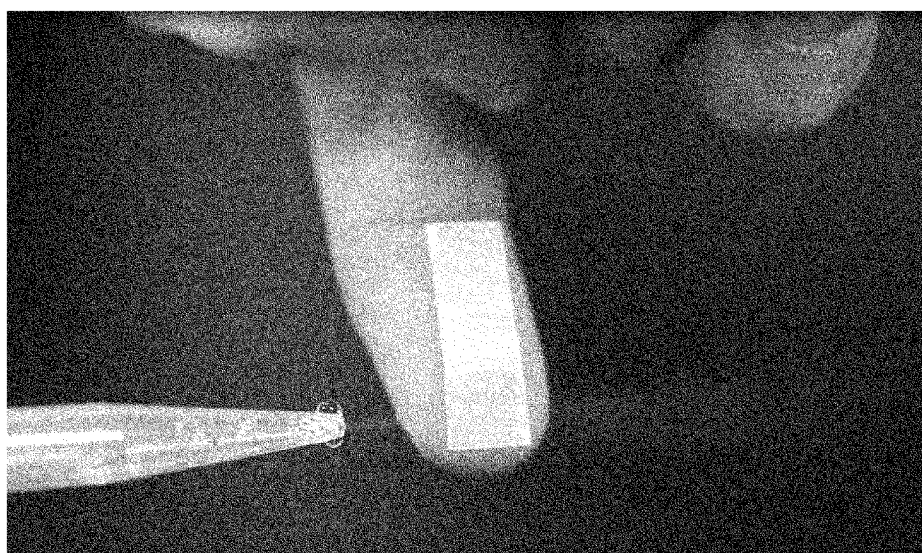
(b)



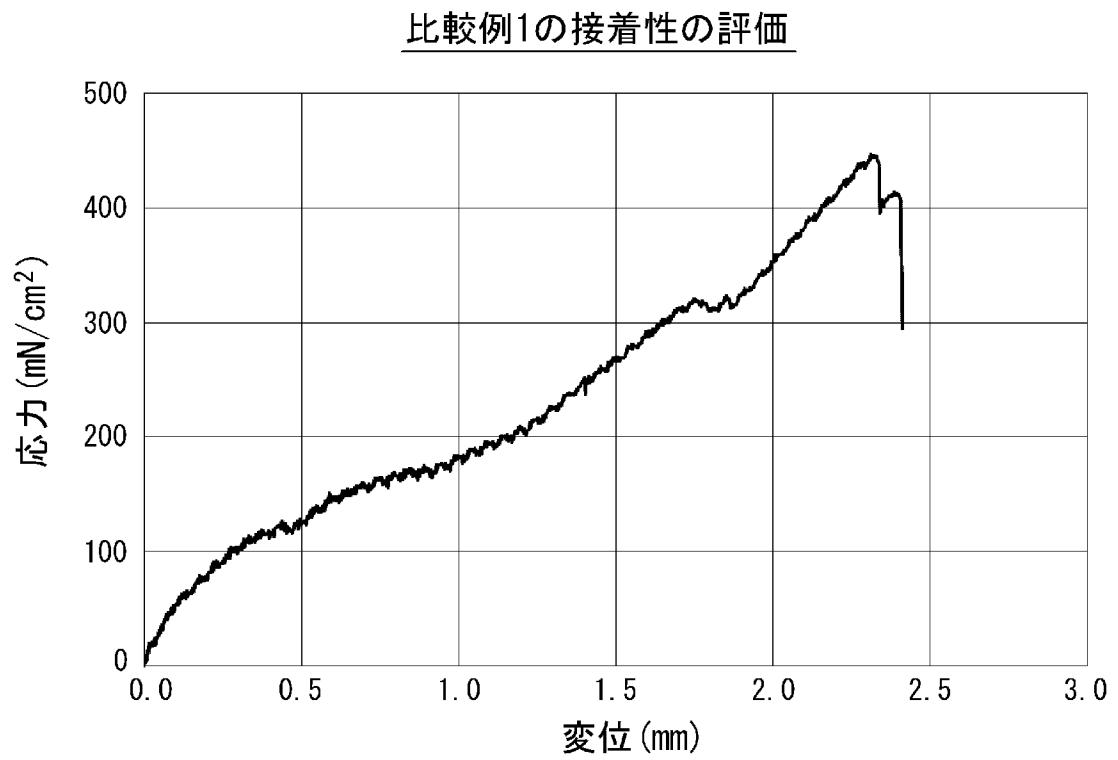
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/035640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61M37/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61M37/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2017
Registered utility model specifications of Japan	1996-2017
Published registered utility model specifications of Japan	1994-2017

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2001-525231 A (ALZA CORPORATION) 11 December 2001, paragraphs [0025], [0030], fig. 6 & US 6050988 A, column 7, lines 26-52, column 8, lines 14-33, fig. 6 & WO 1999/029364 A1	1-7 8
Y	JP 2013-158601 A (TOPPAN PRINTING CO., LTD.) 19 August 2013, paragraphs [0043]-[0045] (Family: none)	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 December 2017 (11.12.2017)

Date of mailing of the international search report
19 December 2017 (19.12.2017)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61M37/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61M37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2001-525231 A (アルザ・コーポレーション) 2001.12.11, 段落	1-7
Y	[0025], [0030], 図6 & US 6050988 A, 第7欄第26-52行, 第8欄 第14-33行, 図6 & WO 1999/029364 A1	8
Y	JP 2013-158601 A (凸版印刷株式会社) 2013.08.19, 段落 [0043]-[0045] (ファミリーなし)	8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

11.12.2017

国際調査報告の発送日

19.12.2017

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)

佐藤 智弥

3E

3735

電話番号 03-3581-1101 内線 3346