

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5082053号  
(P5082053)

(45) 発行日 平成24年11月28日(2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月14日(2012.9.14)

(51) Int.Cl.  
A 6 1 M 37/00 (2006.01)F 1  
A 6 1 M 37/00

請求項の数 13 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2007-526569 (P2007-526569)	(73) 特許権者	512183493
(86) (22) 出願日	平成17年8月16日(2005.8.16)		イノチュア アイ・ピー リミテッド
(65) 公表番号	特表2008-509771 (P2008-509771A)		英国、N 2 1 3 N A、ロンドン、ウイン
(43) 公表日	平成20年4月3日(2008.4.3)		チモア・ヒル、キングス・アベニュー 1
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/003224	(74) 代理人	100095267
(87) 国際公開番号	W02006/018642		弁理士 小島 高城郎
(87) 国際公開日	平成18年2月23日(2006.2.23)	(72) 発明者	キルビー、アンドリュー、ジェイムズ
審査請求日	平成20年7月1日(2008.7.1)		英国、C F 2 3 6 R D、カーディフ、シ
(31) 優先権主張番号	0418246.5		ンコード、ウェストミンスター・ドライブ
(32) 優先日	平成16年8月16日(2004.8.16)		4
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0427762.0	審査官	安田 昌司
(32) 優先日	平成16年12月17日(2004.12.17)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ針またはマイクロインプラントの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

( i ) 固体面である第 1 の面上に物質を付着させるステップと

( ii ) 前記物質から固体の針状構造体を形成するステップとを含む、マイクロ針またはマイクロインプラントを製造する方法であって、

前記ステップ ( i ) が前記第 1 の面上に物質からなる第 1 の部分または小滴を付着させることを含み、かつ、前記ステップ ( ii ) が物質からなる前記第 1 の部分または小滴の上に物質からなる第 2 の部分または小滴を付着させることを含む、マイクロ針またはマイクロインプラントを製造する方法。

【請求項 2】

前記ステップ ( i ) が非固体形態で前記物質を付着させることを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 2 の部分または小滴の体積が前記第 1 の部分または小滴の体積よりも小さい、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

物質からなる前記第 1 の部分または小滴が非固体形態で付着され、前記ステップ ( ii ) が物質からなる前記第 2 の部分または小滴の付着の前に前記第 1 の部分または小滴を少なくとも部分的に固化することを含む、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

10

20

前記ステップ (ii) が物質からなる複数の部分または小滴の順次の付着を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記部分または小滴の付着物が、直下に位置する部分または小滴の付着物よりも小さい、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ステップ (ii) が非固体形態での物質からなる複数の部分または小滴の順次の付着を含み、物質からなるさらに別の部分または小滴の体積の前に、各部分または小滴が少なくとも部分的に固化する、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記物質が非固体形態で付着され、前記ステップ (ii) が前記物質と接触する、固体表面である第 2 の面を設け、前記第 1 の面と前記第 2 の面を互いに近づけることにより針状構造体を形成する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

前記物質の付着が印刷により行われる、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記ステップ (i) が、少なくとも 1 つの孔を有するステンシルを設け、前記第 1 の面上に前記少なくとも 1 つの孔を通して前記物質を付着させる、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記ステップ (ii) が、前記ステンシルの前記少なくとも 1 つの孔を通して物質からなる複数の部分または小滴を順次付着させることを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記第 1 の面が経皮吸収型パッチの一部またはプリカーサである、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

(i) 固体である第 1 の面上に物質を付着させるステップと、

(ii) 前記物質から固体の針状構造体のアレイを形成するステップとを含む、

マイクロ針のアレイを製造する方法であって、

前記ステップ (i) が前記第 1 の面上に物質からなる断続的な複数の第 1 の部分または小滴のアレイを付着させることを含み、かつ、前記ステップ (ii) が物質からなる前記複数の第 1 の部分または小滴のアレイの上に、物質からなる複数の第 2 の部分または小滴を付着させることを含む、マイクロ針のアレイを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、微細構造体の製造方法に関し、特にマイクロ針やマイクロインプラントに関するが、薬剤業での利用に限られない。

【背景技術】

【0002】

経皮吸収型薬品の投与は、薬剤活性のための重要な経路であるが、皮膚の表皮は厚さ 10 ~ 20  $\mu\text{m}$  の角質層と呼ばれる層であり、多くの化学物質に対して有効な障壁となっている。このため、皮膚を透過して体内に滲入できる薬剤活性物質の数は非常に限られ、極性、logP、及び分子サイズ等の要因によってきまる。同時に、経口投与には適さない多くの薬剤が合成されている（例えば、胃腸管や第 1 経路の肝代謝における不安定さに起因する）。従って、皮膚は、不確かではあるが、皮膚に作用する薬剤と同様に、これらの組織内で効能をもつ薬剤投与の魅力的な経路である。

【0003】

体内へ薬剤を滲入させるべく、（試験目的で）体内から取り出すべく皮膚の障壁機能を

10

20

30

40

50

上手く扱うための幾つかの方法が開発された。これらの方法には、超音波導入法、イオン導入法及びマイクロ針法がある。特許文献 1 は、皮膚を通した薬剤投与を促進するマイクロ針の使用を開示している。マイクロ針は、角質層に孔をあけることにより対象体へ薬剤を通過させるが、痛み反応を誘因しない点で好ましい。なぜならマイクロ針は神経細胞のある皮膚の真皮までは入らないからである。

【 0 0 0 4 】

マイクロ針の製造について幾つかの方法が提示されている。特許文献 2 では、マイクロ針の製造のためにフォトリソグラフィを利用することを開示している。特許文献 3 では、型を利用したマイクロ針の形成を開示している。その他の針及び主要な製造方法としては、エッチング技術、シリコンの熱酸化、L i g a プロセス、光造形法、レーザ加工及びレーザ切削がある。

【特許文献 1】

米国特許第 3 9 6 4 4 8 2 号公報

【特許文献 2】

米国特許第 6 5 5 8 3 6 1 号公報

【特許文献 3】

国際公開 2 0 0 4 / 0 6 2 8 9 9

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

このような方法はいずれも、マイクロ針を製造するのに時間を要し高額な設備を必要とする。例えば、型成形には、マイクロ針の質が、マスター型の質及び型の寿命によって限定されるという他の問題がある。さらに、型成形については、針が高アスペクト比である場合の問題がある。このような型は充填が難しく、型で形成された針を容易に取り出せないことがある。

本発明は、少なくとも従来技術におけるこれらの幾つかの問題点を解決することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

本発明の第 1 の態様は、マイクロ針またはマイクロインプラントの製造方法であって、  
( i ) 第 1 の面上に物質を付着させるステップと、  
( ii ) 前記物質から固体の針状構造体を形成するステップとを有する。

【 0 0 0 7 】

これにより マイクロ針を製造するための効果的かつ概ね安価な方法が提供される。

ステップ ( i ) では、第 1 の面上に物質の 1 つの部分または 1 つの小滴を付着させる。これは、例えば、一つの部分または一つの小滴から引き出されるマイクロ針すなわち針状構造体を製造するためにこれらの部分または小滴の順次の付着を容易とする。断続的なこれらの部分や小滴に替わるものとして、物質の連続膜すなわち層を第 1 の面上に付着させてもよい。

【 0 0 0 8 】

第 1 の面は、好適には、固体面である。

【 0 0 0 9 】

ステップ ( i ) は、非固体形態で物質を付着させることを含んでもよい。このような非固体物質は流動しすなわち流動可能でもよい。

【 0 0 1 0 】

非固体形態である物質は、例えば、液体、ゲル、エマルジョン、クリーム、ペーストまたはチキソ性材料でもよい。非固体形態の物質は、例えば粒子形態の固体を含んでもよい。これらの粒子が担体中に懸濁されまたは分散されることにより、バルク物質が非固体となったものでもよい。

【 0 0 1 1 】

ステップ ( i ) は、固体形態の物質を付着させることを含む。このような物質は流動しなくてもよい。このステップの例として、レーザー印刷による固体物質の付着がある。

【 0 0 1 2 】

この物質が非固体形態で第 1 の面上に付着された場合、この物質から固体を形成するステップは、例えば、固体ポリマーを形成するためにこの物質を紫外線照射に曝すこと、固体を形成するために溶媒をなくすこと、及び時間をおいて硬化させることを含んでもよい（例えば、非固体物質が 2 つに分かれたエポキシ樹脂であると時間が経過すれば硬化して固体を形成する）。つまり、本方法が成型の使用を含まなくてもよい。固体の針状構造体は、非固体物質と同じ化学組成を有していなくてもよい（そして多くの場合、有していないであろう）。

10

号公報

【 0 0 1 3 】

ステップ ( ii ) は、物質の別の部分または別の小滴を物質の最初の部分または最初の小滴の上に付着させることを含んでもよい。これにより、物質の 1 つの部分の別の部分の上に付着させることによって針状構造体を積み上げることができる。さらに、自動液体付着技術を用いて針状構造体を速やかに形成することができる。

【 0 0 1 4 】

最初の部分または小滴が非固体形態で付着されたならば、物質の次の部分または小滴の付着の前にその最初の部分または小滴が少なくとも部分的に固化していることが好ましい。物質の最初の部分または小滴を部分的に固化させるには、次の部分または小滴を付着させる前に、その最初の部分または小滴を例えば電磁照射に曝すかまたは単に所定の時間待ってもよい。

20

【 0 0 1 5 】

物質の最初の部分と第 2 の部分のいずれかまたは双方を固体の形態で付着させてもよい。このようにすると、所与の印刷技術、例えばレーザー印刷等を用いたマイクロ針の製造が容易となる。

【 0 0 1 6 】

第 2 の小滴または第 2 の部分の体積は最初の小滴または最初の部分より小さいことが好適である。これにより、針状構造体の製造が容易となる。

【 0 0 1 7 】

針状構造体は、物質の部分または小滴を次々に上に重ねて付着させることにより形成される。

30

【 0 0 1 8 】

ステップ ( ii ) は、物質の複数の部分または小滴を第 1 の部分または小滴の上に次々に付着させることを含んでもよい。それらの部分または小滴の 1 または複数の非固体形態で付着される場合、それらの 1 または複数の部分または小滴がその上にさらに物質の部分または小滴を重ねられる前に少なくとも部分的に固化していることが好ましい。それらの部分または小滴の 1 または複数の非固体形態で付着される場合、各部分または各小滴が非固体形態で付着されることが好ましい。これにより、針状構造体の製造が容易となる。この場合、後の方の部分または小滴の体積が直下に置かれた部分または小滴の体積より小さいことが好ましい。

40

【 0 0 1 9 】

上述のように部分または小滴を次々に付着させるに加えて、あるいはこれに替えて、ステップ ( ii ) が、（好ましくは非固体の）物質と接触する第 2 面を設け、針状構造体を形成するために第 1 の面と第 2 の面を互いに移動させることを含んでもよい。この針の引き出しは、物質が非固体形態であるとき特に有効である。針を引き出すことは、比較的単純に実施できかつ迅速かつ自動的なプロセスにすることができる。例えば、本発明の方法は、上述のような継続的付着方法を用いて物質の 1 または複数の部分を付着させた後、その物質から針状構造体を引き出すことを含む。

【 0 0 2 0 】

50

ステップ ( i ) は、非固体物質の部分または小滴を第 2 の面上に与え、非固体物質の部分または小滴が第 1 面と接触するように第 2 の面を第 1 の面の近傍に移動するすなわち、第 2 の面を第 1 の面に近づけることを含んでもよい。これにより、非固体物質の部分または小滴が第 1 の面に接触する。第 2 の面上に非固体物質を与えることは、例えば、容器に非固体物質を入れ、第 2 の面を容器中の非固体物質に接触させることにより実施できる。これにより、第 2 の面が容器から物質を取り出し、針を引き出す前にそれを第 1 の面に載せることができる。また、第 2 の面上に非固体物質の部分または小滴を設けるために、第 2 の面に非固体物質の蓄積部を設けかつ第 2 の面を非固体物質と接触させてもよい。別の例として、第 2 の面に開口または孔を設け、それを通して非固体物質を通過させてその物質 ( 不連続な部分または小滴が可能 ) を第 2 の面上に付着させることで、第 2 の面上にその物質の部分または小滴を形成してもよい。

10

#### 【 0 0 2 1 】

別の例として、ステップ ( i ) は、第 2 の面無しで非固体物質を第 1 の面上に付着させることを有してもよい。非固体物質は、部分または小滴の形態で、あるいは連続膜または連続層として付着させてもよい。

#### 【 0 0 2 2 】

さらに別の例として、ステップ ( i ) では、第 2 の面を第 1 の面の近傍へ移動させることに続いて、非固体物質を第 1 の面上に載せることにより非固体物質と第 2 の面との間の接触を形成することができる。これは、第 1 の面自体またはその近傍に設けた開口あるいは第 2 の面自体またはその近傍に設けた開口を通して物質を導入することにより行うことが可能である。

20

#### 【 0 0 2 3 】

第 2 の面は、固体により設けることができる。

#### 【 0 0 2 4 】

本発明の方法が、第 2 の面を第 1 の面に対して移動させることを含むとき、ステップ ( ii ) は、順次、 ( a ) 第 1 の面と第 2 の面を互いに移動させることにより針状構造体を形成するステップと、 ( b ) 固体の針状構造体を形成するステップとを有してもよい。固体の針状構造体が形成される間、物質と第 2 の面との接触は維持される。別の例として、第 2 の面は、ステップ ( a ) の後、ステップ ( b ) の前に物質から取り外してもよい。

#### 【 0 0 2 5 】

ステップ ( ii ) は、第 1 の面と第 2 の面を互いに移動させつつ固体の針状構造体を形成することを含んでもよい。

30

#### 【 0 0 2 6 】

物質の付着は、印刷法を用いて行うことができ、例えば、ステンシルによる付着、接触印刷 ( 例えば、ピン転写 ) 、及び、グラビア、オフセットもしくはキセログラフィック及びレーザー印刷等の電子印刷、インクジェットまたはバブル印刷、フレクソグラフィ、マグネットグラフィ、及び直接電荷付着法などの他の印刷方法がある。このような方法は、 ( 固体または非固体の形態で ) 物質の第 1 の部分または小滴を付着させるために簡便に用いることができる。これらの方法は、複数の部分または小滴を次々に付着させることにより針状構造体を形成するのに簡便に用いることができる。

40

#### 【 0 0 2 7 】

それらの部分または小滴が非固体形態で付着される場合、物質の次の部分または小滴がその上に付着される前に、その部分または小滴が少なくとも部分的に固化することが好適である。

#### 【 0 0 2 8 】

ステップ ( i ) は、少なくとも 1 つの孔を具備するステンシルを設けることを含み、その少なくとも 1 つの孔を通して第 1 の面上に物質を ( 好適には非固体形態で ) 付着させることを含んでもよい。少なくとも 1 つの孔を通して物質を ( 好適には非固体形態で ) 付着させることは、 ( 物質が自発的にその少なくとも 1 つの孔を通るようにするのではなく ) 物質をその少なくとも 1 つの孔に押し込むことにより行うことができる。これは、例えば

50

、ステンシル上に物質を付着させ、ステンシルを覆うように、そしてその少なくとも1つの孔を覆うように物質を拭き広げることにより行うことができる。

【0029】

ステップ(ii)は、第1の面に対してステンシルを動かし、それにより針状構造体を形成することを含む。このようにして、ステンシルは、上述のように第2の面として作用する。針状構造体は、上述のように固化してもよい。

【0030】

別の例として、ステップ(ii)は、ステンシルを第1の面に対して移動させ、第1の面を第2の面に近づけることにより、第2の面が物質に接触し、そして第2の面を第1の面に対して移動させることにより針状構造体を形成することを含んでもよい。

10

【0031】

ステップ(ii)は、少なくとも1つの開口を備えたステンシルを設け、そのステンシルの少なくとも1つの開口を通して(好適には非固体形態で)物質の複数の部分または小滴を付着させることを含んでもよい。1つの部分または小滴が非固体形態で付着されたならば、その部分または小滴が、物質の次の部分または小滴がその上に付着される前に少なくとも部分的に固化することが好ましい。これは、例えば、物質を非固体形態でステンシルの上に付着させ、少なくとも1つの開口の上に物質を拭き広げ、ステンシルと第1の面を互いに離隔させ、物質を固化させ、ステンシルを第1の面に近づけ、そしてさらにその少なくとも1つの開口の上に非固体形態で物質を拭き広げることで行うことができる。

【0032】

20

物質の部分または小滴の付着は、1または複数回のインクジェット印刷、スクリーン印刷またはマイクロピペットにより行ってもよい。これらの方法は、マイクロ針及びマイクロ針の列を迅速に製造するために簡便に用いることができる。

【0033】

物質(そして好適には非固体物質の部分または小滴)の付着は、自動操作システムによって行ってもよい。自動操作システムは、圧電バルブ、ソレノイドバルブ、シリンジポンプ、マイクロ電気機械素子、または空気もしくは他の気体放出手段のうち1または複数を用いることができる。これらは、物質の付着を制御する簡便な手段の典型的なものであり、特に、物質が部分または小滴で付着されるべき場合に適用されるものである。

【0034】

30

物質の付着は、マイクロアレイヤ(microarrayer)または他の自動接触印刷装置によって行ってもよい。これらは、物質の付着を制御する簡便な手段の典型的なものであり、特に、物質が部分または小滴で付着されるべき場合に適用されるものである。

【0035】

第1の面は、経皮吸収型パッチの一部またはこれのプリカーサでもよい。

【0036】

固体の針状構造体は、有機ポリマーまたはシリコーンポリマーのいずれかまたは双方でもよく、エポキシ樹脂、アクリル樹脂及びシリコーン樹脂が含まれる。

【0037】

これに替えてまたはこれに付加して、固体の針状構造体は、チタン等の金属でもよい。固体の針状構造体は、金属と非金属の混合物でもよい(例えば、シリカ)。針は、シリコン(例えば、多孔質シリコン)、セラミックまたは鉱物でもよい。

40

【0038】

固体の針状構造体はシリカでもよい。

【0039】

さらに、好適な材料としては、アクリレート、ウレタン・アクリレート等のUV硬化プラスチック、ポリ乳酸等の生分解性樹脂または生劣化性材料を含む。任意の材料の組み合わせを、針の形成に用いることができる。例えば、針のベースをアクリレートポリマーで形成し、1または複数の別の層をポリ乳酸等の他の材料、あるいは生体組織内に針の先端が残留できるように容易に崩壊する特性をもつ材料で形成してもよい。

50

## 【 0 0 4 0 】

これらの方法は、固化前の物質内に長い成形物を挿入することにより針状構造体に溝または孔を形成することを含んでもよい。このような溝は、針が挿入される物体や製品に対して針を通して流体を投与するために有用である。

## 【 0 0 4 1 】

固体の針状構造体は、多孔質でもよい。多孔質針は、例えば、針状構造体の形成過程において針状構造体に気体を通過させることにより、多孔質構造をもつ固体の針状構造体を自発的に形成する物質を用いることにより、固体の針状構造体から所定の成分を取り去る（解離、燃焼または他の方法による）物質を用いることにより、または、固体の針状構造体の形成において多孔質メッシュまたはファイバを形成する物質を用いることにより、あるいはこれらを組み合わせて形成できる。このような多孔性は、針が挿入される物体や製品に対して針を通して流体を投与するために有用である。

10

## 【 0 0 4 2 】

得られた固体が後にドーパントを放出するように、物質内にドーパントを導入することをさらに含んでもよい。

## 【 0 0 4 3 】

ステップ ( i ) または ( ii ) は、触媒または他の反応促進物質を付着させることを含んでもよい。例えば、物質を硬化させる触媒を第 1 の面上に最初に付着させ、その触媒の上に非固体形態で物質を付着させてもよい。触媒は、物質との接触時に硬化を開始させる。

## 【 0 0 4 4 】

針状構造体は、全体的にまたは部分的に生劣化性であってもよい。

20

## 【 0 0 4 5 】

針状構造体は、第 1 の面から容易に分離できてもよい。これにより、第 1 の面から他の面への針の移動が容易となる。針状構造体は使用時に容易に取り外し出来ることが望ましい。

## 【 0 0 4 6 】

固体の針状構造体は、第 1 の面と結合した第 1 の部分と、それと別の分離した第 2 の部分とが生じるように、容易に壊れるようにしてもよい。

## 【 0 0 4 7 】

非固体物質から固体の針状構造体を形成するステップは、物質を冷却すること、物質を加熱すること、非固体物質を経時させるかまたは電磁照射（通常は紫外線）に曝すこと、あるいはこれらの 1 または複数の組み合わせを含んでもよい。物質の冷却は、固体を自発的に形成させることができる。加熱は、物質から溶媒を放出させ、固体の針状形状を形成させることができる。物質を電磁照射に曝すことは、例えば、非固体物質が紫外線硬化性の樹脂または接着剤の形態である場合に固体を形成させることができる。経時させることは、例えば、物質がその非固体形態で 2 液性エポキシ樹脂の場合に固体を形成させることができる。

30

## 【 0 0 4 8 】

針は、約  $10\ \mu\text{m}$  ~  $3\ \text{mm}$  の長さでよく、好適には  $100\ \mu\text{m}$  より長く、さらに好適には  $1\ \text{mm}$  より短い。最も好適には、針の長さが  $200\ \mu\text{m}$  ~  $400\ \mu\text{m}$  である。このような差し渡し長さであれば、痛みを生じる神経のある真皮に到達することを最小限とする。好適な長さは、差し渡し長さにより孔を開けようとする生体層に依存して変えてよい。例えば、粘膜層は、角質層とは異なる差し渡し長さを必要とすることがある。さらに、人間の角質層を貫通することを意図したマイクロ針の場合、好適なマイクロ針の長さは、マイクロ針を使用しようとする解剖学的箇所に依存する。なぜなら、角質層の厚さは、異なる解剖学的箇所では変わることがあるからである。

40

## 【 0 0 4 9 】

マイクロ針は、人間や動物の角質層である生態的障壁を貫通できることが最適である。さらに、本方法は、生態的障壁に孔開けするための装置を形成する方法として最適である。

50

## 【 0 0 5 0 】

第 1 の面は、経皮吸収型パッチの一部を形成する基板により設けることが好適である。これに替えて、第 1 の面は、紙、ガラス、プラスチック、接着性の半透膜、金属及び圧力感知テープの接着面により設けてもよい。

## 【 0 0 5 1 】

固体の針状構造体は、薬剤活性物質を含んでもよい。これは、薬剤活性物質を固化の前に液体に導入するかまたは固化の後に導入することにより行う。

## 【 0 0 5 2 】

本発明の固体の針状構造体が載せられる第 1 の面は、柱や突起等により設けてもよい。従って、本発明の方法は、既存の針状構造体または突起構造体の上にマイクロ針を形成するために用いることができる。

10

## 【 0 0 5 3 】

固体の針状構造体は、円錐状でもよい。固体の針状構造体は、ピラミッド状（例えば、1 点に収束する 3 つまたは 4 つの側面をもつ）でもよい。固体の針状構造体は、曲がっていてもよい。これは、例えば、上述の針引き出しを用いることにより、そして第 1 の面と第 2 の面を互いに移動させて曲がった形状を形成することにより行うことができる。固体の針状構造体は、フックを設けてもよい。例えば、上述の針引き出しを用いることにより、そして第 1 の面と第 2 の面を互いに移動させてフック形状を形成することにより行うことができる。

20

## 【 0 0 5 4 】

本発明の第 2 の態様においては、マイクロ針のアレイを製造する方法が提供される。この方法は、

( i ) 第 1 の面上に物質を付着させ、

( ii ) 前記物質から固体の針状形状のアレイを形成することを含む。

## 【 0 0 5 5 】

本発明の第 2 の態様による方法は、成型を利用しないことが好適である。

## 【 0 0 5 6 】

ステップ ( i ) では、物質の第 1 の複数の部分または小滴を第 1 の面上に付着させることを含んでもよい。

## 【 0 0 5 7 】

ステップ ( i ) では、非固体または固体の形態での物質の付着を含む。

30

## 【 0 0 5 8 】

複数の部分または小滴のアレイの製造は、複数の部分または小滴を第 1 の面上に順次付着させることにより得られる。これに替えて、マイクロ針のアレイに対応する複数の部分または小滴のアレイが、第 1 の面上に同時に付着されてもよい。

## 【 0 0 5 9 】

ステップ ( ii ) は、物質の第 1 の複数の部分または小滴のアレイの上に物質の第 2 の複数の部分または小滴を付着させることを含んでもよい。第 3 の複数の部分または小滴のアレイを、第 2 の複数の部分または小滴の上に付着させてもよい。単一のマイクロ針の製造に関して上述したように、針状構造体のアレイは、物質の複数の部分または小滴を順次付着させることにより行われる。アレイに関して用いられる方法は、本発明の第 1 の態様の方法に関して上述したとおりの特徴を含んでもよい。

40

## 【 0 0 6 0 】

物質は、非固体形態で付着させてもよく、ステップ ( ii ) は、物質と接触する第 2 の面を設け、第 1 の面と第 2 の面を互いに移動させることにより針状構造体を形成することを含んでもよい。従って、針状構造体のアレイは、本発明の第 1 の態様に関して上述したように物質から引き出されてもよい。この物質は、不連続な複数の部分または小滴として、または連続的な膜または層として付着させられる。ステップ ( ii ) は、第 2 の面のアレイを非固体物質と接触させ、そして物質を針状構造体のアレイに引き出すことを含んでもよい。これに替えて、第 2 の面を複数の部分または小滴のアレイを接触させ、そして複数の

50



部分または小滴を針状構造体のアレイに引き出すことにより、複数のマイクロ針の構造体を複数の部分または小滴のアレイから引き出してもよい。これは、単一の実質的に平坦な第2の面を用いて行うことができる。

【0061】

これに替えて、1または複数の第2の面を、物質（任意に複数の部分または小滴として付着している）から複数の針状構造体を順次引き出すために用いてもよい。それらの1または複数の第2の面は、針のアレイを製造するように動かされる。

【0062】

本発明の第2の態様の方法は、本発明の第1の態様の方法に関して上述した特徴を含んでもよい。例えば、本発明の第1の態様に関して述べたように、アレイを設けるためにステンシルを用いてもよい。

10

【0063】

本発明の第3の態様によれば、成型を用いることなく、液体を第1の面上に付着させ、引き続きまたは同時の硬化または他の固化により固体の針状形状とすることを用いて、マイクロ針またはマイクロインプラントを、単体でまたはアレイで製造する方法が提供される。

【0064】

本発明の第3の態様の方法は、本発明の第1の態様の方法に関して上述した特徴を含んでもよい。

【0065】

20

本発明はまた、生態的障壁へ適用する装置を提供し、その装置は、本発明の第1、第2または第3の態様の方法によって形成された1または複数のマイクロ針を設けた基板を有する。この装置は、本発明の第1、第2または第3の態様の方法によって形成された1または複数のマイクロ針が付着された第1の面を有してもよい。第1の面は、可撓性であってもよい。この装置は、例えば、経皮吸収型パッチでもよい。この装置は、センサ、ポンプ、または薬剤投与装置を有してもよい。この装置は、1または複数のマイクロ針を生態的障壁に差し込むための手段を備えている。この装置は、薬剤溶出ステントを含んでもよい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0066】

30

図1を参照して本発明の第1の実施例を説明する。図1aでは、マイクロ針を形成しようとする第1の面1上に、液体の小滴2が配置されている。小滴2は、自動液体操作手段により配置されることが好適である。針状構造体を形成するために第2の面3が小滴2に近づけられ、第2の面3は小滴2の表面に接触している。この場合、第2の面は固体面であるが、液体面も用いることができ、例えば、固体のロッドまたは針の末端上に付着された液体により形成された液体面である。その後、第2の面3は、第1の面1から離され、液体の小滴2を針状構造体4へと引き出す。この液体は、マイクロ針5へと硬化させられるか固化させられ、第2の面はその後取り除かれる。

【0067】

第2の面3は、硬化または固化が起きる前に、あるいは硬化または固化の途中に取り除いてもよい。第2の面を硬化または固化の途中に取り除くことにより、特に鋭い針が得られる場合がある。

40

【0068】

第1の面1上に付着した小滴2に対して第2の面3を導入する替わりに、第2の面3に液体を付与し、その液体を第1の面1に接触するように移動させてもよい。これに替えて、第2の面3を第1の面及び配置された小滴に近づけることにより、第1の面と第2の面との接触を形成してもよい。これは、第2の面に孔を設け、この孔を通して液体を配置することにより行ってもよい。

【0069】

第1の面1と第2の面3との相対的な移動は重要であり、従って、第2の面3の位置を

50

固定し、第1の面を移動させて第2の面3と小滴2とを接触させてもよい。

【0070】

針状構造体は、冷却することにより、または、硬化することにより固化させてもよい。これは、例えば、紫外線硬化性アクリレート接着剤の硬化性液体を用い、液体を紫外線に曝して接着剤を硬化させることにより行うことができる。液体は、エポキシ樹脂でもよい。この場合、第1の面を第2の面に対して移動させることにより、長い構造体を製造できる。この長い構造体は、経時させることで硬化させてもよい。その後、長い構造体が分離されることにより、第2の面を第1の面から取り外すことができる。この分離動作により、第1の面上に針状構造体が形成される。

【0071】

図2を参照して本発明の第2の実施例を説明する。蓄積部として作用する表面上に液体を配置するためにマイクロアレイ等のスポット形成装置を用いることができる。直径0.4mmのピンPが、下方の不動の支持部に対して近づけられる。マイクロ針を形成するための非固体物質（この場合、UV硬化性アクリレート接着剤の大きなスポット）の蓄積部を、転写ステージ上に移動させることにより、ピンPの頭部が物質の中に3秒間浸かり、液体12の小滴がピンPの先端部と接触する。マイクロ針が形成される固体表面11は、ピンの先端部上の液体12が固体表面11に接触するまで、第2の面13（ピンPにより設けられる）へ向かって移動させられる。固体表面11は、液体に覆われたピンに接触することができ、このようにして液体12スポットを形成できる（（b）参照）。UV源（UV発光ダイオード、図示せず）がUV照射することにより液体12を硬化させる。硬化中、固体表面11が、転写ステージを用いた制御されたやり方で第2の面13から離され、針状構造体14が形成される（（c）参照）。硬化後、完成した針15が表面11上に残される（（d）参照）。このプロセスにより、高さ約400μmの鋭い針状構造体が形成された。

【0072】

紙、ガラス、プラスチック、経皮吸収型薬剤投与パッチ、接着性半透膜、及び圧力感知接着テープの接着側を含む様々な固体表面を用いて針が製造された。大きな直径のピンを用いることにより、1mmを超える高さの鋭い針を製造できた。小さい直径のピンにより、高さ250μmの針を製造できた。

【0073】

本発明の第3の実施例を説明する。粘性エポキシ樹脂のスポットを、接触印刷を用いて第2のガラス表面上に配置する。その後、第1のガラス表面を、z方向に移動可能なステージ上に置いた。第1のガラス表面を第2の可撓性のガラス表面に近づけることにより、エポキシ樹脂の小滴が第2のガラス表面に接触した。樹脂の硬化中、第1及び第2のガラス表面をゆっくりと引き離すことにより、針状構造体が各表面から引き出された。3時間後、樹脂が硬化し、2つの表面間に残っている架橋がはさみで切断された。この結果、2つのガラス表面には、非常に鋭い堅いマイクロ針の構造体が表面に対して垂直に突出していた。硬化中、針の先端は容易に曲がるため、曲面に折り曲げることができ、またフック構造にもできる。可撓性のある先端をガラス表面に対して押圧することによりループを形成することもできる。これらの形状は、硬化が完了した後には固定される。

【0074】

上記の例では、第2の面が液体を接触するための下面領域を有していてもよい。これにより、微細な針状構造体を製造することができる。第2の面は、ピンのような、典型的には直径0.4mmの尖った物体の先端により設けることができる。

【0075】

第2の面は、液体及び第2の面の表面特性によって、液体との針引き出し接触状態のままとしてもよい。これは、例えば、液体として接着剤を用いることにより実現できる。これに替えて、第2の面が、第2の面と共に真空を用いることにより液体と接触状態を維持してもよい。これに替えて、第2の面が、毛細管現象によって液体が流れる孔を設けられてもよい。

## 【 0 0 7 6 】

本方法は、さらに、固化または硬化の前に第 1 の面を第 2 の面に対して移動させることにより第 1 の面に対して曲がったもしくは傾いたまたはフックベアリング状である針状構造体を形成することを含んでもよい。

## 【 0 0 7 7 】

前述の 3 つの例では、針状構造体を引き出すために 2 つの面を離すように移動させる方法を用いた。ステンシル塗布や接触印刷等の印刷方法は、針状構造体を製造するべく、様々な大きさの小滴を付着させるために、あるいは次々に同じ大きさの小滴を付着させるために用いることができる。このような方法の一例として、図 3 を参照する。図 3 では、UV 硬化性接着剤の形態の非固体物質の第 1 部分 3 2 が、自動液体操作システム（図示せず）を用いて第 1 の面 3 1 上に付着される（（a）参照）。 10

## 【 0 0 7 8 】

その後、物質は、UV 源（図示せず）を用いて硬化させられ、または、少なくとも部分的に硬化させられる。第 2 の部分 3 3 は、物質の第 1 の部分 3 2 の上に付着させられ、引き続き前述のように硬化させられる（（b）参照）。このプロセスは、幾つかの部分 3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7 及び 3 8 が次々に重ねられるまで繰り返される（（c）参照）。各部分の体積は、直下に位置する部分よりも小さくなっている。このようにして、円錐状または針状の固体構造体を形成できる。

## 【 0 0 7 9 】

物質の複数の部分を順次付着させることによる針状構造体の製造方法のさらに別の例を、図 4 に示す。ステンシル 4 9 が、第 1 の面 4 1 に近づけられる（（a）参照）。第 1 の面 4 1 は、可撓性基板の上面により設けられる。ステンシル 4 9 は  $1 \text{ cm}^2$  当たり約 1 0 0 0 個の孔を設けられ、各々の直径が  $100 \mu\text{m}$  である。わかりやすいように、ここでは 2 つの孔 4 8 a 及び 4 8 b のみを示す。非固体物質は、この場合 UV 硬化性アクリレート 4 2 であり、ステンシル 4 9 の上面 4 9 a 上に付着させられ、スキージ 5 0 を用いて拭き広げられる。この拭き広げすなわちワイピング（wiping）操作により、アクリレート 4 2 は孔 4 8 a 及び 4 9 b 内に押し込まれ、そしてステンシル 4 9 が第 1 の面 4 1 に対して押し付けられる。アクリレート 4 2 は第 1 の面 4 1 に接着することにより、ステンシル 4 9 が第 1 の面 4 1 から取り去られたとき（（b）参照）、アクリレートの部分 5 1 a、5 1 b が第 1 の面 4 1 上に残る。アクリレートの部分 5 1 a、5 1 b は、UV スポット源 5 6 から照射される UV 照射（概略的に符号 5 7 で示す）に曝されることにより硬化させられ（（c）参照）、固体の構造体 5 3 a、5 3 b を形成する。ステンシル 4 9 が再び置かれて、更に別の非固体物質 4 2 の部分を既存の構造体 5 3 a、5 3 b の上に付着させることができる。上述の図 4（a）、（b）、（c）のステップをさらに繰り返すことにより、高さ約 0.7 mm 及び直径約  $20 \mu\text{m}$  の針状構造体 5 2 a、5 2 b のアレイを形成することができた。この方法で製造される針のアレイは、人間の角質層（in vitro）を突き刺すことができる。 20 30

## 【 0 0 8 0 】

この技術を用いて、材料の粘弾性、孔の大きさ及びスキージ速度や z 軸方向の動き等の変数を変化させることにより、針の高さをどのような大きさにも増すことができ、また、先端直径を変えることができる。 40

## 【 0 0 8 1 】

図 3 及び図 4 により説明した順次付着の技術は、前述の針引き出し法と組み合わせてもよい。これらの技術はまた、組成を変えた針を製造するために利用できる。例えば、1 つの成分の材料により形成されたロッド状または他の構造を、別の成分の針の内側に形成することができる。この内側の構造は、多孔性材料で形成してもよく、マイクロ針を通して通過できるように解離可能としてもよい。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 8 2 】

【 図 1 】非固体材料からのマイクロ針の引き出しを含む本発明の第 1 の実施例を示す図で 50

ある。

【図 2】非固体材料からのマイクロ針の引き出しを含む本発明の第 2 の実施例を示す図である。

【図 3】非固体材料の小滴の順次付着によりマイクロ針を形成することを本発明の第 3 の実施例を示す図である。

【図 4】複数の非固体材料を次々に付着させるためにステンシルを用いてマイクロ針を形成することを本発明の第 4 の実施例を示す図である。

【図 1】

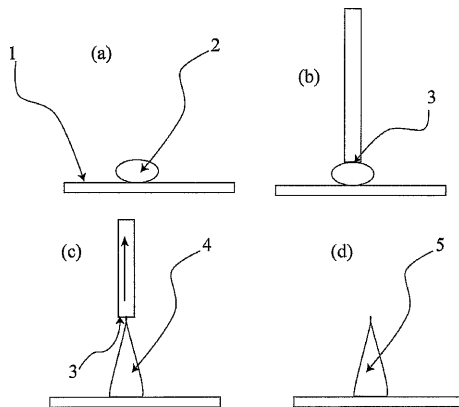


Figure 1

【図 2】

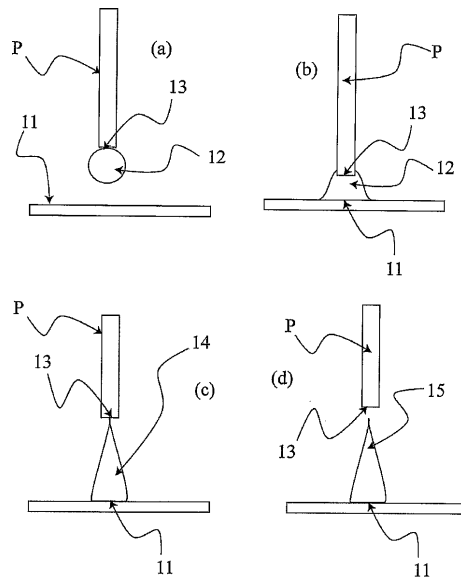
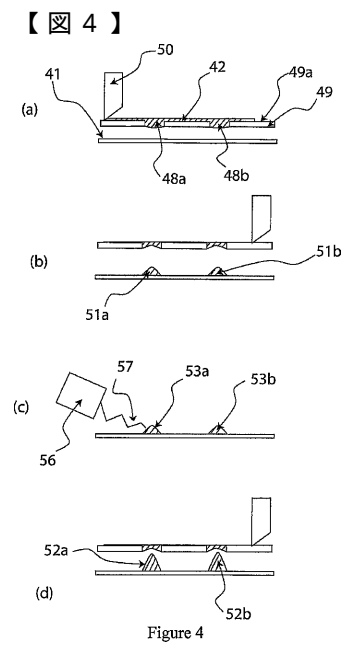
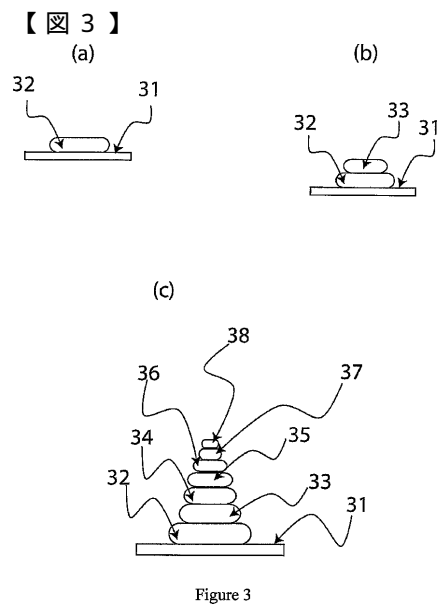


Figure 2



---

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2003-238347(JP,A)  
特開昭54-028369(JP,A)  
特開昭62-016132(JP,A)  
米国特許出願公開第2002/0020688(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61M 37/00