

(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
2015 年 9 月 3 日(03.09.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/129807 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61M 37/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/055614
- (22) 国際出願日: 2015 年 2 月 26 日(26.02.2015)
- (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 2014-036626 2014 年 2 月 27 日(27.02.2014) JP
- (71) 出願人: 久光製薬株式会社(HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 Saga (JP).
- (72) 発明者: 菅原 卓哉(SUGAHARA Takuya); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 西村 真平(NISHIMURA Shinpei); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 徳本 誠治(TOKUMOTO Seiji); 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番

1 号丸の内 M Y P L A Z A (明治安田生命ビル) 9 階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

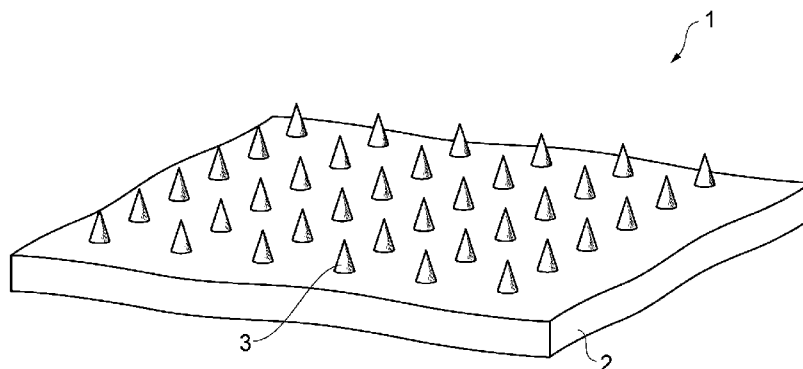
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MICRONEEDLE

(54) 発明の名称: マイクロニードル



(57) Abstract: Provided is a microneedle containing a bioactive substance, one or more amino acids selected from the group consisting of arginine and histidine, and an acid having a melting point of 40°C or higher.

(57) 要約: 生理活性物質、アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、融点が 40°C 以上である酸、を含有するマイクロニードルを提供する。

WO 2015/129807 A1

明 細 書

発明の名称：マイクロニードル

技術分野

[0001] 本発明は、マイクロニードルに関する。

背景技術

[0002] 生理活性物質の経皮投与製剤は、経口投与製剤と比較して、使用者が嚥下困難な場合であっても投与することができ、かつ、水を必要としない点で、汎用性のある投与方法である。また、生理活性物質を経皮投与する方法は、注射剤と比較しても、医療従事者が周囲にいない状況でも簡便に投与することができる点で、使用者にとって取り扱いの容易な投与方法である。このような経皮投与製剤には、例えば、貼付剤やマイクロニードルデバイスが挙げられる。

[0003] 従来のマイクロニードルデバイスは、微小突起を備えるマイクロニードルデバイスにおいて、該微小突起を、生理活性物質を含むコーティング溶液でコーティングすることによって製造している（特許文献1）。

[0004] 近年、微小突起を自己溶解型の材質とすることで、皮膚刺激及び廃棄物を低減させる方法が開発されている。自己溶解型のマイクロニードルとしては、マルトースとデキストランの混合物を主成分材質として使用したマイクロニードルや、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの水溶性高分子からなるマイクロニードルが挙げられる（特許文献2、3）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表2008-528509号公報

特許文献2：特開2005-152180号公報

特許文献3：特許4829497号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、特許文献2に記載のマイクロニードルでは、マルトースと生理活性物質とを混合した後に、マルトースの融点以上に加熱してニードルの形状に成型する必要がある、熱安定性に劣る生理活性物質を使用することは困難である。さらに、生理活性物質がタンパク質である場合には、生理活性物質とマルトースとによりメイラード反応が進行し、生理活性物質の保存安定性が低下する。

[0007] 一方、特許文献3に記載のマイクロニードルでは、マイクロニードルの材質である水溶性高分子（カルボキシメチルセルロースナトリウム）が、乾燥工程中に変形し、マイクロニードルを安定的に製造することが困難な場合がある。

[0008] 本発明は、上記事情に鑑み、成型性及び強度に優れる自己溶解型のマイクロニードルを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、鋭意検討した結果、生理活性物質、アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、融点が40℃以上である酸、を含有するマイクロニードルが、成型性及び強度に優れ、自己溶解性を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0010] 上記酸はクエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、リン酸及びアスパラギン酸からなる群から選択される一以上の酸であることが好ましく、クエン酸、酒石酸及びアスパラギン酸からなる群から選択される一以上の酸であることがより好ましい。上記アミノ酸はアルギニンであることが好ましい。

本発明は、上記マイクロニードルの製造方法も提供する。

[0011] また、本発明は、基板上に、生理活性物質、アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、融点が40℃以上である酸、を含有するマイクロニードルを備える、マイクロニードルデバイスを提供する。

[0012] さらに、本発明は、上記マイクロニードルデバイスを、当該マイクロニードルに含まれる生理活性物質の投与を必要とする対象の皮膚に適用するステ

ップを含む、マイクロニードルデバイスの使用方法も提供する。

発明の効果

[0013] 本発明のマイクロニードルによれば、成型性及び強度に優れ、自己溶解性を有するだけでなく、生理活性物質の保存安定性にも優れる。また、本発明のマイクロニードルは、自己溶解型のマイクロニードルであるため、マイクロニードル内部に生理活性物質を含有させることができ、従来のマイクロニードルと比較して、生理活性物質の皮膚透過性の点で信頼性が高く、かつ、使用時にマイクロニードルが折れて皮膚に残るような場合であっても、徐々に溶解するため使用者への身体的負担を低減することができる。さらに、本発明のマイクロニードルによれば、皮膚に穿刺後、迅速に溶解することから、従来のマイクロニードルと比較して適用時間を短縮することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]本発明の一実施形態に係るマイクロニードルの成型性を示す写真である。

[図2]本発明の一実施形態に係るマイクロニードルデバイスを示す模式図である。

[図3]皮膚透過性試験の結果を示すグラフである。

[図4]強度試験（２）の結果を示すグラフである。

[図5]生理活性物質の安定性試験の結果を示すグラフである。

[図6]溶出性試験の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の一実施形態に係るマイクロニードルは、生理活性物質、アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、融点が40℃以上である酸、を含有する。

[0016] 本明細書中、マイクロニードルを構成する成分のうち、生理活性物質以外の成分をまとめて、「マイクロニードルの材質」という場合がある。

[0017] 本実施形態に使用可能な生理活性物質としては、例えば、低分子化合物だけでなく、ペプチド、タンパク質、DNA、RNA等の高分子化合物、ワク

チンなどであってもよい。上記生理活性物質としては、例えば、ナルトレキソン、酢酸セトロレリクス、タルチレリン、ナファレリン酢酸塩、プロスタグランジン A 1、アルプロスタジル、 α -インターフェロン、ゾルミトリプタン、 β -インターフェロン、エリスロポイエチン、フォリトロピン β 、フォリトロピン α 、G-CSF、GM-CSF、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン、黄体形成 (leutiniz ing) ホルモン、サケカルシトニン、グルカゴン、GNRHアンタゴニスト、インスリン、ヒト成長ホルモン、フィルグラスチン、ヘパリン、低分子ヘパリン、ソマトロピン、インクレチン、GLP-1 誘導体等が挙げられる。本実施形態に係るマイクロニードルにおいて、上記生理活性物質を単独で使用してもよく、2 種以上を混合して使用してもよい。

[0018] 生理活性物質の含有量は、マイクロニードルの全質量を基準として、0.1 質量%以上であってもよく、1 質量%以上であってもよく、10 質量%以上であってもよい。また、生理活性物質の含有量は、マイクロニードルの全質量を基準として、90 質量%以下であってもよく、75 質量%以下であってもよく、50 質量%以下であってもよい。

[0019] 本実施形態に使用可能なアルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸としては、例えば、L-アルギニン、D-アルギニン、L-ヒスチジン及びD-ヒスチジンが挙げられる。好ましいアミノ酸は、L-アルギニン又はL-ヒスチジンである。本実施形態に係るマイクロニードルにおいて、上記アミノ酸を単独で使用してもよく、2 種以上を混合して使用してもよい。

[0020] また、上記アミノ酸は、フリー体のものを使用してもよく、周知の酸付加塩を使用してもよく、塩の状態のものを当業者に周知の方法により脱塩した後使用してもよい。上記アミノ酸は、市販品を使用してもよく、化学的手法により合成したものをを用いてもよい。

[0021] 本実施形態におけるアルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸の含有量は、マイクロニードルの全質量を基準として、1

～99質量%とすることができ、5～95質量%であることが好ましく、10～90質量%であることがより好ましい。なお、2種以上のアミノ酸を混合して使用した場合、上記含有量は、マイクロニードルに使用したアミノ酸の合計量に相当する。

[0022] 本実施形態に使用可能な融点が40℃以上である酸としては、例えば、クエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、リン酸及びアスパラギン酸からなる群から選択される一以上の酸が挙げられる。これら酸の具体例としては、クエン酸、L-乳酸、D-乳酸、L-酒石酸、D-酒石酸、コハク酸、リン酸、L-アスパラギン酸及びD-アスパラギン酸である。本実施形態に係るマイクロニードルにおいて、上記酸を単独で使用してもよく、2種以上を混合して使用してもよい。本実施形態に使用可能な融点が40℃以上である酸は、融点が50℃以上である酸であってもよく、融点が150℃以上である酸であってもよい。なお、融点の測定は、例えば、第十五改正日本薬局方 一般試験法の融点測定法の記載に準じて行うことができる。融点が40℃以上である酸を含有することにより、アルギニン又はヒスチジンと混合してマイクロニードルを調製した場合に、マイクロニードルの成型性が優れたものになる。

[0023] 本実施形態における融点が40℃以上である酸の含有量は、マイクロニードルの全質量を基準として、1～99質量%とすることができ、5～95質量%であることが好ましく、10～90質量%であることがより好ましい。なお、2種以上の酸を混合して使用した場合、上記含有量は、マイクロニードルに使用した酸の合計量に相当する。

[0024] アミノ酸としてアルギニンを用いたマイクロニードルにおいて、酸の種類により、酸とアルギニンの好ましいモル比は異なる。アミノ酸としてアルギニンを用いる場合には、融点が40℃以上である酸として、乳酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、リン酸又はアスパラギン酸を用いることが好ましい。このような組み合わせの場合に、成型性がより優れたマイクロニードルを得ることができる。酸が乳酸である場合、酸のモル数に対するアルギニンのモ

ル数が0.5～4であることが好ましく、0.5～3であることがより好ましい。酸が酒石酸である場合、酸のモル数に対するアルギニンのモル数が0.5～6であることが好ましく、0.5～5であることがより好ましい。酸がクエン酸である場合、酸のモル数に対するアルギニンのモル数が0.5～9であることが好ましく、0.5～8であることがより好ましい。酸がコハク酸である場合、酸のモル数に対するアルギニンのモル数が0.5～6であることが好ましく、1～5であることがより好ましい。酸がリン酸である場合、0.5～9であることが好ましく、2～5であることがより好ましい。酸がアスパラギン酸である場合、酸のモル数に対するアルギニンのモル数が1～4であることが好ましい。酸のモル数に対するアルギニンのモル数が上記範囲内であると、マイクロニードルの成型性及び強度がより優れる。

[0025] 本明細書において、優れたマイクロニードルの成型性とは、成型されたマイクロニードルの外観を顕微鏡で観察した場合に、均質な針形状であり、かつ透明な非晶質のマイクロニードルを維持することを意味する。

[0026] アミノ酸としてヒスチジンを用いたマイクロニードルにおいて、酸の種類により、酸とヒスチジンの好ましいモル比は異なる。アミノ酸としてヒスチジンを用いる場合には、融点が40℃以上である酸として、酒石酸、クエン酸又はアスパラギン酸を用いることが好ましい。このような組み合わせの場合に、成型性がより優れたマイクロニードルを得ることができる。酸が酒石酸である場合、酸のモル数に対するヒスチジンのモル数が0.5～3であることが好ましく、0.5～2であることがより好ましい。酸がクエン酸である場合、酸のモル数に対するヒスチジンのモル数が0.5～4であることが好ましく、0.5～2であることがより好ましい。酸がアスパラギン酸である場合、酸のモル数に対するヒスチジンのモル数が0.5～1であることが好ましい。酸のモル数に対するヒスチジンのモル数が上記範囲内であると、マイクロニードルの成型性及び強度がより優れる。

[0027] 本実施形態に係るマイクロニードルの形状としては、例えば、三角錐、四角錐等の多角錐状；三角錐、四角錐等の多角錐台状；円錐状；円錐台状であ

ってもよい。穿刺しやすい点及び適用時の痛みを低減できる点から、円錐状であることが好ましい。また、本実施形態に係るマイクロニードルは、非晶質であることが好ましい。マイクロニードルが非晶質であると、強度が優れる傾向があり、さらに溶解性も高くなる傾向がある。

[0028] 本実施形態に係るマイクロニードルにおいて、穿刺する方向の長さは $10\ \mu\text{m}$ ~ $2\ \text{mm}$ であることが好ましく、 $50\ \mu\text{m}$ ~ $1\ \text{mm}$ であることが好ましい。穿刺する方向の長さが $10\ \mu\text{m}$ 以上であると、穿刺における信頼性がより向上する。また、本実施形態に係るマイクロニードルにおいて、基板と接する面の面積は、 100 ~ $10000\ \mu\text{m}^2$ であることが好ましく、 200 ~ $5000\ \mu\text{m}^2$ であることが好ましい。基板と接する面の面積が $10000\ \mu\text{m}^2$ 以下であると、痛みをより低減することができる。

[0029] <本実施形態に係るマイクロニードルの製造方法>

本実施形態のマイクロニードルは、例えば、以下の方法にしたがい、製造することができる。

(1) 当業者に周知な方法でマイクロニードルの鋳型を製造する。

(2) 生理活性物質、アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、融点が 40°C 以上である酸を任意の量の水に溶解させ、上記鋳型に滴下した後、 37°C で終夜乾燥させ、本実施形態のマイクロニードルを作製する。また、上記鋳型は、水に浸漬させ、減圧下脱気した後、取り出した後に使用することにより、鋳型の気泡を除くことが好ましい。

[0030] 本実施形態のマイクロニードルを作製するにあたり、鋳型は当業者に周知の方法で作製することができる。また、上記鋳型の材質は、例えば、金属であってもよく、非金属であってもよい。非金属の鋳型としては、例えば、シリコーンゴムが挙げられる。

[0031] また、本実施形態のマイクロニードルは、生理活性物質、アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、融点が 40°C 以上である酸を混合し、適当な温度に加熱し、流動性を確保した液状物

を上記鋳型に流し込み、又は、キャスト成型を行い、徐々に冷却して製造してもよい。

[0032] 本発明の一実施形態であるマイクロニードルデバイス 1 は、図 2 に示すように、複数の上記マイクロニードル 3 が基板 2 上に配置されている。マイクロニードル 3 の本数は、当業者が任意に設定することができる。

[0033] 本実施形態に係る基板 2 としては、当業者に周知な材料を使用することができる。上記基板 2 をマイクロニードル 3 と一体的に製造してもよく、その場合、上記基板 2 と上記マイクロニードル 3 は同一の素材である。

[0034] また、本実施形態に係るマイクロニードルデバイスは、さらにアプリケーションを備えていてもよい。アプリケーションとしては、当業者に周知なものを使用することができる。

実施例

[0035] 実施例、比較例及び参考例のマイクロニードルは、以下の方法にしたがい、製造した。なお、本実施例においては、特記しない限り、クエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、リン酸、塩酸、氷酢酸及びアスパラギン酸として、それぞれ、無水クエン酸、L-乳酸、L-酒石酸、コハク酸、無水リン酸、濃塩酸（37 質量％塩化水素水溶液）、氷酢酸及び L-アスパラギン酸を使用した。また、アルギニン及びヒスチジンとして、それぞれ、L-アルギニン及び L-ヒスチジンを使用した。

シリコーンゴム製の鋳型を水に浸漬させ、減圧下脱気を行い、水から取り出した。次に、アミノ酸及び酸の水溶液（添加剤濃度：15 w/v %）を、上記鋳型に滴下し、37℃で終夜乾燥させることによって、マイクロニードルを得た。得られたマイクロニードルを、以下の試験にて評価した。

[0036] 1. 成型性試験（1）

アルギニンとクエン酸の組み合わせ、アルギニンと塩酸の組み合わせ、アルギニンのみ又はクエン酸のみから、マイクロニードルを調製し、得られたマイクロニードルの外観を比較した。

[0037] アルギニンとクエン酸の組み合わせ、アルギニンと塩酸の組み合わせ、ア

ルギニンのみ又はクエン酸のみから調製されたマイクロニードルの写真を、図1に示した。アルギニンとクエン酸の組み合わせ（図1（a））から作製したマイクロニードルは、透明な非晶質様状態になり、成型性が良好であり、円錐形の形状を維持した。一方、アルギニンと塩酸の組み合わせ（図1（b））、アルギニン単独（図1（c））、クエン酸単独（図1（d））から作製したマイクロニードルは、いずれも乾燥後に結晶の析出が確認され、成型性が不良であり、円錐形の形状を維持することができなかった。

[0038] 2. 成型性試験（2）

アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸と、クエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、リン酸、塩酸、氷酢酸及びアスパラギン酸からなる群から選択される一以上の酸とを用いて上記製造方法により、マイクロニードルを製造した。次に、顕微鏡を用いて、得られたマイクロニードルの状態を観察し、塩の結晶が析出するか否か、マイクロニードルを成型できるか否かについて評価した。

[0039] アルギニンと、乳酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、リン酸又はアスパラギン酸とを使用した場合に、透明な非晶質のマイクロニードルを製造することができたのに対し、アルギニンと、塩酸又は氷酢酸とを使用した場合には、マイクロニードルが得られなかった。また、ヒスチジンと、酒石酸、クエン酸又はアスパラギン酸とを使用した場合に、透明な非晶質のマイクロニードルを製造することができたのに対し、ヒスチジンと、塩酸又は氷酢酸とを使用した場合には、マイクロニードルが得られなかった。

[0040] 3. 皮膚透過性試験

本試験では、表1に示す割合で食用赤色40号（R40又はAllura Red ACともいう）、アルギニン及びクエン酸を混合して調製された100本のマイクロニードルを備えたマイクロニードルデバイス（参考例1）を使用した。なお、表1の数値は、使用した各成分の質量比を表す。また、食用赤色40号は、生理活性物質の代わりとして使用した。

[表1]

	参考例1
食用赤色40号	1.0
アルギニン	100.0
クエン酸	40.2

[0041] 皮膚透過性試験は、以下の方法にしたがい、行った。

マイクロニードルデバイス（参考例1）を、ヒト摘出皮膚にアプリータを用いて適用した。続いて、マイクロニードルデバイスを適用した皮膚を、フランチ型セルに固定し、24時間後のレセプター液を回収し、HPLCにて食用赤色40号の濃度を測定することによって透過量を測定した。なお、本試験のレセプター液にはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を使用した。

[0042] アプリータを使用して、マイクロニードルを皮膚に適用した場合（図3中、「アプリータ適用」）、適用から24時間経過後の生理活性物質の累積透過量は約5 μ gであった。個々のマイクロニードルが迅速に溶解し、マイクロニードル中に含有される生理活性物質（食用赤色40号）が放出され、十分な皮膚透過性を示すことが確認された。一方、アプリータを使用せずに、マイクロニードルを皮膚に単に接触させただけの場合（図3中、「押し付け無し」）では、マイクロニードルが表皮を貫通せず、適用から24時間経過後の生理活性物質の累積透過量は0 μ gであった。

[0043] 4. 形状安定性試験

アルギニンとクエン酸の混合物、マルトース、ポリビニルピロリドン（PVP-K12）、ポリビニルピロリドン（PVP-K90）、プルラン又はゼラチンの15%水溶液を、40℃で乾燥した際の形状の変化を観察した。

[0044] ポリビニルピロリドン（PVP-K90）、プルラン又はゼラチンから調製したマイクロニードルでは、40℃において終夜乾燥させた場合、マイクロニードルの形状が変化したのに対し、アルギニンとクエン酸の混合物、マルトース又はポリビニルピロリドン（PVP-K12）から調製したマイクロニードルでは、マイクロニードルの形状は変化しなかった。

[0045] 5. 強度試験（1）

表 2 に記載の比率で、アミノ酸と酸を混合し、マイクロニードルを製造した。ウレタンシート（（株）エクシールコーポレーション製、商品名：ハイパーゲルシート硬度 50、ショア C 硬度：50）をアルミ箔で被覆し、得られたマイクロニードルを備えたアプリケーションタを使用して適用し、マイクロニードルがアルミ箔を貫通するかを評価した。

[0046] 結果を表 2 に示した。参考例 2 ～ 11 のマイクロニードルは、全てアルミ箔を貫通する強度を有していた。

[表2]

	アミノ酸	酸	酸のモル数に対する アミノ酸のモル数	結果
参考例2	アルギニン	乳酸	1	貫通した
参考例3		酒石酸	2	貫通した
参考例4		クエン酸	3	貫通した
参考例5		コハク酸	2	貫通した
参考例6		リン酸	3	貫通した
参考例7		アスパラギン酸	1	貫通した
参考例8	ヒスチジン	酒石酸	2	貫通した
参考例9		クエン酸	3	貫通した
参考例10		クエン酸	2	貫通した
参考例11		アスパラギン酸	2	貫通した

[0047] 6. 強度試験（2）

表 3 に記載にしたがい、参考例 12 ～ 14 のマイクロニードルを製造し、テクスチャーアナライザー（TA. XT plus texture analyzer、Stable Micro Systems 社製）を用いて、得られたマイクロニードルが破断した時の最大応力を測定した。

[0048] 結果を表 3 及び図 4 に示した。アルギニンとクエン酸の組み合わせから調製されたマイクロニードルの強度は、マルトースから調製されたマイクロニードルに劣るものの、ポリビニルピロリドン（PVP-K12）から調製されたマイクロニードルと同等であり、穿刺に必要な強度を有していることが示された。

[表3]

	マイクロニードルの材質	破断時にかかる最大応力[g]
参考例12	アルギニンとクエン酸の混合物 (混合比 3:1)	1969. 4
参考例13	マルトース	2513. 1
参考例14	PVP-K12	1798. 1

[0049] 7. 生理活性物質の安定性試験

表4及び表5の記載にしたがい、実施例1～6及び比較例1～6のマイクロニードルを製造した。なお、表4及び表5中に記載の数値は、質量部を意味する。製造直後のマイクロニードルに含有される生理活性物質の質量は、生理活性物質がインスリン又はヒト成長ホルモンである場合には、全自動エンザイムイムノアッセイ装置（A I A-360、東ソー株式会社製）を使用し、生理活性物質がリキシセナチドである場合には、HPLCを使用して算出した。得られた生理活性物質の質量を、製造時に使用した生理活性物質の質量で除した値を、「初期生理活性物質の含有量（％）」として記録した。次に、得られたマイクロニードルを50℃で、1週間保存した後に、マイクロニードルに含有される生理活性物質の質量を同様にして算出した。得られた生理活性物質の質量を、製造時に使用した生理活性物質の質量で除した値を、「生理活性物質の含有量（％）（50℃、1週間）」として記録した。

[表4]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
インスリン	1	1	—	—	—	—
リキシセナチド	—	—	1	1	—	—
ヒト成長ホルモン	—	—	—	—	1	1
アルギニン	22.5	—	22.5	—	22.5	—
ヒスチジン	—	22.5	—	22.5	—	22.5
クエン酸	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

[表5]

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
インスリン	1	1	—	—	—	—
リキシセナチド	—	—	1	1	—	—
ヒト成長ホルモン	—	—	—	—	1	1
マルトース	30	—	30	—	30	—
PVP-K12	—	30	—	30	—	30

[0050] 結果を表6及び図5に示した。実施例1のマイクロニードルは、初期インスリン含有量が高く、50℃で1週間保存した後であってもインスリン含有量の値は低下しなかった。これに対し、比較例1のマイクロニードルは、初期インスリン含有量は高いものの、50℃で1週間保存後のインスリン含有量は65%に低下した。また、比較例2のマイクロニードルは、初期インスリン含有量が50%であり、50℃で1週間保存後のインスリン含有量は17%であった。実施例1のマイクロニードルは、50℃で1週間保存した後であっても、高いインスリン含有量を示したことから、生理活性物質の安定性が高いことが明らかとなった。一方、実施例1～6のマイクロニードルは、穿刺時に必要な強度を有し、かつ生理活性物質の安定性を高く維持できた。比較例3及び4のマイクロニードルは、50℃、1週間の保存期間において、生理活性物質の安定性が優れていたが、マイクロニードルの製造時に生理活性物質の含有量が顕著に低下した。

[表6]

	生理活性物質の含有量 [%]	
	初期	50℃、1週間
実施例1	104	91
実施例2	90	85
比較例1	110	65
比較例2	50	17
実施例3	90	81
実施例4	100	99
比較例3	76	70
比較例4	75	69
実施例5	92	89
実施例6	96	95
比較例5	0	0
比較例6	29	25

[0051] 8. 溶出性試験

表7の記載にしたがい、食用赤色40号（R40）の濃度が1質量%、かつマイクロニードルの材質に相当する成分が15%となる水溶液を調製し、参考例15～17のマイクロニードルを製造した。なお、R40は、生理活

性物質の代わりとして使用した。得られたマイクロニードルを、以下の方法にしたがい、PBS中に浸漬させて、一定時間経過後におけるR40の累積溶出量を測定した。

[表7]

	参考例15	参考例16	参考例17
生理活性物質	R40	R40	R40
マイクロニードルの材質	アルギニンとクエン酸の混合物 (混合比 3:1)	マルトース	PVP-K12

[0052] 結果を図6に示した。参考例15及び16のマイクロニードルは、浸漬後3分経過した時点で、定常状態に達し、その値は約 $17\mu\text{g/mL}$ であった。一方、参考例17のマイクロニードルは、浸漬後7分経過した時点で、定常状態に達し、その値は約 $15\mu\text{g/mL}$ であった。なお、マイクロニードルから全てのR40が溶出すると、その濃度は $17\mu\text{g/mL}$ となる。参考例15及び16のマイクロニードルは、より迅速に生理活性物質を溶出することができた。

[0053] 9. 成型性試験 (3)

表8に記載の質量比で、ナルトレキソン、アルギニン、ヒスチジン及びクエン酸を混合し、実施例7及び8のマイクロニードルを調製した。実施例1～4及び7～8のマイクロニードルの外観を比較した。

[表8]

	実施例7	実施例8
ナルトレキソン	1	1
アルギニン	22.5	—
ヒスチジン	—	22.5
クエン酸	7.5	7.5

[0054] 実施例1～4及び7～8のマイクロニードルは、図1(a)と同様に、透明な非晶質様状態になり、成型性が良好であり、円錐形の形状を維持した。

[0055] 10. 強度試験 (3)

厚みが $12\mu\text{m}$ であるアルミ箔で被覆された、厚みが 0.5mm であるウレタンシート ((株) エクシールコーポレーション製、商品名: ハイパーゲ

ルシート硬度 50、ショアC硬度：50）を用意した。実施例 1～8 のマイクロニードル 100 本を備えたマイクロニードルデバイスを、アプリケーション（衝突速度 7 m／秒）を使用して、上記アルミ箔表面に適用した場合に、マイクロニードルがアルミ箔を貫通するかを評価した。100 本のマイクロニードルのうち、アルミ箔を貫通した本数を計数した。

[0056] 実施例 1～4 及び 7～8 のマイクロニードルを用いた場合、全てのマイクロニードルがアルミ箔を貫通する強度を示した。

符号の説明

[0057] 1…マイクロニードルデバイス、2…基板、3…マイクロニードル。

請求の範囲

- [請求項1] 生理活性物質、
 アルギニン及びヒスチジンからなる群から選択される一以上のアミノ酸、並びに、
 融点が40℃以上である酸、
 を含有するマイクロニードル。
- [請求項2] 前記酸がクエン酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、リン酸及びアスパラギン酸からなる群から選択される一以上の酸である、請求項1に記載のマイクロニードル。
- [請求項3] 前記アミノ酸がアルギニンである、請求項1又は2に記載のマイクロニードル。
- [請求項4] 前記酸がクエン酸、酒石酸及びアスパラギン酸からなる群から選択される一以上の酸である、請求項1～3のいずれか一項に記載のマイクロニードル。
- [請求項5] 基板上に、請求項1～4のいずれか一項に記載のマイクロニードルを備える、マイクロニードルデバイス。

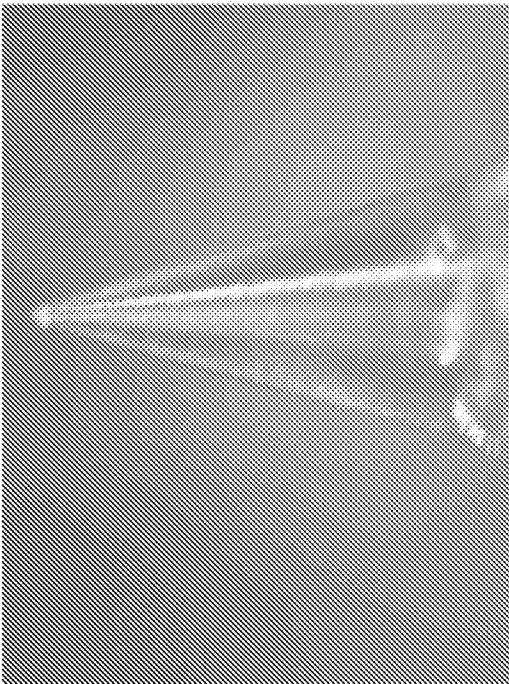
[図1]



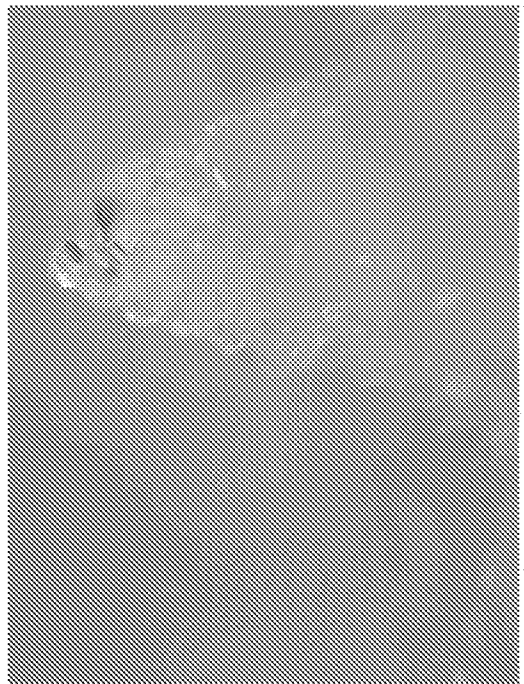
(c)



(d)

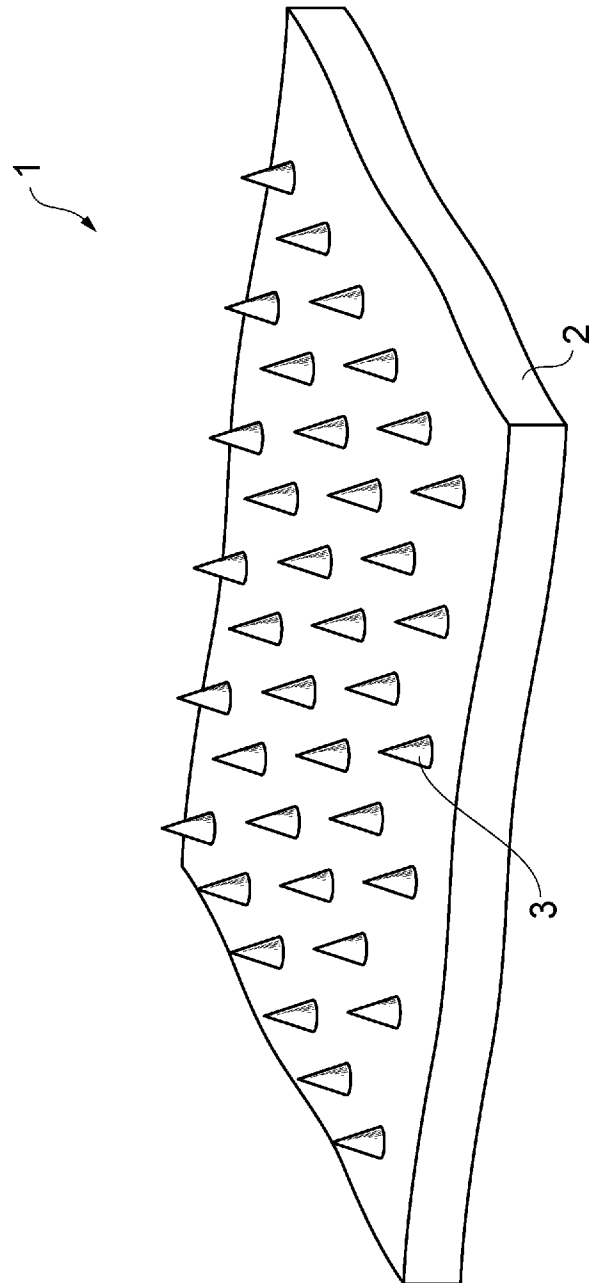


(a)

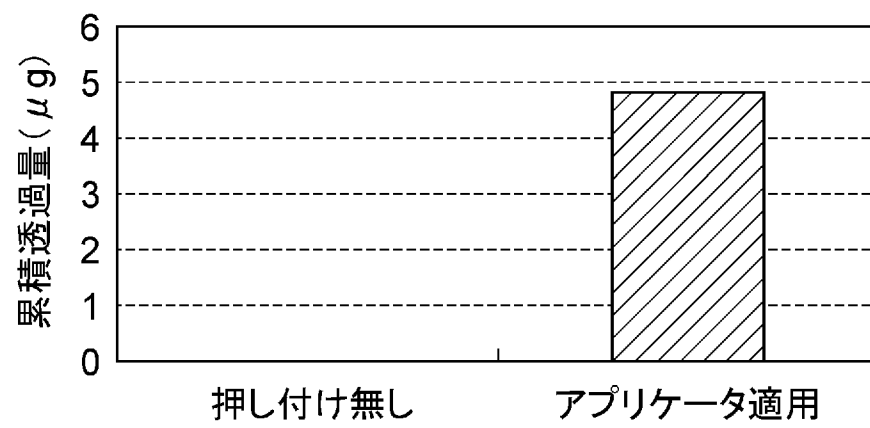


(b)

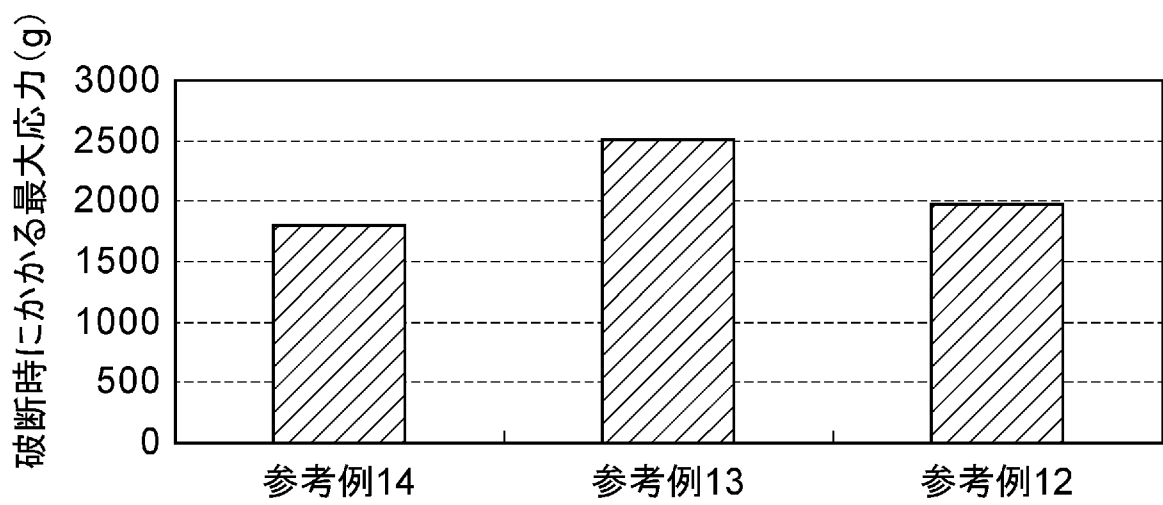
[図2]



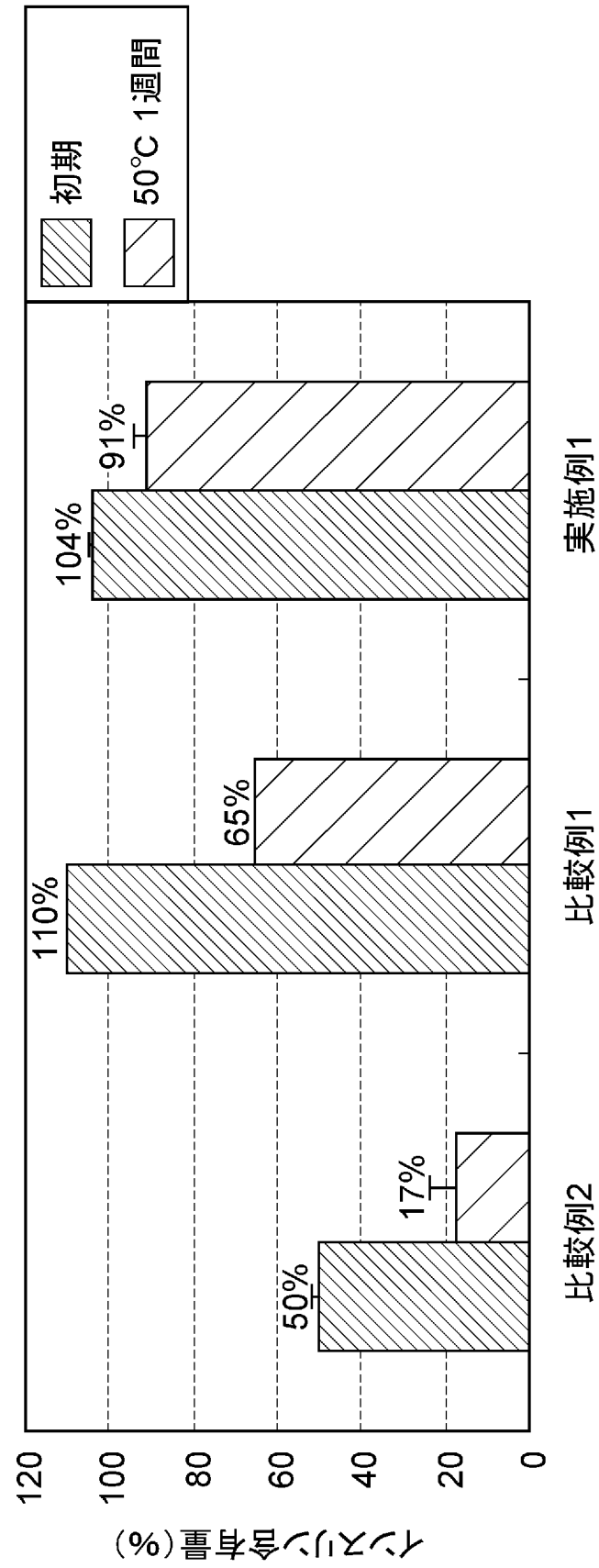
[図3]



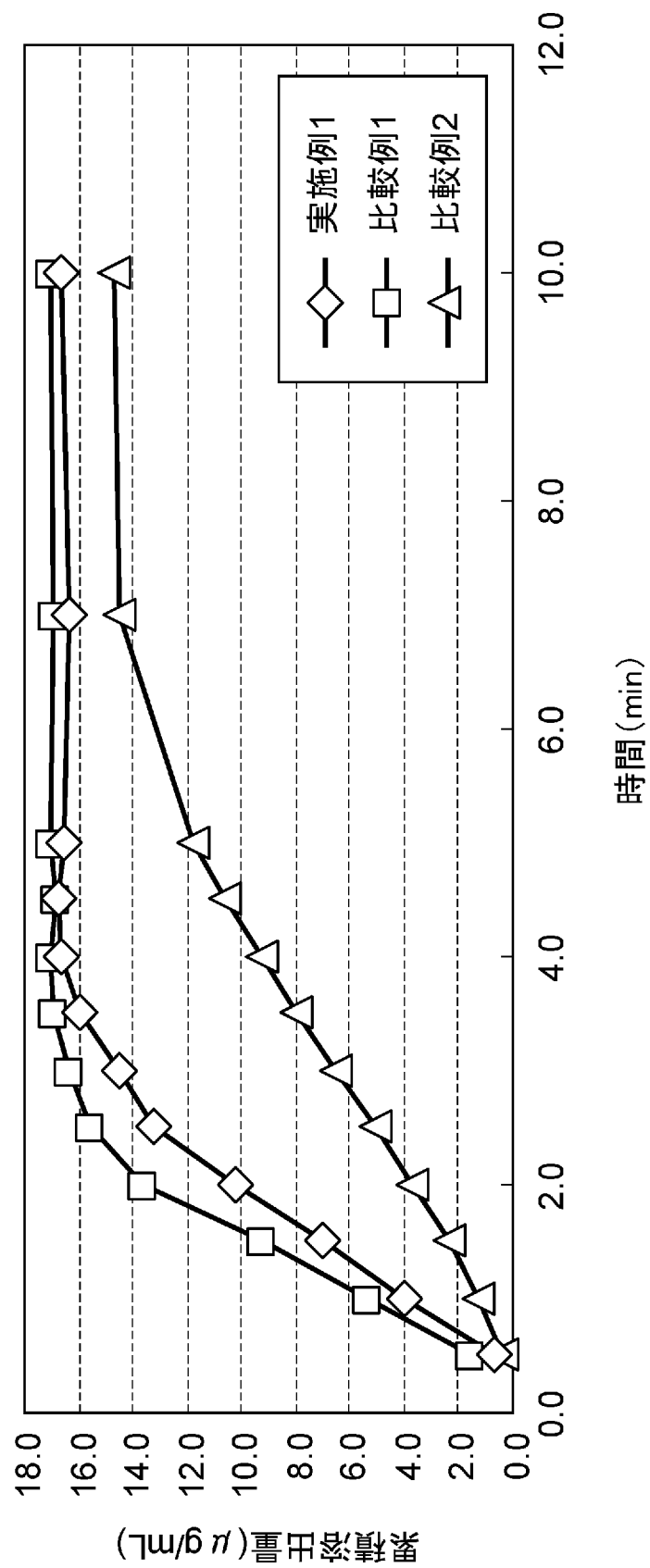
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/055614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/00(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, 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)

A61K9/00, A61K47/02, A61K47/12, A61K47/18, A61M37/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2013/82427 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO.), 06 June 2013 (06.06.2013), claims; examples 1 to 4, 7 to 13 & US 2014/0343499 A1 & EP 2785406 A1	1-3, 5 4
P, X	WO 2014/126105 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 21 August 2014 (21.08.2014), claims; examples (Family: none)	1-5
P, X	WO 2014/126104 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 21 August 2014 (21.08.2014), claims; examples (Family: none)	1-5

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 May 2015 (01.05.15)

Date of mailing of the international search report
19 May 2015 (19.05.15)

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

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K9/00(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i,
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（I P C））

Int.Cl. A61K9/00, A61K47/02, A61K47/12, A61K47/18, 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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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）

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2013/82427 A1 (3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY) 2013.06.06, Claims, Example1-4, 7-13 & US 2014/0343499 A1 & EP 2785406 A1	1-3, 5 4
P, X	WO 2014/126105 A1 (久光製薬株式会社) 2014.08.21, 請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-5
P, X	WO 2014/126104 A1 (久光製薬株式会社) 2014.08.21, 請求の範囲, 実施例 (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

0 1 . 0 5 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 5 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）

石井 裕美子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 4 0 2