

(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
2019年8月29日(29.08.2019)



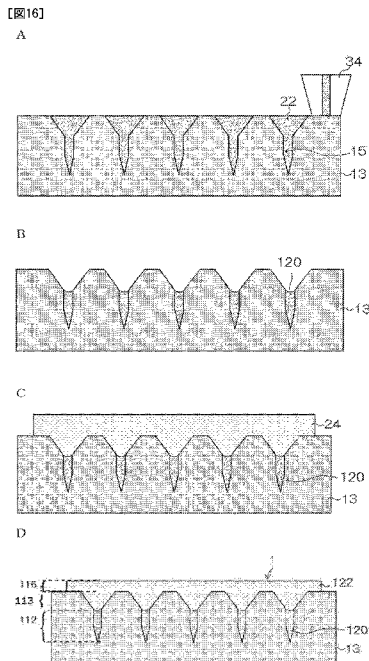
(10) 国際公開番号

WO 2019/163805 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/006230
- (22) 国際出願日: 2019年2月20日(20.02.2019)
- (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 2018-027824 2018年2月20日(20.02.2018) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 島田 俊雄 (SHIMADA Toshio); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 下野 浩貴 (KABATA Koki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

(54) Title: MANUFACTURING METHOD FOR MICRONEEDLE ARRAY

(54) 発明の名称: マイクロニードルアレイの製造方法



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a manufacturing method for a microneedle array that enables a medicine to be concentrated on the needle tips of the microneedle array. According to this invention, the manufacturing method for a microneedle array includes a step of filling a hydrophobic mold with a medicine-containing liquid and forming needle part tip sections, and a step of filling the mold containing the formed needle part tip sections with a liquid containing a water soluble polymer or a disaccharide and forming needle part base sections and a sheet part. The medicine-containing liquid contains 0.01 to 5 mg/mL of a surfactant.

(57) 要約: 本発明の課題は、マイクロニードルアレイの針先端に薬物を集中できるマイクロニードルアレイの製造方法を提供することである。本発明によれば、疎水性モールドに薬物含有液を充填して、針部先端部を形成する工程と、形成された針部先端部を含む上記モールドに水溶性高分子または二糖類を含有する液を充填して針部基部及びシート部を形成する工程を含む、マイクロニードルアレイの製造方法であって、上記薬物含有液が0.01 mg/mL ~ 5 mg/mLの界面活性剤を含有する方法が提供される。



WO 2019/163805 A1

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：マイクロニードルアレイの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、マイクロニードルアレイの製造方法、特に薬物を含有する自己溶解型マイクロニードルアレイの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 適量の薬物を投与し、かつ十分な薬効を達成するための薬物の投与方法として、薬物を含有する高アスペクト比のマイクロニードル（針部）が形成されたマイクロニードルアレイを用いて、マイクロニードルによって角質バリア層を貫通して、苦痛を伴わずに薬物を皮膚内に注入する方法が注目されている。例えば、生体内溶解性を有する物質を基材とした自己溶解型マイクロニードルアレイが報告されている。自己溶解型マイクロニードルアレイにおいては、その基材に薬物を保持させておき、マイクロニードルが皮膚に挿入された際に基材が自己溶解することにより、薬物を皮内に投与することができる。

[0003] 特許文献1には、支持体上に、第1の経皮吸収材料を含有する下層と、薬剤と第2の経皮吸収材料を含有し下層よりも低粘度の上層とを形成して、粘度差を持った複数層膜を形成する積層工程と、針状凸部が反転した針状凹部が2次元配列で配列されたモールドを、支持体に支持された複数層膜の表面に押し付けて複数層膜を流動させることにより、針条凹部に経皮吸収材料の溶液を充填する充填工程と、モールドを複数層膜の表面に押し付けたままの状態複数層膜を固化する固化工程と、固化した複数層膜をモールドから剥離する剥離工程と、を含む経皮吸収シートの製造方法が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開WO2014/077244号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 薬物を含有する自己溶解型マイクロニードルアレイを製造するためには、薬物をマイクロニードルアレイに混入させる必要があるが、薬物は高価なものが多いことから、針先端部に薬物を集中させることが必要になる。針部先端部に薬物を集中させるための方法として、特許文献1に記載されているように、疎水性材料を含むモールドに多段階の充填を行う方法が知られている。一方、薬物の多くは疎水性材料の表面に吸着しやすいことから、針部先端部に薬物を集中させることが妨げられることがある。
- [0006] 本発明は、マイクロニードルアレイの針部先端部に薬物を集中できるマイクロニードルアレイの製造方法を提供することを解決すべき課題とした。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、疎水性モールドに薬物含有液を充填して、針部先端部を形成する工程と、形成された針部先端部を含む上記モールドに水溶性高分子または二糖類を含有する液を充填して針部基部及びシート部を形成する工程を含む、マイクロニードルアレイの製造方法において、上記薬物含有液に0.01mg/mL～5mg/mLの界面活性剤を含有させることによって、マイクロニードルアレイの針部先端部に薬物を集中できるマイクロニードルアレイを製造できることを見出した。本発明は、これらの知見に基づいて完成したものである。
- [0008] 即ち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

(1) 疎水性モールドに薬物含有液を充填して、針部先端部を形成する工程と、形成された針部先端部を含む上記モールドに水溶性高分子または二糖類を含有する液を充填して針部基部及びシート部を形成する工程を含む、マイクロニードルアレイの製造方法であって、上記薬物含有液が0.01mg/mL～5mg/mLの界面活性剤を含有する方法。

(2) 界面活性剤がノニオン性界面活性剤である、(1)に記載の方法。

(3) 針部先端部を含む領域であって、針部全体の高さの2/3または5/75/800の長さに相当する高さを有する針部先端領域における薬物の質

量が、モールドに充填した薬物の全質量の80%以上である、(1)または(2)に記載の方法。

(4) 上記薬物がペプチドまたはワクチンを含む、(1)から(3)の何れか一に記載の方法。

(5) 上記モールドが、ケイ素原子または炭素原子を含む、(1)から(4)の何れか一に記載の方法。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、マイクロニードルアレイの針部先端部に薬物を集中できるマイクロニードルアレイを製造することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1Aは、円錐状のマイクロニードルの斜視図であり、図1Bは、角錐状のマイクロニードルの斜視図であり、図1Cは、円錐状及び角錐状のマイクロニードルの断面図である。

[図2]図2は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図3]図3は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図4]図4は、図2、図3に示すマイクロニードルの断面図である。

[図5]図5は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図6]図6は、別の形状のマイクロニードルの斜視図である。

[図7]図7は、図5、図6に示すマイクロニードルの断面図である。

[図8]図8は、針部側面の傾き(角度)が連続的に変化した別の形状のマイクロニードルの断面図である。

[図9]図9A~Cは、モールドの製造方法の工程図である。

[図10]図10は、モールドの拡大図である。

[図11]図11は、別の形態のモールドを示す断面図である。

[図12]図12A~Cは、薬物含有液をモールドに充填する工程を示す概略図である。

[図13]図13は、ノズルの先端を示す斜視図である。

[図14]図14は、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15]図15は、移動中のノズルの先端とモールドとの部分拡大図である。

[図16]図16A～Dは、別のマイクロニードルアレイの形成工程を示す説明図である。

[図17]図17A～Cは、別のマイクロニードルアレイの形成工程を示す説明図である。

[図18]図18は、剥離工程を示す説明図である。

[図19]図19は、別の剥離工程を示す説明図である。

[図20]図20は、マイクロニードルアレイを示す説明図である。

[図21]図21の(A)及び(B)は、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

[0011] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

本明細書において、「薬物を含む」とは、体表に穿刺する際に、薬効が発揮される量の薬物を含むことを意味する。「薬物を含まない」とは、薬効が発揮される量の薬物を含んでいないことを意味し、薬物の量の範囲が、薬物を全く含まない場合から、薬効が発揮されない量までの範囲を含む。

[0012] [マイクロニードルアレイの構成]

本発明の方法で製造されるマイクロニードルアレイは、シート部と、シート部の上面に存在する複数の針部とを有するマイクロニードルアレイである。

[0013] 本発明において複数とは、1つ以上のことを意味する。

マイクロニードルアレイは、薬物を効率的に皮膚中に投与するために、シート部及び針部を少なくとも含み、針部に薬物を担持させている。

[0014] マイクロニードルアレイとは、シート部の上面側に、複数の針部がアレイ状に配置されているデバイスである。針部は、シート部の上面側に配置されていることが好ましい。針部は、シート部の上面に直接配置されていてもよいし、あるいは針部は、シート部の上面に配置された錐台部の上面に配置されていてもよい。

[0015] 好ましくは、針部は、シート部の上面に配置された錐台部の上面に配置さ

れているが、この場合、本発明のマイクロニードルアレイは、シート部と複数の針部との間に複数の錐台部とを有するものとなる。この態様においては、針部先端部が、水溶性高分子および二糖類のうちの少なくとも一種、薬物、および界面活性剤を含み、針部基部、錐台部及びシート部が、水溶性高分子および二糖類のうちの少なくとも一種を含むことが好ましい。針部およびシート部に含まれる水溶性高分子は同一でも異なるものでもよい。水溶性高分子については後述する。

[0016] シート部は、針部を支持するための土台であり、図1～図8に示すシート部116のような平面状の形状を有する。このとき、シート部の上面とは、面上に複数の針部がアレイ状に配置された面を指す。

シート部の面積は、特に限定されないが、 $0.005 \sim 1000 \text{ mm}^2$ であることが好ましく、 $0.05 \sim 500 \text{ mm}^2$ であることがより好ましく、 $0.1 \sim 400 \text{ mm}^2$ であることがさらに好ましい。

[0017] シート部の厚さは、錐台部又は針部と接している面と、反対側の面との距離で表す。シート部の厚さとしては、 $1 \mu\text{m}$ 以上 $2000 \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $3 \mu\text{m}$ 以上 $1500 \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $5 \mu\text{m}$ 以上 $1000 \mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましい。

シート部は、水溶性高分子および二糖類のうちの少なくとも一種を含む。シート部には、それ以外の添加物を含んでいてもよい。なお、シート部には薬物を含まないことが好ましい。

[0018] シート部に含まれる水溶性高分子としては、特に限定されないが、多糖類、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タンパク質（例えば、ゼラチンなど）を挙げることができる。上記の多糖類としては、例えば、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、プルラン、デキストラン、デキストリン、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの、セルロースを部分的

に変性した水溶性セルロース誘導体)、ヒドロキシエチルスターチ、アラビアゴム等が挙げられる。上記の成分は、1種単独で用いてもよいし、2種以上の混合物として用いてもよい。

[0019] 上記の中でも、シート部に含まれる水溶性高分子は、ヒドロキシエチルスターチ、デキストラン、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びポリビニルアルコールからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましく、コンドロイチン硫酸が特に好ましい。

[0020] シート部に含まれる水溶性高分子の重量平均分子量は5,000以上200,000以下であることが好ましく、10,000以上150,000以下であることがより好ましく、30,000以上120,000以下であることがさらに好ましい。

[0021] シート部には、二糖類を添加してもよく、二糖類としては、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース又はセロビオースなどが挙げられ、特にスクロース、マルトース、トレハロースが好ましい。

[0022] マイクロニードルアレイは、シート部の上面側に、アレイ状に配置された複数の針部から構成される。針部は、先端を有する凸状構造物であって、鋭い先端を有する針形状に限定されるものではなく、先の尖っていない形状でもよい。

針部の形状の例としては、円錐状、多角錐状（四角錐状など）、又は紡錘状などが挙げられる。例えば、図1～図8に示す針部112のような形状を有し、針部の全体の形状が、円錐状又は多角錐状（四角錐状など）であってもよいし、針部側面の傾き（角度）を連続的に変化させた構造であってもよい。また、針部側面の傾き（角度）が非連続的に変化する、二層又はそれ以上の多層構造をとることもできる。

本発明のマイクロニードルアレイを皮膚に適用した場合、針部が皮膚に挿入され、シート部の上面又はその一部が皮膚に接するようになることが好ま

しい。

[0023] 針部の高さ（長さ）は、針部の先端から、錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の長さで表す。針部の高さ（長さ）は特に限定されないが、好ましくは $50\ \mu\text{m}$ 以上 $3000\ \mu\text{m}$ 以下であり、より好ましくは $100\ \mu\text{m}$ 以上 $1500\ \mu\text{m}$ 以下であり、さらに好ましくは $100\ \mu\text{m}$ 以上 $1000\ \mu\text{m}$ 以下である。針部の長さが $50\ \mu\text{m}$ 以上であれば、薬物の経皮投与を行うことができ、また針部の長さが $3000\ \mu\text{m}$ 以下とすることで、針部が神経に接触することによる痛みの発生を防止し、また出血を回避できるため、好ましい。

[0024] 錐台部（ただし、錐台部が存在しない場合には針部）とシート部の界面を基底部と呼ぶ。1つの針部の基底における最も遠い点間の距離が、 $50\ \mu\text{m}$ 以上 $2000\ \mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $100\ \mu\text{m}$ 以上 $1500\ \mu\text{m}$ 以下であることがより好ましく、 $200\ \mu\text{m}$ 以上 $1000\ \mu\text{m}$ 以下であることがさらに好ましい。

[0025] 針部は、1つのマイクロニードルアレイあたり1~2000本配置されることが好ましく、3~1000本配置されることがより好ましく、5~500本配置されることがさらに好ましい。1つのマイクロニードルアレイあたり2本の針部を含む場合、針部の間隔は、針部の先端から錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の足の間の距離で表す。1つのマイクロニードルあたり3本以上の針部を含む場合、配列される針部の間隔は、全ての針部においてそれぞれ最も近接した針部に対して先端から錐台部又はシート部（錐台部が存在しない場合）へ下ろした垂線の足の間の距離を求め、その平均値で表す。針部の間隔は、 $0.1\ \text{mm}$ 以上 $10\ \text{mm}$ 以下であることが好ましく、 $0.2\ \text{mm}$ 以上 $5\ \text{mm}$ 以下であることがより好ましく、 $0.3\ \text{mm}$ 以上 $3\ \text{mm}$ 以下であることがさらに好ましい。

[0026] 針部は、水溶性高分子および二糖類のうちの少なくとも一種、薬物、および界面活性剤を含む。

針部が皮膚内に残留しても人体に支障が生じないように、水溶性高分子は

生体溶解性物質であることが好ましい。

[0027] 針部に含まれる水溶性高分子としては、特に限定されないが、多糖類、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タンパク質（例えば、ゼラチンなど）を挙げることができる。上記の多糖類としては、例えば、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、プルラン、デキストラン、デキストリン、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの、セルロースを部分的に変性した水溶性セルロース誘導体）、ヒドロキシエチルスターチ、アラビアゴム等が挙げられる。上記の成分は、1種単独で用いてもよいし、2種以上の混合物として用いてもよい。

[0028] 上記の中でも、針部に含まれる水溶性高分子は、ヒドロキシエチルスターチ、デキストラン、コンドロイチン硫酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びポリビニルアルコールからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましく、ヒドロキシエチルスターチが特に好ましい。更に、薬物との混合時に凝集しにくくするため、電氣的に中性である水溶性高分子がより好ましい。針部に含まれる水溶性高分子は、シート部に含まれる水溶性高分子と同一であってもよいし、異なってもよい。

[0029] 針部に含まれる水溶性高分子の重量平均分子量は1,000以上300,000以下であることが好ましく、3,000以上200,000以下であることがより好ましく、5,000以上100,000以下であることがさらに好ましい。

[0030] 針部（特に、針部先端部）に含まれる二糖類としては、特に限定されないが、スクロース、ラクツロース、ラクトース、マルトース、トレハロース又はセロビオースなどが挙げられ、特にスクロース、マルトース、トレハロー

スが好ましい。

[0031] 本発明においては、針部の全固形分の50質量%以上が、水溶性高分子または二糖類である。好ましくは針部の全固形分の55質量%以上、より好ましくは60質量%以上、さらに好ましくは65質量%以上が水溶性高分子または二糖類である。

上限は特に限定されないが、好ましくは、針部の全固形分の99.99質量%以下が水溶性高分子または二糖類であり、より好ましくは、針部の全固形分の99.9質量%以下が水溶性高分子または二糖類であり、さらに好ましくは、針部の全固形分の99質量%以下が水溶性高分子または二糖類である。

針部の全固形分の50質量%以上を水溶性高分子または二糖類とすることによって、良好な穿刺性及び良好な薬効を達成することができる。

[0032] 針部の全固形分における水溶性高分子または二糖類の比率は、以下の方法により測定することができるが、特に限定されない。測定方法としては、たとえば、作製したマイクロニードルアレイの針部を切断し、針部を緩衝液（リン酸緩衝生理食塩水（PBS）など、針部を構成する水溶性高分子を溶解するのに適した緩衝液）中に溶解させ、溶液中の水溶性高分子または二糖類の量を高速液体クロマトグラフィー法にて測定することができる。

[0033] 針部は、薬物を含有する。

薬物とは、人体に対して作用を及ぼす効能を有する物質である。薬物は、ペプチド（ペプチドホルモンなどを含む）またはその誘導体、タンパク質、核酸、多糖類、ワクチン、アジュバント、水溶性低分子化合物に属する医薬化合物、又は化粧品成分から選択することが好ましい。薬物の分子量は特に限定されないが、タンパク質の場合には分子量500以上のものが好ましい。

[0034] ペプチドまたはその誘導体及びタンパク質としては、例えば、カルシトニン、副腎皮質刺激ホルモン、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヒトPTH（1→34）、インスリン、エキセンディン、セクレチン、オキシトシン、アン

ギオテンシン、 β -エンドルフィン、グルカゴン、バソプレッシン、ソマトスタチン、ガストリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、エンケファリン、ニューロテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、成長ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ブラジキニン、サブスタンスP、ダイノルフィン、甲状腺刺激ホルモン、プロラクチン、インターフェロン、インターロイキン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、グルタチオンパーオキシダーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、デスモプレッシン、ソマトメジン、エンドセリン、及びこれらの塩等が挙げられる。

[0035] ワクチンとしては、インフルエンザ抗原（インフルエンザワクチン）、HBs抗原（B型肝炎ウイルス表面抗原）、HBe抗原（Hepatitis Be抗原）、BCG（Bacille de Calmette et Guerin）抗原、麻疹抗原、風疹抗原、水痘抗原、黄熱抗原、带状疱疹抗原、ロタウイルス抗原、Hib（インフルエンザ桿菌b型）抗原、狂犬病抗原、コレラ抗原、ジフテリア抗原、百日咳抗原、破傷風抗原、不活化ポリオ抗原、日本脳炎抗原、ヒトパピローマ抗原、あるいはこれらの2～4種の混合抗原等が挙げられる。

[0036] アジュバントとしては、リン酸アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウムなどのアルミニウム塩、MF59（商標）、AS03（商品名）などのエマルジョン、あるいは、リポソーム、植物由来成分、核酸、バイオポリマー、サイトカイン、ペプチド、タンパク、糖鎖等が挙げられる。

[0037] 上記の中でも、薬物としては、ペプチドホルモン、ワクチン及びアジュバントからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましく、ペプチドホルモンまたはワクチンが特に好ましい。ペプチドホルモンとしては成長ホルモンが特に好ましい。ワクチンとしてはインフルエンザワクチンが特に好ましい。

[0038] 針部全体における薬物の含有量は、特に限定されないが、針部の固形分質量に対して、好ましくは0.001～20質量%であり、より好ましくは0.003～10質量%であり、特に好ましくは0.005～5質量%である

。

[0039] 本発明においては、針部先端部を含む領域であって、針部全体の高さの2/3、575/800または1/2の長さに相当する高さを有する針部先端領域における薬物の質量が、モールドに充填した薬物の全質量の80%以上であることが好ましく、85%以上であることがより好ましく、90%以上であることがさらに好ましい。

[0040] 針部先端領域における薬物の質量の比率は、以下の方法で測定することができるが、特に限定されない。

測定方法としては、たとえば、針部先端部を含む領域であって、針部全体の高さの2/3、575/800または1/2の長さに相当する高さを有する針部先端領域を、シート部と並行に切断し、切断した針部先端領域を、緩衝液（Tris（トリスヒドロキシメチルアミノメタン）緩衝液など、針部を構成する薬物を溶解するのに適した緩衝液）中に溶解させる。溶解液中の薬物量をELISA（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay）法などにより測定することができる。

[0041] 針部は、界面活性剤を含む。

界面活性剤としては、ノニオン性界面活性剤（電氣的に中性である界面活性剤）、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、または両性界面活性剤のいずれでもよいが、好ましくはノニオン性界面活性剤（電氣的に中性である界面活性剤）である。

[0042] ノニオン性界面活性剤としては、ショ糖脂肪酸エステル等の糖アルコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレン共重合ポリマー、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、オクチルフェノールエトキシレート等が挙げられる。上記の中でも、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチ

レン/ポリオキシプロピレン共重合ポリマー、またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が特に好ましい。ノニオン性界面活性剤としては、Tween（登録商標）80、Pluronic（登録商標）F-68、HCO-60、Triton（登録商標）-Xなどの市販品を使用することもできる。

[0043] カチオン性界面活性剤としては、例えば、第4級アンモニウム化合物（塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウムおよび臭化セチルトリメチルアンモニウムなど）またはその他のトリメチルアルキルアンモニウム塩が挙げられる。

[0044] アニオン性界面活性剤としては、例えば、過フッ化カルボン酸および過フッ化スルホン酸の塩、アルキル硫酸塩（ドデシル硫酸ナトリウムおよびラウリル硫酸アンモニウムなど）、硫酸エーテル（ラウリルエーテル硫酸ナトリウムなど）、およびアルキルベンゼンスルホン酸塩が挙げられる。

[0045] 両性界面活性剤としては、例えば、ドデシルベタイン、ココアンホグリシネート、およびココミドプロピルベタインが挙げられる。

[0046] 界面活性剤の添加量は、特に限定されないが、マイクロニードルアレイ1枚（面積は1 cm²）あたり0.01 μg以上であることが好ましく、0.05 μg以上であることがより好ましい。

[0047] 以下、添付の図面に従って、本発明の好ましい実施の形態について説明するが、本発明はこれに限定されない。

[0048] 図1～図8は、マイクロニードルアレイの一部拡大図であるマイクロニードル110を示している。本発明のマイクロニードルアレイは、シート部116の表面に複数個の針部112が形成されることで、構成される（図においては、シート部116上に1つの針部112のみ、あるいは1つの錐台部113と1つの針部112を表示し、これをマイクロニードル110と称する）。

[0049] 図1Aにおいて、針部112は円錐状の形状を有し、図1Bにおいて、針部112は四角錐状の形状を有している。図1Cにおいて、Hは針部112の高さを、Wは針部112の直径（幅）を、Tはシート部116の高さ（厚

み)を示す。

[0050] 図2及び図3は、シート部116の表面に、錐台部113及び針部112が形成された別の形状を有するマイクロニードル110を示している。図2において、錐台部113は、円錐台の形状を有し、針部112は円錐の形状を有している。また、図3において、錐台部113は、四角錐台の形状を有し、針部112は四角錐の形状を有している。ただし、針部の形状は、これらの形状に限定されるものではない。

[0051] 図4は、図2及び図3に示されるマイクロニードル110の断面図である。図4において、Hは針部112の高さを、Wは基底部の直径(幅)を、Tはシート部116の高さ(厚み)を示す。

[0052] 本発明のマイクロニードルアレイは、図1Cのマイクロニードル110の形状より、図4のマイクロニードル110の形状とすることが好ましい。このような構造をとることで、針部全体の体積が大きくなり、マイクロニードルアレイの製造時において、より多くの薬物を針部の上端に集中させることができる。

[0053] 図5及び図6は、さらに別の形状を有するマイクロニードル110を示している。

[0054] 図5に示される針部第1層112Aは円錐状の形状を有し、針部第2層112Bは円柱状の形状を有している。図6に示される針部第1層112Aは四角錐状の形状を有し、針部第2層112Bは四角柱状の形状を有している。ただし、針部の形状は、これらの形状に限定されるものではない。

[0055] 図7は、図5及び図6に示されるマイクロニードル110の断面図である。図7において、Hは針部112の高さを、Wは基底部の直径(幅)を、Tはシート部116の高さ(厚み)を示す。

[0056] 図8は、針部112の側面の傾き(角度)が連続的に変化した別の形状のマイクロニードルの断面図である。図8において、Hは針部112の高さを、Tはシート部116の高さ(厚み)を示す。

[0057] マイクロニードルアレイにおいて、針部は、横列について1mm当たり約

0. 1～10本の間隔で配置されていることが好ましい。マイクロニードルアレイは、1 cm²当たり1～10000本のマイクロニードルを有することがより好ましい。マイクロニードルの密度を1本/cm²以上とすることにより効率良く皮膚を穿孔することができ、またマイクロニードルの密度を10000本/cm²以下とすることにより、マイクロニードルアレイが十分に穿刺することが可能になる。針部の密度は、好ましくは10～5000本/cm²であり、さらに好ましくは25～1000本/cm²であり、特に好ましくは25～400本/cm²である。

[0058] マイクロニードルアレイは、乾燥剤と一緒に密閉保存されている形態で供給することができる。乾燥剤としては、公知の乾燥剤（例えば、シリカゲル、生石灰、塩化カルシウム、シリカアルミナ、シート状乾燥剤など）を使用することができる。

[0059] [マイクロニードルアレイの製造方法]

本発明は、疎水性モールドに薬物含有液を充填して、針部先端部を形成する工程と、形成された針部先端部を含む上記モールドに水溶性高分子または二糖類を含有する液を充填して針部基部及びシート部を形成する工程を含む、マイクロニードルアレイの製造方法であって、上記薬物含有液が0.01 mg/mL～5 mg/mLの界面活性剤を含有する方法に関する。

本発明においては、例えば、特開2013-153866号公報又は国際公開WO2014/077242号公報に記載の方法に準じて以下の方法によりマイクロニードルアレイを製造することができる。

[0060] (モールドの作製)

本発明において使用するモールドは、疎水性モールドである。好ましくは、モールドはケイ素原子または炭素原子を含むモールドである。

図9Aから9Cは、モールド(型)の作製の工程図である。図9Aに示すように、モールドを作製するための原版を先ず作製する。この原版11の作製方法は2種類ある。

[0061] 1番目の方法は、Si基板上にフォトリジストを塗布した後、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）等によるエッチングを行うことにより、原版11の表面に円錐の形状部（凸部）12のアレイを作製する。尚、原版11の表面に円錐の形状部を形成するように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、円錐の形状を形成することが可能である。2番目の方法は、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の表面に四角錐などの形状部12のアレイを形成する方法がある。

[0062] 次に、モールドの作製を行う。具体的には、図9Bに示すように、原版11よりモールド13を作製する。方法としては以下の4つの方法が考えられる。

1番目の方法は、原版11にPDMS（ポリジメチルシロキサン、例えば、ダウコーニング社製のシルガード184（登録商標））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より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UV(Ultraviolet)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より剥離する方法である。3番目の方法は、ポリスチレンやPMMA（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溶液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より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。

[0063] これにより、原版11の円錐形又は角錐形の反転形状である針状凹部15が2次元配列で配列されたモールド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9Cに示す。

[0064] 図10は他の好ましいモールド13の態様を示したものである。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を

テーパ形状とすることで、溶液を針状凹部 15 に充填しやすくなる。

[0065] 図 11 は、マイクロニードルアレイの製造を行う上で、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 中、(A) 部はモールド複合体 18 を示す。図 11 中、(B) 部は、(A) 部のうち、円で囲まれた部分の拡大図である。

[0066] 図 11 の (A) 部に示すように、モールド複合体 18 は、針状凹部 15 の先端 (底) に空気抜き孔 15 C が形成されたモールド 13、及び、モールド 13 の裏面に貼り合わされ、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、を備える。空気抜き孔 15 C は、モールド 13 の裏面を貫通する貫通孔として形成される。ここで、モールド 13 の裏面とは、空気抜き孔 15 C が形成された側の面を言う。これにより、針状凹部 15 の先端は空気抜き孔 15 C、及び気体透過シート 19 を介して大気と連通する。

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 から追い出すことができる。これにより、針状凹部 15 の形状を高分子に転写する転写性が良くなり、よりシャープな針部を形成することができる。

[0067] 空気抜き孔 15 C の径 D (直径) としては、1 ~ 50 μm の範囲が好ましい。空気抜き孔 15 C の径 D が 1 μm 未満の場合、空気抜き孔としての役目を十分に果たせない。また、空気抜き孔 15 C の径 D が 50 μm を超える場合、成形されたマイクロニードルの先端部のシャープ性が損なわれる。

[0068] 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、例えば気体透過性フィルム (住友電気工業社製、ポアフロン (登録商標)、FP-010) を好適に使用できる。

[0069] モールド 13 に用いる材料としては、疎水性材料であればよく、例えば、弾性素材又は金属製素材を用いることができ、弾性素材が好ましく、気体透過性の高い素材が更に好ましい。気体透過性の代表である酸素透過性は、 1×10^{-12} ($\text{mL} / \text{s} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{Pa}$) 以上が好ましく、 1×10^{-10} ($\text{mL} / \text{s} \cdot$

$m^2 \cdot Pa$) 以上がさらに好ましい。なお、 $1 mL$ は、 $10^{-6} m^3$ である。気体透過性を上記範囲とすることにより、モールド13の凹部に存在する空気を型側から追い出すことができ、欠陥の少ないマイクロニードルアレイ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、シリコン樹脂（例えば、ダウコーニング社製のシルガード184（登録商標）、信越化学工業株式会社のKE-1310ST（品番））、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））を熔融、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、かつ素材との剥離性がよいため好ましい。また、金属製素材としては、Ni、Cu、Cr、Mo、W、Ir、Tr、Fe、Co、MgO、Ti、Zr、Hf、V、Nb、Ta、 α -酸化アルミニウム、酸化ジルコニウム、ステンレス（例えば、ボーラー・ウッデホルム社（Bohler-Uddeholm KK）のスタバックス材(STAVAX)（商標））などやその合金を挙げることができる。

[0070]（溶液）

本発明においては、

(i) 針部の一部である針部先端部を形成するための、薬物含有液（好ましくは、水溶性高分子および二糖類のうちの少なくとも一種、薬物、および界面活性剤を含む液）、並びに、

(ii) 針部のうちの針部基部およびシート部（又は針部基部と、錐台部と、シート部）を形成するための、水溶性高分子または二糖類を含有する液、を準備することが好ましい。

[0071] 水溶性高分子、二糖類、薬物および界面活性剤の種類は、本明細書で上記した通りである。

薬物含有液における界面活性剤の含有量は、 $0.01 mg/mL \sim 5 mg/mL$ であり、好ましくは、 $0.05 mg/mL \sim 5 mg/mL$ である。界面活性剤の含有量を $0.01 mg/mL$ 以上にすることにより、薬物を針部先端部に集中することができる。また、界面活性剤の含有量を $5 mg/mL$

以下にすることにより、針故障の発生を抑制することができる。

[0072] 上記溶液中の、水溶性高分子または二糖類の濃度は、使用する物質の種類によっても異なるが、一般的には1～50質量%であることが好ましい。また、溶解に用いる溶媒は、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（MEK）、アルコールなどを用いることができる。

[0073] （針部先端部の形成）

本発明においては、疎水性モールドに薬物含有液を充填して、針部先端部を形成する。

図12Aに示すように、2次元配列された針状凹部15を有するモールド13が、基台20の上に配置される。モールド13には、5×5の2次元配列された、2組の複数の針状凹部15が形成されている。薬物含有液22を収容するタンク30、タンクに接続される配管32、及び、配管32の先端に接続されたノズル34、を有する液供給装置36が準備される。なお、本例では、針状凹部15が5×5で2次元配列されている場合を例示しているが、針状凹部15の個数は5×5に限定されるものではなく、M×N（M及びNはそれぞれ独立に1以上の任意の整数を示し、好ましくは2～30、より好ましくは3～25、さらに好ましくは3～20である）で2次元配列されていればよい。

[0074] 図13はノズルの先端部の概略斜視図を示している。図13に示すように、ノズル34の先端には平坦面であるリップ部34A及びスリット形状の開口部34Bを備えている。スリット形状の開口部34Bにより、例えば、1列を構成する複数の針状凹部15に同時に、薬物含有液22を充填することが可能となる。開口部34Bの大きさ（長さ×幅）は、一度に充填すべき針状凹部15の数に応じて適宜選択される。開口部34Bの長さを長くすることで、より多くの針状凹部15に一度に薬物含有液22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。

[0075] ノズル34に用いる材料としては、弾性素材又は金属製素材を用いること

ができる。例えば、テフロン（登録商標）、ステンレス鋼（SUS (Steel Use Stainless)）、チタン等が挙げられる。

[0076] 図12Bに示すように、ノズル34の開口部34Bが針状凹部15の上に位置調整される。ノズル34のリップ部34Aとモールド13の表面とは接触している。液供給装置36から薬物含有液22がモールド13に供給され、ノズル34の開口部34Bから薬物含有液22が針状凹部15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15に薬物含有液22が同時に充填される。ただし、これに限定されず、針状凹部15に一つずつ充填するようにすることもできる。

[0077] モールド13が気体透過性を有する素材で構成される場合、モールド13の裏面から吸引することで薬物含有液22を吸引でき、針状凹部15内への薬物含有液22の充填を促進させることができる。

[0078] 図12Bを参照して充填工程に次いで、図12Cに示すように、ノズル34のリップ部34Aとモールド13の表面とを接触させながら、開口部34Bの長さ方向と垂直方向に液供給装置36を相対的に移動し、ノズル34を、薬物含有液22が充填されていない針状凹部15に移動する。ノズル34の開口部34Bが針状凹部15の上に位置調整される。本実施の形態では、ノズル34を移動させる例で説明したが、モールド13を移動させてもよい。

[0079] ノズル34のリップ部34Aとモールド13の表面とを接触させて移動しているため、ノズル34がモールド13の針状凹部15以外の表面に残る薬物含有液22を掻き取ることができる。薬物含有液22をモールド13の針状凹部15以外に残らないようにすることができる。

[0080] モールド13へのダメージを減らすことと、モールド13の圧縮による変形をできるだけ抑制するため、移動する際のノズル34のモールド13への押付け圧はできる限り小さい方が好ましい。また、薬物含有液22がモールド13の針状凹部15以外に残らないようにするため、モールド13もしくはノズル34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。

[0081] 図12Bの充填工程と、図12Cの移動工程とを繰り返すことで、5×5の2次元配列された針状凹部15に薬物含有液22が充填される。5×5の2次元配列された針状凹部15に薬物含有液22が充填されると、隣接する5×5の2次元配列された針状凹部15に液供給装置36を移動し、図12Bの充填工程と、図12Cの移動工程とを繰り返す。隣接する5×5の2次元配列された針状凹部15にも薬物含有液22が充填される。

[0082] 上述の充填工程と移動工程について、(1)ノズル34を移動しながら薬物含有液22を針状凹部15に充填する態様でもよいし、(2)ノズル34の移動中に針状凹部15の上でノズル34を一旦静止して薬物含有液22を充填し、充填後にノズル34を再度移動させる態様でもよい。充填工程と移動工程との間、ノズル34のリップ部34Aがモールド13の表面に接触している。

[0083] 図14は、薬物含有液22を針状凹部15に充填中におけるノズル34の先端とモールド13との部分拡大図である。図14に示すように、ノズル34内に加圧力P1を加えることで、針状凹部15内へ薬物含有液22を充填するのを促進することができる。さらに、針状凹部15内へ薬物含有液22を充填する際、ノズル34をモールド13の表面に接触させる押付け力P2を、ノズル34内の加圧力P1以上とすることが好ましい。押付け力P2 \geq 加圧力P1とすることにより、薬物含有液22が針状凹部15からモールド13の表面に漏れ出すのを抑制することができる。

[0084] 図15は、ノズル34の移動中における、ノズル34の先端とモールド13との部分拡大図である。ノズル34をモールド13に対して相対的に移動する際、ノズル34をモールド13の表面に接触させる押付け力P3を、充填中のノズル34をモールド13の表面に接触させる押付け力P2より小さくすることが好ましい。モールド13へのダメージを減らし、モールド13の圧縮による変形を抑制するためである。

[0085] 5×5で構成される複数の針状凹部15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15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15へ移動する際、薬物含有液22の供給を停止するのが好ましい。5列目の針状凹部15から次の1列目の針状凹部15までは距離がある。その間をノズル34が移動する間、薬物含有液22を供給し続けると、ノズル34内の液圧が高くなりすぎる場合がある。その結果、ノズル34から薬物含有液22がモールド13の針状凹部15以外に流れ出る場合があり、これを抑制するため、ノズル34内の液圧を検出し、液圧が高くなりすぎると判定した際には薬物含有液22の供給を停止するのが好ましい。

[0086] なお、上記においてはノズルを有するディスペンサーを用いて薬物含有液を供給する方法を説明したが、ディスペンサーによる塗布に加えて、バー塗布、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もできる。

[0087] 本発明においては、薬物含有液を針状凹部に供給した後、乾燥処理を実施することが好ましい。

好ましくは、マイクロニードルアレイは、薬物含有液を充填した針部形成用モールドを、乾燥することによって針部先端部を形成する工程；及び、水溶性高分子または二糖類を含有する液を、上記で形成された針部先端部の上面に充填して乾燥する工程によって製造することができる。

[0088] 薬物含有液を充填した針部形成用モールドを乾燥する際の条件としては、乾燥開始後30分から300分間経過してから、上記溶液の含水率が20%以下に到達する条件であることが好ましい。

特に好ましくは、上記の乾燥は、薬物が失効しない温度以下に保ち、かつ乾燥開始後60分以上経過してから、溶液の含水率が20%以下に到達するように制御することができる。

[0089] 上記した乾燥速度の制御の方法としては、例えば、温度、湿度、乾燥風量、容器の使用、容器の容積及び／又は形状など、乾燥を遅らすことが可能な任意の手段を取ることができる。

[0090] 乾燥は、好ましくは、薬物含有液を充填した針部形成用モールドを、容器

を被せた状態又は容器に収容した状態で、行うことができる。

乾燥の際の温度は、好ましくは1～45℃であり、より好ましくは1～40℃である。

乾燥の際の相対湿度は、好ましくは10～95%であり、より好ましくは20～95%であり、さらに好ましくは30～95%である。

[0091] (針部基部及びシート部の形成)

本発明においては、上記で形成された針部先端部を含むモールドに水溶性高分子または二糖類を含有する液を充填して針部基部及びシート部を形成する。

針部基部およびシート部を形成する工程について、いくつかの態様を説明する。

シート部を形成する工程について、第1の態様について図16Aから図16Dを参照して説明する。モールド13の針状凹部15に薬物含有液22をノズル34から充填する。次いで、図16Bに示すように、薬物含有液22を乾燥固化させることで、針状凹部15内に薬物を含む層120が形成される。次いで、図16Cに示すように、薬物を含む層120が形成されたモールド13に、水溶性高分子または二糖類を含む液24をディスペンサーにより塗布する。ディスペンサーによる塗布に加えて、バー塗布、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。薬物を含む層120は固化されているので、薬物が、上記液24に拡散するのを抑制することができる。次いで、図16Dに示すように、上記液24を乾燥固化させることで、複数の針部112、錐台部113及び、シート部116から構成されるマイクロニードルアレイ1が形成される。

[0092] 第1の態様において、薬物含有液22、及び水溶性高分子または二糖類を含む液24の針状凹部15内への充填を促進させるために、モールド13の表面からの加圧、及び、モールド13の裏面からの減圧吸引を行うことも好ましい。

[0093] 次に、第2の態様について図17Aから17Cを参照して説明する。図1

7 Aに示すように、モールド13の針状凹部15に薬物含有液22をノズル34から充填する。次いで、図16Bと同様に、薬物含有液22を乾燥固化させることで、薬物を含む層120が針状凹部15内に形成される。次に、図17Bに示すように、別の支持体29の上に、水溶性高分子または二糖類を含む液24を塗布する。支持体29は限定されるものではないが、例えば、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリプロピレン、アクリル樹脂、トリアセチルセルロース、ガラス等を使用することができる。次に、図17Cに示すように、針状凹部15に薬物を含む層120が形成されたモールド13に、支持体29の上に形成された上記液24を重ねる。これにより、上記液24を針状凹部15の内部に充填させる。薬物を含む層は固化されているので、薬物が、上記液24に拡散するのを抑制することができる。次に、上記液24を乾燥固化させることで、複数の針部112、錐台部113及びシート部116から構成されるマイクロニードルアレイが形成される。

[0094] 第2の態様において、水溶性高分子または二糖類を含む液24の針状凹部15内への充填を促進させるために、モールド13の表面からの加圧及びモールド13の裏面からの減圧吸引を行うことも好ましい。

[0095] 水溶性高分子または二糖類を含む液24を乾燥させる方法として、溶液中の溶媒を揮発させる工程であればよい。その方法は特に限定するものではなく、例えば加熱、送風、減圧等の方法が用いられる。乾燥処理は、1～50℃で1～72時間の条件で行うことができる。送風の場合には、0.1～10m/秒の温風を吹き付ける方法が挙げられる。乾燥温度は、薬物含有液22内の薬物を熱劣化させない温度であることが好ましい。

[0096] (剥離)

マイクロニードルアレイをモールド13から剥離する方法は特に限定されない。剥離の際に針部が曲がったり折れたりしないことが好ましい。具体的には、図18に示すように、マイクロニードルアレイの上に、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、この方法では針部が曲がる可能性がある。そのため、図19に示すように、マイクロニードルアレイの上の基材40に吸盤（図示せず）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。なお、基材40として支持体29を使用してもよい。

[0097] 図20はモールド13から剥離されたマイクロニードルアレイ2を示している。マイクロニードルアレイ2は、基材40、基材40の上に形成された針部112、錐台部113及びシート部116で構成される。針部112は、円錐形状又は多角錐形状を少なくとも先端に有しているが、針部112はこの形状に限定されるものではない。

[0098] 本発明のマイクロニードルアレイの製造法としては、特に限定されないが、（1）モールドの製造工程、（2）水溶性高分子または二糖類のうちの少なくとも一種、薬物、および界面活性剤を含む液を調製する工程、（3）（2）で得た液をモールドに充填し、針部先端領域を形成する工程、（4）水溶性高分子または二糖類を含む液をモールドに充填し、針部の残部、（所望により錐台部）、及びシート部を形成する工程、（5）モールドから剥離する工程、を含む製造法によって得ることが好ましい。

[0099] 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。

実施例

[0100] 実施例における略号、商品名は以下を意味する。

HES：ヒドロキシエチルスターチ70000（Fresenius Kabi株式会社）（重量平均分子量は70000）

CS：コンドロイチン硫酸ナトリウム（マルハニチロ株式会社）（重量平均分子量は90000）

スクロース：シヨ糖（和光純薬株式会社）

T w : T w e e n（登録商標）80（Seppic株式会社）

S D S : ドデシル硫酸ナトリウム（和光純薬株式会社）

P l u r o n i c（登録商標）F-68（日本油脂株式会社）

T r i t o n（登録商標）-X（Alfa Aesar株式会社）

[0101] <モールドの製造>

一辺40mmの平滑なNi板の表面に、図21に示すような、底面が500 μ mの直径D1で、150 μ mの高さH1の円錐台50上に、300 μ mの直径D2で、500 μ mの高さH2の円錐52が形成された針状構造の形状部12を、1000 μ mのピッチL10にて四角形状に100本の針を2次元正方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、シリコンゴム（ダウ・コーニング社製SILASTIC MDX4-4210）の膜を0.6mmの厚みで形成し、膜面から原版11の円錐先端部50 μ 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 μ mの直径の貫通孔を有するシリコンゴムの反転品を作製した。このシリコンゴム反転品の、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 μ 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。

[0102] <ヒト血清アルブミンを用いた実験>

（針部先端部を形成するヒト血清アルブミンを含む水溶液の調製）

凍結乾燥されたヒト血清アルブミン（和光純薬株式会社）を注射用水に溶解した後、ヒドロキシエチルスターチ70000（HES、Fresenius Kabi株式会社、重量平均分子量70000）、スクロース（和光純薬株式会社）、Tween（登録商標）80（Seppic）（実施例の場合）と混合した。ヒト血清アルブミン、HES、スクロース、界面活性剤（Tween（登録商標）80）の量は表1に示す通りに調整した。

[0103]（針部基部およびシート部を形成する水溶性高分子溶解液の調製）

コンドロイチン硫酸ナトリウム（CS、マルハニチロ株式会社）を水に溶解して、CSの39質量%水溶液を調製した。

[0104] （ヒト血清アルブミンを含む水溶液のモールドへの充填）

上記で調製したヒト血清アルブミンを含む水溶液を、上記で製造したモールドに充填した。続けて、上記モールドを23℃、相対湿度45%の環境下でフタ(箱)内に収め、乾燥した。このとき、ヒト血清アルブミンを含む水溶液は、徐々に乾燥され、180分以上経過した後に、含水率が20%以下となる。また乾燥の手段は、フタに限定されるものではなく、温湿度制御や風量制御などの他の手段を用いても良い。

[0105] （針部基部およびシート部の形成及び乾燥）

シート部を形成するための支持体としては、ポリエチレンテレフタレート（PET）シート（175 μ m）をクラウドリムーバー（Victor jvc社）を用いて、以下条件（使用ガス：O₂、ガス圧：13Pa、高周波（RF）電力：100W、照射時間：3分、O₂流量：SV250、目標真空度（CCG）：2.0 \times 10⁻⁴Pa）にて親水化プラズマ処理したものを用いる。処理を施したPET上に、水溶性高分子溶解液を、表裏面を75 μ mの膜厚で塗布した。一方で、薬物を含む高分子溶解液を充填したモールドを吸引台に吸引固定した。水溶性高分子溶解液を塗布したPETの表面側を、モールド表面を向かい合わせに配置し、更にPETとモールド間の空隙、また、PETのモールドと反対側の空間を2分間減圧した。減圧後、PETのモールドと反対側の空間のみ大気圧開放することで、水溶性高分子溶解液を塗布したPETと、モールドを貼り合せた。10分間接触状態を維持した後、PETとモールドが貼り合わさって一体となったものを23℃、45RH%(相対湿度%)の環境下で乾燥させた。

[0106] （剥離工程）

乾燥固化したマイクロニードルアレイをモールドから慎重に剥離することで、ヒト血清アルブミンを内包したマイクロニードルアレイが形成された。

本マイクロニードルは、錐台部と針部から構成されており、針状凸部の長

さしが高さ：約600 μm、基底部の幅：約270 μm、錐台部が、高さ約140 μm、上底面直径約270 μm、下底面直径約500 μmの円錐台構造であり、針本数100本、針の間隔約1mmで配置されている。

[0107] (評価1：マイクロニードルアレイの形状確認)

作製したマイクロニードルアレイを顕微鏡 (VHX-5000、キーエンス株式会社) で観察した。観察結果を表1に示す。表1において、マイクロニードルアレイの形状に異常 (ヒビや白濁) が観察されたものをB、上記異常が観察されなかったものをAとした。

[0108] (評価2：針先端充填率の評価)

作製したマイクロニードルアレイの針部先端から約400 μmまでの針部先端領域を、シート部と並行に切断し、切断した針部先端領域を純水に溶解させた (サンプル1)。同様にして、切断後に残ったマイクロニードルアレイも純水に溶解させた (サンプル2)。溶解液中のヒト血清アルブミン量をBradford法で測定した。以下の式により、針先端充填率を求めた。針先端充填率が80%以上の場合をA、針先端充填率が80%未満の場合をBとした。

針先端充填率 = サンプル1のワクチン量 ÷ (サンプル1のワクチン量 + サンプル2のワクチン量)

[0109] [表1]

	ヒト血清アルブミンを含む水溶液			水溶性高分子溶解液	針形状	支持体	結果	
	薬物	基材	界面活性剤				針先端充填率 (先端400 μm)	針形状
比較例1	ヒト血清アルブミン 66mg/mL	HES 166mg/mL スクロース 26mg/mL	無し	CS 39%	600 μm 100本	PET支持体有	B (70%)	A
実施例1	ヒト血清アルブミン 66mg/mL	HES 166mg/mL スクロース 26mg/mL	Tween (登録商標)80 0.16mg/mL	CS 39%	600 μm 100本	PET支持体有	A (80%)	A

[0110] <インフルエンザワクチンを用いた実験>

(針部先端部を形成するインフルエンザワクチンを含む水溶液の調製)

インフルエンザワクチンを遠心濃縮した後、表2に示す基剤および界面活性剤(実施例の場合)と混合した。インフルエンザワクチン、基剤および界面活性剤の種類および量は表2に示す通りに調整した。

[0111] (針部基部およびシート部を形成する水溶性高分子溶解液の調製)

コンドロイチン硫酸ナトリウム(CS、マルハニチロ株式会社、重量平均分子量は90000)を水に溶解して、CSの39質量%水溶液を調製した。

[0112] (インフルエンザワクチンを含む水溶液のモールドへの充填)

上記で調製したインフルエンザワクチンを含む水溶液を、上記で製造したモールドに充填した。続けて、上記モールドを23℃、相対湿度45%の環境下でフタ(箱)内に収め、乾燥した。このとき、インフルエンザワクチンを含む水溶液は、徐々に乾燥され、180分以上経過した後に、含水率が20%以下となる。また乾燥の手段は、フタに限定されるものではなく、温湿度制御や風量制御などの他の手段を用いても良い。

[0113] (針部基部およびシート部の形成及び乾燥)

上記水溶液を充填したモールド上に、ステンレス製(SUS304)の型枠(厚み0.2mm、直径15mm)を置いた。ここに、上記CSの39質量%水溶液を直接塗布し、針状凹部に充填した後、乾燥させた(温度23℃、相対湿度45%)。

[0114] (剥離工程)

乾燥固化したマイクロニードルアレイをモールドから慎重に剥離することで、インフルエンザワクチンを内包したマイクロニードルアレイが形成された。本マイクロニードルは、錐台部と針部から構成されており、針状凸部の長さLが高さ:約800 μ m、基底部の幅:約360 μ m、錐台部が、高さ約170 μ m、上底面直径約360 μ m、下底面直径約750 μ mの円錐台構造であり、針本数109本、針の間隔約1mmで配置されている。

[0115] (評価1：マイクロニードルアレイ (MNA) の形状確認)

作製したマイクロニードルアレイをマイクロスコープ (VHX-5000、キーエンス株式会社) で観察した。観察結果を表2に示す。表2において、マイクロニードルアレイの形状に異常 (ヒビや白濁) が観察されたものをB、上記異常が観察されなかったものをAとした。

[0116] (評価2：針先端充填率評価)

作製したマイクロニードルアレイの針部先端から約575 μm までの針部先端領域を、シート部と並行に切断し、切断した針部先端領域をBuffer液 (Tween (登録商標) 20 (Merck)、ウシ血清アルブミン (SIGMA) を含有するTris緩衝液) 中に溶解させた (サンプル1)。同様に、切断後に残ったマイクロニードルアレイもBuffer液に溶解させた (サンプル2)。溶解液中のワクチン量をELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) 法にて測定した。以下の式により、針先端充填率を求めた。針先端充填率が80%以上の場合をA、針先端充填率が80%未満の場合をBとした。

針先端充填率 = サンプル1のワクチン量 \div (サンプル1のワクチン量 + サンプル2のワクチン量)

[0117]

[表2]

	インフルエンザワクチンを含む水溶液			水溶性 高分子 溶解液	MNA 形状	結果	
	薬物	基材	界面活性剤			針形状	先端充填 率(先端 575 μ m)
比較 例2	インフルエ ンザワクチ ン(ヘマゲ ルチニンと して 8.5mg/mL)	HES 25mg/mL アルギニン 25mg/mL	無し	CS 39%	800 μ m 109本	A	B (70%)
実施 例2			Pluronic(登録 商標)F-68 1mg/mL			A	A (98%)
実施 例3			Pluronic(登録 商標)F-68 5mg/mL			A	A (98%)
実施 例4			Triton(登録 商標)-X 1mg/mL			A	A (90%)
実施 例5			Tween(登録 商標)80 5mg/mL			A	A (90%)
実施 例6			Pluronic(登録 商標)F-68 0.05mg/mL			A	A (85%)
比較 例3	インフルエ ンザワクチ ン(ヘマゲ ルチニンと して 8.5mg/mL)	HES 84mg/mL	無し	CS 39%	800 μ m、 109本	A	B (50%)
実施 例7			Pluronic(登録 商標)F-68 0.25mg/mL			A	A (95%)
実施 例8			Pluronic(登録 商標)F-68 0.10mg/mL			A	A (91%)
比較 例4		スクロース 84mg/mL	無し			A	B (50%)
実施 例9			Pluronic(登録 商標)F-68 5mg/mL			A	A (98%)
比較 例5			Pluronic(登録 商標)F-68 50mg/mL			B	評価せず

符号の説明

[0118] 1 マイクロニードルアレイ

- 2 マイクロニードルアレイ
 - 110 マイクロニードル
 - 112 針部
 - 112A 針部第1層
 - 112B 針部第2層
 - 113 錐台部
 - 116 シート部
 - 120 薬物を含む層
 - 122 薬物を含まない層
- W 直径（幅）
- H 高さ
- T 高さ（厚み）
- 11 原版
- 12 形状部
- 13 モールド
- 15 針状凹部
 - 15A 入口部
 - 15B 先端凹部
 - 15C 空気抜き孔
- D 径（直径）
- 18 モールド複合体
- 19 気体透過シート
- 20 基台
- 22 薬物含有液
- 24 水溶性高分子または二糖類を含む液
- 29 支持体
- 30 タンク
- 32 配管

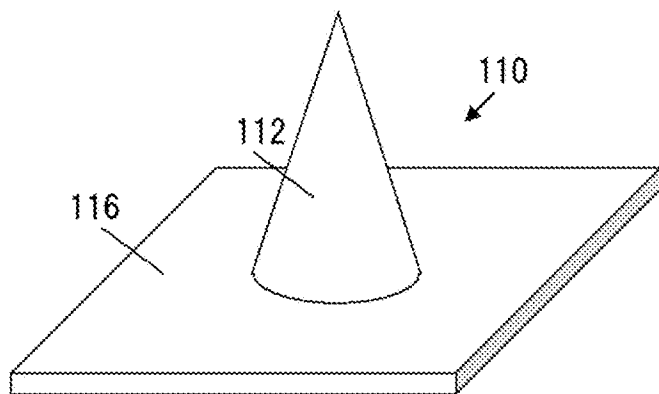
- 3 4 ノズル
- 3 4 A リップ部
- 3 4 B 開口部
- 3 6 液供給装置
- P 1 加圧力
- P 2 押付け力
- P 3 押付け力
- 4 0 基材
- 5 0 円錐台
- 5 2 円錐
- D 1 直径
- D 2 直径
- L 1 0 ピッチ
- H 1 高さ
- H 2 高さ

請求の範囲

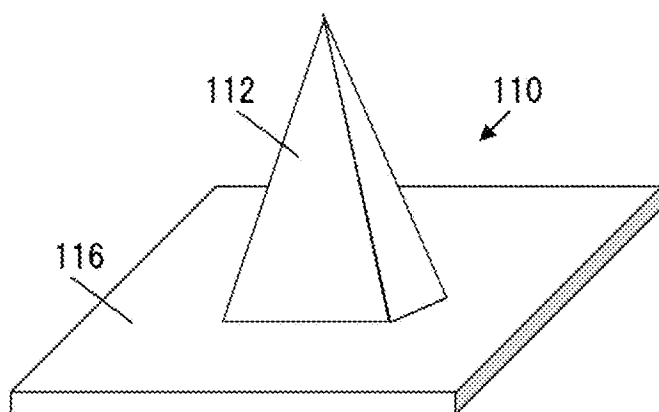
- [請求項1] 疎水性モールドに薬物含有液を充填して、針部先端部を形成する工程と、形成された針部先端部を含む前記モールドに水溶性高分子または二糖類を含有する液を充填して針部基部及びシート部を形成する工程を含む、マイクロニードルアレイの製造方法であって、前記薬物含有液が0.01mg/mL～5mg/mLの界面活性剤を含有する方法。
- [請求項2] 界面活性剤がノニオン性界面活性剤である、請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 針部先端部を含む領域であって、針部全体の高さの2/3または575/800の長さに相当する高さを有する針部先端領域における薬物の質量が、モールドに充填した薬物の全質量の80%以上である、請求項1又は2に記載の方法。
- [請求項4] 前記薬物がペプチドまたはワクチンを含む、請求項1から3の何れか一項に記載の方法。
- [請求項5] 前記モールドが、ケイ素原子または炭素原子を含む、請求項1から4の何れか一項に記載の方法。

[図1]

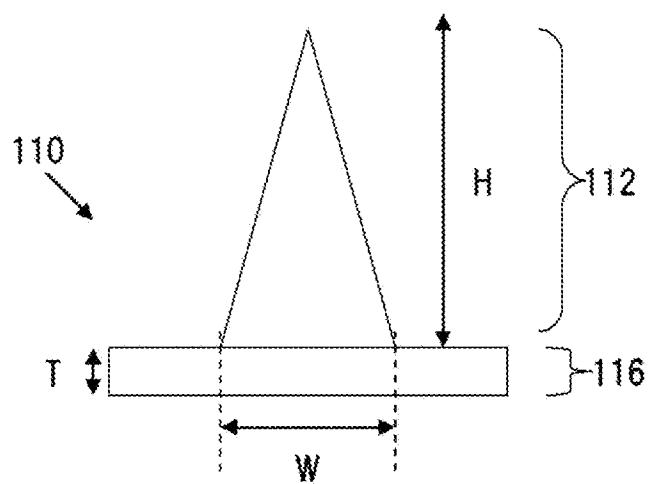
A



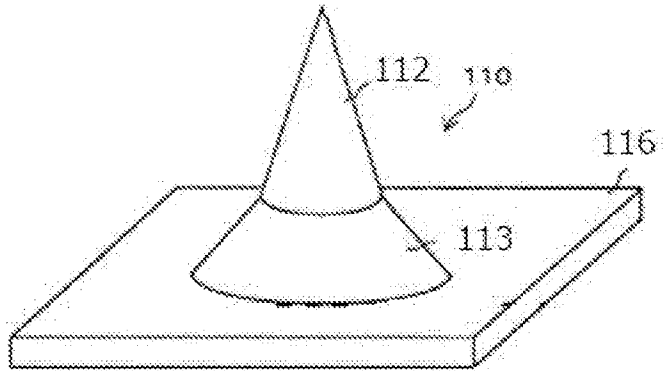
B



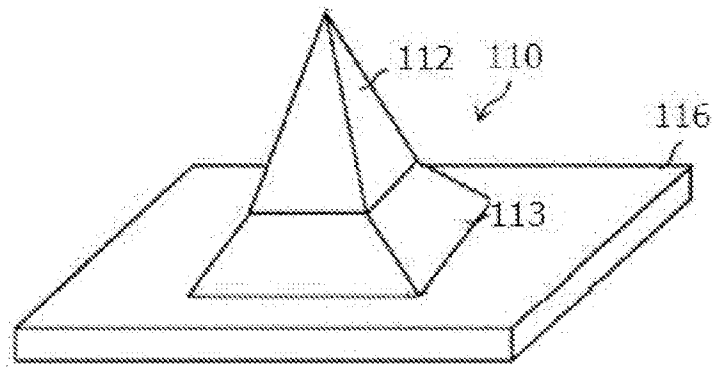
C



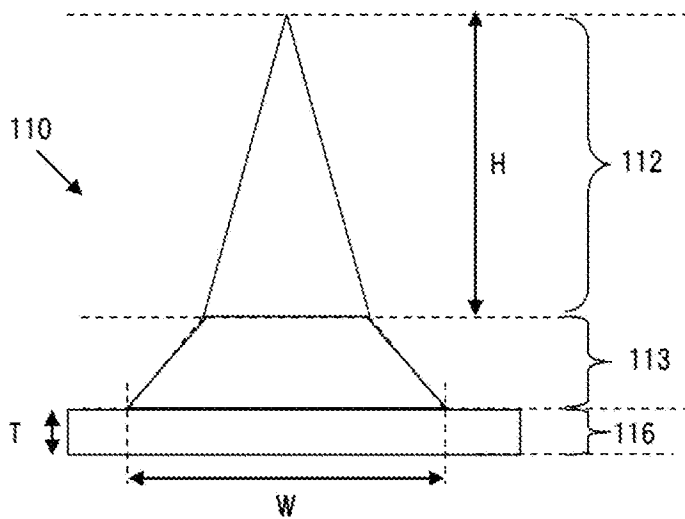
[図2]



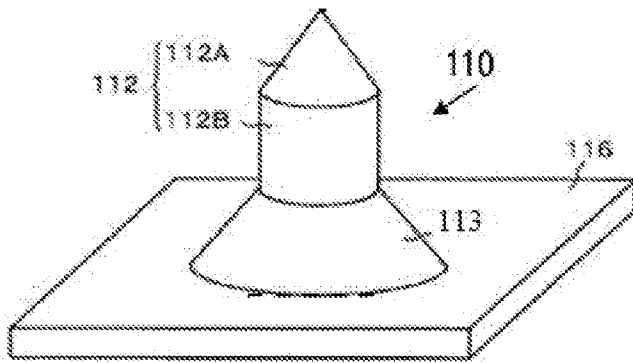
[図3]



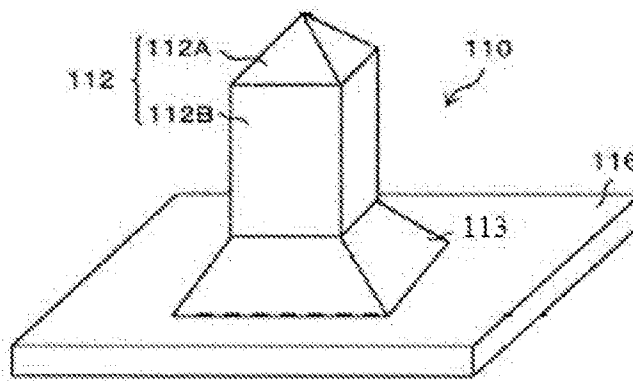
[図4]



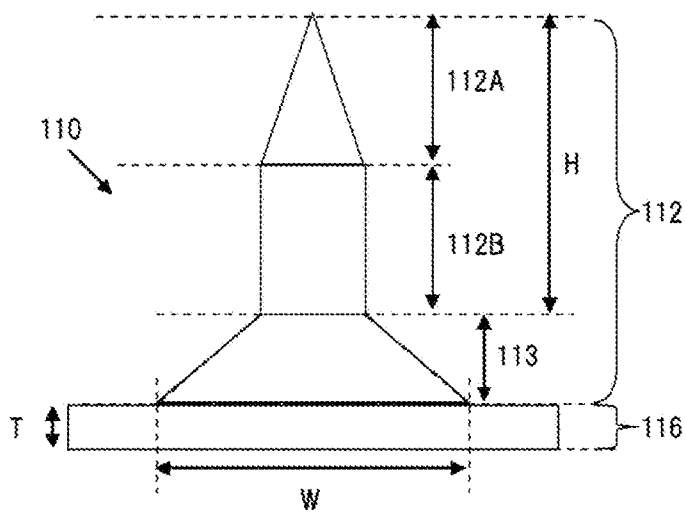
[図5]



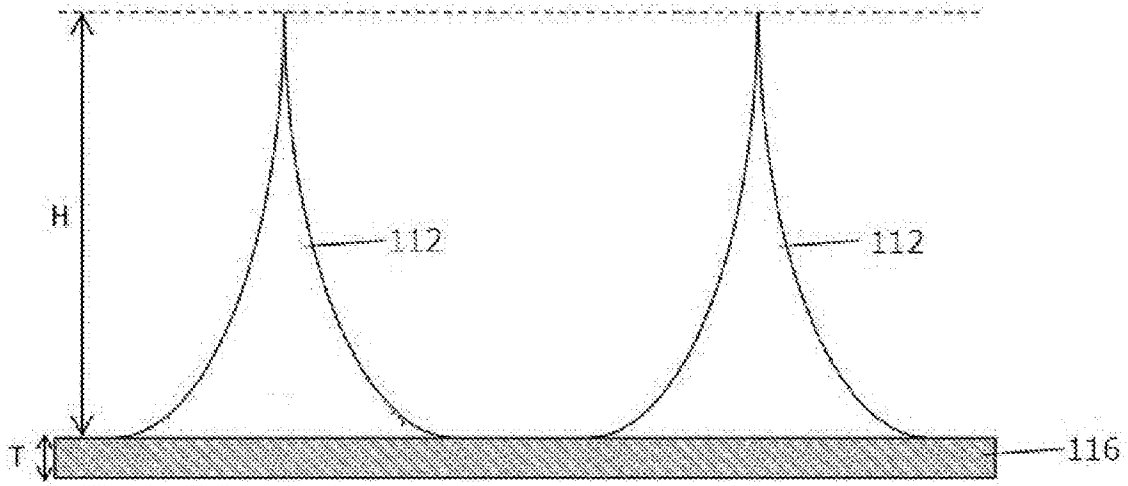
[図6]



[図7]

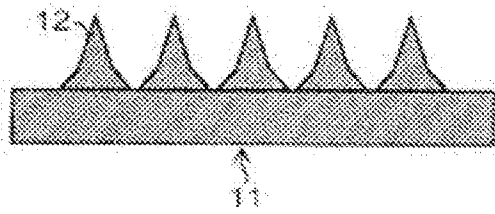


[圖8]

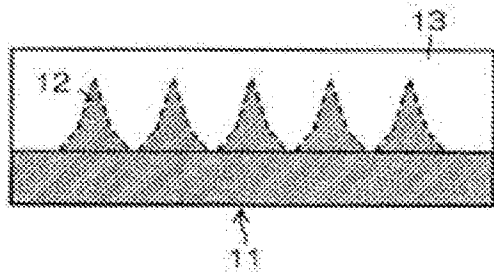


[圖9]

A



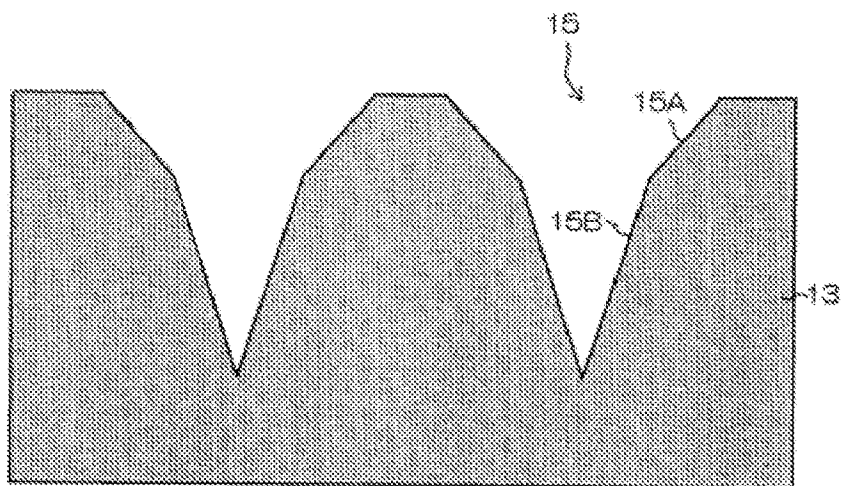
B



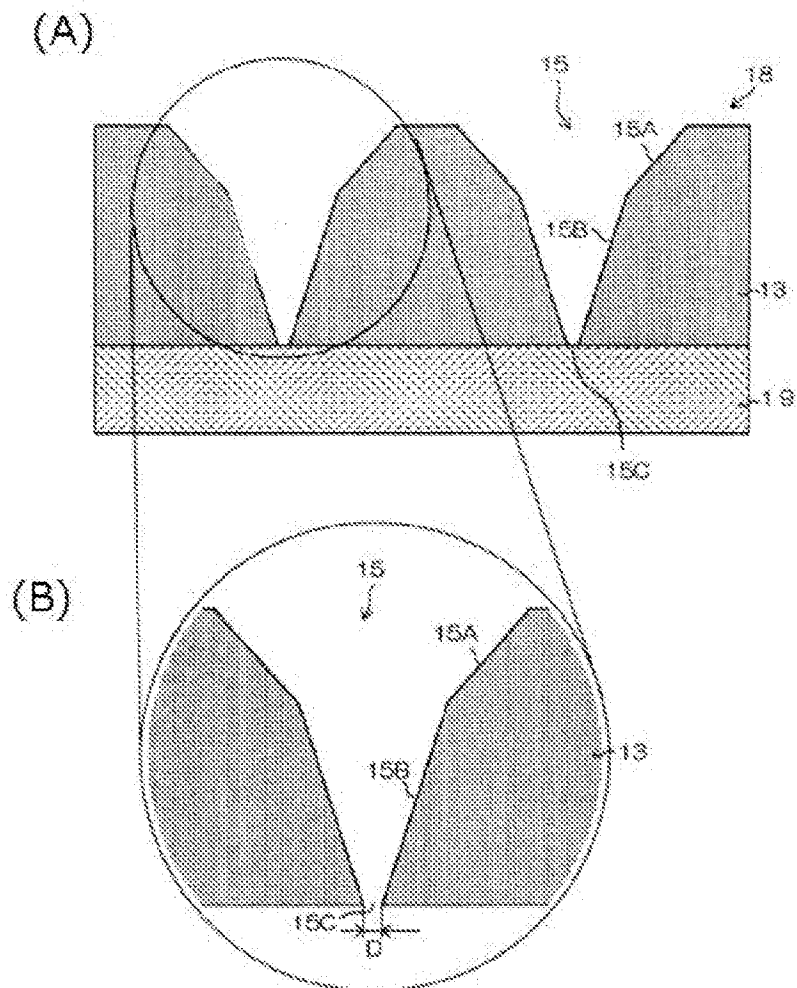
C



[図10]

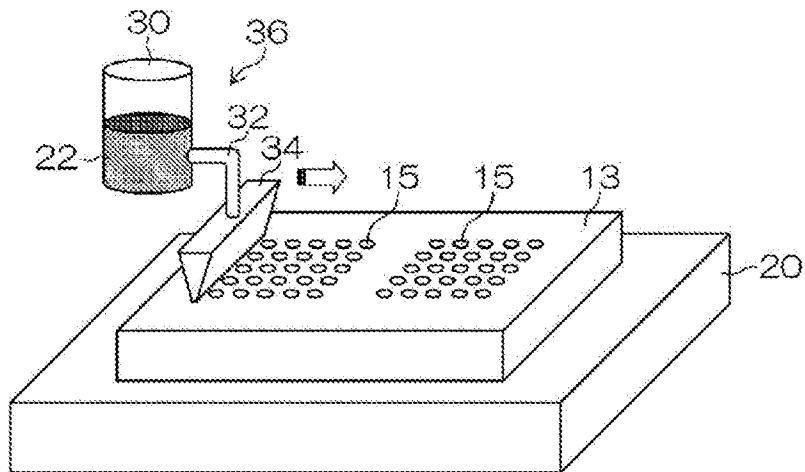


[図11]

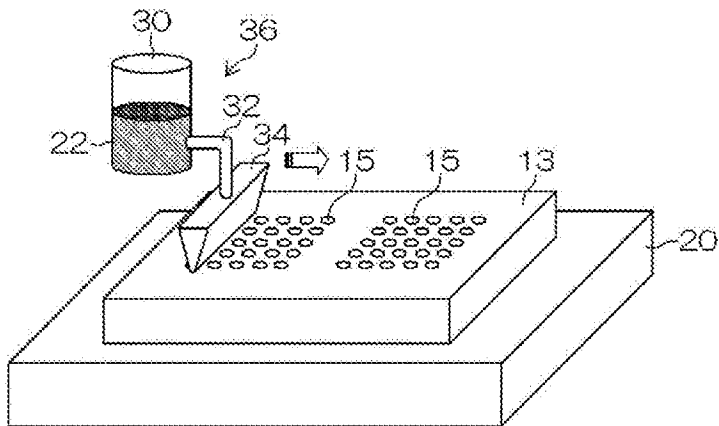


[図12]

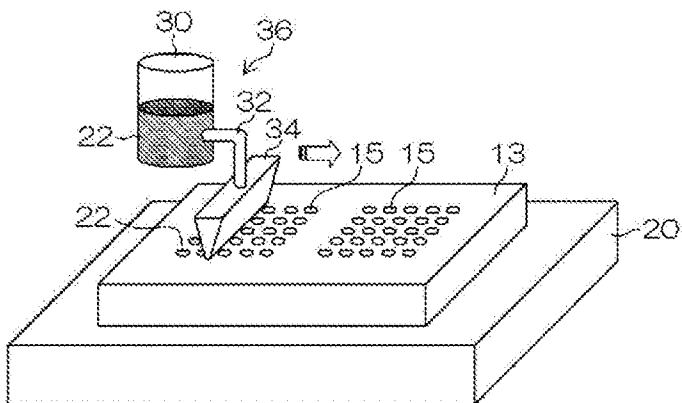
A



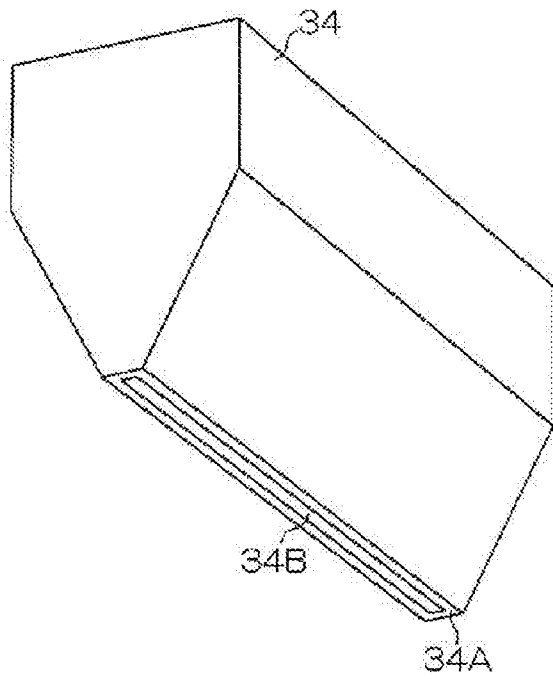
B



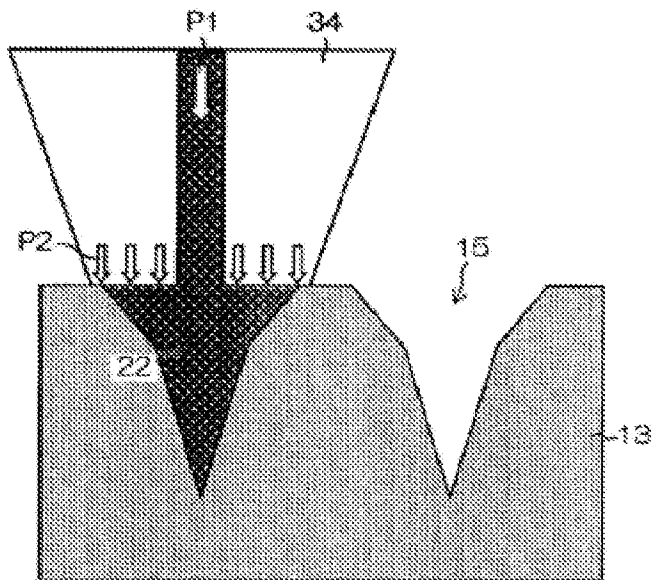
C



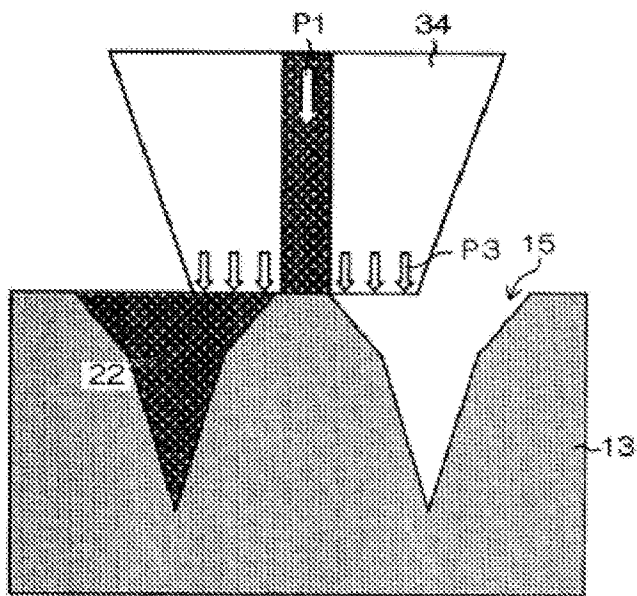
[図13]



[図14]

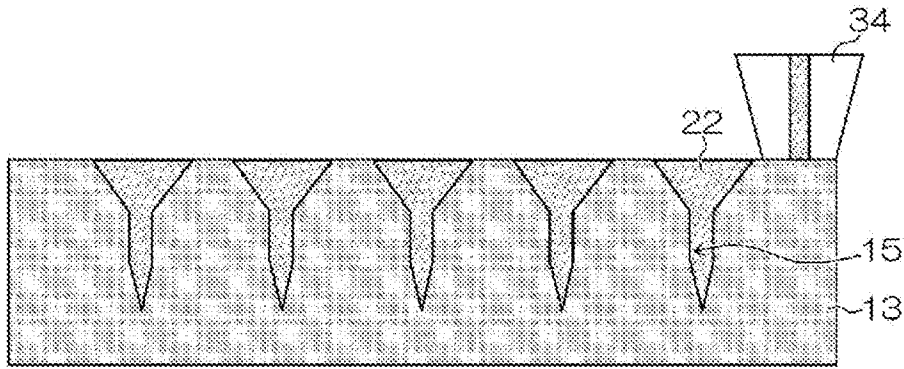


[図15]

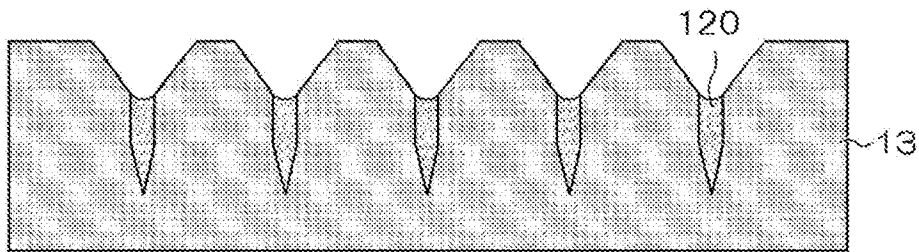


[図16]

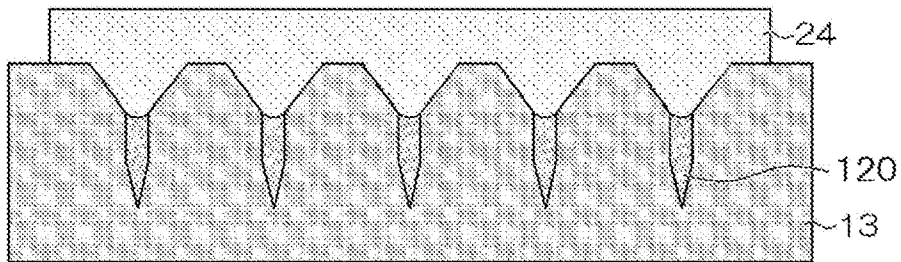
A



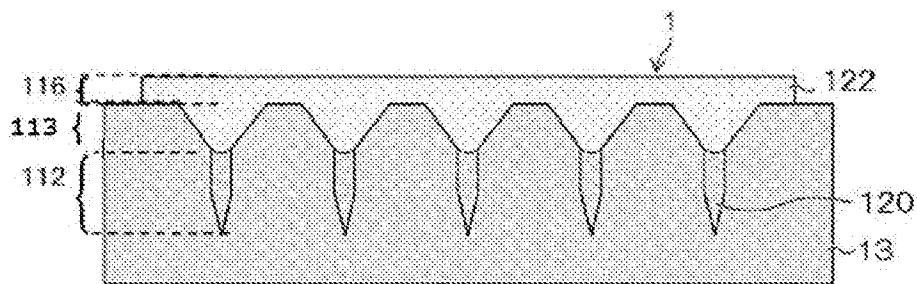
B



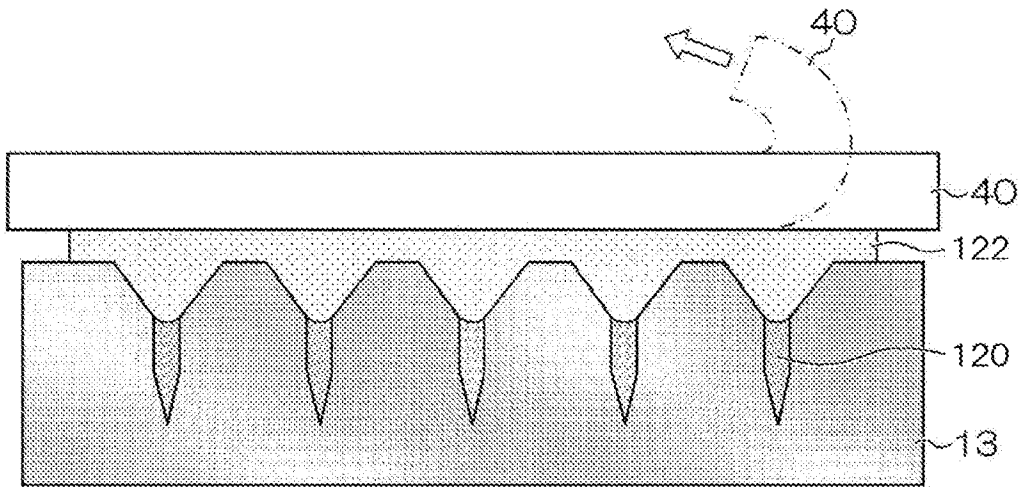
C



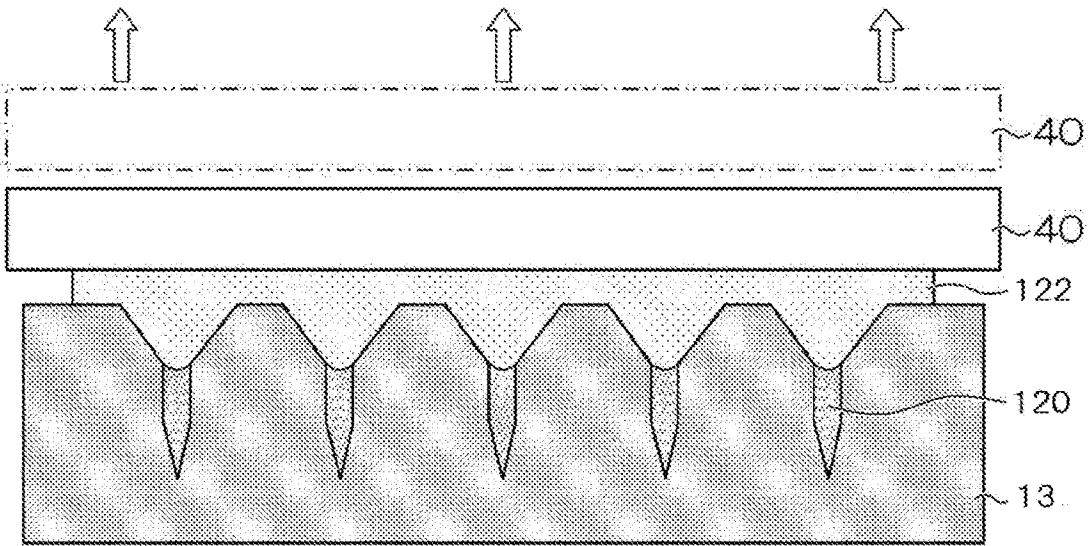
D



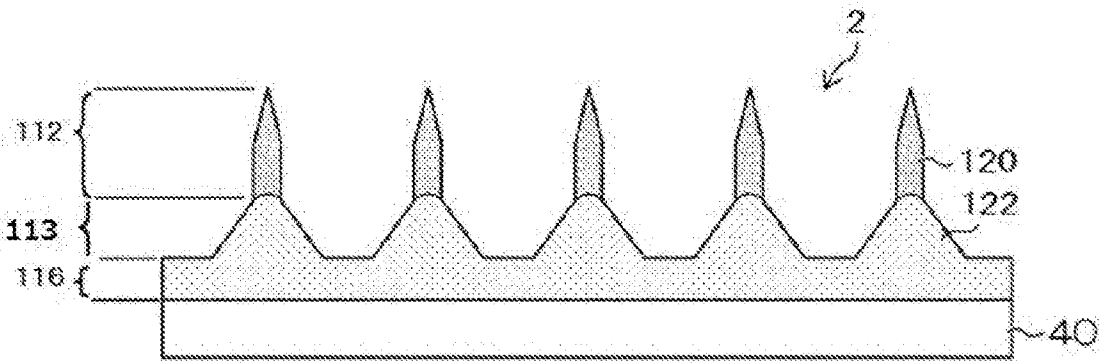
[图18]



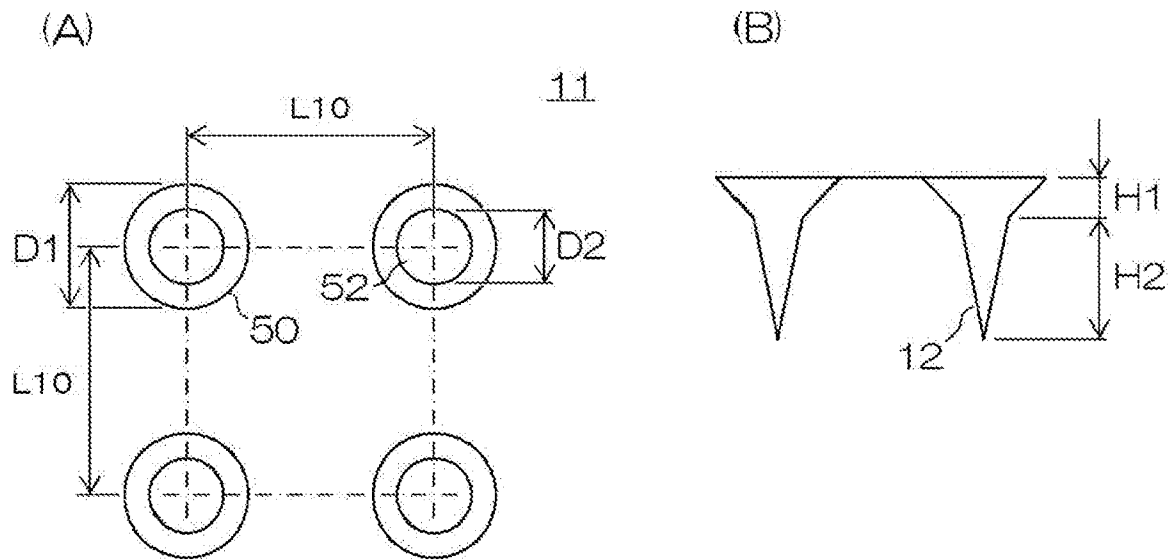
[图19]



[图20]



[図21]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/006230

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61M37/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. A61M37/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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.
Y	JP 2009-233170 A (FUJIFILM CORP.) 15 October 2009, claims 1, 3-4, 6, paragraphs [0011]-[0019], [0022]-[0050], [0064]-[0066], fig. 1-2 (Family: none)	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“I” 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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search
24 April 2019 (24.04.2019)

Date of mailing of the international search report
14 May 2019 (14.05.2019)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/006230

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2017-517295 A (GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION) 29 June 2017, paragraphs [0052]-[0054], [0060]-[0062], [0069], [0083]-[0084], [0095], [0100]-[0103], fig. 3, 13, 25 & US 2017/0050010 A1, paragraphs [0055]-[0059], [0064]-[0067], [0074], [0089]-[0090], [0102], [0107]-[0110], fig. 3, 13, 25 & WO 2015/164840 A1 & CN 106232159 A & CA 2981974 A1	1-5
Y	US 2012/0027810 A1 (CHEN, Xianfeng) 02 February 2012, paragraphs [0001], [0003], [0178]-[0200], [0217], [0219]-[0245], fig. 1-6 & WO 2010/071918 A1 & CA 2760573 A1 & CN 102325563 A	1-5
Y	WO 2016/143792 A1 (FUJIFILM CORP.) 15 September 2016, paragraphs [0001], [0007]-[0008], [0043], [0076]-[0083], [0108]-[0110], [0116], [0120], [0138], fig 3, 12-13, 20A-20D & US 2017/0361082 A1, paragraphs [0002], [0007]-[0008], [0102], [0136]-[0147], [0172]-[0175], [0182], [0186], [0205], fig. 3, 12-13, 20A-20D & EP 3269416 A1 & KR 10-2017-0115601 A & CN 107405478 A	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61M37/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61M37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2019年
日本国実用新案登録公報	1996-2019年
日本国登録実用新案公報	1994-2019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
Y	JP 2009-233170 A（富士フイルム株式会社）2009.10.15, 請求項 1, 3-4, 6, [0011]-[0019], [0022]-[0050], [0064]-[0066], 図 1-2 （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

24.04.2019

国際調査報告の発送日

14.05.2019

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）

今関 雅子

電話番号 03-3581-1101 内線 3346

3E

9529

C (続き) . 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
Y	JP 2017-517295 A (ジョージア テック リサーチ コーポレイション) 2017. 06. 29, [0052]-[0054], [0060]-[0062], [0069], [0083]-[0084], [0095], [0100]-[0103], 図 3, 13, 25 & US 2017/0050010 A1, [0055]-[0059], [0064]-[0067], [0074], [0089]-[0090], [0102], [0107]-[0110], FIG. 3, 13, 25 & WO 2015/164840 A1 & CN 106232159 A & CA 2981974 A1	1 - 5
Y	US 2012/0027810 A1 (CHEN, Xianfeng) 2012. 02. 02, [0001], [0003], [0178]-[0200], [0217], [0219]-[0245], Fig. 1-6 & WO 2010/071918 A1 & CA 2760573 A1 & CN 102325563 A	1 - 5
Y	WO 2016/143792 A1 (富士フイルム株式会社) 2016. 09. 15, [0001], [0007]-[0008], [0043], [0076]-[0083], [0108]-[0110], [0116], [0120], [0138], 図 3, 12-13, 20A-20D & US 2017/0361082 A1, [0002], [0007]-[0008], [0102], [0136]- [0147], [0172]-[0175], [0182], [0186], [0205], FIG. 3, 12-13, 20A-20D & EP 3269416 A1 & KR 10-2017-0115601 A & CN 107405478 A	1 - 5