(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
2020年4月2日(02.04.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/067101 A1

(51) 国際特許分類:
A61M 37/00 (2006.01) *B29C 39/00* (2006.01)
B29C 33/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/037478

(22) 国際出願日： 2019年9月25日(25.09.2019)

(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 2018-180246 2018年9月26日(26.09.2018) 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２６番３０号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 玉木 健一郎 (**TAMAKI, Kenichiro**); 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台７９８番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

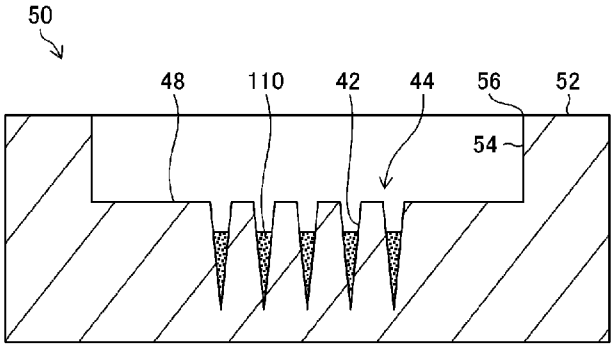
(74) 代理人: 松浦 憲三 (**MATSUURA, Kenzo**); 〒1630223 東京都新宿区西新宿二丁目６番１号 新宿住友ビル２３階 私書箱第１７６号 新都心国際特許事務所 Tokyo (JP).

(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, 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,

WO 2020/067101 A1

(54) **Title:** METHOD OF MANUFACTURING TRANSDERMAL ABSORPTION SHEET

(54) 発明の名称： 経皮吸収シートの製造方法



(57) **Abstract:** Provided is a method of manufacturing a transdermal absorption sheet which can stably manufacture the shape of the transdermal absorption sheet. This method of manufacturing a transdermal absorption sheet includes: a step of forming a drug layer (110) in a needle-shaped recess portion (42) of a mold (50) that has the needle-shaped recess portion (42); a step of supplying a polymer layer forming liquid (112) to the inside of a stepped portion (52) of the mold (50); a step of drying the polymer layer forming liquid (112) and forming a polymer layer (114) to form a transdermal absorption sheet (120); and a step of releasing the transdermal absorption sheet (120) from the mold (50). In the releasing step, a pressing force is applied to a part of the stepped portion (52) in a second direction (B) opposite a first direction (A) in which the transdermal absorption sheet (120) is released from the mold (50) and by suctioning the transdermal absorption sheet (120) with a vacuum suction pad (160) from the side of the transdermal absorption sheet (120) opposite to that of the mold (50), the absorption sheet (120) is released from the mold in the first direction (A).

［続葉有］

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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

一 補正された請求の範囲及び説明書(条約第19条(1))

(57) 要約:経皮吸収シートの形状を安定して製造できる経皮吸収シートの製造方法を提供する。針状凹部(４２)を有するモールド(５０)の針状凹部(４２)に薬剤層(１１０)を形成する工程と、モールド(５０)の段差部(５２)内にポリマー層形成液(１１２)を供給する工程と、ポリマー層形成液(１１２)を乾燥させて、ポリマー層(１１４)を形成し、経皮吸収シート(１２０)を形成する工程と、モールド(５０)から経皮吸収シート(１２０)を剥離する工程と、を有し、剥離する工程は、経皮吸収シート(１２０)がモールド(５０)から離れる第１の方向(Ａ)とは逆の第２の方向(Ｂ)で、段差部(５２)の一部に押圧力を付与し、経皮吸収シート(１２０)のモールド(５０)とは反対側から真空吸着パッド(１６０)で吸引することで、第１の方向(Ａ)に、モールド(５０)と経皮吸収シート(１２０)を剥離する経皮吸収シートの製造方法である。

明　細　書

発明の名称 ： 経皮吸収シートの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は経皮吸収シートの製造方法に係り、特に、針状凹部が形成されたモールドを用いて形状転写により経皮吸収シートを製造する方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、痛みを伴わずにインシュリン（Ｉｎｓｕｌｉｎ）及びワクチン（Ｖａｃｃｉｎｅｓ）及びｈＧＨ（ｈｕｍａｎ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｈｏｒｍｏｎｅ）などの薬剤を皮膚内に投与可能な新規剤型として、マイクロニードルアレイ（Ｍｉｃｒｏ－Ｎｅｅｄｌｅ　Ａｒｒａｙ）が知られている。マイクロニードルアレイは、薬剤を含み、生分解性のあるマイクロニードル（微細針、又は、微小針ともいう）をアレイ状に配列したものである。このマイクロニードルアレイを皮膚に貼付することにより、各マイクロニードルが皮膚に突き刺さり、これらマイクロニードルが皮膚内で吸収され、各マイクロニードル中に含まれた薬剤を皮膚内に投与することができる。マイクロニードルアレイは経皮吸収シートとも呼ばれる。

[0003] 上述のようなマイクロニードルアレイのような微細な突起状パターンを有する成形品を作製するため、微細な突起状パターンを有する原版から樹脂性の反転形状のモールドを形成し、このモールドから成形品を作製することが行われている。このような微細なパターンを有する成形品の生産性を向上させることが求められており、種々の提案がなされている。

[0004] 例えば、下記の特許文献１には、スタンパからニードルシートを剥離する際に、スタンパ上に載置された枠体の全周を抑え、剥離力とは逆方向に働く固定力を付与し、スタンパ及びニードルシートを撓ませることで、ニードルシートを型から適切に剥離できるニードル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

[0005] 特許文献1：特開２００９－２４１３５８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１記載の方法においては、枠体の全周に剥離力とは逆方向に働く固定力を付与しているため、スタンパが充分に撓みにくく、製造されたニードルシートも撓ませることで、ニードルシートの剥離を行っている。そのため、ニードル部が破損したり、製造されたニードルシートが変形してしまい、安定した形状のニードルシートを製造できていなかった。

[0007] また、経皮吸収シートの量産を想定すると、機械的に自動でモールドから経皮吸収シートを離型可能とすることが望まれていた。

[0008] 本発明はこのような事情に鑑みてなされたものであり、剥離する際の針状凸部の破損、及び、経皮吸収シートの破損を抑え、経皮吸収シートの形状を安定して製造できる経皮吸収シートの製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の目的を達成するために、本発明に係る経皮吸収シートの製造方法は、針状凹部を有し、針状凹部が形成された領域の周囲に針状凹部が形成された領域より高い段差部を備えるモールドの、針状凹部に薬液を充填し、乾燥させて薬剤層を形成する工程と、段差部内にポリマー層形成液を供給する工程と、ポリマー層形成液を乾燥させて、ポリマー層を形成し、経皮吸収シートを形成する工程と、モールドから経皮吸収シートを剥離する工程と、を有し、剥離する工程は、経皮吸収シートがモールドから離れる第１の方向とは逆の第２の方向で、段差部の一部に押圧力を付与し、経皮吸収シートのモールドとは反対側から真空吸着パッドで吸引することで、第１の方向に、モールドと経皮吸収シートを剥離する。

発明の効果

[0010] 本発明の経皮吸収シートの製造方法によれば、経皮吸収シートをモールドから剥離する際、段差部の一部に、モールドから経皮吸収シートが離れる第１方向とは逆の第２の方向に押圧力を付与している。この状態で、真空吸着パッドで経皮吸収シートを第１の方向に吸引することで、モールドの端部は第２の方向に押され、中央部が第１の方向に引っ張られ、モールドを撓ませることができる。モールドには、段差部の一部に押圧力を付与しているため、モールドを変形しやすくすることができる。したがって、経皮吸収シートを真空吸着パッドで吸引することで、針状凸部の破損、及び、経皮吸収シートの変形を抑制して、安定した形状の経皮吸収シートを製造することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]モールドを製造する手順を示す工程図である。

[図2]モールドを製造する手順を示す工程図である。

[図3]モールドを製造する手順を示す工程図である。

[図4]モールドを製造する手順を示す工程図である。

[図5]モールドを製造する手順を示す工程図である。

[図6]経皮吸収シートを製造する手順を示す工程図である。

[図7]経皮吸収シートを製造する手順を示す工程図である。

[図8]経皮吸収シートを製造する手順を示す工程図である。

[図9]経皮吸収シートを製造する手順を示す工程図である。

[図10]経皮吸収シートを製造する手順を示す工程図である。

[図11]おさえ治具の斜視図である。

[図12]モールドの平面図である。

[図13]経皮吸収シートを剥離する手順を示す工程図である。

[図14]経皮吸収シートを剥離する手順を示す工程図である。

[図15]経皮吸収シートを剥離する手順を示す工程図である。

[図16]剥離後の経皮吸収シートを示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、添付図面に従って、本発明に係る経皮吸収シートの製造方法について説明する。なお、本明細書において、「～」とは、その前後に記載される数値を下限値および上限値として含む意味で使用される。

[0013] ＜モールド＞

［モールドの製造方法］

図１から図５は、モールドの製造方法の手順を示す工程図である。モールド５０は、原版１０から、樹脂原盤にインプリントにより、第１モールド２０を形成する。第１モールド２０を形成した後、電鋳処理により、複製金型３０を形成する。次に複製金型３０から樹脂膜を用いて、複製金型３０の反転型である針状凹部４２を有するモールドシート４０を形成する。最後に、モールドシート４０を打抜き、パターン毎に切断することで、モールド５０を形成する。以下、各工程について説明する。

[0014] まず、図１に示すように、複数の針状凸部１２がアレイ状に配置された突起状パターン１４が形成された原版１０を用意する。突起状パターン１４が形成された原版１０の作製方法は、特に限定されないが、例えば、ステンレスなどの金属基板に、ボールエンドミルなどの切削工具を用いた機械切削で加工することにより、原版１０の表面に複数の針状凸部１２を作成することができる。

[0015] 他の方法として、Ｓｉ基板状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：Reactive Ion Etching）などによるエッチングを行うことにより、原版１０の表面に、針状凸部１２を作製する。なお、原版１０の表面に針状凸部１２を形成するためにＲＩＥなど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、針状凸部１２を形成することが可能である。

[0016] 次に図２に示すように、インプリント方式により、原版１０を利用して複数の針状凹部２２からなる凹状パターン２４を有する第１モールド２０を作製する。第１モールド２０を作製する方法としては、熱可塑性樹脂等の第１

モールド２０の材料から構成される樹脂原盤を準備する。この樹脂原盤に、加熱した原版１０を、樹脂原盤の表面にプレスし、冷却等をして樹脂原盤を硬化させ、樹脂原盤表面に針状凹部２２を形成する。その後、原版１０を樹脂原盤から剥離し、必要に応じて樹脂原盤を成形し、第１モールド２０を製造することができる。なお、図２においては、原版１０を用いて針状凹部２２を有する２つ凹状パターン２４を形成する図を示しているが、凹状パターンの数は限定されない。３つ以上の凹状パターンが形成された第１モールドを製造してもよい。

[0017] 次に図３に示すように、第１モールド２０を用いて針状凸部３２からなる突起状パターン３４を有する複製金型３０を製作する。複製金型３０は電鋳処理により製作されることが好ましい。

[0018] 電鋳処理においては、まず、第１モールド２０に対して、導電化処理を行う。第１モールド２０に、金属（例えば、ニッケル）をスパッタし、第１モールド２０の表面及び針状凹部２２に金属を付着する。

[0019] 次いで、導電化処理を経た第１モールド２０を陰極に保持する。金属ペレットを金属製のケースに保持し陽極とする。第１モールド２０を保持する陰極と金属ペレットを保持する陽極とを電鋳液中に浸漬し、通電することで、第１モールド２０の針状凹部２２に金属が埋め込まれ、剥離することで突起状パターン３４を有する複製金型３０が製作される。

[0020] また、突起状パターン３４を有する複製金型３０の製作は、電鋳処理に限定されず、第１モールド２０に樹脂を供給し、硬化させることで製作することもできる。供給する樹脂に金属粒子を分散させることで、複製金型３０に金属を含ませることができる。

[0021] なお、突起状パターン３４を有する複製金型３０の製作は、図１から図３に示す工程に限定されず、原版１０と同様の方法で製作された複数の突起状パターンが形成された金型（大判の原版）を用いることもできる。しかしながら、原版の製作は、微細で複雑なパターン形状になるほどコストがかかるため、大判の原版を製作することはコストがかかる。また、針状凸部の形状

が異なることも懸念される。したがって、図１から図３に示すように、原版１０からインプリントにより複数の凹状パターンを有する第１モールド２０を作製し、金型を製作することで、低コストで金型を製作することができる。

[0022] 次に図４に示すように、複製金型３０を用いて、モールドシート４０を製造する。モールドシート４０の製造は、複製金型３０に医療グレードのシリコーン材料（例えば、ダウ・コーニング社製ＭＤＸ４－４２１０）を流し込み、１５０℃で加熱処理し硬化した後に、複製金型３０からモールドシート４０を剥離することで製造することができる。また、別の方法としては、紫外線を照射することにより硬化するＵＶ硬化樹脂を複製金型３０に流し込み、窒素雰囲気中で紫外線を照射した後に、複製金型３０からモールドシート４０を剥離することにより製造することができる。さらに、別の方法として、ポリスチレン及びＰＭＭＡ（ポリメチルメタクリレート：polymethylmethacrylate）等のプラスチック樹脂を有機溶剤に溶解させたものを剥離剤の塗布された複製金型３０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、複製金型３０からモールドシート４０を剥離することにより製造することができる。複製金型３０の突起状パターン３４が、モールドシート４０の凹状パターン４４に対応して形成される。

[0023] 次に図５に示すように、モールドシート４０を針状凹部４２が形成された凹状パターン４４毎に切断することで、モールド５０を製造する。これにより、原版１０の反転型であり、アレイ状に配置された複数の針状凹部４２を有するモールド５０を形成することができる。

[0024] ［経皮吸収シートの製造方法］

次に、上記の製造方法で製造されたモールド５０を用いて、経皮吸収シートを製造する方法について説明する。

[0025] まず、図６に示すようにモールド５０を用意する。次に、図７に示すように、薬液を針状凹部４２に供給し、乾燥することで、針状凹部４２内に薬剤を含む薬剤層１１０を形成する。薬剤層１１０の形成は、薬剤を含む薬液を

針状凹部４２が形成された領域４８に塗布する。塗布する方法は、特に限定されないが、例えば、ノズルにより供給することができる。また、点着方法を用いてもよい。薬液を供給後、モールド５０の裏面から吸引することで薬液を吸引でき、針状凹部４２内へ薬液の充填を促進させることができる。

[0026] 薬液を針状凹部４２内に充填した後、薬液を乾燥し、薬剤層１１０を形成する。薬剤の乾燥は、温湿度条件を制御して乾燥速度を最適化することにより、針状凹部４２の壁面に薬液が固着することを低減することができ、乾燥により薬液が針状凹部４２の先端に集まりながら乾燥を進めることができる。

[0027] 薬液を乾燥させることで、薬液が固化し、薬液を充填した際の状態よりも収縮させることができる。これにより、モールド５０から経皮吸収シート１２０を剥離する際に針状凹部４２から薬剤層１１０を容易に剥離することができる。

[0028] 次に、図８に示すように、所定量の薬剤を含む薬剤層１１０の上にポリマー層形成液１１２を供給し、ポリマー層形成液１１２を針状凹部４２及び針状凹部４２が形成された領域４８上に供給する。ポリマー層形成液１１２は、ポリマー層１１４を形成するポリマー溶解液である。ポリマー層形成液１１２の供給は、ディスペンサーによる塗布、バー塗布やスピン塗布、スプレーなどによる塗布、また、点着による塗布などを適用することができるがこれに限定されない。薬剤層１１０は乾燥により固化されているので、薬剤層１１０に含まれる薬剤がポリマー層形成液１１２に拡散することを抑制できる。

[0029] ポリマー層形成液１１２の供給は、図８に示すように、針状凹部４２が形成された領域４８の周囲に設けられた段差部５２の少なくとも一部を覆い、針状凹部４２が形成された領域４８側から接触位置５６を超えて、ポリマー層形成液１１２を供給手段９０により供給する。供給されたポリマー層形成液１１２は、モールド５０により弾かれ、表面張力により収縮する。収縮したポリマー層形成液１１２は、図９に示すように、モールド５０の段差部５

２と、針状凹部４２が形成された領域４８から段差部５２に向かって形成される壁部５４と、の接点である接触位置５６で固定（ピニング）される。接触位置５６で固定された状態で、ポリマー層形成液１１２を乾燥することで、経皮吸収シートのポリマー層１１４の形状を安定して形成することができる。また、ポリマー層形成液１１２の乾燥を行う前に、モールド５０の針状凹部４２が形成された領域４８の反対側から吸引を行ってもよい。吸引を行うことで、ポリマー層形成液１１２を針状凹部４２内に充填することができる。また、ポリマー層形成液１１２内に気泡を有する場合、吸引することで気泡を除去することができる。

[0030] ポリマー層形成液１１２をモールド５０に供給した後、ポリマー層形成液１１２を乾燥固化させる。これにより、図１０に示すように、ポリマー層１１４を薬剤層１１０の上に形成することができ、薬剤層１１０とポリマー層１１４とを有する経皮吸収シート１２０が製造される。

[0031] なお、ポリマー層形成液１１２の乾燥は、ポリマー層形成液１１２が接触位置５６に固定された状態で開始してもよく、ポリマー層形成液１１２が段差部５２に残っている状態で開始してもよい。段差部５２にポリマー層形成液１１２が残った状態で、乾燥を開始する場合は、段差部５２のポリマー層形成液１１２を速く乾燥することが有効である。段差部５２のポリマー層形成液１１２を乾燥させることで、ポリマー層形成液１１２を接触位置５６で固定することができる。

[0032] ポリマー層形成液１１２が乾燥することで、ポリマー層形成液１１２は体積が縮小する。ポリマー層形成液１１２が乾燥中にモールド５０に密着していれば体積の縮小はシートの膜厚方向に起こり、膜厚が薄くなる。

[0033] 乾燥による経皮吸収シート１２０の水分量等は適宜設定される。なお、乾燥により、ポリマー層１１４の水分量が低くなりすぎると剥離しにくくなるため、弾性力を維持している状態の水分量を残存させておくことが好ましい。

[0034] 次に、乾燥後の経皮吸収シート１２０をモールド５０から剥離する。経皮

吸収シート１２０をモールド５０から剥離する際は、段差部５２の一部に押圧力を付与する。図１１は、段差部５２に押圧力を付与する際に用いられるおさえ治具の斜視図である。また、図１２は、モールド５０の平面図である。

[0035] 図１１に示すおさえ治具１５０は、中を貫通させた筒状の基部１５２と、この基部１５２に設けられた爪部１５４により構成される。図１３は、おさえ治具を段差部に載置し、押圧力を付与した状態を示す図である、段差部５２に押圧力を付与する際は、おさえ治具１５０の爪部１５４が、段差部５２と接触するように載置する。図１２では、おさえ治具１５０を爪部１５４がわかりやすいように、爪部１５４を上方に向けた図としているが、使用時は、反転させて使用する。モールド５０は、図１２に示すように、円形形状であり、段差部５２も円形に形成されている。おさえ治具１５０を押圧することで、爪部１５４が接触する位置で、段差部５２に押圧力を付与することができる。おさえ治具１５０は基部１５２内を貫通させることで、真空吸着パッド１６０で経皮吸収シートを吸引する際に、基部１５２内を真空吸着パッド通過させることができる。これにより、経皮吸収シート１２０の裏面側（モールド５０の反対側）を真空吸着パッド１６０で吸引することができる。

[0036] おさえ治具１５０の形状は、図１１に示す形状に限定されない。段差部５２の一部を押圧することができ、かつ、経皮吸収シート１２０の裏面側から真空吸着パッド１６０で吸引することができれば、特に限定されない。また、爪部１５４の数も、図１１に示す２つに限定せず、３つ以上有するおさえ治具とすることができる。ただし、爪部１５４の数が多くなると、おさえ治具１５０で段差部５２に押圧力を付与した際に、モールド５０の変形が小さくなり、経皮吸収シート１２０が剥離しにくくなるため好ましくない。また、経皮吸収シート１２０とモールド５０を吸引により離型する際に、モールド５０をモールド接地面に固定でき、経皮吸収シート１２０と一緒につれ上がらなければ爪部の数は１つとすることもできる。図１１に示すおさえ治具１５０の場合は、爪部１５４の数が、段差部５２を抑える位置の数となる。

[0037] 段差部５２の複数個所に押圧力を付与する場合は、押圧力付与する位置を等間隔に配置することが好ましい。等間隔に配置することで、モールド５０の変形を均等に行うことができ、経皮吸収シートを剥離しやすくすることができる。

[0038] また、段差部に押圧力を付与する部分は、段差部５２の全周の７５％以下とすることが好ましく、より好ましくは５０％以下である。また、１５％以上とすることが好ましい。押圧力を付与する部分を上記範囲とすることで、経皮吸収シートを剥離する際にモールド５０を撓ませることができる。また、経皮吸収シート１２０を真空吸着パッド１６０で吸引し、剥離する際に、モールド５０が浮き上がることを防止することができる。

[0039] 真空吸着パッド１６０は、吸着時（吸引時）の経皮吸収シート１２０の変形を抑えるため、フラットパッドを用いることが好ましい。

[0040] 図１４は、真空吸着パッド１６０を用いて剥離を開始した状態を示す図である。モールド５０の端部は、押圧力により第２の方向Ｂに押圧される。また、経皮吸収シート１２０は、針状凹部４２が形成された領域４８に垂直な方向である第１の方向Ａ（第２の方向Ｂと逆方向）に、真空吸着パッド１６０により吸引されるため、モールド５０の中心部は、経皮吸収シート１２０に引っ張られる。したがって、図１４に示すように、針状凹部４２が形成された領域４８の端部側（壁部５４側）から変形し、まず、経皮吸収シート１２０の端部と、モールド５０の針状凹部４２が形成された領域４８の端部側との剥離が開始する。

[0041] 真空吸着パッド１６０により、経皮吸収シート１２０を、第１の方向Ａに引き上げることで、モールド５０の中央部は経皮吸収シート１２０にさらに引っ張られる。モールド５０の端部は、押圧力により抑えられているので、モールド５０の撓みにより、経皮吸収シート１２０の針状凸部１２２とモールド５０とが離型し、剥離の際に、針状凸部１２２が破損することを抑制することができる。さらに、真空吸着パッド１６０で吸引することで、モールド５０が経皮吸収シート１２０と一緒につれ上がることなく経皮吸収シート

１２０のみを引き上げることができる（図１５）。また、モールド５０を十分に撓ませることで、低い吸引圧で、経皮吸収シート１２０をモールド５０から剥離することができる。吸引圧としては、５０ｋＰａ以上の吸引圧で剥離することができる。

[0042] 真空吸着パッド１６０は、フラットパッドとすることが好ましい。フラットパッドとすることで、経皮吸収シート１２０をフラットな状態で吸引することができるので、剥離する際の経皮吸収シート１２０の変形を抑えることができる。

[0043] 図１６は、剥離後の経皮吸収シート１２０の一例を示す断面図である。製造される経皮吸収シート１２０の針状凸部１２２の形状は、先端が先細り形状となっていれば、特に限定されないが、例えば、円錐上、又は、三角錐、四角錐等の角錐状の形状とすることができる。また、先細り形状のニードル部と、ニードル部と接続さえた錐台部とにより形成することができる。

[0044] 突起状パターンの針状凸部１２２の高さH_1は、１００μｍ以上２０００μｍ以下の範囲であり、好ましくは、２００μｍ以上１５００μｍ以下である。

[0045] 製造される針状凸部１２２を有する経皮吸収シート１２０は、突起状パターン１４を有する原版１０の複製であるため、原版１０の突起状パターン１４の形状を所望の形状とすることで、製造される経皮吸収シート１２０の針状凸部１２２を所望の形状とすることができる。

[0046] ［ポリマー層形成液］

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

[0047] ポリマー層形成液に用いられる樹脂ポリマーの素材としては、生体適合性のある樹脂を用いることが好ましい。このような樹脂としては、グルコース、マルトース、プルラン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドロキシエチルデンプンなどの糖類、ゼラチンなどのタンパク質、ポリ乳酸、乳酸・グリコール酸共重合体などの生分解性ポリマーを使用することが

好ましい。これらの中でもゼラチン系の素材は多くの基材と密着性をもち、ゲル化する材料としても強固なゲル強度を持つため、モールドから経皮吸収シートを剥離する際に、基材と密着させることができ、モールドから基材を用いて経皮吸収シートの剥離を容易に行うことができ、好適に利用することができる。濃度は材料によっても異なるが、ポリマー層形成液中に樹脂ポリマーが１０～５０質量％含まれる濃度とすることが好ましい。また、溶解に用いる溶媒は、温水以外であっても揮発性を有するものであればよく、メチルエチルケトン（ＭＥＫ：methyl ethyl ketone）、アルコールなどを用いることができる。

[0048] ポリマー層形成液の調製方法としては、水溶性の高分子（ゼラチンなど）を用いる場合は、水溶性粉体を水に溶解することで行うことができる。水に溶解しにくい場合は、加温して溶解してもよい。温度は高分子材料の種類により、適宜選択可能であるが、約６０℃以下の温度で加温することが好ましい。ポリマー層形成液の粘度は、２０００Ｐａ・ｓ以下であることが好ましく、より好ましくは１０００Ｐａ・ｓ以下とすることが好ましい。ポリマー層形成液の粘度を適切に調整することにより、モールドの針状凹部に容易にポリマー層形成液を注入することができる。ポリマー層形成液の粘度は、例えば、細管式粘度計、落球式粘度計、回転式粘度計又は振動式粘度計で測定することができる。

[0049] ［薬液］

薬剤層１１０を形成する薬液について説明する。薬液は、上記のポリマー層形成液に所定量の薬剤を含有した液である。所定量の薬剤を含むか否かは、体表に穿刺した際に薬効を発揮できるか否かで判断される。したがって、所定量の薬剤を含むとは、体表に穿刺した際に薬効を発揮する量の薬剤を含むことを意味する。

[0050] 薬液に含有させる薬剤は、薬剤としての機能を有するものであれば限定されない。特に、ペプチド、タンパク質、核酸、多糖類、ワクチン、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。

[0051] 薬液中のポリマー濃度（薬剤自体がポリマーである場合は薬剤を除いたポリマーの濃度）としては、０～３０質量％含まれることが好ましい。また、薬液の粘度は、１００Ｐａ・ｓ以下であることが好ましく、より好ましくは１０Ｐａ・ｓ以下とすることが好ましい。

実施例

[0052] 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。

[0053] モールドは、１２１本の針状凹部を有する直径２０ｍｍの円形の形状のシリコーンゴムモールド（ＳＩＬ－５９３０製）を用いた。段差部の幅は２ｍｍであり、段差部内部の直径（針状凹部が形成された領域の直径）は１６ｍｍである。また、段差部の深さ（段差部から針状凹部が形成された領域までの距離）は０．５ｍｍである。

[0054] このモールドの段差部内に、コンドロイチン硫酸（ＣＳ）４０ｗｔ％水溶液を２５０ｍｇ滴下し、乾燥させ、経皮吸収シートを製造した。なお、本実施例で製造される経皮吸収シートは、剥離する工程での離型性を確認する目的で製作しているため、薬剤層は形成せず、ポリマー層形成液のみで経皮吸収シートを製造した。製造された経皮吸収シートの含水率は１８ｗｔ％であった。モールド外周の段差部上に、図１２に示すおさえ治具を設置し、おさえ治具上部からモールドを抑え、押圧力を付与した。おさえ治具は、外形２０ｍｍ、内径１８ｍｍ、爪部の高さ２ｍｍである。また、爪部の周方向の長さを５ｍｍとし、爪部は円周上に等間隔に配置した。なお、図１１に示す、爪部が２つ設けられているおさえ治具の他に、爪部が３つ、及び、４つ設けられているおさえ治具についても離型性の試験を行った。爪部が３つ、及び４つ設けられているおさえ治具についても、爪部の周方向の長さは５ｍｍで

あり、円周上に等間隔に配置した。おさえ治具でモールドに押圧力を付与した状態で、経皮吸収シートの裏面側から真空吸着パッド（フラットパッド）を接触させ、５０～６０ｋＰａの吸引圧で引き上げた。

[0055] また、比較例として、上記実施例と同様に、コンドロイチン硫酸４０ｗｔ％水溶液を用いて、経皮吸収シートを製造した。このモールドの段差部の全周をおさえることで、モールドをモールド設置面に固定した。この状態で、経皮吸収シートの裏面側から真空吸着パッドを接触させ、９８ｋＰａの吸引圧で引き上げた。離型性評価は、以下の基準で行った。

[0056] Ａ：針状凸部が破損することなく、モールドから経皮吸収シートを剥離できた。

[0057] Ｂ：剥離する際に針状凸部の破損が見られるが、経皮吸収シートの使用上問題無いレベルであった。

[0058] Ｃ：経皮吸収シートの剥離ができなかった。

[0059] 結果を表１に示す。

[0060] [表1]

	段差部おさえ位置	吸着パッド 真空吸引圧	離型性評価
実施例1	円周上等間隔2点（各5mm幅）	50～60kPa	A
実施例2	円周上等間隔3点（各5mm幅）	50～60kPa	A
実施例3	円周上等間隔4点（各5mm幅）	50～60kPa	B
比較例1	全周	98kPa	C

[0061] 段差部上の２点、及び、３点でモールドに押圧力を付与した実施例１及び実施例２においては、針状凸部が変形することなく、経皮吸収シートを剥離することができた。段差部上の４点でモールドに押圧力を付与した実施例３においても、経皮吸収シートの使用上、問題無いレベルであった。

[0062] モールドの段差部の全周をおさえ、押圧力を付与した比較例１では、モールドが変形せず、実施例１から３より強い吸引圧で吸引し、真空吸着パッド

を引き上げても経皮吸収シートの剥離は不可能であった。本実施例によれば、比較例より低い吸引圧で、経皮吸収シートの剥離を行うことができた。

[0063] 本発明の経皮吸収シートの製造方法によれば、モールドの周囲の一部に押圧力を付与することで、モールドの周囲の全周に押圧力を付与した場合と比較し、押圧力によりモールドを変形させることができる。また、押圧力は、モールドから経皮吸収シートを剥離する方向と逆の方向であるため、真空吸着パッドで吸引することで、モールドを撓ませることができ、針状凸部をモールドから剥離しやすくできる。したがって、経皮吸収シートを、針状凹部が形成された領域に垂直方向に剥離することで、経皮吸収シートの針状凸部が破損することなく、経皮吸収シートを製造することができる。

符号の説明

[0064] １０　原版

１２、３２　針状凸部

１４、３４　突起状パターン

２０　第１モールド

２２、４２　針状凹部

２４、４４　凹状パターン

３０　複製金型

４０　モールドシート

４８　針状凹部が形成された領域

５０　モールド

５２　段差部

５４　壁部

５６　接触位置

９０　供給手段

１１０　薬剤層

１１２　ポリマー層形成液

１１４　ポリマー層

１２０　経皮吸収シート

１２２　針状凸部

１５０　おさえ治具

１５２　基部

１５４　爪部

１６０　真空吸着パッド

Ａ　第１の方向

Ｂ　第２の方向

請求の範囲

[請求項1] 針状凹部を有し、前記針状凹部が形成された領域の周囲に前記針状凹部が形成された領域より高い段差部を備えるモールドの、前記針状凹部に薬液を充填し、乾燥させて薬剤層を形成する工程と、

前記段差部内にポリマー層形成液を供給する工程と、

前記ポリマー層形成液を乾燥させて、ポリマー層を形成し、経皮吸収シートを形成する工程と、

前記モールドから前記経皮吸収シートを剥離する工程と、を有し、

前記剥離する工程は、前記経皮吸収シートがモールドから離れる第１の方向とは逆の第２の方向で、前記段差部の一部に押圧力を付与し、前記経皮吸収シートの前記モールドとは反対側から真空吸着パッドで吸引することで、前記第１の方向に、前記モールドと前記経皮吸収シートを剥離する、経皮吸収シートの製造方法。

[請求項2] 前記真空吸着パッドがフラットパッドである請求項１に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項3] 前記押圧力の付与は、筒状の基部と、前記基部に設けられた爪部と、を備えるおさえ治具を用いて、前記爪部を段差部に接触させることで行う請求項１又は２に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項4] 前記押圧力を付与する部分は、前記モールドの前記段差部の全周の７５％以下である請求項１から３のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項5] 前記押圧力の付与は、前記段差部の全周に等間隔に付与する請求項１から４のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項6] 前記ポリマー層形成液を供給する工程は、前記段差部と、前記針状凹部が形成された領域から段差部に向かって形成される壁部と、の接点を接触位置としたとき、前記ポリマー層形成液を、前記針状凹部が形成された領域から前記接触位置を超えて前記ポリマー層形成液を供給した後、前記ポリマー層形成液を収縮させながら前記接触位置に固

定する請求項１から５のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項7] 前記第１の方向は、前記針状凹部が形成された領域に垂直な方向である請求項１から６のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項8] 前記真空吸着パッドでの吸引圧が、５０ｋＰａ以上である請求項１から７のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

補正された請求の範囲
[2019年12月17日(17.12.2019)国際事務局受理]

[請求項1] （補正後）針状凹部を有し、前記針状凹部が形成された領域の周囲に前記針状凹部が形成された領域より高い段差部を備えるモールドの、前記針状凹部に薬液を充填し、乾燥させて薬剤層を形成する工程と、

前記段差部内にポリマー層形成液を供給する工程と、

前記ポリマー層形成液を乾燥させて、ポリマー層を形成し、経皮吸収シートを形成する工程と、

前記モールドから前記経皮吸収シートを剥離する工程と、を有し、

前記剥離する工程は、前記経皮吸収シートがモールドから離れる第１の方向とは逆の第２の方向で、前記段差部の一部に押圧力を付与し、前記経皮吸収シートの前記モールドとは反対側から真空吸着パッドで吸引することで、前記第１の方向に、前記モールドと前記経皮吸収シートを剥離し、

前記押圧力の付与は、筒状の基部と、前記基部に設けられた爪部と、を備えるおさえ治具を用いて、前記爪部を段差部に接触させることで行う、

経皮吸収シートの製造方法。

[請求項2] 前記真空吸着パッドがフラットパッドである請求項１に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項3] （削除）

[請求項4] （補正後）前記押圧力を付与する部分は、前記モールドの前記段差部の全周の７５％以下である請求項１又は２に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項5] （補正後）前記押圧力の付与は、前記段差部の全周に等間隔に付与する請求項１、２及び４のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項6] （補正後）前記ポリマー層形成液を供給する工程は、前記段差部と、前記針状凹部が形成された領域から段差部に向かって形成される壁部と、

の接点を接触位置としたとき、前記ポリマー層形成液を、前記針状凹部が形成された領域から前記接触位置を超えて前記ポリマー層形成液を供給した後、前記ポリマー層形成液を収縮させながら前記接触位置に固定する請求項１、２、４及び５のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項7] （補正後）前記第１の方向は、前記針状凹部が形成された領域に垂直な方向である請求項１、２及び４から６のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

[請求項8] （補正後）前記真空吸着パッドでの吸引圧が、５０ｋＰａ以上である請求項１、２及び４から７のいずれか１項に記載の経皮吸収シートの製造方法。

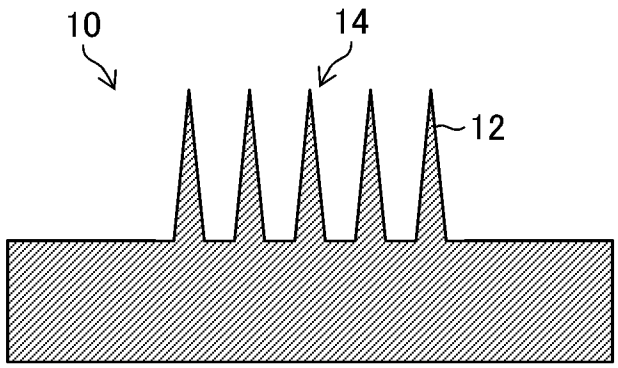
条約第１９条（１）に基づく説明書

請求の範囲第１項は、請求の範囲第３項に記載の「前記押圧力の付与は、筒状の基部と、前記基部に設けられた爪部と、を備えるおさえ治具を用いて、前記爪部を段差部に接触させることで行う」という発明特定事項を追加することにより、国際調査報告で引用された文献との相違点を明確にした。

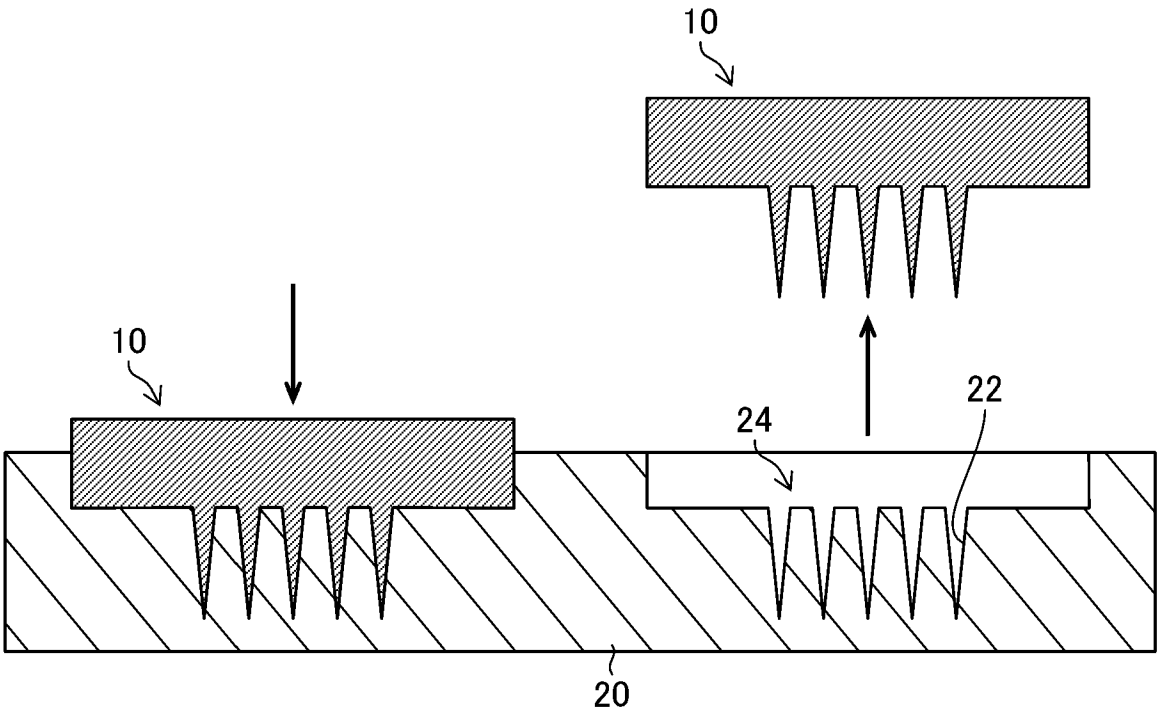
上述の発明特定事項は、国際調査報告で引用されたいずれの文献にも記載されておらず、当業者にとって自明なものとも言えない。

請求の範囲第１項の補正に伴って請求の範囲第３項を削除したことに合わせて、請求の範囲第４項乃至第８項が引用する請求項の番号を補正した。

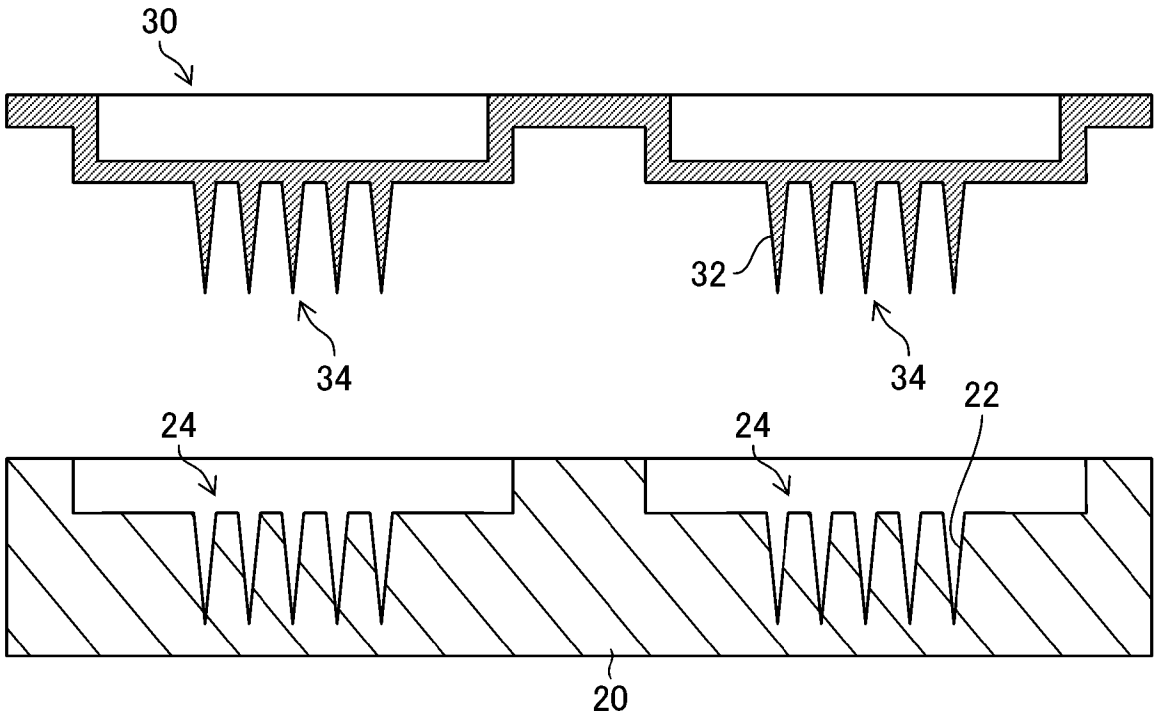
[図1]



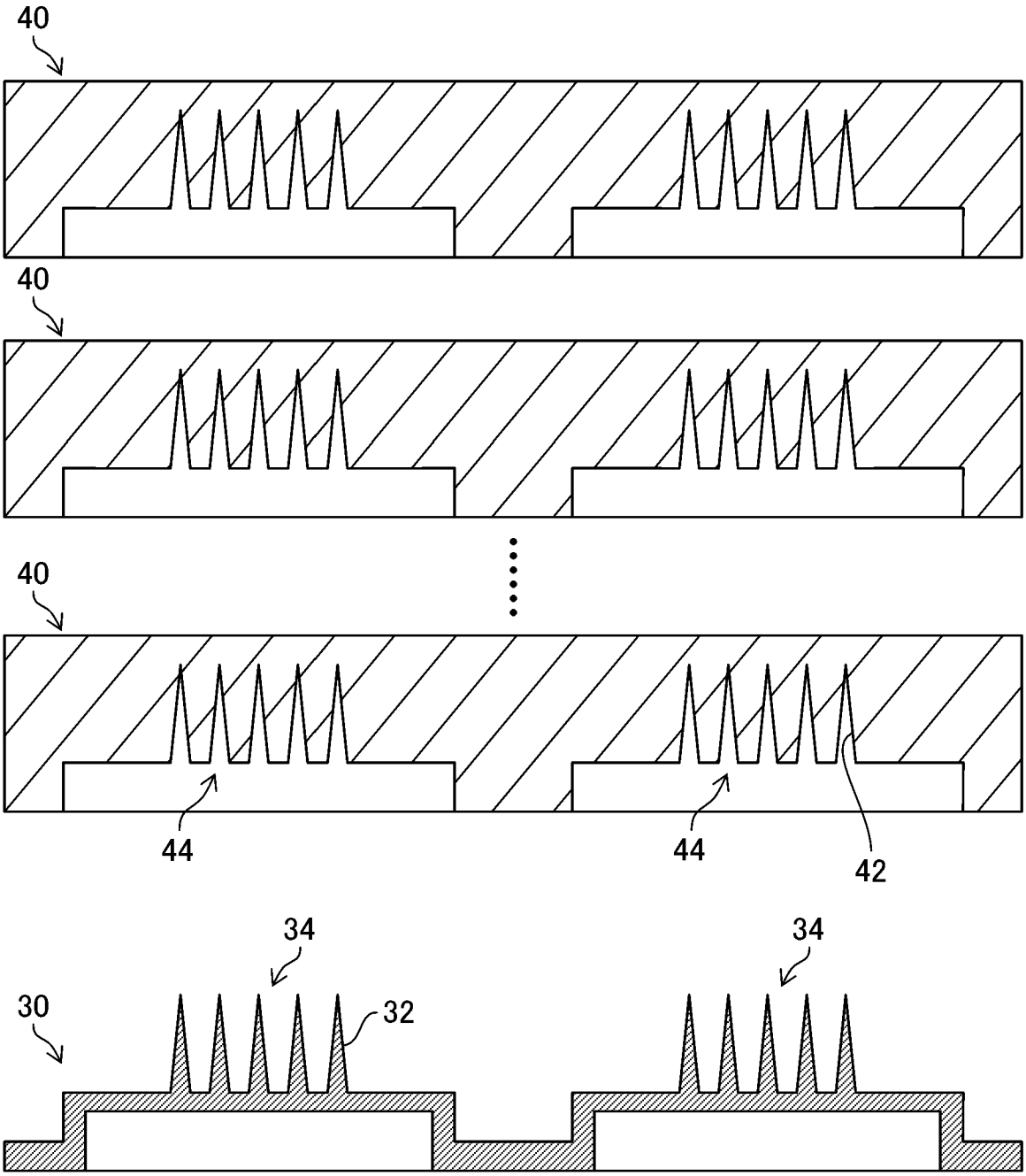
[図2]



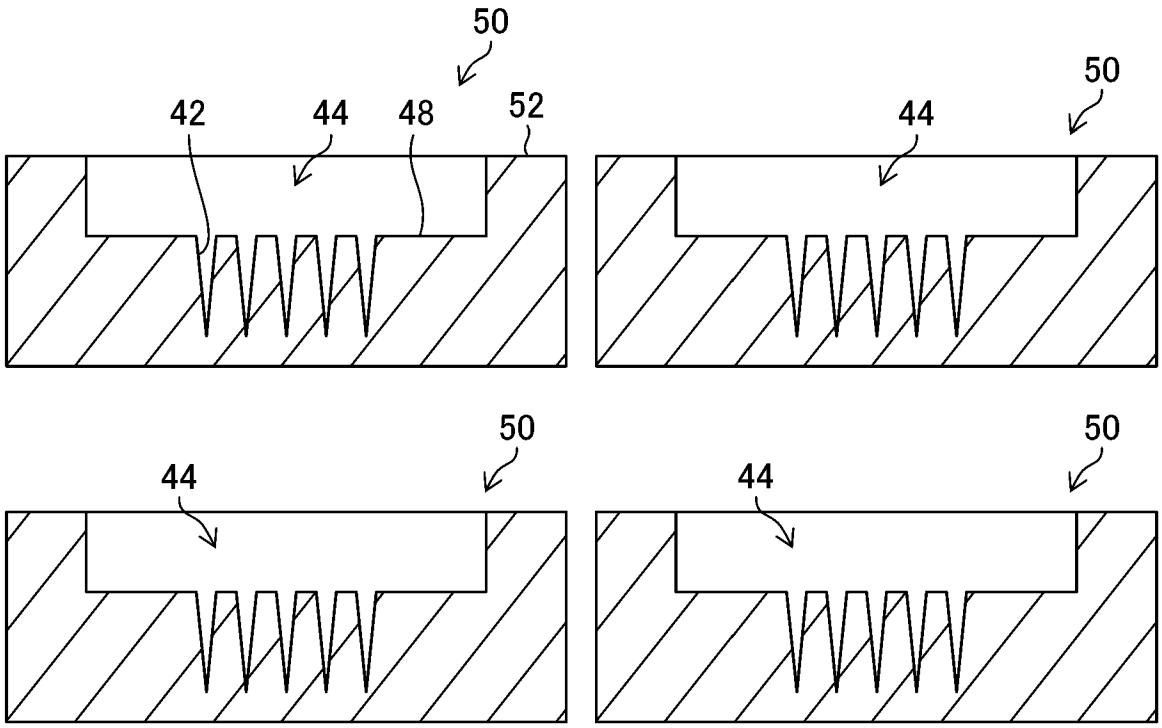
[図3]



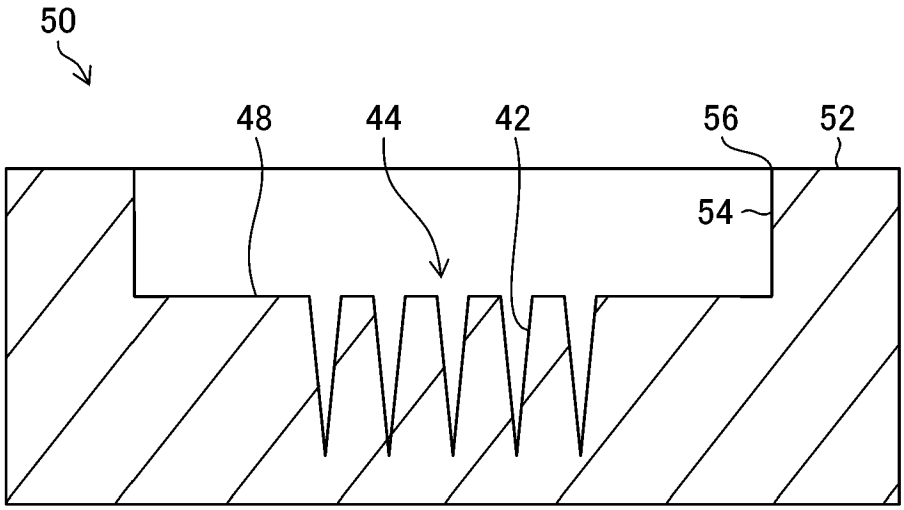
[図4]



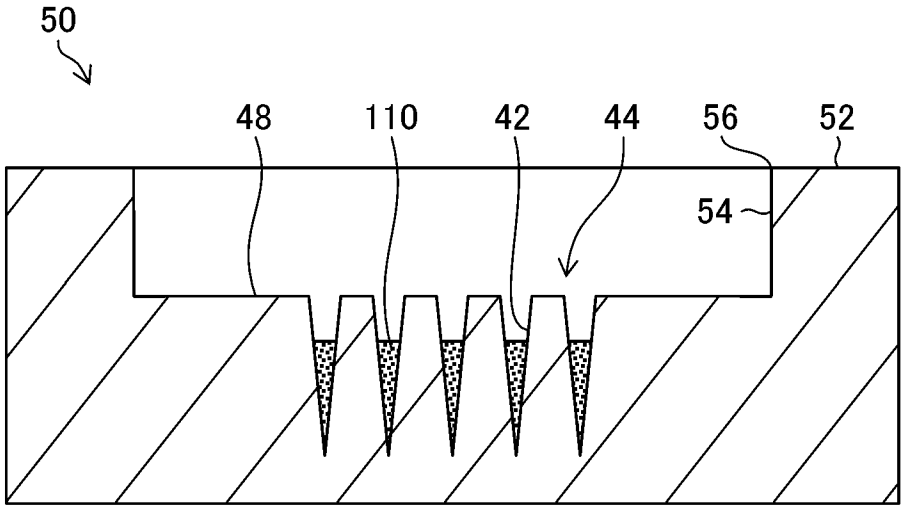
[図5]



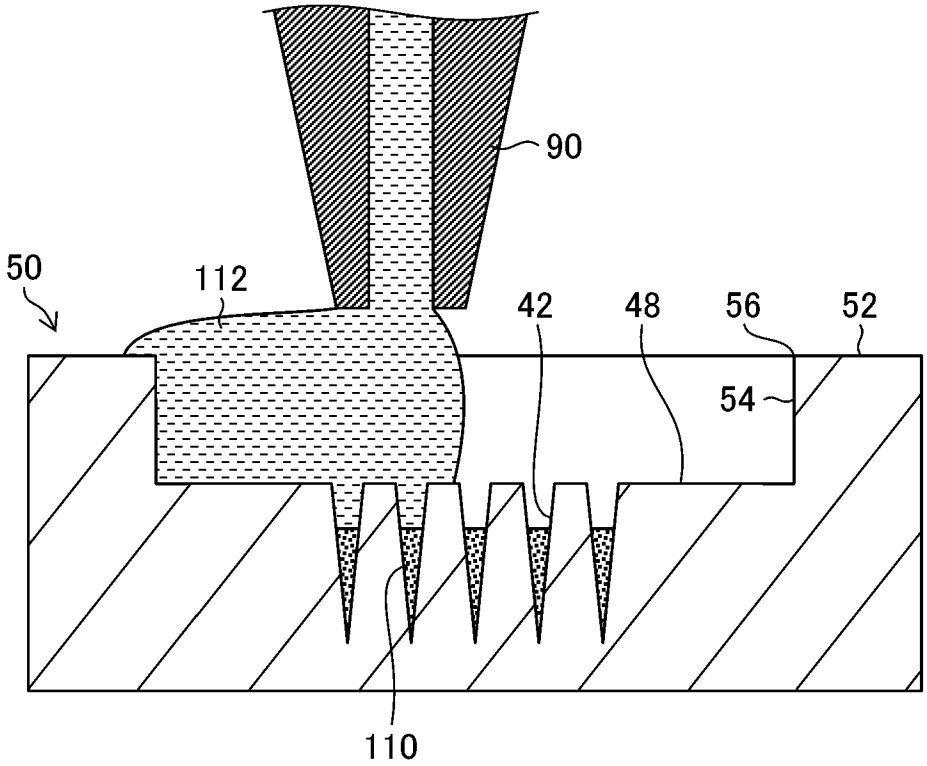
[図6]



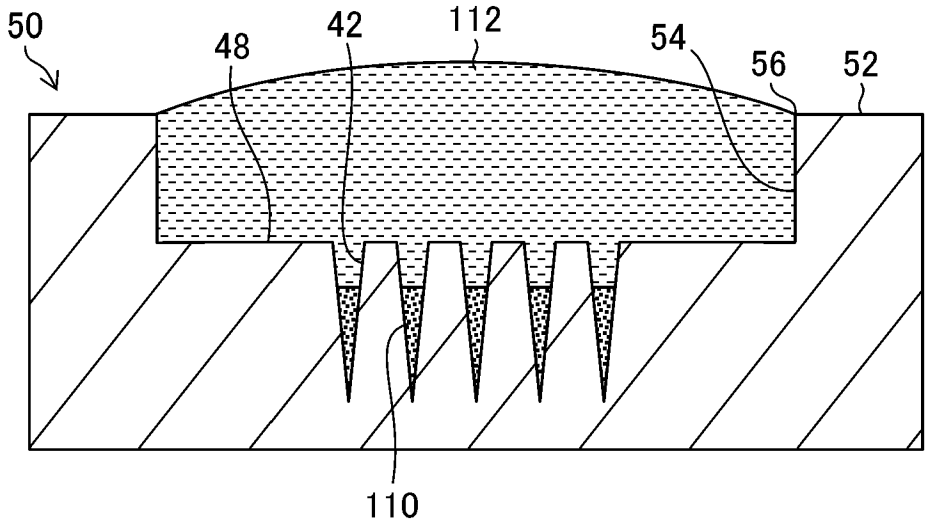
[図7]



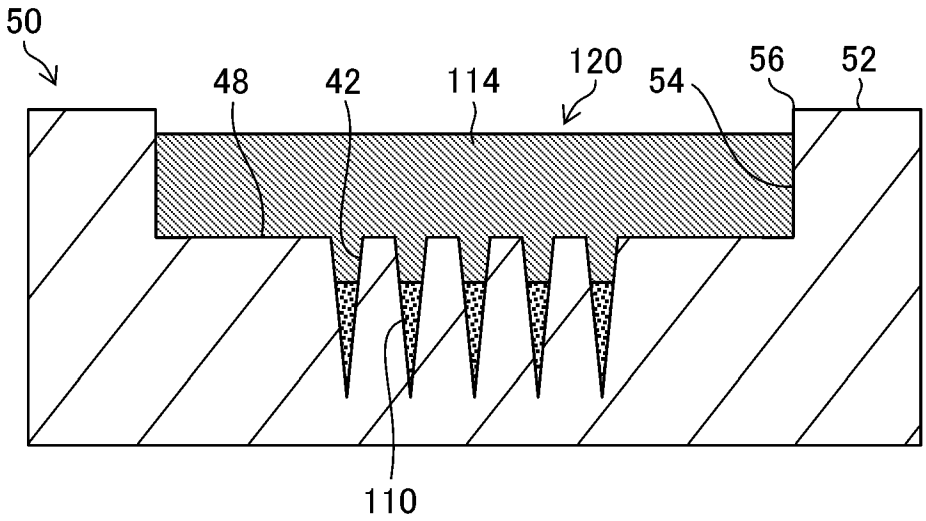
[図8]



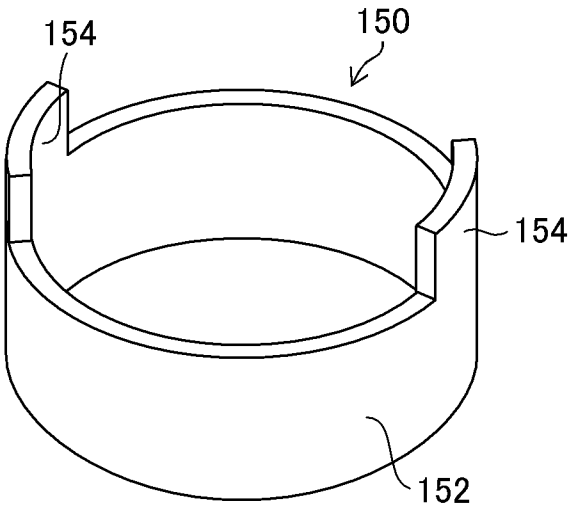
[図9]



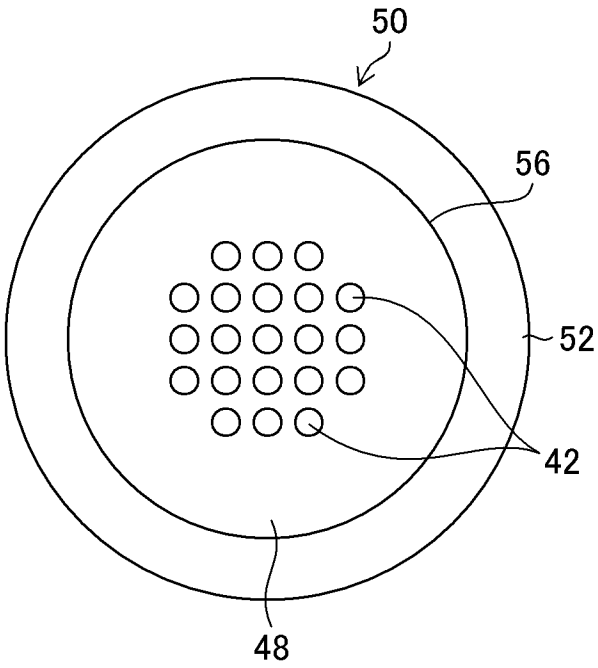
[図10]



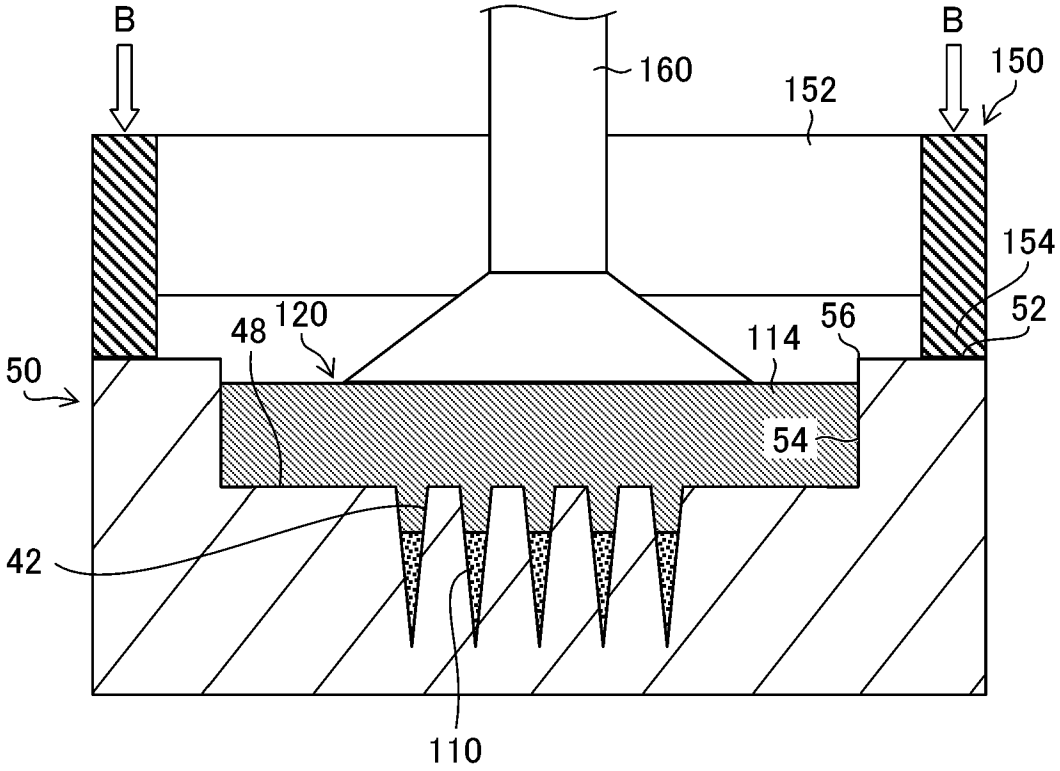
[図11]



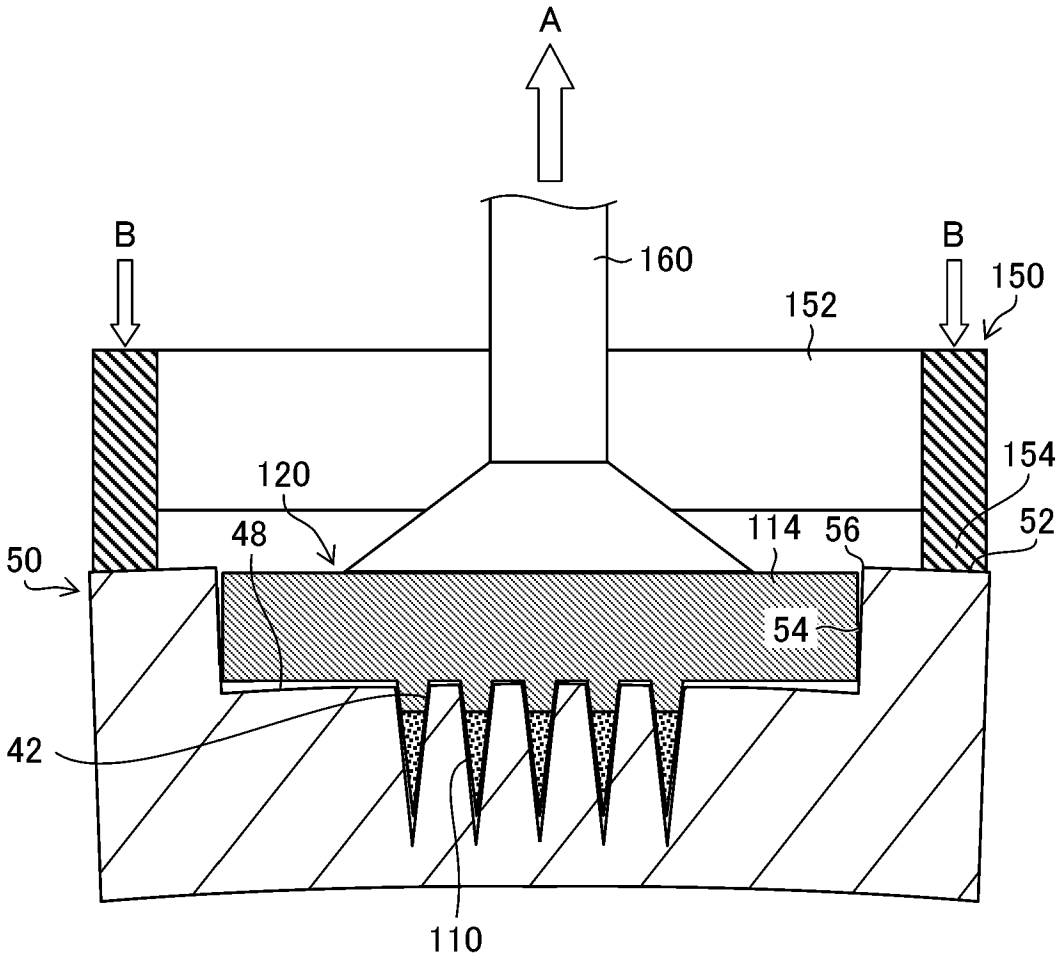
[図12]



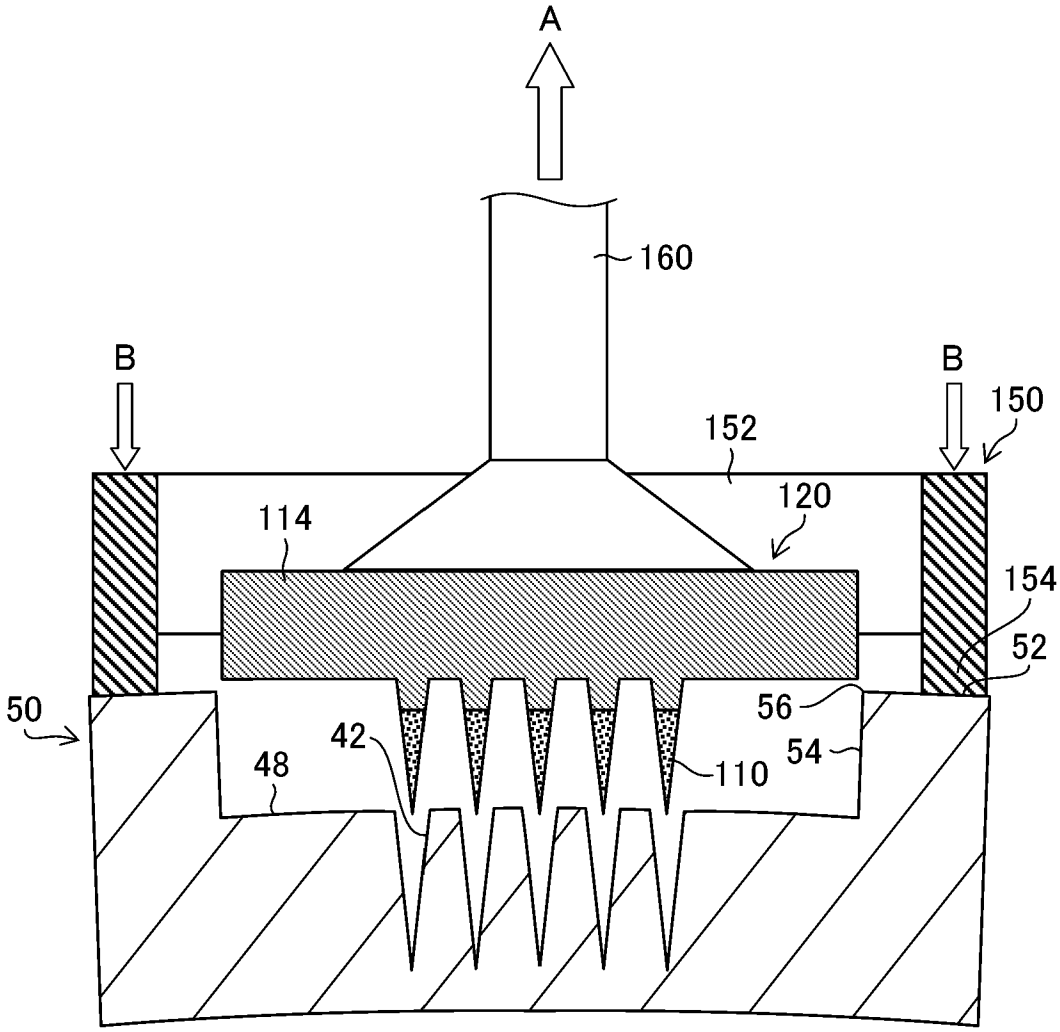
[図13]



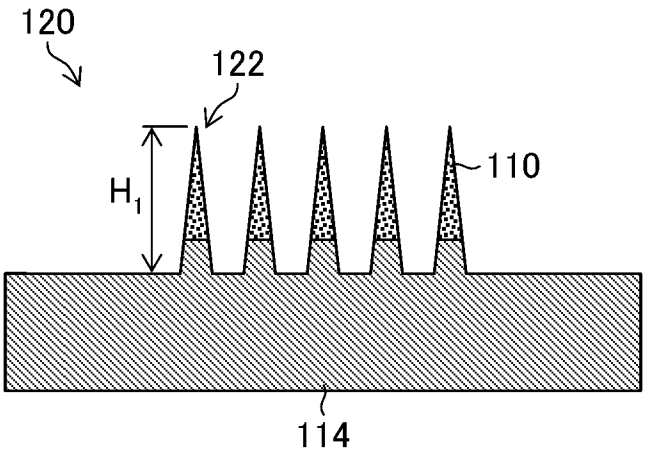
[図14]



[図15]


A
160
B
B
150
152
120
114
154
52
56
50
42
54
48
110

[図16]


120
122
H_1
110
114

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/037478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61M37/00(2006.01)i, B29C33/00(2006.01)i, B29C39/00(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, B29C33/00, B29C39/00

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 A	JP 2016-168325 A (FUJIFILM CORP.) 23 September 2016, paragraphs [0038]-[0168], fig. 1-32 & US 2017/0361082 A1, paragraphs [0096]-[0245], fig. 1-32 & EP 3269416 A1 & KR 10-2017-0115601 A & CN 107405478 A	1-2, 4-8 3
Y A	JP 2009-241358 A (FUJIFILM CORP.) 22 October 2009, paragraphs [0014]-[0095], fig. 1-9 (Family: none)	1-2, 4-8 3

☒ 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
27 November 2019 (27.11.2019)	10 December 2019 (10.12.2019)

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/JP2019/037478

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 2010-234669 A (FUJIFILM CORP.) 21 October 2010, paragraphs [0034]-[0114], fig. 1-10 (Family: none)	1-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０３７４７８

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, B29C33/00(2006.01)i, B29C39/00(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, B29C33/00, B29C39/00

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 A	JP 2016-168325 A (富士フイルム株式会社) 2016.09.23, [0038]-[0168], 図 1-32 & US 2017/0361082 A1, [0096]-[0245], 図 1-32 & EP 3269416 A1 & KR 10-2017-0115601 A & CN 107405478 A	1-2, 4-8 3
Y A	JP 2009-241358 A (富士フイルム株式会社) 2009.10.22, [0014]-[0095], 図 1-9 (ファミリーなし)	1-2, 4-8 3

☑　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
２７．１１．２０１９	１０．１２．２０１９

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　１７７４
後藤　泰輔
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 2010-234669 A (富士フイルム株式会社) 2010.10.21, [0034]-[0114], 図 1-10 (ファミリーなし)	1-8