

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5015787号
(P5015787)

(45) 発行日 平成24年8月29日 (2012. 8. 29)

(24) 登録日 平成24年6月15日 (2012. 6. 15)

(51) Int. Cl.

F I

B 0 5 D 1/28 (2006. 01)

B 0 5 D 1/28

A 6 1 K 9/00 (2006. 01)

A 6 1 K 9/00

B 0 5 D 7/04 (2006. 01)

B 0 5 D 7/04

B 0 5 D 7/00 (2006. 01)

B 0 5 D 7/00

Z

A 6 1 M 37/00 (2006. 01)

A 6 1 M 37/00

請求項の数 9 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2007-543312 (P2007-543312)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月18日 (2005. 11. 18)
 (65) 公表番号 特表2008-520433 (P2008-520433A)
 (43) 公表日 平成20年6月19日 (2008. 6. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/041993
 (87) 国際公開番号 W02006/055844
 (87) 国際公開日 平成18年5月26日 (2006. 5. 26)
 審査請求日 平成20年11月14日 (2008. 11. 14)
 (31) 優先権主張番号 60/629, 187
 (32) 優先日 平成16年11月18日 (2004. 11. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505005049
 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, ミネソタ州 55133
 -3427, セント ポール, ポスト オ
 フィス ボックス 33427, 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 100146466
 弁理士 高橋 正俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロニードルアレイの接触コーティング法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

基材および複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイを提供する工程と
 ;

フレキシブルフィルムを提供する工程と ;

キャリア流体およびコーティング材料を含むコーティング溶液を提供する工程と ;

前記フレキシブルフィルムの第 1 の主面上に前記コーティング溶液を適用する工程と ;

前記フレキシブルフィルムの前記第 1 の主面を前記マイクロニードルと接触させ、そし
 て前記フレキシブルフィルムを前記マイクロニードルとの接触から解除する転写工程を実
 行する工程と ;

前記キャリア流体を蒸発させる工程と

を含む、マイクロニードルアレイのコーティング方法。

【請求項 2】

基材および複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイを提供する工程と
 ;

キャリア流体およびコーティング材料を含むコーティング溶液を提供する工程と ;

コーティング基材と、前記マイクロニードルアレイのための支持部材とを含むコーティ
 ング装置を提供する工程であって、前記コーティング装置内にて前記コーティング基材お
 よび前記マイクロニードルアレイの少なくとも一方がフレキシブルに取り付けられている
 、工程と ;

前記コーティング基材の第 1 の主面上に前記コーティング溶液を適用して、前記マイクロニードルのうち少なくとも 1 つの高さ以下の厚さを有する適用されたコーティング溶液の層を形成する工程と；

前記コーティング基材の前記第 1 の主面を前記マイクロニードルと接触させ、そして前記コーティング基材を前記マイクロニードルとの接触から解除することにより、前記コーティング溶液の少なくとも一部を前記マイクロニードルアレイに転写する、転写工程を実行する工程と；

その転写したキャリア流体を蒸発させる工程と
を含む、マイクロニードルアレイのコーティング方法であって、前記コーティング基材がフレキシブルに取り付けられており、前記コーティング基材がフレキシブルフィルムである、方法。

10

【請求項 3】

前記フレキシブルフィルムが前記マイクロニードルと接触する時に、前記マイクロニードルが上方を向きかつ前記フレキシブルフィルム上の前記コーティング溶液が下方を向くように、前記マイクロニードルアレイを配向させる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記フレキシブルフィルム上の前記コーティング溶液が前記マイクロニードルと接触している間に、前記マイクロニードルを横切って直線方向に前記フレキシブルフィルムが移動する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

転写工程中に前記マイクロニードルに転写されるコーティング溶液の量が、 $0.1 \mu\text{L}$ ~ $10 \mu\text{L}$ である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

乾燥した前記コーティング材料が優先的に前記マイクロニードル上に付着する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記コーティング溶液が治療剤を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記コーティング溶液がワクチン、ワクチン補助剤またはそれらの混合物を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記マイクロニードルアレイがフレキシブルに取り付けられている、請求項 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、マイクロニードルアレイのコーティング法に関する。

【背景技術】

【0002】

承認された化学エンハンサーを使ってさえも、実証された治療価値を有する分子の限定された数のみが皮膚を通して輸送可能である。皮膚を通しての分子の輸送に対する主な障壁は角質層（皮膚の最外層）である。

40

【0003】

比較的小さい構造体の配列を含むデバイスは、マイクロニードルまたはマイクロピンと呼ばれることがあり、これは皮膚および他の表面を通しての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いる。このデバイスは、典型的に、治療剤および他の物質が角質層を通り、そしてその下の組織へと通過するように角質層に穴を開ける目的のため、皮膚に押しつけられる。

【0004】

流体貯蔵器と、治療物質がそれを通して皮膚に送達される導管とを有するマイクロニ-

50

ドルデバイスが提案されているが、流体流動のため確実に使用可能である非常に微細なチャネルを作製する能力のような、かかる系に関して多くの難点が残っている。

【 0 0 0 5 】

マイクロニードルアレイの表面上に乾燥コーティングを有するマイクロニードルデバイスは、流体貯蔵器デバイスと比較して、望ましい特徴を有する。このデバイスは一般的により単純であり、そしてマイクロニードルデバイスにおける非常に微細なチャネルを通しての流体流動の確実な制御を提供することを必要とせずに、直接的に皮膚に治療物質を注射することができる。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

10

【 0 0 0 6 】

マイクロニードルアレイ上で1つ以上の所望の位置において一貫したコーティングを提供する能力は、乾燥コーティングを有するマイクロニードルデバイスのための重要な特徴である。一般的に平面上に乾燥コーティングを提供する多数の周知の方法があるにもかかわらず、マイクロニードルアレイのコーティングは、いずれの配列デザインにおいても固有の高い表面不規則性のため、困難をもたらす。

【 0 0 0 7 】

適用されたコーティング配合物を有するコーティング基材とマイクロニードルアレイを直接接触させることによって、コーティング流体から付着させた乾燥コーティングの位置が調節および制御され得ることが見出された。一実施形態において、コーティング流体から付着させた乾燥コーティングの位置は、ブラシのような様式でフレキシブルフィルムを使用してコーティング流体を適用することによって調節および制御され得る。

20

【 0 0 0 8 】

第1の態様において、本発明は、基材および複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイを提供する工程と；フレキシブルフィルムを提供する工程と；キャリア流体およびコーティング材料を含むコーティング溶液を提供する工程と；フレキシブルフィルムの第1の主面上にコーティング溶液を適用する工程と；フレキシブルフィルムの第1の主面をマイクロニードルと接触させ、そしてフレキシブルフィルムをマイクロニードルとの接触から解除する転写工程を実行する工程と；キャリア流体を蒸発させる工程とを含む、マイクロニードルアレイのコーティング方法を提供する。

30

【 0 0 0 9 】

第2の態様において、本発明は、基材および複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイを提供する工程を含む、マイクロニードルアレイのコーティング方法を提供する。キャリア流体およびコーティング材料を含むコーティング溶液が提供され、そしてコーティング基材の第1の主面上に適用されて、マイクロニードルのうち少なくとも1つの高さ以下の厚さを有する適用されたコーティング溶液の層を形成する。コーティング基材と、マイクロニードルアレイのための支持部材とを含むコーティング装置が提供され、ここでは、コーティング装置内にてコーティング基材およびマイクロニードルアレイの少なくとも一方がフレキシブルに取り付けられている。コーティング基材の第1の主面をマイクロニードルと接触させ、そしてコーティング基材をマイクロニードルとの接触から解除することにより、コーティング溶液の少なくとも一部をマイクロニードルアレイに転写する、転写工程を実行する。転写したキャリア流体を蒸発させる。

40

【 0 0 1 0 】

本明細書で使用する場合、特定の用語は以下に明白にされる意味を有するものとして理解される。

【 0 0 1 1 】

「アレイ」は、治療剤の経皮送達または皮膚を通して、もしくは皮膚への流体のサンプリングを促進するために角質層に穴を開けることが可能である1つ以上の構造体を含む、本明細書に記載される医療デバイスを指す。

【 0 0 1 2 】

50

「マイクロ構造体」、「マイクロニードル」または「マイクロアレイ」は、治療剤の経皮送達または皮膚を通しての流体のサンプリングを促進するために角質層に穴を開けることが可能であるアレイと関連する特定の微細構造体を指す。例として、マイクロ構造体は、ニードルまたはニードル様構造体、ならびに角質層に穴をあけることが可能である他の構造体を含み得る。

【 0 0 1 3 】

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ならびに添付の特許請求の範囲を考慮の上、理解される。本発明のこれらおよび他の特徴および利点は、本発明の様々な実例となる実施形態と関連して以下に記載される。本発明の上記要約は、本発明の開示された各実施形態または全ての実施を説明する意図はない。以下の図面および詳細な説明は、特に、実例となる実施形態を例示する。

10

【 0 0 1 4 】

本発明の好ましい実施形態について、添付の図面を参照して、以下にさらに詳細に説明される。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 5 】

本発明の方法の一態様を図 1 に示す。マイクロニードルアレイ 2 5 0 は、基材 2 2 0 と、基材から延在するマイクロニードル 2 3 0 とを有して提供される。コーティング溶液 2 1 0 は、例示された転写工程の前にフレキシブルフィルム 2 0 0 の第 1 の主面 2 0 5 に適用されている。コーティング溶液 2 1 0 は、キャリア流体およびコーティング材料を含んでなる。フレキシブルフィルム 2 0 0 は可撓性コーティング基材として機能し、そして転写工程中、移動源に連結される前縁 2 0 2 と、マイクロニードル 2 3 0 と接触する後縁 2 0 4 とを有する。示されるように、コーティング溶液 2 1 0 を有するフレキシブルフィルム 2 0 0 を、フィルム 2 0 0 がマイクロニードル先端部と接触する時にコーティング溶液 2 1 0 がマイクロニードル 2 3 0 と接触するように方向付けられる。図 1 に示される矢印方向でアレイを横切って直線方向でフィルムを移動する。コーティングされることが望ましいアレイの領域を横切ってフィルムを移動した後、それを次いで除去し、そしてキャリア流体を蒸発させ、それによってマイクロニードルアレイ 2 5 0 上に乾燥コーティング材料が残される。示されるように、フレキシブルフィルム 2 0 0 の前縁 2 0 2 部分は基材 2 2 0 に対して撓み角度 2 4 0 で配向させる。

20

30

【 0 0 1 6 】

一実施形態において、マイクロニードルとの接触時に、マイクロニードルが上方を向き、そしてフレキシブルフィルム上のコーティング溶液が下方を向くようにマイクロニードルアレイを配向させる。上方および下方という用語は、重力に関する配向を指す。すなわち、フレキシブルフィルムが下方を向く時、重力によってフレキシブルフィルムはマイクロニードルアレイ上に乗る。この配向は、重力に対して正確に整列配置される必要はないが、フレキシブルフィルムが重力単独のためマイクロニードルアレイ上に乗るように十分でなければならない。一実施形態において、マイクロニードルアレイを、重力に対して垂直であるように配向させる。一態様において、コーティング溶液およびマイクロニードルの接触を補助するため、任意の支持部材がフレキシブルフィルムに、特にフィルムの後縁の上部表面に取り付けられてよい。

40

【 0 0 1 7 】

フレキシブルフィルムは、転写工程中にマイクロニードルアレイを横切って直線方向で移動するものとして示されているが、付着されたコーティング材料の量および位置を調節するため、または製造プロセスを単純化するために、非線形の様式、例えば曲線状または段階的運動で移動してもよい。

【 0 0 1 8 】

一実施形態において、回転の一部の間にマイクロニードル 2 3 0 と接触する（図 3 A に示される）ように、そして回転のもう一部分の間に、追加的なコーティング溶液が流体貯蔵器 3 0 0 からフィルム 2 0 0 に添加される（図 3 B に示される）ように、フレキシブルフ

50

フィルム 200 が回転アーム 320 上に取り付けられていてもよいコーティング装置を使用する。流体貯蔵器からフレキシブルフィルムに添加されるコーティング溶液の量は、望ましくはマイクロニードル上に付着させたコーティング材料の量とほぼ同じである。もう一つの態様において、貯蔵器が、所望により、連続的または必要に応じてフィルムにコーティング溶液を供給するために、全コーティングサイクルを通して、フレキシブルフィルムと直接的に流体連絡および/または接触してよい。図 1 および 3 に示されるフレキシブルフィルム 200 は、コーティング装置にフレキシブルに取り付けられる。フレキシブルフィルムの一縁は、回転アーム上に強固に保持され、従って、マイクロニードルアレイと接触する時にフィルムその他の(後)縁が自由に屈曲するようにされる(すなわち、フィルムの後縁はフレキシブルに取り付けられる)。後縁は一般的に、アレイと接触する場合にアレイを干渉し、そして屈曲するように、マイクロニードルアレイ先端部によって形成される面に対して平行で、その面より下の面で移動するように整列配置される(図 1 に示される)。後縁の運動面およびマイクロニードルアレイ先端部によって形成される面の間の距離は縁 - アレイ干渉と呼ばれ、そして典型的に約 $50\text{ }\mu\text{m} \sim 1000\text{ }\mu\text{m}$ であり、約 $200\text{ }\mu\text{m} \sim 500\text{ }\mu\text{m}$ であることもある。

【0019】

示される転写工程は、追加的なコーティング材料をマイクロニードルアレイ 250 に転写するために 1 回以上繰り返されてもよい。マイクロニードルアレイは、繰り返し工程の間にフィルム移動の運動方向に対して移動されてよい。これは、アレイの配向を示す方向指標(A、B、C、D)と一緒にマイクロニードルアレイが示される図 2 A ~ 2 D に示される。第 1 の転写工程は、フレキシブルフィルムが A から C への方で移動し、図 2 A および 2 B に示される。次いで、フレキシブルフィルムが D から B への方で移動する、図 2 C および 2 D に示される転写工程の前に、マイクロニードルアレイを約 90° 回転する。その後の工程によって、例えば、C から A への方でフレキシブルフィルムを移動させるように、この手順を繰り返してよい。もちろん、それが重要な 2 つの間の相対的な運動である場合、固定されたマイクロニードルアレイを保持し、そしてフレキシブルフィルムの運動方向を変化させることは等しく有効である。転写工程および回転移動のいずれの組み合わせも適切である。図 2 C に示される回転は約 90° であるが、回転移動は他の量でもよい。好ましい実施形態において、転写工程および回転移動は 1 対 1 の基準で交互する。一実施形態において、それぞれの回転移動の大きさは 360° に均一に分割可能であるように(例えば、 30° 、 45° 、 60° 、 90° 、 120° 、 180° 等)、そしてより好ましくは、全体の回転移動が合計して、単一の回転の移動の大きさを差し引いて 360° であるように選択される。例えば、図 2 A に示される配向マーキングを使用して、転写工程が全て矢印によって示される方向で生じる以下の配列が使用されてもよい：方向 A から C の転写工程、マイクロニードルアレイの 90° の時計回りの回転移動、方向 D から B の転写工程、マイクロニードルアレイの 90° の時計回りの回転移動、方向 C から A の転写工程、マイクロニードルアレイの 90° の時計回りの回転移動、方向 B から D の転写工程。

【0020】

図 3 A および 3 B は、転写工程を実行するために適切なコーティング装置の追加的な詳細を示す。マイクロニードル 230 を有するマイクロニードルアレイは、固定位置に保持されて示される。ピボット軸 310 およびピボットアーム 320 は、マイクロニードル 230 (図 3 A に示される)を横切って前進するコーティング材料(図示せず)を有するフレキシブルフィルム 200 を保持することにより、コーティング材料をフレキシブルフィルム 200 からマイクロニードル 230 に転写する。次いで、フィルムを 180 度回転させ(図 3 B に示される)、そしてコーティング材料の貯蔵器 300 を横切って通過させる。貯蔵器 300 から追加的なコーティング材料を拾い上げるように、フレキシブルフィルム 200 を配向する。これらの工程を繰り返してよく、すなわち、コーティング材料を有するフィルムを再び回転させ、交互にマイクロニードルと接触させ(そしてコーティング材料を付着させ)、そして貯蔵器と接触させる(追加のコーティング材料を拾い上げる)

。

【 0 0 2 1 】

フレキシブルフィルムの回転および／または並進運動のいずれの組み合わせも、フィルム上にコーティング溶液を適用するため、および転写工程を実行するために利用されてよい。図 6 A は、ピボット軸 3 1 0 と、フレキシブルフィルム 2 0 0 を保持するピボットアーム 3 2 0 とを有するコーティング装置の斜視図を示す。巨大矢印は、マイクロニードルアレイを含有する水平面におけるフィルムの回転方向を示す（図示せず）。あるいは、図 6 B に示されるように、ピボットアーム 3 2 0 は回転ディスク 3 3 0 に取り付けられてもよい。さらに別の実施形態（図 6 C）において、フィルム 2 0 0 は、マイクロニードルアレイ 2 5 0 に対して垂直な面で回転するロール 3 4 0 に直接的に取り付けられてもよい。同様に、マイクロニードルをフレキシブルフィルム 2 0 0 と接触させるために、マイクロニードルアレイ 2 5 0 の回転および／または並進運動のいずれの組み合わせも利用してよい。図 7 A は、アレイがフレキシブルフィルム 2 0 0 と接触する位置 3 5 0 までアレイ 2 5 0 を前進させるために利用される回転ディスク 3 4 5 上に保持されたマイクロニードルアレイ 2 5 0 の斜視図を示す（ここで、フレキシブルフィルムは図に示される配向からさらに 9 0 度前進する）。あるいは（図 7 B）、アレイは、マイクロニードルアレイの面に対して垂直な面で回転するロール 3 6 0 上に保持されてもよい。示されるように、ロール 3 6 0 は位置 3 6 5 にアレイ 2 5 0 をもたらし、ここで、それらはフレキシブルフィルム 2 0 0 と接触する。さらに別の実施形態（図 7 C）において、アレイがフレキシブルフィルム 2 0 0 と接触する位置にアレイを前進させるため、アレイ 2 5 0 は、コンベヤーベルト 3 7 0 によって直線の様式で移動されてよい。アレイは、前記の通り、中心軸に対して回転されてもよい。前記実施形態が単なる代表であり、そしてフレキシブルフィルムをマイクロニードルと接触させるために運動のいかなる適切な従来の手段も使用されてもよいことは理解されるべきである。

【 0 0 2 2 】

繰り返し転写工程が実行される一実施形態において、転写工程の後およびその後の転写工程の前に、キャリア流体は実質的に完全に蒸発されなければならない。もう 1 つの実施形態において、前の転写工程で付着したキャリア流体のいくらか、または全てがマイクロニードル上に残るように、その後の転写工程の時間的間隔が選択されてもよい。

【 0 0 2 3 】

所望の撓み角度は、材料の種類およびフレキシブルフィルムの厚さ、マイクロニードルアレイ材料の形状および種類、コーティング溶液の種類、適用されるコーティング溶液の量、ならびにアレイ上のその後の乾燥コーティングの所望の位置を含む多くの要因次第である。いずれの撓み角度も適切であるが、撓み角度は典型的に 0 ° ～ 9 0 ° であり、しばしば 5 ° ～ 3 0 ° であり、そして 5 ° ～ 1 5 ° であることもある。撓み角度は、1 回以上の転写工程の間、単一の固定値で保持されてもよく、または転写工程の間に変更されても、もしくは 1 回の転写工程から他の転写工程まで変更されてもよい。

【 0 0 2 4 】

マイクロニードルアレイに対して、フレキシブルフィルムが移動する速度（「転写速度」とも呼ばれる）は変更されてもよいが、典型的に 0 . 0 1 m / s ～ 1 0 m / s であり、しばしば 0 . 0 5 m / s ～ 1 m / s であり、そして 0 . 1 m / s ～ 0 . 5 m / s であることもある。転写速度は、1 回以上の転写工程の最中、単一の固定値で保持されてもよく、または転写工程の最中に変更されても、もしくは 1 回の転写工程から他の転写工程まで変更されてもよい。

【 0 0 2 5 】

フレキシブルフィルムに適用されるコーティング溶液の量は、適用されるコーティング材料の所望の量およびアレイ上でのその後の乾燥コーティングの所望の位置次第で調節されてもよい。コーティング溶液は、典型的にマイクロニードルの高さ以下であり、しばしばマイクロニードルの高さの 1 0 % ～ 9 0 % であり、マイクロニードルの高さの 3 0 % ～ 5 0 % であることもある厚さを有するコーティング層を形成する。いくつかの実施形態に

において、コーティング層は20ミクロン～200ミクロンの厚さを有し、そして20ミクロン～50ミクロンの厚さを有することもある。コーティング溶液は、平坦な基材にコーティングするために使用される多くの従来方法のいずれかによって、フレキシブルフィルムに適用されてもよい。転写工程中、マイクロニードルと接触するフレキシブルフィルムの領域を横切って、相対的に均一なコーティング厚さを提供するコーティング方法を使用することは望ましい。あるいは、不均一な厚さのコーティング層がフレキシブルフィルムに適用される場合、転写工程の前に（ドクタリング（doctoring）のような）厚さをより均一にさせる工程を含むことが望ましい。転写工程中にマイクロニードルに転写するコーティング溶液の量は、典型的に0.1μLより多く、しばしば0.1μL～10μLであり、そして0.5μL～2μLであることもある。

10

【0026】

フレキシブルフィルム（すなわち、コーティング基材）は、精密なマイクロニードルに過度の損傷を生じることなく、マイクロニードルアレイと接触可能であるいずれかの適切な可撓性材料であってもよい。典型的なフィルムは、薄ポリマーまたはペーパーフィルムであってよい。薄ポリマーフィルムの適切な例としては、ナイロン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタンおよびポリエチレンテレフタレートが挙げられる。0.20ミクロンまたは0.45ミクロン細孔を有するナイロンフィルターのような膜材料を使用することが望ましい。マイクロニードルとコーティング基材との間での機械運動のいかなる可能性も避けるため、フレキシブルフィルム表面におけるいずれの多孔性特徴に関しても、マイクロニードル先端部のおよその大きさより小さいことが望ましい。フィルムの所望の厚さはフィルムの材料およびマイクロニードルの種類次第であるが、典型的に250ミクロン未満であり、100ミクロン未満であることもあり、そして50ミクロン未満でもよい。

20

【0027】

フレキシブルフィルムの領域は、コーティングされるマイクロニードルアレイの大きさおよび形状次第で異なってもよい。一実施形態において、フィルムの領域は、単一の転写工程で複数のマイクロニードルアレイをコーティングするために十分であってよい。フレキシブルフィルムは多くの異なる形状のいずれかを有してよく、例えば、正方形、長方形、円形または楕円形が挙げられる。

【0028】

一実施形態において、フレキシブルフィルムの形状は、例えば、正方形または長方形の形をしたフィルムのような均一な後縁を有するように選択される。これは、アレイの幅を横切って均一なコーティングを提供することの補助となり得る。アレイと接触するフィルムの後縁の領域は、典型的に、コーティングされるマイクロニードルアレイの最も広い寸法と同一の幅を有し、そして約0.05cm～1.0cm、しばしば約0.05cm～0.5cmの長さを有し、約0.1cm～0.2cmの長さを有することもある。もう1つの実施形態において、実質的に全てのフィルム領域がアレイと接触し、この場合、フィルムはアレイの領域の約0.2倍～1.5倍の領域を有し、しばしばアレイの領域の約0.5倍～1.2倍の領域を有し、そしてアレイの領域の約1.0倍の領域を有することもある。

30

40

【0029】

一実施形態において、コーティング基材上のコーティング溶液の湿潤特性を制御または増加させるために、フレキシブルフィルムは、例えば化学的または物理的な表面処理によって処理されてもよい。例えば、水性コーティング溶液の湿潤特性を増加させるため、親水性表面処理をコーティング基材の全部または一部に適用することが望ましい。一実施形態において、フレキシブルフィルムの前縁の一部のみが表面処理され、そしてフレキシブルフィルムの後縁の実質的に全てが表面処理されるように表面処理が適用されてもよい。かかる差別的な処理は、コーティング溶液をフレキシブルフィルムの前縁から後縁へと向けることの補助となり得る。

【0030】

50

コーティング溶液はキャリア流体または溶媒と、最終的にマイクロニードルアレイ上で乾燥コーティングとなる少なくとも1種の溶解または分散されたコーティング材料とを含んでなる。コーティング溶液は、2種以上の溶解されたコーティング材料、2種以上の分散もしくは懸濁されたコーティング材料、または溶解および分散されたコーティング材料の混合物を含んでよい。一実施形態において、コーティング材料は治療剤であってよい。キャリア流体または溶媒は、コーティングが意図される材料を溶解または分散することができるように選択されなければならない。適切なキャリア流体または溶媒の例としては、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ヘキサンおよびヘプタンが挙げられる。キャリア流体はマイクロニードルアレイに適用後に蒸発され、マイクロニードルアレイ上に乾燥コーティング材料が残る。蒸発は周囲条件で生じてよく、またはマイクロニードルアレイ周囲の雰囲気温度または圧力を変更することによって調節されてもよい。蒸発条件は、コーティング材料の分解を避けるように望ましく選択される。コーティング溶液は、例えば、粘度変性剤、安定剤および他の添加剤を含む追加的な賦形剤を含有してもよい。適切な追加的な賦形剤の例としては、スクロース、オバルブミンおよびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。

【0031】

乾燥コーティング材料は、転写したコーティング溶液の蒸発時にマイクロニードルアレイ上に付着する。一実施形態において、乾燥コーティング材料はマイクロニードル上に優先的に付着する。優先的に付着するとは、単位表面領域あたりの乾燥コーティングの量がマイクロニードル上において基材上におけるよりも大きいことを意味する。より好ましくは、乾燥コーティング材料はマイクロニードル先端部上またはその付近に優先的に付着する。いくつかの場合、質量で半分より多くの乾燥コーティング材料がマイクロニードル上に付着する。いくつかの場合、乾燥コーティングは、マイクロニードルの上半分、すなわち基材から離れたマイクロニードル部分において優先的に配置される。一実施形態において、実質的に乾燥コーティング材料は基材上に付着せず、すなわち、実質的に全ての乾燥コーティング材料はマイクロニードル上に付着する。一実施形態において、実質的に全ての乾燥コーティング材料がマイクロニードルの上半分に付着する。乾燥コーティング材料の厚さは、マイクロニードルアレイの位置およびコーティングされたマイクロニードルアレイの意図された適用用途次第で異なってよい。典型的に乾燥コーティングの厚さは50ミクロン未満であり、しばしば20ミクロン未満であり、そして10ミクロン未満であることもある。コーティングの厚さに関して、皮膚に有効に穴をあけるマイクロニードルの能力を干渉しないように、マイクロニードル先端部付近でより小さいことが望ましい。

【0032】

図5は、コーティングされたマイクロニードルアレイの走査電子顕微鏡写真を示す。ここで、コーティングされた材料は、マイクロニードル先端部の付近で「涙のしずく」の形状を形成している。マイクロニードル先端部の付近で材料を濃縮するが、目に見えるほど先端部の幾何学を変更せず、従って皮膚の効率的な穴あけおよびコーティングされた材料の皮膚への送達を可能にするため、この形状は特に望ましい。涙のしずく形状は一般的に、上から観測された時（すなわち、マイクロニードルアレイ基材の方向へニードルの軸を見下ろした時）の乾燥コーティングの最大寸法および乾燥コーティングの最大寸法が生じる基材より上の高さによって特徴づけられる。

【0033】

一実施形態において、乾燥コーティング材料は薬剤を含有してもよく、そして薬剤はマイクロニードル上に優先的に付着する。優先的に付着するとは、単位表面領域あたりの薬剤の量がマイクロニードル上において基材上よりも大きいことを意味する。より好ましくは、薬剤はマイクロニードル先端部上またはその付近に優先的に付着する。いくつかの場合、質量で半分より多くの薬剤がマイクロニードル上に付着する。いくつかの場合、薬剤は、マイクロニードルの上半分、すなわち基材から離れたマイクロニードル部分において優先的に配置される。一実施形態において、実質的に薬剤は基材上に付着せず、すなわち、実質的に全ての薬剤はマイクロニードル上に付着する。一実施形態において、実質的に

全ての薬剤がマイクロニードルの上半分に付着する。

【0034】

一実施形態において、図1および2に示されるマイクロニードルアレイは、図4でより詳細に示されるパッチの形態で皮膚表面に適用されてもよい。図4は、アレイ22、感圧接着剤24およびバッキング26の組み合わせの形態でパッチ20を含んでなるマイクロニードルデバイスを示す。アレイ22の一部には、マイクロニードル基材表面14から突出しているマイクロニードル10が示される。マイクロニードル10はいずれかの所望のパターンで配列されてよく、またはランダムにマイクロニードル基材表面14上に分散されてもよい。示されるように、マイクロニードル10は均一に間隔をあけた列に配列される。一実施形態において、本発明のアレイは、約 0.1 cm^2 より大きく、約 20 cm^2 未満の、好ましくは約 0.5 cm^2 より大きく、約 5 cm^2 未満の末端が面する表面領域を有する。一実施形態（図示せず）において、パッチ20の基材表面14の一部はパターン化されていない。一実施形態において、パターン化されていない表面は、患者の皮膚表面に面するデバイス表面の全領域の約1パーセントより大きく、約75パーセント未満の領域を有する。一実施形態において、パターン化されていない表面は、約 0.10 平方インチ（ 0.65 cm^2 ）より大きく、約1平方インチ（ 6.5 cm^2 ）未満の領域を有する。もう1つの実施形態（図4に示される）において、マイクロニードルは、アレイ22の実質的に全ての表面領域上に配置される。

10

【0035】

本発明の方法の第2の態様を図8Aに示す。マイクロニードルアレイ450は、基材420と、基材から延在するマイクロニードル430とを有して提供される。コーティング溶液410は、フレキシブルフィルム400の第1の主面405上に適用されている。コーティング溶液410は、キャリア流体およびコーティング材料を含む。フレキシブルフィルム400は可撓性コーティング基材として機能し、そしてロッド470にフレキシブルに取り付けられる。フィルム400はドーバー（d a u b e r）アセンブリ460の一部であり、そして取り付けバンド472によって適切な位置で保持される。示されるように、フレキシブルフィルム400は、ロッド470およびフレキシブルフィルム400の後部の間に位置するパッド480によって支えられ、従って、フィルム400の撓み運動が可能である。

20

【0036】

フレキシブルフィルム400の第1の主面405は、図8Bに示される転写工程の間にマイクロニードル430と接触することにより、コーティング溶液410をマイクロニードル430と接触させる。次いで、フレキシブルフィルム400は、図8Cに示されるようにマイクロニードル430との接触から解除されることにより、コーティング溶液410の少なくとも一部をマイクロニードルアレイ450に転写する。次いで、転写したキャリア流体を蒸発させ、マイクロニードルアレイ450上に乾燥コーティング412が残される。

30

【0037】

ドーバーアセンブリ460および/またはマイクロニードルアレイ450の一方または両方を互いの方向へ移動させることによって、フレキシブルフィルム400がマイクロニードル430と接触してもよい。一実施形態において、マイクロニードルアレイ450は転写工程中、適切な位置で固定されて保持され、そしてドーバーアセンブリ460は一般的にマイクロニードルアレイの面に対して垂直な方向に移動される。マイクロニードルアレイの面は、マイクロニードル先端部によって一般的に画定される面であることが理解されなければならない。図8Aに示されるように、かかる面はマイクロニードルアレイ450の基材420と平行である。マイクロニードルアレイ先端部が単一面に必ずある必要はないが、単一面は少なくともマイクロニードル先端部とほぼ適合することは理解されなければならない。

40

【0038】

フレキシブルフィルム400は、いずれかの適切な手段によってドーバーアセンブリ4

50

60を支持して取り付けられてもよい。図9Aは、本実施形態において中空であるロッド470内で圧力下に保持される空気または他の流体500のカラムによって支持されるフィルム400を示す。空気または流体500は、フィルム400に対して矢印Aの方向で圧力を適用する。図9Bは、ロッド470の外部チャンバー530を通して引き出される真空520によって、ドーパアセンブリ460に取り付けられたフィルムを示す。示されるように、ロッドはフィルム400を支持するフォーム540によって充填される。凹部領域550は支持フォーム540内にも提供され、これによって、転写工程中のフォームの圧縮が促進される。薄金属断片のような任意の支持プレートがフィルム400およびフォーム540の間で配置されてよい。図9Cは図9Bに示される実施形態の変形であり、ここでは輪郭を示す表面を提供するようにフィルム400が熱形成される。フィルム400の外縁560はロッド470への取り付けを提供するように機能し、そして中心領域570はコーティング基材として機能する。図9Dは、接着剤取り付け580によって外縁560において適切な位置で保持される熱形成されたフィルム400を示す。図9Eは、支持フォーム540の不可欠な部分として形成されるフィルム400を示す。かかる不可欠なフィルムは、コーティング基材として使用するために適切なフィルム表面を形成するためのいずれかの従来手段で、例えば、フォーム断片へのフィルムの直接的な溶接もしくは接着、または熱もしくは放射線によるフォーム断片の表面処理によって形成されてよい。

【0039】

本発明の方法の第3の態様を図10Aに示す。マイクロニードルアレイ850は、基材820と、基材から延在するマイクロニードル830とを有して提供される。コーティング溶液810は、コーティング基材804および壁806を有するコーティング貯蔵器ブロック802に配置される。一実施形態において、コーティング基材804はスムーズな金属表面であってもよい。もう1つの実施形態において、コーティング基材804は、コーティング貯蔵器ブロック802の上部表面に対して保持された薄いポリマーフィルムまたは他の可撓性の層であってもよい。コーティング溶液810は、キャリア流体およびコーティング材料を含む。コーティング溶液810は、コーティング溶液が所望の厚さを有するようにコーティング基材804上へ計量されてよい。あるいは過剰量のコーティング溶液がコーティング基材に適用されてもよく、次いでドクターブレードで流体を除去することによって、コーティング溶液は所望の厚さに調節される。フレキシブルフィルム800はロッド870にフレキシブルに取り付けられ、そして支持アセンブリ860の一部であり、そして取り付けバンド872によって適切な位置で保持される。示されるように、フレキシブルフィルム800は、ロッド870およびフレキシブルフィルム800の後部の間に位置するパッド880によって支持される。マイクロニードルアレイ850（すなわち、マイクロニードルの反対のマイクロニードルアレイの部分）の後部は、フレキシブルフィルム800に取り付けられる。従って、マイクロニードルアレイ850は支持アセンブリ860にフレキシブルに取り付けられる。図10Bに示される転写工程中にマイクロニードルアレイ850がコーティング基材804と接触することにより、コーティング溶液810がマイクロニードル830と接触するように、支持アセンブリ860およびコーティング貯蔵器ブロック802が互いの方向へもたらされる。次いで、図10Cに示されるように、支持アセンブリ860はコーティング貯蔵器ブロック802から除去されることにより、コーティング溶液810の少なくとも一部はマイクロニードルアレイ850に転写する。次いで、転写したキャリア流体を蒸発させることにより、マイクロニードルアレイ850上に乾燥コーティング830が残される。いずれかの従来手段によって、例えば接着結合によって、またはフレキシブルフィルム800が多孔性である場合、フレキシブルフィルム800を通して引かれる真空によって、マイクロニードルアレイ850をフレキシブルフィルム800に付着させてもよい。一実施形態において、マイクロニードルアレイは、例えば、低強度の再配置可能である接着剤によって、一時的にフレキシブルフィルム800に付着させられる。もう1つの実施形態において、マイクロニードルアレイは、前記の通りパッチの形態で永久的にフレキシブルフィルム800に取り付けられて

10

20

30

40

50

もよい。従って、パッチバックングはフレキシブルフィルム 800 として機能し、そして例えば真空によって一時的に支持アセンブリ 860 に取り付けられてもよい。

【0040】

コーティング溶液がフレキシブルフィルムコーティング基材に適用される場合、多くの従来の手段のいずれかが使用されてもよい。適用されるコーティング溶液の量は、コーティング基材上のコーティング溶液の制御された量を提供するために望ましく計量される。例えば、図 11 は、フレキシブルフィルム 400 コーティング基材を有するドーバーアセンブリ 460 に直接的にコーティング溶液 410 を適用するための押出ダイ 600 の使用を示す。コーティング溶液はインพุットライン 602 を通して押出ダイ 600 に供給され、そしてスロット 604 から押出される。コーティング溶液 410 によるフレキシブルフィルム 400 コーティング基材は、その後、移動され（例えば、B と表示された矢印の方向に沿って）、そしてコーティング溶液の適用後、前記の通りマイクロニードルアレイと接触する。

10

【0041】

一実施形態において、コーティング溶液をフレキシブルフィルムコーティング基材に転写するために、いくつかの手段のいずれかによってその上にコーティング配合物が適用される円筒形表面を有するピックアップローラー供給システムを使用してよい。これは典型的に、フィルムがローラーの表面またはコーティング配合物の層の表面とわずかに接触する間に、フレキシブルフィルムをピックアップローラー上に通過させることによって実行される。ピックアップローラーの表面は、フィルムの通過運動と同一方向で、または反対方向で、所望の適用量に対して調和する表面速度で、または最適な速度比で回転してよい。図 12 A は、供給貯蔵器 612 中のコーティング配合物の表面との直接的接触によって供給されるピックアップローラー 610 の使用を示す。ドクターブレード 614 は、過剰量の材料を拭き取るため、またはローラーの表面上に残る材料の量を計量するために使用されてよい。ドクターブレードは剛性であっても、または可撓性であってもよく（すなわち、金属またはゴム）、そしてピックアップローラーの表面と接触していても、またはわずかに離れていてもよい。あるいは（図示せず）、コーティング配合物をピックアップローラーの表面に直接的に適用するために、押出ダイまたは 1 つ以上のマイクロチューブを使用してもよい。コーティング溶液が適用されたピックアップローラー 610 を回転させ、そしてドーバーアセンブリ 460 によって支持されるフレキシブルフィルム 400 コーティング基材と接触させる。図 12 B は、コーティング基材が、角度のあるフィルムホルダー 620 によって保持されたフレキシブルフィルム 400 である類似の例を示す。両図において、C と表示される矢印は、ピックアップローラー 610 の回転方向を示す。前記の図と同様に、ドーバーアセンブリ 460 またはフレキシブルフィルム 400 は、いずれかの適切な運動手段を使用してマイクロニードルアレイと接触させてよい。

20

30

【0042】

図 13 は、ピックアップロール 610 の反対方向（大きな矢印によって示される各ロールの回転方向）で回転する間、フレキシブルフィルムと接触する前のパートナーロールの表面上に残る材料の量を 2 本のロール間の間隔が制御する間、供給貯蔵器 612 中のコーティング配合物の表面を接触させるためのパートナーロール 630 の使用を示す。ピックアップローラー 610 およびパートナーロール 630 は、独立して、固体または適合材料（すなわち、金属またはゴム）から構成され、そしてその表面は滑らかであってもよく、または、例えば、フレキシブリンターのグラビアロールまたはアニロクスロールのようにテキスチャー形成されていてもよい。典型的に、供給貯蔵器 612 中のコーティング配合物と接触するパートナーロール 630 は軟質材料から製造されており、これはコーティング配合物を上方に運び、ピックアップロール 610 と接触する。ピックアップロールは過剰量のコーティング配合物を除去し、そしてその後、計量されたコーティング配合物をフレキシブルフィルム 400 コーティング基材に転写する。

40

【0043】

図 14 A は、ドーバーアセンブリ 460 のフレキシブルフィルム 400 コーティング基

50

材を供給貯蔵器 6 1 2 中のコーティング配合物の表面と直接的に接触させる方法を示す。次いで、図 1 4 B に示されるように、過剰量のコーティング配合物を拭き取り、それによってドーバーアセンブリ 4 6 0 のコーティング基材上に所望の厚さのコーティング配合物を残すため、ドーバーは貯蔵器から除去され、そしてドクタリングブレード 6 4 0 上を通過させてよい。

【 0 0 4 4 】

ピックアッププレート供給システムは、単に、フレキシブルフィルムがプレート表面とわずかに接触している間にピックアッププレート上にフレキシブルフィルムを通過させることによって、フレキシブルフィルムコーティング基材へのその後の転写のためのコーティング配合物が適用された表面である。典型的に平坦かつ水平なピックアッププレートは、ポンプおよびチューピングまたは押出ダイの使用のようないずれかの従来の手段によって、上下からコーティング配合物によって供給されてもよい。図 1 5 A は、ピックアッププレート 6 5 4 の上部表面にコーティング溶液を供給するポンプ 6 5 0 およびチューブ 6 5 2 の側面図である。角度のあるフィルムホルダー 6 5 8 によって保持されたフレキシブルフィルム 6 5 6 は、ピックアッププレート 6 5 4 上を通過して示される。図 1 5 B は、チューブ開口 6 6 0 と、ピックアッププレート 6 5 4 の表面を横切ってコーティング配合物を延展する手段として機能するようにヘリンボーンパターンでピックアッププレートに機械加工されたキャピラリー溝 6 6 2 とを示すピックアッププレート 6 5 4 の上面図である。例えばピックアッププレート的一端に適用されたチーズクロスのような吸収材料の使用によって、所望の形状および大きさにコーティング配合物をピックアッププレートの表面上で延展するためのいずれかの他の適切な手段も任意に利用されてよい。吸収材料はピックアッププレートの表面上にあってもよく、そして転写のために供給オリフィスから所望の幅まで均一に外側へコーティング配合物を逃がしてもよい。吸収材料はプレートの表面において単独で、またはキャピラリー溝とともに使用されてもよい。図 1 6 A、B に示されるように、押出ダイ 6 7 0 をピックアッププレート 6 5 4 の底面に組み込むことによって、ピックアッププレート上でコーティング配合物を供給および延展することを達成することができる。押出ダイのアウトレット 6 7 2 は、フレキシブルフィルムへの転写のためにピックアッププレートにコーティング配合物の所望の量を供給するために適切に大きさを設定され、間隔をあけられる。過剰量のコーティング配合物をアプリケーションから拭き取るための任意のドクタリング特徴部がピックアッププレートとともに使用されてもよい。図 1 7 A は、ピックアッププレート 6 5 4 に直接的に組み込まれた鋭利なドクタリング特徴部 6 8 0 を示す。図 1 7 B は、ピックアッププレート 6 5 4 に直接的に組み込まれた丸型ドクタリング特徴部 6 8 2 を示す。プラントなギザギザ形状のような他の適切な形状もドクタリング特徴部のために使用されてよい。図 1 5 ~ 1 7 に示される供給メカニズムは、角度のあるフィルムホルダーで保持されたフレキシブルフィルムへコーティング溶液を転写するように示されるが、これらのメカニズムは、いずれの種類のフレキシブルフィルム、例えば前記のドーバーアセンブリで支持されるフレキシブルフィルムへのコーティング溶液の転写のために等しく適切であることは理解されるべきである。後縁は一般的に、ピックアッププレートの底面と平行である面において移動するように整列配置され、そしてピックアッププレート上で流体と干渉するような高さで整列配置される。一実施形態において、後縁は、ピックアッププレートの底面より下の面において移動して、後縁がピックアッププレートおよびコーティング流体と干渉するように整列配置されてもよい。後縁の運動面とピックアッププレートの上部表面との間のこの距離は縁 - プレート干渉と呼ばれ、そして典型的に約 0 mm ~ 約 2 mm であり、約 0 mm ~ 約 1 mm であることもある。

【 0 0 4 5 】

前記実施形態の全てにおいて、コーティング流体は、転写工程の直前にコーティング基材上で比較的薄いフィルムを形成し得る。転写工程前のコーティング基材上のコーティング流体の厚さは、典型的にマイクロニードルのうち少なくとも 1 つの高さ以下であり、そしてしばしば全てのマイクロニードルの高さ以下である。転写工程前のコーティング基材

10

20

30

40

50

上のコーティング流体の厚さは、マイクロニードルの高さの約25%~75%であってよく、そしてマイクロニードルの高さの約30%~50%であることもある。かかる寸法にコーティング流体の厚さを調整することは、特にマイクロニードル先端部上へコーティング溶液およびコーティング材料を優先的に付着させるために有利であり得る。

【0046】

コーティング流体の粘度は、キャリア流体、溶解または分散させたコーティング材料および追加的な賦形剤の種類および量、ならびにコーティング流体の温度を含む多くの要因次第である。一実施形態において、室温または周囲温度より低いコーティング流体の氷点より高い温度までコーティング流体を冷却することが望ましい。かかる冷却は、例えば、コーティング流体の粘度を増加させることによって、またはマイクロニードルアレイへの転写前に蒸発するコーティング流体のいずれかの傾向も減少することによって、乾燥コーティング材料を付着させる能力を向上させ得る。多くの従来法のいずれかによって、コーティング流体の温度は制御され得る。例えば、コーティング流体、コーティング基材およびマイクロニードルアレイが全て固定化された均一な温度で保持されるように、全ての装置の周囲環境の温度が制御されてもよい。あるいは、コーティング基材、マイクロニードルアレイ、ピックアップローラーまたは利用する場合、ピックアッププレートおよび/またはコーティング流体貯蔵器のような様々なアイテムが選択的に冷却されてよい。一実施形態において、コーティング溶液の粘度は、周囲温度において水の粘度(すなわち、約1センチポイズまたはcP)以上でよい。粘度は、所定の剪断速度において、円錐形および板状の制御された剪断速度レオメーターのようないずれかの従来の手段で測定されてよい。一実施形態において、50秒⁻¹の剪断速度における粘度は4cPより大きく、しばしば10cPより大きく、そして20cPより大きいこともある。一実施形態において、50秒⁻¹の剪断速度における粘度は1500cP未満であり、しばしば500cP未満であり、そして100cP未満であることもある。

【0047】

本発明の様々な実施形態において有用なマイクロニードルデバイスは、以下の特許および特許出願に記載されるもののような様々な立体配置のいずれかを含んでもよい。これらの開示は参照により本明細書に援用される。マイクロニードルデバイスのための1つの実施形態は、米国特許出願公開第2003/0045837号明細書に開示される構造体を含んでなる。前記特許出願において開示されたマイクロ構造体は、各マイクロニードルの外側表面において形成された少なくとも1つのチャネルを含むテーパ構造体を有するマイクロニードルの形態である。マイクロニードルは一方向において伸長された基部を有してよい。細長い基部を有するマイクロニードル中のチャネルは、細長い基部の端部の一方からマイクロニードル先端部の方向へと延在し得る。マイクロニードルの側面に沿って形成されたチャネルは、任意にマイクロニードル先端部の分短く終端してもよい。マイクロニードルアレイは、マイクロニードルアレイが位置する基材の表面上で形成される導管構造体を含んでもよい。マイクロニードルでのチャネルが、導管構造体と流体連絡していてもよい。マイクロニードルデバイスのもう1つの実施形態は、同時係属中の2003年7月17日出願の米国特許出願第10/621620号明細書において開示される構造体を含んでなる。この特許は、先端を切断されたテーパ形状および制御された縦横比を有するマイクロニードルに記載する。マイクロニードルデバイスのためのなおもう1つの実施形態は、米国特許第6,091,975号明細書(ダッドナ(Daddona)ら)に開示される構造体を含んでなる。この特許は、皮膚に穴をあけるためのブレード様マイクロ突出に記載する。マイクロニードルデバイスのなおもう1つの実施形態は、米国特許第6,313,612号明細書(シャーマン(Sherman)ら)に開示される構造体を含んでなる。この特許は、中空の中心チャネルを有するテーパ構造体を記載する。マイクロアレイのなおもう1つの実施形態は、国際公開第00/74766号パンフレット(ガートスタイン(Gartstein)ら)に開示される構造体を含んでなる。この特許は、マイクロニードル先端部の上部表面において少なくとも1つの縦方向のブレードを有する中空マイクロニードルに記載する。

【0048】

表面官能性を变化させることが可能なプラズマ処理のような表面一次処理によってマイクロニードルの表面を変化させてもよい。例えば、ポリカーボネートは、アミド官能性を生じるように窒素プラズマでプラズマ処理されるか、またはカルボキシレート官能性を生じるように酸素プラズマでプラズマ処理されてもよい。混合表面官能性を与えるために、窒素および酸素プラズマ処理の組み合わせを使用してもよい。あるいは、表面特性を変化させるためにマイクロニードルの表面をコーティングで処理してもよい。かかるコーティングは固体材料として、例えば熱またはプラズマ堆積の使用によって直接的に適用されてよい。アレイ上へ硬化される材料の薄層の例としては、米国特許第6,881,538号明細書（ハダド（Haddad）ら）に記載のもののようなプラズマ堆積したダイヤモンド様ガラスフィルム、米国特許第5,440,446号明細書（シャウ（Shaw）ら）に記載されるもののような紫外線重合アクリレート、プラズマ堆積フルオロポリマー、あるいはスプレーコーティングまたはロールコーティングのような従来のコーティング法によって適用され、その後いずれかの適切な放射線を使用して架橋されるいずれかの他の薄層が挙げられる。一実施形態において、ダイヤモンド様ガラスフィルムはマイクロニードル上に堆積され、その後、酸素プラズマで処理されて、親水性の表面がもたらされる。

10

【0049】

本発明における使用のために適切なマイクロニードルデバイスを、様々な経皮送達において皮膚を通して、または皮内もしくはは局所治療のために皮膚へと、ワクチンのような治療剤または薬物（いずれの薬剤も含む）を送達するために使用してもよい。

20

【0050】

一態様において、巨大分子量である薬物は経皮的に送達されてもよい。薬物の分子量を増加させることは、典型的に補助のない経皮送達における低下を生じる。本発明における使用のために適切なマイクロニードルデバイスは、受動的な経皮送達によって送達することが通常困難である巨大分子の送達に関する実用性を有する。かかる巨大分子の例としては、タンパク質、ペプチド、ヌクレオチド配列、モノクローナル抗体、DNAワクチン、多糖類、例えばヘパリンおよび抗生物質、例えばセフトリアキソンが挙げられる。

【0051】

もう1つの態様において、本発明における使用のために適切なマイクロニードルデバイスは、受動的な経皮送達によって送達するのが困難であるか、または不可能である小分子の経皮送達を向上または可能にするための実用性を有し得る。かかる分子の例としては、塩型；イオン分子、例えばビスホスホネート、好ましくは、アレンドロン酸ナトリウムまたはパミドロン酸ナトリウム；および受動的な経皮送達に貢献しない物理化学特性を有する分子が挙げられる。

30

【0052】

もう1つの態様において、本発明における使用のために適切なマイクロニードルデバイスは、例えば、皮膚科治療、ワクチン送達において、またはワクチン補助剤の免疫応答増加において、皮膚への分子送達を向上するための実用性を有し得る。適切なワクチンの例としては、インフルエンザワクチン、ライム病ワクチン、狂犬病ワクチン、はしかワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、天然痘ワクチン、肝炎ワクチン、百日咳（pertussis）ワクチン、風疹ワクチン、ジフテリアワクチン、脳炎ワクチン、黄熱ワクチン、組換えタンパク質ワクチン、DNAワクチン、ポリオワクチン、治療癌ワクチン、ヘルペスワクチン、肺炎球菌ワクチン、髄膜炎ワクチン、百日咳（whooping cough）ワクチン、破傷風ワクチン、腸チフスワクチン、コレラワクチン、結核ワクチンおよびそれらの組み合わせが挙げられる。従って、用語「ワクチン」は、限定されないが、タンパク質、多糖類、オリゴ糖類または弱化学もしくはは死滅ウイルスの形態の抗原が挙げられる。適切なワクチンおよびワクチン補助剤の追加的な例は、米国特許出願公開第2004/0049150号明細書に記載されており、この開示は本明細書に援用される。

40

【0053】

50

マイクロニードルデバイスは、それらが適用されて直ちに適用部位から除去されるか、またはそれらが適切な位置で数分から長くて1週間の範囲の延長された期間で残されてもよい即時送達のために使用されてもよい。一態様において、送達の延長期間は、適用および即時除去によって得られる場合よりも薬物の完全な送達を可能にするために1分～30分であってよい。もう1つの態様において、送達の延長期間は、薬物の除放をもたらすために4時間～1週間であってよい。

【実施例】

【0054】

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による破傷風トキソイド全アレイ含量

50 mM 過塩素酸カリウム、50 mM クエン酸カリウム、20 mM リン酸ナトリウム、376 mM 塩化ナトリウムおよび100 μg/mL ウシ血清アルブミンを含有する試料抽出溶媒を調製した。HPLC 試料溶液は、ポリプロピレンカップにアレイを配置し、このカップに1.0 mL の試料抽出溶媒を添加し、試料カップ上にキャップをはめ、そして30分間超音波処理することによって調製した。

【0055】

勾配溶出HPLC（移動相A）：0.2%（v/v）過塩素酸；移動相B：10%水、88%アセトニトリル、2%イソプロパノール、0.2%過塩素酸（70%）；溶媒プログラム：0.00分、22%B、1.0 mL/分；6.00分、58%B、1.0 mL/分；6.01分、100%B、1.0 mL/分；6.50分、100%B、0.5 mL/分；10.0分、0%B、0.5 mL/分；注射量：100 μL；カラム：ゾルバックス（Zorbax）300SB-C8（50×4.6 mm、3.5ミクロン）を使用して、HPLC 試料溶液中の破傷風トキソイドの量を定量した。

【0056】

凍結乾燥されたTT一次標準（リスト バイオロジクス（List Biologicals））に対して、補助剤を含まない（Non-adjuvanted）破傷風トキソイド（TT）ワクチン（アベンティス（Aventis））を校正し、そして常用標準として使用した。常用標準を使用し、約1 μg-TT/mL～28 μg-TT/mLまでの校正曲線を得た。校正曲線の直線回帰に関する相関係数は、典型的に0.999より高かった。破傷風トキソイド含量の結果は、6回および10回の複数回の間の平均である。

【0057】

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による破傷風トキソイド先端部含量

それがHPLC 試料溶液中に抽出されないように、基材上およびマイクロニードルの下部の適切な位置でトキシドを固定することによって、マイクロニードル先端部上の破傷風トキソイド含量を測定した。マイクロニードルアレイは、針が上向きの状態で平坦な表面上に配置され、そして10 μL のオイルベースのポリウレタンコーティング溶液（ミンワックス（Minwax）（登録商標）ファースト-ドライニング（Fast-Drying）ポリウレタン）をアレイに適用し、そしてアレイの基材をコーティングした。ポリウレタンを周囲条件で少なくとも3時間硬化させた。全含量の方法において記載されるように、その後、アレイを抽出し、分析した。

【0058】

誘導結合プラズマ（ICP）によるアルミニウム含量

ICPによるアルミニウム分析のため、HPLC 試料溶液（前記）の0.5 mL アリコートに4%硝酸によって5.0 mLまで希釈した。1、2、4、5、6、8および11 μg/mLのアルミニウム標準を使用することによって、分析を校正した。校正曲線の直線回帰に関する相関係数は、典型的に0.999より高かった。

【0059】

酵素結合イムノソルバントアッセイ（ELISA）

ウサギ血清からの抗破傷風トキソイドIgGの定量決定をELISAによって実行した。破傷風トキソイドを固体相にコーティングし、そしてウサギ血清試料からの抗破傷風トキソイドIgGを結合させる。プレートを洗浄し、そして抗ウサギIgG-HRP抱合体

10

20

30

40

50

によってウサギ IgG を検出する。E P 獣医標準のウサギ抗破傷風トキソイド B R P バッチ (B a t c h) 1 (E D Q M - ヨーロピアン ファーマコペイア コミッション (E D Q M - E u r o p e a n P h a r m a c o p e i a C o m m i s s i o n) カタログ番号 C 2 4 2 5 6 0 0) に対してアッセイを標準化した。この E L I S A からの 1 0 0 0 任意単位 (A U) は、1 国際単位 (I U) と同等である。特記されない限り、抗破傷風トキソイド IgG の結果は 5 回の繰り返しの幾何学平均として報告される。

【 0 0 6 0 】

マイクロニードルアレイ

マイクロニードルアレイを以下のように調製した。ディスクの片側に集中した正方形 (1 cm^2) のマイクロニードルのアレイ (37×37) によって部分的にパターン化された円形ディスク (面積 2 cm^2 、厚さ 1.02 mm) を調製した。ニードルは、正方形のパターンにおいて隣接したニードル先端部間で 275 μm の距離で規則正しく間隔をあけられた。個々のニードルは、 250 μm の高さおよび 83.3 μm の側長を有する正方形基部のピラミッド形状であった。先端部は、 5 μm の側長を有する平坦な正方形のトップを有するように先端を切られた。アレイは、国際公開第 05 / 82596 号パンフレットに提供される一般的な記述にしたがって射出成形され、ポリカーボネートから製造された (レクサン (L e x a n) (登録商標) H P S 1 R - 1125、GE プラスチックス (G E P l a s t i c s)、マサチューセッツ州、ピッツフィールド (P i t t s f i e l d , M A))。次いでディスクの中心をダイカットし、ディスクのパターン側の表面の約 90 % においてマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイ (面積 = 1 cm^2) を提供した。マイクロニードルアレイは約 1200 マイクロニードルを有した。

【 0 0 6 1 】

実施例 1

以下の通り、貯蔵コーティング配合物を調製した。製造業者から提供された手順に従って、破傷風トキソイドの吸着のために水酸化アルミニウム補助剤 (アルヒドロゲル (A l h y d r o g e l) 85 (登録商標)、ブレンタグ バイオセクター カンパニー (B r e n n t a g B i o s e c t o r C o .)、デンマーク (D e n m a r k)) を使用した。2 分間ボルテックスしながら、ある量 (5 mL) の破傷風トキソイド (T T) (スタテンス シラム インスティテュート (S t a t e n s S e r u m I n s t i t u t e) ロット 92 - 1、 888 Lf / mL) を水酸化アルミニウム補助剤 (5 mL) 溶液に滴下した。水平シェーカーを使用して室温でさらに 20 分間配合物を混合することによって、吸着プロセスを続行した。次いで混合物を脱塩し、そして遠心分離によって濃縮した。10 分間 2000 rpm での最終的な遠心分離の後、吸着 T T の沈殿物がスクロース溶液中に再懸濁し、補助剤を含む破傷風トキソイドの 14 % (w / v) スクロース溶液が提供された。全ての配合物を 4 で保存した。

【 0 0 6 2 】

マイクロニードルアレイを前記のように調製し、そして以下のように処理した。アレイは、プラズマ - サーム (P l a s m a - T h e r m) V I I 7000 シリーズ プラズマプロセッシングシステムを使用してプラズマ処理された。15 秒間適用された 2000 W R F パワーによる非圧縮プラズマにおいて、テトラメチルシラン ($150 \text{ 標準立方センチメートル / 分}$ 、 sccm) および酸素 (200 sccm) ガスの混合物を供給することによってプラズマ堆積によって、ダイヤモンド様ガラス薄膜を形成した。次いで、アレイを 60 秒間 300 W パワーで 150 mTorr の圧力で酸素プラズマ (400 sccm) によって処理し、表面原子層から元素および共有結合炭素を除去し、そして親水性の表面を生じた。

【 0 0 6 3 】

図 1 に示されるフレキシブルフィルムを有する、図 3 A、B に一般的に示される装置を使用して、コーティング配合物をマイクロニードルアレイに適用した。フレキシブルフィルムは、 0.45 μm 孔径を有するナイロンフィルター膜 (厚さ 127 μm) (アル

テック アソシエート インコーポレイテッド (Alltech Associate, Inc.)) であり、コーティングされるマイクロニードルアレイの表面に対して平行な表面において回転するように整列配置された回転アームに取り付けられた。回転アームから延在するフレキシブルフィルムの部分は、おおよ幅 1.5 cm × 長さ 0.75 cm であった。ポリエステル支持断片 (厚さ $76\text{ }\mu\text{m}$ 、44125 グリーンカラーコーデッドプラスチックシム (green color coded plastic shim)、プレジジョン ブランド プロダクツ (Precision Brand Products)) をナイロンフィルター膜の背後に取り付けた。ポリエステル支持断片は、おおよ幅 1.5 cm × 長さ 0.55 cm であり、そしてフレキシブルフィルムの後縁がポリエステルフィルム断片の後縁を約 0.2 cm 越えて延在するように整列配置された。アームは、アレイ上のマイクロニードル先端部によって形成される面から約 0.035 インチ ($889\text{ }\mu\text{m}$) 下にフレキシブルフィルムの後縁があるように整列配置された。フィルムの撓み角度は約 15 度であった。

【0064】

図 17B に一般的に示されるピックアッププレートを使用して、溶液をフレキシブルフィルムに適用した。アームは、フレキシブルフィルムの後縁が、ピックアッププレートの上部表面の面の下の距離においてその面と平行な面で移動するように整列配置された。この距離は縁 - プレート干渉と呼ばれ、 0.030 インチ ($762\text{ }\mu\text{m}$) であった。従って、後縁はピックアッププレートの上部表面と干渉した。コーティング配合物をピックアッププレートの上部表面に適用し、そしてフレキシブルフィルムに転写した。各転写工程の前に、約 $5\text{ }\mu\text{L}$ のコーティング配合物をピックアッププレートに適用した。フィルムの後縁がニードル先端部と接触し、そしてアレイの表面上に塗布されるように、フレキシブルフィルムを約 9 cm / 秒の速度でアレイの表面上で前進させた。各個々の転写工程の間にアレイを 90 度回転させた。約 70 ミクロンの最大寸法を有する涙のしずく形状の乾燥配合物がマイクロニードルアレイの基材上に約 $100 \sim 125$ ミクロンのマイクロニードル上の高さで形成されるまで、転写工程を $5 \sim 8$ 回繰り返した。コーティングされたアレイを室温および部屋湿度で乾燥させた。

【0065】

逆相 HPLC によって測定された破傷風トキソイド全アレイ含有量は $9.5\text{ }\mu\text{g}$ (st. dev. = $4.6\text{ }\mu\text{g}$) であった。ICP によって測定された、コーティングされたアレイのアルミニウム含有量は $12\text{ }\mu\text{g}$ (st. dev. = $5\text{ }\mu\text{g}$) であった。

【0066】

実施例 2

破傷風トキソイドの量を半減させたことを除き、コーティングされたマイクロニードルアレイを実施例 1 の場合と同様に調製した。逆相 HPLC によって測定された破傷風トキソイド全アレイ含有量は $5.7\text{ }\mu\text{g}$ (st. dev. = $1.2\text{ }\mu\text{g}$) であった。ICP によって測定された、コーティングされたアレイのアルミニウム含有量は $8\text{ }\mu\text{g}$ (st. dev. = $4\text{ }\mu\text{g}$) であった。

【0067】

生体内抗破傷風トキソイド IgG および破傷風トキソイド除去

接着剤バックグに実施例 1 ~ 3 に記載の抗原コーティングされたアレイを接着させることによって、マイクロニードルデバイスを調製した。米国特許出願第 $60/578,651$ 号明細書に一般的に記載されるようにアプリケーターを使用して、アレイをニュージーランド ホワイト (New Zealand White) メスウサギ ($N = 5$) に適用した。前記文献は参照により本明細書に援用される。アプリケーターピストン質量は 2.88 g であり、そしてデバイスは 6.19 メートル / 秒の速度で適用された。皮膚を刺激しないように注意しながら、各ウサギの腹部領域を密接にクリップし、そして剃った。1 つのデバイスを各ウサギに適用し、そして除去の前に 20 分間、適切な位置で維持させた。最初の適用から 14 日後に各ウサギに第 2 のデバイス (第 1 のデバイスと同一コーティングを有するもの) を適用し、そして再び除去の前に 20 分間、適切な位置で維持させ

10

20

30

40

50

た。最初の適用の21日後に各ウサギから血清試料を採取し、そしてELISAによって抗破傷風トキソイドIgGのレベルに関して分析した。抗破傷風トキソイドIgG結果は5回の繰り返しの幾何学的平均として報告される。結果を表1にまとめる。ウサギから除去されたアレイの破傷風トキソイドの残量をHPLCによって試験した。アレイから除去された破傷風トキソイドの量は、初期破傷風トキソイドレベルと残留破傷風トキソイドレベルとの間で差異を計算することによって決定された。結果を表1にまとめる。

【0068】

加えて、2つのアレイが各適用時間に各ウサギに適用され、従って二倍の量が提供される試験（以下に2Xとして示される）を実行した。除去された破傷風トキソイドの量は、両アレイから除去された合計として報告される。

【0069】

【表1】

表1		
アレイ実施例番号	抗破傷風トキソイドIgG [AU]	除去された破傷風トキソイド [μ g]
1	4573	2.6
1 (2X)	6532	6.2
2	1187	3.1
2 (2X)	5547	5.8

【0070】

実施例3

抗原コーティング配合物を以下の通り調製した。30,000g/mol MW カット-オフ膜による遠心分離によって破傷風トキソイド（スタテンス シラム インスティテュート（Statens Serum Institute）ロット92-1、888Lf/mL）を濃縮し、濃縮された破傷風トキソイド貯蔵液（3554Lf/mL）を提供した。70%（w/v）スクロース貯蔵液を調製した。破傷風トキソイド貯蔵液のアリコート（1.124mL）、アリコート（5.179mL）スクロース貯蔵液および水（0.930mL）を一緒に添加し、混合して、抗原コーティング配合物を形成した。公称スクロース濃度は50%（w/v）であった。

【0071】

図1に示されるフレキシブルフィルムを有する、図3A、Bに一般的に示される装置を使用して、コーティング配合物をマイクロニードルアレイに適用した。実施例1に記載の通り、ダイヤモンド様ガラスフィルムを堆積し、そして処理した。フレキシブルフィルムは、0.45ミクロン孔径を有するナイロンフィルター膜（厚さ127 μ m）（アルテック アソシエート インコーポレイテッド（Alltech Associate, Inc.）、イリノイ州、ディアフィールド（Deerfield, IL））であり、コーティングされるマイクロニードルアレイの表面に対して平行な面において回転するように整列配置された回転アームに取り付けられた。回転アームから延在するフレキシブルフィルムの部分は、およそ幅1.5cm×長さ0.75cmであった。ポリエステル支持断片（厚さ76 μ m、44125 グリーンカラーコーデッドプラスチックシム（green color coded plastic shim）、プレジジョン ブランド プロダクツ（Precision Brand Products））をナイロンフィルター膜の背後に取り付けた。ポリエステル支持断片は、およそ幅1.5cm×長さ0.55cmであり、そしてフレキシブルフィルムの後縁がポリエステルフィルム断片の後縁を0.20cm越えて延在するように整列配置された。アームは、アレイ上のマイクロニードル先端部によって形成される面から約0.015インチ（381 μ m）下の平行な面においてフレキシブルフィルムの後縁が移動するように整列配置された。この距離は縁 - ア

レイ干渉と呼ばれる。フィルムの撓み角度は約7度であった。

【0072】

図17Bに一般的に示されるピックアッププレートを使用して、溶液をフレキシブルフィルムに適用した。アームは、フレキシブルフィルムの後縁が、ピックアッププレートの上部表面の面より0.030インチ(762 μ m)下の面において移動するように整列配置された(すなわち、縁-プレート干渉は762 μ m)。コーティング配合物(7 μ L)をピックアッププレートの上部表面に適用した。コーティング配合物をフレキシブルフィルムに転写するため、フィルムの後縁がコーティング配合物と接触するように、フレキシブルフィルムを約9cm/秒の速度でピックアッププレートの表面上で前進させた。次いで、フィルムの後縁がニードル先端部と接触し、そしてアレイの表面上に塗布されるように、フレキシブルフィルムを約9cm/秒の速度でアレイの表面上で前進させた。コーティング配合物が全て使用されるまで、流体をピックアッププレートからフィルムへ、そしてその後、アレイに転写する工程を4~6回繰り返した。各個々の転写工程の間にアレイを90度回転させた。逆相HPLCによって測定された破傷風トキソイド全アレイ含有量は12.9 μ g(st.dev.=5.2 μ g)であった。

【0073】

実施例4~9

以下の要因：撓み角度、縁-アレイ干渉、縁-プレート干渉、ストローク速度の1つ以上を変更したことを除き、実施例3で記載される手順に従って、抗原コーティング配合物をマイクロニードルアレイに適用した。パラメータ値および逆相HPLCによって測定された破傷風トキソイド全アレイ含有量の結果を表2に示す。

【0074】

【表2】

表2					
実施例 番号	撓み角度 [度]	縁-アレイ 干渉、インチ [μ m]	縁-プレート 干渉、インチ [μ m]	フィルム 速度 [cm/秒]	破傷風トキソイド 含量 [μ g]
4	7	0.005 [127]	0.030 [762]	9	8.7 (2.4)
5	7	0.015 [381]	0.030 [762]	15	21.3 (12.5)
6	15	0.035 [889]	0.000	15	10.0 (5.6)
7	15	0.005 [127]	0.000	9	7.6 (4.6)
8	15	0.035 [889]	0.030 [762]	9	6.5 (1.1)
9	15	0.005 [127]	0.030 [762]	9	8.0 (1.7)

【0075】

実施例10

コーティング溶液を以下の通り調製した。ほぼ同量のスクロースおよび水を、視覚化を補助するための少量の緑色食用着色料(約0.25体積%)と一緒に混合した。溶液を235°F(112.8℃)まで加熱し、約75~80%固体含量を有するスクロース溶液を形成し、少なくとも12時間冷却し、そしてデカンテーションして溶解していないか、または再結晶された固体からスクロース溶液を分離した。

【0076】

図12Aに一般的に記載されたコーティング装置を使用して、コーティング溶液をマイクロニードルアレイに適用した。ドーバーアセンブリは、直径0.65インチ(1.65cm)×長さ2.0インチ(5.08cm)のポリウレタンフォームロッド(アクアゾーン(Aquazone)(登録商標)、密度=1.81b/立方フィート、ASTM D3574によって試験される場合、0.56psi(3.86kPa)の25%圧縮撓み、フォーメックス インターナショナル インコーポレイテッド(Foamex In

ternational Inc.)、ペンシルバニア州、リンウッド (Linwood, PA) の一端に、直径 0.625 インチ (1.59 cm) × 幅 0.020 インチ (0.051 cm) の両面、中密度ポリエチレンフォームテープ (3M Cushion-Mount) (登録商標) プラス (Plus) 番号 1020 のディスクを接着することによって調製された。厚さ 0.20 インチ (0.51 cm) × 直径 0.625 インチ (1.59 cm) のプラスディスクを両面フォームテープの暴露面に接着した。もう 1 つのフォームテープのディスクをプラスディスクに接着し、そして厚さ 0.005 インチ (127 μm) × 直径 0.625 インチ (1.59 cm) 断片のナイロン (Nylon) フィルター膜 (0.45 μm 孔径、アルテック アソシエート インコーポレイテッド (Alltech Associate, Inc.)、イリノイ州、ディアフィールド (Deerfield, IL)) を両面フォームテープの第 2 の断片の暴露面に接着した。ラミネート構造体は以下の通りであった：フォームロッド / フォームテープ / プラスディスク / フォームテープ / ナイロン膜。1 インチ (2.54 cm) の面幅で直径 1.020 インチ (2.59 cm) の溝のあるロールをピックアップロールとして使用した。ピックアップロールは、0.012 インチ (305 μm) の間隔の溝、90 度の溝角度、0.0060 インチ (152 μm) の公称溝深さ、およびロール表面の平方インチあたり 0.00360 立方インチ (0.00914 mL / cm²) の公称溝体積を有した。ピックアップロールは、上記のコーティング溶液を保持する貯蔵器トラフ中で中心におかれた。貯蔵器トラフは、直径 1.062 インチ (2.70 cm) の円筒形だった。ドクターブレードは、95 のショア A 硬度を有する厚さ 0.0625 インチ (0.159 cm) のポリウレタンシートであり、そしてステンレス鋼の 0.0625 インチ (0.159 cm) × 0.5 インチ (1.27 cm) のストリップによって適切な位置において保持された。

【0077】

図 12A に一般的に示されるドーバーアセンブリのナイロン膜にコーティング溶液を適用した。溝をコーティング溶液で充填するために、ピックアップロールを回転させた。ドクターブレードをピックアップローラーと接触するように配置した。次いで、ナイロン膜上のコーティング配合物の量が平衡に達するまで、溝のあるロール表面上に数回、ナイロン膜を通過させた。次いで、マイクロニードルアレイ上に直接に配置されるコーティングステーションへと、コーティング流体を有するドーバーアセンブリを平行移動させた。次いで、これを図 8A ~ C に描写されるようにアレイと接触させるように垂直に移動させ、その後、アレイ上にコーティング配合物を付着させるために特定の回数で上下にサイクルさせ、次いで周囲条件で乾燥させた。淡い緑色を示すマイクロニードルアレイは、スクロース溶液が 12 回の付着サイクル後、アレイ上でコーティングされたことを示した。顕微鏡試験によって、コーティングは約 30 ~ 50 μm の直径で各マイクロニードル先端部において、またはその付近において一般的に球形状で付着されたことが示された。

【0078】

実施例 11

以下の例外を除き、実施例 10 に記載されるようにマイクロニードルアレイをコーティングした。ピックアップロールは、0.012 インチ (305 μm) の間隔の溝、60 度の溝角度、0.0104 インチ (264 μm) の公称溝深さ、およびロール表面の平方インチあたり 0.00624 立方インチ (0.01584 mL / cm²) の公称溝体積を有した。マイクロニードルアレイは、4 回の付着サイクル後、強く不均一な緑色を示した。顕微鏡試験によって、コーティングは約 30 ~ 80 μm の直径で各マイクロニードル先端部において、またはその付近において一般的に球形状で付着されたことが示された。

【0079】

実施例 12

10 回の付着サイクルを使用したことを除き、実施例 11 に記載されるようにマイクロニードルアレイをコーティングした。マイクロニードルアレイは、強く不均一な緑色を示した。顕微鏡試験によって、コーティングは約 60 ~ 100 μm の直径で各マイクロニードル先端部において、またはその付近において一般的に球形状で付着されたことが示された。

ドル先端部において、またはその付近において一般的に球形状で付着されたことが示された。

【 0 0 8 0 】

実施例 1 3

ドクターブレードがピックアップロールから約 1 ミル (2 5 μm) 離れていて、単一付着サイクルが使用されたことを除き、実施例 1 1 に記載されるようにマイクロニードルアレイをコーティングした。マイクロニードルアレイは、淡い不均一な緑色を示した。顕微鏡試験によって、コーティングは約 3 0 ~ 5 0 μm の直径 (涙のしずくの最も広い部分においてアレイ基材に対して平行な面において測定された) で各マイクロニードル先端部において、またはその付近において一般的に涙のしずく形状で付着されたことが示された。

10

【 0 0 8 1 】

実施例 1 4

以下の例外を除き、実施例 1 0 に記載されるようにマイクロニードルアレイをコーティングした。ピックアップロールは、0 . 0 1 4 インチ (3 5 6 μm) の間隔の溝、9 0 度の溝角度、0 . 0 0 7 0 インチ (1 7 8 μm) の公称溝深さ、およびロール表面の平方インチあたり 0 . 0 0 4 9 0 立方インチ (0 . 0 2 1 5 6 mL / cm^2) の公称溝体積を有した。マイクロニードルアレイは、8 回の付着サイクル後、淡い不均一な緑色を示した。顕微鏡試験によって、コーティングは約 3 0 ~ 6 0 μm の直径で各マイクロニードル先端部において、またはその付近において一般的に球形状で付着されたことが示された。

20

【 0 0 8 2 】

実施例 1 5

ドクターブレードがピックアップロールから約 2 ミル (5 0 μm) 離れていて、単一付着サイクルが使用されたことを除き、実施例 1 4 に記載されるようにマイクロニードルアレイをコーティングした。マイクロニードルアレイは、淡い不均一な緑色を示した。顕微鏡試験によって、コーティングは約 4 0 ~ 5 0 μm の直径 (涙のしずくの最も広い部分においてアレイ基材に対して平行な面において測定された) で各マイクロニードル先端部において、またはその付近において一般的に涙のしずく形状で付着されたことが示された。

【 0 0 8 3 】

実施例 1 6

マイクロニードルアレイを以下の通りコーティングした。図 1 0 A に一般的に記載されたコーティング装置を使用して、コーティング溶液をマイクロニードルアレイに適用した。支持アセンブリは、直径 0 . 6 5 インチ (1 . 6 5 cm) \times 長さ 2 . 0 インチ (5 . 0 cm) のポリウレタンフォームロッド (アクアゾーン (Aquazone) (登録商標) 、密度 = 1 . 8 1 $\text{lb} / \text{立方フィート}$ 、ASTM D 3 5 7 4 によって試験される場合、0 . 5 6 psi (3 . 8 6 kPa) の 2 5 % 圧縮撓み、フォーメックス インターナショナル インコーポレイテッド (Foamex International Inc .) 、ペンシルバニア州、リンウッド (Linwood , PA)) の一端に、直径 0 . 6 2 5 インチ (1 . 5 9 cm) \times 幅 0 . 0 2 0 インチ (0 . 0 5 1 cm) の両面、中密度ポリエチレンフォームテープ (3 M クッション - マウント (3 M Cushion - Mount) (登録商標) プラス (Plus) 番号 1 0 2 0) のディスクを接着することによって調製された。両面フォームテープの暴露面にマイクロニードルアレイのパターン化されていない側を接着する。

30

40

【 0 0 8 4 】

トラフ内で完全にマイクロニードルアレイが配置されるために十分大きいトラフ形の貯蔵器を有するステンレス鋼貯蔵器を使用する。フォームテープのもう 1 つのディスクを貯蔵器のトラフに接着し、そして厚さ 0 . 0 0 5 インチ (1 2 7 μm) \times 直径 0 . 6 2 5 インチ (1 . 5 9 cm) 断片のナイロン (Nylon) フィルター膜 (0 . 4 5 μm 孔径、アルテック アソシエート インコーポレイテッド (Alltech Associate , Inc .) 、イリノイ州、ディアフィールド (Deerfield , IL)) を両面フォームテープの第 2 の断片の暴露面に接着する。過剰量のコーティング溶液がナイロン

50

濾過膜に適用され、そしてドクターブレードで過剰量の流体を除去することによって、マイクロニードルの高さの約二分の一の厚さまで調節する。コーティング溶液は、40～70% (w/w) のスクロースを有するスクロース水溶液である。マイクロニードルがナイロン濾過膜およびコーティング溶液の両方と接触するように支持アセンブリを貯蔵器のほうへと移動させることによって転写工程を実行する。次いで、支持アセンブリをナイロン濾過膜およびコーティング溶液との接触から解除する。周囲条件下でアレイを乾燥させる。乾燥コーティング材料が各マイクロニードル先端部付近で涙のしずく形状を形成するまで、追加のコーティング材料を転写するために繰り返しの転写工程を利用してもよい。

【0085】

本発明はそれらのいくつかの実施形態を参照することによって説明されている。前記詳細な記述および例は明瞭な理解のための提供されており、それらから不必要な限定は理解されない。本発明の精神および範囲から逸脱することなく、記載された実施形態を変更することができることは当業者に明白であろう。従って、本発明の範囲は、本明細書に記載された組成および構造の正確な詳細に限定されるべきではなく、むしろ特許請求の範囲によって限定される。

【図面の簡単な説明】

【0086】

【図1】転写工程中の本発明の一実施形態の模式断面図。

【図2A】本発明の一実施形態の転写工程の模式平面図。

【図2B】本発明の一実施形態の転写工程の模式断面図。

【図2C】複数の転写工程の間にマイクロニードルアレイが回転される模式平面図。

【図2D】複数の転写工程の間にマイクロニードルアレイが回転される模式断面図。

【図3A】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式平面図。

【図3B】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式平面図。

【図4】パッチマイクロニードルデバイスの模式斜視図。

【図5】コーティングされたマイクロニードルアレイの走査電子顕微鏡写真。

【図6A】本発明の様々な実施形態におけるコーティング装置の一部の模式斜視図。

【図6B】本発明の様々な実施形態におけるコーティング装置の一部の模式斜視図。

【図6C】コーティング装置のもう1つの実施形態の一部の模式断面図。

【図7A】本発明の一実施形態におけるコーティング装置の一部の模式斜視図。

【図7B】本発明の様々な実施形態におけるコーティング装置の一部の模式断面図。

【図7C】本発明の様々な実施形態におけるコーティング装置の一部の模式断面図。

【図8A】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式断面図。

【図8B】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式断面図。

【図8C】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式断面図。

【図9A】フレキシブルフィルムコーティング基材を支持するための別の実施形態の模式断面図。

【図9B】フレキシブルフィルムコーティング基材を支持するための別の実施形態の模式断面図。

【図9C】フレキシブルフィルムコーティング基材を支持するための別の実施形態の模式断面図。

【図9D】フレキシブルフィルムコーティング基材を支持するための別の実施形態の模式断面図。

【図9E】フレキシブルフィルムコーティング基材を支持するための別の実施形態の模式断面図。

【図10A】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式断面図。

【図10B】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式断面図。

【図10C】本発明のもう1つの実施形態の転写工程の模式断面図。

【図11】押出ダイを利用する本発明のもう1つの実施形態の模式断面図。

【図12A】ピックアップロールを利用する本発明の他の実施形態の模式断面図。

10

20

30

40

50

【図 1 2 B】ピックアップロールを利用する本発明の他の実施形態の模式断面図。

【図 1 3】パートナーロールを利用する本発明のもう 1 つの実施形態の模式断面図。

【図 1 4 A】本発明のもう 1 つの実施形態におけるコーティング装置の一部の模式断面図。

。

【図 1 4 B】本発明のもう 1 つの実施形態におけるコーティング装置の一部の模式断面図。

。

【図 1 5 A】ピックアッププレートを利用する本発明のもう 1 つの実施形態の模式断面図。

。

【図 1 5 B】ピックアッププレートがヘリンボンキャピラリーパターンを有する図 1 5 A における実施形態の模式平面図。

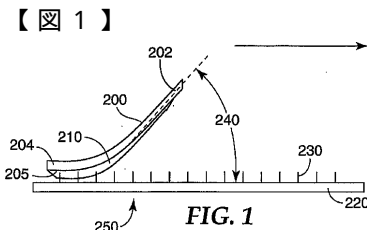
【図 1 6 A】ピックアッププレートおよび押出ダイを利用する本発明のもう 1 つの実施形態の模式断面図。

【図 1 6 B】図 1 6 A における実施形態の模式平面図。

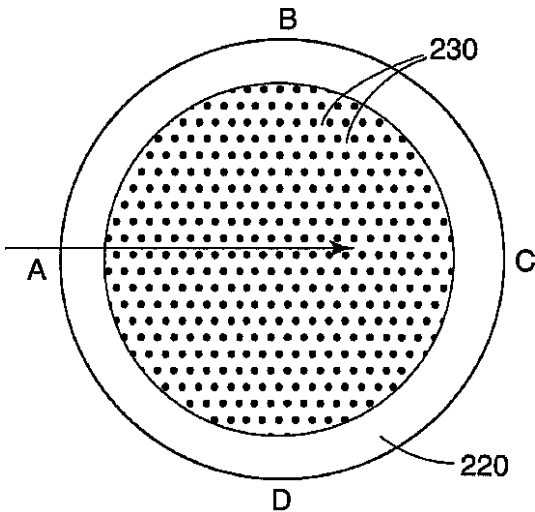
【図 1 7 A】様々なドクタリング特徴部の模式断面図。

【図 1 7 B】様々なドクタリング特徴部の模式断面図。

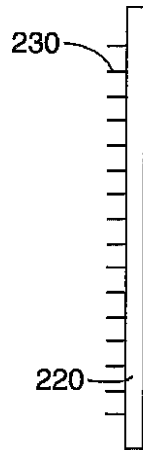
10



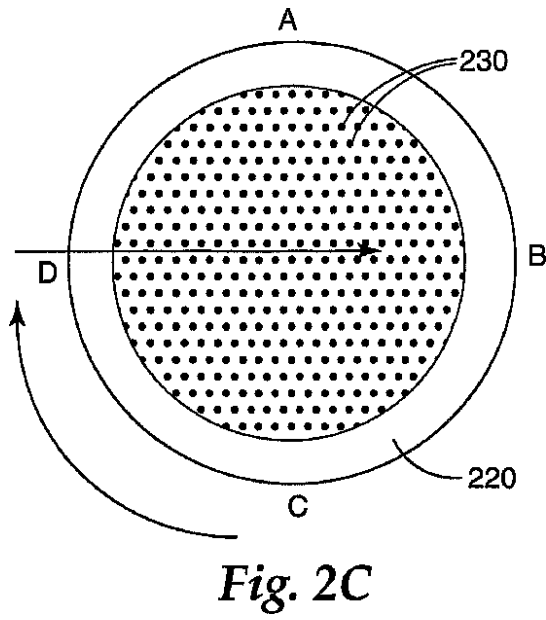
【図 2 A】



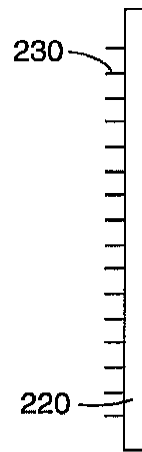
【図 2 B】



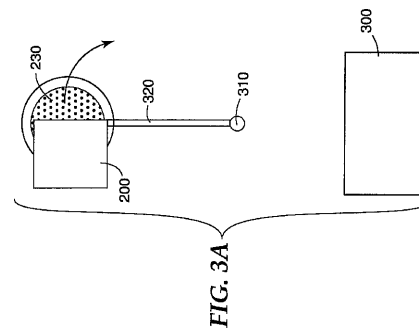
【図 2 C】



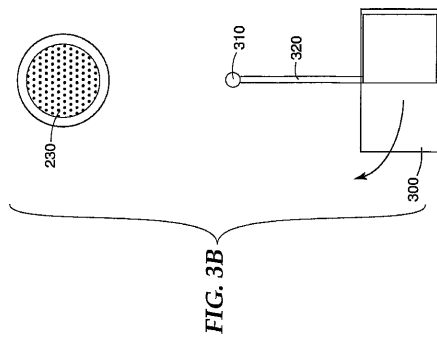
【図 2 D】

**Fig. 2D**

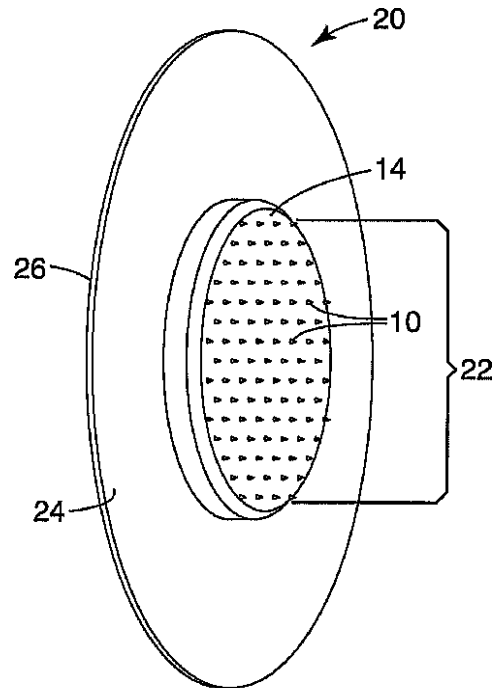
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 4】



【図 5】

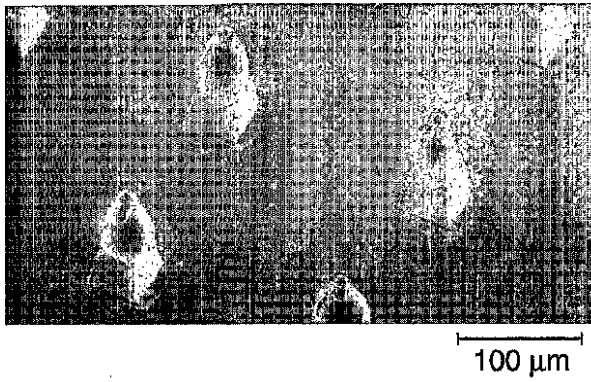


FIG. 5

【図 6 A】

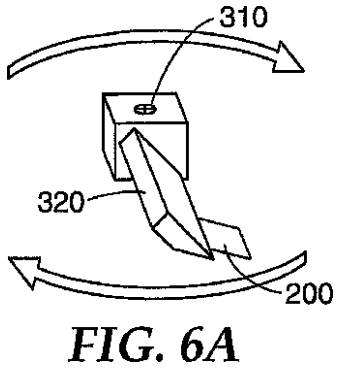


FIG. 6A

【図 6 B】

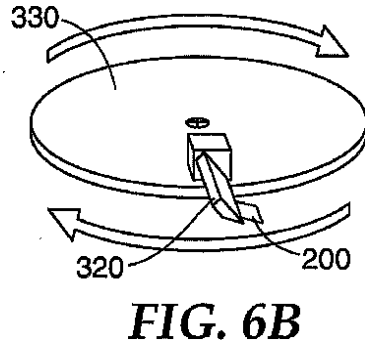


FIG. 6B

【図 6 C】

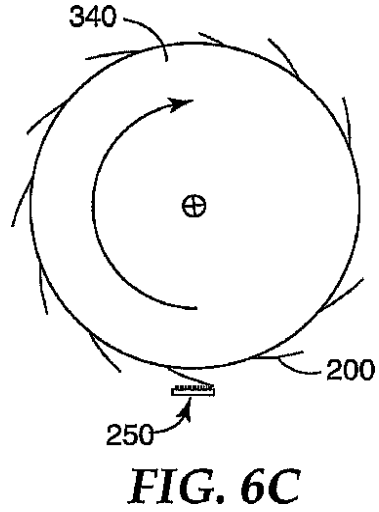


FIG. 6C

【図 7 A】

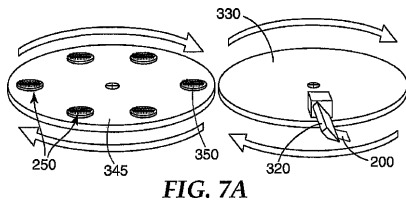


FIG. 7A

【図 7 B】

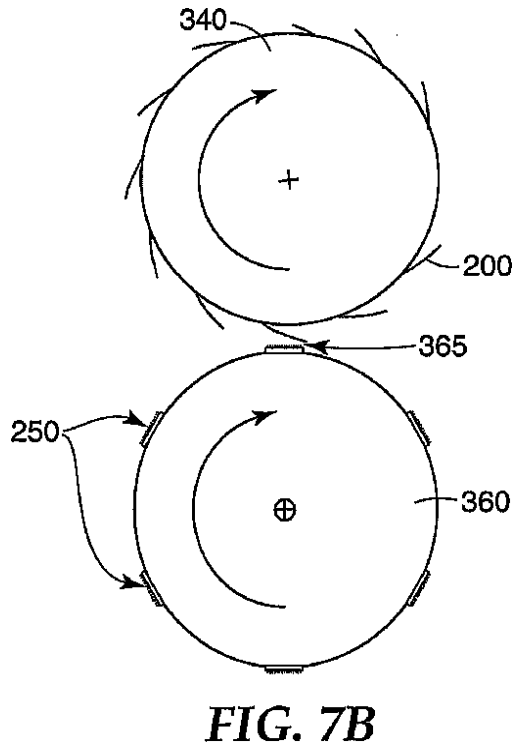


FIG. 7B

【図 7 C】

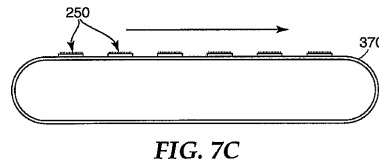


FIG. 7C

【図 8 A】

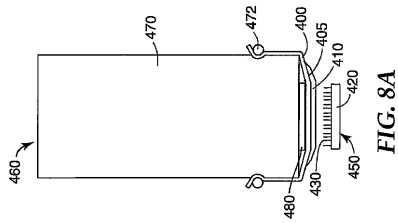


FIG. 8A

【図 8 B】

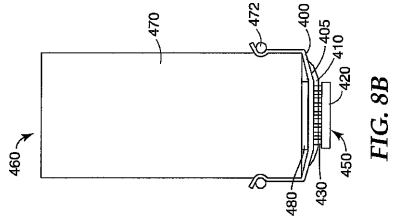


FIG. 8B

【図 8 C】

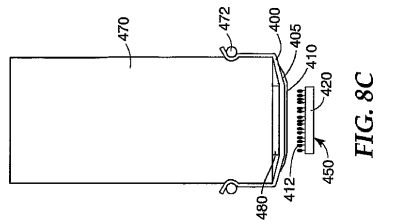


FIG. 8C

【図 9 D】

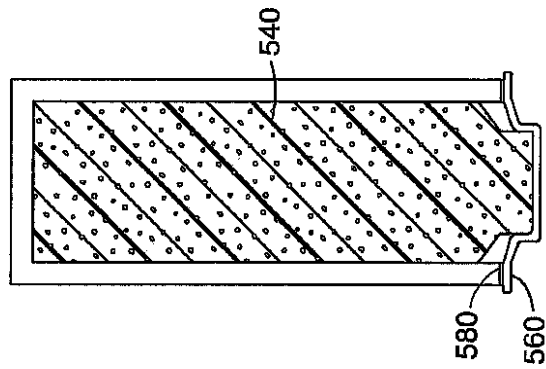


FIG. 9D

【図 9 E】

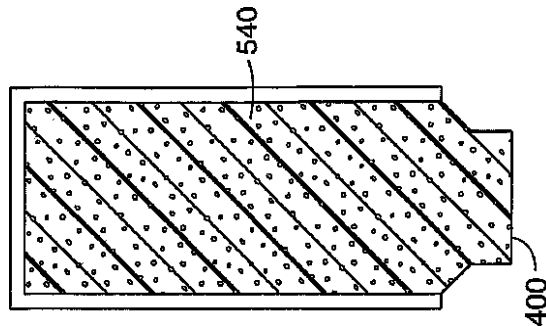


FIG. 9E

【図 9 A】

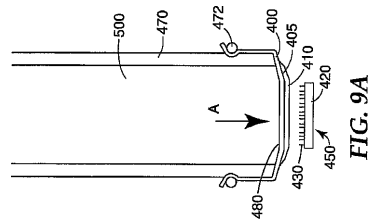


FIG. 9A

【図 9 B】

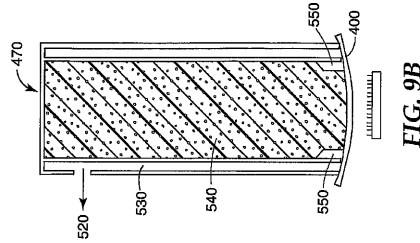


FIG. 9B

【図 9 C】

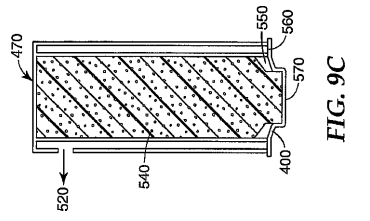


FIG. 9C

【図 10 A】

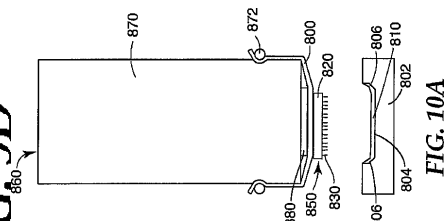


FIG. 10A

【図 10 B】

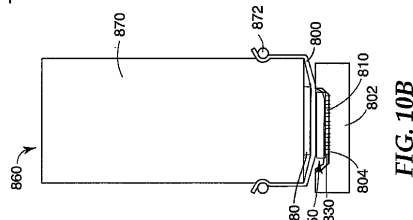


FIG. 10B

【図 10 C】

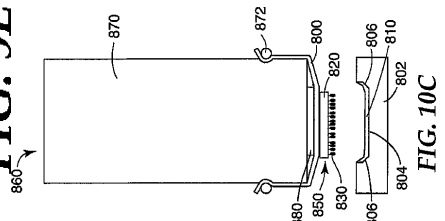
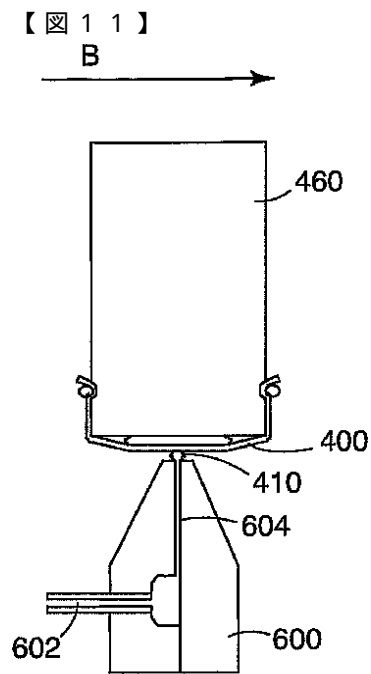
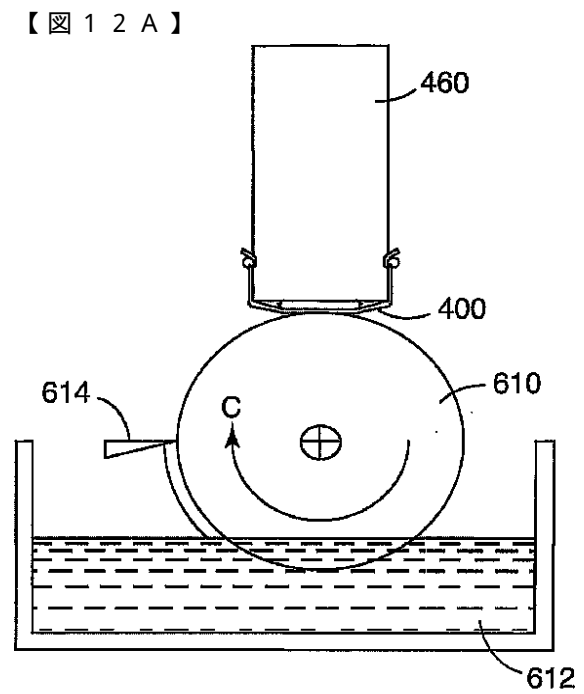
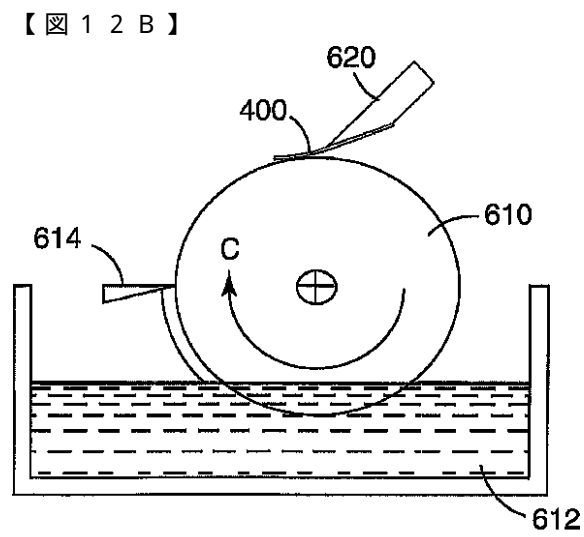
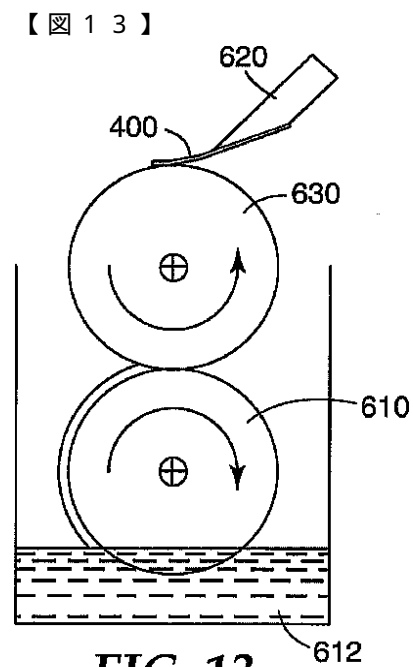


FIG. 10C

**FIG. 11****FIG. 12A****FIG. 12B****FIG. 13**

【図14A】

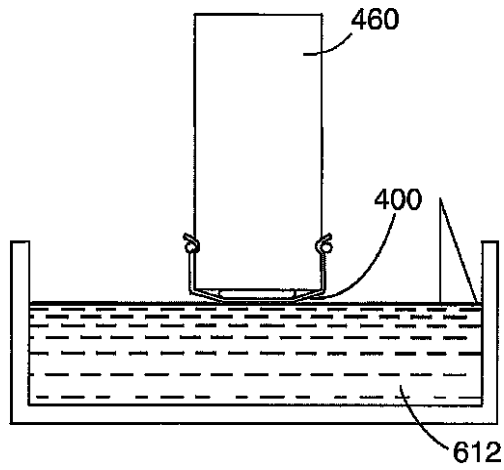


FIG. 14A

【図14B】

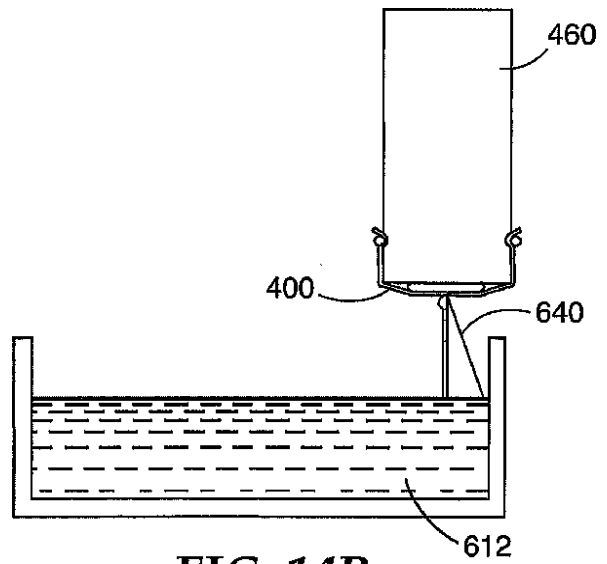


FIG. 14B

【図15A】

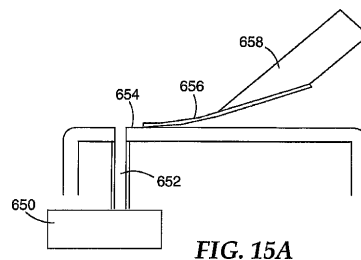


FIG. 15A

【図15B】

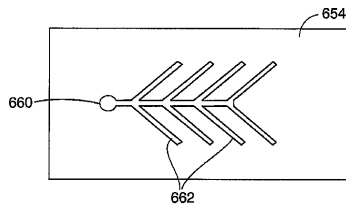


FIG. 15B

【図16B】

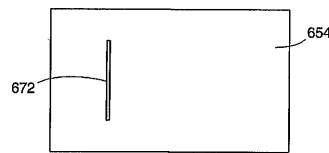


FIG. 16B

【図16A】

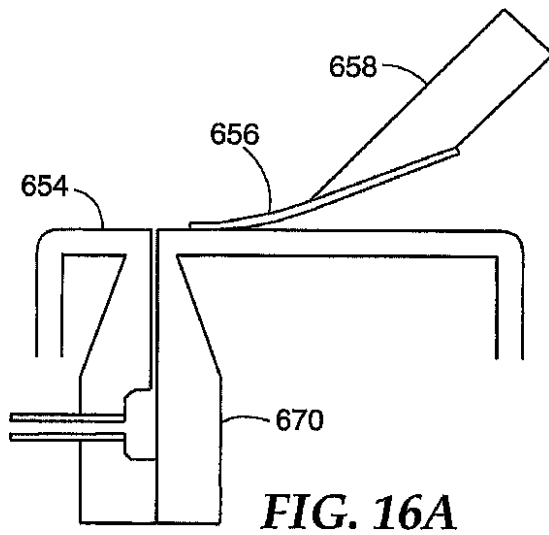


FIG. 16A

【図17A】

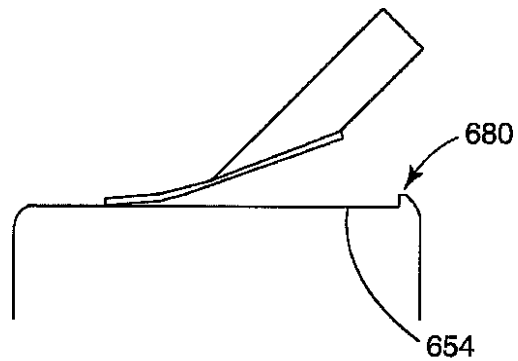
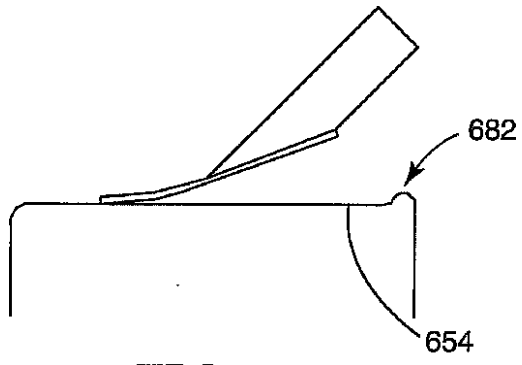


FIG. 17A

【図 17 B】

**FIG. 17B**

フロントページの続き

- (72)発明者 チョイ, ヒェ - オク
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, スリーエム センター
- (72)発明者 ナッソン, ゴードン ピー.
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, スリーエム センター
- (72)発明者 デイビッド, モーゼス エム.
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, スリーエム センター

審査官 佐藤 健史

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2002/0132054(US, A1)
米国特許出願公開第2002/0128599(US, A1)
特開2006-500974(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
B05D1/00 ~ 7/26