

(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
2013年4月11日(11.04.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/051568 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/075534
- (22) 国際出願日: 2012年10月2日(02.10.2012)
- (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 2011-222236 2011年10月6日(06.10.2011) JP
- (71) 出願人: 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga (JP).
- (72) 発明者: 徳本 誠治(TOKUMOTO Seiji); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 小倉 誠(OGURA Makoto); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番

1号丸の内 MY PLAZA (明治安田生命ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

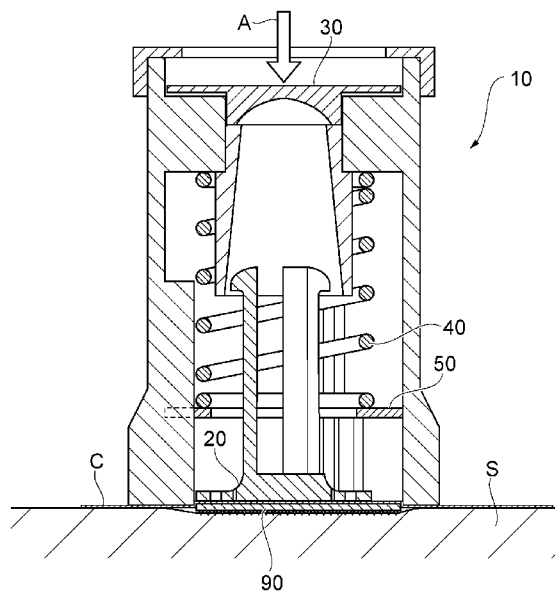
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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

[続葉有]

(54) Title: APPLICATOR

(54) 発明の名称: アプリケーター

[図9]



(57) Abstract: The objective of the present invention is to effectively administer an active ingredient without making a user nervous when applying microneedles. An applicator (10) is provided with a transmission member which transmits a biasing force of a bias member to a microneedle array (90) which has microprojections (microneedles) with a needle density of 500 per cm² or more. The mass of the transmission member is 1.5 g or less, and the momentum of the transmission member operated by the biasing force of the bias member is 0.0083-0.015 (Ns).

(57) 要約: マイクロニードルの適用の際に、利用者に恐怖感を与えることなく活性成分を効率的に投与することを目的とする。アプリケーター10は、針密度が500本/cm²以上である微小突起(マイクロニードル)を有するマイクロニードルアレイ90に付勢部材の付勢力を伝える伝達部材を備えている。伝達部材の質量は1.5g以下であり、付勢部材の付勢力により作動した伝達部材の運動量は0.0083(Ns)以上0.015(Ns)以下である。

WO 2013/051568 A1

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:

— 國際調查報告 (條約第 21 條(3))

明 細 書

発明の名称：アプリケーション

技術分野

[0001] 本発明の一形態は、マイクロニードルによる活性成分の投与を補助するために用いるアプリケーションに関する。

背景技術

[0002] 従来から、皮膚を介して活性成分を投与するマイクロニードルアレイに衝撃を与えることで、該マイクロニードルアレイが有するマイクロニードルを皮膚に適用するアプリケーションが知られている。

[0003] 例えば、下記特許文献1には、装置本体と、貫通部材を角質に衝突させるためのピストンと、ピストンに衝撃力を与えるための衝撃バネと、装置本体とキャップとの間で作用する押さえバネと、圧縮力を使用して装置本体とピストンを一緒に圧縮することによってピストンをコッキングし、ピストンをコッキングされた位置においてロックするためのロック機構とを含むアプリケーションが記載されている。

[0004] また、下記特許文献2には、ハウジング、ハウジング内で移動可能なピストン、およびキャップを有するアプリケーションが記載されている。

[0005] また、下記特許文献3には、患者の身体に穿刺する注入カニューラまたは穿刺チップを備えた穿刺ヘッドを穿刺するための穿刺デバイスが記載されている。このデバイスは、穿刺運動をトリガするために同時に操作する必要のある2つの操作部材を備えている。

[0006] また、下記特許文献4には、駆動バネの少なくとも一方の端部がハウジング側当接部及びピストンの何れにも固定されないように配置された穿刺装置が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特許第4198985号

特許文献2：特表第2007-509706号公報

特許文献3：特表第2010-501211号公報

特許文献4：特開2010-233803号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 利用者は上記のようなアプリケータを用いることで活性成分を効率的に投与できる。しかしその反面、アプリケータは皮膚に一定のレベル以上の衝撃を与えるので、利用者がアプリケータを用いたマイクロニードルの適用に恐怖感を抱いてしまうおそれがある。そこで、マイクロニードルの適用の際に、利用者に恐怖感を与えることなく活性成分を効率的に投与することが要請されている。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の一形態に係るアプリケータは、皮膚にマイクロニードルを適用させるためのアプリケータであって、針密度が $500\text{本}/\text{cm}^2$ 以上であるマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイに付勢部材の付勢力を伝える伝達部材を備え、伝達部材の質量が 1.5g 以下であり、付勢部材の付勢力により作動した伝達部材の運動量が 0.0083 (Ns) 以上 0.015 (Ns) 以下である、ことを特徴とする。

[0010] このような形態によれば、穿刺に必要な付勢力をマイクロニードルアレイに伝える伝達部材が非常に軽いので、利用者がアプリケータの作動時に感じる衝撃は小さい。したがって、当該利用者はアプリケータを用いた投与を安心して受けることができる。一方で、伝達部材の運動量とマイクロニードルの針密度とを上記のように設定することで、利用者に恐怖感を与えないように伝達部材を軽くした場合でも、活性成分を効率的に投与することができる。

[0011] 別の形態に係るアプリケータでは、マイクロニードルに塗布された活性成分の皮膚への移行量が伝達部材の運動量に比例してもよい。

[0012] さらに別の形態に係るアプリケータでは、付勢部材が弾性部材であり、皮

膚に向かって移動する伝達部材の移動区間の一部である第1の区間において、該伝達部材が弾性部材の付勢力を受けることなく移動してもよい。

[0013] さらに別の形態に係るアプリケータは、弾性部材を支持するとともに、第1の区間とは異なる第2の区間において付勢力を伝達部材に伝える支持台をさらに備え、付勢力により伝達部材を押していた支持台が第2の区間の一端において止まることで、該伝達部材が第1の区間において付勢力を受けることなく移動してもよい。

[0014] さらに別の形態に係るアプリケータの付勢部材は円柱コイルばねであってもよい。

発明の効果

[0015] 本発明の一側面によれば、マイクロニードルの適用の際に、利用者に恐怖感を与えることなく活性成分を効率的に投与することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図1は、実施形態に係るアプリケータの上方からの斜視図である。

[図2]図2は、図1に示すアプリケータの下方からの斜視図である。

[図3]図3は、図2に示すピストンの斜視図である。

[図4]図4は、図1に示すキャップの斜視図である。

[図5]図5は、図2のV-V線断面図である。

[図6]図6は、図5に示す爪部が固定された状態を表す断面図である。

[図7]図7は、マイクロニードルアレイの斜視図である。

[図8]図8は、図1に示すアプリケータを使用する際に補助具を用いる場合を説明するための図である。

[図9]図9は、図1に示すアプリケータの使用方法を説明するための図である。

[図10]図10は、実施例における、ピストンの運動量とOVAの移行率との関係を示すグラフである。

[図11]図11は、実施例における、ピストンの運動エネルギー密度とOVAの移行率との関係を示すグラフである。

[図12]図12は、実施例における、ピストンの運動量とOVAの移行量との関係を示すグラフである。

[図13]図13(a)は変形例に係るアプリケータの斜視図であり、図13(b)は図13(a)のB-B線断面図である。

[図14]図14は、別の変形例に係るアプリケータの斜視図である。

[図15]図15は、図14のXV-XV線断面図である。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、添付図面を参照しながら本発明の実施形態を詳細に説明する。なお、図面の説明において同一又は同等の要素には同一の符号を付し、重複する説明を省略する。

[0018] まず、図1～6を用いて、実施形態に係るアプリケータ10の構造を説明する。図1はアプリケータ10の上方からの斜視図である。図2はアプリケータ10の下方からの斜視図である。図3はピストン20の斜視図である。図4はキャップ30の斜視図である。図5は図2のV-V線断面図であり、図6は、図5に示す爪部が固定された状態を表す断面図である。

[0019] アプリケータ10の筐体11は円筒形状である。なお、アプリケータ10については、持ちやすさや、皮膚への微小突起（マイクロニードル）の適用の容易性を考慮して、筐体の形状を変えたり筐体表面を加工したりしてもよい。例えば、断面形状が多角形である筒状の筐体を用いたり、外壁が全体として丸みを帯びていたり、筒状の筐体にくぼみ又は段差を設けたりしてもよい。また、滑りにくくするために、筐体の表面に細かな溝を形成したりコーティングを施したりしてもよい。

[0020] 筐体11の一端部付近には、皮膚に当てられたマイクロニードルアレイに衝撃を与えるためのピストン20が收容されている（図2参照）。一方、筐体11の他端部付近には、そのピストン20を作動させるためのキャップ30が收容されている（図1参照）。以下では、キャップ30が收容されている側をアプリケータ10あるいは筐体11の上側と定義し、ピストン20が收容されている側をアプリケータ10あるいは筐体11の下側と定義する。

筐体 1 1 の上端には環状部材 1 1 a がはめ込まれており、筐体 1 1 の下端部は、下方に向けて広がるテーパ状に形成されている。

[0021] ピストン 2 0 は、図 3 に示すように、マイクロニードルアレイと衝突する円盤状のピストン板 2 1 と、ピストン板 2 1 の上面の中心付近からその上面と直交する方向に伸びる複数のピストンロッド 2 2 とから成る伝達部材である。ピストン板 2 1 には、空気を逃がすための複数の空気孔 2 1 a が形成されており、これにより空気抵抗を少なくしたりピストン 2 0 を軽量化したりすることができる。各ピストンロッド 2 2 の先端には、ピストン板 2 1 の径方向外側に突き出た鉤状の爪部 2 2 a が形成されている。この爪部 2 2 a は、ピストンロッド 2 2 の先端に向けて細くなるテーパ状になっている。

[0022] キャップ 3 0 は、図 4 に示すように円盤状であり、その直径は筐体 1 1 の内径と略同じである。キャップ 3 0 の下面中央には円柱状の突出部 3 1 が設けられており、突出部 3 1 には凹部 3 2 が形成されている。凹部 3 2 の形状は、ピストンロッド 2 2 の爪部 2 2 a を受け入れ可能なようにすり鉢状になっている。

[0023] 図 5 に示すように、筐体 1 1 内部の上部付近には、当該内部を上側部分と下側部分とに仕切るための仕切壁 1 2 が設けられている。以下では、この仕切壁 1 2 を境にして上側の空間を上部空間 1 4 といい、下側の空間を下部空間 1 5 という。仕切壁 1 2 の中央には円形の貫通孔 1 3 が形成されており、内筒 1 6 が、貫通孔 1 3 の下からその途中まで挿入された状態で、該貫通孔 1 3 に取り付けられている。内筒 1 6 の内壁は下方に向けて広がるテーパ状に形成されており、ピストンロッド 2 2 の上下動を案内する役割を果たす。

[0024] 貫通孔 1 3 の上部はキャップ 3 0 の突出部 3 1 を案内する役割を果たし、当該上部の直径は突出部 3 1 の直径と同じである。貫通孔 1 3 の中央付近に位置する内筒 1 6 の上端は、ピストンロッド 2 2 の爪部 2 2 a と係合してピストン 2 0 を固定する役割を果たし、以下ではこの部分を爪受部 1 7 という。

- [0025] 下部空間15には、ピストン20と、このピストン20に付勢力を与える圧縮ばね（付勢部材あるいは弾性部材。以下では単に「ばね」という）40と、このばね40を下方から支える環状のばね台（支持台）50とが收容される。また、下部空間15の内壁には、ばね台50を上下方向に所定の範囲だけスライドさせるための複数のガイド60が設けられている。
- [0026] 各ガイド60は筐体11の下端から内筒16の下端の付近にかけて延びているが、ガイド60のおよそ下半分の領域（ガイド60の下部）は、残りの上半分における領域（ガイド60の上部）よりも太くなっている。一方、ばね台50の外周には、ガイド60の上部と噛み合うための切り欠き（図示せず）が形成されている。したがって、ばね台50はガイド60の上部においてのみ上下方向にスライド可能になっている。ばね40は、内筒16を囲むように下部空間15内に收容される。ばね40のその上端は仕切壁12の下面に取り付けられ、その下端はばね台50の上面に当たっている。本実施形態では、図5に示されるように、ばね40として円柱コイルばねを用いてもよい。
- [0027] ピストン20は、ばね40及びばね台50が下部空間15に收容された後に下部空間15に收容される。ここで、ピストン板21の直径は、ガイド60の下部で制限される筐体11の内径と略同じである。また、ピストン板21の直径はばね台50の内径よりも大きいので、ピストン板21は常にばね台50よりも下に位置することになる。
- [0028] ピストン20は、下部空間15内において、ばね40の付勢力に抗した状態で固定させることが可能である。アプリケーション10の初期状態にあるとき（図5参照）にばね40の付勢力に逆らってピストン板21を筐体11の外側から押すと、各ピストンロッド22の爪部22aが内筒16を抜けて、図6に示すように爪受部17に引っ掛かる。これによりピストン20がばね40の付勢力に抗した状態で固定される。
- [0029] 一方、キャップ30は、突出部31が仕切壁12と対向するかたちで、上部空間14内に收容される。キャップ30の全体がこのように收容されると

、その端部に環状部材 11a が取り付けられ、これにより、キャップ 30 の筐体 11 外への飛び出しが防止される。

[0030] 上部空間 14 内でキャップ 30 の位置を固定させることはしないので、キャップ 30 は上部空間 14 内において筐体 11 の延び方向（上下方向）に沿って自由に移動できる。したがって、ばね 40 の付勢力に抗した状態で固定されているピストン 20 の上方にキャップ 30 が位置するようにアプリケーション 10 を傾けた場合には、図 6 に示すように、キャップ 30 の突出部 31 はピストン 20 の爪部 22a に接触する。すなわち、キャップ 30 は、ピストン 20 が爪部 22a により固定されているときに突出部 31 がその爪部 22a に接触可能なように、上部空間 14 内において筐体 11 の延び方向に沿って移動自在に設けられる。

[0031] ばね 40 の付勢力により作動するピストン 20 のエネルギーに関するパラメータとして、横弾性係数、線径、巻き数、平均コイル径、ばね 40 を自然長からどれくらい縮めるかを示す距離、ピストンの速度、ばねの質量、及びピストンの質量が挙げられる。

[0032] 横弾性係数はばねの材料によって定まり、ステンレスであれば 68500 N/mm^2 、ピアノ線（鉄）であれば 78500 N/mm^2 である。他のパラメータの想定値は次の通りである。すなわち、線径は $0.1 \sim 5 \text{ mm}$ 、巻き数は $1 \sim 20$ 、平均コイル径は $1 \sim 30 \text{ mm}$ 、距離は $1 \sim 100 \text{ mm}$ 、速度は $0.1 \sim 50 \text{ m/s}$ 、ばねの質量は $0.1 \sim 5 \text{ g}$ 、ピストンの質量は $0.1 \sim 20 \text{ g}$ である。本実施形態では、ピストンの質量は 1.5 g 以下でもよい。

[0033] 上記のパラメータを用いて、ばね及びピストンに関する理論式は次のように定義される。式（1）はばね定数、ばねの形状、及び材料の関係を示し、式（2）はばねの質量と寸法との関係を示す。また、式（3）はばねエネルギーと運動エネルギーとの関係を示し、式（4）はピストンの速度、エネルギー、及び質量の関係を示す。下記式において、 G は横弾性係数（ N/m^2 ）、 d は線径（ m ）、 n は巻き数、 D は平均コイル径（ m ）、 k はばね定数（

N/m ）、 x は距離（ m ）、 v は速度（ m/s ）、 l は伸長時のばねの長さ（ m ）、 ρ は密度（ kg/m^3 ）、 m はばねの質量（ kg ）、 M はピストンの質量（ kg ）である。なお、本明細書においては、上記運動エネルギーは、微小突起（マイクロニードル）が皮膚に穿刺される時のエネルギー（穿刺エネルギー）と同じエネルギーであるとみなす。

[数1]

$$k = \frac{Gd^4}{8nD^3} \quad \dots(1)$$

[数2]

$$m = \frac{\rho \pi d^2}{4} \quad \dots(2)$$

[数3]

$$E = \frac{1}{2}kx^2 = \frac{1}{2}Mv^2 \quad \dots(3)$$

[数4]

$$v = \sqrt{\frac{2E}{M}} \quad \dots(4)$$

[0034] アプリケータ10の寸法は、マイクロニードルアレイの寸法に応じて次のように決めることができる。もっとも、寸法の決め方は下記に限定されるものではない。

[0035] 筐体11の下側開口部の形状をマイクロニードルアレイの形状に合わせ、当該開口部の最小内径をマイクロニードルアレイの外径に合わせれば、アプリケータ10の寸法をマイクロニードルアレイの寸法に応じて小型化することができる。また、このように下側開口部を成型すれば、アプリケータ10をマイクロニードルアレイ上に位置決めする際に、マイクロニードルアレイに対してアプリケータ10が径方向（幅方向）にずれないので、マイクロニードルアレイと平行な位置関係を維持したままピストン20をマイクロニードルアレイに当てることができる。これにより、穿刺を確実に行うことがで

きる（穿刺の再現性が高まる）。

- [0036] アプリケータの材料も限定されないが、ばね40の付勢力を維持できる強度を持つ材料が望ましい。例えば次のような材料を用いることができる。まず、筐体11やキャップ30の材料として、ABS樹脂やポリスチレン、ポリプロピレン、ポリアセタール（POM）などの合成又は天然の樹脂素材等の他、シリコン、二酸化ケイ素、セラミック、金属（ステンレス、チタン、ニッケル、モリブデン、クロム、コバルト等）を用いてもよい。また、ピストン20は、マイクロニードルアレイと同じ材料を用いて作製してもよい。
- [0037] ピストン板21と同様に、筐体11及びキャップ30にも空気孔を設けてもよい。これにより、キャップ30の空気抵抗を少なくしたり、アプリケータ10を軽くしたりすることができる。
- [0038] 次に、図7を用いて、アプリケータ10と共に用いられるマイクロニードルアレイ90の構造を説明する。図7はマイクロニードルアレイ90の斜視図である。
- [0039] マイクロニードルアレイ90は基板91と、その基板91上に二次元状に配置された複数の微小突起（針、すなわちマイクロニードル）92とを備えている。
- [0040] 基板91は、微小突起92を支持するための土台である。図7では矩形の基板91を示しているが、基板91の形状はこれに限定されず、例えば円形であってもよい。微小突起92は、基板91の表面上において千鳥状（互い違い）に略等間隔に配列されている。基板91に複数の貫通孔を設け、当該貫通孔を通じて基板91の背面から生理活性成分を投与するようにしてもよい。基板91の面積は $0.5\text{ cm}^2\sim 10\text{ cm}^2$ であってもよいし、 $1\text{ cm}^2\sim 5\text{ cm}^2$ であってもよいし、 $1\text{ cm}^2\sim 3\text{ cm}^2$ であってもよい。この基板91を数個つなげることで所望の大きさの基板を構成するようにしてもよい。
- [0041] 微小突起92は、基板91と接続する底部から先端部に向けて細くなるテーパ状の構造物である。微小突起の先端は尖っていてもよいし、尖ってなくてもよい。図7では円錐状の微小突起92が示されているが、四角錐など

の多角錐状の微小突起を用いてもよい。微小突起92の高さ（長さ）は20～400 μm であってもよいし、50～300 μm であってもよい。

[0042] 微小突起92は、一つの列において1mm当たり1～10本取り付けられる。また、列同士の間隔は、一列内の隣接する微小突起92の間隔と実質的に等しい。したがって、微小突起92の密度（針密度）は100～10000本/cm²である。針密度の下限は200本/cm²でもよいし、300本/cm²でもよいし、400本/cm²でもよいし、500本/cm²でもよい。針密度の上限は5000本/cm²でもよいし、2000本/cm²でもよいし、850本/cm²でもよい。

[0043] 基板91および/または微小突起92上には、活性成分によるコーティングが施される。コーティングは、活性成分を含むコーティング液が微小突起92および/または基板91の一部又は全面に固着化されたものである。ここで、「固着化された」とは、コーティング液が対象物にほぼ一様に付着している状態を保つことをいう。コーティングは微小突起92の頂点を含む所定の範囲に施される。この範囲は微小突起92の高さによって変動するが、0～500 μm でもよいし、10～500 μm でもよいし、30～300 μm でもよい。コーティングの厚さは50 μm 未満でもよいし、25 μm 未満でもよいし、1～10 μm でもよい。コーティングの厚さは、乾燥後に微小突起92の表面にわたって測定される平均の厚さである。コーティングの厚さは、コーティング担体の複数の被膜を適用することにより増大させること、すなわち、コーティング担体固着後にコーティング工程をくり返すことで増大させることができる。

[0044] 次に、図8、9をさらに用いてアプリケーション10の使用方法を説明する。図8は、アプリケーション10を使用する際に補助具Hを用いる場合を説明するための図である。図9はアプリケーション10の使用方法を説明するための図である。

[0045] アプリケーション10の初期状態は図5に示す通りである。まず、初期状態にあるピストン20を指でアプリケーション10の内側に向けて押し、ピストン2

0をばね40の付勢力に抗した状態で固定させる。なお、ピストン20は手で押し上げてよいし、図8に示すように、補助具Hを用いてピストン20を押し上げてよい。なお、この補助具Hの形状は図8の例に限定されるものではない。ピストン20が固定されたアプリケータ10は図6に示す状態となる。内筒16の内壁は、上端（爪受部17）に向けて細くなるテーパ状に形成されているので、利用者は少ない力で爪部22aを爪受部17に係合させて簡単にピストン20を固定させることができる。また、利用者は「カチッ」という音で固定の完了を知ることができる。内筒16のテーパ形状の傾きを調整することで、ピストン20を固定する際の力の入れ具合を強くさせたり弱くさせたりすることができる。

[0046] 続いて、図9に示すように、そのアプリケータ10を、皮膚Sに当てたマイクロニードルアレイ90上に位置決めして保持し、キャップ30を指でアプリケータ10の内側に向けて押す（矢印Aの方向に押す）。なお、アプリケータ10を位置決めする前に、図9に示すようにマイクロニードルアレイ90をカバー剤Cにより皮膚に貼り付けていてもよい。

[0047] キャップ30を押すと、その下面に設けられた突出部31が各ピストンロッド22の爪部22aを貫通孔13の中心に向けて押し出すので、爪部22aの爪受部17に対する係合が外れる。その結果、ピストン20の固定状態が解除され、ピストン20がばね40の付勢力によりアプリケータ10の外側に向かって移動する。ばね台50はガイド60の上部でしかスライドしないので、ピストン20は、ガイド60の上部に沿った区間（第2の区間）でのみ、ばね台50を介してばね40の付勢力を受けながら移動する（ピストン20は第2の区間においてばね台50に押される）。そして、ばね台50が第2の区間の下端で止まった後は、ピストン20はガイド60の下部に沿った区間（第1の区間）においてばね40の付勢力を受けることなく移動する。そして、ピストン20はアプリケータ10の下端においてマイクロニードルアレイ90に衝突する（図9参照）。

[0048] このように、突出部31は、ばね40の付勢力に抗した状態で固定された

ピストン 20 を解放するための解放機構であるといえる。突出部 31 にはすり鉢状の凹部 32 が形成されているので、すり鉢形状に沿って爪部 22a が引き込まれ、一定の力がキャップ 30 に付与されたときのみピストン 20 (アプリケータ 10) が作動する。したがって、誰が投与しても一定の衝撃力を与えるため、穿刺を確実に行うことができる (穿刺の再現性が高まる)。

[0049] 凹部 32 の形状と爪部 22a の形状とを変えることで、ピストン 20 を解放するために必要な力を調整することができる。例えば、爪部 22a のテーパ形状の傾きを急にし、それに対応して凹部 32 のすり鉢形状の傾きを調節すれば、小さい力でピストン 20 を固定状態から解放することができる。

[0050] 上記の衝突により、ばね 40 の付勢力がピストン 20 を介してマイクロニードルアレイ 90 に伝わり、微小突起 92 が皮膚を穿孔する。そして、マイクロニードルアレイ 90 に塗布されていた活性成分がその微小突起 92 を介して体内に投与される。

[0051] このようにアプリケータ 10 を使用した後にピストン 20 をアプリケータ 10 の内側に向けて押せば、ピストン 20 をばね 40 の付勢力に抗した状態で再び固定させることができる。したがって、アプリケータ 10 は何度でも使用することができる。

[0052] 以上説明したように、本実施形態によれば、穿刺に必要な付勢力をマイクロニードルアレイ 90 に伝えるピストン 20 が非常に軽いので、利用者がアプリケータ 10 の作動時に感じる衝撃は小さい。したがって、当該利用者はアプリケータ 10 を用いた投与を安心して受けることができる。一方で、ピストン 20 の運動量と微小突起 92 の針密度とを適切に設定することで、利用者に恐怖感を与えないようにピストン 20 を軽くした場合でも、活性成分を効率的に投与することができる。

実施例

[0053] 以下、実施例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はそれらに何ら限定されるものではない。下記の実施例では、ピストンの質量及び運動

量と、微小突起（マイクロニードル）の針密度とについていくつかの例が示されている。

[0054] 上記実施形態に記載のアプリケータ及びマイクロニードルアレイを用いて穿刺性能を評価した。アプリケータが備えるばねは、伸びた状態において20mm程度（伸びた状態のばねの高さを「自由高さ」ともいう。）となり、縮んだ状態において10mm程度となる円柱コイルばねであった。穿刺性能は、マイクロニードルアレイを用いてヒト皮膚（*in vitro*）に対してオバアルブミン（Ovalbumin:OVA）を投与し、ヒト皮膚へのOVAの移行量を求めることで評価した。ここで、移行量とは、微小突起に固着されたOVAのうち皮膚に投与された分の量である。

[0055] 質量が互いに異なる4種類のピストンを用意し、その質量の内訳は、0.9802g、1.1906g、1.6509g、2.8603gであった。また、各ピストンについて様々な運動量Pを得るために、ばね定数が互いに異なる複数種類のばねを用意した。ここで、ピストンの運動量P(Ns)は、mをピストンの質量(kg)、vをピストンの速度(m/s)として、 $P = mv$ で示される。このピストンの運動量Pは、微小突起（マイクロニードル）がヒト皮膚に衝突する際の穿刺エネルギーの指標となる。

[0056] 一方、マイクロニードルアレイについては、ポリ乳酸製のものを3種類（アレイA、B、C）用意した。いずれのマイクロニードルアレイにおいても、各微小突起の高さは500 μ mであり、その先端の平坦部の面積は64～144 μ m²であった。また、いずれのマイクロニードルアレイにおいても、各微小突起にOVAを塗布した際のコーティング範囲は、当該微小突起の頂点を含む約180 μ mの範囲であった。3種類のマイクロニードルアレイの間で異なるのは、微小突起の本数、基板の面積、針密度、及びOVAの初期含量（総量）であり、具体的な値は表1の通りである。

[表1]

	アレイA	アレイB	アレイC
微小突起の本数	640	640	1336
基板の面積 (cm ²)	1.13	2.26	2.26
針密度 (本/cm ²)	566	283	591
初期含量 (μg)	51	44	96

- [0057] 微小突起にOVAがコーティングされた状態のマイクロニードルアレイをヒト皮膚上に静置し、当該マイクロニードルアレイに対してアプリケータを位置決めした後、アプリケータを作動させてピストン板をマイクロニードルアレイに衝突させることで、OVAをヒト皮膚に投与した。OVAの投与後にヒト皮膚から剥離したマイクロニードルアレイをリン酸緩衝生理食塩水（PBS）に浸すことでOVAを抽出し、抽出したOVAの量を初期の塗布量から差し引くことにより移行量及び移行率を求めた。また、作動したピストンの速度をキーエンス社製のLK-H150というレーザ変位計で計測した。このような実験をピストン、ばね、及びマイクロニードルアレイの様々な組合せに対して行うことで、図10、11に示す結果が得られた。
- [0058] 図10のグラフは、基板面積が1.13cm²で微小突起が640本であるマイクロニードルアレイ（すなわちアレイA）において、ピストン及びばねの組合せを様々に変えながら求めたOVAの移行率を、ピストンの運動量との関係で示している。このグラフにおいて破線で囲まれた領域Pが、移行率が良好な領域である。この領域Pは、ピストン質量が1.5g以下であり、且つピストンの運動量が0.0083(Ns)以上0.015(Ns)である場合にほぼ対応している。
- [0059] 図11のグラフは、基板面積が1.13cm²で微小突起が640本であるマイクロニードルアレイ（すなわちアレイA）において、ピストン及びばねの組合せを様々に変えながら求めたOVAの移行率を、運動エネルギー密度との関係で示している。すなわち、図11のグラフは、図10の横軸を運動エネルギー密度に変えたものである。移行率と運動エネルギー密度とは一対一に対応する（比例関係を示しほぼ同一直線上にデータがプロットされる）

と予測されたが、図11に示されるように、同じ運動エネルギー密度であってもピストン質量及び速度によって移行率が異なることが見出された。具体的には、重いピストンが低速でマイクロニードルアレイに衝突する場合よりも、軽いピストンが高速でマイクロニードルアレイに衝突する場合の方が、高い移行率が得られることが見出された。

[0060] 図12のグラフは、質量が1.1906gであるピストンに対して、マイクロニードルアレイ及びばねを変えながら求めたOVAの移行量を示している。このグラフから、針密度が500本/cm²以上である場合（アレイA, Cを用いた場合）に移行量が良好であることがわかった。また、針密度が500本/cm²以上である場合に、移行量がピストンの運動量に比例することを確認できた。

[0061] 以上、本発明をその実施形態に基づいて詳細に説明した。しかし、本発明は上記実施形態に限定されるものではない。本発明は、その要旨を逸脱しない範囲で様々な変形が可能である。

[0062] 上記実施形態ではピストン20が移動区間の一部においてばね40の付勢力を受けることなくマイクロニードルアレイへと移動したが、ピストンは移動区間の全体において（すなわち、作動の間ずっと）付勢力を受け続けてもよい。例えば、図13に示すように、ピストン板121の上面にばね（付勢部材）140の下端が当たるアプリケータ100にも本発明を適用できる。この場合には、上記のアプリケータ10と同様にキャップ130が押されることでピストン（伝達部材）120が作動すると、ピストン120はアプリケータ100の下端に至るまでばね140に押され続ける。

[0063] また、図14, 15に示すアプリケータ200に本発明を適用してもよい。アプリケータ200は本体211及びキャップ230を備えており、本体211は、マイクロニードルアレイにばね240の付勢力を伝えるピストン220を收容している。ピストン220は、ばね240により作動する棒状部材222と、その棒状部材222の下端部に設けられた伝達板（伝達部材）221とから成る。ただし、伝達板221は棒状部材222に固定されて

いるのではなく、棒状部材 2 2 2 の軸方向の遊びを持たせた状態で当該棒状部材 2 2 2 に引っ掛かっている。したがって、ばね（付勢部材） 2 4 0 によりピストン 2 2 0 が作動すると、最初は棒状部材 2 2 2 及び伝達板 2 2 1 が一体となって下方に移動するが、その後、棒状部材 2 2 2 の下端はアプリケーション 2 0 0 の下端よりも上の部分で止まる一方で、伝達板 2 2 1 はアプリケーション 2 0 0 の下端まで落下し続け、ばね 2 4 0 の付勢力をマイクロニードルアレイに伝える。なお、このアプリケーション 2 0 0 の詳細については、本出願人が先に出願した特願 2 0 1 1 - 1 6 4 7 2 3 号の明細書を参照されたい。

[0064] 上記実施形態では付勢部材としてばねを用いたが、付勢部材はこれに限定されない。例えば、圧縮ガスの噴射によりピストンをマイクロニードルアレイに衝突させる機構を付勢部材として採用してもよい。

[0065] 上記実施形態では、マイクロニードルアレイ 9 0 がアプリケーション 1 0 と別体であったが、マイクロニードルアレイ 9 0 がアプリケーション 1 0 と一体化されていてもよい。具体的には、マイクロニードルアレイ 9 0 が、ピストン板 2 1 の表面（ピストンロッド 2 2 とは反対側の面）と一体化されていてもよい。マイクロニードルアレイ 9 0 とピストン板 2 1 とが一体であるとは、マイクロニードルアレイ 9 0 がピストン板 2 1 に接着剤等によって接着されている場合や、マイクロニードルアレイ 9 0 が爪部材等によってピストン板 2 1 に機械的に嵌合されている場合や、ピストン板 2 1 に微小突起（マイクロニードル）が一体成形等により直接形成されている場合などが含まれる。

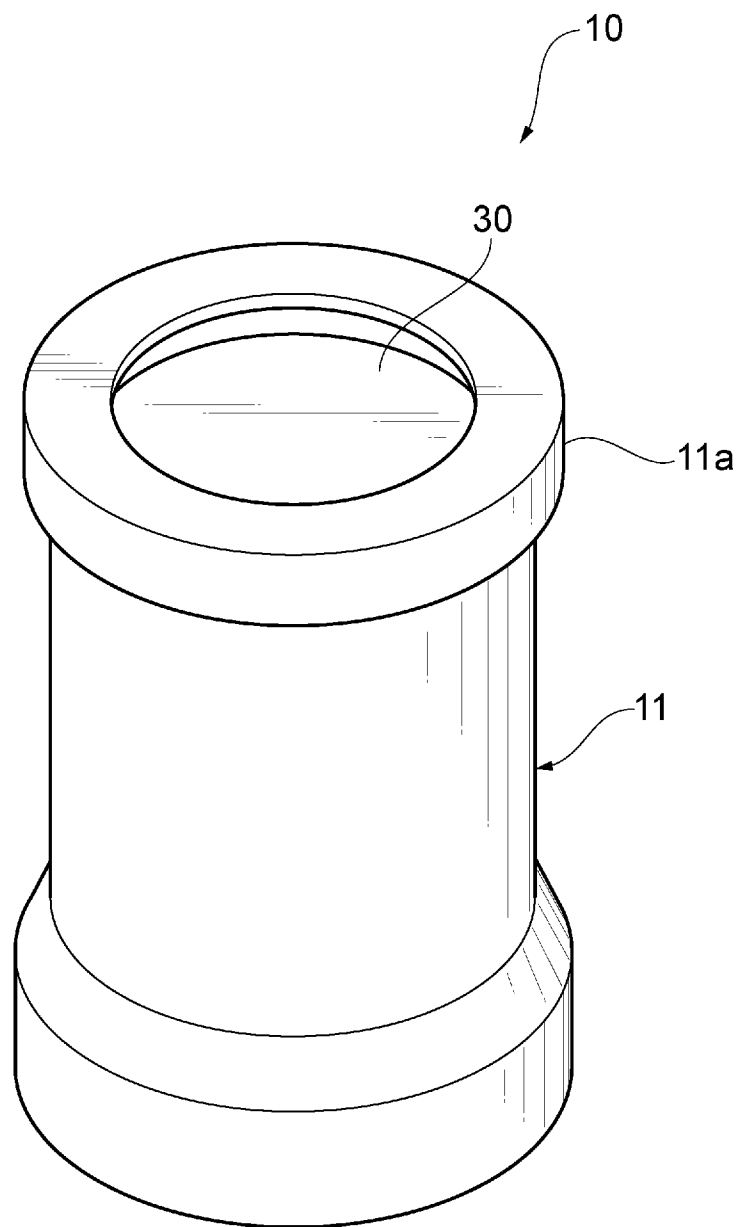
符号の説明

[0066] 1 0…アプリケーション、1 1…筐体、2 0…ピストン、3 0…キャップ、4 0…ばね、9 0…マイクロニードルアレイ、9 2…微小突起（マイクロニードル）、1 0 0…アプリケーション、1 2 0…ピストン、1 3 0…キャップ、1 4 0…ばね、2 0 0…アプリケーション、2 2 0…ピストン、2 3 0…キャップ、2 4 0…ばね。

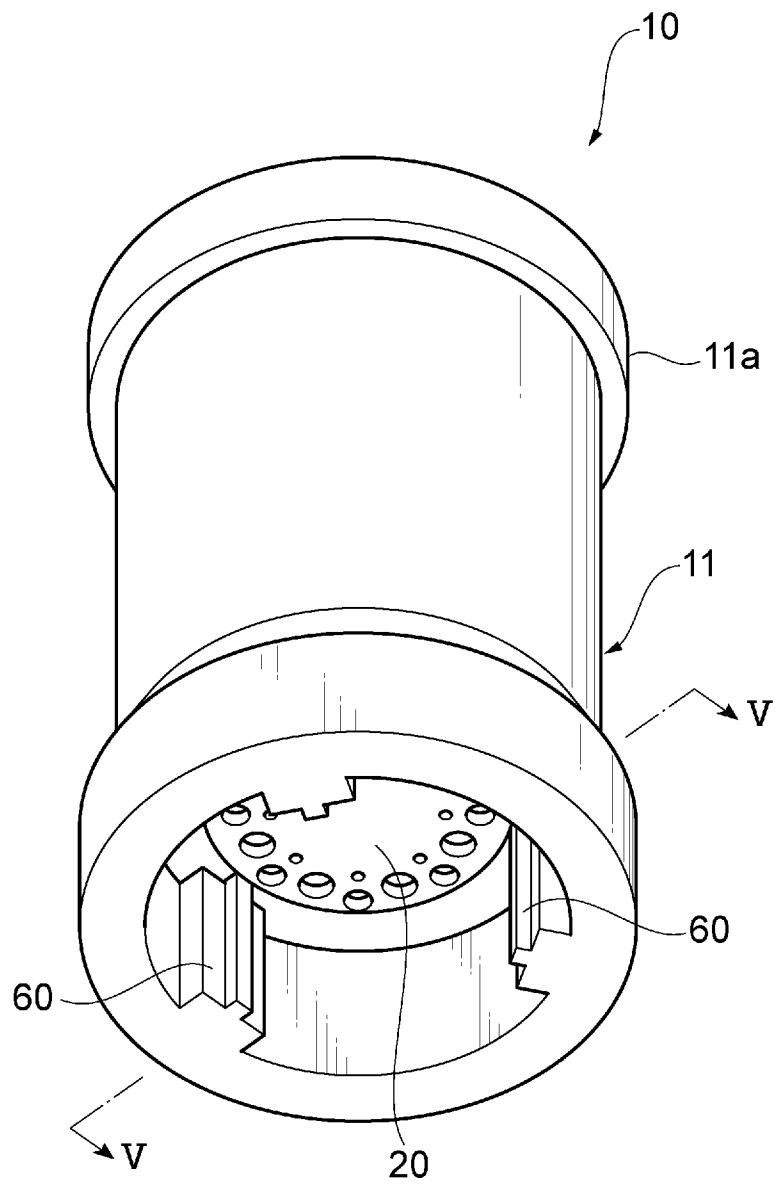
請求の範囲

- [請求項1] 皮膚にマイクロニードルを適用させるためのアプリケーションタであって、
- 針密度が500本/cm²以上である前記マイクロニードルを有するマイクロニードルアレイに付勢部材の付勢力を伝える伝達部材を備え、
- 前記伝達部材の質量が1.5g以下であり、
- 前記付勢部材の付勢力により作動した前記伝達部材の運動量が0.0083(Ns)以上0.015(Ns)以下である、アプリケーションタ。
- [請求項2] 前記マイクロニードルに塗布された活性成分の前記皮膚への移行量が前記伝達部材の運動量に比例する、請求項1に記載のアプリケーションタ。
- [請求項3] 前記付勢部材が弾性部材であり、
- 前記皮膚に向かって移動する前記伝達部材の移動区間の一部である第1の区間において、該伝達部材が前記弾性部材の付勢力を受けることなく移動する、請求項1又は2に記載のアプリケーションタ。
- [請求項4] 前記弾性部材を支持するとともに、前記第1の区間とは異なる第2の区間において前記付勢力を前記伝達部材に伝える支持台をさらに備え、
- 前記付勢力により前記伝達部材を押していた前記支持台が前記第2の区間の一端において止まることで、該伝達部材が前記第1の区間において前記付勢力を受けることなく移動する、請求項3に記載のアプリケーションタ。
- [請求項5] 前記付勢部材は円柱コイルばねである、請求項1～4のいずれか一項に記載のアプリケーションタ。

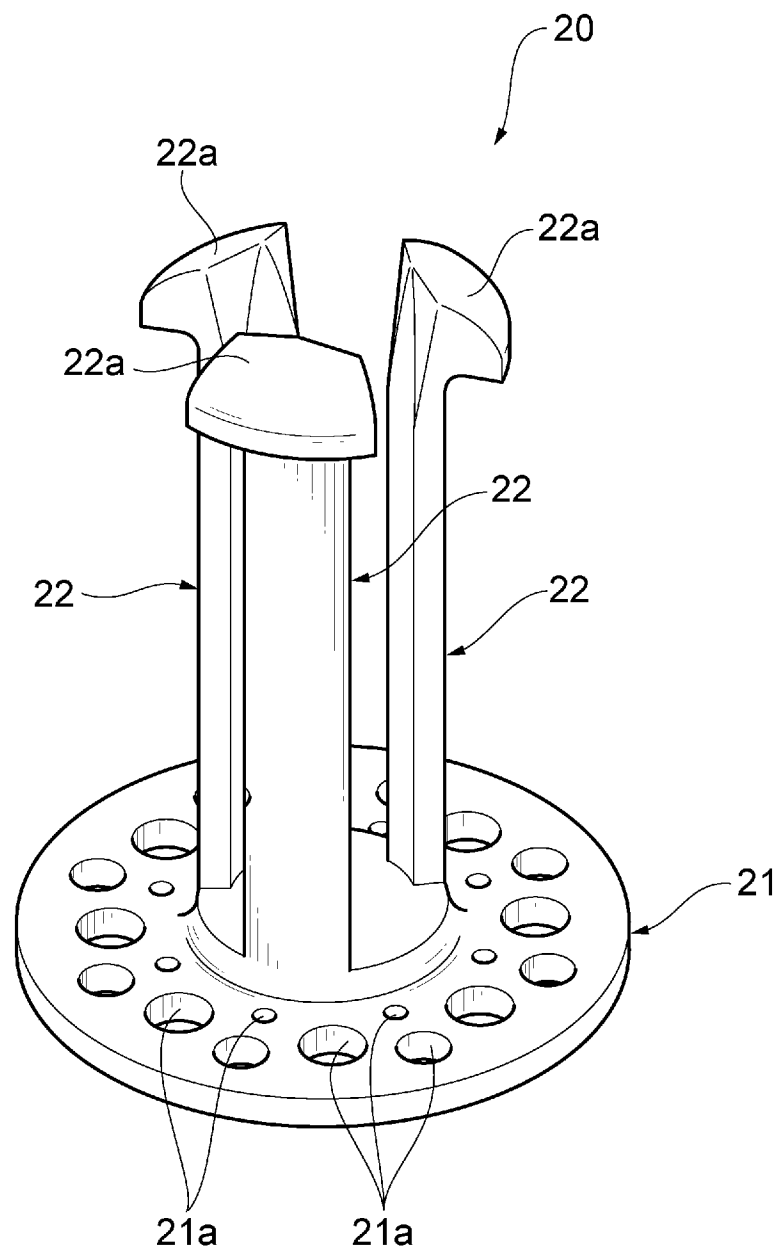
[図1]



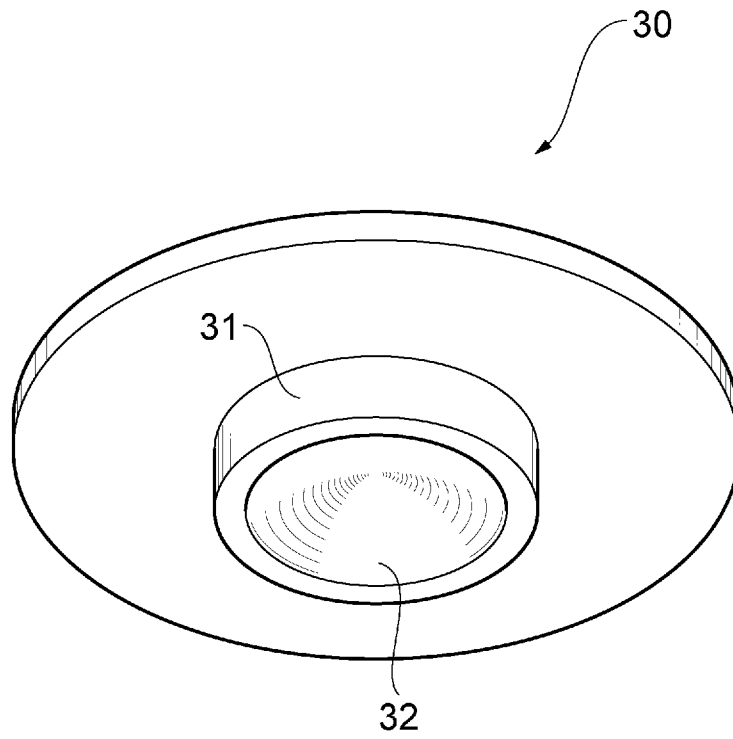
[図2]



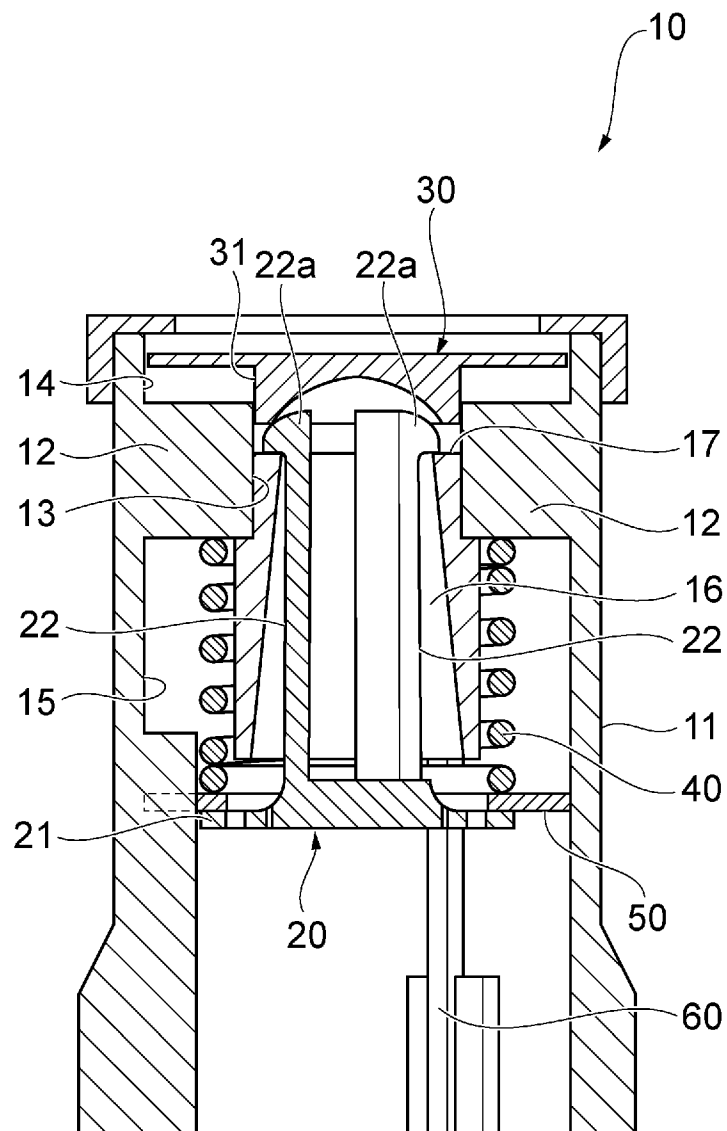
[図3]



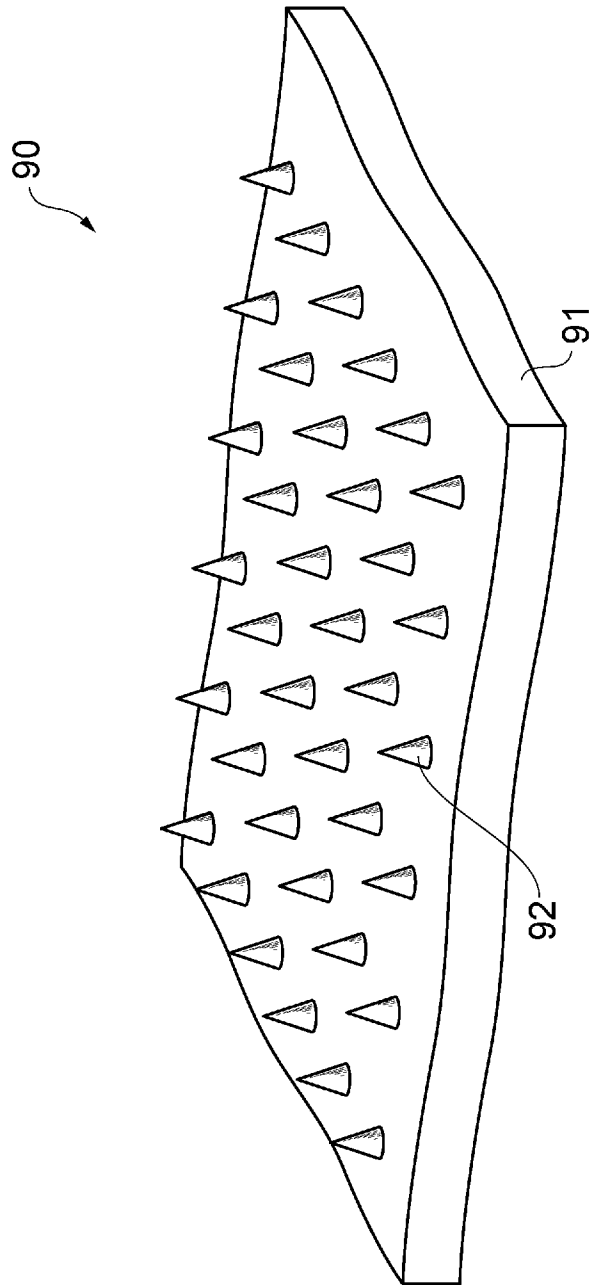
[図4]



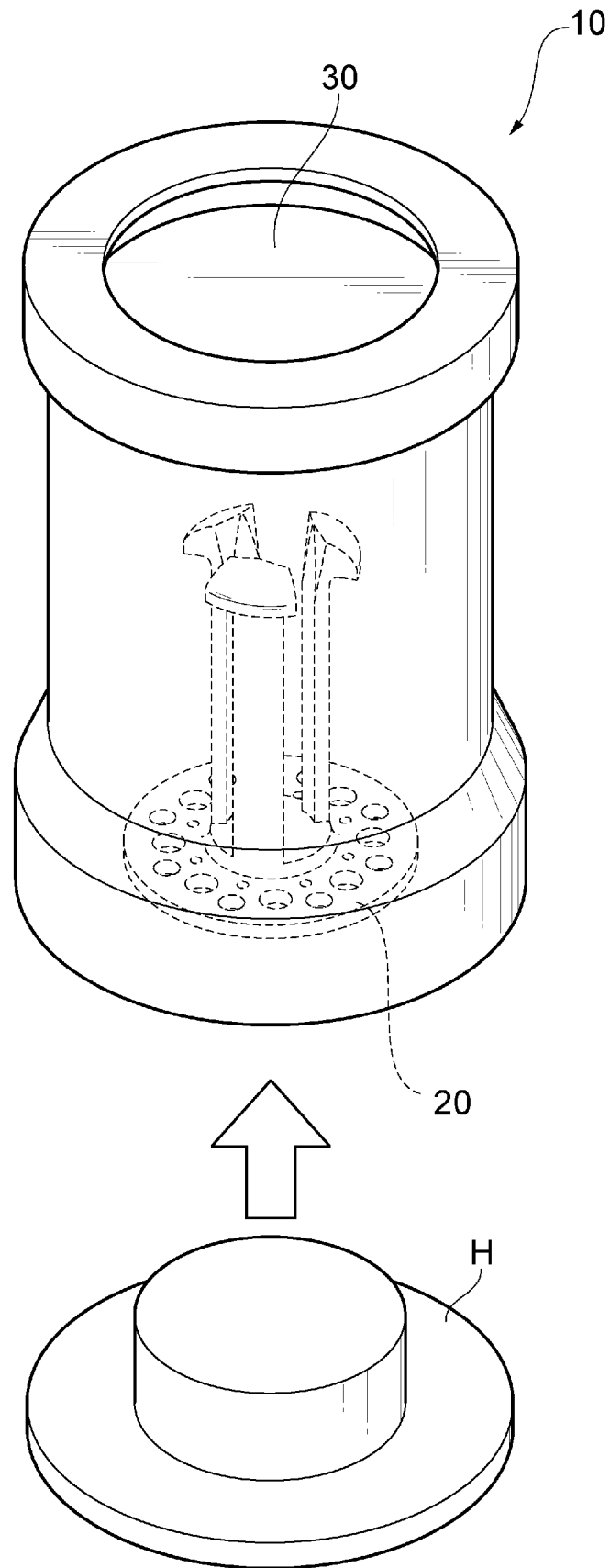
[図6]



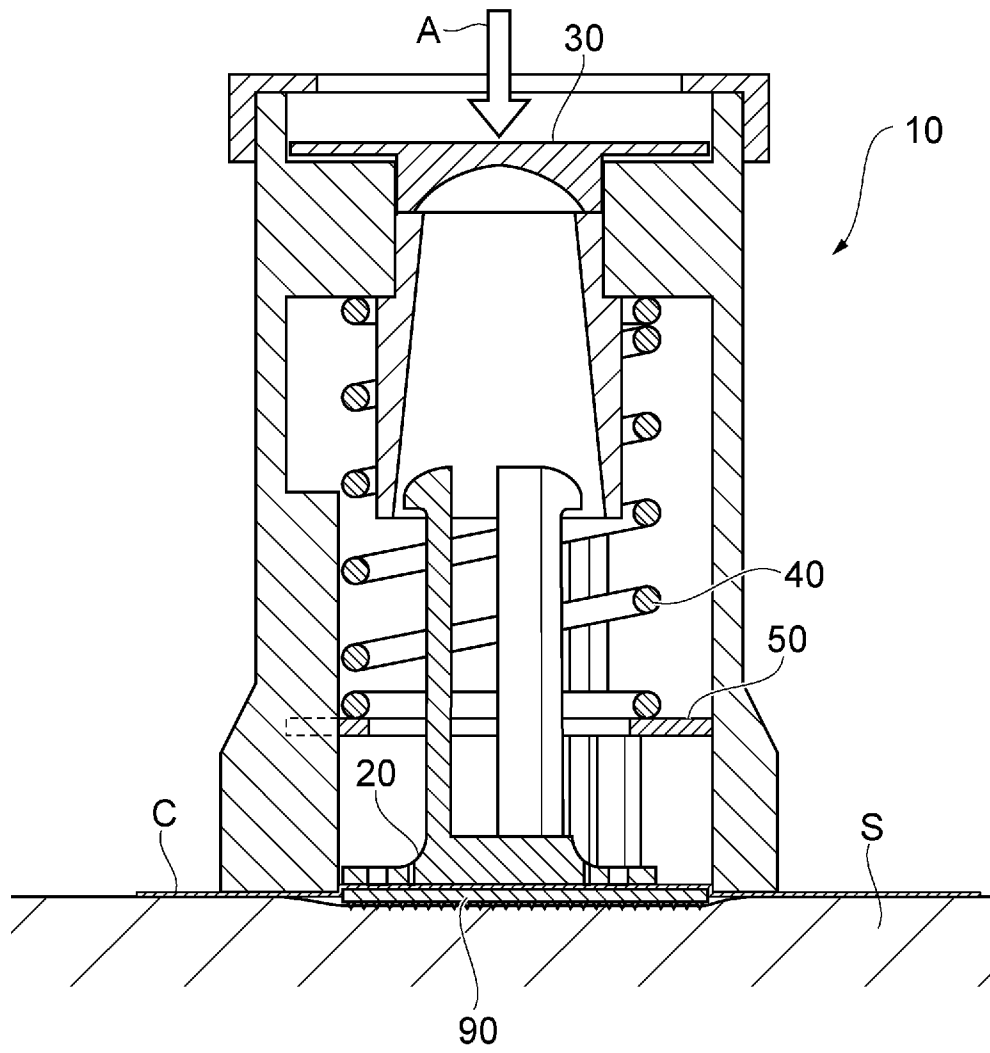
[図7]



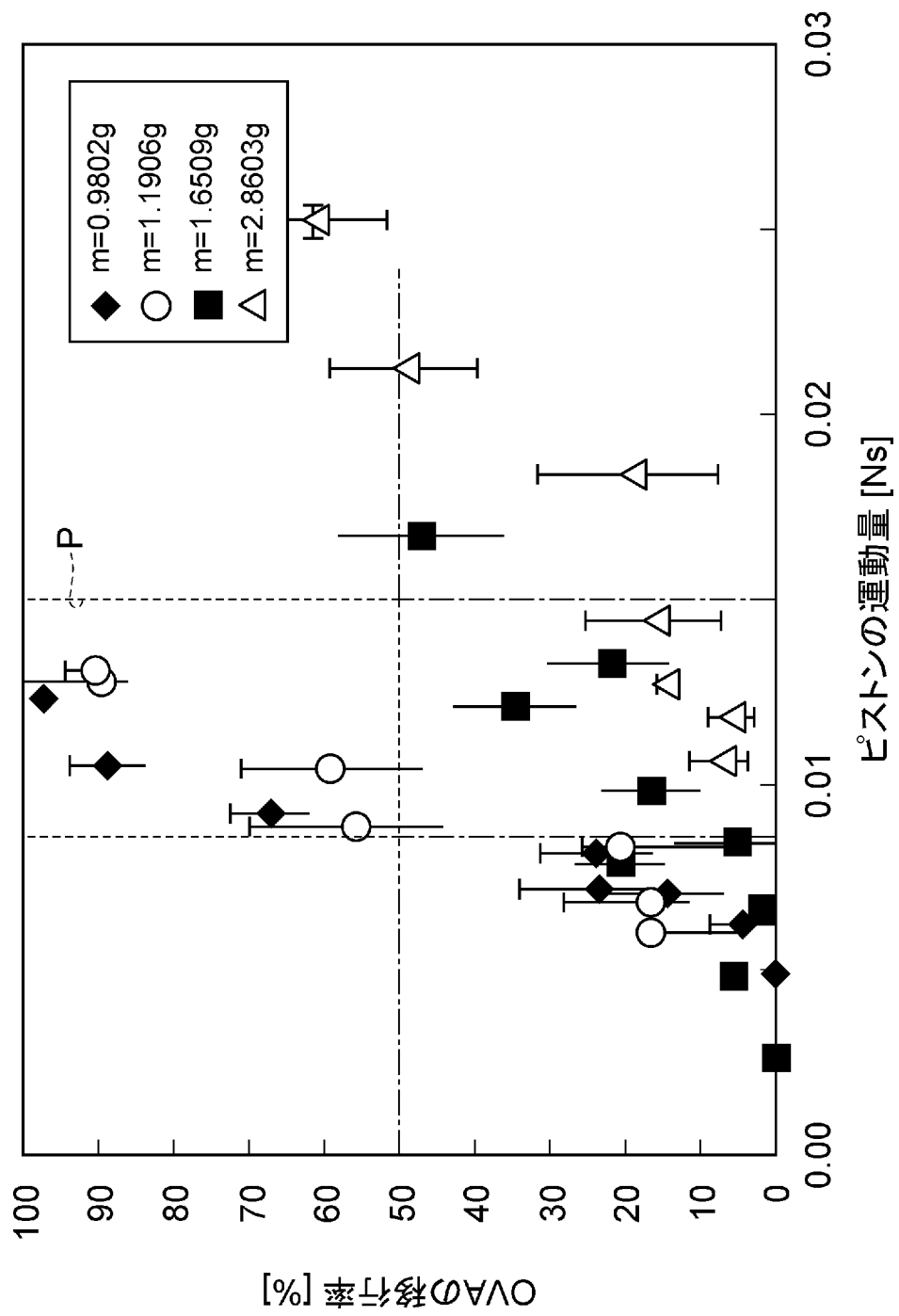
[図8]



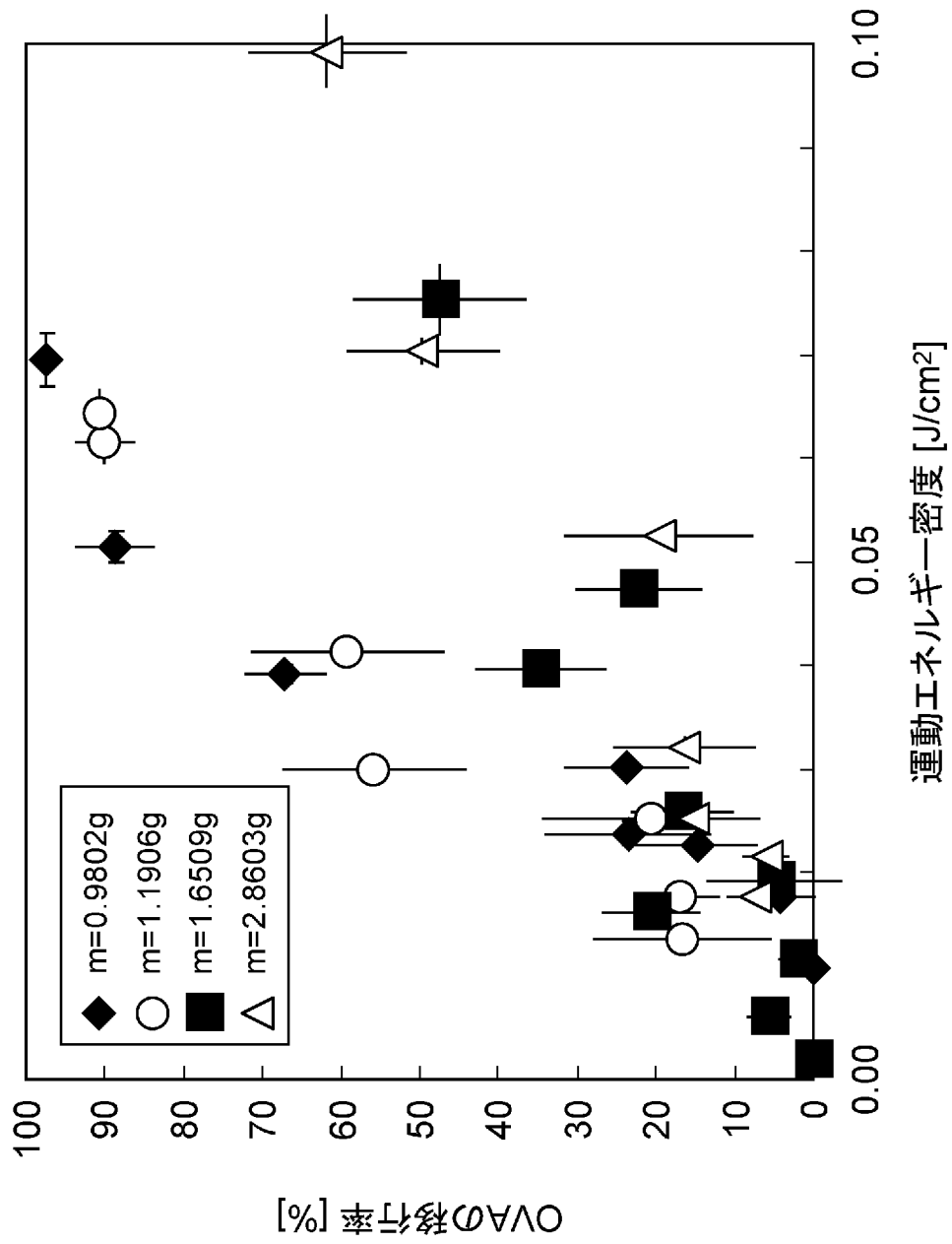
[図9]



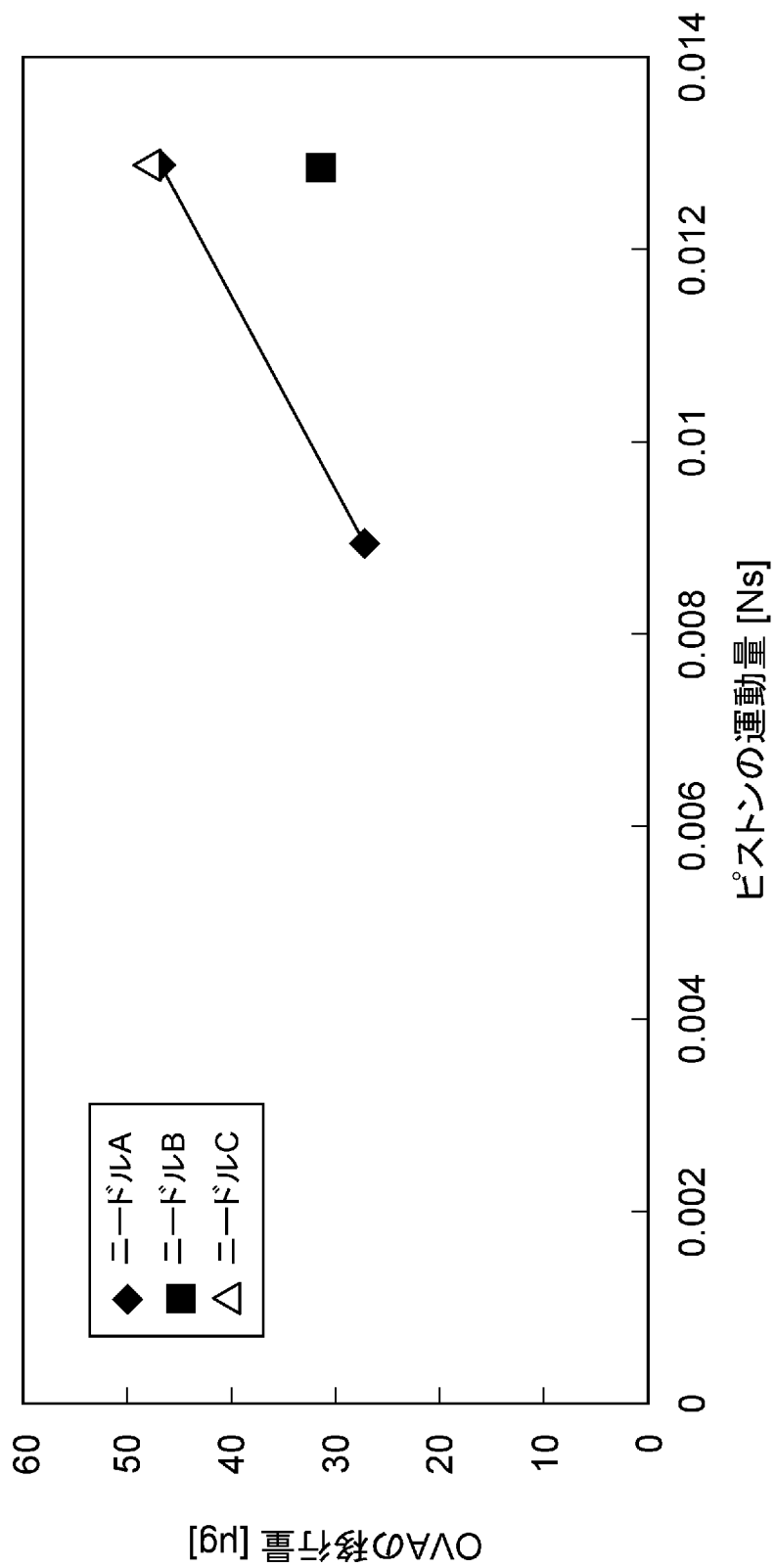
[図10]



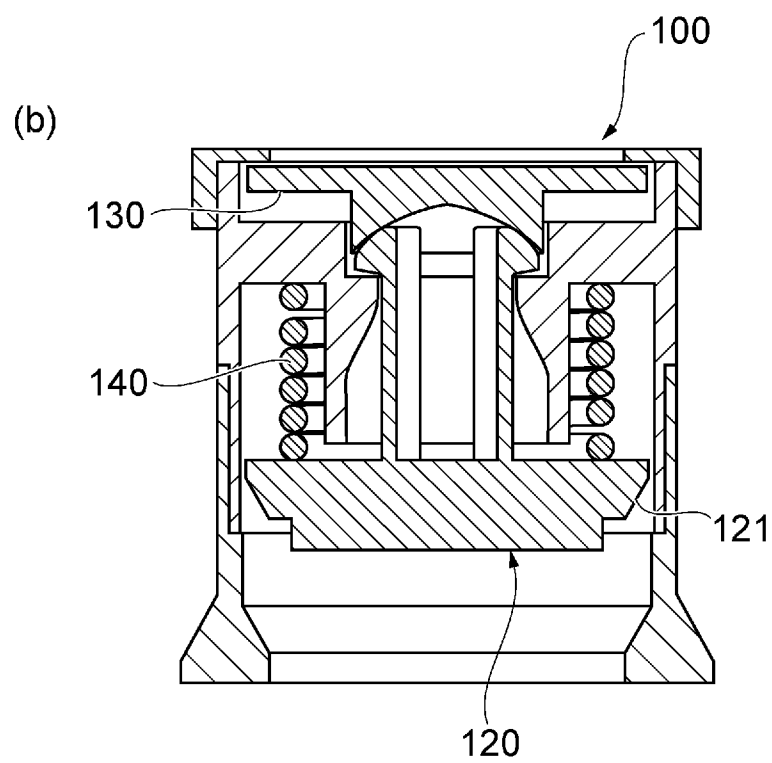
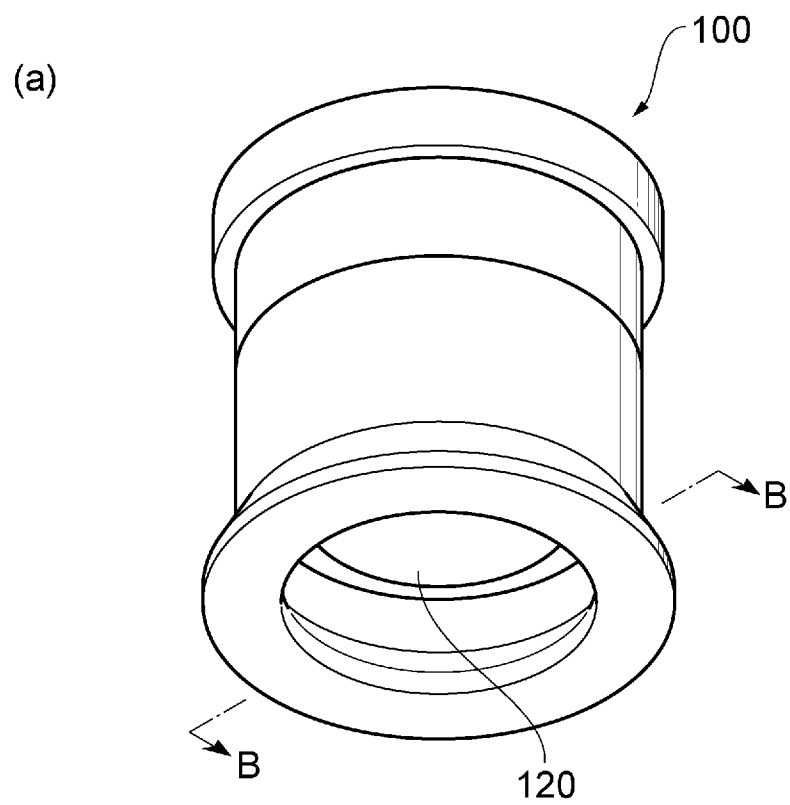
[図11]



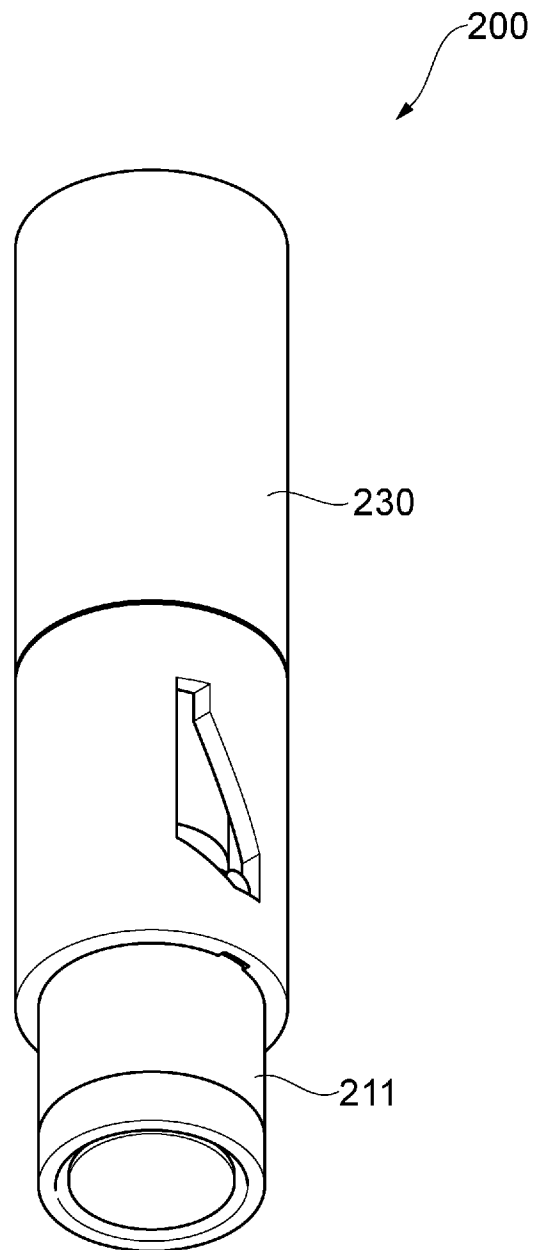
[図12]



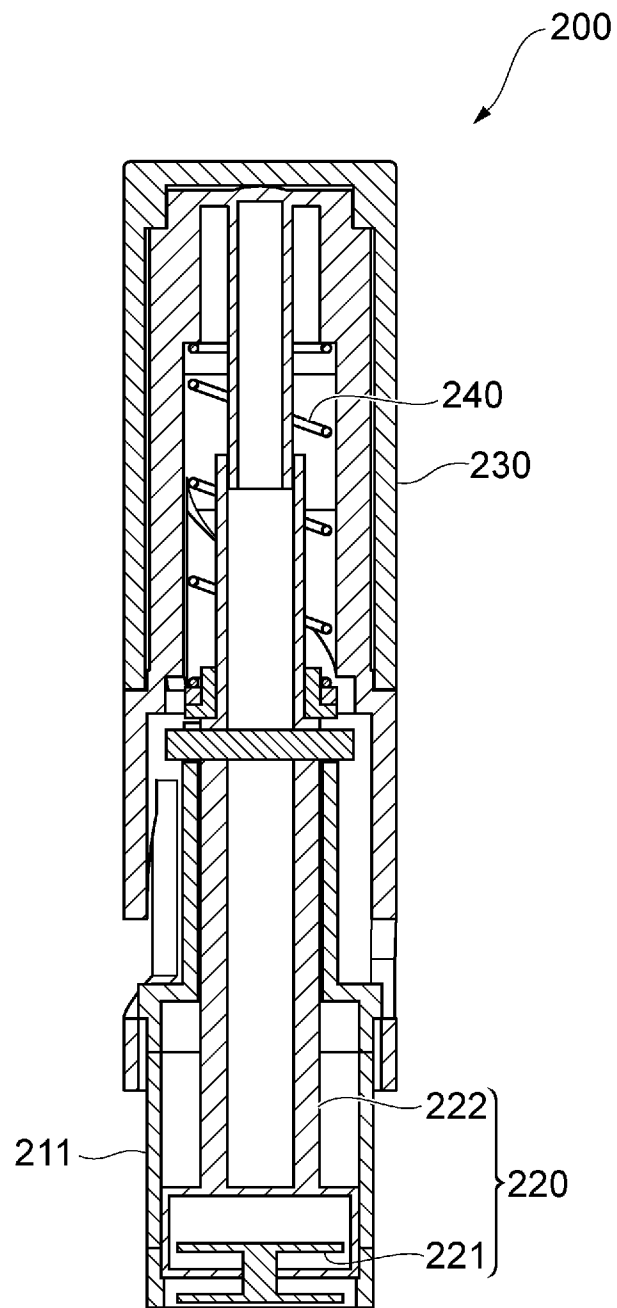
[図13]



[図14]



[図15]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/075534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M37/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M37/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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.
P, X	WO 2012/046816 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 12 April 2012 (12.04.2012), paragraphs [0036] to [0038], [0069] to [0073] (Family: none)	1-5
X A	JP 2004-510535 A (Alza Corp.), 08 April 2004 (08.04.2004), paragraphs [0015] to [0030]; fig. 1 to 3 & US 2002/0123675 A1 & WO 2002/030301 A1	1, 2, 5 3, 4
A	WO 2011/105508 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 01 September 2011 (01.09.2011), paragraph [0026] (Family: none)	1-5

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
09 November, 2012 (09.11.12)

Date of mailing of the international search report
20 November, 2012 (20.11.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

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

日本国实用新案公報	1922-1996年
日本国公開实用新案公報	1971-2012年
日本国实用新案登録公報	1996-2012年
日本国登録实用新案公報	1994-2012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
P, X	WO 2012/046816 A1 (久光製薬株式会社) 2012. 04. 12, 段落 [0036] - [0038], [0069] - [0073] (ファミリーなし)	1-5
X A	JP 2004-510535 A (アルザ・コーポレーション) 2004. 04. 08, 段落 【0015】 - 【0030】, 【図1】 - 【図3】 & US 2002/0123675 A1 & WO 2002/030301 A1	1, 2, 5 3, 4
A	WO 2011/105508 A1 (久光製薬株式会社) 2011. 09. 01, 段落 [0026] (ファミリーなし)	1-5

☐ 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

09. 11. 2012

国際調査報告の発送日

20. 11. 2012

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)

松田 長親

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

3E

4032