

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6317690号  
(P6317690)

(45) 発行日 平成30年4月25日 (2018. 4. 25)

(24) 登録日 平成30年4月6日 (2018. 4. 6)

(51) Int. Cl.

F 1

**A 6 1 M 37/00 (2006.01)**  
**B 8 1 B 1/00 (2006.01)**  
**B 8 1 B 7/04 (2006.01)**  
**B 8 1 C 1/00 (2006.01)**

A 6 1 M 37/00 5 1 0  
 A 6 1 M 37/00 5 0 5  
 B 8 1 B 1/00  
 B 8 1 B 7/04  
 B 8 1 C 1/00

請求項の数 11 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2015-41385 (P2015-41385)  
 (22) 出願日 平成27年3月3日 (2015. 3. 3)  
 (65) 公開番号 特開2016-158930 (P2016-158930A)  
 (43) 公開日 平成28年9月5日 (2016. 9. 5)  
 審査請求日 平成29年2月14日 (2017. 2. 14)

(73) 特許権者 306037311  
 富士フイルム株式会社  
 東京都港区西麻布2丁目26番30号  
 (74) 代理人 100083116  
 弁理士 松浦 憲三  
 (72) 発明者 若松 哲史  
 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地  
 富士フイルム株式会社内

審査官 鈴木 崇文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収シート、及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シート状のシート部と、

前記シート部の上に配置され、錐台部とニードル部とで構成された複数の針状凸部であって、前記錐台部の広い方の底面と前記シート部とが接続され、前記錐台部の狭い方の底面と前記ニードル部の広い底面とが接続された複数の針状凸部と、

を有し、

前記複数のニードル部の各々が薬剤を含む第1層と薬剤を含まない第2層とを含み、

前記複数の針状凸部の少なくとも一つの針状凸部が、前記シート部から前記錐台部に延びる空洞部を有し、

前記空洞部が、前記シート部の側に開口を有し前記錐台部に留まる空間、又は前記錐台部を通過し、前記ニードル部に留まる空間であって、前記針状凸部内に完全に内包されず、かつ前記針状凸部を貫通していない空間である経皮吸収シート。

【請求項 2】

前記複数の針状凸部の少なくとも一つの針状凸部が、前記シート部から前記錐台部を超えて前記ニードル部に延びる空洞部を有する請求項 1 に記載の経皮吸収シート。

【請求項 3】

前記空洞部の全部、又は一部がドーム形状を有している請求項 1 又は 2 に記載の経皮吸収シート。

【請求項 4】

前記ドーム形状を規定する曲率半径が  $10\ \mu\text{m}$  以上である請求項 3 に記載の経皮吸収シート。

【請求項 5】

前記空洞部を有する前記針状凸部の最も薄い部分の厚さが、前記シート部の厚さ以下である請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の経皮吸収シート。

【請求項 6】

前記最も薄い部分の厚さが  $100\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$  の範囲内である請求項 5 に記載の経皮吸収シート。

【請求項 7】

前記空洞部は前記第 2 層の中に留まる請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の経皮吸収シート。

10

【請求項 8】

前記薬剤は、ペプチド、タンパク質、核酸、多糖類、ワクチン、医薬化合物、及び化粧品成分のうちの少なくとも 1 つである請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の経皮吸収シート。

【請求項 9】

2 次元配列された針状凹部を有するモールドの前記針状凹部に薬剤を含むポリマー溶解液である薬液を充填する薬液充填工程と、

前記針状凹部に充填された前記薬液を乾燥させて、薬剤を含む第 1 層を形成する薬液乾燥工程と、

20

前記第 1 層の上に薬剤を含まないポリマー溶解液である基材液を、前記針状凹部に充填する基材液充填工程と、

前記基材液を乾燥させて薬剤を含まない第 2 層を前記第 1 層の上に形成することで、錐台部とニードル部とから構成される針状凸部、及びシート部を形成する基材液乾燥工程と、

前記シート部、及び前記針状凸部を前記モールドから剥離する剥離工程と、をこの順で備える経皮吸収シートの製造方法であって、

前記基材液乾燥工程において、前記基材液を乾燥収縮することにより前記針状凸部に前記シート部から前記錐台部に延びる空洞部、又は前記針状凸部に前記シート部から前記錐台部を超えて前記ニードル部に延びる空洞部を形成する経皮吸収シートの製造方法。

30

【請求項 10】

前記基材液乾燥工程において、前記モールドを冷却しながら前記基材液を乾燥させることを含む請求項 9 に記載の経皮吸収シートの製造方法。

【請求項 11】

前記モールドを冷却する冷却温度が  $1 \sim 20$  の範囲である請求項 10 に記載の経皮吸収シートの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、経皮吸収シート、及びその製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

近年、薬剤を含有する複数の針状凸部（微小針又はマイクロニードルとも称する。）を有する経皮吸収シートが、薬剤を皮膚内に送達するために用いられている。一般的には、経皮吸収シートを皮膚に押し付けて、針状凸部を皮膚内に挿入することにより、針状凸部の薬剤が皮膚内に送達される。

【0003】

このような経皮吸収シートに対して、薬剤を皮膚内に送達するため、種々の提案がなされている。例えば、特許文献 1 には、目的物質である薬剤の投与量を正確にするため、針状の形状を有する経皮吸収製剤の表面の一部にくびれ又は割線を設け、皮膚に挿入した後

50

にくびれ又は割線に沿って切断することが記載されている。

【0004】

また、特許文献2には、薬剤を含む中空針状凸部を有するポリマーシートと、その中空部に薬剤を充填した針状凸部を有するポリマーシートとが開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第06/080508号パンフレット

【特許文献2】特開2009-233808号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

特許文献1では、皮膚に挿入した後にくびれ又は割線より下の部分の針状部のみが皮膚に投与される。しかしながら、製造時に目的物質である薬剤が針状部内で拡散している場合、皮膚に投与されない薬剤が針状部ではない経皮吸収製剤にも残る。経皮吸収製剤に残された薬剤は皮膚内に送達されないため、その薬剤が無駄となる懸念がある。

【0007】

また、特許文献2では、中空針状凸部に薬剤を含ませるか、又は中空部に薬剤を含ませているので、薬剤が皮膚に投与されず針状凸部に残る場合がある。そのため、皮膚内に送達されない薬剤が無駄となる懸念がある。

【0008】

一方、経皮吸収シートには、薬液が基材液側に拡散するのを抑制したい要望や、皮膚内への薬剤の送達速度、つまり、皮膚内での薬剤を含む針状凸部の溶解速度を制御したい要望がある。特に、穿刺後に針を刺した状態で薬剤が皮内に拡散するまで保持する必要があり、溶解速度が遅いと保持時間が長くなり、利便性が悪い。

【0009】

本発明はこのような事情に鑑みてなされたもので、溶解速度の制御と薬剤の拡散の抑制を達成できる経皮吸収シート、及びその製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本実施の形態の経皮吸収シートは、シート状のシート部と、シート部の上に配置され、錐台部とニードル部とで構成された複数の針状凸部であって、錐台部の広い方の底面とシート部とが接続され、錐台部の狭い方の底面とニードル部の広い底面とが接続された複数の針状凸部と、を有し、複数のニードル部の各々が薬剤を含む第1層と薬剤を含まない第2層とを含み、複数の針状凸部の少なくとも一つの針状凸部が、シート部から錐台部に延びる空洞部を有する。

【0011】

発明者は、溶解速度の制御と薬剤の拡散の抑制を達成できる経皮吸収シート、及びその製造方法について鋭意検討した。その結果、発明者は、複数の針状凸部の少なくとも一つの針状凸部の内部に空洞部を設けることにより、薬剤拡散に対して障壁となること、溶解速度が向上することを見出し、本発明に至った。

【0012】

好ましくは、複数の針状凸部の少なくとも一つの針状凸部が、シート部から錐台部を超えてニードル部に延びる空洞部を有する。

【0013】

好ましくは、空洞部の全部、又は一部がドーム形状を有している。

【0014】

好ましくは、ドーム形状を規定する曲率半径が10  $\mu$ m以上である。

【0015】

好ましくは、空洞部を有する針状凸部の最も薄い部分の厚さが、シート部の厚さ以下で

10

20

30

40

50

ある。

【0016】

好ましくは、最も薄い部分の厚さが100～500μmの範囲内である。

【0017】

好ましくは、空洞部は第2層の中に留まる。

【0018】

好ましくは、薬剤は、ペプチド、タンパク質、核酸、多糖類、ワクチン、医薬化合物、及び化粧品成分のうちの少なくとも1つである。

【0019】

本実施の形態の経皮吸収シートの製造方法は、2次元配列された針状凹部を有するモールドの針状凹部に薬剤を含むポリマー溶解液である薬液を充填する薬液充填工程と、針状凹部に充填された薬液を乾燥させて、薬剤を含む第1層を形成する薬液乾燥工程と、第1層の上に薬剤を含まないポリマー溶解液である基材液を、針状凹部に充填する基材液充填工程と、基材液を乾燥させて薬剤を含まない第2層を第1層の上に形成することで、錐台部とニードル部とから構成される針状凸部、及びシート部を形成する基材液乾燥工程と、シート部、及び針状凸部をモールドから剥離する剥離工程と、をこの順で備える経皮吸収シートの製造方法であって、基材液乾燥工程において、基材液を乾燥収縮することにより針状凸部にシート部から錐台部に延びる空洞部、又は針状凸部にシート部から錐台部を超えてニードル部に延びる空洞部を形成する。

【0020】

好ましくは、基材液乾燥工程において、モールドを冷却しながら基材液を乾燥させることを含む。

【0021】

好ましくは、モールドを冷却する冷却温度が1～20の範囲である。

【発明の効果】

【0022】

本発明の経皮吸収シート、及び経皮吸収シートの製造方法によれば、溶解速度を制御でき、薬剤の拡散を抑制できる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】針状凸部を有する経皮吸収シートの一部拡大図である。

【図2】別の形状の針状凸部を有する経皮吸収シートの一部拡大図である。

【図3】図1，2に示す経皮吸収シートの針状凸部の断面図である。

【図4】経皮吸収シートの薬剤が皮膚内に送達される状態を示す説明図である。

【図5】別の形状の針状凸部を有する経皮吸収シートの斜視図である。

【図6】別の形状の針状凸部を有する経皮吸収シートの斜視図である。

【図7】図5，6に示す経皮吸収シートの針状凸部の断面図である。

【図8】モールドの製造方法の工程図である。

【図9】枠を設けたモールドの斜視図である。

【図10】モールドの部分の拡大図である。

【図11】モールド複合体の部分拡大図である。

【図12】経皮吸収シートの製造方法のフロー図である。

【図13】薬液をモールドの針状凹部に充填する工程を示す概略図である。

【図14】ノズルの先端を示す斜視図である。

【図15】別のノズルの先端を示す斜視図である。

【図16】充填中のノズルの先端とモールドとの部分拡大図である。

【図17】走査中のノズルの先端とモールドとの部分拡大図である。

【図18】薬液充填装置の概略構成図である。

【図19】ノズル内の液圧と薬剤を含む溶解液の供給との関係を示す説明図である。

【図20】経皮吸収シートの製造工程の一部を示す概略図である。

10

20

30

40

50

【図 2 1】剥離工程を示す説明図である。

【図 2 2】別の剥離工程を示す説明図である。

【図 2 3】原版の平面図及び側面図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

以下、添付図面にしたがって本発明の好ましい実施の形態について説明する。本発明は以下の好ましい実施の形態により説明される。本発明の範囲を逸脱すること無く、多くの手法により変更を行うことができ、本実施の形態以外の他の実施の形態を利用することができる。したがって、本発明の範囲内における全ての変更が特許請求の範囲に含まれる。

【0025】

ここで、図中、同一の記号で示される部分は、同様の機能を有する同様の要素である。また、本明細書中で、数値範囲を“ ~ ”を用いて表す場合は、“ ~ ”で示される上限、下限の数値も数値範囲に含むものとする。

【0026】

本実施の形態で製造される経皮吸収シートについて説明する。図 1、図 2 は、経皮吸収シート 100 の一部拡大図である針状凸部 110（微小針、マイクロニードルとも称する）を示している。

【0027】

経皮吸収シート 100 は、皮膚に貼付することにより、皮膚内に薬剤を送達する。図 1 に示すように、経皮吸収シート 100 は、先細り形状のニードル部 112 と、ニードル部 112 と接続された錐台部 114 と、錐台部 114 と接続されたシート状のシート部 116 とを有している。先細り形状のニードル部 112 と錐台部 114 とにより針状凸部 110 が構成される。シート状とは、面積の広い主面に対して厚さが薄い、全体として平たい形状を意味し、主面が完全に平坦である必要はない。

【0028】

シート部 116 の表面には複数個の錐台部 114 が形成される（図 1 においては一つの錐台部 114 のみ表示）。錐台部 114 は、2つの底面を有し、錐体面で囲まれた立体構造を有している。錐台部 114 の2つの底面のうち面積の広い底面（下底）がシート部 116 と接続される。錐台部 114 の2つの底面のうち面積の狭い底面（上底）がニードル部 112 と接続される。つまり、錐台部 114 の2つの底面のうち、シート部 116 と離れる方向にある底面の面積が小さくなっている。

【0029】

ニードル部 112 は先細りの形状を有しており、ニードル部 112 は、面積の広い底面と、底面から離れた先端が最も狭い面積となる形状を有している。ニードル部 112 の面積の広い底面が、錐台部 114 の面積の狭い底面と接続されているので、ニードル部 112 は錐台部 114 と離れる方向に先細り形状となる。したがって、ニードル部 112 は錐台部 114 とで構成される針状凸部 110 は、全体としてシート部 116 から先端に向けて先細り形状を有している。シート部 116 の上には 4 ~ 2500 本の複数の針状凸部 110 が設けられる。但し、この本数には限定されない。

【0030】

図 1 において、錐台部 114 は円錐台の形状を有し、ニードル部 112 は円錐の形状を有している。ニードル部 112 の皮膚への挿入の程度に応じて、ニードル部 112 の先端の形状を、0.01 μm 以上 50 μm 以下の曲率半径の曲面や、平坦面等に適宜変更することができる。

【0031】

図 2 は、別の形状を有する針状凸部 110 を示している。図 2 においては、錐台部 114 は四角錐台の形状を有し、ニードル部 112 は四角錐の形状を有している。

【0032】

図 3 は、図 1、図 2 に示される経皮吸収シート 100 の断面図である。図 3（A）（B）に示されるように、経皮吸収シート 100 は薬剤を含む第 1 層 120 と、薬剤を含まな

10

20

30

40

50

い第2層122とにより構成されている。

【0033】

ここで、薬剤を含むとは、体表に穿刺した際に薬効を発揮する量の薬剤を含むことを意味する。また、薬剤を含まないとは、薬効を発揮する量の薬剤を含んでいないことを意味し、薬剤の量の範囲が、全く含まない0から薬効を発揮しない量までの範囲を含んでいる。薬剤を含む第1層120は針状凸部110の先端（ニードル部112の先端）に形成されている。第1層120を針状凸部110の先端に形成することにより、皮膚内に効率よく薬剤を送達することができる。以下、「所定量の薬剤を含む」を「薬剤を含む」と、「所定量の薬剤を含まない」を「薬剤を含まない」と必要に応じて称する場合がある。

【0034】

ニードル部112の第1層120を除く部分には、薬剤を含まない第2層122が形成されている。錐台部114は第2層122により構成されている。シート部116は第2層122により構成されている。ニードル部112、錐台部114、及びシート部116を構成する第1層120、及び第2層122の配分は、適宜設定することができる。

【0035】

シート部116の厚さTは、好ましくは $10\mu\text{m} \sim 2000\mu\text{m}$ の範囲であり、より好ましくは $10\mu\text{m} \sim 1000\mu\text{m}$ の範囲である。錐台部114とシート部116との接する底面（下底）の幅W1は、好ましくは $100\mu\text{m} \sim 1500\mu\text{m}$ の範囲であり、より好ましくは $100\mu\text{m} \sim 1000\mu\text{m}$ の範囲である。錐台部114とニードル部112との接する底面（上底）の幅W2は、好ましくは $100\mu\text{m} \sim 1500\mu\text{m}$ の範囲であり、より好ましくは $100\mu\text{m} \sim 1000\mu\text{m}$ の範囲である。幅W1と幅W2は、上記の数値範囲内で、 $W1 > W2$ を満たすことが好ましい。

【0036】

針状凸部110の高さHは、好ましくは $100\mu\text{m} \sim 2000\mu\text{m}$ の範囲であり、より好ましくは $200\mu\text{m} \sim 1500\mu\text{m}$ の範囲である。また、ニードル部112の高さH1と錐台部114の高さH2との比である $H1/H2$ は、好ましくは1～10の範囲であり、より好ましくは1.5～8の範囲である。また、錐台部114の高さH2は $10\mu\text{m} \sim 1000\mu\text{m}$ の範囲であることが好ましい。

【0037】

錐台部114の側面とシート部116の表面に平行な面とのなす角度は、好ましくは $10^\circ \sim 60^\circ$ の範囲であり、より好ましくは $20^\circ \sim 50^\circ$ の範囲である。また、ニードル部112の側面と錐台部114の上底に平行な面とのなす角度は、好ましくは $45^\circ \sim 85^\circ$ の範囲であり、より好ましくは $60^\circ \sim 80^\circ$ の範囲である。

【0038】

角度は角度と等しくても良いが、角度は角度以上であることが好ましい。針状凸部110を皮膚に穿刺しやすくなるからである。

【0039】

第一の実施形態では、図3(A)に示すように、少なくとも一つの針状凸部110は、シート部116から錐台部114に延びる空洞部124を有している。また図3(B)に示すように、少なくとも一つの針状凸部110は、シート部116から錐台部114を超えてニードル部112に延びる空洞部124を有している。

【0040】

空洞部124は、シート部116の側に開口126を有し、針状凸部110内、即ち錐台部114に留まる空間、又は錐台部114を通過し、ニードル部112に留まる空間を意味し、空洞部124は針状凸部110内に完全に内包されず、また針状凸部110を貫通していない空間である。

【0041】

空洞部124は、少なくとも錐台部114にまで延びている限り、その形状は特に限定されることはない。しかしながら、空洞部124の形状に関して、図3(A)に示すように空洞部124の全部がドーム形状、又は、図3(B)に示すように空洞部124の一部

10

20

30

40

50

がドーム形状を有していることが好ましい。

【0042】

ドーム形状とは、ある曲率半径を有する湾曲面を有する形状で、例えば半球状を例示できる。但し、半球状に限定されることなく、また、曲率半径が全体で同じである必要はない。

【0043】

空洞部124の全部がドーム形状とは、図3(A)に示すように空洞部124が湾曲面で構成されている場合を意味する。

【0044】

空洞部124の一部がドーム形状とは、図3(B)に示すように空洞部124の先端部で、ニードル部112に含まれる部分が湾曲面で構成されている場合を意味する。先端部のドーム形状はニードル部112ではなく、錐台部114に存在する場合でも良い。

10

【0045】

空洞部124をドーム形状とすることで、穿刺時の衝撃や圧力に対して針状凸部110の構造を維持することができる。

【0046】

空洞部124をドーム形状とした場合、湾曲面を規定する曲率半径が $10\mu\text{m}$ 以上であることが好ましい。つまり、曲率半径 $10\mu\text{m}$ 未満の角を持たない構造をしていることが好ましい。曲率半径を $10\mu\text{m}$ 以上とすることにより、応力が集中することを抑制することができ、針状凸部110が崩れてしまうことを抑制することができる。曲率半径は針状凸部110の大きさを考慮すると $200\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。

20

【0047】

空洞部124の大きさについて、特に限定されることはない。しかしながら、空洞部124の大きさは、空洞部124を有する針状凸部110の最も薄い部分の厚さ $T_{\text{min}}$ が、シート部116の厚さ $T$ 以下となる程度の大きさとするのが好ましい。シート部116の厚さ $T$ は、シート部116の平均厚さを意味する。厚さ $T_{\text{min}}$ は、好ましくは、 $10\mu\text{m} \sim 500\mu\text{m}$ の範囲であり、より好ましくは $10\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ の範囲である。最も薄い部分の厚さ $T_{\text{min}}$ は、空洞部124から見て針状凸部110の肉厚の最も薄い部分の厚さである。

【0048】

30

また、針状凸部110に占める空洞部124の比率は、 $10\% \sim 80\%$ が好ましく、 $20 \sim 60\%$ がより好ましい。この範囲であれば、針状凸部110の強度を維持することができる。

【0049】

図4は、経皮吸収シートの薬剤が皮膚内に送達される状態を示す説明図である。図4(A)は経皮吸収シート100の針状凸部110を皮膚130に刺した直後の状態を示している。ニードル部112が皮膚130内に位置し、薬剤を含む第1層120が皮膚130内に配置される。空洞部124はシート部116から錐台部114の一部にまで延びている。

【0050】

40

図4(B)は、経皮吸収シート100の針状凸部110を皮膚130に刺した後、数分間経過した状態を示している。ニードル部112を構成する第1層120が溶解し、第1層120に含まれる薬剤が皮膚130内に送達される。第1層120が溶解しているので、皮膚130に刺した直後と比較して、第1層120のサイズは小さくなっている。同様に、皮膚130内にある第2層122も溶解し、第2層122のサイズは小さくなっている。

【0051】

図4(C)は、図4(B)の状態から、数分間経過した状態を示している。ニードル部112を構成する第1層120、及び第2層122が更に溶解する。空洞部124に達するまで第2層122が溶解すると、第1層120、及び第2層122を含む針状凸部11

50

0 がシート部 1 1 6 から分離するので、針状凸部 1 1 0 を皮膚 1 3 0 内に残すことができる。

【 0 0 5 2 】

針状凸部 1 1 0 の周囲全体が、皮膚 1 3 0 及び体液及びニードル溶解液と接触する。針状凸部 1 1 0 と皮膚 1 3 0 及び体液及びニードル溶解液との接触面積が大きくなるので、第 2 層 1 2 2 の溶解速度が促進され、第 1 層 1 2 0 の周囲全体が皮膚 1 3 0 及び体液及びニードル溶解液と接触するようになる。その結果、第 1 層 1 2 0 と皮膚 1 3 0 及び体液及びニードル溶解液との接触面積が大きくなるので、第 1 層 1 2 0 の溶解速度を促進することができる。

【 0 0 5 3 】

10

空洞部 1 2 4 は、針状凸部 1 1 0 において、シート部 1 1 6 から少なくとも錐台部 1 1 4 に延びるように、つまり、図 3 ( A ) に示すように、錐台部 1 1 4 の一部に空洞部 1 2 4 が形成されていれば良い。さらに、空洞部 1 2 4 は、針状凸部 1 1 0 において、図 3 ( B ) に示すように、シート部 1 1 6 からニードル部 1 1 2 に延びるように、つまりニードル部 1 1 2 に形成されていることが好ましい。空洞部 1 2 4 をニードル部 1 1 2 に配置させることにより、第 1 層 1 2 0 と第 2 層 1 2 2 とを早期に分離した状態とできる。

【 0 0 5 4 】

また、空洞部 1 2 4 を有する針状凸部 1 1 0 の最も薄い部分の厚さ  $T_{min}$  が、シート部 1 1 6 の厚さ  $T$  以下となる程度の大きさとすることが好ましい。厚さ  $T_{min}$  を上述の範囲とすることで、穿刺時にシート部の形状を保持することができ、穿刺圧を均一に保つことができるからである。

20

【 0 0 5 5 】

仮に、厚さ  $T_{min}$  よりもシート部 1 1 6 の厚さ  $T$  が薄くなると、穿刺時にシート部 1 1 6 と皮膚が接触した場合、針状凸部 1 1 0 よりもシート部 1 1 6 が先に溶解してしまう可能性がある。穿刺時にシート部 1 1 6 の形状が保持されていないと、穿刺圧を均一に保つことは困難となる場合がある。

【 0 0 5 6 】

一つの経皮吸収シート 1 0 0 に形成される複数の針状凸部 1 1 0 の少なくとも一つの針状凸部 1 1 0 が、シート部 1 1 6 から錐台部 1 1 4 に延びる空洞部 1 2 4 を有していれば良い。一つの経皮吸収シート 1 0 0 に錐台部 1 1 4 まで延びる空洞部 1 2 4 を含む針状凸部 1 1 0 と、空洞部 1 2 4 を含まない針状凸部 1 1 0 とを混在させることにより一つの経皮吸収シート 1 0 0 の薬剤の溶解速度を制御することができる。空洞部 1 2 4 を含む針状凸部 1 1 0 を、一つの経皮吸収シート 1 0 0 の特定の位置に配置しても良いし、又は一つの経皮吸収シート 1 0 0 のランダムな位置に配置してもよい。

30

【 0 0 5 7 】

空洞部 1 2 4 を有する針状凸部 1 1 0 の数は、針状凸部 1 1 0 全体の数に対して 2 0 % ~ 1 0 0 % の範囲が好ましい。この範囲であれば溶解速度の制御が容易となるからである。

【 0 0 5 8 】

図 5、図 6 は別の形状を有する針状凸部 1 1 0 を示している。図 1 と図 5 とに示される経皮吸収シート 1 0 0 と、図 2 と図 6 とに示される経皮吸収シート 1 0 0 は、錐台部 1 1 4 の形状が同一で、ニードル部 1 1 2 の形状がそれぞれ異なっている。図 5 と図 6 に示めされるニードル部 1 1 2 は、先細り針状部 1 1 2 A と筒形状の胴体部 1 1 2 B とを有している。先細り針状部 1 1 2 A は面積の広い底面と、底面から離れた先端が最も狭い面積となる形状を有している。筒形状の胴体部 1 1 2 B は、対向する 2 つの底面を有し、2 つの底面の面積がほぼ同一である。針状部 1 1 2 A の面積の広い方の底面と胴体部 1 1 2 B の一方の底面とが接続されている。また、胴体部 1 1 2 B の他方の底面と錐台部 1 1 4 の面積の狭い方の底面とが接続される。

40

【 0 0 5 9 】

図 5 に示される針状部 1 1 2 A は円錐の形状を有し、胴体部 1 1 2 B は円柱の形状を有

50



している。図 6 に示される針状部 112A は四角錐の形状を有し、胴体部 112B は四角柱の形状を有している。

【0060】

ニードル部 112 は胴体部 112B を有しているため、ニードル部 112 は錐台部 114 と離れる方向に一定の断面積を有する形状となる。ニードル部 112 の針状部 112A は、胴体部 112B から離れる方向に先細りの形状を有している。ニードル部 112 は全体として先細りの形状を有している。ニードル部 112 の皮膚への挿入の程度に応じて、ニードル部 112 の先端の形状を  $0.01\mu\text{m}$  以上  $50\mu\text{m}$  以下の曲率半径の曲面や、平坦面等に適宜変更することができる。

【0061】

図 7 は、図 5、図 6 に示される経皮吸収シート 100 の断面図である。図 7(A), (B) に示されるように、経皮吸収シート 100 は薬剤を含む第 1 層 120 と、薬剤を含まない第 2 層 122 とにより構成されている。薬剤を含む第 1 層 120 は針状凸部 110 の先端（ニードル部 112 の先端）に形成されている。第 1 層 120 を針状凸部 110 の先端に形成することにより、皮膚内に効率よく薬剤を送達することができる。

【0062】

ニードル部 112 の第 1 層 120 を除く部分には、薬剤を含まない第 2 層 122 が形成されている。錐台部 114 は第 2 層 122 により構成されている。シート部 116 は第 2 層 122 により構成されている。ニードル部 112、錐台部 114、及びシート部 116 を構成する第 1 層 120、及び第 2 層 122 の配分は、適宜設定することができる。

【0063】

シート部 116 の厚さ  $T$ 、錐台部 114 の下底の幅  $W_1$ 、錐台部 114 の上底の幅  $W_2$ 、針状凸部 110 の高さ  $H$ 、及び錐台部 114 の高さ  $H_2$  を、図 3 に示す経皮吸収シート 100 と同様の長さにすることができる。ニードル部 112 の高さ  $H_1$  と錐台部 114 の高さ  $H_2$  との比である  $H_1/H_2$  について、図 3 に示す経皮吸収シート 100 と同様の比にすることができる。

【0064】

針状部 112A の高さ  $H_{1A}$  と胴体部 112B の高さ  $H_{1B}$  の比である  $H_{1B}/H_{1A}$  について、 $H_{1B}/H_{1A}$  は  $0.1 \sim 4$  の範囲であり、好ましくは  $0.3 \sim 2$  の範囲である。

【0065】

錐台部 114 の側面とシート部 116 の表面に平行な面とのなす角度は、 $10^\circ \sim 60^\circ$  の範囲であり、好ましくは  $20^\circ \sim 50^\circ$  の範囲である。また、針状部 112A の側面と胴体部 112B の底面に平行な面とのなす角度は、 $45^\circ \sim 85^\circ$  の範囲であり、好ましくは  $60^\circ \sim 80^\circ$  の範囲である。

【0066】

なお、角度は角度以上であることが好ましい。皮膚に対して針状凸部 110 を挿入しやすくなるからである。

【0067】

第二の実施形態では、図 7(A) に示すように、少なくとも一つの針状凸部 110 は、シート部 116 から錐台部 114 に延びる空洞部 124 を有している。また図 7(B) に示すように、少なくとも一つの針状凸部 110 は、シート部 116 から錐台部 114 を超えてニードル部 112 に延びる空洞部 124 を有している。

【0068】

空洞部 124 は、図 3 で説明したのと同様の形状を有している。また、空洞部 124 の形状、大きさに関しても図 3 に説明したのと同様である。空洞部 124 の全部がドーム形状であること、空洞部 124 の一部がドーム形状であることについても図 3 の説明と同様である。空洞部 124 を有する針状凸部 110 の最も薄い部分の厚さ  $T_{min}$  についても図 3 の説明と同様である。

【0069】

10

20

30

40

50

本実施の形態では、図 1, 2, 5, 6 に示す針状凸部 110 を有する経皮吸収シート 100 を示したが、経皮吸収シート 100 はこれらの形状に限定されない。

【0070】

(モールド)

図 8 は、モールド (型) の作製の工程図である。

【0071】

図 8 (A) に示すように、最初に、経皮吸収シートを製造するためのモールドを作製するための原版を作製する。

【0072】

この原版 11 の作製方法は 2 種類あり、1 番目の方法は、Si 基板上にフォトリソストを塗布した後、露光、現像を行う。そして、RIE (リアクティブイオンエッチング: Reactive Ion Etching) 等のエッチングを行うことにより、原版 11 の表面に、経皮吸収シートの針状凸部と同形状である複数の凸部 12 をアレイ状に作製する。尚、原版 11 の表面に凸部 12 を形成するために RIE 等のエッチングを行う際には、Si 基板を回転させながら斜め方向からのエッチングを行うことにより、凸部 12 を形成することが可能である。

【0073】

2 番目の方法は、ステンレス、アルミニウム合金、Ni 等の金属基板に、ダイヤモンドバイト等の切削工具を用いた加工により、原版 11 の表面に複数の凸部 12 をアレイ状に作製する方法がある。

【0074】

次に、図 8 (B) に示すように、原版 11 を利用してモールド 13 を作製する。通常、モールド 13 の作製には、Ni 電鍍などによる方法が用いられる。原版 11 は、先端が鋭角な円錐の形状又は角錐の形状 (例えば四角錐) の形状の凸部 12 を有しているため、モールド 13 に形状が正確に転写され、モールド 13 を原版 11 から剥離することができる。しかも安価に製造することが可能な 4 つの方法が考えられる。

【0075】

1 番目の方法は、原版 11 に PDMS (polydimethylsiloxane: ポリジメチルシロキサン、例えば、ダウコーニング社製シルガード 184) に硬化剤を添加したシリコン樹脂を流し込み、100 で加熱処理し硬化した後に、原版 11 からモールド 13 を剥離する方法である。2 番目の方法は、紫外線を照射することにより硬化する紫外線硬化樹脂を原版 11 に流し込み、窒素雰囲気中で紫外線を照射した後に、原版 11 からモールド 13 を剥離する方法である。3 番目の方法は、ポリスチレンや PMMA (polymethyl methacrylate: ポリメチルメタクリレート) 等のプラスチック樹脂を有機溶剤に溶解させたものを剥離剤の塗布された原版 11 に流し込み、乾燥させることにより有機溶剤を揮発させて硬化させた後に、原版 11 からモールド 13 を剥離する方法である。4 番目の方法は、Ni 電鍍により反転品を作成する方法である。

【0076】

これにより、原版 11 の凸部 12 の反転形状である針状凹部 15 を 2 次元で配列したモールド 13 が作製される。このようにして作製されたモールド 13 を図 8 (C) に示す。原版 11 の凸部 12 は経皮吸収シートの針状凸部の形状と同じであるので、図 8 (C) に示すように、経皮吸収シートの針状凸部の反転型である複数の針状凹部を有するモールド 13 が製造される。尚、上記 3 つのいずれの方法においてもモールド 13 は、何度でも容易に作製することが可能である。

【0077】

図 9 は、図 8 (C) で製造されたモールド 13 に枠 14 を設置した図である。図 9 (A) は、モールド 13 の表面の周囲に枠を設けた図である。図 9 (B) は、つなぎ合わされた複数のモールド 13 の周囲及び内部に枠 14 を設けた図である。枠 14 を設けることにより、機能性膜を所望の膜厚に形成する際、ポリマー樹脂の溶解液 (以下、「ポリマー溶解液」ともいう) がモールド 13 の外に流れることを防止することができる。

## 【0078】

このとき、モールド13と枠14との段差が50 $\mu$ m以上10mm以下とすることが好ましい。また、図9の型は、モールド13と枠14を分離できる構成であるが、一体型で構成することも可能である。分離型で構成した場合は、充填工程後の乾燥工程、剥離工程において、枠14を外すことが可能である。

## 【0079】

図9(B)に示すように、基板17上で、複数のモールド13同士を、接着剤を用いてつなぎ合わせる。そして、つなぎ合わされたモールド13の周囲、及び内部に枠14を設置する。

## 【0080】

図10はモールド13の部分拡大図である。針状凹部15は、モールド13の表面から深さ方向に狭くなるテーパ状の入口部15Aと、深さ方向に先細りの先端凹部15Bとを備えている。入口部15Aのテーパの角度 $\theta_1$ は、経皮吸収シートの錐台部の側面とシート部とで構成される角度 $\theta_2$ と基本的に一致する。また、先端凹部15Bのテーパの角度 $\theta_1$ は、ニードル部の側面と錐台部の上底とで構成される角度 $\theta_2$ と基本的に一致する。

## 【0081】

図11は、経皮吸収シートの製造方法を行う上で、より好ましいモールド複合体18の態様を示したものである。図11に示すように、モールド複合体18は、針状凹部15の先端に貫通孔15Cが形成されたモールド13と、モールド13の貫通孔15Cの側に貼り合わされ、気体は透過するが液体は透過しない材料で形成された気体透過シート19と、で構成される。貫通孔15Cにより、針状凹部15の先端は気体透過シート19を介して大気と連通する。針状凹部15の先端とは、モールド13の深さ方向に先細りになっている側を意味し、薬液、基材液が充填される側と反対側を意味する。

## 【0082】

このようなモールド複合体18を使用することで、針状凹部15に充填される経皮吸収材料溶液は透過せず、針状凹部15に存在する空気のみを針状凹部15から貫通孔15Cを介して抜くことができる。針状凹部15の形状を経皮吸収材料に転写する際の転写性が良くなり、よりシャープな針状凸部を形成することができる。

## 【0083】

貫通孔15Cの径D(直径)としては、1~50 $\mu$ mの範囲が好ましい。この範囲とすることで、空気の抜けが容易となり、また、経皮吸収シートの針状凸部の先端部をシャープな形状とすることができる。気体は透過するが液体は透過しない材料で形成された気体透過シート19としては、例えばポアフロン(登録商標、住友電気工業株式会社)を好適に使用できる。

## 【0084】

モールド13に用いる材料としては、弾性のある素材、金属製の素材を用いることができる。中でも弾性のある素材であることが好ましく、気体透過性の高い素材であることが更に好ましい。気体透過性の代表である酸素透過性は、 $1 \times 10^{-12}$  (mL/s $\cdot$ m $\cdot$ Pa)より大きいことが好ましく、 $1 \times 10^{-10}$  (mL/s $\cdot$ m $\cdot$ Pa)より大きいことがさらに好ましい。気体透過性を上記範囲とすることにより、モールド13の針状凹部15に存在する空気をモールド13側から追い出すことができる。欠陥の少ない経皮吸収シートを製造することができる。このような材料として、具体的には、シリコーン樹脂(例えば、シルガード184、1310ST)、紫外線硬化樹脂、プラスチック樹脂(例えば、ポリスチレン、PMMA(ポリメチルメタクリレート))を溶融、又は溶剤に溶解させたものなどを挙げることができる。これらの中でもシリコーンゴム系の素材は繰り返し加圧による転写に耐久性があり、且つ、素材との剥離性がよいので、好適に用いることができる。また、金属製の素材としては、Ni、Cu、Cr、Mo、W、Ir、Tr、Fe、Co、MgO、Ti、Zr、Hf、V、Nb、Ta、 $\alpha$ -酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、ステンレス(スタバックス材)などやその合金を挙げることができる。枠14の材質としては、モールド13の材質と同様の材質のものをを用いることができる。

10

20

30

40

50

## 【0085】

(ポリマー溶解液)

本実施形態に使用されるポリマー樹脂の溶解液であるポリマー溶解液について説明する。

## 【0086】

本実施の形態では、薬剤を含むポリマー溶解液、又は薬剤を含む溶解液とは、所定量の薬剤を含有するポリマー溶解液、又は所定量の薬剤を含有する溶解液を意味する。また、薬剤を含まないポリマー溶解液、又は薬剤を含まない溶解液とは、所定量の薬剤を含有していないポリマー溶解液、又は所定量の薬剤を含有していない溶解液を意味する。

## 【0087】

また、薬剤を含むポリマー溶解液を薬液と称し、薬剤を含まないポリマー溶解液を基材液と称する場合がある。

## 【0088】

所定量の薬剤を含むか否かは、体表に穿刺した際に薬効を発揮できるか否かで判断される。したがって、所定量の薬剤を含むとは、体表に穿刺した際に薬効を発揮する量の薬剤を含むことを意味する。所定量の薬剤を含まないとは、薬効を発揮する量の薬剤を含んでいないことを意味し、薬剤の量の範囲が、全く含まない0から薬効を発揮しない量までの範囲を含んでいる。

## 【0089】

ポリマー溶解液に用いられる樹脂ポリマーの素材としては、生体適合性のある樹脂を用いることが好ましい。このような樹脂としては、グルコース、マルトース、プルラン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルデンプン、ヒドロキシプロピルセルロースなどの糖類、ゼラチンなどのタンパク質、ポリ乳酸、乳酸グリコール酸共重合体などの生分解性ポリマーを使用することが好ましい。これらの中でもゼラチン系の素材は多くの基材と密着性をもち、ゲル化する材料としても強固なゲル強度を持つため、後述する剥離工程において、基材と密着させることができ、モールドから基材を用いてポリマーシートを剥離することができるので、好適に利用することができる。濃度は材料によっても異なるが、薬剤を含まないポリマー溶解液中に樹脂ポリマーが10～50質量%含まれる濃度とすることが好ましい。また、溶解に用いる溶媒は、温水以外であっても揮発性を有するものであればよく、メチルエチルケトン、アルコールなどを用いることができる。そして、ポリマー樹脂の溶解液中には、用途に応じて体内に供給するための薬剤を共に溶解させることが可能である。薬剤を含むポリマー溶解液のポリマー濃度(薬剤自体がポリマーである場合は薬剤を除いたポリマーの濃度)としては、0～40質量%であることが好ましい。

## 【0090】

ポリマー溶解液の調製方法としては、水溶性の高分子(ゼラチンなど)を用いる場合は、水溶性粉体を水に溶解し、溶解後に薬剤を添加してもよいし、薬剤が溶解した液体に水溶性高分子の粉体を入れて溶かしても良い。水に溶解しにくい場合、加温して溶解してもよい。温度は高分子材料の種類により、適宜選択可能であるが、約60以下の温度で加温することが好ましい。ポリマー樹脂の溶解液の粘度は、薬剤を含む溶解液では100Pa・s以下であることが好ましく、より好ましくは10Pa・s以下とすることが好ましい。薬剤を含まない溶解液では2000Pa・s以下であることが好ましく、より好ましくは1000Pa・s以下とすることが好ましい。ポリマー樹脂の溶解液の粘度を適切に調整することにより、モールドの針状凹部に容易に溶解液を注入することが容易となる。例えば、ポリマー樹脂の溶解液の粘度は、細管式粘度計、落球式粘度計、回転式粘度計、又は振動式粘度計で測定することができる。

## 【0091】

(薬剤)

ポリマー溶解液に含有させる薬剤は、生理活性を有する物質であればよく、特に限定されない。薬剤として、ペプチド、タンパク質、核酸、多糖類、ワクチン、医薬化合物、又

10

20

30

40

50

は化粧品成分から選択することが好ましい。また、医薬化合物は水溶性低分子化合物に属するものであることが好ましい。ここで、低分子化合物とは数百から数千の分子量の範囲の化合物である。

【 0 0 9 2 】

( 経皮吸収シートの製造方法 )

本実施の形態の経皮吸収シートの製造方法は、図 1 2 に示すように、薬液充填工程と、薬液乾燥工程と、基材液充填工程と、基材液乾燥工程と、剥離工程との少なくとも 5 つの工程をこの順で備えている。

【 0 0 9 3 】

( 薬液充填工程 )

モールド 1 3 を用いた経皮吸収シートの製造方法について説明する。図 1 3 ( A ) に示すように、2次元配列された針状凹部 1 5 を有するモールド 1 3 が、基台 2 0 の上に配置される。モールド 1 3 には、5 × 5 の 2 次元配列された、2組の複数の針状凹部 1 5 が形成されている。薬剤を含むポリマー溶解液である薬液 2 2 を収容する送液タンク 3 0 と、送液タンク 3 0 に接続される配管 3 2 と、配管 3 2 の先端に接続されたノズル 3 4 と、を有する液供給装置 3 6 が準備される。薬液 2 2 はノズル 3 4 の先端から吐出される。

【 0 0 9 4 】

図 1 4 はノズルの先端部の概略斜視図を示している。図 1 4 に示すように、ノズル 3 4 は、先端側に平坦面であるリップ部 3 4 A と、スリット形状の開口部 3 4 B と、リップ部 3 4 A に沿って開口部 3 4 B から離れる方向に広がる 2 つの傾斜面 3 4 C と、を備えている。スリット形状の開口部 3 4 B により、例えば、1列を構成する複数の針状凹部 1 5 に同時に、薬液 2 2 を充填することが可能となる。開口部 3 4 B の大きさ ( 長さ と 幅 ) は、一度に充填すべき針状凹部 1 5 の数に応じて適宜選択される。

【 0 0 9 5 】

開口部 3 4 B の長さを長くすることで、より多くの針状凹部 1 5 に一度に薬液 2 2 を充填することができる。これにより生産性を向上させることが可能となる。

【 0 0 9 6 】

図 1 5 は別のノズルの先端部の概略斜視図を示している。図 1 5 に示すように、ノズル 3 4 は、先端側に平坦面であるリップ部 3 4 A と、2つのスリット形状の開口部 3 4 B と、リップ部 3 4 A に沿って開口部 3 4 B から離れる方向に広がる 2 つの傾斜面 3 4 C と、を備えている。2つの開口部 3 4 B により、例えば、2列を構成する複数の針状凹部 1 5 に同時に、薬剤を含む薬液 2 2 を充填することが可能となる。

【 0 0 9 7 】

ノズル 3 4 に用いる材料としては、弾性のある素材、金属製の素材を用いることができる。例えば、テフロン ( 登録商標 ) 、ステンレス鋼、チタン等が挙げられる。

【 0 0 9 8 】

図 1 3 ( B ) を参照して充填工程を説明する。図 1 3 ( B ) に示すように、ノズル 3 4 の開口部 3 4 B が針状凹部 1 5 の上に位置調整される。薬液 2 2 を吐出するノズル 3 4 がモールド 1 3 に押し付けられるので、ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A とモールド 1 3 の表面とは接触している。液供給装置 3 6 から薬液 2 2 がモールド 1 3 に供給され、ノズル 3 4 の開口部 3 4 B から薬液 2 2 が針状凹部 1 5 に充填される。本実施形態では、1列を構成する複数の針状凹部 1 5 に薬液 2 2 が同時に充填される。ただし、これに限定されず、針状凹部 1 5 に一つずつ充填することができる。また、図 1 5 に示すノズル 3 4 を使用することで、複数列を構成する複数の針状凹部 1 5 に対し、複数列毎に薬液 2 2 を同時に充填することもできる。

【 0 0 9 9 】

モールド 1 3 が気体透過性を有する素材で構成される場合、モールド 1 3 の裏面から吸引することで薬液 2 2 を吸引でき、針状凹部 1 5 内への薬液 2 2 の充填を促進させることができる。

【 0 1 0 0 】

図 1 3 ( B ) の充填工程に次いで、図 1 3 ( C ) に示すように、ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A とモールド 1 3 の表面とを接触させながら、開口部 3 4 B の長さ方向と垂直方向に液供給装置 3 6 を相対的に走査させている。ノズル 3 4 をモールド 1 3 の上を走査させ、薬液 2 2 が充填されていない針状凹部 1 5 にノズル 3 4 を移動させる。ノズル 3 4 の開口部 3 4 B が針状凹部 1 5 の上に位置調整される。本実施の形態では、ノズル 3 4 を走査させる例で説明したが、モールド 1 3 を走査させてもよい。

【 0 1 0 1 】

ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A とモールド 1 3 の表面とを接触させてノズル 3 4 をモールド 1 3 の上を走査させているので、ノズル 3 4 がモールド 1 3 の針状凹部 1 5 以外の表面に残る薬液 2 2 を掻き取ることができる。薬剤を含む薬液 2 2 をモールド 1 3 の針状凹部 1 5 以外に残らないようにすることができる。また、本実施の形態では、ノズル 3 4 は、傾斜面 3 4 C を矢印で示す走査方向に対して直交する位置となるよう配置されている。したがって、ノズル 3 4 はモールド 1 3 の上をスムーズに走査させることができる。

【 0 1 0 2 】

モールド 1 3 へのダメージを減らし、モールド 1 3 の圧縮による変形をできるだけ抑制するため、走査される際のノズル 3 4 のモールド 1 3 への押し付け程度を制御することが好ましい。例えば、ノズル 3 4 のモールド 1 3 への押し付け力や、ノズル 3 4 のモールド 1 3 への押し込み距離を制御することが好ましい。また、薬液 2 2 がモールド 1 3 の針状凹部 1 5 以外に残らないようにするため、モールド 1 3 もしくはノズル 3 4 の少なくとも一方がフレキシブルな弾性変形する素材であることが望ましい。

【 0 1 0 3 】

図 1 3 ( B ) の充填工程と、図 1 3 ( C ) の移動工程とを繰り返すことで、 $5 \times 5$  の 2 次元配列された針状凹部 1 5 に薬液 2 2 が充填される。 $5 \times 5$  の 2 次元配列された針状凹部 1 5 に薬液 2 2 が充填されると、隣接する  $5 \times 5$  の 2 次元配列された針状凹部 1 5 に液供給装置 3 6 を移動し、図 1 3 ( B ) の充填工程と、図 1 3 ( C ) の移動工程とを繰り返す。隣接する  $5 \times 5$  の 2 次元配列された針状凹部 1 5 にも薬液 2 2 が充填される。

【 0 1 0 4 】

上述の充填工程と走査工程について、( 1 ) ノズル 3 4 を走査させながら薬液 2 2 を針状凹部 1 5 に充填する態様でもよいし、( 2 ) ノズル 3 4 の走査中に針状凹部 1 5 の上でノズル 3 4 を一旦静止して薬液 2 2 を充填し、充填後にノズル 3 4 を再度走査させる態様でもよい。充填工程と走査工程との間、ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A がモールド 1 3 の表面に押し付けられている。液供給装置 3 6 から吐出される薬液 2 2 の量は、充填されるモールド 1 3 の複数の針状凹部 1 5 の総体積と等しい量とすることが好ましい。薬液 2 2 をモールド 1 3 の針状凹部 1 5 以外の表面に残らないようにし、薬剤のロスを低減することができる。

【 0 1 0 5 】

図 1 6 は、薬液 2 2 を針状凹部 1 5 に充填中におけるノズル 3 4 の先端とモールド 1 3 との部分拡大図である。図 1 6 に示すように、ノズル 3 4 内に加圧力  $P_1$  を加えることで、針状凹部 1 5 内へ薬液 2 2 を充填するのを促進することができる。さらに、針状凹部 1 5 内へ薬液 2 2 を充填する際、ノズル 3 4 をモールド 1 3 の表面に接触させる押し付け力  $P_2$  を、ノズル 3 4 内に加圧力  $P_1$  以上とすることが好ましい。押し付け力  $P_2$  加圧力  $P_1$  とすることにより、薬液 2 2 が針状凹部 1 5 からモールド 1 3 の表面に漏れ出すのを抑制することができる。

【 0 1 0 6 】

図 1 7 は、ノズル 3 4 の移動中における、ノズル 3 4 の先端とモールド 1 3 との部分拡大図である。ノズル 3 4 をモールド 1 3 に対して相対的に走査する際、ノズル 3 4 をモールド 1 3 の表面に接触させる押し付け力  $P_3$  を、充填中のノズル 3 4 をモールド 1 3 の表面に接触させる押し付け力  $P_2$  より小さくすることが好ましい。モールド 1 3 へのダメージを減らし、モールド 1 3 の圧縮による変形を抑制するためである。

【 0 1 0 7 】

ノズル 3 4 のリップ部 3 4 A はモールド 1 3 の表面に対して平行であることが好ましい。ノズル 3 4 の取り付け部に関節駆動機構を設けることにより、ノズル 3 4 の姿勢を制御してもよい。

#### 【 0 1 0 8 】

モールド 1 3 の表面形状に合わせて Z 軸方向にノズル 3 4 を駆動して、ノズル 3 4 のモールド 1 3 への押し付け力及びノ又は押し込み距離を制御することが好ましい。図 1 8 は、押し付け力、及びノ又は押し込み距離を制御することができる薬液充填装置 4 8 の概略構成図である。薬液充填装置 4 8 は、薬液を貯留する送液タンク 3 0 と送液タンク 3 0 に取り付けられたノズル 3 4 とを有する液供給装置 3 6 と、送液タンク 3 0 とノズル 3 4 とを Z 軸方向に駆動する Z 軸駆動部 5 0 と、モールド 1 3 を載置するための吸引台 5 2 と、吸引台 5 2 を X 軸方向に駆動する X 軸駆動部 5 4 と、上記装置を支持する架台 5 6 と、制御システム 5 8 と、を有している。

10

#### 【 0 1 0 9 】

押し付け力を一定に制御する場合について説明する。所望の押し付け力となる Z 座標まで Z 軸駆動部 5 0 によりノズル 3 4 をモールド 1 3 に近づける。モールド 1 3 に接触したノズル 3 4 を X 軸駆動部 5 4 により走査させながら、押し付け力が一定となるように Z 軸座標を制御しつつ薬液 2 2 を吐出する。接触圧力測定の方式は特に限定はしないが、例えば、各種ロードセルを、例えば吸引台 5 2 の下に、又は吸引台 5 2 に代えて用いることができる。ロードセルとは厚み方向に圧縮する力を測定できる測定器具を意味する。押し付け力は、モールド 1 3 に対して 1 ~ 1 0 0 0 k P a の範囲内の任意の圧力で一定に制御可能であることが好ましい。

20

#### 【 0 1 1 0 】

押し込み距離を一定に制御する場合について説明する。ノズル 3 4 を接触する前に、モールド 1 3 の表面形状をあらかじめ測定する。モールド 1 3 に接触したノズル 3 4 を X 軸駆動部 5 4 により走査させながら、モールド 1 3 の表面形状に対して所望の押し込み距離になるように Z 軸座標をオフセットさせた値を Z 軸駆動部 5 0 にフィードバックしつつ薬液 2 2 を吐出する。

#### 【 0 1 1 1 】

形状測定の方式は特に限定はしないが、例えば、非接触式のレーザー変位計 6 0 などの光学測定機器、接触式の触針式段差計等を用いることができる。さらに、ノズル 3 4 のスリット方向の姿勢をモールド 1 3 の表面形状に合わせて制御してもよい。押し込み距離は、モールド 1 3 の厚みに対して 1 ~ 1 5 % の範囲で制御されることが好ましい。モールド 1 3 の形状に合わせてノズル 3 4 とモールド 1 3 と距離を、Z 軸駆動部 5 0 により Z 軸方向に制御しながら動作することで、圧縮変形率が均一化され、充填量精度を向上できる。

30

#### 【 0 1 1 2 】

押し付け力、及び押し込み距離の制御に関して、押し込み距離が小さい場合は押し付け力を制御することが好ましく、押し込み距離が大きい場合は、押し込み距離を直接制御することが好ましい。

#### 【 0 1 1 3 】

図 1 9 は、ノズル内の液圧と薬剤を含む溶解液の供給との関係を示す説明図である。図 1 9 に示すように薬液 2 2 の供給は、ノズル 3 4 が針状凹部 1 5 の上に位置する前から開始される。薬液 2 2 を針状凹部 1 5 に確実に充填するためである。5 × 5 で構成される複数の針状凹部 1 5 への充填が完了するまで、薬液 2 2 はモールド 1 3 に連続して供給される。ノズル 3 4 が 5 列目の針状凹部 1 5 の上に位置する前に、薬液 2 2 をモールド 1 3 に供給するのを停止する。薬液 2 2 が針状凹部 1 5 からあふれ出るのを防止できる。ノズル 3 4 内の液圧に関して、薬液 2 2 の供給が開始されると、ノズル 3 4 が針状凹部 1 5 に位置しない領域では高くなる。一方、ノズル 3 4 が針状凹部 1 5 の上に位置すると、薬液 2 2 が針状凹部 1 5 に充填され、ノズル 3 4 内の液圧が低くなるので、液圧の変動が繰り返される。

40

#### 【 0 1 1 4 】

50

5 × 5 で構成される複数の針状凹部 1 5 への充填が完了すると、ノズル 3 4 は、隣接する 5 × 5 で構成される複数の針状凹部 1 5 へ移動される。液供給に関して、隣接する 5 × 5 で構成される複数の針状凹部 1 5 へ移動する際、薬液 2 2 の供給を停止するのが好ましい。5 列目の針状凹部 1 5 から次の 1 列目の針状凹部 1 5 までは距離がある。その間をノズル 3 4 が走査される間、薬液 2 2 を供給し続けると、ノズル 3 4 内の液圧が高くなりすぎる場合がある。その結果、ノズル 3 4 から薬液 2 2 がモールド 1 3 の針状凹部 1 5 以外に流れ出る場合があり、これを抑制するため薬液 2 2 の供給を停止するのが好ましい。

#### 【 0 1 1 5 】

薬液充填を行う際には、ノズル 3 4 の先端をクリーニングしてから使用することが好ましい。充填前にノズル 3 4 のリップ部 3 4 A の表面に付着物があると、薬液 2 2 の充填量の精度が低下してしまうためである。クリーニングは、不織布によるワイプが一般的である。ワイプの際に、不織布を水や溶剤などで浸潤させると効果的にクリーニングできる。薬液 2 2 の充填後、ノズル 3 4 をモールド 1 3 から離す際に、モールド 1 3 の表面に薬液が残留する可能性がある。針状凹部 1 5 への充填が完了後、ノズル 3 4 の開口部 3 4 B から薬液を吸引するサックバック制御を行うことで、吐出余剰分の薬液 2 2 を吸い上げ、モールド 1 3 の表面への液残りを低減することもできる。

#### 【 0 1 1 6 】

薬液充填工程について、図 1 1 に示すモールド複合体 1 8 を利用し、貫通孔 1 5 C 側から吸引して、薬液 2 2 を針状凹部 1 5 内に充填させることができる。特に、薬液 2 2 に気泡が取り込まれると、薬剤の含有量にバラつきが生じ、好ましくないからである。

#### 【 0 1 1 7 】

薬液 2 2 の針状凹部 1 5 への充填が完了すると、薬液乾燥工程、基材液充填工程、基材液乾燥工程、剥離工程へと進む。

#### 【 0 1 1 8 】

図 2 0 ( A ) に示すように、薬液充填工程にてモールド 1 3 の針状凹部 1 5 に薬液 2 2 をノズル 3 4 から充填する。薬液充填工程は上述した方法で実施される。

#### 【 0 1 1 9 】

##### ( 薬液乾燥工程 )

図 2 0 ( B ) に示すように、薬液乾燥工程では、薬液 2 2 を乾燥し、固化させることで、薬剤を含む第 1 層 1 2 0 を針状凹部 1 5 内に形成する。

#### 【 0 1 2 0 】

薬液乾燥工程は、モールド 1 3 の針状凹部 1 5 に充填された薬液 2 2 を乾燥し、薬剤を含む第 1 層 1 2 0 を針状凹部 1 5 の先端に局在させる工程である。

#### 【 0 1 2 1 】

また、薬液乾燥工程の温湿度条件を制御して乾燥速度を最適化することにより、針状凹部 1 5 のモールド 1 3 の壁面に薬液 2 2 が固着するのを低減することができ、乾燥により薬液 2 2 が針状凹部 1 5 の先端に集まりながら乾燥が進む。例えば、温度 2 3 、相対湿度 4 0 ~ 6 0 % R H の環境下では、乾燥速度が速いため針状凹部 1 5 のモールド 1 3 壁面に薬液 2 2 が固着し、薬液 2 2 を針状凹部 1 5 の先端に局在させることが難しくなる場合がある。

#### 【 0 1 2 2 】

薬液乾燥工程を温度 1 ~ 1 0 の環境下で行うことにより、薬液 2 2 の乾燥速度は遅くできる。したがって、モールド 1 3 の壁面に薬液 2 2 が固着することなく、薬液 2 2 を針状凹部 1 5 の先端に局在させることができる。温度 1 ~ 1 0 の環境下の薬液乾燥工程において、湿度が高い場合、薬液 2 2 の乾燥速度が遅くなるため、生産性の低下をもたらす。そこで、薬液乾燥工程を温度 1 ~ 1 0 の環境下で行う場合、好ましくは相対湿度 1 ~ 5 9 % の環境下とし、より好ましくは 2 1 ~ 3 9 % の環境下とする。温度 1 ~ 1 0 で、相対湿度 1 ~ 5 9 % の温湿度範囲の環境下であれば、針状凹部 1 5 の先端への薬液 2 2 の局在化と生産性を両立することができる。

#### 【 0 1 2 3 】



相対湿度 1 ~ 59 % の環境下にするために、例えば、湿度調整機能を有する恒温室、又は恒温槽内で薬液乾燥工程を行うことが好ましい。

#### 【0124】

薬液乾燥工程における薬液 22 の乾燥は無風状態で行うことが好ましい。不均一な風が薬液 22 に直接当たると乾燥ムラが生じる。強く風が当たる部分は乾燥速度が上昇し、モールド 13 の壁面への薬液 22 の固着が発生し、針状凹部 15 の先端への薬液 22 が局在化することを妨げる可能性があるからである。

#### 【0125】

無風状態での乾燥実現するため、例えば、風防を設置することが好ましい。風防は、モールド 13 に直接風が当たらないように設置される。風防として、蓋、庇、衝立、囲いなどの物理的障害物を設置する方法が簡便であるので好ましい。また、風防を設置する際は、モールド 13 の設置空間が密閉状態にならないように通気口等を確保することが好ましい。密閉状態にしてしまうと密閉空間の水蒸気が飽和し、薬液 22 の乾燥が進行しなくなる可能性がある。通気口は蒸気の出入りができれば好ましく、風防内の気流を安定化するには水蒸気透過性のフィルムなどで通気口を覆うことが更に好ましい。なお、乾燥時間は、針状凹部 15 の形状、針状凹部 15 の配置や数、薬剤の種類、薬液 22 の充填量や濃度、などを考慮して適宜調整される。

#### 【0126】

無風状態とは、風が全くない状態に加えて、風速が 0.5 m/s 以下である場合をいう。この範囲であれば、乾燥ムラがほとんど生じないからである。

#### 【0127】

薬液乾燥工程では、薬液 22 を乾燥させることにより固化し、薬液 22 を充填した際の状態よりも縮小させている。これにより、剥離工程において、モールド 13 の針状凹部 15 から第 1 層 120 を容易に剥離することが可能となる。

#### 【0128】

##### ( 基材液充填工程 )

次に、図 20 ( C ) に示すように、薬剤を含む第 1 層 120 の上に薬剤を含まないポリマー溶解液である基材液 24 をディスペンサーにより塗布し、基材液 24 を針状凹部 15 に充填する。針状凹部 15 の空間を超える量の基材液 24 は充填される。ディスペンサーによる塗布に代えて、バー塗布やスピン塗布、スプレーなどによる塗布などを適用することができる。

#### 【0129】

基材液 24 の量が多すぎると、次の基材液乾燥工程における乾燥収縮により形成される空洞部 124 が錐台部 114 まで延びない場合がある。したがって、基材液 24 の組成、濃度、粘度、乾燥速度などを考慮し、所望の空洞部 124 が得られる基材液 24 の塗布量をあらかじめ求めておくことが好ましい。

#### 【0130】

適切な塗布量で基材液 24 を乾燥させることにより、空洞部 124 をドーム形状とすることができ、また、空洞部 124 を有する針状凸部 110 の最も薄い部分の厚さ  $T_{min}$  を、シート部 116 の厚さ  $T$  以下とすることができ ( 図 3 , 7 ) 。

#### 【0131】

##### ( 基材液乾燥工程 )

次に、図 20 ( D ) に示すように、基材液乾燥工程において、基材液 24 を乾燥させて薬剤を含まない第 2 層 122 を第 1 層 120 の上に形成することで、シート部 116、及び錐台部 114 とニードル部 112 とから構成される針状凸部 110 を形成する。この基材液乾燥工程で、基材液 24 を乾燥収縮することにより針状凸部 110 にシート部 116 から錐台部 114 に延びる空洞部 124 を形成し、ポリマーシート 1 ( モールド 13 から剥離する前の経皮吸収シート 100 ) を製造する。

#### 【0132】

基材液乾燥工程においては、針状凸部 110 にシート部 116 から錐台部 114 を超え

10

20

30

40

50

てニードル部 1 1 2 に延びる空洞部 1 2 4 を形成することもできる。

【 0 1 3 3 】

本実施形態において、発明者は、針状凸部 1 1 0 に空洞部 1 2 4 を形成する方法を鋭意検討した。基材液乾燥工程において、基材液 2 4 を乾燥収縮することにより空洞部 1 2 4 を形成することができることを見出した。特に、空洞部 1 2 4 を形成する際に、基材液 2 4 を緩やかに乾燥させることが空洞部 1 2 4 の形成に適していることを見出した。緩やかな乾燥は、例えば、高湿、低温又は低風速環境下で乾燥することにより実現することが可能である。

【 0 1 3 4 】

基材液 2 4 を緩やかに乾燥させることにより、( 1 ) 基材液の表面が皮バリ ( 表面が乾燥して皮を張る現象 ) してシート部 1 1 6 に皺がよったり、( 2 ) ニードル部 1 1 2 の基材液が急激に乾燥収縮することによりモールド 1 3 の表面から基材液 2 4 がはがれて針状凸部 1 1 0 の先端形状がくずれたりし、良好な針形状が得られなくなることを抑制することができる。

【 0 1 3 5 】

特に、低温環境にすることにより、空洞部 1 2 4 の形成と、第 1 層 1 2 0 から第 2 層 1 2 2 への薬剤の拡散の抑制とを達成することが可能となる。

【 0 1 3 6 】

本実施の形態では、基材液乾燥工程が温度 1 ~ 3 0 の環境下で行われることが好ましい。基材液乾燥工程を温度 3 0 より大きい環境下にすると、急速に基材液 2 4 が乾燥し、基材液表面の皮バリやニードル部の針形状不良を引き起こしてしまう可能性がある。

【 0 1 3 7 】

針状凹部 1 5 の先端部には薬剤を含む第 1 層 1 2 0 が固化した状態で存在する。基材液 2 4 を充填した際に空洞部 1 2 4 が存在しなければ、第 1 層 1 2 0 に基材液 2 4 が浸透し、第 1 層 1 2 0 の基材液 2 4 への拡散を招く問題がある。この第 1 層 1 2 0 の拡散が錐台部 1 1 4 やシート部 1 1 6 に到達すると、穿刺時に薬剤は皮膚内に浸透せず、ロスになってしまう。本実施の形態では空洞部 1 2 4 が存在するので、結果的に錐台部 1 1 4 及び / 又はニードル部 1 1 2 内に存在する基材液体積が減少し、乾燥前に拡散した薬剤は空洞部 1 2 4 の形成に伴い針状凹部 1 5 の先端に集まる。更には、乾燥の過程で第 1 層 1 2 0 が拡散する基材液 2 4 の通り道を大幅に狭めることができるため、大部分の第 1 層 1 2 0 の成分をニードル部 1 1 2 内に留まらせることができる。したがって、基材液 2 4 の第 1 層 1 2 0 への浸透を抑制でき、結果として第 1 層 1 2 0 が基材液 2 4 に拡散するのを抑制することができる。

【 0 1 3 8 】

本実施の形態において、温度と相対湿度とは以下の環境であることが好ましい。温度 2 0 より大きく 3 0 以下では、相対湿度 4 0 % R H ~ 8 0 % R H が好ましい。温度 1 0 より大きく 2 0 以下では、相対湿度 3 5 % R H ~ 8 0 % R H が好ましい。温度 1 以上 1 0 以下では、相対湿度 3 0 % R H ~ 8 0 % R H が好ましい。また、乾燥を実施する際の風速は、0 m / s ~ 5 m / s が好ましい。

【 0 1 3 9 】

空洞部 1 2 4 を形成するには、乾燥過程で基材液 2 4 を流動させる必要がある。基材液 2 4 の表層の含水率を流動する程度に調整する必要がある。一般的に、物質の平衡含水率は、一定の気温においては周囲の水蒸気圧が高くなると増加し、一定の水蒸気圧においては気温が高くなると減少する。一方で、低温下では水分の蒸発速度が遅くなるため、基材液 2 4 内の水分拡散の方が優位となり、平衡含水率が低くても基材液 2 4 は流動する。以上に鑑みて鋭意検討した結果、上記条件の範囲内で環境を制御することにより空洞部 1 2 4 を成形できることを見出した。なお、乾燥時間は基材液の量や組成や濃度、周囲の温湿度や風の有無などに応じて変化する。

【 0 1 4 0 】

所望の温湿度環境下にするために、例えば、温湿度調整機能を有する恒温室、又は恒温

10

20

30

40

50

槽内で基材液乾燥工程を行うことが好ましい。

【0141】

基材液乾燥工程では、基材液24が乾燥により体積が縮小する。基材液24が乾燥中にモールド13に密着していれば体積の縮小はシートの膜厚方向に起こり、膜厚が薄くなる。この現象を利用して、錐台部114及びニードル部112に空洞部124を形成することができる。

【0142】

なお、低温環境は、基材液乾燥工程全体を低温化することで実現することができる。しかしながら、少なくともモールド13を冷却するだけでも針状凸部110に空洞部124を形成することを発明者は見出した。モールド13の冷却温度は、基材液の組成や濃度、周囲の温湿度や風の有無などに応じて適宜設定するが、温度1～20が好ましく、温度1～15がさらに好ましい。モールド13の冷却温度は、モールド13を直接測定することにより求めることができる。

【0143】

基材液乾燥工程を温度1以上20以下の環境下にするために、例えば、基材液乾燥工程を恒温槽、又は恒温槽内に設置してもよい。

【0144】

また、基材液乾燥工程において、例えば、チラーやペルテエ素子などを使用して基材液24が液体状態で滞留するモールド13のみを局所的に冷却をすることが可能である。

【0145】

本実施の形態の経皮吸収シートの製造方法によれば、空洞部124を安定的に形成することができる。また、基材液乾燥工程で生じる、急速乾燥に起因する基材液表面の皮バリやニードル部112の針形状不良を抑制することができる。また、空洞部124の存在により、薬剤を含む第1層120が薬剤を含まない第2層122の側に拡散するのを抑制することができる。

【0146】

また、空洞部124は第2層122の中に留まることが好ましい。薬剤を含む第1層120を針状凹部15の先端部に維持することができるので好ましい。

【0147】

空洞部124を形成する方法として基材液乾燥工程で実施する場合について説明したが、特に、限定されない。例えば、空洞部124を形成するための別の方法として、(1)モールド13の針状凹部15の開口側から空洞部124の形状に応じた型を当てた状態で乾燥する方法や、(2)乾燥後にシート部116の側から針状凸部110の錐台部114を削ることによって空洞部124を形成する方法、などが挙げられる。

【0148】

なお、乾燥中に基材液24がモールド13から剥離してしまうと、ポリマーシート1が面方向にも収縮するため歪んでしまったり、カールしたりする場合がある。また、針状凹部15内の基材液24が十分に乾燥していない状態でポリマーシート1がモールド13から剥離してしまうと、ポリマーシート1の針状凸部の形状が折れたり、曲がったりする不良が発生しやすい。このため、乾燥中にポリマーシート1がモールド13から剥離しないことが好ましい。また、カールを抑制するためにポリマーシート1の裏面(針状凸部の形成される面と反対の面)に針状凸部のある表面と同程度に収縮する層を形成してもよい。例えば、裏面側にも表面側と同じポリマー溶解液を塗布し、カール抑制の効果を予め確認した膜厚となるように層形成する。

【0149】

(剥離工程)

ポリマーシート1をモールド13から剥離する方法は限定されるものではない。剥離の際に針状凸部が曲がったり折れたりしないことが望まれる。具体的には、図21に示すように、ポリマーシート1の上に、粘着性の粘着層が形成されているシート状の基材40を付着させた後、端部から基材40をめくるように剥離を行うことができる。ただしこの方

10

20

30

40

50

法では針状凸部が曲がる可能性がある。そのため、図22に示すように、ポリマーシート1の裏面に吸盤（不図示）を設置し、エアーで吸引しながら垂直に引き上げる方法を適用することができる。ポリマーシート1をモールド13から剥離することにより、経皮吸収シート100を製造する。

#### 【0150】

通常、本実施の形態のように、アスペクト比の高い針状凸部の構造物をモールド13から剥離する場合では、接触面積が大きいことから、強い応力が加わる。針状凸部である微小針が破壊され、モールド13から剥離されることなく針状凹部15内に残存し、作製される経皮吸収シートは欠陥を有するものとなる。本実施の形態においては、モールド13を構成する材料を、剥離が非常にしやすい材料により構成することが好ましい。また、モールド13を構成する材料を弾性が高く柔らかい材料とすることにより、剥離する際における微小針に加えられる応力を緩和することができる。

#### 【0151】

##### （脱気工程）

薬液充填工程の前、及び／又は基材液充填工程の前、薬液22、及び／又は基材液24を脱気することが好ましい。脱気することにより、モールド13の針状凹部15に充填する前に、薬液22、及び基材液24に含まれる気泡を除去することができる。例えば、脱気工程では100 $\mu$ m～数mmの直径の気泡が除去される。薬液22、及び基材液24の少なくとも一方を脱気することで、ポリマー溶解液に気泡を溶解させることを促進することができる。

#### 【0152】

脱気方法として、例えば、（1）薬液22を1～15分間減圧環境下に晒す方法、（2）薬液22を貯留する容器を5～10分間超音波振動させる方法、（3）薬液22を減圧環境下に晒しながら超音波を印加する方法、（4）薬液22の中にヘリウムガスを送り込むことで溶存気体をヘリウムに置換する方法、等が挙げられる。基材液24についても（1）～（4）の脱気方法を適用することができる。

#### 【実施例】

#### 【0153】

以下に、本発明の実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下の実施例に示される材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

#### 【0154】

##### <実施例1>

##### （モールドの作製）

一辺40mmの平滑なNi板の表面に、図23に示すような、底面が500 $\mu$ mの直径D1で、150 $\mu$ mの高さH<sub>1</sub>の円錐台12B上に、300 $\mu$ mの直径D2で、500 $\mu$ mの高さH<sub>2</sub>の円錐12Aが形成された針状構造の凸部12を、1000 $\mu$ mのピッチLにて10列×10行の2次元配列に研削加工することで、原版11を作製した。この原版11の上に、シリコーンゴム（ダウコーニング社製SILASTIC MDX4-4210）を0.6mmの厚みで膜を形成し、膜面から原版11の円錐先端部50 $\mu$ mを突出させた状態で熱硬化させ、剥離した。これにより、約30 $\mu$ mの直径の貫通孔を有するシリコーンゴムの反転品を作製した。このシリコーンゴム反転品の、中央部に10列×10行の2次元配列された針状凹部が形成された、一辺30mmの平面部外を切り落としたものをモールドとして用いた。針状凹部の開口部が広い方をモールドの表面とし、30 $\mu$ mの直径の貫通孔（空気抜き孔）を有する面をモールドの裏面とした。

#### 【0155】

##### （薬剤を含むポリマー溶解液の調製）

ヒドロキシエチルスターチ（Fresenius Kabi社製）を水で溶解し、8%の水溶液に調液したものに、薬剤としてヒト血清アルブミン（和光純薬社製）を2質量%

、エバンスブルー色素（和光純薬社製）を 0.01 質量% 添加し、薬剤を含む薬液とした。

【0156】

（薬剤を含まないポリマー溶解液の調製）

コンドロイチン硫酸（マルハニチロ食品社製）を水で溶解し、40%の水溶液に調液したものを、薬剤を含まない溶解液とした。

【0157】

以下、薬液充填工程と薬液乾燥工程と基材液乾燥工程とを温度 10 の環境下で、かつ基材液充填工程と温度 15 の環境下で実施した。

【0158】

（薬液充填工程、薬液乾燥工程）

薬液充填装置は、モールドとノズルの相対位置座標を制御する X 軸駆動部、Z 軸駆動部を有する駆動部、ノズルを取り付け可能な液供給装置（武蔵エンジニアリング社製超微量定量ディスペンサー S M P - I I I ）、モールドを固定する吸引台、モールド表面形状を測定するレーザー変位計（パナソニック社製 H L - C 2 0 1 A ）、ノズル押し込み圧力を測定するロードセル（共和電業製 L C X - A - 5 0 0 N ）、表面形状及び押し付け圧力の測定値のデータを基に Z 軸を制御する制御システム、を備える。

【0159】

水平な吸引台上に一辺 15 mm の気体透過性フィルム（住友電気社製ポアフロン F P - 0 1 0 ）を置き、その上に表面が上になるようにモールドを設置した。モールド裏面方向からゲージ圧 90 k P a の吸引圧で減圧して、気体透過性フィルムとモールドとをバキューム台に固定した。

【0160】

図 1 4 に示すような形状のステンレス鋼のノズルを準備し、長さ 20 mm、幅 2 mm のリップ部の中央に、長さ 12 mm、幅 0.2 mm のスリット状の開口部を形成した。このノズルを薬液タンクに接続した。3 mL の薬剤を含む溶解液を薬液タンクとノズル内部に装填した。開口部を、モールドの表面に形成された複数の針状凹部で構成される 1 列目と平行となるようにノズルを調整した。1 列目に対して 2 列目と反対方向に 2 mm の間隔をおいた位置で、ノズルを 0.14 k g f / c m <sup>2</sup> ( 1.4 N / c m <sup>2</sup> ) の圧力（押し付け力）でモールドに押し付けた。ノズルを押し付けたまま、押し付け力の変動が ± 0.05 k g f / c m <sup>2</sup> ( 0.49 N / c m <sup>2</sup> ) に収まるように Z 軸を制御しつつ、1 mm / s e c で開口部の長さ方向と垂直方向に移動させながら、液供給装置にて、薬剤を含む溶解液を、0.31 μ L / s e c で 10 秒間、開口部から放出した。2 次元配列された複数の針状凹部の 10 列目に対して 9 列目と反対方向に 2 mm 間隔を置いた位置でノズルの移動を停止し、ノズルをモールドから離れた。

【0161】

薬液を充填したモールドを、直径 5 mm 開口部を持った風防（25 c m <sup>3</sup>）内に収め、乾燥した。ここでいう風防は、開口部に気体透過性フィルム（住友電気社製ポアフロン F P - 0 1 0 ）が装着されており、直接風が当たらない無風状態となるような構造を有している。

【0162】

（基材液充填工程、基材液乾燥工程）

モールドの表面に直径 16 mm の開口部を持つ厚さ 300 μ m のステンレス製の薄板を用意した。薬液を充填したモールドを吸引台に吸引固定し、針状凹部の領域が開口部の中に入るように位置を合わせて、モールドとステンレス薄板を重ね合わせた。ステンレス薄板開口部に基材液を流し込み、過剰な基材液をスキージ、又は丸棒で掻きとり、温度 23、相対湿度 50 % R H、風速 0.5 m / s の環境下でモールドを 15 に冷却し、3 時間静置乾燥した。

【0163】

（剥離工程）

端部からめくるようにしてモールドから、ポリマーシートを剥離した。シート部の上に、先端にヒト血清アルブミンが偏在する、薬剤を含む第1層と薬剤を含まない第2層を含み、錐台部とニードル部とで構成される針状凸部が配列された経皮吸収シートを作製した。

#### 【0164】

剥離後、マイクロスコープ（キーエンス社製、VHX-600）にて経皮吸収シートを観察した。針状凸部の錐台部にはシート部から延びるドーム形状の空洞部が形成され、空洞部を有する針状凸部の最も薄い部分の厚さは、シート部の厚さ以下であった。

#### 【0165】

##### <実施例2>

基材液充填工程にて直径16mmの開口部を持つ厚さ200 $\mu$ mのステンレス製の薄板を用いた以外は、実施例1と同様の条件で針状凸部が配列された経皮吸収シートを作製した。

#### 【0166】

剥離後、マイクロスコープ（キーエンス社製、VHX-600）にて経皮吸収シートを観察した。針状凸部のニードル部には、シート部から延びるドーム形状の空洞部が形成され、空洞部を有する針状凸部の最も薄い部分の厚さは、シート部の厚さ以下であった。

#### 【0167】

##### <比較例>

基材液充填工程にて直径16mmの開口部を持つ厚さ1000 $\mu$ mのステンレス製の薄板を用い、温度23℃、相対湿度50%RH、風速0.5m/sの環境下でモールドを冷却せずに、12時間静置乾燥した以外は、実施例1と同様の条件で経皮吸収シートを作製した。

#### 【0168】

剥離後、マイクロスコープ（キーエンス社製、VHX-600）にて経皮吸収シートを観察し、空洞部を有さないニードルからなる経皮吸収シートが形成されたことを確認した。

#### 【0169】

##### （評価結果）

溶解速度に関して、ラット皮膚に穿刺し、穿刺3分後に皮膚内に残っている針状凸部の長さを比較して評価した。空洞部を有する針状凸部を持つ経皮吸収シートは、空洞部を有さない経皮吸収シートに対して、溶解速度が速かった。即ち、針状凸部に空洞部を設けることで溶解速度を制御できることを理解できる。

#### 【0170】

また、薬剤拡散に関して、エバンスブルーを0.01%添加した薬剤を含むポリマー溶解液を用いて、経皮吸収シートを作製し、マイクロスコープから側面の色素分布を観察し、針先端からの色素拡散距離を評価した。

#### 【0171】

空洞部を有する経皮吸収シートは、空洞部を有さない経皮吸収シートに対して、拡散距離が短かった。即ち、針状凸部に空洞部を設けることにより、第1層から第2層への拡散距離を短くでき、第1層の薬剤が第2層へ拡散することを抑制できることを理解できる。

#### 【符号の説明】

#### 【0172】

11...原版、12...凸部、13...モールド、14...枠、15...針状凹部、18...モールド複合体、19...気体透過シート、20...基台、22...薬液、24...基材液、30...送液タンク、32...配管、34...ノズル、34A...リップ部、34B...開口部、36...液供給装置、48...薬液充填装置、50...Z軸駆動部、52...吸引台、54...X軸駆動部、56...架台、58...制御システム、60...レーザー変位計、100...経皮吸収シート、110...針状凸部、112...ニードル部、114...錐台部、116...シート部、120...第1層、122...第2層、124...空洞部、126...開口

10

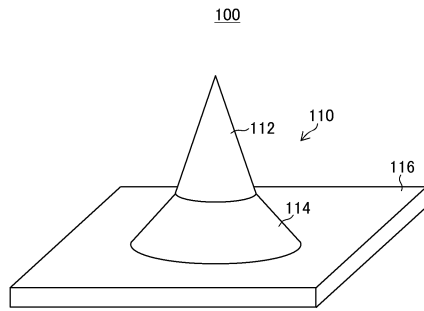
20

30

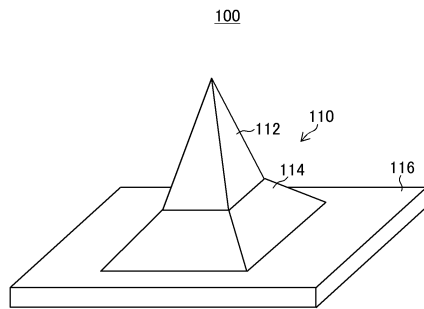
40

50

【図 1】

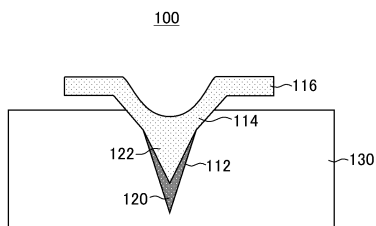


【図 2】

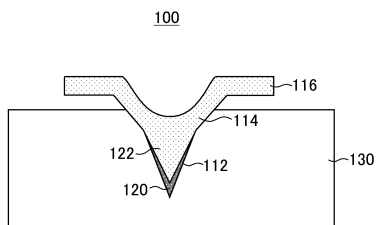


【図 4】

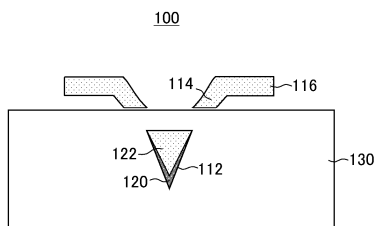
(A)



(B)

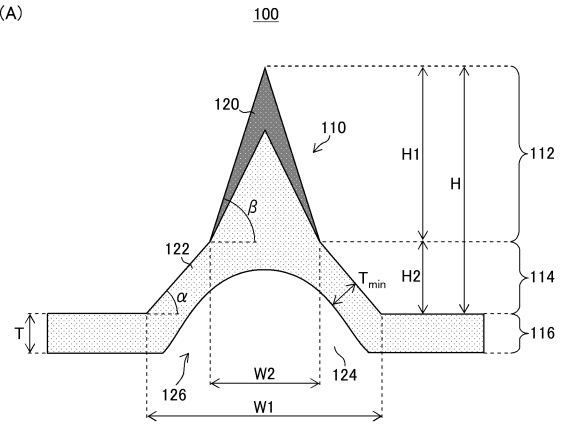


(C)

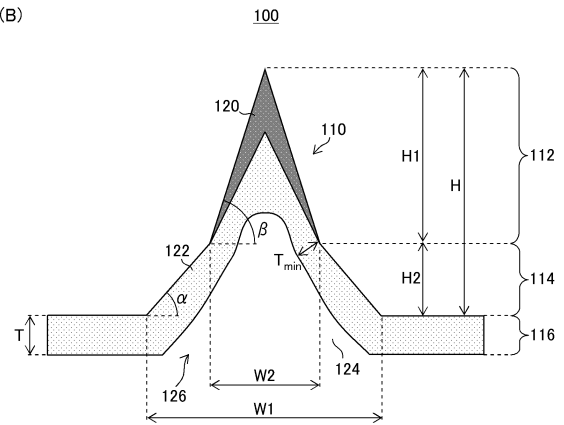


【図 3】

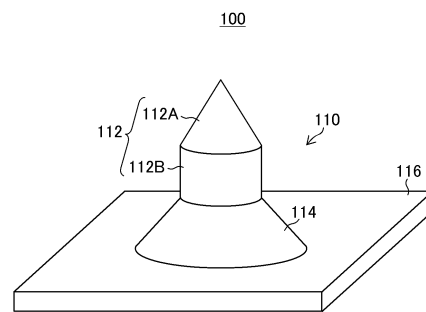
(A)



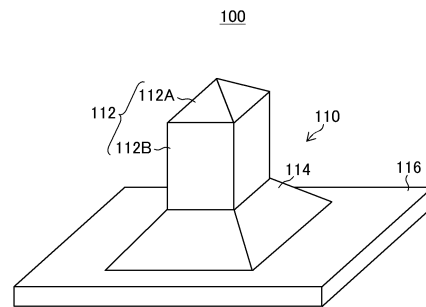
(B)



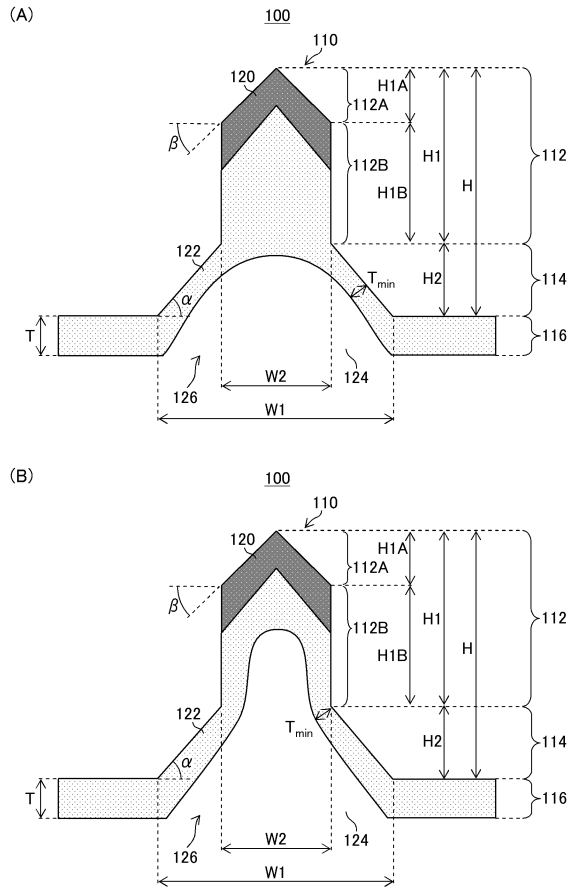
【図 5】



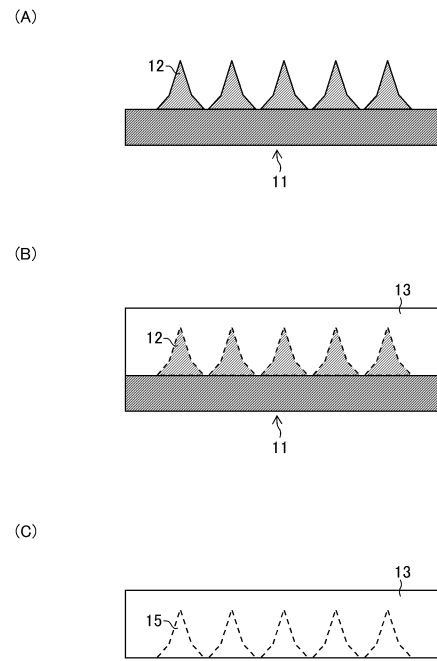
【図 6】



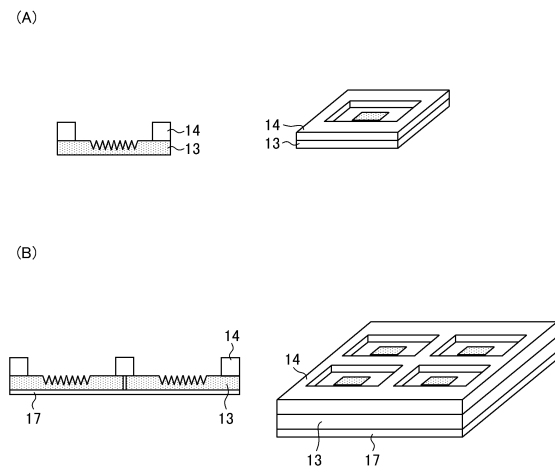
【図 7】



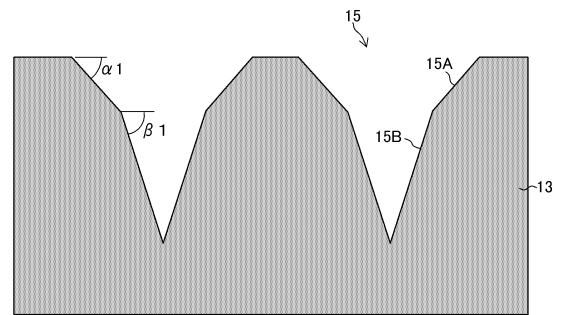
【図 8】



【図 9】

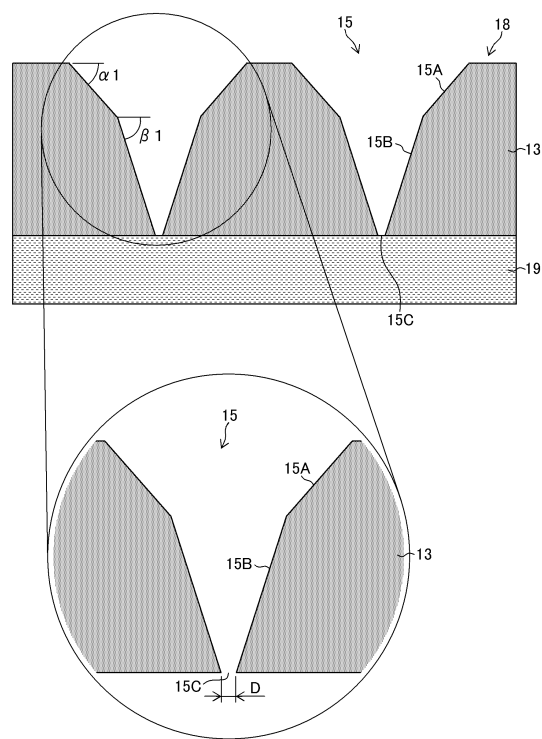


【図 10】

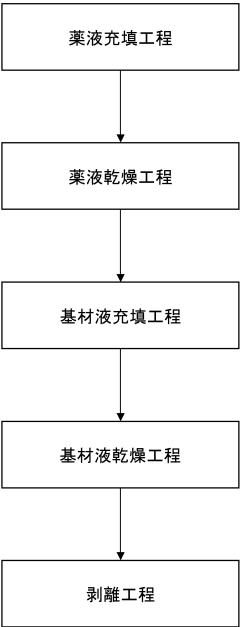




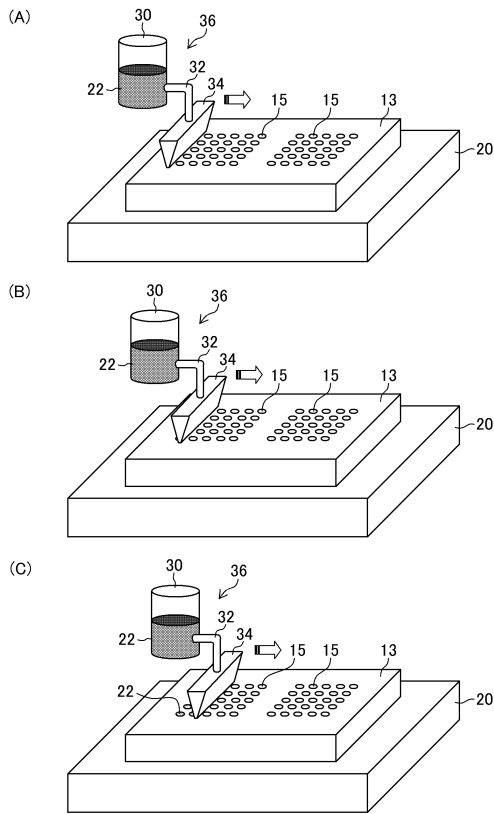
【図 1 1】



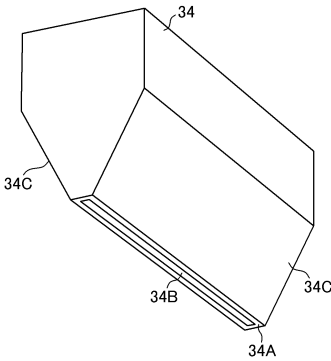
【図 1 2】



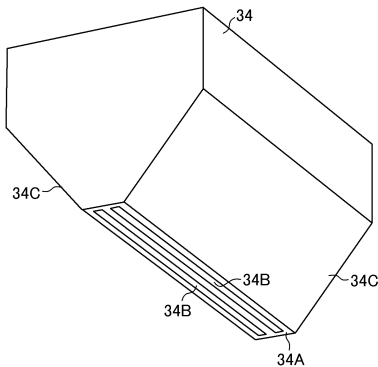
【図 1 3】



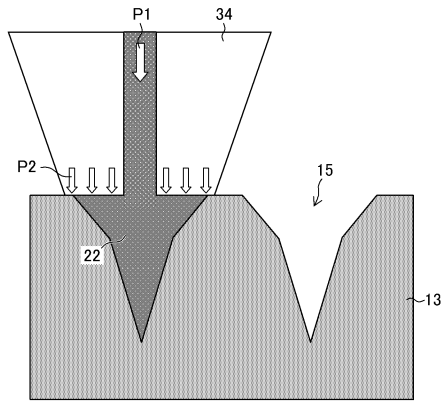
【図 1 4】



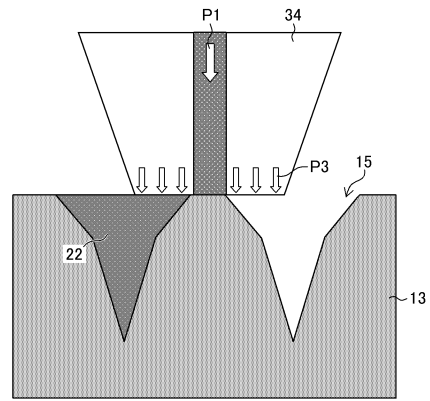
【図 1 5】



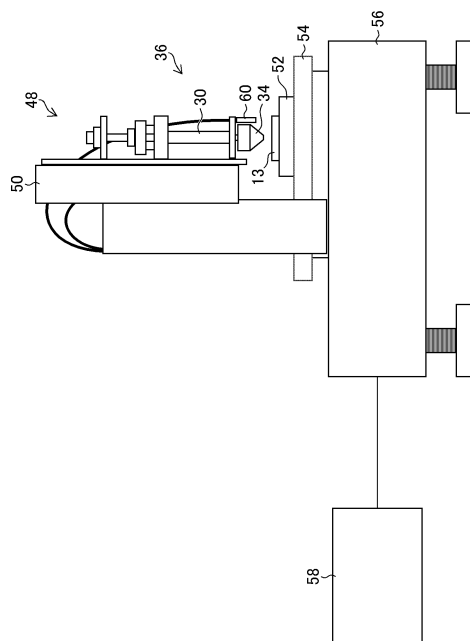
【図 16】



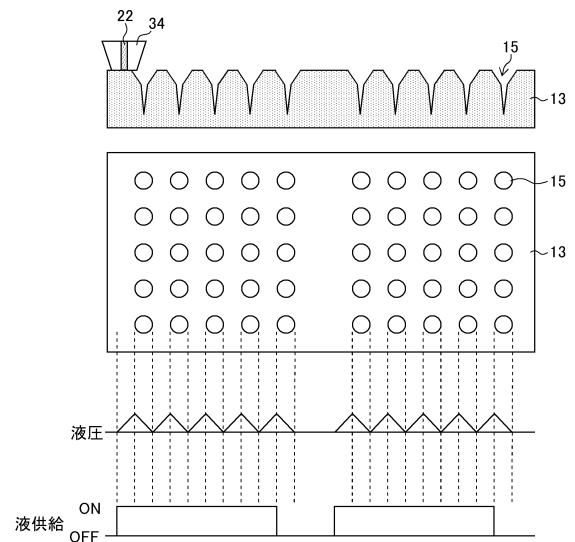
【図 17】



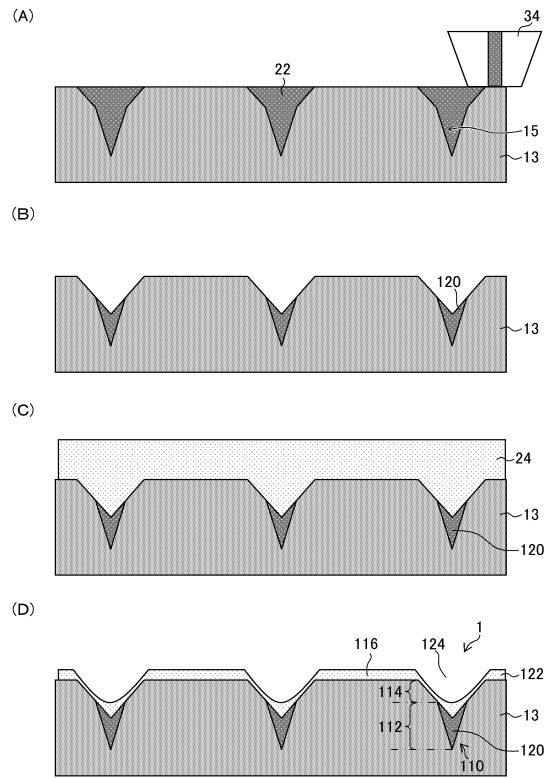
【図 18】



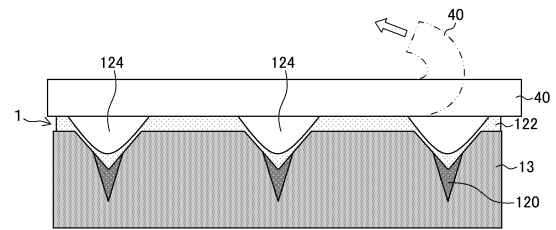
【図 19】



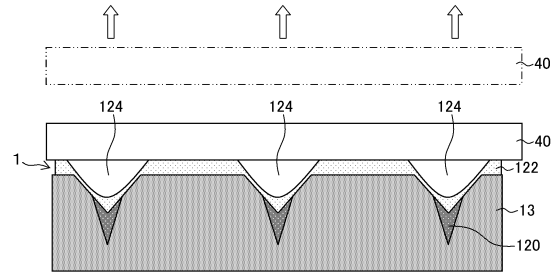
【図 20】



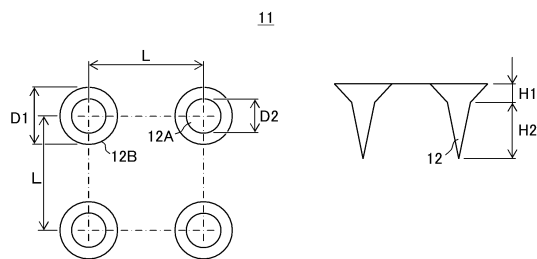
【図 21】



【図 22】



【図 23】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2009-233808(JP,A)  
特開2011-206178(JP,A)  
米国特許出願公開第2014/0272101(US,A1)  
韓国登録特許第10-0612891(KR,B1)  
国際公開第2008/020633(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M	3 7 / 0 0
B 8 1 B	1 / 0 0
B 8 1 B	7 / 0 4
B 8 1 C	1 / 0 0