

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-169608

(P2017-169608A)

(43) 公開日 平成29年9月28日(2017.9.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 M 37/00 (2006.01)	A 6 1 M 37/00 5 3 O	4 C 1 6 7
	A 6 1 M 37/00 5 2 O	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2016-55703 (P2016-55703)
 (22) 出願日 平成28年3月18日 (2016.3.18)

(71) 出願人 000003193
 凸版印刷株式会社
 東京都台東区台東 1 丁目 5 番 1 号
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
 (74) 代理人 100153051
 弁理士 河野 直樹
 (74) 代理人 100179062
 弁理士 井上 正
 (74) 代理人 100189913
 弁理士 鵜飼 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 穿刺デバイス

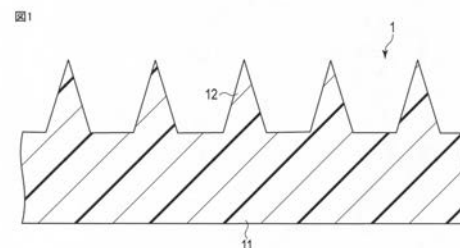
(57) 【要約】

【課題】 抗菌性に優れた穿刺デバイスを提供する。

【解決手段】 本発明の穿刺デバイス 1 は、支持体 1 1 と、前記支持体 1 1 に支持された凸部 1 2 とを具備し、前記凸部 1 2 は、キチン、キトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の高分子量化合物と、オリゴキチン、オリゴキトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の低分子量化合物とを含んでいる。

。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

支持体と、前記支持体に支持された凸部とを具備し、前記凸部は、キチン、キトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の高分子量化合物と、オリゴキチン、オリゴキトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の低分子量化合物とを含んだ穿刺デバイス。

【請求項 2】

前記 1 以上の低分子量化合物が前記 1 以上の高分子量化合物と前記 1 以上の低分子量化合物との合計量に占める割合は 20 質量%乃至 75 質量%の範囲内にある請求項 1 に記載の穿刺デバイス。

10

【請求項 3】

前記 1 以上の高分子量化合物と前記 1 以上の低分子量化合物との合計量が前記凸部に占める割合は 50 質量%以上である請求項 1 又は 2 に記載の穿刺デバイス。

【請求項 4】

前記凸部は薬剤を更に含んだ請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の穿刺デバイス。

【請求項 5】

前記凸部に支持された薬剤を更に具備した請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の穿刺デバイス。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】**

20

【0001】

本発明は、穿刺デバイスに関する。

【背景技術】**【0002】**

経皮吸収法は、皮膚や粘膜等の生体表面から体内に薬剤を投与する方法である。この方法は、非侵襲的であり、人体に痛みを与えることなく簡易に薬剤を投与することが可能である。しかしながら、この方法には、発汗や外部接触などにより薬剤が生体表面から除去され易い、長期間の使用時に皮膚障害が発生する可能性がある、分子量の大きな薬剤や水溶性薬剤を用いた場合などには表皮の角質層がバリアとなり薬剤が殆ど吸収されない、などの問題がある。

30

【0003】

これらの問題を解決し、薬剤を効率よく体内に吸収させる方法として、マイクロニードルなどと称される穿刺デバイスを用いた方法が注目されている（特許文献 1）。この方法では、ミクロンオーダーの長さを有する多数の針状凸部を皮膚に穿刺し、表皮下に薬剤を直接投与する。

【先行技術文献】**【特許文献】****【0004】**

【特許文献 1】国際公開第 2006/080508 号

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】**【0005】**

本発明は、抗菌性に優れた穿刺デバイス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】**【0006】**

本発明の一側面によると、支持体と、前記支持体に支持された凸部とを具備し、前記凸部は、キチン、キトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の高分子量化合物と、オリゴキチン、オリゴキトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の低分子量化合物とを含んだ穿刺デバイスが提供される。

【発明の効果】

50

【 0 0 0 7 】

本発明によると、抗菌性に優れた穿刺デバイスが提供される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 8 】

【 図 1 】 本発明の一実施形態に係る穿刺デバイスを概略的に示す断面図。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 9 】

以下、本発明の実施形態について説明する。

【 0 0 1 0 】

図 1 は、本発明の一実施形態に係る穿刺デバイスを概略的に示す断面図である。

10

【 0 0 1 1 】

この穿刺デバイス 1 は、支持体 1 1 と、凸部 1 2 とを含んでいる。

支持体 1 1 は、凸部 1 2 を支持している。支持体 1 1 は、ここでは、薄層状の形状を有している。支持体 1 1 は、他の形状を有していてもよい。

【 0 0 1 2 】

支持体 1 1 は、例えば、その全体が、凸部 1 2 が含んでいる材料と同一の材料からなる。支持体 1 1 は、凸部 1 2 が含んでいる材料とは異なる材料で一部を構成し、凸部 1 2 が含んでいる材料と同一の材料で表面の少なくとも一部を構成した複合体であってもよい。例えば、支持体 1 1 は、凸部 1 2 が含んでいる材料とは異なる層と、凸部 1 2 が含んでいる材料と同一の材料からなる層との多層構造を有していてもよい。

20

【 0 0 1 3 】

凸部 1 2 は、支持体 1 1 に支持されている。図 1 には、多数の凸部 1 2 を描いているが、凸部 1 2 の数は 1 以上であればよい。

【 0 0 1 4 】

凸部 1 2 は、穿刺デバイス 1 を皮膚に押し当てた時に、皮膚に突き刺さる部分である。凸部 1 2 は、皮膚への穿刺が可能であれば、どのような形状を有していてもよい。例えば、凸部 1 2 は、針状又はブレード状の形状を有している。凸部 1 2 は、先細り形状を有していることが好ましい。

【 0 0 1 5 】

穿刺デバイス 1 をヒトへ適用する場合、凸部 1 2 の高さは、好ましくは、 $50\ \mu\text{m}$ 乃至 $1000\ \mu\text{m}$ の範囲内とする。また、穿刺デバイス 1 をヒトへ適用する場合、凸部 1 2 の高さ方向に対して垂直な寸法、例えば、幅又は径は、好ましくは、 $10\ \mu\text{m}$ 乃至 $1000\ \mu\text{m}$ の範囲内とする。穿刺デバイス 1 をヒト以外の生体へ適用する場合、凸部 1 2 の寸法は、その生体の角質層、表皮、及び真皮層などの厚さや、角質層などの硬さに応じて適宜設定する。

30

【 0 0 1 6 】

凸部 1 2 は、混合物からなる。この混合物は、キチン、キトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の高分子量化合物と、オリゴキチン、オリゴキトサン及びそれらの誘導体からなる群より選ばれる 1 以上の低分子量化合物とを含んでいる。

【 0 0 1 7 】

高分子量化合物は、凸部 1 2 の機械的強度、成形性及び抗菌性に寄与する。ここで、高分子量化合物が凸部 1 2 に与える「抗菌性」は、穿刺デバイス 1 上での細菌の発育を抑制する性質である。

40

【 0 0 1 8 】

高分子量化合物の各々は、この分子を構成している単糖分子の数が、低分子量化合物の各々の分子を構成している単糖分子の数よりも多い。高分子量化合物の重量平均分子量は、 10000 以上である。

【 0 0 1 9 】

キチン又はキトサンの誘導体としては、例えば、スクシニルキトサン、グリコールキトサン、キトサンサクシナミド、エチレングリコールキチン、トリメチルキトサン、及びカ

50

ルボキシメチルキトサンを挙げることができる。

【 0 0 2 0 】

低分子量化合物は、高分子量化合物と同様に、凸部 1 2 の抗菌性に寄与する。即ち、低分子量化合物は、高分子量化合物と同様に、穿刺デバイス 1 上での細菌の発育を抑制する。加えて、低分子量化合物は、凸部 1 2 を皮膚へ穿刺したときに体内へと溶出し、体内での細菌の発育も抑制し得る。更に、低分子量化合物は、体内へと溶出することにより、高分子量化合物の体内への溶出を促進し、体内での細菌の発育抑制に高分子量化合物も寄与可能とする。

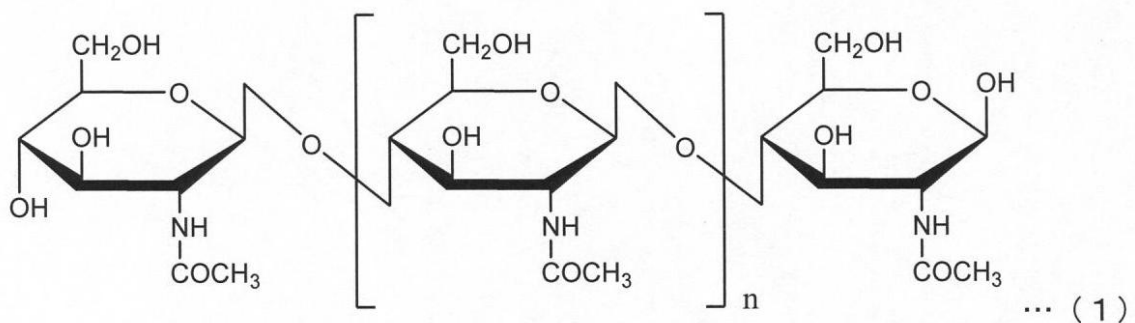
【 0 0 2 1 】

オリゴキチン及びオリゴキトサンは、それぞれ、下記一般式 (1) 及び (2) で表される化合物である。なお、下記一般式 (1) 及び (2) において、 n は 0 乃至 3 0 の整数を表している。

10

【 0 0 2 2 】

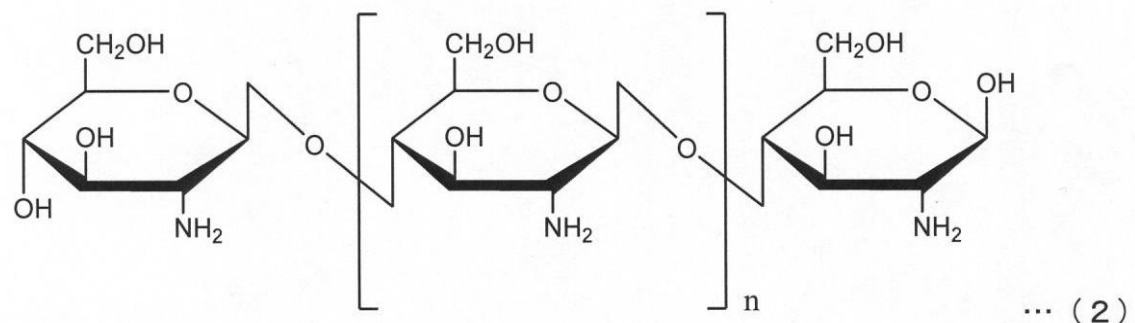
【 化 1 】



20

【 0 0 2 3 】

【 化 2 】



30

【 0 0 2 4 】

オリゴキチン又はオリゴキトサンの誘導体は、この分子を構成している単糖分子の数が 2 乃至 6 の範囲内にあるオリゴ糖である。オリゴキチン又はオリゴキトサンの誘導体としては、例えば、キチン又はキトサンの誘導体として例示したものと単糖の構造が等しいものを使用することができる。

40

【 0 0 2 5 】

1 以上の低分子量化合物が 1 以上の高分子量化合物と 1 以上の低分子量化合物との合計量に占める割合は、2 0 質量 % 乃至 7 5 質量 % の範囲内とすることが好ましい。この割合が小さい場合、凸部 1 2 を皮膚へ穿刺したときに体内へと溶出する低分子量化合物の量が少なく、体内での細菌の発育を抑制する効果が小さい。この割合が大きい場合、凸部 1 2 の機械的強度が不十分になる可能性がある。

【 0 0 2 6 】

1 以上の高分子量化合物と 1 以上の低分子量化合物との合計量が凸部 1 2 に占める割合は、5 0 質量 % 以上とすることが好ましい。この割合が小さい場合、高分子量化合物や低分子量化合物について上述した抗菌性が不十分となる可能性がある。なお、凸部 1 2 は、

50

高分子量化合物及び低分子量化合物のみを含んでいてもよい。

【0027】

凸部12は、薬剤を更に含んでいてもよい。薬剤は、医療用の物質であってもよく、美容用の物質であってもよい。但し、この「薬剤」には、上述した低分子量化合物は含まれない。薬剤としては、例えば、薬理活性物質や、化粧品組成物等が挙げられ、目的に応じて選択される。

【0028】

薬理活性物質としては、例えば、インフルエンザ等のワクチン、癌患者等のための鎮痛薬、インスリン、生物製剤、遺伝子治療薬、注射剤、経口剤、または、皮膚適用製剤等が挙げられる。穿刺デバイスを用いた経皮投与では、皮膚に形成された孔に薬剤が投与される。そのため、穿刺デバイスを用いた経皮投与は、従来の経皮投与に用いられる薬理活性物質以外に、皮下注射が必要な薬理活性物質の投与にも利用できる。特に、凸部の高さが1000 μ m以下である穿刺デバイスを用いた経皮投与は、投与の際に患者に痛みを与えないため、小児に対するワクチン等の注射剤の投与に適している。また、穿刺デバイスを用いた経皮投与は、投与の際に患者が薬剤を飲むことを要しないため、経口剤を飲むことが困難な小児に対する経口剤の投与に適している。

10

【0029】

化粧品組成物は、化粧品あるいは美容品として用いられる組成物である。化粧品組成物としては、例えば、保湿剤、色料、香料、または、シワやニキビや妊娠線等に対する改善効果や脱毛に対する改善効果等の美容効果を示す生理活性物質等が挙げられる。化粧品組成物として芳香を有する材料を用いると、穿刺デバイスに匂いを付与することができるため、美容品に適した穿刺デバイスが得られる。

20

【0030】

薬剤は、凸部12に含有させる代わりに、凸部12に支持させてもよい。例えば、薬剤は、凸部12の表面に付着させてもよい。或いは、凸部12の表面に凹部を設けておき、この凹部に薬剤を充填してもよい。

【0031】

穿刺デバイス1には、支持体11の凸部12が設けられていない面に一方の第1開口を有し、凸部12の表面に第2開口を有している貫通孔を設けてもよい。この場合、凸部12を皮膚へ穿刺した状態で、第1開口へ薬剤を供給することにより、体内へ薬剤を供給することができる。

30

【0032】

この穿刺デバイス1は、例えば、以下の方法により製造する。

まず、上述した高分子量化合物及び低分子量化合物を含有した溶液を調製する。溶媒としては、例えば水を使用する。

【0033】

次に、凸部12に対応して凹部が設けられた版を準備し、この版に上記溶液を供給する。版への上記溶液の供給は、減圧下で行うことが好ましい。

【0034】

次いで、版に供給した溶液を乾燥させて、高分子量化合物と低分子量化合物とからなる成形品を得る。その後、この成形品を、版から取り外す。これにより、支持体11と凸部12とからなる穿刺デバイス1を得る。

40

【0035】

本実施形態によると、凸部12に、上述した高分子量化合物及び低分子量化合物を含有させる。高分子量化合物は、凸部12の機械的強度及び成形性に寄与するとともに、穿刺デバイス1上での細菌の発育を抑制する。他方、低分子量化合物は、穿刺デバイス1上での細菌の発育を抑制するのに加え、凸部12を皮膚へ穿刺したときに体内へと溶出し、体内での細菌の発育も抑制し得る。更に、低分子量化合物は、体内へと溶出することにより、高分子量化合物の体内への溶出を促進し、体内での細菌の発育抑制に高分子量化合物も寄与可能とする。従って、本実施形態に係る穿刺デバイス1は、凸部12の機械的強度及

50

び成形性に優れるとともに、高い抗菌性を有している。

【0036】

なお、穿刺デバイス1は、生体内への薬剤の送達以外の目的で使用することもできる。例えば、穿刺デバイス1は、生体物質の採取に利用することができる。この場合も、上述したのと同様の効果を得ることができる。

【実施例】

【0037】

以下に、本発明の具体例を記載する。

【0038】

[実施例1]

精密機械加工を用いて、シリコン基板の一方の主面に、正四角垂形状の凸部を形成した。凸部の高さは150 μ mとし、底面の各辺の長さは60 μ mとした。凸部は、1mmの間隔で、6列6行の格子状に計36本配置した。以上のようにして、原版を製造した。

【0039】

次に、この原版上に、メッキ法によりニッケル膜を500 μ mの厚さに形成した。続いて、ウェットエッチングによりシリコンを除去した。エッチング液としては、30質量%の濃度で水酸化カリウムを含有し、90℃に加熱した水溶液を使用した。このようにして、ニッケルからなり、上記凸部に対応して凹部が設けられた凹版を製造した。

【0040】

キトサンとオリゴキトサンとクエン酸とを滅菌水へ溶解させてなる水溶液を、穿刺デバイスの材料として調製した。この水溶液において、キトサン、オリゴキトサン及びクエン酸の濃度は、それぞれ、5質量%、4質量%及び6質量%とした。

【0041】

次に、0.05MPaの減圧下で、この水溶液を先の版へ供給した。版に供給した溶液を大気圧下で自然乾燥させて、キトサンとオリゴキトサンとクエン酸とからなる成形品を得た。その後、この成形品を版から取り外した。

以上のようにして、穿刺デバイスを得た。

【0042】

[実施例2]

キトサンサクシナミドとオリゴキトサンとを滅菌水へ溶解させなる水溶液を、穿刺デバイスの材料として調製した。この水溶液において、キトサンサクシナミド及びオリゴキサンの濃度は、それぞれ、5及び4質量%とした。この水溶液を使用したこと以外は、実施例1と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

【0043】

[実施例3]

上記水溶液において、キトサン、オリゴキトサン及びクエン酸の濃度を、それぞれ、1.5質量%、4質量%及び5質量%としたこと以外は、実施例1と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

【0044】

[実施例4]

キトサンサクシナミドとオリゴキトサンとを滅菌水へ溶解させなる水溶液を、穿刺デバイスの材料として調製した。この水溶液において、キトサンサクシナミド及びオリゴキサンの濃度は、それぞれ、1.5及び4質量%とした。この水溶液を使用したこと以外は、実施例1と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

【0045】

[実施例5]

上記水溶液において、キトサン、オリゴキトサン及びクエン酸の濃度を、それぞれ、5質量%、1.5質量%及び5質量%としたこと以外は、実施例1と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

【0046】

10

20

30

40

50

〔実施例 6〕

キトサンサクシナミドとオリゴキトサンとを滅菌水へ溶解させなる水溶液を、穿刺デバイスの材料として調製した。この水溶液において、キトサンサクシナミド及びオリゴキトサンの濃度は、それぞれ、5 及び 1.5 質量%とした。この水溶液を使用したこと以外は、実施例 1 と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

【0047】

〔比較例 1〕

キトサンとクエン酸とを滅菌水へ溶解させなる水溶液を、穿刺デバイスの材料として調製した。この水溶液において、キトサン及びクエン酸の濃度は、それぞれ、5 及び 6 質量%とした。この水溶液を使用したこと以外は、実施例 1 と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

10

【0048】

〔比較例 2〕

キトサンを滅菌水へ溶解させなる水溶液を、穿刺デバイスの材料として調製した。この水溶液において、キトサンの濃度は 8 質量%とした。この水溶液を使用したこと以外は、実施例 1 と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

【0049】

〔比較例 3〕

オリゴキトサンを滅菌水へ溶解させなる水溶液を、穿刺デバイスの材料として調製した。この水溶液において、オリゴキトサンの濃度は 8 質量%とした。この水溶液を使用したこと以外は、実施例 1 と同様の方法により穿刺デバイスを製造した。

20

【0050】

実施例 1 乃至 6 及び比較例 1 乃至 3 において使用した水溶液の組成を、以下の表に纏める。なお、以下の表において、「割合」と表記した列には、キトサン又はキトサンサクシナミドとオリゴキトサンとの合計量に占めるキトサンの割合を記載している。

【0051】

【表 1】

例	組成 (質量%)					評価結果			
	キトサン	キトサン サクシナミド	オリゴ キトサン	クエン酸	割合	抗菌性	溶け易さ	強度	成形性
実施例 1	5	0	4	6	44.4	○	○	○	○
実施例 2	0	5	4	0	44.4	○	○	○	○
実施例 3	1.5	0	4	5	72.7	○	○	○	○
実施例 4	0	1.5	4	0	72.7	○	○	○	○
実施例 5	5	0	1.5	5	23.1	○	○	○	○
実施例 6	0	5	1.5	0	23.1	○	○	○	○
比較例 1	5	0	0	6	0	○	×	○	○
比較例 2	0	8	0	0	0	○	×	△	○
比較例 3	0	0	8	0	100	評価せず	評価せず	評価せず	×

【0052】

〔抗菌性の評価〕

実施例 1 乃至 6 及び比較例 1 乃至 3 の穿刺デバイスについて、抗菌性を評価した。1 × 10⁶ 個の大腸菌濃度の菌液 1 ml をシャーレに入れ、45℃ に保温した普通寒天培地 15 ml を加えて、よく混ぜて室温で放置し、寒天を凝固させた。この寒天培地の中央に 30 mm 角の実施例及び比較例の穿刺デバイスを静置し、37℃ で 48 時間培養した。培養後の寒天培地を観察し、穿刺デバイスを配置した周辺部に菌の増殖が確認されない領域（培養前操作前の寒天培地と同程度の透明度の領域）があれば抗菌性ありとし、菌の増殖により、培地全面が白濁色になった状態となれば抗菌性なしとした。なお、上記表では、「

抗菌性あり」を○印で表し、「抗菌性なし」を×印で表している。

【 0 0 5 3 】

〔 溶け易さの評価 〕

実施例 1 乃至 6 及び比較例 1 乃至 3 の穿刺デバイスについて、凸部の溶け易さを評価した。具体的には、凸部を顕微鏡で観察しながら、マイクロピペットを用いて凸部へ水を滴下した。滴下してから 10 秒以内に凸部の形状が変化した場合を「溶け易い」と評価し、滴下してから 10 秒経過しても凸部の形状に変化が見られなかった場合を「溶け難い」と評価した。その結果を、上記表に示す。なお、上記表では、「溶け易い」を○印で表し、「溶け難い」を×印で表している。

【 0 0 5 4 】

10

〔 強度の評価 〕

実施例 1 乃至 6 及び比較例 1 乃至 3 の穿刺デバイスについて、凸部の機械的強度を評価した。具体的には、穿刺デバイスをステージに固定し、凸部の 1 つに手で保持したピンセットを押し当て、凸部の高さ方向に対して垂直な方向（支持体面に対し平行な方法）に力を加え、凸部の変形又は破壊が生じるまで力を加え続けた。このとき、凸部が変形又は破壊するのが容易だった場合を「強度が低い」と評価し、凸部が変形又は破壊するまでに大きな力を要した場合を「強度が高い」と評価し、「強度が低い」と「強度が高い」の間を「強度が中程度」と評価した。なお、上記表では、「強度が高い」を○印で表し、「強度が中程度」を○印で表し、「強度が低い」を×印で表している。

【 0 0 5 5 】

20

〔 成形性の評価 〕

実施例 1 乃至 6 及び比較例 1 乃至 3 の穿刺デバイスについて、成形性を評価した。具体的には、製造直後の穿刺デバイスの凸部を観察して、折れなどの変形や材料が版の凹部に残留したことによる欠落を生じた凸部の数を調べた。そして、変形又は欠落を生じた凸部の数が凸部の総数の 10 % 未満であった場合を「成形性が良好」と評価し、変形又は欠落を生じた凸部の数が凸部の総数の 10 % 以上であった場合を「成形性が悪い」と評価した。その結果を、上記表に示す。なお、上記表では、「強度が高い」を○印で表し、「強度が低い」を×印で表している。

【 0 0 5 6 】

上記表に示すように、実施例 1 乃至 6 に係る穿刺デバイスは、抗菌性、溶け易さ、強度及び成形性の全てで優れた性能を達成した。なお、比較例 3 にあっては、「成形性が悪い」との結果となったため、「抗菌性の評価」、「強度の評価」についてはおこなっていない。

30

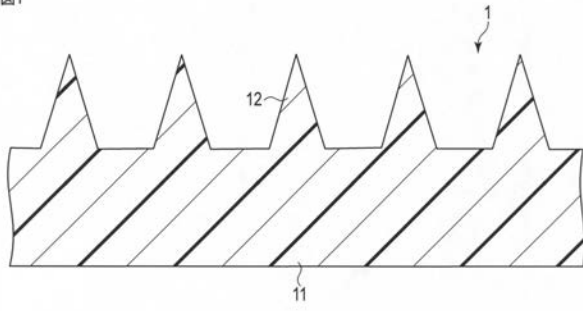
【 符号の説明 〕

【 0 0 5 7 】

1 ... 穿刺デバイス、 1 1 ... 支持体、 1 2 ... 凸部。

【 図 1 】

図 1



フロントページの続き

(72)発明者 加藤 洋行

東京都台東区台東 1 丁目 5 番 1 号 凸版印刷株式会社内

F ターム(参考) 4C167 AA71 BB02 BB06 BB24 BB39 BB40 CC01 EE08 GG02 GG12

GG16