(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
2017 年 10 月 19 日(19.10.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/179614 A1

(51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01) *A61K 47/24* (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/014963

(22) 国際出願日: 2017 年 4 月 12 日(12.04.2017)

(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 2016-081778 2016 年 4 月 15 日(15.04.2016) 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２６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).

(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, 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.

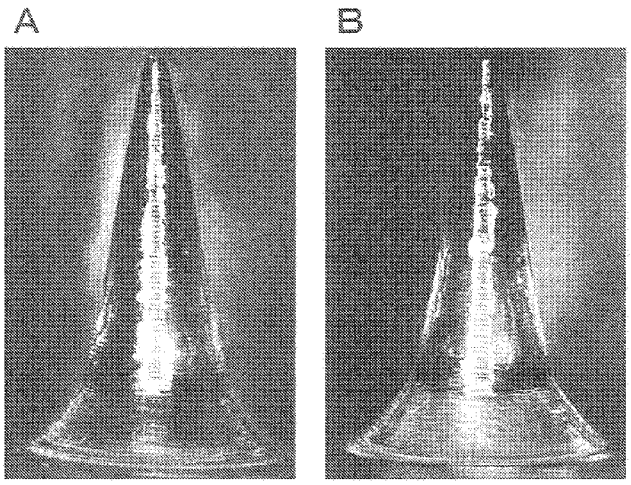
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, 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 ARRAY

(54) 発明の名称 : マイクロニードルアレイ

[図22]



(57) **Abstract**: The present invention addresses the problem of providing a microneedle array for which liposome aggregation can be suppressed when mixing a water-soluble polymer with liposomes and in which medicine can be localized at a tip of a needle portion during the production of the microneedle array. According to the present invention, the microneedle array includes a sheet portion, and a plurality of needle portions on an upper surface of the sheet portion, the needle portions including a water-soluble polymer, medicine, liposome, and salt. The liposome has a zeta potential of -10 mV or less, the zeta potential being the zeta potential of a liquid in which the liposome is diluted to 0.1 mg/mL with 10 mmol/L of an aqueous phosphoric acid solution having a pH of 7. The salt content of the portion of each needle portion that contains the liposome is 2.5 mmol/g or less.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2017/179614 A1

本発明の課題は、マイクロニードルアレイの製造において水溶性高分子とリポソームとを混合する際におけるリポソームの凝集を抑制することができ、かつ薬物を針部の先端に局在させることができるマイクロニードルアレイを提供することである。本発明によれば、シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、針部が、水溶性高分子、薬物、リポソーム、及び塩を含み、上記リポソームのゼータ電位が－１０ｍＶ以下であり、上記ゼータ電位は、上記リポソームをｐＨ７のリン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌで０．１ｍｇ／ｍＬに希釈した液のゼータ電位であり、針部のうちリポソームを含有する部分の塩の含有量が２．５ｍｍｏｌ／ｇ以下である、マイクロニードルアレイが提供される。

明　細　書

発明の名称 ： マイクロニードルアレイ

技術分野

[0001] 本発明は、リポソームを含有するマイクロニードルアレイに関する。

背景技術

[0002] 近年、生体溶解性物質からなる基材に薬物が含有されている溶解型マイクロニードルアレイが開発されている。マイクロニードルアレイは針が細く、短いため、神経への刺激が少ないという特性を有し、「痛くない注射」とも称される。例えば、特許文献１には、患者への薬物の制御された送達を行うためのシステムとして溶解型マイクロニードルアレイが記載されている。特許文献２には、基板と複数の針を含むマイクロニードルアレイが記載されている。特許文献２のマイクロニードルアレイは、異なる高分子を含む複数の層を含み、そのうちの一層は針の部分に含まれている。

[0003] 一方、注射剤の分野では、人工微粒子を用いた薬物送達システム（ＤＤＳ）を利用する研究開発が進められている。人工微粒子に薬物を保持させることで、体内での薬物動態制御及び毒性低減が実現できる。中でも、脂質二重膜で形成された人工微粒子であるリポソームは、用いるリン脂質が生体成分であるために安全性が高く、大きさや脂質組成を容易に調節でき、水溶性薬物、脂溶性薬物及び高分子等の様々な物質の封入が可能である。このため、リポソームはＤＤＳ医薬品の担体として特に注目を集めている。

[0004] 非特許文献１には、オボアルブミンを封入したカチオンリポソームを含むマイクロニードルアレイが開示されている。特許文献３には、(a)基部、(b)基部に固定され、そこから皮膚に入り込むのに十分な長さで突出している複数の可溶性マイクロニードル、ここで、マイクロニードルは皮膚内で崩壊及び分散することができる材料で作られ、(c)皮膚内へマイクロニードルにより送達するための、マイクロニードルにより運ばれる化粧剤、を含み、(d)可溶性マイクロニードルは可溶性外部シェルとして構成され、シェルは１つ以上

の化粧剤を封入している、ヒトの皮膚内に化粧剤を適用するためのアプリケーターが記載されている。特許文献３には、化粧剤が、疎水性材料、疎水的に改質された材料、及びリポソームからなる群から選択される材料から実質的に形成される可溶性外部シェルでもよいことが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：米国特許公開公報ＵＳ２００４／００８７８９３Ａ１

特許文献2：米国特許公開公報ＵＳ２００８／０２６９６８５Ａ１

特許文献3：特表２０１５－５２１９１０号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Lei Guo et al., International Journal of Pharmaceutics 447 (2013) 22-30

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 非特許文献１には、カチオンリポソームを含有するマイクロニードルアレイが記載されているが、カチオンリポソームは毒性の観点から好ましくない。特許文献３には、リポソームを含むマイクロニードルが記載されているが、リポソームの物性についての検討はなされていない。

[0008] リポソームを含有するマイクロニードルアレイを製造する際に、水溶性高分子とリポソームとを混合するとリポソームが凝集する場合がある。リポソームの凝集が生じると、水溶性高分子とリポソームとを含む液を滅菌ろ過することが困難になり、マイクロニードルアレイの無菌化が困難になる。また、薬物を含む液を用いてマイクロニードルアレイを製造する際には、薬物を針部の先端部に局在させておくことが望ましい。

[0009] 本発明は、マイクロニードルアレイの製造において水溶性高分子とリポソームとを混合する際におけるリポソームの凝集を抑制することができ、かつ薬物を針部の先端に局在させることができるマイクロニードルアレイを提供

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

[0010] 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、リポソームを含有するマイクロニードルアレイの製造において、 ゼータ電位が－１０ｍＶ以下であるリポソームを使用し、かつリポソームを含有する針部の先端部における塩の含有量を２．５ｍｍｏｌ／ｇ以下とすることによって、あるいはリポソームを構成するアニオン性化合物として特定の化合物を使用することによって、上記課題を解決したマイクロニードルアレイを提供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。

[0011] 即ち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

［１］ シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、

針部が、水溶性高分子、薬物、リポソーム、及び塩を含み、

上記リポソームのゼータ電位が－１０ｍＶ以下であり、上記ゼータ電位は、上記リポソームをｐＨ７のリン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌで０．１ｍｇ／ｍＬに希釈した液のゼータ電位であり、

針部のうちリポソームを含有する部分の塩の含有量が２．５ｍｍｏｌ／ｇ以下である、マイクロニードルアレイ。

［２］ リポソームがアニオン性化合物を含み、上記アニオン性化合物が、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、ポリオキシエチレン鎖を含有する脂質、界面活性剤及びサポニンからなる群から選ばれる少なくとも１つである、［１］に記載のマイクロニードルアレイ。

［３］ 水溶性高分子が、電気的に中性である、［１］又は［２］に記載のマイクロニードルアレイ。

［４］ 水溶性高分子がポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、セルロース誘導体、及びポリビニルアルコールからなる群から選ばれる少なくとも１つであ

る、［１］から［３］の何れか一に記載のマイクロニードルアレイ。

［５］　水溶性高分子がヒドロキシエチルスターチであり、リポソームがホスファチジルコリン及びジステアロイルホスファチジルグリセロールを含む、［１］から［４］の何れか一に記載のマイクロニードルアレイ。

［６］　シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、

針部が、水溶性高分子、薬物、リポソーム、及び塩を含み、

リポソームがアニオン性化合物を含むリポソームであり、

上記アニオン性化合物が、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、ポリオキシエチレン鎖を含有する脂質、界面活性剤及びサポニンからなる群から選ばれる少なくとも１つである、マイクロニードルアレイ。

［７］　水溶性高分子が、電気的に中性である、［６］に記載のマイクロニードルアレイ。

［８］　水溶性高分子がポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、セルロース誘導体、及びポリビニルアルコールからなる群から選ばれる少なくとも１つである、［６］又は［７］に記載のマイクロニードルアレイ。

［９］　水溶性高分子がヒドロキシエチルスターチであり、リポソームがジステアロイルホスファチジルグリセロールを含む、［６］から［８］の何れか一に記載のマイクロニードルアレイ。

［１０］　薬物が、ホルモン又はワクチンである、［１］から［９］の何れか一に記載のマイクロニードルアレイ。

［１１］　塩が、ナトリウムイオン、カリウムイオン、アンモニウムイオン、リチウムイオン、及び銀イオンからなる群より選ばれる少なくとも１つである、［１］から［１０］の何れか一に記載のマイクロニードルアレイ。

発明の効果

[0012]　本発明のマイクロニードルアレイによれば、マイクロニードルアレイの製

造において水溶性高分子とリポソームとを混合する際におけるリポソームの凝集を抑制することができる。また本発明のマイクロニードルアレイによれば、薬物を針部の先端に局在させることができる。

図面の簡単な説明

[0013] [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、リポソーム及び塩を含む高分子溶解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。

[図22]図２２は、比較例と実施例のマイクロニードルアレイの外観を示す。

発明を実施するための形態

[0014] 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、「所定量の薬物を含む」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。「所定の量の薬物を含まない」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。以下、「所定量の薬物を含む」を「薬物を含む」と、「所定量の薬物を含まない」を「薬物を含まない」と称する。

[0015] 本発明によれば、マイクロニードルアレイの製造において、ゼータ電位が－１０ｍＶ以下であるリポソームを使用し、かつ針部のうちリポソームを含有する部分の塩の含有量を２．５ｍｍｏｌ／ｇ以下とすることによって、あるいはリポソームを構成するアニオン性化合物として特定の脂質を使用することによって、水溶性高分子とリポソームとの混合の際にリポソームが凝集することを抑制し、これにより水溶性高分子とリポソームとを含む液を滅菌ろ過することが可能になった。また、上記した本発明の構成により、薬物を針部の先端に充填することも可能になった。上記した本発明の効果は、従来からは全く予想できない効果である。また、リポソームの中でも、表面が負電荷であるアニオンリポソームは、体内での薬物動態制御や、毒性低減の観点からも好ましい。

[0016] [マイクロニードルアレイの特徴]

本発明においては、リポソームをリン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌ（ｐＨ７）で０．１ｍｇ／ｍＬに希釈した液のゼータ電位は－１０ｍＶ以下であり、好ましくは－１２ｍＶ以下であり、より好ましくは－１５ｍＶ以下であり、さらに好ましくは－２０ｍＶ以下であり、特に好ましくは－３０ｍＶ以下で

ある。ゼータ電位はレーザードップラー法（大塚電子株式会社製ELS-Zなど）で測定することができる。ゼータ電位の下限値は特に限定されないが、一般的には、－１００ｍＶ程度である。

[0017] 本発明のマイクロニードルアレイにおいては、針部のうちリポソームを含有する部分の塩の含有量が２．５ｍｍｏｌ／ｇ以下であり、好ましくは２．０ｍｍｏｌ／ｇ以下であり、より好ましくは１．２ｍｍｏｌ／ｇ以下であり、さらに好ましくは０．８ｍｍｏｌ／ｇ以下であり、特に好ましくは０．６ｍｍｏｌ／ｇ以下である。塩の含有量の下限は特に限定されず、０ｍｍｏｌ／ｇでもよいが、一般的には０．０１ｍｍｏｌ／ｇ以上である。

[0018] 塩の具体例としては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、アンモニウムイオン、リチウムイオン、及び銀イオンからなる群より選ばれる少なくとも１つを含む塩を挙げることができる。複数の種類の塩が存在する場合には、合計の塩の含有量が上記範囲内にある。

[0019] 針部のうちリポソームを含有する部分の塩の含有量は、以下の通り測定することができる。

１．針部の先端部をカッターなどで切り取り、回収する。

２．上記１．で回収した針を注射用水に溶解させる。

３．上記２．で溶解した液をイオンクロマト（DIONEX製DX-320など）で測定する。

[0020] ［リポソーム］

リポソームとは、脂質を用いた脂質二重膜で形成される閉鎖小胞体であり、その閉鎖小胞の空間内に水相（内水相）を有する。内水相には、水等が含まれる。リポソームは通常、閉鎖小胞外の水溶液（外水相）に分散した状態で存在する。リポソームはシングルラメラ（単層ラメラ又はユニラメラとも呼ばれ、二重層膜が一重の構造である。）であっても、多層ラメラ（マルチラメラとも呼ばれ、タマネギ状の形状の多数の二重層膜の構造である。個々の層は水様の層で仕切られている。）であってもよいが、本発明では、医薬用途での安全性及び安定性の観点から、シングルラメラのリポソームである

ことが好ましい。

[0021] リポソームは、その形態は特に限定されない。リポソームは、薬物を内包していてもよい。「内包」とは、リポソームに対して薬物が内水相及び膜自体に含まれる形態をとることを意味する。例えば、膜で形成された閉鎖空間内に薬物を封入する形態、膜自体に内包する形態等が挙げられ、これらの組合せでもよい。

[0022] リポソームの平均粒子径は、１０ｎｍ～１５０ｎｍが好ましく、２０ｎｍ～１１０ｎｍがより好ましく、３０ｎｍ～９０ｎｍがさらに好ましい。

リポソームは球状又はそれに近い形態をとることが好ましい。

リポソームの平均粒子径は、動的光散乱法（大塚電子株式会社製ELS-Z2など）で測定することができる。

[0023] リポソームの脂質二重膜を構成する成分は、脂質およびアニオン性化合物から選ばれる。脂質として、水溶性有機溶媒及びエステル系有機溶媒の混合溶媒に溶解するものを任意に使用することができる。脂質としては、例えば、リン脂質、リン脂質以外の脂質、コレステロール類、リゾリン脂質及びそれらの誘導体等が挙げられる。これらの成分は、単一種又は複数種の成分から構成されてよい。

[0024] リン脂質としては、例えば、ホスファチジルコリン（レシチン）、ホスファジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、カルジオリピン等の天然もしくは合成のリン脂質、又はこれらに水素添加したもの（例えば、水素添加大豆ホスファチジルコリン（ＨＳＰＣ））等が挙げられる。これらのなかでも、水素添加大豆ホスファチジルコリン等の水素添加されたリン脂質又はスフィンゴミエリンが好ましく、水素添加大豆ホスファチジルコリンがより好ましい。なお、本発明において、「リン脂質」とはリン脂質に修飾を加えたリン脂質誘導体も包含する。

[0025] リン脂質以外の脂質としては、リン酸を含まない脂質が挙げられ、例えば、リン酸部分をその分子内に有しないグリセロ脂質、リン酸部分をその分子

内に有しないスフィンゴ脂質等が挙げられる。なお、本発明において、「リン脂質以外の脂質」とはリン脂質以外の脂質に修飾を加えたリン脂質以外の脂質の誘導体も包含する。

[0026] 本発明では、リポソームの構成成分として、アニオン性化合物を一定量以上含むことが好ましい。負電荷の帯電強度は、リポソームの構成成分におけるアニオン性化合物が占める割合に依存すると推測されるため、リポソームにおいては、アニオン性化合物含量が高いものであることが好ましい。アニオン性化合物含量としては、具体的には、リポソーム脂質二重膜を構成する化合物全量のｍｏｌ数に対して、好ましくは２ｍｏｌ％以上、より好ましくは３ｍｏｌ％以上、特に好ましくは５ｍｏｌ％以上である。アニオン性化合物含量の上限としては特に限定されないが、一般的には５０ｍｏｌ％程度である。

[0027] 負電荷の帯電強度は、アニオン性化合物の種類にも依存することがある。アニオン性化合物としては、電荷に帯電している化合物であれば限定されないが、例えば、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、ポリオキシエチレン鎖を含有する脂質、界面活性剤及びサポニンを用いることができる。

[0028] コレステロール類としては、シクロペンタヒドロフェナントレンを基本骨格とし、その一部あるいはすべての炭素が水素化されているコレステロール及びその誘導体を挙げることができる。例えば、コレステロールが挙げられる。平均粒子径を１００ｎｍ以下に微細化していくと脂質膜の曲率が高くなる。リポソームにおいて配列した膜のひずみも大きくなるため、水溶性薬物はさらに漏出しやすくなる。漏出性を抑制する手段として、脂質による膜のひずみを埋める（膜安定化効果）ために、コレステロール等を添加することが有効である。

[0029] リポソームにおいて、コレステロール類の添加は、リポソームの膜のすきまを埋めること等により、リポソームの膜の流動性を下げることが期待される。一般には、リポソームにおいて、コレステロール類の量は、脂質成分の

合計（総脂質）ｍｏｌ中、通常５０ｍｏｌ％程度までの量で含むことが望ましいとされている。

[0030] リポソームを構成する脂質の合計量に対するコレステロール類の含有率は１０ｍｏｌ％～３５ｍｏｌ％が好ましく、１５ｍｏｌ％～２５ｍｏｌ％がより好ましく、１７ｍｏｌ％～２１ｍｏｌ％がさらに好ましい。

[0031] （リポソームの製造方法）

リポソームの製造方法は特に限定されない。リポソームは、例えば、有機溶媒に溶解した脂質を乳化することによって製造することができる。

[0032] 乳化工程では、少なくとも１種の脂質が有機溶媒に溶解している油相と水相とを混合して脂質を含む水溶液を攪拌して乳化することができる。脂質が有機溶媒に溶解している油相及び水相を混合し撹拌し、乳化することで、油相及び水相がＯ／Ｗ型（水中油型： oil in water型）に乳化した乳化液が調製される。混合後、油相由来の有機溶媒の一部又は全部を蒸発工程によって除去することにより、リポソームが形成される。あるいは、油相中の有機溶媒の一部又は全部が撹拌・乳化の過程で蒸発して、リポソームが形成される。

[0033] 撹拌する方法としては、粒子微細化のために、超音波又は機械的せん断力が用いられる。また、粒子径の均一化のためには、一定の孔径のフィルターを通すエクストルーダー処理又はマイクロフルイザイザー処理を行うことができる。エクストルーダー等を用いれば、副次的に形成された多胞リポソームをばらして単胞リポソームにすることができる。空のリポソームを、エクストリュージョン処理せずに次の工程に用いることが、製造工程の簡略化の観点から好ましい。

[0034] 乳化工程は、特に限定されないが、好ましくは高せん断をかけ、有機溶媒を含む乳化工程で微粒子化する工程である。必要に応じて、乳化工程で用いた有機溶媒を蒸発させる（脱溶媒する）ことでリポソームを形成することができる。

[0035] リポソームを製造する際の乳化工程の液温は、適宜調整することが可能で

あるが、油相と水相との混合時の液温を使用する脂質の相転移温度以上とすることが好ましく、例えば、相転移温度が３５～４０℃の脂質を使用する場合、３５℃～７０℃とすることが好ましい。

[0036] 油相として用いられる有機溶媒としては、アルコール、エステル、クロロホルム、塩化メチレン、ヘキサン又はクロヘキサン等を使用することができるが特に限定されない。

[0037] 本発明で使用されるアルコールとしては、特に限定されないが、炭素数１～６のアルコールを用いることが好ましい。具体的には、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、２－ブタノール、３－メチル－１－ブタノールなどが挙げられる。本発明で使用されるアルコールとしては、極性の観点から、エタノールを用いることがより好ましい。

本発明で使用されるエステルとしては、特に限定されないが、酢酸エステルを用いることが好ましい。具体的には、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチルなどが挙げられる。本発明で使用されるエステルとしては、極性又は親油性の観点から、酢酸エチルを用いることがより好ましい。

[0038] （水相）

水相とは、外水相及び内水相を意味する。

外水相とは、リポソームを分散する水溶液を意味する。例えば注射剤の場合においては、バイアル瓶又はプレフィルドシリンジ包装されて保管されたリポソームの分散液のリポソームの外側を占める溶液が外水相となる。また、添付された分散用液又はその他溶解液により投与時に用時分散した液についても同様に、リポソームの分散液のリポソームの外側を占める溶液が外水相となる。

[0039] 内水相とは、リポソームの脂質二重膜を隔てた閉鎖小胞内の水相を意味する。

リポソームを製造する際に、リポソームを分散する水溶液（外水相）とし

ては、水（蒸留水、注射用水等）、生理食塩水、各種緩衝液又は糖類の水溶液及びこれらの混合物（水性溶媒）が好ましく用いられる。緩衝液としては、有機系、無機系に限定されることはないが、体液に近い水素イオン濃度付近に緩衝作用を有する緩衝液が好適に用いられ、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液及びグッドバッファー等があげられる。水相のｐＨは、例えば、５～９とすることができ、７～８であることが好ましい。リポソームを分散する水溶液（外水相）としては、リン酸緩衝液（例えば、ｐＨ＝７．４）を用いることが好ましい。リポソームの内水相は、リポソームを製造する際に、リポソームを分散する水溶液でもよいし、新たに添加される、水、生理食塩水、各種緩衝液又は糖類の水溶液及びこれらの混合物でもよい。外水相又は内水相として用いる水は、不純物（埃、化学物質等）を含まないことが好ましい。

[0040] 生理食塩水とは、人体と等張になるように調整された無機塩溶液を意味し、さらに緩衝機能を持っていてもよい。生理食塩水としては、塩化ナトリウムを０．９ｗ／ｖ％（weight/volume％）含有する食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（以下、ＰＢＳともいう）及びトリス緩衝生理食塩水等が挙げられる。

[0041] 乳化工程を経て調製されたリポソームを含む水溶液は、リポソームに含まれなかった成分の除去、又は濃度もしくは浸透圧の調整のために、遠心分離、限外ろ過、透析、ゲルろ過又は凍結乾燥等の方法で後処理をしてもよい。

[0042] （エクストリュージョン処理）

得られたリポソームは、透析法、ろ過法又はエクストリュージョン処理等を用いて粒径を均一にすることができる。

エクストリュージョン処理とは、細孔を有するフィルターにリポソームを通過させることで、物理的なせん断力を施し、微粒化する工程を意味する。リポソームを通過させる際、リポソーム分散液及びフィルターを、リポソームを構成する膜の相転移温度以上の温度に保温することで、速やかに微粒化することができる。

[0043] リポソームは、無菌ろ過を行うことが好ましい。ろ過の方法としては、中

空糸膜、逆浸透膜又はメンブレンフィルター等を用いて、リポソームを含む水溶液から不要な物を除去することができる。滅菌できる孔径をもつフィルター（好ましくは０．２μｍのろ過滅菌フィルター）によってろ過することが好ましい。

[0044] [マイクロニードルアレイの構成]

本発明のマイクロニードルアレイは、シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有している。

[0045] 本発明において複数とは、１つ以上のことを意味する。

本発明の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。

[0046] 本発明の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。

[0047] 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、０．００５～１０００ｍｍ^{2}であることが好ましく、０．０５～５００ｍｍ^{2}であることがより好ましく、０．１～４００ｍｍ^{2}であることがさらに好ましい。

[0048] シート部の厚さは、錐台部又は針部と接している面と、反対側の面の間の距離で表す。シート部の厚さとしては、１μｍ以上２０００μｍ以下であることが好ましく、３μｍ以上１５００μｍ以下であることがより好ましく、５μｍ以上１０００μｍ以下であることがさらに好ましい。

シート部は、水溶性高分子を含む。シート部は、水溶性高分子から構成されていてもよいし、それ以外の添加物（例えば、二糖類など）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。

[0049] 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。

[0050] 上記の中でも、ヒドロキシエチルスターチ、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、プルラン、デキストラン、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、ポリビニルアルコールがさらに好ましく、デキストランが特に好ましい。

[0051] 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。

[0052] 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。

[0053] 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１～８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。

[0054] 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。

[0055] 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５０μｍ以上３０００μｍ以下であり、より好ましくは１００μｍ以上１５００μｍ以下であり、さらに好ましくは１００μｍ以上１０００μｍ以下である。針部の長さが５０μｍ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３０００μｍ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。

[0056] 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、５０μｍ以上２０００μｍ以下であることが好ましく、１００μｍ以上１５００μｍ以下であることがより好ましく、２００μｍ以上１０００μｍ以下であることがさらに好ましい。

[0057] 針部は、１つのマイクロニードルアレイにあたり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、０．１ｍｍ以上１０ｍｍ以下であることが好ましく、０．２ｍｍ以上５ｍｍ以下であることがより好ましく、０．３ｍｍ以上３ｍｍ以下であることがさらに好ましい。

[0058] 針部は、水溶性高分子、薬物、リポソーム、及び塩を含む。

針部が皮膚中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。

[0059] 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。

[0060] 上記の中でも、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、セルロース誘導体、及びポリビニルアルコールからなる群から選ばれる少なくとも１つが好ましく、ヒドロキシエチルスターチが特に好ましい。さらに、薬物との混合時に凝集しにくくするため、電気的に中性である水溶性高分子が好ましい。電気的に中性である水溶性高分子とは、電荷を持たない水溶性高分子であり、より具体的には、荷電を有する基を有さない水溶性高分子である。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、異なっていてもよい。

[0061] 針部には、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。

[0062] 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）又はその誘導体、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は限定されないが、タンパク質の場合には分子量５００以上のものが好ましい。

[0063] ペプチド又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。

[0064] 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、帯状疱疹抗原、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。

[0065] 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（登録商標）、ＡＳ０３（Adjuvant System 03）などのエマルジョン、並びに、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、タンパク質及び糖鎖等があげられる。

[0066] 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い。ペプチドホルモンとしては成長ホルモンまたはインスリンが特に好ましく、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。

[0067] 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１～６０質量％であり、より好ましくは１～５０質量％であり、特に好ましくは１～４５質量％である。

[0068] 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。

[0069] 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つの錘台部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）。

[0070] 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。

[0071] 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。

[0072] 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。

[0073] 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。

[0074] 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。

[0075] 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。

[0076] 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。

[0077] 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。

[0078] 本発明の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、１ｃｍ^{2}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／ｃｍ^{2}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／ｃｍ^{2}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／ｃｍ^{2}であり、さらに好ましくは２５～１０００本／ｃｍ^{2}であり、特に好ましくは２５～４００本／ｃｍ^{2}である。

[0079] 本発明の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。

[0080] ［マイクロニードルアレイの製造方法］

本発明のマイクロニードルアレイは、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製造することができる。

[0081] （モールドの作製）

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。

[0082] １番目の方法は、Ｓｉ基板上にフォトレ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の表面に四角錘などの形状部１２のアレイを形成する方法がある。

[0083] 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ーン樹脂を流し込み、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媒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媒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電鋳により反転品を作製する方法である。

[0084] 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。

[0085] 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、水溶性高分子溶解液を針状凹部１５に充填しやすくなる。

[0086] 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。

[0087] 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１５Ｃ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１５Ｃ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１５Ｃ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１５Ｃ、及び気体透過シート１９を介して大気と連通する。

[0088] 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に充填される高分子溶解液は透過せず、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

。

[0089] 空気抜き孔１５Ｃの径Ｄ（直径）としては、１～５０μｍの範囲が好ましい。空気抜き孔１５Ｃの径Ｄが１μｍ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１５Ｃの径Ｄが５０μｍ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。

[0090] 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。

[0091] モールド１３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、弾性素材が好ましく、気体透過性の高い素材がさらに好ましい。気体透過性の代表である酸素透過性は、1×10^{-12}（ｍＬ／ｓ・m^2・Ｐａ）以上が好ましく、1×10^{-10}（ｍＬ／ｓ・m^2・Ｐａ）以上がさらに好ましい。なお、１ｍＬ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、シリコーン樹脂（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））を溶融、又は溶媒に溶解させたものなどを挙げることができる。これらの中でもシリコーンゴム系の素材は、繰り返し加圧による転写に耐久性があり、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。枠１４の材質としては、モールド１３の材質と同様の材質のものを用いることができる。

[0092] （水溶性高分子溶解液）

本発明においては、針部の少なくとも一部を形成するための、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液、及び、シート部を形成するための水溶性高分子溶解液、を準備することが好ましい。

水溶性高分子の種類は、本明細書上記した通りである。

水溶性高分子溶解液中の水溶性高分子の濃度は、使用する水溶性高分子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（温水）以外であっても揮発性を有するものであればよく、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）、アルコールなどを用いることができる。

[0093]（針部の形成）

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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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。

[0094] 図１３はノズルの先端部の概略斜視図を示している。図１２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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２を充填することが可能となる。開口部３４Ｂの大きさ（長さと幅）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、リポソーム及び塩を含む高分子溶解液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。

[0095] 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 Special Use Stainless)）、チタン等が挙げられる。

[0096] 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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む高分子溶解液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。

[0097] 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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２を吸引でき、針状凹部１５内への、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２の充填を促進させることができる。

[0098] 図１２Ｂに示す充填工程に次いで、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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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。

[0099] 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ので、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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２を掻き取ることができる。薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２をモールド１

３の針状凹部１５以外に残らないようにすることができる。

[0100] 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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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。

[0101] 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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２が充填される。

[0102] 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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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。

[0103] 図１４は、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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≧加圧力Ｐ１とすることにより、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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。

[0104] 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。

[0105] 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３４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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２の供給を停止するのが好ましい。

[0106] 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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解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。

[0107] 本発明においては、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解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。

[0108] （シート部の形成）

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１６Ｄを参照して説明する。モールド１３の針状凹部１５に、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、水溶性高分子溶解液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、水溶性高分子溶解液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、水溶性高分子溶解液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。

[0109] 第１の態様において、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２、及び水溶性高分子溶解液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。

[0110] 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１７Ａに示すように、モールド１３の針状凹部１５に、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液２２をノズル３４から充填する。次いで、図１６Ｂと同様に、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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、水溶性高分子溶解液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の上に形成された水溶性高分子溶解液２４を重ねる。これにより、水溶性高分子溶解液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、水溶性高分子溶解液２４に拡散するのを抑制することができる。次に、水溶性高分子溶解液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。

[0111] 第２の態様において、水溶性高分子溶解液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。

[0112] 水溶性高分子溶解液２４を乾燥させる方法として、高分子溶解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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液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。

[0113] （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。剥離の際に針状凸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、この方法では針状凸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。

[0114] 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

[0115] 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

[0116] 実施例における略号は以下を意味する。

ＰＣ：ホスファチジルコリン［実施例６以外の実施例、及び比較例７以外の比較例では、COATSOME（登録商標） NC-21E（日油株式会社）を使用し、実施例６及び比較例７では、COATSOME（登録商標） NC-20（日油株式会社）を使用した］

Ｃｈｏｌ：コレステロール

ＤＳＰＧ：ジステアロイルホスファチジルグリセロール

ＨＥＳ：ヒドロキシエチルスターチ

ＤＥＸ：デキストラン

ＣＳ：コンドロイチン硫酸ナトリウム

[0117] ＜水溶液高分子とリポソームとを含む液のろ過性の評価＞

（リン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌ（ｐＨ７）の作製）

リン酸二水素ナトリウム・二水和物（メルク株式会社）１５９ｍｇとリン酸水素二ナトリウム・二水和物（メルク株式会社）１７４ｍｇを注射用水２００ｍＬに溶解し、リン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌ（ｐＨ７）を作製した。

（リポソームの作製）

下記表１に示す脂質を表１に示す質量比で、クロロホルムに溶解し、薄膜化した。次いで、リン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌ（ｐＨ７）を添加し、水和

した。

[0118] 得られた混合物を超音波を照射して、粒子径１００ｎｍにサイジングした。得られた生成物を０．２２μｍのポリフッ化ビニリデン（polyvinylidene difluoride、PDVF）フィルターでろ過することによって、リポソームを作製した。

[0119] （ゼータ電位の測定）

上記で作製したリポソームをリン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌ（ｐＨ７）で０．１ｍｇ／ｍＬに希釈し、得られた液のゼータ電位を測定した。ゼータ電位の測定は、大塚電子株式会社製ELS-Z2で実施した。

[0120] （リポソームと水溶性高分子との混合及びろ過性の評価）

水溶性高分子（種類は表１に記載）と塩（種類は表１に記載）をリン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌ（ｐＨ７）に溶解した。続いて、上記で作製したリポソーム（種類は表１に記載）と水溶性高分子（種類は表１に記載）と塩（種類は表１に記載）とを、リポソーム濃度が１質量％、水溶性高分子濃度が４質量％、塩は表１に記載した量になるように混合した。得られた混合物を０．２２μｍのポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）フィルターでろ過した。上記のフィルターろ過前後でのリポソーム濃度比を、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）で定量した。結果の判定基準としては、フィルターを９０％以上通過した場合はＡ、粗大物あるものの９０％以上通過した場合はＢ、９０％未満の場合はＣとした。結果を表１に示す。

[0121] （塩の含有量）

塩の含有量は、無機塩の含有量を足し合わせて算出した。例えば、リン酸１０ｍｍｏｌ／Ｌ（ｐＨ７）はNa^+が１５ｍｍｏｌ／Ｌ、PO_4^{3-}が１０ｍｍｏｌ／Ｌとなるため、合計２５ｍｍｏｌ／Ｌとなる。１５０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌであれば、Ｎａ＋、Ｃｌ－とも１５０ｍｍｏｌ／Ｌずつとなるため、合計３００ｍｍｏｌ／Ｌとなる。マイクロニードルに成型することを鑑み、塩の含有量は混合液の固形分量に対する比率「塩／固形分」として算出した。混合液の固形分濃度はリポソームが１質量％、水溶性高分子が４質量％で

あるため、合計５質量％となる。混合液の密度は１．０ｇ／ｃｍ^{3}であるので、固形分濃度は５０ｇ／Ｌとなる。このため、たとえば表１の比較例１は塩：３２５ｍｍｏｌ／Ｌ、固形分量：５０ｇ／Ｌとなるため、塩／固形分＝３２５÷５０＝６．５ｍｏｌ／ｇとなる。算出結果を表１に示す。

[0122] [表1]

	リポソーム					水溶性高分子	塩(混合後)	塩/固形分 (mmol/g)	ろ過性の評価
	PC	脂質組成（質量比）			ゼータ電位				
		PC	Chol	DSPG					
比較例1	NC-21E	80	20	0	0mV	HES	10 mmol/L リン酸と 150 mmol/L NaCl	6.5	C
比較例2	NC-21E	80	20	0	0mV	HES	10 mmol/L リン酸のみ	0.5	C
比較例3	NC-21E	80	20	1	-7mV	HES	10 mmol/L リン酸のみ	0.5	C
実施例1	NC-21E	80	20	2	-12mV	HES	10 mmol/L リン酸のみ	0.5	A
実施例2	NC-21E	80	20	5	-30mV	HES	10 mmol/L リン酸のみ	0.5	A
実施例3	NC-21E	80	20	10	-60mV	HES	10 mmol/L リン酸のみ	0.5	A
比較例4	NC-21E	80	20	5	-30mV	HES	10 mmol/L リン酸と 150 mmol/L NaCl	6.5	C
比較例5	NC-21E	80	20	5	-30mV	HES	10 mmol/L リン酸と 150 mmol/L KCl	6.5	C
実施例4	NC-21E	80	20	5	-30mV	HES	10 mmol/L リン酸と 50mmol/L NaCl	2.5	A
比較例6	NC-21E	80	20	5	-30mV	HES	10 mmol/L リン酸と 100 mmol/L NaCl	4.5	C
実施例5	NC-21E	80	20	5	-30mV	DEX	10 mmol/L リン酸のみ	0.5	A
実施例6	NC-20	80	20	5	-30mV	HES	10 mmol/L リン酸のみ	0.5	A
比較例7	NC-20	80	20	5	-30mV	HES	10 mmol/L リン酸と 150 mmol/L KCl	6.5	B

[0123] ＜マイクロニードルアレイの製造及び評価＞

（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５００μｍの直径Ｄ１で、１５０μｍの高さＨ１の円錐台５０上に、３００μｍの直径Ｄ２で、５００μｍの高さＨ２の円錐５２が形成された針状構造の形状部１２を、１０００μｍのピッチＬ１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）を０．６ｍｍの厚みで膜を形成し、膜面から原版１１の円錐先端部５０μｍを突出させた状態で熱硬化させ、剥離した。これにより、約３０μｍ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、３０μｍ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。

[0124]（リポソーム）

表１に記載した各比較例及び各実施例と同様の組成のリポソームを調製した。

[0125]（薬物、リポソーム及び塩を含む高分子溶解液の調製）

表１に記載した各リポソーム、表１に記載した各水溶性高分子（ヒドロキシエチルスターチ（ＨＥＳ）（Fresenius Kabi社製)、ＤＥＸ又はＣＳ）及びエバンスブルー（色素：モデル薬物）をそれぞれ１：４：０．１の質量比で混合した水溶液を調製し、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液とした。得られた水溶液におけるリポソーム、ヒドロキシエチルスターチ及びエバンスブルーの濃度はそれぞれ、１質量％、４質量％及び０．１質量％である。

[0126]（シート部を形成する水溶性高分子溶解液の調製）

デキストランを４０質量％になるように水に溶解して、デキストランの４０質量％水溶液を調製した。

[0127]（薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液の充填及び乾燥）

円錐形状の凹部を持つモールドの孔パターン配列上に、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液を０．３ｍＬ滴下した後、耐圧容器の中に入れた。コンプレッサーから耐圧容器内に圧縮空気を注入し、耐圧容器内を０．３５ＭＰａの圧力で５分間保持した。このように圧力をかけることにより、気泡を除去し、型のニードル部の先端まで、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液を充填することが可能になる。充填後、モールドの針孔開口部パターン上に残った余分な薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液は回収し、２５℃で１時間乾燥した。

[0128]（シート部の形成及び乾燥）

薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液を充填及び乾燥したモールドの針孔開口部パターン上に、シート部を形成する水溶性高分子溶解液０．１ｇを滴下した後、耐圧容器の中に入れた。コンプレッサーから耐圧容器内に圧縮空気を注入し、耐圧容器内を０．３５ＭＰａの圧力で５分間保持した。このように圧力をかけることにより、気泡を除去し、型のニードル部に予め充填された、薬物、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液の層と密着させることが可能となり、針部とシート部で構成された二層型マイクロニードルアレイを形成することが可能になる。また、モールドは堤防を有していることから、加圧時に、シート部を形成する水溶性高分子溶解液がモールドからはみ出すことがない。モールドを耐圧容器から取りだし、オーブンに投入して、３５℃、１８時間の乾燥処理を行った。

[0129] （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、針部とシート部とで構成されるマイクロニードルアレイが形成された。

[0130] 上記の通り、表１に記載した各リポソーム、表１に記載した各水溶性高分子及びエバンスブルーを用いて作製した各マイクロニードルアレイについて、リポソームのゼータ電位は表１に記載した通りであり、また針部のうちリポソームを含有する部分の塩の含有量は、表１に記載した通りである。

[0131] （評価）

比較例７の処方で製造したマイクロニードルアレイの外観を図２２Ａに示し、実施例１の処方で製造したマイクロニードルアレイの外観を図２２Ｂに示す。

リポソームを含有する針部の先端部における塩の含有量が２．５ｍｍｏｌ／ｇより大きい比較例のマイクロニードルアレイ（図２２Ａ）においては、色素が針部の下部まで拡散していた。一方、リポソームを含有する針部の先端部における塩の含有量が２．５ｍｍｏｌ／ｇ以下である本発明のマイクロニードルアレイ（図２２Ｂ）においては、色素が針の先端に集中しており、針部の下部への拡散は認められなかった。上記により、本発明の構成により

、薬物（色素）を針部の先端に充填できることが示された。

[0132] 表１のろ過評価がＡ（９０％以上通過）及びＢ（粗大物あるものの９０％以上通過）について、各比較例及び各実施例の処方で製造したマイクロニードルアレイの外観についても、上記と同様に色素が錐台部１１３まで拡散しているかどうかについて評価した。

図２２Ａに示す比較例７と同様に色素が錐台部１１３まで拡散している場合の評価をＢとし、図２２Ｂに示す実施例１と同様に色素が針部１１２に集中しており、錐台部１１３への拡散は認められない場合の評価をＡとする。上記の評価の結果を表２に示す。

[0133] [表2]

	色素の針部先端への充填についての評価
実施例１	A
実施例２	A
実施例３	A
実施例４	A
実施例５	A
実施例６	A
比較例７	B

符号の説明

[0134] 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、リポソーム及び塩を含む水溶性高分子溶解液

２４　水溶性高分子溶解液

２９　支持体

３０　タンク

３２　配管

３４　ノズル

３４Ａ　リップ部

３４Ｂ　開口部

３６　液供給装置

Ｐ１　加圧力

Ｐ２　押付け力

Ｐ３　押付け力

４０　基材

５０　円錐台

５２　円錐

Ｄ１　直径

Ｄ２　直径

Ｌ１　ピッチ

Ｈ１　高さ

Ｈ２　高さ

請求の範囲

[請求項1] シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、
針部が、水溶性高分子、薬物、リポソーム、及び塩を含み、
前記リポソームのゼータ電位が－１０ｍＶ以下であり、前記ゼータ電位は、前記リポソームをｐＨ７のリン酸水溶液１０ｍｍｏｌ／Ｌで０．１ｍｇ／ｍＬに希釈した液のゼータ電位であり、
針部のうちリポソームを含有する部分の塩の含有量が２．５ｍｍｏｌ／ｇ以下である、マイクロニードルアレイ。

[請求項2] リポソームがアニオン性化合物を含み、前記アニオン性化合物が、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、ポリオキシエチレン鎖を含有する脂質、界面活性剤及びサポニンからなる群から選ばれる少なくとも１つである、請求項１に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項3] 水溶性高分子が、電気的に中性である、請求項１又は２に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項4] 水溶性高分子がポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、セルロース誘導体、及びポリビニルアルコールからなる群から選ばれる少なくとも１つである、請求項１から３の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項5] 水溶性高分子がヒドロキシエチルスターチであり、リポソームがホスファチジルコリン及びジステアロイルホスファチジルグリセロールを含む、請求項１から４の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項6] シート部、及び、シート部の上面に存在する複数の針部、を有するマイクロニードルアレイであって、
針部が、水溶性高分子、薬物、リポソーム、及び塩を含み、

リポソームがアニオン性化合物を含むリポソームであり、

前記アニオン性化合物が、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、ポリオキシエチレン鎖を含有する脂質、界面活性剤及びサポニンからなる群から選ばれる少なくとも１つである、マイクロニードルアレイ。

[請求項7] 水溶性高分子が、電気的に中性である、請求項６に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項8] 水溶性高分子がポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、デキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、セルロース誘導体、及びポリビニルアルコールからなる群から選ばれる少なくとも１つである、請求項６又は７に記載のマイクロニードルアレイ。

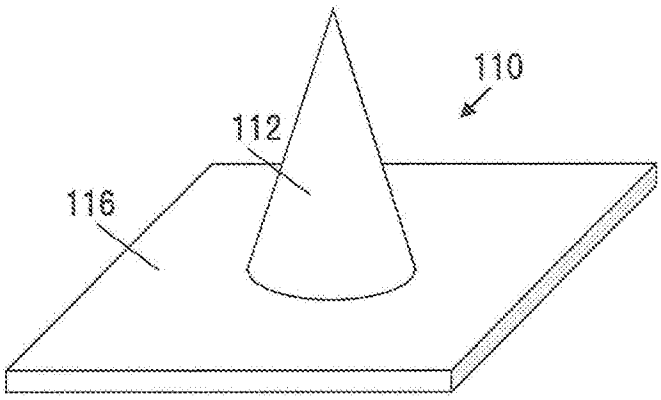
[請求項9] 水溶性高分子がヒドロキシエチルスターチであり、リポソームがジステアロイルホスファチジルグリセロールを含む、請求項６から８の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。

[請求項10] 薬物が、ホルモン又はワクチンである、請求項１から９の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。

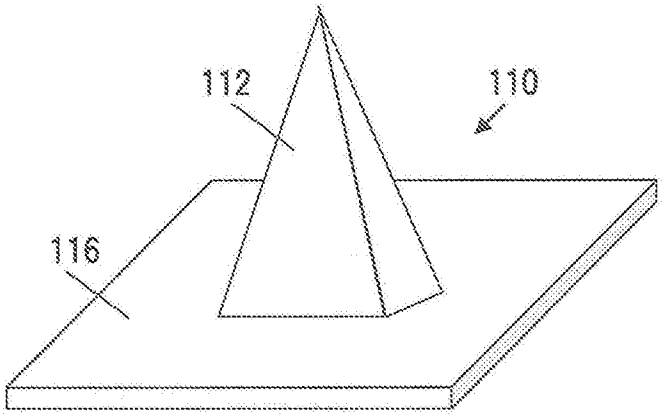
[請求項11] 塩が、ナトリウムイオン、カリウムイオン、アンモニウムイオン、リチウムイオン、及び銀イオンからなる群より選ばれる少なくとも１つを含む塩である、請求項１から１０の何れか一項に記載のマイクロニードルアレイ。

[図1]

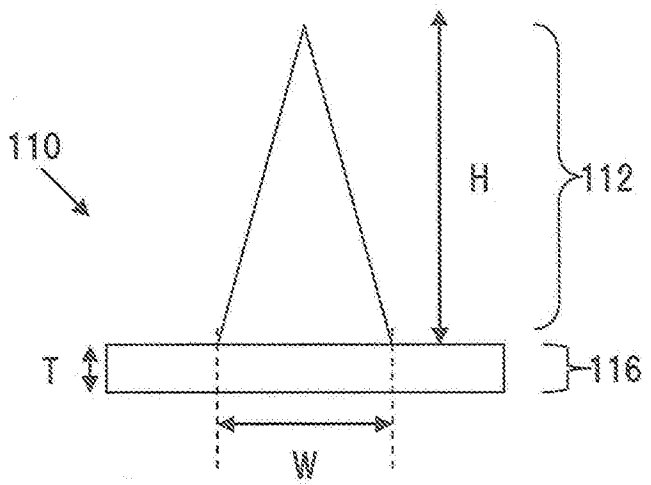
A



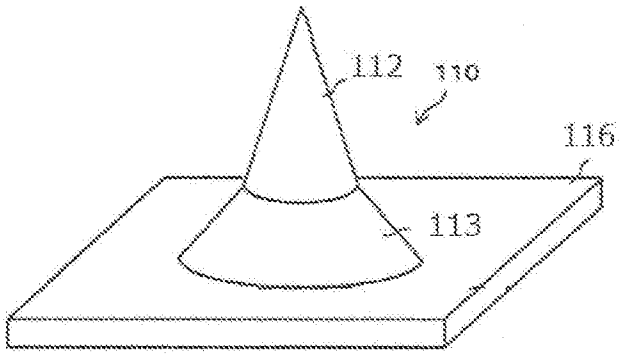
B



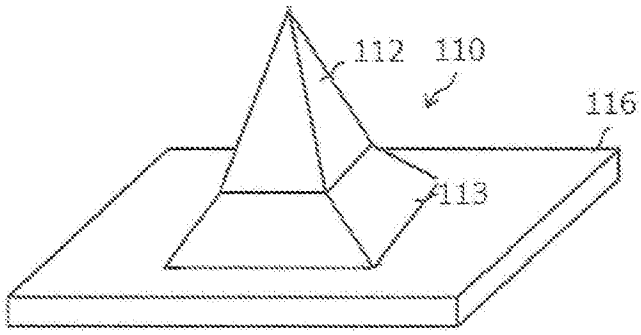
C



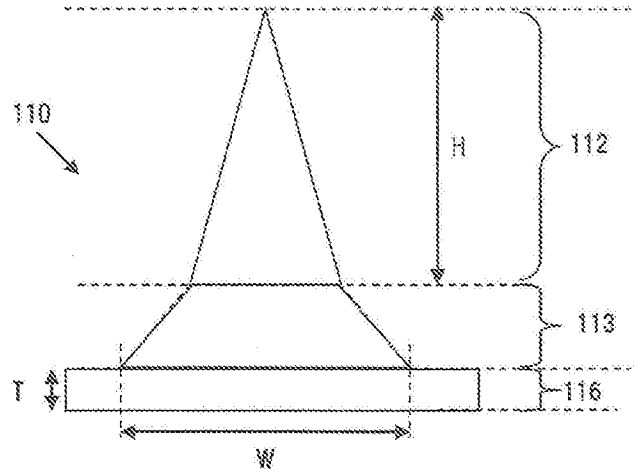
[図2]



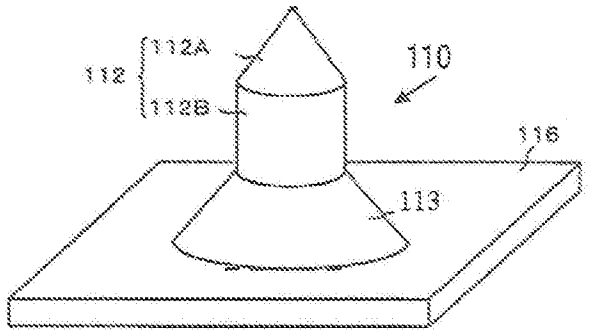
[図3]



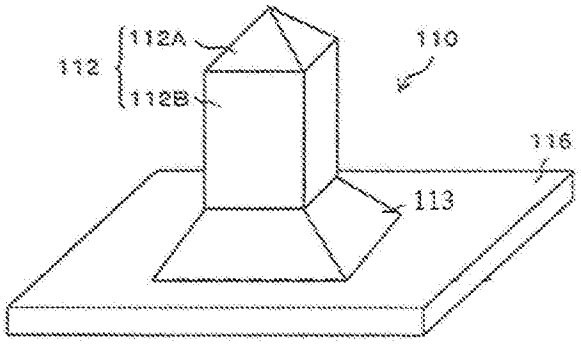
[図4]



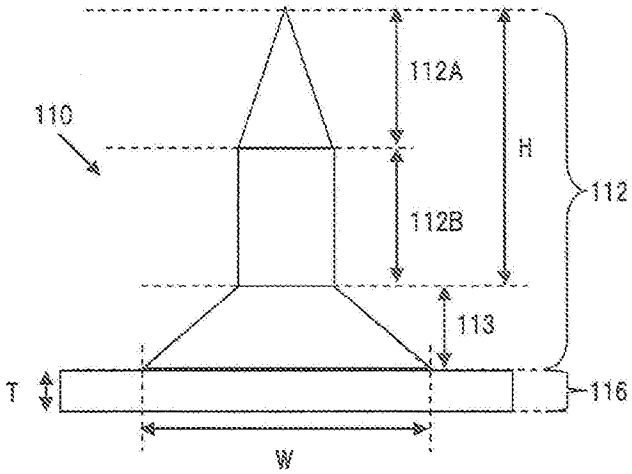
[図5]


112
112A
112B
110
116
113

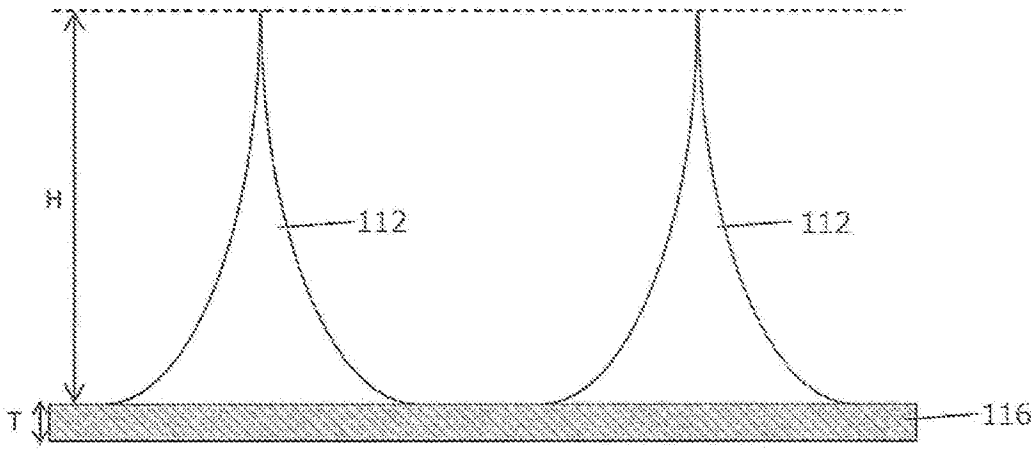
[図6]


112
112A
112B
110
116
113

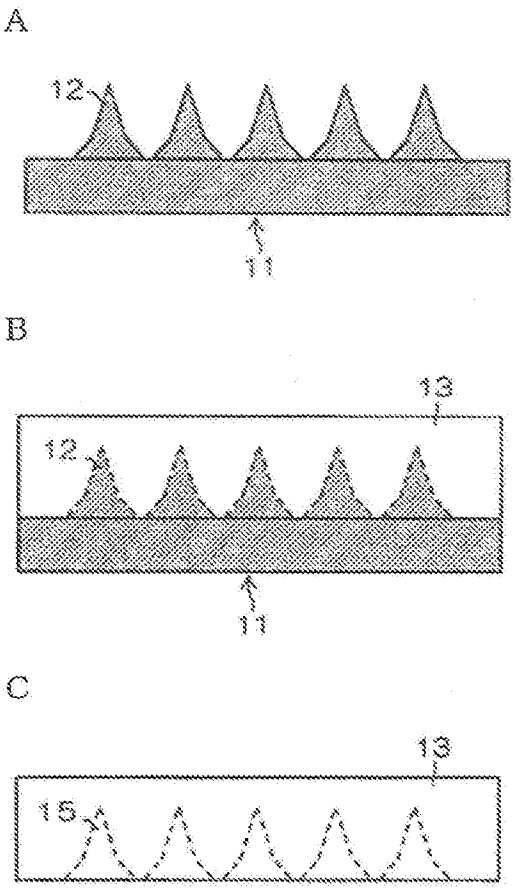
[図7]


110
112A
H
112
112B
113
T
116
W

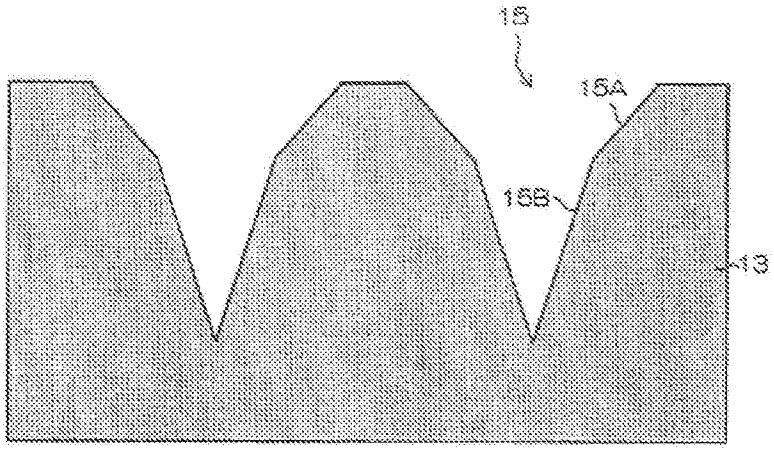
[図8]



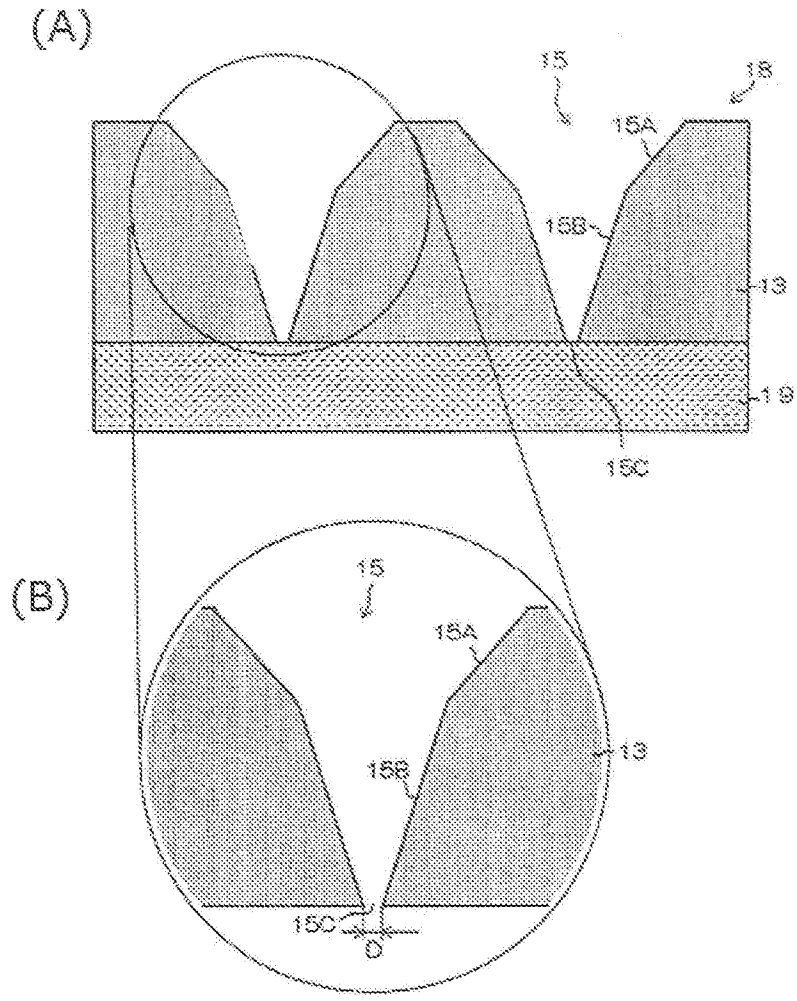
[図9]



[図10]

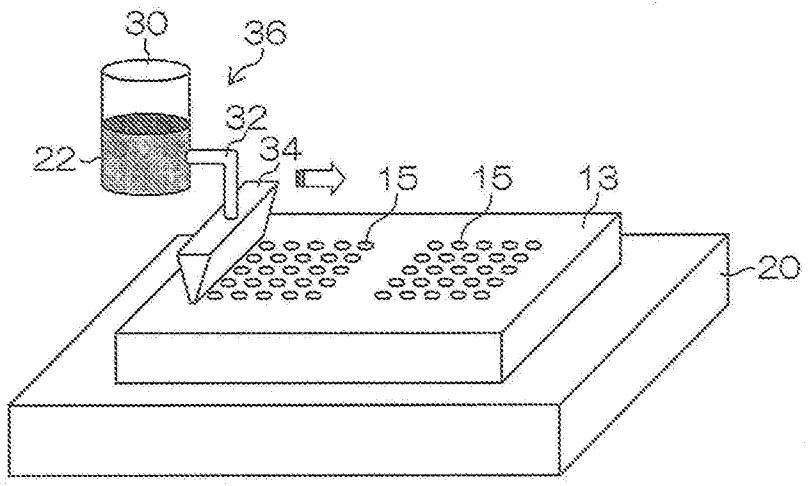


[図11]

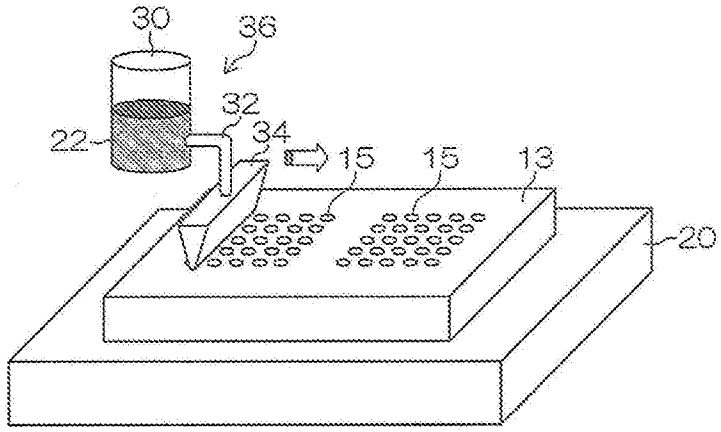


[図12]

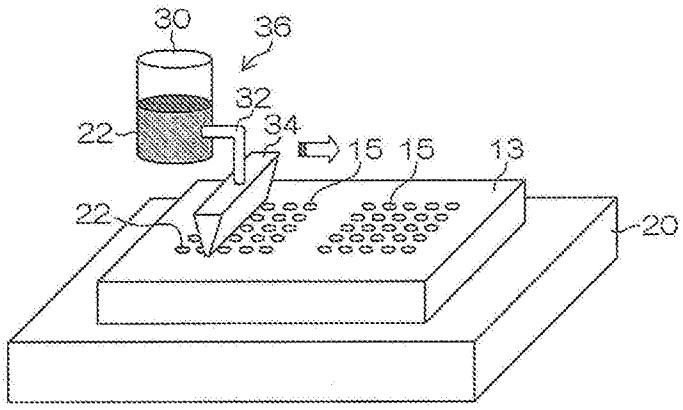
A


30
36
32
22
34
15
15
13
20

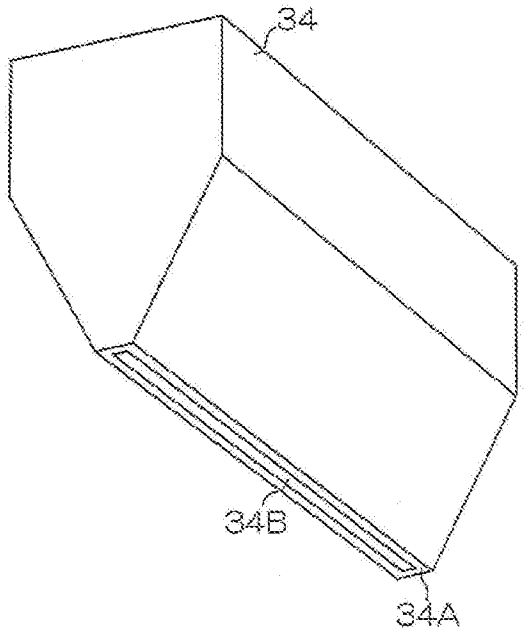
B


30
36
32
22
34
15
15
13
20

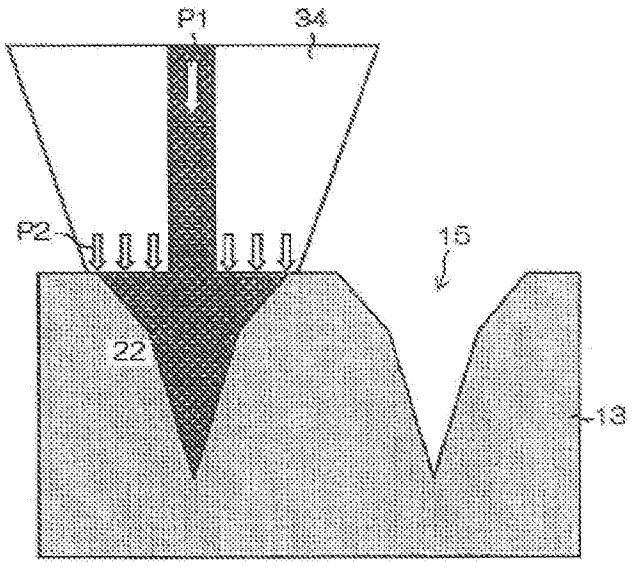
C


30
36
32
22
34
15
15
13
22
20

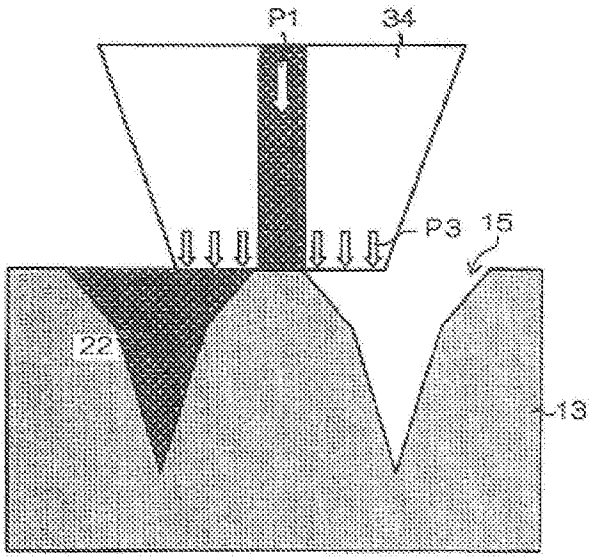
[図13]



[図14]

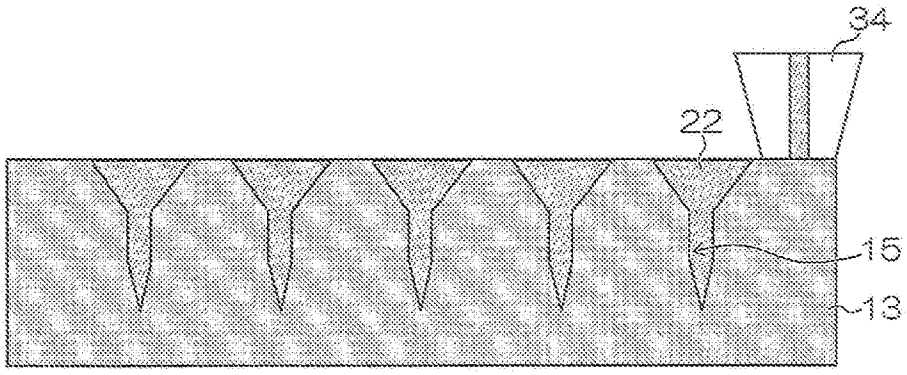


[図15]

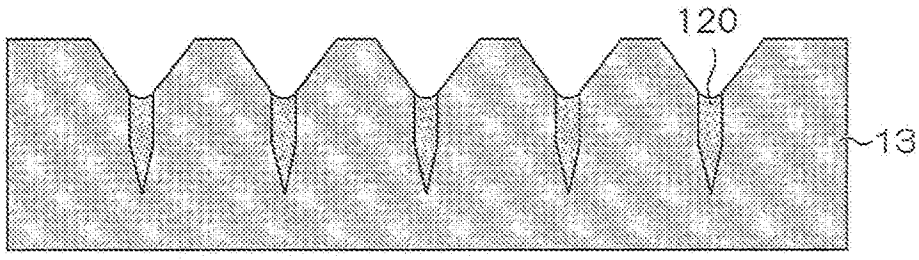


[図16]

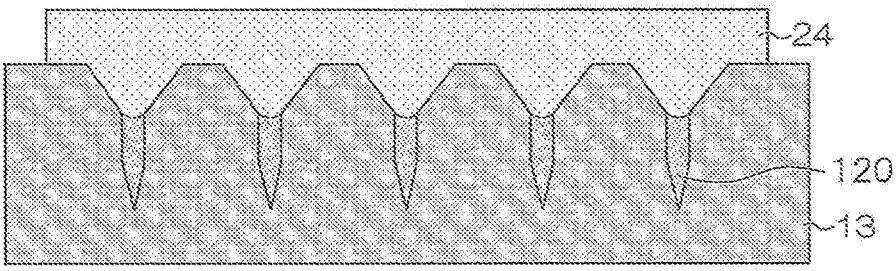
A



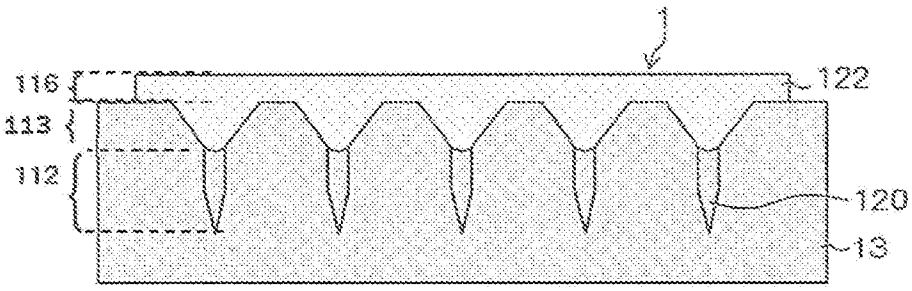
B



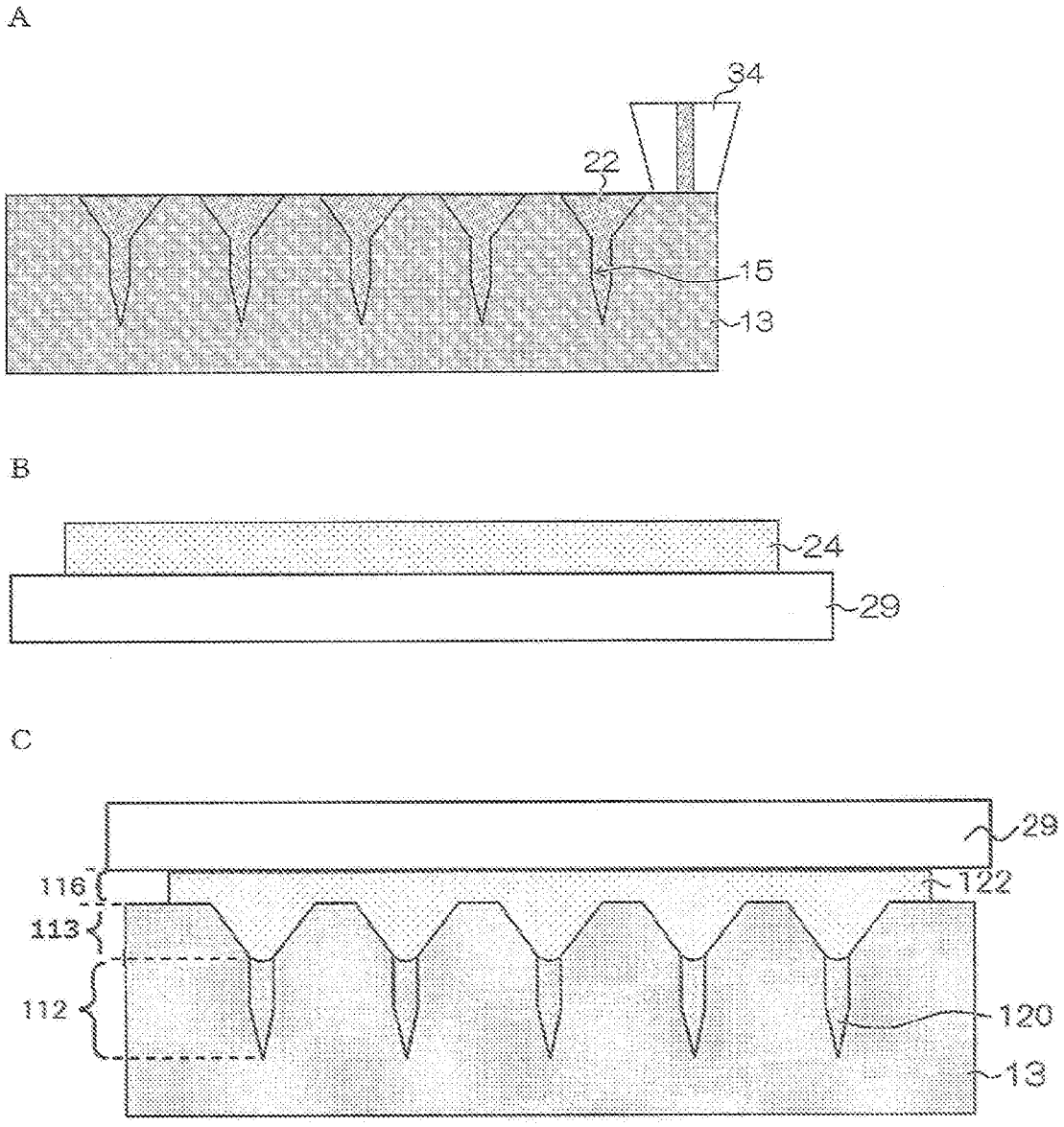
C



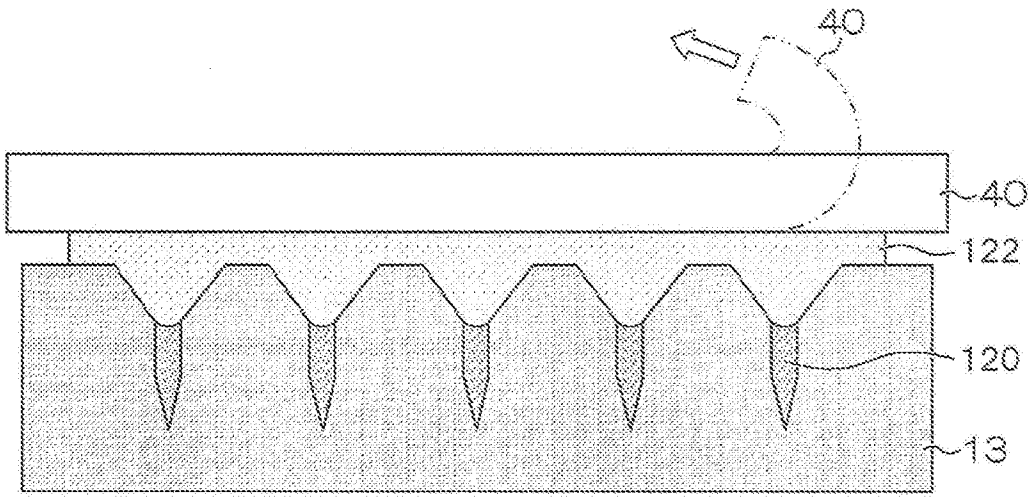
D



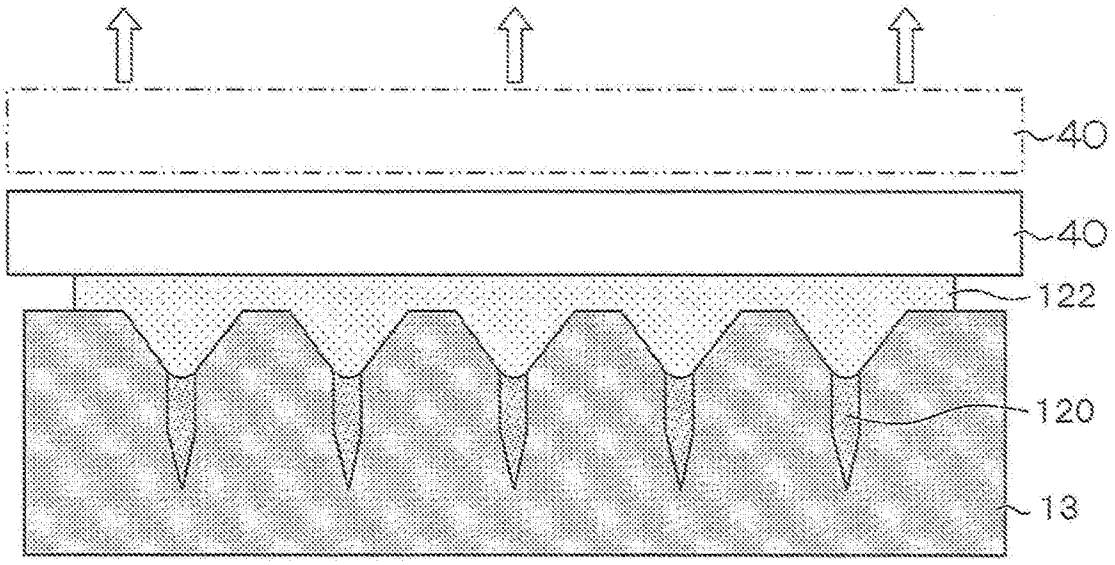
[図17]



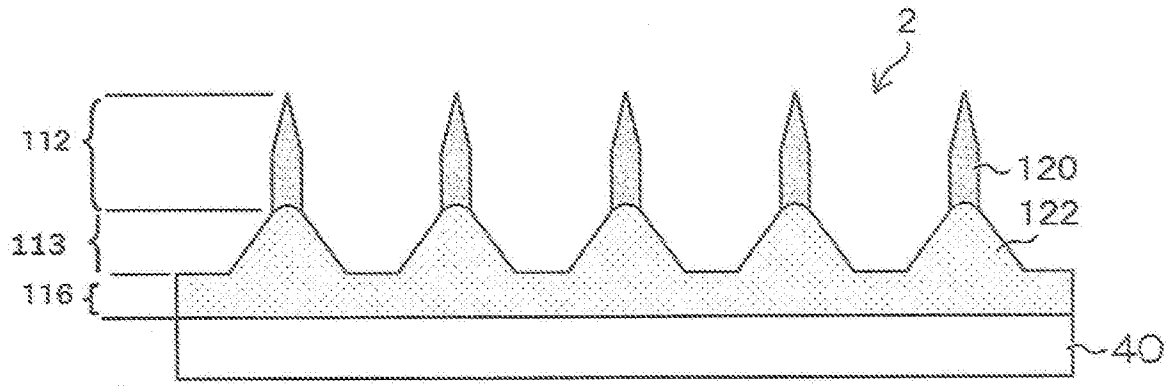
[図18]



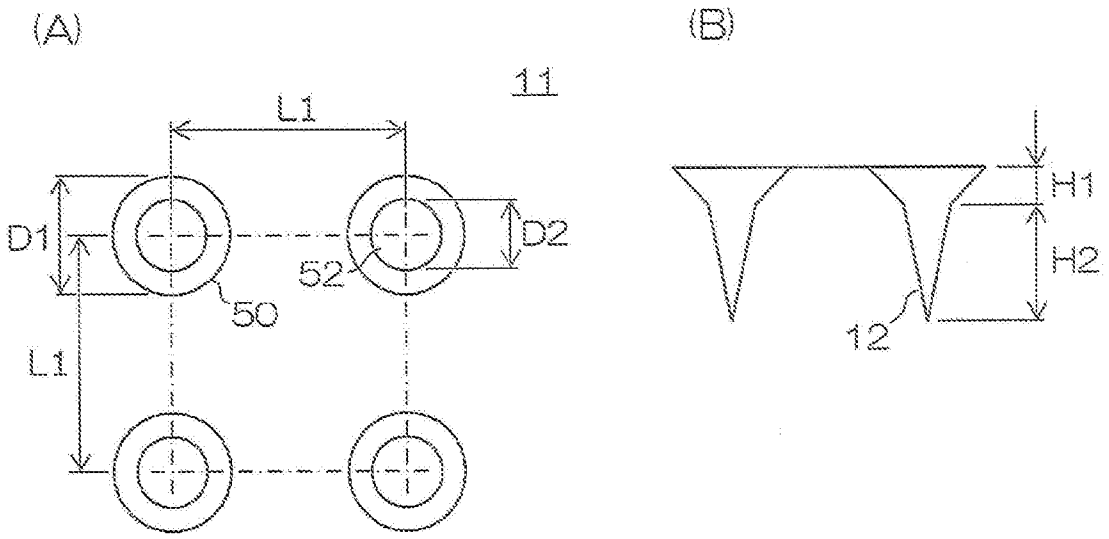
[図19]



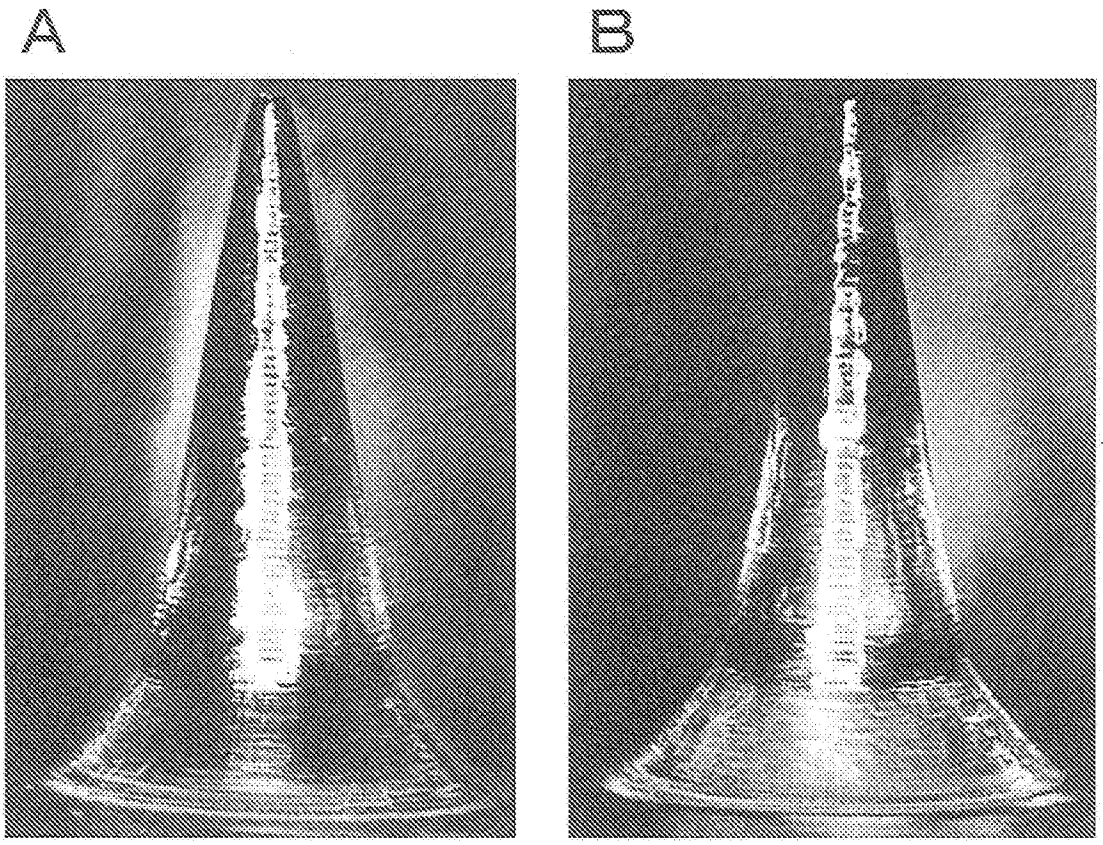
[図20]



[図21]



[図22]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/014963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61M37/00(2006.01)i, *A61K9/70*(2006.01)i, *A61K47/02*(2006.01)i, *A61K47/24*(2006.01)i, *A61K47/36*(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61M37/00, A61K9/70, A61K47/02, A61K47/24, A61K47/36

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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.
A	JP 2016-30072 A (Fujifilm Corp.), 07 March 2016 (07.03.2016), abstract (Family: none)	1-11
A	JP 2015-521910 A (ELC Management L.L.C.), 03 August 2015 (03.08.2015), claim 4 & US 2014/0200509 A1 & WO 2014/004317 A1 claim 4 & EP 2866607 A0 & TW 201404336 A & CA 2876120 A1 & KR 10-2015-0016356 A & CN 104411207 A	1-11

☒ 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	Date of mailing of the international search report
07 July 2017 (07.07.17)	18 July 2017 (18.07.17)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/014963

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-504120 A (GlaxoSmithKline Biologicals S.A.), 12 February 2004 (12.02.2004), paragraph [0066] & US 2004/0049150 A1 paragraph [0067] & WO 2002/007813 A1 & EP 1512429 A1 & DE 60105813 T2 & CA 2416869 A1 & DK 1301238 T3 & ES 2228937 T3	1-11
A	JP 2008-509747 A (Alza Corp.), 03 April 2008 (03.04.2008), paragraphs [0034], [0040], [0044], [0069], [0077] & US 2006/0034902 A1 paragraphs [0035], [0041], [0045], [0070], [0078] & WO 2006/020842 A1 & EP 1776156 A0 & CA 2575532 A1 & KR 10-2007-0050074 A & AR 054300 A1 & CN 101035589 A & TW 200618830 A	1-11

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０１４９６３

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, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/36(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, A61K9/70, A61K47/02, A61K47/24, A61K47/36

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	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７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
A	JP 2016-30072 A (富士フイルム株式会社) 2016.03.07, 要約 (ファミリーなし)	1-11
A	JP 2015-521910 A (イーエルシー　マネージメント　エルエルシー) 2015.08.03,請求項４ & US 2014/0200509 A1 & WO 2014/004317 A1,請求項４ & EP 2866607 A0 & TW 201404336 A & CA 2876120 A1 & KR 10-2015-0016356 A & CN 104411207 A	1-11

☑　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	国際調査報告の発送日
０７．０７．２０１７	１８．０７．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　３Ｅ　２９２１
落合　弘之
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３３４６

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
A	JP 2004-504120 A (グラクソスミスクライン　バイオロジカルズ　ソシエテ　アノニム) 2004.02.12, 段落【００６６】 & US 2004/0049150 A1, 段落[0067] & WO 2002/007813 A1 & EP 1512429 A1 & DE 60105813 T2 & CA 2416869 A1 & DK 1301238 T3 & ES 2228937 T3	1-11
A	JP 2008-509747 A (アルザ　コーポレイション) 2008.04.03, 段落【００３４】、【００４０】、【００４４】、【００６９】、【００７７】 & US 2006/0034902 A1, 段落[0035], [0041], [0045], [0070], [0078] & WO 2006/020842 A1 & EP 1776156 A0 & CA 2575532 A1 & KR 10-2007-0050074 A & AR 054300 A1 & CN 101035589 A & TW 200618830 A	1-11