

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14109

研究課題名(和文) 微粒子で構成される高機能マイクロニードルの開発

研究課題名(英文) Development of highly functional microneedles composed of microparticles

研究代表者

平間 宏忠(Hirama, Hirotada)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員

研究者番号：40748779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤含有微粒子を構成材料とする、高濃度薬剤を固定・徐放できる高機能な溶解性マイクロニードル(MN)の開発を行なった。本研究では、まず、浸透圧差による液滴からの溶媒除去手法を利用することで、高濃度薬剤を内包する、水溶性(ゲル化せず)かつ単分散なヒアルロン酸ナトリウム微粒子を作製した。つづいて、生分解性高分子に作製した微粒子を添加し、ニードル形状に成形することで、MNを作製した。作製したMNは、模擬生体環境において、角質層を貫通し、経時的に薬剤を放出する特性を持つことが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

作製したヒアルロン酸ナトリウム微粒子は、ゲル化せずに固化していることから、ゲル化剤由来の毒性を回避することができる。また、今回の作製手法を利用することで、飽和溶解度以上の濃度まで、希少サンプル(溶質)を含む水溶液(液滴)を濃縮し、微粒子に固定することができる。本研究で開発した微粒子および溶解性マイクロニードルは、ドラッグデリバリーシステムやコスメティクスなどにおいて、薬剤や化粧品成分を体内に効率よく導入する手段として応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed a highly functional dissolvable microneedle (MN) that can immobilize and sustain the release of highly concentrated drugs using drug-containing microparticles as a component material. In this study, we first prepared water-soluble (no gelation) and monodisperse sodium hyaluronate microparticles that encapsulate high concentrations of drugs by using a solvent removal method from droplets by osmotic pressure difference. Then, MNs were fabricated by adding the fabricated microparticles to a biodegradable polymer and molding it into a needle shape. The fabricated MNs were shown to have the ability to penetrate the stratum corneum and release drugs over time in a simulated biological environment.

研究分野：マイクロ工学

キーワード：マイクロニードル マイクロ流路 微粒子 液滴

1. 研究開始当初の背景

マイクロニードル (MN) は、長さ数百マイクロンのアレイ状微細針に薬剤を含有したもので、そのパッチを皮膚に貼ることで薬剤を経皮投与できる。MN は、注射による薬剤の経皮投与と比べて、使用時に医師や看護師が不要で、痛みや感染症リスクを大幅に低減できるメリットがある。第一世代の「金属製 MN」(Prausnitz, 2009, Curr Top Microbiol Immunol) では折れたニードルが体内に残る危険性があったが、第二世代の体内でニードル先端が溶ける「溶解性 MN」(Sullivan, 2010, Nature medicine) ではその危険を回避できるようになった。さらに、高価・貴重な薬剤に用いる場合には、薬剤水溶液にニードル先端 (体内に取り込まれる部分) をディップし、薬剤を拡散もしくは乾燥固定することで、無駄なく薬剤を固定できるようになった。

申請者はこれまで、液滴の収縮・ゲル化技術を開発してきた。本技術では、まず、高浸透圧の水溶液 (ゲル化剤) を含むゲル基板上に、液滴を載せ静置する。静置後ただちに、液滴からゲル基板へと水が移動し、ゲル基板から液滴へとゲル化剤が移動する。その結果、液滴が収縮 (濃縮)・ゲル化する。本技術は、水溶液中の懸濁・溶解物質を濃縮する手法としても応用可能である。そこで申請者は、無機ナノ粒子および生体分子を懸濁もしくは溶解させた水溶液から液滴を生成した。続いて、この液滴を、高浸透圧のゲル基板上 (ゲル化剤含む) に静置することで、飽和溶解度を超える濃度 (100 倍以上) まで液滴中の物質を濃縮しそれをゲル微粒子に固定できることを発見し、論文・特許で報告した。

2. 研究の目的

前述のように、MN に高価・貴重な薬剤を用いる場合は、ニードル先端のみに薬剤を固定する必要があるが、投与の効果を上げるためには、固定する薬剤濃度を高める必要がある。しかし、従来法では薬剤水溶液を用いるため、MN に薬剤の飽和溶解度を超える非常に高濃度の薬剤を固定することは困難である。よって、薬剤を飽和溶解度以上の濃度に濃縮する技術および濃縮した高濃度薬剤をニードル先端に高密度に組み込む技術が必要となる。そこで本研究では、これまでに開発した液滴の収縮・ゲル化技術を用いて、ゲル微粒子に薬剤を濃縮し、ニードル先端内に高密度に組み込むことで、飽和溶解度を超える高濃度の薬剤が固定できる新たな MN を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 微粒子の生成

シリコンゴム製のマイクロ流路を用いて、ヒアルロン酸ナトリウム液滴 (モデル薬剤を含む) を生成した (図 1 a)。つづいて、液滴から微粒子を生成するため、ゲル基板 (高浸透圧の電解質を含む) の上に液滴を載せることにより、浸透圧差を利用して、液滴から水を取り除き、液滴を濃縮した (図 1 b)。

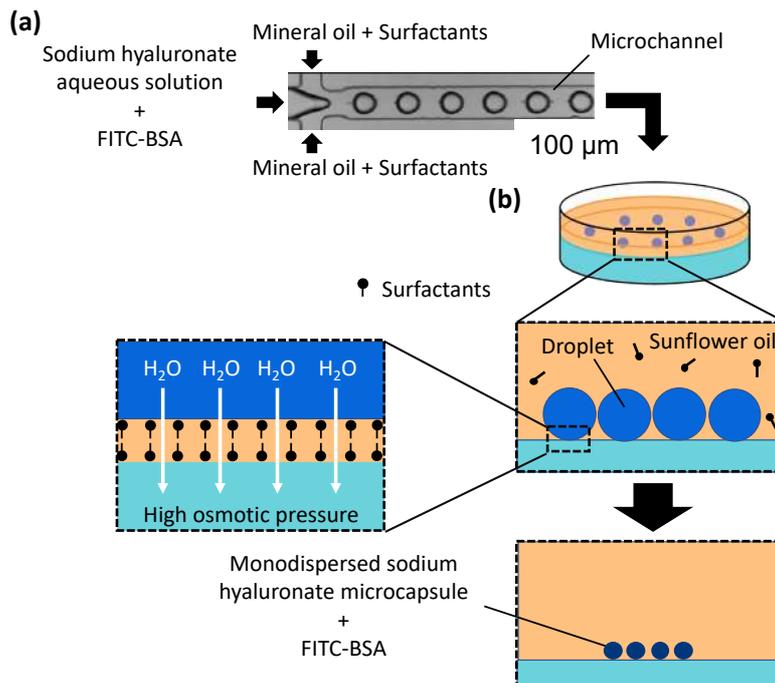


図 1 微粒子生成。(a)液滴生成、(b)液滴濃縮による微粒子生成

(2) 微粒子の特性評価

薬剤の放出性に関わる微粒子の水溶性、および微粒子の保存安定性を調べた。

(3) MN の作製

図2のように、はじめに、金属鋳型（凸型）からシリコンゴム製の鋳型（凹型）を作製した。そこへ、生分解性高分子（微粒子を含む）を塗布した後、その上に樹脂基板を押し付けた。凹型鋳型から、樹脂基板とともに塗布した生分解性高分子を剥離することで、MN を成形した。

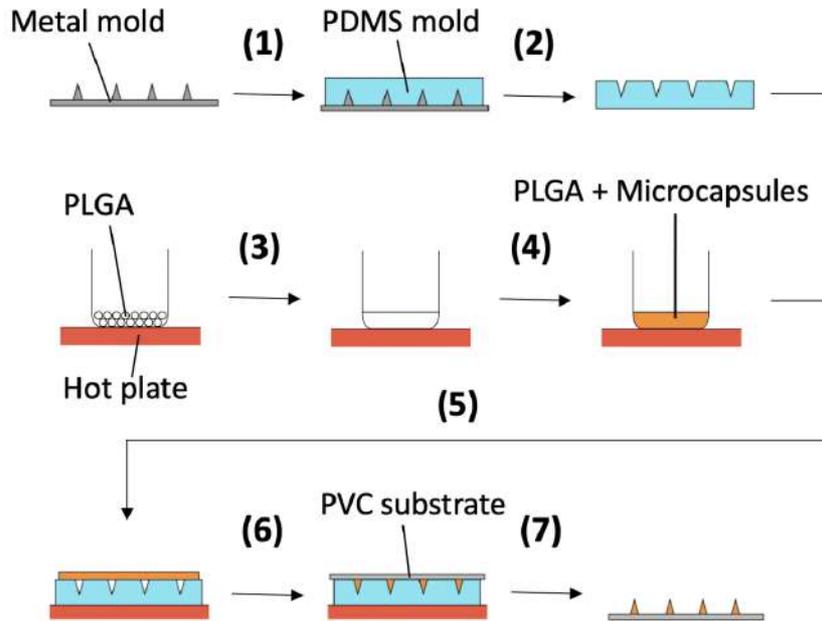


図2 マイクロニードルの作製工程

(4) MN の特性評価

MN からの薬剤放出性および、皮膚への穿刺性を調べた。

4. 研究成果

(1) 浸透圧差を利用して生成したヒアルロン酸ナトリウム微粒子

濃縮により液滴は増粘されて固まり、結果として微粒子が形成された。高浸透圧環境に置かれた液滴ほど、多くの水を失い、より小さな微粒子が形成された（図3）。

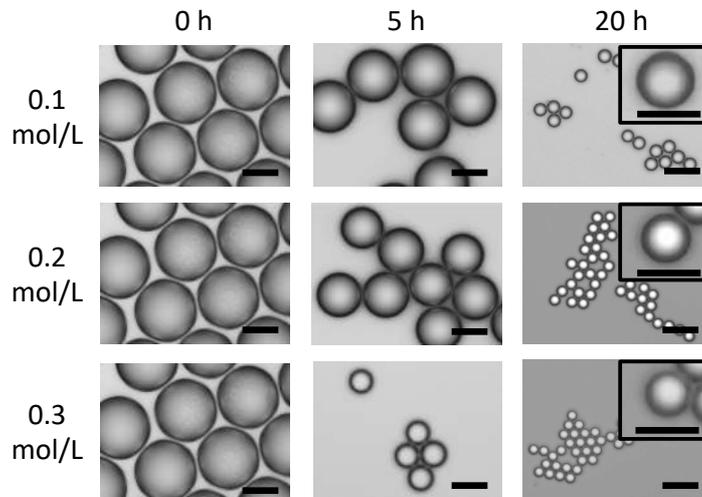


図3 浸透圧（ゲル基板に添加した電解質濃度に比例）に対する液滴収縮の違い。スケールバーは 50 μm （拡大図では 20 μm ）。

生成した微粒子は、純水と接触すると直ちに溶解した（図4）。また、保存安定性試験において、1ヶ月間、油中で常温保存および冷蔵保存した微粒子では、微粒子自体の溶解は確認されなかった。また、内包されたモデル薬剤の放出もほとんど起こらないことが確認された。

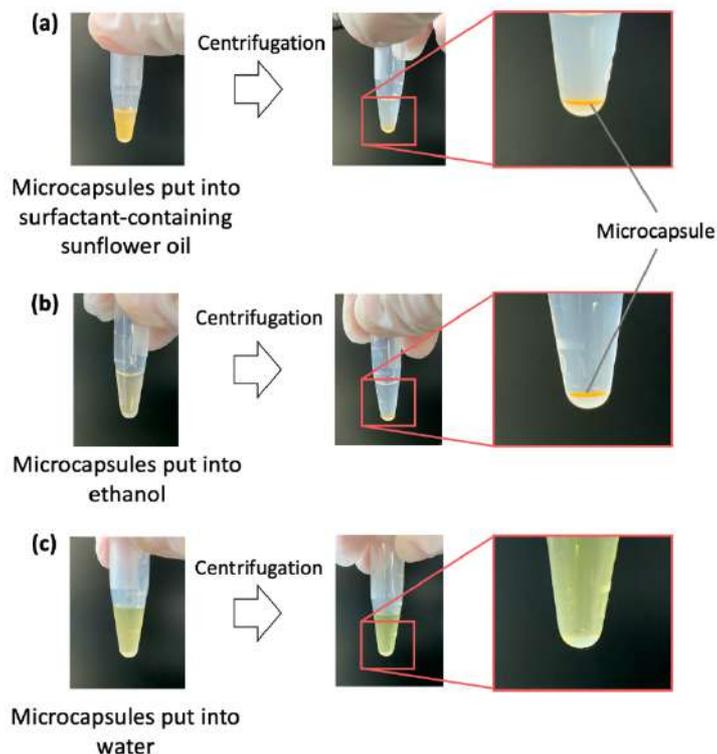


図4 微粒子の水溶性

(2) 微粒子を包埋する溶解性 MN

作製した MN（図5）では、内包する微粒子の個数が多いほど、多くの薬剤が放出されることを確認した。また、MN を貼り付けたブタ皮膚を顕微鏡観察することにより、角質層まで MN が穿刺することを確認できた（図6）。

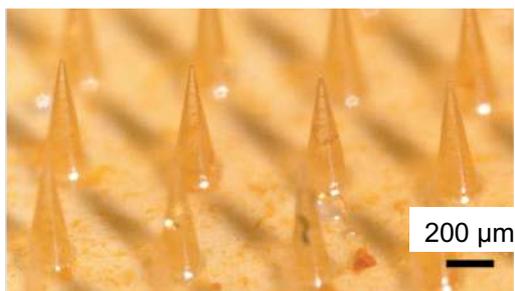


図5 作製したマイクロニードル

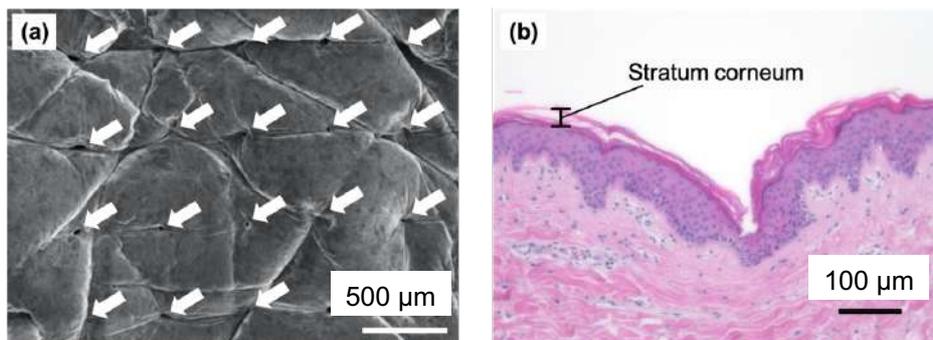


図6 マイクロニードルを適用したブタ皮膚。(a)表面、(b)断面

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuya Ishikura, Masanori Hayase, and Hirotsada Hirama
2. 発表標題 Formation of high-concentration-drug-containing microcapsule for dissolving microneedles
3. 学会等名 The 11th International Symposium on Microchemistry and Microsystems (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石倉悠矢、早瀬仁則、平間宏忠
2. 発表標題 粒子内包溶解性マイクロニードルの開発に向けた高濃度薬剤カプセルの作製
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第39回研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石倉悠矢、早瀬仁則、平間宏忠
2. 発表標題 粒子内包溶解性マイクロニードルの作製プロセス開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第40回研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石倉悠矢、早瀬仁則、平間宏忠
2. 発表標題 高濃縮カプセル内包生分解性マイクロニードルの特性評価
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第42回研究会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 マイクロニードルおよびその製造方法	発明者 平間宏忠	権利者 国立研究開発法人産業技術総合研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-089922	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

国立研究開発法人産業技術総合研究所人間拡張研究センターHP https://unit.aist.go.jp/harc/
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------