

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-511105

(P2016-511105A)

(43) 公表日 平成28年4月14日(2016.4.14)

(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 1 0 4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2016-501083 (P2016-501083)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月10日 (2014. 3. 10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年10月21日 (2015. 10. 21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/022836  
 (87) 国際公開番号 W02014/150285  
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)  
 (31) 優先権主張番号 61/801, 904  
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503360296  
 コリウム インターナショナル, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025, メンロ パーク, コンスティテューション ドライブ 235  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者  
 ボーン, ドッグ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 95008, キャンベル, リンダ ドライブ 1114

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数の衝突微小突起アプリータおよび使用方法

(57) 【要約】

複数の衝突を可能にする微小突起アレイのためのアプリータおよびアプリータの使用方法が、説明される。一実施形態において、治療剤を対象に送達する方法は、対象の皮膚部位に、少なくとも1つのプランジャ要素、プランジャの遠位表面上に保持されている少なくとも1つの微小突起、およびアクチュエータを備えているアプリータを適用することと、少なくとも1つの微小突起が皮膚部位を穿通するために必要とされるエネルギーが、複数の個別の量および/または衝突において送達されるように、アクチュエータを作動させ、外力を少なくとも1つのプランジャ要素に伝達することを含む。

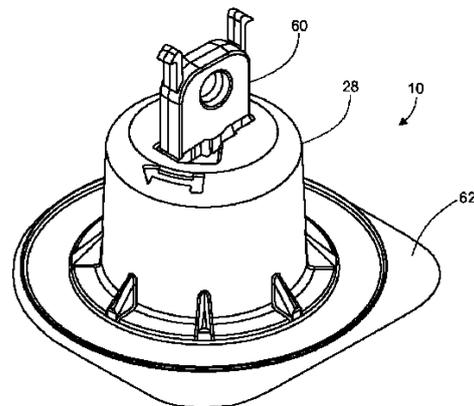


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

治療剤を対象に送達する方法であって、

対象の皮膚部位に、少なくとも1つのプランジャ要素、前記プランジャの遠位表面上に保持されている少なくとも1つの微小突起、およびアクチュエータを備えているアプリケーションを適用することと、

前記少なくとも1つの微小突起が前記皮膚部位を穿通するために必要とされるエネルギーが、複数の個別の量および/または衝突において送達されるように、前記アクチュエータを作動させ、外力を前記少なくとも1つのプランジャ要素に伝達することと

を含む、方法。

10

**【請求項 2】**

最大歪みおよび/または歪み率は、前記複数の個別の量および/または衝突のいずれによっても超えられない、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前の衝突からの歪みが消散することを可能にするために十分な遅延が衝突間に存在する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記少なくとも1つの微小構造は、第1の衝突から前記皮膚部位を部分的に穿通し、

前記方法は、前記少なくとも1つの微小構造を前記プランジャ遠位端から切り離すことをさらに含む、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

**【請求項 5】**

前記複数の個別の量および/または衝突は、

(a) 前記プランジャが、複数のエネルギー質量システムを備えていることであって、各システムは、異なる時定数を有する、ことと、

(b) 前記アプリケーションが、複数のプランジャ要素および非同期解放機構を備え、それによって、前記プランジャ要素が異なる期間で解放される、ことと、

(c) 前記アプリケーションが、複数のプランジャ要素を備えていることであって、前記複数のプランジャ要素の各々は、異なる減衰係数を有するダッシュポット要素を備えている、ことと、

(d) 前記アプリケーションが、複数のプランジャ要素を備えていることであって、前記複数のプランジャ要素の各々は、異なるタイプのばねを有する、ことと、

30

(e) 前記アプリケーションが、振動要素をさらに含むことと

のうちの1つ以上のものによって生成される、請求項 1 - 4 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記非同期解放を提供するためのカムをさらに備えている、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記異なるタイプのばねは、コイル状ばね、波形ばね、およびスロット付きばねから選択される、請求項 5 または 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記振動要素の振幅は、前記複数の個別の量および/または衝突のうちの1つ以上のものからの衝突歪みを制限するように制御される、請求項 5 - 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

**【請求項 9】**

前記振動要素の周波数は、前記複数の個別の量および/または衝突のうちの1つ以上のものからの衝突歪みを制限するように制御される、請求項 5 - 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記エネルギー質量システムの各々は、前記プランジャ要素が前記皮膚部位に定義されたシーケンスにおいて衝突するように、徐々により高くなる時定数を有する、請求項 5 -

50

9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

各エネルギー質量要素は、ばねおよび質量要素を含む、請求項5-10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記プランジャ要素からの衝突の遅延は、前記エネルギー質量要素内の1つ以上のばねのばね定数を調節することによって修正され得る、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記プランジャ要素からの衝突の遅延は、前記質量要素の質量を調節することによって修正され得る、請求項11または12に記載の方法。

【請求項14】

アプリケーションであって、

第1のエネルギー質量システムを備えている少なくとも第1のプランジャ要素であって、前記第1のプランジャ要素は、第1の拘束位置および第2の延長位置を有し、前記第1のプランジャ要素は、その上に少なくとも1つの微小突起が保持されることが可能な遠位端を備えている、第1のプランジャ要素と、

少なくとも第2のエネルギー質量システムであって、前記第1および第2のエネルギー質量システムの各々は、異なる時定数を有し、各エネルギー質量システムは、第1の拘束位置および第2の延長位置を有する、第2のエネルギー質量システムと、

外力を少なくとも前記第1のプランジャ要素に伝達し、前記第1のプランジャ要素を前記第1の拘束位置から解放することが可能な作動部材と

を備えている、アプリケーション。

【請求項15】

前記プランジャ要素遠位端の遠位表面に取り付けられた少なくとも1つの微小構造をさらに備えている、請求項14に記載のアプリケーション。

【請求項16】

前記第1および第2のエネルギー質量システムの各々は、質量およびエネルギー貯蔵要素を含む、請求項14または15に記載のアプリケーション。

【請求項17】

前記エネルギー貯蔵要素は、弾性エネルギー要素である、請求項16に記載のアプリケーション。

【請求項18】

前記エネルギー貯蔵要素の各々は、圧縮ばね、コイルばね、波形ばね、およびスロット付きばねから選択される、請求項16または17に記載のアプリケーション。

【請求項19】

前記第1のエネルギー質量システムは、前記第2のエネルギー質量システムより速い時定数を有する、請求項14-18のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項20】

前記第1のエネルギー質量システムの質量は、前記第2のエネルギー質量システムの質量と異なる、請求項16-19のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項21】

前記第1のエネルギー質量システムは、前記貯蔵エネルギーが解放された場合、前記少なくとも1つの微小突起を対象の皮膚の中に少なくとも部分的に展開するために十分な貯蔵エネルギーを有する、請求項14-20のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項22】

第3のエネルギー質量システムをさらに備え、前記第3のエネルギー質量システムは、前記第1または第2のエネルギー質量システムと異なる時定数を有する、請求項14-21のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項23】

前記第3のエネルギー質量システムは、前記第1または第2のエネルギー質量システム

10

20

30

40

50

より遅い時定数を有する、請求項 2 2 に記載のアプリケーション。

【請求項 2 4】

前記第 1 のブランジャ要素および作動部材を少なくとも部分的に格納する筐体部材をさらに備えている、請求項 1 4 - 2 3 のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項 2 5】

前記筐体部材は、皮膚接触表面を含む、請求項 2 4 に記載のアプリケーション。

【請求項 2 6】

前記皮膚接触表面は、前記筐体を表面に固定するための接着剤をさらに備えている、請求項 2 5 に記載のアプリケーション。

【請求項 2 7】

前記少なくとも 1 つの微小突起は、複数の微小突起を備えている微小突起アレイである、請求項 1 4 - 2 6 のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項 2 8】

前記複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、溶解可能または侵食され得る微小突起である、請求項 2 7 に記載のアプリケーション。

【請求項 2 9】

前記複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、少なくとも 1 つの治療剤を含む、請求項 2 7 または 2 8 に記載のアプリケーション。

【請求項 3 0】

前記治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、請求項 2 9 に記載のアプリケーション。

【請求項 3 1】

前記複数の微小突起の少なくとも一部は、前記微小突起アレイから切り離し可能である、請求項 2 7 - 3 0 のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項 3 2】

前記第 1 のブランジャ要素は、約 0 . 1 5 - 0 . 2 J のエネルギーで対象の皮膚に接触する、請求項 1 4 - 3 1 のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項 3 3】

前記第 1 のブランジャ遠位端の遠位表面上に位置付けられている裏当て部材をさらに備え、前記裏当て部材は、前記少なくとも 1 つの微小突起を備え、

前記裏当て部材は、前記第 1 のブランジャ要素遠位端から切り離し可能である、請求項 1 4 - 3 2 のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項 3 4】

前記裏当て部材は、前記第 1 のブランジャ要素遠位端の前記遠位表面に隣接する支持層と、接着剤層とを備え、前記少なくとも 1 つの微小突起は、前記接着剤層の遠位に位置付けられている、請求項 3 3 に記載のアプリケーション。

【請求項 3 5】

前記少なくとも 1 つの微小突起は、前記接着剤層の遠位に位置付けられている微小突起アレイである、請求項 3 4 に記載のアプリケーション。

【請求項 3 6】

前記接着剤層は、前記少なくとも 1 つの微小突起を少なくとも部分的に包囲している、請求項 3 4 または 3 5 に記載のアプリケーション。

【請求項 3 7】

前記エネルギー貯蔵要素のうちの少なくとも 1 つと前記第 1 のブランジャ要素遠位端の近位表面との間に位置付けられているダンパをさらに備えている、請求項 1 4 - 3 6 のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項 3 8】

治療剤を対象に送達する方法であって、

前記対象の皮膚部位に、請求項 1 4 - 3 7 のいずれか一項に記載のアプリケーションを適用することと、

10

20

30

40

50

前記作動部材を作動させ、外力を少なくとも前記第 1 のプランジャ要素に伝達することと、

前記第 1 のプランジャ要素を前記第 1 の拘束位置から前記第 2 の延長位置に解放し、前記対象の皮膚に衝突させることと、

前記第 1 のプランジャ要素と異なる時定数を有する前記第 2 のエネルギー質量システムを前記第 1 の拘束位置から前記第 2 の延長位置に解放することと

を含み、前記第 2 のエネルギー質量システムは、前記第 1 のプランジャ遠位端の近位表面に衝突する、方法。

【請求項 39】

前記第 1 のプランジャは、前記少なくとも 1 つの微小突起が、前記皮膚を少なくとも部分的に穿通するために十分な力で前記対象の皮膚部位に接触する、請求項 38 に記載の方法。

10

【請求項 40】

前記第 1 のプランジャ要素上への前記第 2 のエネルギー質量システムの衝突は、衝突時、前記少なくとも 1 つの微小突起を前記皮膚にさらに穿通させる、請求項 38 または 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記アプリケーションを前記対象の皮膚に接着することをさらに含む、請求項 38 - 40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記展開位置において、前記第 1 のプランジャ要素は、その上に前記少なくとも 1 つの微小突起が保持される、前記プランジャの前記遠位端が、前記皮膚の表面の下方に位置付けられるような平衡位置を有する、請求項 38 - 41 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 43】

前記平衡位置は、前記対象の皮膚の表面から約 0.03 - 0.2 インチ下方にある、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

裏当て部材および前記少なくとも 1 つの微小突起が前記対象の皮膚上に保持されるように、前記裏当て部材を切り離すことをさらに含む、請求項 38 - 43 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 45】

前記治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、請求項 38 - 44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

アプリケーションであって、

少なくともシャフトとその上に少なくとも 1 つの微小突起が保持されることが可能な遠位端とを備えているプランジャ要素と、

前記プランジャ遠位端の近位表面上に位置付けられている少なくとも 1 つの突起であって、前記プランジャは、第 1 の拘束位置および第 2 の延長位置を有する、少なくとも 1 つの突起と、

40

外力を前記プランジャ要素に伝達し、前記プランジャ要素を前記第 1 の拘束位置から解放することが可能な作動部材と、

前記アクチュエータと前記プランジャ遠位端との間に位置付けられている線形エネルギー貯蔵部材であって、前記線形エネルギー貯蔵部材は、第 1 の位置および第 2 の位置を有し、前記線形エネルギー貯蔵部材がその第 1 の位置からその第 2 の位置に移動する場合、前記プランジャをその第 1 の位置からその第 2 の位置に移動させるのに効果がある、線形エネルギー貯蔵部材と、

前記プランジャシャフトを少なくとも部分的に包囲し、前記線形エネルギー貯蔵部材と前記プランジャ遠位端との間に位置付けられているねじりエネルギー質量システムであって、前記ねじりエネルギー質量システムが前記プランジャシャフトの周りで回転する場合

50

、前記少なくとも1つの突起に接触する、ねじりエネルギー質量システムとを備えている、アプリケーション。

【請求項47】

前記少なくとも1つの突起は、前記プランジャ遠位端の前記近位表面の周囲に間隔を空けられた複数の突起を備えている、請求項46に記載のアプリケーション。

【請求項48】

前記ねじりエネルギー質量システムは、前記ねじりエネルギー質量システムが前記プランジャシャフトの周りで回転する場合、前記少なくとも1つの突起に接触して、前記プランジャ遠位端を下向きに押す、請求項46または47に記載のアプリケーション。

【請求項49】

前記ねじりエネルギー質量システムは、前記線形エネルギー貯蔵部材の運動軸に垂直なロッドを含み、前記ロッドは、前記ねじりエネルギー質量システムが回転する場合、前記少なくとも1つの突起に接触する、請求項46 - 48のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項50】

患者の皮膚上への前記プランジャ遠位端の衝突は、前記ねじりばね質量システムを解放する、請求項46 - 49のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項51】

前記少なくとも1つの突出部の各々は、楔形状である、請求項46 - 50のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項52】

前記エネルギー貯蔵部材は、弾性エネルギー要素である、請求項46 - 51のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項53】

前記エネルギー貯蔵要素の各々は、圧縮ばね、コイルばね、および波形ばねから選択される、請求項46 - 52のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項54】

前記線形エネルギー貯蔵部材は、前記貯蔵エネルギーが解放された場合、前記少なくとも1つの微小突起を対象の皮膚の中に展開するために十分な貯蔵エネルギーを有する、請求項46 - 53のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項55】

前記プランジャ部材および作動部材を少なくとも部分的に格納する筐体部材をさらに備えている、請求項46 - 54のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項56】

前記筐体部材は、皮膚接触表面を含む、請求項55に記載のアプリケーション。

【請求項57】

前記皮膚接触表面は、前記筐体を表面に固定するための接着剤をさらに備えている、請求項56に記載のアプリケーション。

【請求項58】

前記少なくとも1つの微小突起は、複数の微小突起を備えている微小突起アレイである、請求項46 - 57のいずれか一項に記載のアプリケーション。

【請求項59】

前記複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、溶解可能または侵食され得る微小突起である、請求項58に記載のアプリケーション。

【請求項60】

前記複数の微小突起は、少なくとも1つの治療剤を含む、請求項58または59に記載のアプリケーション。

【請求項61】

前記治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、請求項60に記載のアプリケーション。

10

20

30

40

50

## 【請求項 6 2】

前記複数の微小突起の少なくとも一部は、前記微小突起アレイから切り離し可能である、請求項 5 8 - 6 1 のいずれか一項に記載のアプリケータ。

## 【請求項 6 3】

前記プランジャ要素は、約 0 . 1 5 - 0 . 2 J の力で対象の皮膚に接触する、請求項 4 6 - 6 2 のいずれか一項に記載のアプリケータ。

## 【請求項 6 4】

前記プランジャ遠位端の底部表面上に位置付けられている裏当て部材をさらに備え、前記裏当て部材は、前記少なくとも 1 つの微小突起を備え、

前記裏当て部材は、前記プランジャ遠位端から切り離し可能である、請求項 4 6 - 6 3 のいずれか一項に記載のアプリケータ。

## 【請求項 6 5】

前記裏当て部材は、前記プランジャ遠位端の前記遠位表面に隣接する支持層と、接着剤層とを備え、前記少なくとも 1 つの微小突起は、前記接着剤層の遠位に位置付けられている、請求項 6 4 に記載のアプリケータ。

## 【請求項 6 6】

前記少なくとも 1 つの微小突起は、前記接着剤層の遠位に位置付けられている微小突起アレイである、請求項 6 5 に記載のアプリケータ。

## 【請求項 6 7】

前記接着剤層は、前記少なくとも 1 つの微小突起を少なくとも部分的に、包囲している、請求項 6 4 - 6 6 のいずれか一項に記載のアプリケータ。

## 【請求項 6 8】

前記エネルギー貯蔵デバイスと前記プランジャ遠位端の近位表面との間に位置付けられているダンパをさらに備えている、請求項 4 6 - 6 7 のいずれか一項に記載のアプリケータ。

## 【請求項 6 9】

治療剤を対象に送達する方法であって、

前記対象の皮膚部位に、請求項 4 6 - 6 8 のいずれか一項に記載のアプリケータを適用することと、

前記作動部材を作動させ、外力を前記プランジャ要素に伝達することと、

前記プランジャ要素を前記第 1 の拘束位置から前記第 2 の延長位置に解放することと、

前記ねじりエネルギー質量システムを前記プランジャシャフトの周りで回転させることによって、前記システムが前記プランジャシャフトの周りで回転する場合、前記システムが前記プランジャ近位表面上の少なくとも 1 つの突起に接触して、それを下向きに押し、それによって、前記プランジャ遠位端を前記皮膚部位に向かって移動させる、こととを含む、方法。

## 【請求項 7 0】

前記プランジャは、前記少なくとも 1 つの微小突起が、前記皮膚を少なくとも部分的に穿通するために十分な力で、前記延長位置において、前記対象の皮膚部位に接触する、請求項 6 9 に記載の方法。

## 【請求項 7 1】

前記ねじりエネルギー質量システムの回転は、前記プランジャに前記患者の皮膚に衝突させ、各衝突時、前記少なくとも 1 つの微小突起に前記皮膚をさらに穿通させる、請求項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

## 【請求項 7 2】

前記プランジャ遠位端は、前記プランジャ遠位端の近位表面の周囲に間隔を空けられた複数の突起を備え、前記ねじりエネルギー質量システムの回転は、前記システムが前記複数の突起のうちの 1 つに接触する度に、前記プランジャに前記患者の皮膚に衝突させる、請求項 7 1 に記載の方法。

## 【請求項 7 3】

10

20

30

40

50

前記アプリケータを前記対象の皮膚に接着することをさらに含む、請求項 69 - 72 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 74】

前記展開位置において、前記プランジャ要素は、その上に前記少なくとも 1 つの微小突起が保持されている前記プランジャの前記遠位端が、前記皮膚の表面の下方に位置付けられるような平衡位置を有する、請求項 69 - 73 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 75】

前記平衡位置は、前記対象の皮膚の表面から約 0.03 - 0.2 インチ下方にある、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

裏当て部材および前記少なくとも 1 つの微小突出部が前記対象の皮膚上に保持されるように、前記裏当て部材を切り離すことをさらに含む、請求項 69 - 75 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 77】

前記治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、請求項 69 - 76 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、米国仮特許出願第 61 / 801, 904 号 (2013 年 3 月 15 日出願) の利益を主張し、上記出願は、参照によりその全体が本明細書に引用される。

【0002】

(技術分野)

本明細書に説明される主題は、概して、微小突起を使用した薬物送達のための方法および送達システムに関し、より具体的には、複数の衝突を提供する、微小突起のアレイを適用するためのアプリケータに関する。

【背景技術】

【0003】

微小針のアレイが、例えば、米国特許第 3, 964, 482 号 (特許文献 1) において、1970 年代、皮膚を通して薬物を送達する方法として提案された。微小針または微小構造アレイは、通常の経皮的投与が不適正である状況において、ヒト皮膚および他の生物学的膜を通して、またはその中に、薬物の通過を促進することができる。微小構造アレイはまた、間質液等の生物学的膜の近傍に見出される流体をサンプリングし、次いで、流体は、バイオマーカーの存在に関して試験されるためにも使用されることができる。

【0004】

近年、その普及を財政的に実行可能にする方法で微小構造アレイを製造することがより実行可能となりつつある。米国特許第 6, 451, 240 号 (特許文献 2) は、微小針アレイを製造するいくつかの方法を開示している。アレイが、十分に安価である場合、例えば、使い捨てデバイスとして市販され得る。使い捨てデバイスは、デバイスの完全性が前の使用によって損なわれている可能性を回避し、各使用后、デバイスを再滅菌し、それを制御された保管状態に維持する潜在的必要性を回避するために、再使用可能なものより好ましくあり得る。

【0005】

コスト、完全性、および無菌状態に加え、微小針アレイに関するさらなる課題は、活性剤の生物学的利用能である。静脈内注射は、精密な量の活性剤を循環系に送達する。皮下または筋内注射は、精密な量の活性剤を組織の中に送達するが、循環系に送達される活性剤の量および活性成分が送達される率は、周囲組織、循環系のタイプ、および可能性として、他の要因によって影響される。薬物が、経口で送達されるとき、結果として生じる血液レベルは、代謝および他の要因に起因して、患者間で実質的変動を呈し得るが、例えば

10

20

30

40

50

、代謝率が、上限を有するため、および経口薬からの多くの薬物の吸収に関する長年の経験から、最小治療レベルが、ほとんどの患者に対して確保され得る。薬物が、従来の経皮的パッチによって、未処理皮膚に送達されるとき、肝循環系の迂回は、生物学的利用能に及ぼす肝代謝の影響を減少させ得る。一方、従来の経皮的パッチを用いる場合、皮膚浸透性における差異は、生物学的利用能における差異につながる追加の要因となる。

#### 【0006】

微小針は、活性剤に関して、皮膚の浸透性を操作する。微小針の異なる適用によってもたらされる浸透性向上における変動性は、皮膚を通した伝達率、皮膚を通して移送される量、および生物学的利用能における変動をもたらすであろう。微小針アレイの適用に関する皮膚浸透性向上の変動性は、異なる患者上の適用から生じ得る。当然ながら、特定の患者母集団において、薬物の投与が、治療上効果的用量（例えば、適正な血液レベル）をそれらの母集団においてもたらさないであろうほど向上がわずかである場合、特定の懸念が存在する。懸念はまた、微小針アレイが適用される方法および場所の詳細に応じて、時として、向上がある患者において望ましくなくわずかである場合、他の時に、向上がその患者において予想通りである場合でも生じ得る。

10

#### 【0007】

典型的微小針アレイは、任意の形状、例えば、正方形、長方形、三角形、または円形であり得る、特定の厚さの基部から突出する、微小針を備えている。微小針自体は、種々の形状を有し得る。アレイが、手によって皮膚の中に押し付けられ得る間、種々のデバイスを使用して、適用されている場合に微小針アレイを保つこと、あるいはある方法または別の方法において、皮膚または他の生物学的膜への微小針アレイ適用のプロセスを促進することも提案されている。そのようなデバイスは、広義には、「アプリケータ」と称され得る。アプリケータは、例えば、微小針アレイが、手によって皮膚の中に押し付けられるときに生じる、力、速度、および皮膚張力における変動を低減させ得る。力、速度、および皮膚張力における変動は、浸透性向上における変動をもたらし得る。

20

#### 【0008】

微小針アレイのいくつかの用途では、それらは、微小チャネルを形成するために、皮膚または他の生物学的膜に適用され得、次いで、多かれ少なかれ、直ちに引き抜かれる。他の用途では、微小針アレイは、より長い期間の間、定位置に保たれ得る。アプリケータの設計は、必然的に、微小針が定位置に留まることが予期される期間によって影響され得る。

30

#### 【0009】

2つの安定状態を有する構成要素を備えている、微小針のためのアプリケータが、米国特許出願公開第2008/0183144号（特許文献3）に説明されている。2つの安定状態の存在は、2つの安定状態間のエネルギー差が、アプリケータの各使用が、穿通を生じさせるために固定量のエネルギーを採用することを可能にすることができ、再現性を改善するので、概して、アプリケータにおいて所望される特徴である。

#### 【0010】

従来技術アプリケータ設計に関する問題の1つは、微小針の穿通を達成するために要求されるエネルギーが、不快感または疼痛を伴う、患者の皮膚への力をもたらし得ることである。米国特許第6,743,211号（特許文献4）は、微小針および/または皮膚を振動させ、穿通を向上させることを説明している。しかしながら、既存の振動アプリケータは、複雑かつ高価である。それらは、典型的には、振動を提供するために、通常、性質上電子機器である、機器の独立型部品を使用する。この別個の非使い捨て振動機械は、多くの分野において、望ましくないか、または入手不可能でさえある。これらのデバイスは、主に、そのコストおよび複雑性に起因して、研究環境において使用される。

40

#### 【0011】

当技術分野において、例えば、薬物送達のプロセスをよりユーザフレンドリーかつ患者間で均一にするために、および同一患者への異なる適用のために、微小針アレイとともに使用するために好適なアプリケータおよび関連デバイスの必要性が存在する。また、不快

50

感または疼痛を生じさせずに、微小突起を用いて患者の皮膚の所望の穿通を達成するために十分な力を有する、アプリケータの必要性も存在する。

【0012】

関連技術分野の前述の例およびそれと関連する制限は、例証であり、排他的であることを意図するものではない。関連技術分野の他の制限も、明細書の熟読および図面の吟味に応じて、当業者に明白となるであろう。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】米国特許第3,964,482号明細書

10

【特許文献2】米国特許第6,451,240号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2008/0183144号明細書

【特許文献4】米国特許第6,743,211号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

以下に説明および図示される、以下の側面およびその実施形態は、例示および例証であり、範囲を限定することを意味するものではない。

【0015】

一側面では、微小突起アレイのためのアプリケータが、提供される。

20

【0016】

一側面では、治療剤を対象に送達する方法は、(i)対象の皮膚部位に、少なくとも1つのプランジャ要素、プランジャの遠位表面上に保持されている少なくとも1つの微小突起、およびアクチュエータを備えているアプリケータを適用することと、(ii)少なくとも1つの微小突起が皮膚部位を穿通するために必要とされるエネルギーが、複数の個別の量および/または衝突において送達されるように、アクチュエータを作動させ、外力を少なくとも1つのプランジャ要素に伝達することを含む。

【0017】

ある実施形態では、最大歪みおよび/または歪み率は、複数の個別の量および/または衝突のいずれによっても超えられない。さらなる実施形態では、前の衝突からの歪みが消散することを可能にするために十分な遅延が衝突間に存在する。

30

【0018】

ある実施形態では、少なくとも1つの微小構造は、部分的に、第1の衝突から皮膚部位を穿通し、本方法はさらに、少なくとも1つの微小構造をプランジャ遠位端から取り外すことを含む。

【0019】

実施形態では、複数の個別の量および/または衝突は、以下を含む、方法およびデバイスのうちの任意の1つまたはそれらの組み合わせによって生成される。

(a) プランジャが、複数のエネルギー質量システムを備えていること、またはデバイスの各々が、エネルギー質量システムを伴う、複数のプランジャ要素を含むことであって、各システムは、エネルギー質量システムが徐々に展開するように、異なる時定数を有すること、

40

(b) アプリケータが、プランジャ要素が異なる期間で解放されるように、複数のプランジャ要素および非同期解放機構を備えていることと、

(c) アプリケータが、複数のプランジャ要素を備え、各々が異なる減衰係数を有するダッシュポット要素を備えている、ことと、

(d) アプリケータが、複数のプランジャ要素を備え、各々が異なるタイプのばねを有する、ことと、

(e) アプリケータがさらに、振動要素を含むこと。

【0020】

50

実施形態では、エネルギー質量システムの各々は、プランジャ要素が定義されたシーケンスにおいて皮膚部位に衝突するように、徐々に高い時定数を有する。実施形態では、衝突は、逐次的である。衝突のタイミングは、規則的または不規則的であり得、これは、前の衝突からの歪みが消散するために要求される時間に依存し得る。さらなる実施形態では、各エネルギー質量要素は、ばねおよび質量要素を含む。追加の実施形態では、プランジャ要素からの衝突の遅延は、エネルギー質量要素内の1つ以上のばねのばね定数を調節することによって修正され得る。他の実施形態では、プランジャ要素からの衝突の遅延は、質量要素の質量を調節することによって修正され得る。さらなる実施形態では、カムまたは他の機械的特徴が、非同期解放を提供するために、解放に遅延を構築するために使用され得る。追加の実施形態では、異なるタイプのばねは、コイル状ばね、波形ばね、およびスロット付きばねから選択される。さらなる実施形態では、振動要素の振幅は、複数の個別の量および/または衝突のうちの1つ以上のものからの衝突歪みを制限するように制御される。他の実施形態では、振動要素の周波数は、複数の個別の量および/または衝突のうちの1つ以上のものからの衝突歪みを制限するように制御される。

10

20

30

40

50

#### 【0021】

別の側面では、アプリケーションは、(i)第1のエネルギー質量システムを備えている、少なくとも第1のプランジャ要素であって、第1のプランジャ要素は、第1の拘束位置および第2の延長位置を有し、その上に少なくとも1つの微小突起が保持されることが可能な遠位端を備えている、第1のプランジャ要素と、(ii)少なくとも第2のエネルギー質量システムであって、第1および第2のエネルギー質量システムの各々は、異なる時定数を有し、各エネルギー質量システムは、第1の拘束位置および第2の延長位置を有する、第2のエネルギー質量システムと、(iii)外力を少なくとも第1のプランジャ要素に伝達し、第1のプランジャ要素を第1の拘束位置から解放することが可能な作動部材とを備えている。

#### 【0022】

実施形態では、アプリケーションはさらに、プランジャ要素遠位端の遠位表面に取り付けられた少なくとも1つの微小構造を含む。

#### 【0023】

実施形態では、第1および第2のエネルギー質量システムの各々は、質量およびエネルギー貯蔵要素を含む。他の実施形態では、エネルギー貯蔵要素は、弾性エネルギー要素である。さらなる実施形態では、エネルギー貯蔵要素の各々は、圧縮ばね、コイルばね、波形ばね、およびスロット付きばねから選択される。異なるエネルギー質量システムのためのエネルギー貯蔵要素は、各エネルギー質量システムに対して同一または異なり得る。

#### 【0024】

実施形態では、エネルギー質量システムの各々は、エネルギー質量システムが同時に、(同時またはほぼ同時に)解放されるが、異なる率で展開し、したがって、異なる時間に衝突するような時定数を有する。任意の前述の請求項のアプリケーションでは、第1のエネルギー質量システムは、第2のエネルギー質量システムより速い時定数を有する。他の実施形態では、第1のエネルギー質量システムの質量は、第2のエネルギー質量システムの質量と異なる。さらなる実施形態では、第1のエネルギー質量システムは、貯蔵エネルギーが解放された場合、少なくとも1つの微小突起を対象の皮膚の中に少なくとも部分的に展開するために十分な貯蔵エネルギーを有する。

#### 【0025】

実施形態では、アプリケーションはさらに、所望される衝突の数に応じて、エネルギー質量システム(第3、第4、第5、またはそれ以上)を含む。ある実施形態では、アプリケーションは、第3のエネルギー質量システムを含み、第3のエネルギー質量システムは、第1または第2のエネルギー質量システムと異なる時定数を有する。他の実施形態では、第3のエネルギー質量システムは、第1または第2のエネルギー質量システムより遅い時定数を有する。

#### 【0026】

実施形態では、アプリケータは、第1のプランジャ要素および作動部材が、少なくとも部分的に、筐体内に位置付けられる、筐体を含む。他の実施形態では、筐体部材は、皮膚接触表面を含む。さらなる実施形態では、皮膚接触表面をさらに、筐体を表面に固定するための接着剤を備えている。

【0027】

実施形態では、少なくとも1つの微小突起は、複数の微小突起を備えている微小突起アレイである。他の実施形態では、複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、溶解可能または侵食され得る微小突起である。追加の実施形態では、複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、少なくとも1つの治療剤を含む。さらに他の実施形態では、治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される。他の実施形態では、複数の微小突起の少なくとも一部は、微小突起アレイから切り離し可能である。

10

【0028】

ある実施形態では、第1のプランジャ要素は、約0.15 - 0.2 Jのエネルギーで対象の皮膚に接触する。

【0029】

別の実施形態では、アプリケータはさらに、第1のプランジャ遠位端の遠位表面上に位置付けられている裏当て部材であって、少なくとも1つの微小突起を備えている、裏当て部材を含み、裏当て部材は、第1のプランジャ要素遠位端から切り離し可能である。他の実施形態では、裏当て部材は、第1のプランジャ要素遠位端の遠位表面に隣接する支持層と、接着剤層とを備え、少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられる。追加の実施形態では、少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられている微小突起アレイである。さらなる実施形態では、接着剤層は、少なくとも部分的に、少なくとも1つの微小突起を包囲する。

20

【0030】

実施形態では、アプリケータはさらに、エネルギー貯蔵要素のうちの少なくとも1つと第1のプランジャ要素遠位端の近位表面との間に位置付けられているダンパを含む。

【0031】

別の側面では、治療剤を対象に送達する方法は、本明細書に説明されるようなアプリケータと、作動部材を作動させ、外力を少なくとも第1のプランジャ要素に伝達することと、第1のプランジャ要素を第1の拘束位置から第2の延長位置に解放し、対象の皮膚に衝突させることと、第1のプランジャ要素と異なる時定数を有する第2のエネルギー質量システムを第1の拘束位置から第2の延長位置に解放することであって、第2のエネルギー質量システムは、第1のプランジャ遠位端の近位表面に衝突する、こととを含む。

30

【0032】

ある実施形態では、第1のプランジャは、少なくとも1つの微小突起が、少なくとも部分的に、皮膚を穿通するために十分な力で対象の皮膚部位に接触する。別の実施形態では、第1のプランジャ要素上への第2のエネルギー質量システムの衝突は、衝突時、少なくとも1つの微小突起に皮膚をさらに穿通させる。

【0033】

実施形態では、本方法はさらに、アプリケータを対象の皮膚に接着することを含む。他の実施形態では、展開位置では、第1のプランジャ要素は、その上に少なくとも1つの微小突起が保持される、プランジャの遠位端が、皮膚の表面の下方に位置付けられるような平衡位置を有する。さらなる実施形態では、平衡位置は、対象の皮膚の表面から約0.03 - 0.2インチ下方にある。

40

【0034】

実施形態では、本方法はさらに、裏当て部材および少なくとも1つの微小突起が対象の皮膚上に保持されるように、裏当て部材を切り離すことを含む。

【0035】

実施形態では、治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチン

50

から選択される。

【0036】

別の側面では、アプリケーションは、(a)少なくともシャフトおよびその上に少なくとも1つの微小突起が保持されることが可能な遠位端を備えている、プランジャ要素と、(b)プランジャ遠位端の近位表面上に位置付けられている少なくとも1つの突起であって、プランジャは、第1の拘束位置および第2の延長位置を有する、少なくとも1つの突起と、(c)外力をプランジャ要素に伝達し、プランジャ要素を第1の拘束位置から解放することが可能な作動部材と、(d)アクチュエータとプランジャ遠位端との間に位置付けられている線形エネルギー貯蔵部材であって、線形エネルギー貯蔵部材は、第1の位置および第2の位置を有し、線形エネルギー貯蔵部材がその第1の位置からその第2の位置に移動する場合、プランジャをその第1の位置からその第2の位置に移動させるのに効果がある、線形エネルギー貯蔵部材と、(e)少なくとも部分的に、プランジャシャフトを包囲し、線形エネルギー貯蔵部材とプランジャ遠位端との間に位置付けられているねじりエネルギー質量システムであって、ねじりエネルギー質量システムがプランジャシャフトの周りで回転する場合、少なくとも1つの突起に接触する、ねじりエネルギー質量システムを備えている。

10

【0037】

実施形態では、少なくとも1つの突起は、プランジャ遠位端の近位表面の周囲に間隔を空けられた複数の突起を備えている。

【0038】

実施形態では、ねじりエネルギー質量システムは、ねじりエネルギー質量システムがプランジャシャフトの周りで回転する場合、少なくとも1つの突起に接触し、プランジャ遠位端を下向きに押す。さらなる実施形態では、ねじりエネルギー質量システムは、線形エネルギー貯蔵部材の運動軸に垂直なロッドを含み、ロッドは、ねじりエネルギー質量システムが回転する場合、少なくとも1つの突起に接触する。

20

【0039】

実施形態では、患者の皮膚上へのプランジャ遠位端の衝突は、ねじりばね質量システムを解放する。

【0040】

実施形態では、少なくとも1つの突出部の各々は、楔形状である。

30

【0041】

実施形態では、エネルギー貯蔵部材は、弾性エネルギー要素である。他の実施形態では、エネルギー貯蔵要素の各々は、圧縮ばね、コイルばね、波形ばね、およびスロット付きばねから選択される。さらなる実施形態では、線形エネルギー貯蔵部材は、貯蔵エネルギーが解放されると、少なくとも1つの微小突起を対象の皮膚の中に展開するために十分な貯蔵エネルギーを有する。

【0042】

実施形態では、アプリケーションは、少なくとも部分的に、プランジャ部材および作動部材を格納する、筐体部材を含む。他の実施形態では、筐体部材は、皮膚接触表面を含む。さらなる実施形態では、皮膚接触表面は、筐体を表面に固定するための接着剤をさらに備えている。

40

【0043】

実施形態では、少なくとも1つの微小突起は、複数の微小突起を備えている微小突起レイである。他の実施形態では、複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、溶解可能または侵食され得る微小突起である。

【0044】

実施形態では、複数の微小突起は、少なくとも1つの治療剤を含む。さらなる実施形態では、治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される。

【0045】

50

実施形態では、複数の微小突起の少なくとも一部は、微小突起アレイから切り離し可能である。

【0046】

実施形態では、プランジャ要素は、約0.15 - 0.2 Jの力で対象の皮膚に接触する。

【0047】

実施形態では、アプリケータは、プランジャ遠位端の底部表面上に位置付けられている裏当て部材であって、少なくとも1つの微小突起を備えている、裏当て部材を含み、裏当て部材は、プランジャ遠位端から切り離し可能である。

【0048】

実施形態では、裏当て部材は、プランジャの遠位表面遠位端に隣接する支持層と、接着剤層とを備え、少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられる。他の実施形態では、少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられている微小突起アレイである。さらなる実施形態では、接着剤層は、少なくとも部分的に、少なくとも1つの微小突起を包囲する。

【0049】

実施形態では、アプリケータは、エネルギー貯蔵デバイスとプランジャ遠位端の近位表面との間に位置付けられているダンパを含む。

【0050】

別の側面では、治療剤を対象に送達する方法は、前述の実施形態の任意の1つに従って、対象の皮膚部位に、アプリケータを適用することと、作動部材を作動させ、外力をプランジャ要素に伝達することと、プランジャ要素を第1の拘束位置から第2の延長位置に解放することと、システムがプランジャシャフトの周りで回転する場合、システムがプランジャ近位表面上の少なくとも1つの突起に接触しそれを下向きに押すように、ねじりエネルギー質量システムをプランジャシャフトの周りで回転させ、それによって、プランジャ遠位端を皮膚部位に向かって移動させることを含む。

【0051】

実施形態では、プランジャは、少なくとも1つの微小突起が、少なくとも部分的に、皮膚を穿通するために十分な力で、延長位置において、対象の皮膚部位に接触する。他の実施形態では、ねじりエネルギー質量システムの回転は、プランジャに患者の皮膚に衝突させ、各衝突時、少なくとも1つの微小突起に皮膚をさらに穿通させる。さらなる実施形態では、プランジャ遠位端は、プランジャ遠位端の近位表面の周囲に間隔を空けられた複数の突起を備え、ねじりエネルギー質量システムの回転は、システムが複数の突起のうちの1つに接触する度に、プランジャに患者の皮膚に衝突させる。追加の実施形態では、本方法は、アプリケータを対象の皮膚に接着することを含む。

【0052】

実施形態では、展開位置では、プランジャ要素は、その上に少なくとも1つの微小突起が保持される、プランジャの遠位端が、皮膚の表面の下方に位置付けられるような平衡位置を有する。他の実施形態では、平衡位置は、対象の皮膚の表面から約0.03 - 0.2インチ下方にある。

【0053】

実施形態では、本方法はさらに、裏当て部材および少なくとも1つの微小突出部が、対象の皮膚上に保持されるように、裏当て部材を切り離すことを含む。

【0054】

実施形態では、治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される。

【0055】

本デバイス、装置、方法、および同等物の追加の実施形態は、以下の説明、図面、実施例、および請求項から明白となるであろう。前述および以下の説明から理解され得るように、本明細書に説明されるあらゆる特徴およびそのような特徴の2つまたはそれを上回る

10

20

30

40

50

あらゆる組み合わせが、そのような組み合わせにおいて含まれる特徴が互に矛盾しないことを前提として、本開示の範囲内に含まれる。加えて、任意の特徴または特徴の組み合わせは、本発明の任意の実施形態から具体的に除外され得る。本デバイス、装置、および方法の追加の側面および利点は、特に、付随の実施例および図面と併せて検討される時、以下の説明および請求項に記載される。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】図1は、例示的アプリケーションデバイスの上部斜視図の例証である。

【図2】図2は、一実施形態における、アプリケーションデバイス内で使用するための複数のエネルギー質量システムの例証である。

【図3】図3は、例示的アプリケーションデバイス内で使用するための線形エネルギー質量システムおよびねじりエネルギー質量システムの例証である。

【図4】図4A - 4Bは、選択的特徴を示す、例示的アプリケーションデバイスの側面図の例証である。

【0057】

種々のアプリケーションおよび微小構造アレイの厚さおよび形状は、デバイスの理解を促進するために、図面中で誇張されていることを理解されるであろう。図面は、必ずしも、「正確な縮尺」ではない。

【発明を実施するための形態】

【0058】

ここで、種々の側面が、以下により完全に説明される。しかしながら、そのような側面は、多くの異なる形態で具現化され得、本明細書に記載される実施形態に対する限定として解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本開示が、網羅的かつ完全であり、その範囲を当業者に完全に伝達するために提供される。

【0059】

本開示の実践は、別様に示されない限り、技術分野の範囲内において、化学、生化学、および薬学の従来の方法を採用するであろう。そのような技法は、文献に完全に説明されている。例えば、A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc. (最新添付))、Morrisson and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc. (最新添付))、J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill (最新添付))、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed. (第20版)、Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman (第10版)を参照されたい。

【0060】

値の範囲が、提供される場合、その範囲の上限と下限との間の各介在値およびその記載の範囲内の任意の他の記載または介在値が、本開示内に包含されることが意図される。例えば、 $1\ \mu\text{m}$  -  $8\ \mu\text{m}$ の範囲が記載される場合、 $2\ \mu\text{m}$ 、 $3\ \mu\text{m}$ 、 $4\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $6\ \mu\text{m}$ 、および $7\ \mu\text{m}$ もまた、 $1\ \mu\text{m}$ を上回るまたはそれと等しい値の範囲および $8\ \mu\text{m}$ 未満またはそれと等しい値の範囲とともに明示的に開示されることが意図される。

【0061】

(I. 定義)

本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈によって明確に別様に示されない限り、複数参照も含む。したがって、例えば、「ポリマー」という言及は、単一ポリマーならびに2つまたはそれを上回る同一または異なるポリマーを含み、「賦形剤」という言及は、単一賦形剤ならびに2つまたはそれを上回る同一または異なる賦形剤等を含む。

10

20

30

40

50

## 【0062】

本発明の説明および請求項では、以下の専門用語が、以下に説明される定義に従って使用される。

## 【0063】

アプリケーションおよびアレイについて議論する際、用語「下向きに」は、時として、微小突出部が皮膚の中に押し付けられる方向を説明し、「上向きに」は、反対方向を説明するために使用される。しかしながら、当業者は、アプリケーションおよびアレイが、微小突出部が、地球の重力の方向に対して、またはさらに地球の重力のものと反対の方向において、ある角度において皮膚の中に押し付けられるように使用されることができていることを理解するであろう。多くのアプリケーションでは、微小突出部を押し付けるためのエネルギーは、主に、エネルギー貯蔵部材によって提供され、したがって、効率は、地球の重力に対する皮膚の向きによってそれほど影響されない。

10

## 【0064】

用語「微小突出部」、「微小突起」、「微小構造」、または「微小針」は、本明細書では同じ意味で使用され、角質層または他の生物学的膜の少なくとも一部を穿通または穿孔するように適合された要素を指す。例えば、例証的微小構造は、本明細書に提供されるものに加え、米国特許第6,219,574号に説明されるような微小ブレード、米国特許第6,652,478号に説明されるような縁付き微小針、および米国特許公開第2008/0269685号に説明されるような微小突出部を含み得る。

20

## 【0065】

用語「微小突出部アレイ」は、本明細書の目的のため、微小突出部、微小突起、微小構造、または微小針の2次元または3次元配列を示すように意図される。配列は、反復幾何学的パターンに従って規則的であり得、または不規則的であり得る。

## 【0066】

「随意的」または「随意に」は、説明が、状況が生じる事例およびそうではない事例を含むように、続いて説明される状況が、生じてもよくまたはそうでなくもよいことを意味する。

## 【0067】

「実質的に」または「本質的に」は、ほぼ全体的または完全であり、例えば、ある所与の量の80-85%、80-90%、80-95%、85-90%、85-95%、90-95%、またはそれを上回ることを意味する。

30

## 【0068】

本願では、多くの場合、便宜上、微小針が穿通する生物学的膜として「皮膚」を参照する。殆どまたは全ての事例において、同一の本発明の原理が、例えば、口の内部を覆うもの等の他の生物学的膜または外科手術の際に露出される生物学的膜を穿通するための微小針の使用にも適用されることは、当業者によって理解されるであろう。他の実施形態では、本発明の原理は、細胞壁のための微小針の使用に適用され得る。例えば、本明細書に説明される微小針は、皮膚の状態を治療するために使用され得、表面上に存在するある細胞が微小針によって標的化される。

## 【0069】

「経皮的」は、皮膚の中および/またはそれを通した、あるいは局所および/または全身療法のための薬剤の送達を指す。

40

## 【0070】

(II. 微小構造アプリケーション)

本主題を詳細に説明する前に、本発明は、具体的材料またはデバイス構造に限定されず、したがって、変動し得ることを理解されたい。また、本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明する目的のためだけのものであり、限定を意図するものではないことを理解されたい。

## 【0071】

一般に、本明細書に説明される微小構造アプリケーションは、単一アプリケーションを用いて、

50

複数の個別の衝突を提供する。これらのアプリケーションは、単一衝突によって達成されるものより改良された微小構造穿通を提供する。さらに、アプリケーションは、単一衝突のために要求されるもの未満の力を用いて複数の衝突を提供することによって、対象に改良された知覚を提供する。

【0072】

さらに、微小構造による穿通のために要求されるエネルギーは、複数の個別の量子/衝突において送達される。衝突からの知覚を容認可能レベルに限定する、最大歪みおよび/または歪み率は、個々の衝突のいずれによっても超えられない。したがって、対象に対する知覚は、限定され、本明細書のデバイスによって提供される総エネルギーから独立する。

10

【0073】

好ましくは、衝突からの知覚が蓄積しないように、前の衝突からの歪みが消散することを可能にするために、個別の衝突間に十分な遅延が存在する。

【0074】

複数の個別の衝突を提供するために、いくつかの方法が存在する。好適なデバイスは、以下にさらに説明される複数のエネルギー質量システムを伴うデバイスを含み、複数のプランジャ要素の非同期解放を提供し、複数のプランジャ要素を伴うダッシュポット要素を使用し、異なる拡張、したがって、タイミングが図られた衝突を提供するための異なるばねを使用し、振動要素を使用する。

20

【0075】

一実施形態では、本デバイスは、複数のプランジャ要素を含み、プランジャ要素の解放は、複数の衝突を提供するようにタイミングが図られる。一実施形態では、カムが、アプリケーションの中に解放における遅延を構築するために使用される。

【0076】

別の要素では、ダッシュポット要素が、プランジャ要素の減衰をもたらし、したがって、エネルギー質量システムの動態を変調するために使用される。

【0077】

さらなる実施形態では、プランジャ要素は、アクチュエータ内の移動のためにばねを使用し、異なるばねタイプが、プランジャ要素のタイミングが図られた解放を提供するために使用される。好適なばねとして、限定ではないが、コイル状ばね、波形ばね、スロット付きばね等が挙げられる。

30

【0078】

別の実施形態では、本デバイスは、微小構造アレイをプランジャから取り外す必要なく、複数の個別の衝突をもたらすために振動を使用する。好ましくは、振動要素またはデバイスは、作動要素に関連付けられる。一実施形態では、振動の振幅は、歪みが制限されることを確実にするために制御される。第2の実施形態では、周波数は、歪み率が制限され、対象への知覚が制限されることを可能にするために十分な回復時間が存在するように選択される。これらの実施形態は、組み合わせで使用され得ることを理解されるであろう。

【0079】

実施形態では、歪みおよび/または歪み率は、指定された歪みおよび/または率に制限および/または調節され得る。実施形態では、歪みおよび/または歪み率は、対象に対する不快感および/または疼痛知覚を生じさせるレベルを下回るように制限される。

40

【0080】

ある実施形態では、アプリケーションおよび方法は、約0.1 - 100の歪みを提供する。他の実施形態では、歪みは、約0.1 - 5、約0.1 - 10、約0.1 - 15、約0.1 - 20、約0.1 - 25、約0.1 - 30、約0.1 - 40、約0.1 - 50、約0.1 - 60、約0.1 - 70、約0.1 - 75、約0.1 - 80、約0.1 - 90、約0.1 - 95、約0.5 - 100、約0.5 - 10、約0.5 - 15、約0.5 - 20、約0.5 - 25、約0.5 - 30、約0.5 - 40、約0.5 - 50、約0.5 - 60、約0.5 - 70、約0.5 - 75、約0.5 - 80、約0.5 - 90、約0.5 - 95、約0.

50

75 - 100、約0.75 - 10、約0.75 - 15、約0.75 - 20、約0.75 - 25、約0.75 - 30、約0.75 - 40、約0.75 - 50、約0.75 - 60、約0.75 - 70、約0.75 - 75、約0.75 - 80、約0.75 - 90、約0.75 - 95、約1 - 100、約1 - 5、約1 - 10、約1 - 15、約1 - 20、約1 - 25、約1 - 30、約1 - 40、約1 - 50、約1 - 60、約1 - 70、約1 - 75、約1 - 80、約1 - 90、約1 - 95、約5 - 100、約5 - 10、約5 - 15、約5 - 20、約5 - 25、約5 - 30、約5 - 40、約5 - 50、約5 - 60、約5 - 70、約5 - 75、約5 - 80、約5 - 90、約5 - 95、約10 - 100、約10 - 15、約10 - 20、約10 - 25、約10 - 30、約10 - 40、約10 - 50、約10 - 60、約10 - 70、約10 - 75、約10 - 80、約10 - 90、約10 - 95、約20 - 100、約20 - 25、約20 - 30、約20 - 40、約20 - 50、約20 - 60、約20 - 70、約20 - 75、約20 - 80、約20 - 90、約20 - 95、約25 - 100、約25 - 50、約25 - 75、約40 - 100、約40 - 50、約40 - 75、約50 - 100、約50 - 60、約50 - 70、約50 - 75、約50 - 80、約50 - 90、約50 - 95、約60 - 100、約60 - 70、約60 - 75、約70 - 100、約70 - 75、約75 - 100、約80 - 100、約80 - 90、約90 - 100、または約95 - 100である。

10

#### 【0081】

ある実施形態では、アプリケーションおよび方法は、約 $10^{-1} - 10^8 \text{ s}^{-1}$ の歪み率を維持する。他の実施形態では、アプリケーションおよび方法の歪み率は、約 $10^{-1} - 10^1$ 、約 $10^{-1} - 10^2$ 、約 $10^{-1} - 10^5$ 、約 $10^{-1} - 10^6$ 、約 $10^{-1} - 10^6$ 、約 $10^1 - 10^8$ 、約 $10^1 - 10^2$ 、約 $10^1 - 10^5$ 、約 $10^1 - 10^6$ 、約 $10^1 - 10^7$ 、約 $10^2 - 10^8$ 、約 $10^2 - 10^5$ 、約 $10^2 - 10^6$ 、約 $10^2 - 10^7$ 、約 $10^5 - 10^8$ 、約 $10^5 - 10^6$ 、または約 $10^5 - 10^7$ である。他の実施形態では、歪み率は、約 $0.1 - 10 \text{ s}^{-1}$ である。

20

#### 【0082】

これらのアプローチの任意のものまたは全ては、必要に応じて、組み合わせられ得ることを理解されるであろう。

#### 【0083】

一実施形態では、微小構造アセンブリは、部分的に、第1の衝突を用いて皮膚を穿通し、微小構造アレイは、アプリケーションまたはプランジャから取り外せる。

30

#### 【0084】

(A. エネルギー質量アプリケーションシステム)

一側面では、針、微小針、微小突起、微小構造、またはそのアレイの送達のためのアプリケーションが、本明細書に説明される。アプリケーションは、アクチュエータまたは作動部材と、プランジャ要素と、少なくとも、第1および第2のエネルギー質量要素と、プランジャ要素のうち1つに保持または接着されることが可能な少なくとも1つの針、微小針、微小構造、またはそのアレイとを備えている。アプリケーションは、プランジャ要素およびエネルギー質量要素を解放するための閾値を上回る力を作動部材に加えることによって動作する。プランジャおよびエネルギー質量要素は、単一アプリケーションを用いて、複数の個別の衝突を提供する。アプリケーションは、単一衝突アプリケーションを用いて達成されるものより対象に不快感が殆どまたは全くない、微小構造の同様またはさらに改良された穿通を提供する。

40

#### 【0085】

アプリケーション10は、少なくとも1つのプランジャ要素、ピストン、または他の細長い構造14を含む。プランジャ要素は、中心支柱またはシャフトと、近位端または部分と、遠位端または部分とを有し得る。シャフトは、好ましくは、遠位端または部分間に延びる。プランジャは、任意の好適なサイズおよび/または形状を有し得ることを理解されるであろう。アプリケーションはさらに、少なくとも2つのエネルギー質量要素16、18、26を備えている。実施形態では、アプリケーションは、複数のエネルギー質量要素を備えている

50

。図 2 に示されるような実施形態では、アプリケーションは、3つのエネルギー質量要素を含む。アプリケーションは、必要に応じて、所望の穿通を達成するために、少なくとも約 2 - 5、約 2 - 3、約 2 - 4、または任意の数のエネルギー質量要素を含み得ることを理解されるであろう。より多い数のエネルギー質量要素を有することは、第 2 および各追加のエネルギー質量要素のさらなる衝突のために必要とされる力を低減させ得ることを理解されるであろう。図 2 に示されるような実施形態では、アプリケーションは、第 1 のエネルギー質量要素 26 を含むプランジャ 14、および 2 つのさらなるエネルギー質量要素 16、18 を含む。エネルギー質量要素の各々は、エネルギー貯蔵要素 20 および質量 22 を含む。第 2 のおよび第 3 のエネルギー質量要素 16、18 は、プランジャおよび / またはプランジャ質量によって抑制されるように位置付けられる。第 2 のおよび第 3 のエネルギー質量要素は、さらに、本実施形態では、プランジャおよびエネルギー質量要素が解放されると、第 2 のおよび第 3 のエネルギー質量要素の質量が、プランジャの質量に接触し、複数の衝突を生じさせるように配列される。

10

20

30

40

50

#### 【0086】

プランジャ要素は、第 1 の抑制または拘束位置および第 2 の展開または延長位置を有する。さらに、エネルギー質量要素の各々は、第 1 の抑制または拘束位置および第 2 の展開または延長位置を有する。プランジャ要素および / またはエネルギー質量要素は、任意の好適な手段によって、抑制位置に保持または保たれ得る。ある実施形態では、第 1 のプランジャ要素は、第 1 の位置に拘束され、第 2 のおよび第 3 のエネルギー質量要素（または、さらなる要素）は、第 1 のプランジャ要素によって拘束される。本実施形態では、第 1 のプランジャ要素が抑制位置から解放されると、第 2 のおよび第 3 のエネルギー質量要素もまた、解放される。

#### 【0087】

一実施形態では、プランジャは、解放されると、プランジャを第 1 の位置から第 2 の位置に移動させるのに効果がある、少なくとも 1 つのエネルギー質量要素 26 を含む。エネルギー貯蔵要素は、典型的には、常時ではないが、以下に説明される構造と質量要素との間に位置付けられる。

#### 【0088】

図 4 A - 4 B は、抑制位置（図 4 A）および延長位置（少なくとも部分的に）（図 4 B）におけるエネルギー質量アプリケーションの一実施形態を示す。N 段階アプリケーションは、振動の利点のうち少なくともいくつかを提供することができ、これは、より少ない部品および / またはより少ない複雑性を用いて、穿通を改善することができる。本実施形態では、第 1 のプランジャ要素 50 は、第 1 のばねまたは他のエネルギー貯蔵要素 54 によって移動させられる。追加のプランジャ要素 52、53 の各々は、第 2 および第 3 のばねまたは他のエネルギー貯蔵要素 56、58 によって移動させられる。プランジャ要素 50、52、53 の各々の質量、ばね 54、56、58 の各々のばね定数  $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$ 、および、ばね力（長さ / 圧縮）を選択することによって、第 1 のプランジャ要素 50 が対象の皮膚に最初に衝打し、その後、さらなるプランジャ要素 52、53 による個別の衝打または衝突が続くことを確実にすることができる。任意の数のプランジャ要素および関連付けられたエネルギー貯蔵要素が、アプリケーション内に含まれ得ることを理解されるであろう。

#### 【0089】

一実施形態では、このタイプのインパクト / アプリケーションは、複数の段階のうち任意の 1 つの最大エネルギーを使用する単一段階アプリケーションに匹敵するユーザ知覚を有するはずである。しかしながら、穿通は、複数の段階の各々の合計と等しいエネルギーを用いる単一段階アプリケーションに匹敵するはずである。

#### 【0090】

限定ではないが、ばねまたは弾性構成要素を含む、任意の好適なエネルギー貯蔵要素が、想定される。非限定的実施形態では、エネルギー貯蔵要素は、弾性貯蔵要素、圧縮ばね、コイルばね、波形ばね、またはスロット付きばねデバイスである。プランジャが、拘束位置にあるとき、エネルギー貯蔵部材は、貯蔵エネルギーの高エネルギー位置に拘束され

、プランジャが解放されると、エネルギー貯蔵部材は、その貯蔵エネルギーを解放し、そうすることによって、プランジャを移動させる。エネルギー貯蔵要素は、典型的には、プランジャまたは質量要素の近位表面と以下に説明される構造の遠位表面との間の抑制または拘束位置に維持される。プランジャが解放されると、エネルギー貯蔵要素は、抑制位置から解放され、貯蔵エネルギーは、プランジャ遠位端または質量要素を共通構造から、患者の皮膚に向かって押す。エネルギー貯蔵要素によるエネルギー貯蔵の量は、適用面積および/または微小構造特徴に基づいて調節され得る。貯蔵エネルギーの量は、例えば、少なくとも約0.1 J - 少なくとも約10 Jの範囲内、または少なくとも約0.25 J - 少なくとも約1 Jの範囲内であり得る。他の実施形態では、貯蔵エネルギーは、少なくとも約0.15 - 0.25 Jまたは少なくとも約0.15 - 0.2 Jの範囲内である。特に、非限定的実施形態では、貯蔵エネルギーは、少なくとも約0.15 J、約0.2 J、約0.25 J、または約0.3 Jである。エネルギー貯蔵要素は、少なくとも約0.25 J - 少なくとも約1 Jの力で、第1のプランジャ遠位端または質量が皮膚に衝突するために十分な貯蔵エネルギーを有し得ることを理解されるであろう。他の実施形態では、貯蔵エネルギーは、少なくとも約0.15 - 0.25 Jまたは少なくとも約0.15 - 0.2 Jの範囲内である。特に、非限定的実施形態では、貯蔵エネルギーは、少なくとも約0.15 J、約0.2 J、約0.25 J、または約0.3 Jである。異なるエネルギー貯蔵部材によるエネルギー貯蔵が、異なり得ることを理解されるであろう。例えば、第1のプランジャ要素のエネルギー貯蔵部材は、第2またはさらにエネルギー貯蔵要素の各々より大きい貯蔵エネルギーを有し得る。他の実施形態では、エネルギー貯蔵要素の各々は、同一または類似量の貯蔵エネルギーを有する。好ましくは、第1のプランジャ要素のエネルギー貯蔵要素は、プランジャ遠位表面上の微小構造またはアレイが対象の皮膚または他の膜表面を穿刺するために十分なエネルギーを提供する。ある実施形態では、エネルギー貯蔵部材は、プランジャにプランジャシャフトの長さより長い距離を進行させるために十分な力をプランジャに提供するように選択される。以下に論じられる筐体を含む、他の実施形態では、エネルギー貯蔵部材は、プランジャにプランジャ遠位端の少なくとも一部が筐体遠位端から出るように十分な距離を進行させるために十分な力をプランジャに提供するように選択される。

10

20

30

40

50

#### 【0091】

他の実施形態では、エネルギー質量システムは、典型的には、少なくとも第1のプランジャ要素を、微小構造を用いて、患者の皮膚を穿刺または破るために効果的な速度まで加速させるであろう。一実施形態では、皮膚との衝突時、微小構造の最大速度は、約20メートル/秒(m/s)以下、約15 m/s以下、約10 m/s以下、約8 m/s、約6 m/s、約4 m/s、または約2 m/sである。複数の衝突のための最大速度は、衝突間で変動し得ることを理解されるであろう。

#### 【0092】

好ましくは、エネルギー質量要素またはシステムの各々は、異なる時間でエネルギー質量要素が展開し、および/または対象の皮膚に衝突するように、異なる時定数を有する。ある実施形態では、プランジャに関連付けられた第1のエネルギー質量要素は、プランジャが、最初に、第1のエネルギー質量システムの解放に基づいて、対象の皮膚に衝突するように、最速時定数を有する。本実施形態では、プランジャは、最初に、微小構造が皮膚または膜表面を破るために十分な力で、皮膚に衝突し、第2および/またはさらなるエネルギー質量要素からの衝突は、微小構造によって穿通増加を生じさせる。典型的には、エネルギー質量システムは、時定数の減少順に、圧縮状態においてプランジャによって保たれる。起動に応じて、プランジャおよび関連付けられた第1のエネルギー質量システムは、最高速で移動し、他のエネルギー質量システムから分離する。各後続エネルギー質量システムは、その背後のより遅いシステムから分離する。プランジャは、最初に、第1のエネルギー質量システムの解放に基づいて、対象の皮膚に衝突し、その後、各後続エネルギー質量システムによって、順番に衝突が続く。エネルギー貯蔵要素および質量の適切な選択は、衝突間の所望の時間遅延および総力を提供することができる。

## 【 0 0 9 3 】

図 2 に見られるように、エネルギー質量システムは、より遅い質量がより速い質量に衝突するように積層または別様に構成され得る。

## 【 0 0 9 4 】

衝突数の増加は、微小構造の十分なまたは所望の穿通を達成する間、各個々の衝突が、より少ないエネルギーまたは力を送達することを可能にする。プランジャデバイスの個々の衝突力の減少は、アプリケーションによって生じる知覚を低下させ、同一微小構造穿通に対する対象への知覚の減少を可能にする。個々の衝突力の減少もまた、同一力を用いて達成される穿通の増加を可能にする。

## 【 0 0 9 5 】

一実施形態では、プランジャ要素および/またはエネルギー質量システムの各々は、プランジャおよび/またはエネルギー質量要素に支持を提供する共通支持または構造 1 2 に取り付けられ、接着され、または別様に接続される。プランジャ要素および/またはエネルギー質量要素は、限定ではないが、係止システム、1 つ以上の締結具、および/または接着剤等の等の機械的特徴を含む、任意の好適な様式によって保持されるか、または構造に固定され得る。一実施形態では、構造は、プレートである。構造は、プランジャ要素および/またはシステムを収容する任意の好適なサイズまたは形状であり得る。装置が、以下にさらに説明されるような筐体を含む場合、構造は、好ましくは、筐体内に嵌入するようにサイズ決定される。構造は、可撓性、剛体、または実質的に剛体であり得る。好ましくは、十分とは、以下により完全に説明されるように、プランジャ要素とともに、エネルギー質量要素 1 6、1 8、2 6 を抑制するために十分な機械的強度を有すること、および/または十分に剛体であることをいう。

## 【 0 0 9 6 】

アクチュエータ 6 0 が移動させられる場合（例えば、第 1 の位置から第 2 の位置に）、アクチュエータは、少なくとも、プランジャおよび/または第 1 のエネルギー質量要素を解放する。作動部材は、作動部材が、少なくとも、プランジャおよび/またはエネルギー質量要素を解放するように押し、移動し、または回転することを可能にするために好適な任意の形状または構成を有し得ることを理解されるであろう。

## 【 0 0 9 7 】

圧力が、手動または機械的を含む、任意の好適な手段によって、作動部材を第 1 の位置から第 2 の位置に移動させるために加えられ得る。圧力が、手動で加えられる場合、作動部材は、ユーザによる接触のために好適な外部表面を有するか、または別様に、ユーザが適切な圧力を作動部材に加えることを可能にする構造を含む。非限定的実施形態では、少なくとも約 0 . 5 - 1 0 ポンドの力が、作動部材に加えられる。

## 【 0 0 9 8 】

プランジャ 1 4 の底部表面 2 4 はさらに、1 つ以上の治療剤の経皮的投与のために、少なくとも 1 つの針、少なくとも 1 つの微小突起、微小突起アレイ、受動的経皮的パッチ、または他の送達デバイスを含む。例示的实施形態では、少なくとも 1 つの微小突起または微小突起アレイは、プランジャの底部表面 2 4 に貼り付けられ、取り付けられ、接着され、またはそれと一体である。一実施形態では、送達デバイスは、プランジャ遠位表面に取り外し可能に取り付けられる。微小突起アレイの一般的特徴は、例えば、米国公開第 2 0 0 8 / 0 2 6 9 6 8 5 号、第 2 0 1 1 / 0 2 7 6 0 2 8 号、および米国特許第 7 , 4 1 6 , 5 4 1 号、第 7 , 5 7 8 , 9 5 4 号、第 7 , 1 0 8 , 6 8 1 号に説明されており、それぞれ、参照することによって本明細書に組み込まれる。実施形態では、微小突起は、皮下注射針またはトロカールである。さらなる実施形態では、微小突起アレイは、複数の微小突起を備え、そのうちの少なくともいくつかは、溶解可能または侵食され得る微小突起である。さらなる実施形態では、微小突起のうちの少なくともいくつかは、経皮的に投与されるべき少なくとも 1 つの活性剤、治療剤、薬物または他の物質を含む。さらに、微小突起の少なくとも一部は、微小突起アレイから切り離し可能であり得る。切り離し可能微小突起アレイは、米国特許出願第 ( 2 0 1 2 年 1 2 月 2 1 日出願の弁理士整理番号 0 9 1 5

10

20

30

40

50

00-0439)号に説明されており、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【0099】

一非限定的実施形態では、微小突起アレイまたは他の送達デバイスは、接着剤を使用して、プランジャ遠位端に貼り付けられ、または取り付けられる。好適な接着剤として、限定ではないが、アクリル接着剤、アクリレート接着剤、感圧式接着剤、両面接着テープ、両面接着剤がコーティングされた不織布または多孔性フィルム、およびUV硬化性接着剤が挙げられる。当技術分野において公知の任意の医療デバイス接着剤が、好適となるであろうことを理解されるであろう。別の実施形態では、微小構造アレイまたは他の送達デバイスの少なくとも一部は、第1のプランジャ遠位端の少なくとも一部と一体である。

【0100】

本発明とともに使用するための微小針および他の突出部のサイズは、製造技術および精密な適用の関数であろう。一般に、しかしながら、実際に使用される微小針および他の微小突出部は、長さ約20 - 約1000ミクロン、より好ましくは、約50 - 約750ミクロン、最も好ましくは、約100 - 約500ミクロンを有することが予期され得る。多くの場合、微小突出部は、少なくとも部分的に、ヒト身体、例えば、大腿部、臀部、腕、または胴体上のいくつかの好適な適用点において、皮膚の角質層を通して穿通するために十分な長さであることが所望されるであろう。

【0101】

共通構造およびプランジャは、任意の好適な材料から形成され得る。一非限定的実施形態では、共通構造およびプランジャ要素は、少なくとも部分的に、約0.5 - 500 KSIの弾性引張応力を有する材料から形成される。ある実施形態では、共通構造および/またはプランジャ要素のうちの少なくとも1つは、限定ではないが、ステンレス鋼、炭素鋼、チタン、およびその合金を含む、金属から形成される。

【0102】

前述のように、アプリケーションは、少なくとも部分的に、共通構造の下側表面とプランジャの遠位端要素との間に位置付けられる、少なくとも1つのエネルギー質量要素または構造16、18、26を含む。前述のように、エネルギー質量構造の各々は、エネルギー貯蔵要素またはエネルギー貯蔵部材と、少なくとも1つの質量とを含む。当業者は、使用のために好適となるであろう種々のエネルギー貯蔵要素を理解し、いくつかの実施例は、米国特許公開第2011/0276027号に図示されており、参照することによって、全体として本明細書に組み込まれる。限定ではないが、他の軸対称形状を含む、他の類似形状も、エネルギー貯蔵要素を生成するために使用され得ることを理解されたい。さらに、非対称形状も、エネルギー貯蔵要素を生成するために使用され得る。また、エネルギー貯蔵要素は、サイズ、形状、および材料が同じであることも、同じでないこともあり、複数の個々のエネルギー貯蔵要素を備え得ることを理解されたい。複数の個々のエネルギー貯蔵部材の使用は、単一エネルギー貯蔵要素を用いて達成可能ではない場合がある、またはそれと異なる、プランジャ速度、エネルギー、起動力、または他の性能特性の改変を可能にするために有用であり得る。

【0103】

エネルギー貯蔵要素が製造される材料は、さまざまであり、当業者は、貯蔵寿命および所望の適用力を含む、いくつかの設計上の考慮点に基づいて選択され、当然ながら、また、部材の構成にも依存するであろうことを理解するであろう。例示的材料として、金属、合金、プラスチックが挙げられ、具体的実施例として、ステンレス鋼および熱可塑性物質が挙げられる。

【0104】

皮膚との接触時の微小突起アレイまたは他の送達デバイスの速度は、例えば、エネルギー貯蔵要素内の貯蔵エネルギーの量を変動させることによって、および/または質量を変化させることによって、調節され得る。ある実施形態では、プランジャ内またはプランジャの質量は、プランジャの速度を調節するために変動または調節される。貯蔵エネルギーの変動は、例えば、エネルギー貯蔵要素の幾何学的設計およびエネルギー貯蔵要素が作製

10

20

30

40

50

される材料の特性を制御することによって行われる。エネルギー貯蔵要素は、圧縮度（例えば、ある空間方向に）がエネルギー貯蔵の量を制御する、圧縮形態を有し得る。

【0105】

エネルギー貯蔵要素が、圧縮形態で貯蔵される場合、要素外部にあるが、アプリケーションの一部を形成する種々の機構が、圧縮を解放するために採用され、要素が復元し、したがって、そのエネルギーの一部または全部を解放することを可能にし得る。

【0106】

アプリケーションはさらに、少なくともプランジャおよび/またはエネルギー質量要素を少なくとも部分的に包囲あるいは封入する、外側筐体28を含み得る。好ましくは、作動部材の少なくとも一部は、ユーザが圧力を作動部材に加え得るように、筐体からアクセス可能である。プランジャの少なくとも一部は、微小突起アレイまたは他の送達デバイスが皮膚に接触可能であるように、その抑制または拘束位置から解放された場合、および/または平衡時、筐体の遠位端を越えて延びることを理解されるであろう。また、微小構造自体の一部のみ、皮膚を穿通するために、筐体遠位端を越えて延びる必要があることも理解されるであろう。筐体の遠位端は、対象または患者の皮膚に対して設置される、皮膚接触領域または部材62を含み得る。皮膚接触領域は、微小突起アレイまたは他の送達デバイスのための開口部の周囲に位置付けられる、環状リングであり得る。皮膚接触領域はさらに、筐体を皮膚に接着するための接着剤を含み得る。接着剤は、少なくとも部分的に、環状皮膚接触領域上に適用され得る。実施形態では、筐体は、筐体を第2の表面に固定するために、その上に接着剤が適用され、または適用されることができ表面を含む。皮膚接触領域は、プランジャ遠位端に取り付けられた微小構造アレイまたは他の送達デバイスが通過するための開口部の全部または一部を包囲し得ることを理解されるであろう。

【0107】

本明細書で想定されるアプリケーションは、一般に、少なくとも2つの状態または構成を有するであろう。第1の状態または構成では、プランジャは、拘束または抑制位置に保持される。第1の状態または構成では、エネルギー貯蔵要素は、共通構造要素と高エネルギー位置におけるプランジャまたはエネルギー質量要素のうちの1つとの間で拘束される。これは、典型的には、製造後ならびに発送および貯蔵の間のアプリケーションの状態であることが予期される。プランジャが解放されると、エネルギー貯蔵要素は、抑制状態から解放され、貯蔵エネルギーの全部または一部を解放する。作動部材または要素を動作させることによって到達される、この第2の状態または構成では、微小突起アレイまたは他の送達デバイスが、アプリケーションから外向きに突出する。

【0108】

アプリケーション構成要素が製造される材料は、当業者に公知の幅広い種類の中から選択されることができる。例えば、充填ポリマー材料は、少なくとも、外側カバーあるいは筐体および/または作動部材の製造のために好適である。当業者は、各構成要素部品に好適な材料を選択する際に考慮されるべき種々の材料特性を理解するであろう。

【0109】

（B．線形エネルギー質量およびねじりエネルギー質量アプリケーション）

別の側面では、針、微小針、微小突起、微小構造、そのアレイ、または他の送達デバイスの送達のためのアプリケーションが、本明細書に説明される。アプリケーションは、アクチュエータまたは作動部材と、少なくとも1つのプランジャまたはピストンと、線形エネルギー質量システムと、ねじりエネルギー質量システムとを備えている。アプリケーションは、プランジャを解放するための閾値を上回る力を作動部材に加えることによって動作する。

【0110】

図3は、別の例示的アクチュエータまたはアプリケーション100を示す。図3に見られるように、アプリケーション100は、プランジャまたはピストン30に取り付けられた線形エネルギー質量システム32と、線形エネルギー質量の運動軸と共線の回転軸を有するねじりエネルギー質量システム38とを備えている。別の実施形態では、ねじりエネルギー質量システムは、少なくとも部分的に、プランジャの周囲の弧状経路に沿って移動可能であ

10

20

30

40

50

る。ある実施形態では、ねじりエネルギー質量システムは、少なくとも1つのねじりエネルギー貯蔵要素40と、少なくとも1つのロッドまたは他の突起42を含む。一実施形態では、プランジャ遠位端36の近位表面は、1つ以上の突起34を含む。ねじりエネルギー質量システムのロッド42は、ねじりエネルギー質量システムがプランジャの周りで回転する場合、1つ以上の突起に接触する。少なくとも1つの突起を越えるロッドの移動は、プランジャ遠位端を下向きに移動させ、対象の皮膚に衝突させる。

#### 【0111】

線形エネルギー質量システムおよびねじりエネルギー質量システムは両方とも、最初に、圧縮状態に保たれる。線形エネルギー質量システムおよびねじりエネルギー質量システムは、任意の好適な手段によって、圧縮状態に保持され得る。プランジャおよび/または線形エネルギー質量システムは、図示されないアクチュエータの作用によって解放され、プランジャ遠位端36が対象の皮膚に衝突することを可能にする。ねじりエネルギー質量システムは、解放され、取り付けられたロッドまたは突起は、プランジャシャフト46の少なくとも一部の周囲の弧状経路に沿って、スピン、回転、または移動する。ロッドは、プランジャ遠位端上の突起のうちの少なくとも1つに接触し、プランジャ遠位端は、ロッドから押しやられ、プランジャの運動軸において、力を皮膚に向かって提供する。ロッドは、突起と相互作用するために好適な任意の好適な形状または長さであり得る。一実施形態では、ねじりエネルギー質量システムは、対象の皮膚上へのプランジャの衝突によって、その圧縮状態から解放される。

#### 【0112】

ある実施形態では、プランジャ、ピストン、または他の細長い構造30は、近位端または部分および遠位端または部分36を伴う、中心支柱またはシャフト46を有する。シャフトは、好ましくは、少なくとも部分的に、近位端と遠位端との間、または近位部分と遠位部分との間に延びる。プランジャは、任意の好適な形状またはサイズを有し得ることを理解されるであろう。少なくとも図3に示されるように、一好適な形状は、円形または円筒形遠位端を伴う、円筒形シャフトを備えている。この特定の実施形態では、遠位端は、円形プレート形状を有する。しかしながら、限定ではないが、長方柱または他の多角柱を含む、他の形状も好適であることが理解されるであろう。さらに、シャフト、近位端、および遠位端の各々は、異なる幾何学形状を有し得ることが理解されるであろう。一実施例として、シャフトおよび近位端は、円筒形であり、遠位端は、正方形または長方形形状を有し得る。さらに、近位および遠位端の一方または両方は、円形、正方形、長方形、楕円形、または不規則形状を有するプレートであり得ることが理解されるであろう。一実施形態では、近位および/または遠位端は、中心シャフトの直径より広い直径を有する。

#### 【0113】

プランジャ遠位端はさらに、遠位端の近位表面上に位置付けられている少なくとも1つの突起を備えている。実施形態では、少なくとも約1-6つの突起が、プランジャ遠位端上に位置付けられる。他の実施形態では、少なくとも約1-5、約1-4、約1-3、約1-2、約2-6、約2-5、約2-4、約2-3、約3-6、約3-5、約3-4、約4-6、約4-5、約5-6、またはそれを上回る突起が、プランジャ遠位端上に位置付けられる。特に、非限定的実施形態では、少なくとも約1、2、3、4、5、または6つの突起が、プランジャ遠位端上に位置付けられる。所望の衝突数に対応する任意の数の突起が、プランジャ遠位端上に含まれ得ることを理解されるであろう。突起は、プランジャ遠位端を好適な距離または所望の距離だけ移動させるために必要とされるような任意の好適なサイズまたは形状であり得る。実施形態では、突起は、楔またはランプ形状である。好ましくは、突起は、ロッドが、プランジャ遠位端を移動させるために、少なくとも部分的に、突起を越えて進行し得るように成形される。一実施形態では、突起のうちの少なくともいくつかは、ロッドとの相互作用のために、ランプまたは傾斜を有する。突起は、プランジャ遠位端と一体、または別様にそれに取り付けられ得る。突起が、プランジャ遠位端に取り付けられる場合、限定ではないが、機械的手段および/または接着剤を含む、任意の好適な手段によって貼り付けられるか、または取り付けられ得る。突起は、限定では

10

20

30

40

50

ないが、ポリマーおよび金属を含む、任意の好適な材料から形成され得る。突起は、プランジャと同一または異なる材料から形成され得る。

【0114】

図3に見られるように、線形エネルギー質量システムはさらに、エネルギー貯蔵要素44を含み、エネルギー貯蔵要素44は、プランジャ遠位端の上側または近位表面と、プレート部材、すなわち、アクチュエータ、筐体の一部、あるいは線形エネルギー貯蔵要素44を拘束または抑制するために十分な機械的強度を伴う他の構造の下側または遠位表面との間に位置付けられる。別の実施形態では、線形エネルギー貯蔵要素は、プランジャ遠位端と、プランジャ遠位端の近位に位置付けられるプレートまたは他の構造によって保持される。限定ではないが、ばねまたは弾性構成要素を含む、任意の好適なエネルギー貯蔵要素も、想定される。前述のエネルギー貯蔵要素の議論は、本実施形態に関連し、その一部と見なされる。プランジャが、保持または抑制位置にあるとき、線形エネルギー貯蔵部材は、高エネルギー位置に保持または抑制される。プランジャが、解放または展開されると、線形エネルギー貯蔵部材は、その貯蔵エネルギーを解放し、そうすることによって、プランジャを移動させる。線形エネルギー貯蔵要素は、典型的には、プランジャまたは他の構造の近位表面とプランジャ遠位端の近位表面との間における抑制または拘束位置に維持される。

10

【0115】

アプリケーションはさらに、ねじりエネルギー貯蔵要素40と、ロッドまたは他の突起42とを備えているねじりエネルギー質量システムを含む。ねじりエネルギー貯蔵要素は、最初に、第1の抑制または拘束位置に保たれる。ねじりエネルギー貯蔵要素は、アクチュエータによって、プランジャの解放によって、または他の手段によって解放され、ロッドは、プランジャの少なくとも一部の周囲の弧状経路内を移動する。ロッドが移動する場合、プランジャ遠位端上に位置付けられる突起に接触する。ロッドは、少なくとも部分的に、突起を越えて移動し、プランジャを患者の皮膚に向かって移動させ、1回以上の追加の回数だけ、プランジャ遠位端を皮膚に衝突させる。衝突深度は、突起高さによって決定され、衝突持続時間は、突起の長さによって決定されることを理解されるであろう。当業者は、深度および持続時間を含む、衝突動態を変動させるために、突起のサイズおよび形状を変動させ得る。さらに、複数の衝突のタイミングは、突起間の間隔および/またはねじりエネルギー質量システムの移動のスピードによって、決定または制御され得ることが理解されるであろう。

20

30

【0116】

本実施形態はさらに、少なくとも部分的に、アプリケーションを包囲または封入する、外側筐体28を含み得る。前述の筐体の議論は、本実施形態に関連し、その中に含まれる。好ましくは、アクチュエータの少なくとも一部は、ユーザが圧力をアクチュエータに加え得るように、筐体の近位端を越えてアクセス可能または延びる。別の実施形態では、筐体は、アクチュエータ接触面積または要素を含み、ユーザは、筐体への圧力をその面積においてまたは要素に加え、圧力は、アクチュエータ近位端に伝達される。別の実施形態では、筐体は、ユーザがアクチュエータにアクセスするための近位端における開口部48を含む。アクチュエータ近位端は、少なくとも部分的に、筐体内の開口部を通して延び得るか、または開口部は、ユーザが開口部を通してアクチュエータの近位端にアクセスし得るようにサイズ決定され得る。

40

【0117】

前述の実施形態同様に、本実施形態で想定されるアプリケーションは、一般に、少なくとも2つの状態または構成を有するであろう。第1の状態または構成では、プランジャの近位端は、その第1の保持位置または抑制位置にある。この第1の状態または構成では、線形エネルギー貯蔵要素およびねじりエネルギー貯蔵システムは、高エネルギー位置に拘束される。これは、典型的には、製造後ならびに発送および貯蔵の間のアプリケーションの状態であることが予期される。プランジャが、その第1の位置から第2の延長位置または展開位置に移動すると、線形エネルギー貯蔵要素は、抑制状態から解放され、貯蔵エネルギーの

50

全部または一部を解放する。作動要素を押し付けることまたは別様に動作させることによって到達される、線形エネルギー貯蔵要素のこの第2の状態または構成では、微小突起アレイは、アプリケータからわずかに外向きに突出する。

【0118】

前述の実施形態の各々に説明されるアプリケータは、随意に、アプリケータの非意図的作動および微小針アレイの結果的展開を防止するための安全機構またはラッチを含むことができる。安全機構の種々の実施形態は、米国特許公開第2011/0276027号に説明されており、全体として本明細書に組み込まれる。

【0119】

いくつかの従来アプリケータに関する問題の1つは、プランジャが、十分なエネルギーで展開されないこと、またはプランジャが、皮膚に接触後、跳び上がり得ること、または皮膚が、衝突に起因して移動し得ることである。皮膚は、したがって、初期衝突後、微小突出部アレイから分離され得る。保持力がない場合、皮膚は、プランジャの移動の終わりに分離し、プランジャが低速で移動する場合、その運動を継続し得る。微小プランジャが跳ね上がる場合、突出部アレイは、後に、皮膚に接触するように戻り得るが、個々の微小突出部は、もはや、アレイと皮膚の初期衝突の間に生成された孔と整列されておらず、プランジャは、微小突出部を用いて新しい孔を生成するために十分なエネルギーを有していない場合がある。代替として、いくつかの従来アプリケータは、プランジャの力または変位の過剰適用に悩まされる。皮膚の中へのプランジャの過剰変位または衝突力は、不快感および/または皮膚の引っ張りを生じさせ得る。加えて、皮膚の過剰圧縮は、微小突出部アレイを包囲する組織を通る流体流動を低減させ得、これは、微小突出部からの治療剤の溶解および対象系の中への後続移送を減速させる。これらの問題は両方とも、薬物製品の劣化および/または治療剤の不適切なまたは不完全な送達につながり得る。

【0120】

皮膚との微小突出部の適切な接触は、本明細書の実施形態の任意のものに関するプランジャの最終平衡位置を調節することによって達成され得る。実施形態では、プランジャ遠位端の変位は、平衡時、対象の皮膚の表面から0.03 - 0.2インチ下方である。実施形態では、自由大気中においてプランジャ平衡時に測定されるような少なくとも0.030インチのプランジャの最終変位が、所望される。「最終変位」は、皮膚の表面を越えたプランジャ遠位表面の延長を指す。この最終変位または平衡位置は、プランジャの長さおよび/または線形エネルギー貯蔵部材の平衡位置によって決定される。他の実施形態では、最終変位は、約0.2インチである。具体的実施形態では、最終変位は、54ポンド/インチを伴うばねおよび直径約0.6インチを有するプランジャを使用して、0.2インチである。ある実施形態では、プランジャシャフトの長さは、平衡時、筐体の最遠位端を越えて延びるように選択される。別の実施形態では、筐体遠位端は、皮膚接触表面を含み、プランジャシャフトの長さは、プランジャが皮膚接触表面を越えて延びるように選択される。さらに別の実施形態では、プランジャ遠位端は、平衡時、皮膚表面の下方に延びる。最終変位は、プランジャを延長された状態から筐体と同一平面まで押し下げるために必要とされる力に依存することが理解されるであろう。ある実施形態では、プランジャは、プランジャシャフトの長さより長い距離を進行する。プランジャシャフトおよび/またはエネルギー貯蔵要素の長さは、プランジャをシャフトの長さより長い距離を進行させる力をプランジャに提供するように選択され得ることを理解されるであろう。

【0121】

微小突起が、溶解可能であるか、または侵食され得る場合、延長されたプランジャ平衡位置のさらなる利点は、力の継続適用が、微小突起が溶解するにつれて、溶解可能微小突起が皮膚の中により深く穿通することを可能にすることである。微小突起を延長された平衡位置へと皮膚の中に押し付ける付勢力は、遠位先端が溶解するにつれて、微小突起を皮膚の中により深くさらに穿通させ得る。

【0122】

理論によって限定されるわけではないが、微小突出部への圧力を平衡に維持することは

10

20

30

40

50

、突出部遠位端を皮膚内に挿入されたままにする。微小突出部が溶解するにつれて、継続圧力が、突出部が実質的にまたは完全に溶解するまで、突出部を皮膚の中により深く押す。

#### 【0123】

ばねまたは弾性要素等のエネルギー貯蔵要素を使用するアクチュエータに関する問題の1つは、エネルギー貯蔵要素が、アプリケーションの1つ以上の構成要素に力を及ぼし、長期間にわたって、寸法の歪および/またはクリープにつながり得ることである。これらの影響は、経時的に、アプリケーション幾何学形状の変動および貯蔵弾性エネルギーの損失につながり得るため、望ましくない。一実施形態では、少なくとも、上側保持構成要素または部材およびプランジャは、クリープを示さない材料から形成される。一実施形態では、少なくとも、上側保持構成要素およびプランジャは、金属から形成される。例示的金属として、限定ではないが、ステンレス鋼、炭素鋼、チタン、およびその合金が挙げられる。別の実施形態では、少なくとも、上側保持構成要素およびプランジャは、所与の応力レベルにおいてクリープおよび/または寸法の歪を示さない、プラスチックまたはポリマーから形成される。本実施形態では、エネルギー貯蔵要素からの機械的負荷は全て、寸法の歪およびクリープを経時的に被らない材料から形成される部品によって耐えられる。寸法の歪およびクリープの低減は、長期間、同一貯蔵弾性エネルギーを維持することにつながる。ある期間にわたって同一貯蔵弾性エネルギーを維持することは、少なくとも、好ましくは、6ヶ月、より好ましくは、12ヶ月、最も好ましくは、24ヶ月の長期保存期間を有するため、重要である。さらなる実施形態では、同一貯蔵弾性エネルギーは、少なくとも約1 - 10年の保存期間にわたって維持される。特に、非限定的実施形態では、同一貯蔵弾性エネルギーは、少なくとも約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、または約10年、またはそれより長い保存期間にわたって維持される。

#### 【0124】

現在の微小構造または微小針アレイに関する別の課題または問題は、アプリケーションの長期使用または装着に関して生じる。潜在的に嵩張るアプリケーションを長期間装着することは、通常の活動または運動の間、便利ではない。別の潜在的問題は、微小針アレイが、皮膚から跳ね返り、薬物送達不良を生じさせ得ることである。さらに、別の潜在的問題は、微小針アレイが、皮膚の中に衝突後、皮膚から引っ張られ、同様に、薬物送達不良を生じさせ得ることである。本明細書に説明されるアプリケーションの各々のいくつかの実施形態では、微小構造アレイまたは他の送達デバイスがアプリケーションから取り外し可能であることが望ましい。本実施形態は、より長い時間または長期間の間、装着されることができる、薄型および/またはより快適な送達デバイスを提供する。

#### 【0125】

一実施形態では、本アプリケーションの任意または全ては、アプリケーションから取り外し可能である、裏当てアセンブリを含み得る。一実施形態では、裏当てアセンブリは、支持層と、微小構造アレイまたは他の送達デバイスと、少なくとも部分的に、微小構造アレイまたは送達デバイスの周囲に位置付けられる接着剤とを含み得る。一実施形態では、接着剤は、微小構造アレイの周囲にリングとして位置付けられる。裏当てアセンブリは、最初に、プランジャまたはアプリケーションに近接近して取り付けられるか、または設置される。好ましくは、裏当てアセンブリは、プランジャの遠位表面に貼り付けられるか、または取り付けられる。アプリケーションの起動に応じて、プランジャは、解放され、微小構造を皮膚の中に展開または押し進める。接着剤リングを伴う裏当てアセンブリは、少なくとも部分的に、皮膚に接着し、アプリケーションが、皮膚から離れることを可能にし、アレイの微小構造は、少なくとも部分的に、対象の皮膚内で展開される。裏当てアセンブリの別の利点は、長期装着持続時間（例えば、5分）の間、皮膚組織が弛緩した場合、微小構造が皮膚の外へ動き出すことを防止されることである。加えて、本構成は、微小構造が、衝突後、プランジャが皮膚から跳ね返ることに起因して、動き出すことを防止する。裏当てアセンブリは、好ましくは、衝突直後、プランジャから離れ、裏当てアセンブリ上の接着剤リングは、微小構造アレイを皮膚上に保つ。プランジャは、上向きに跳ね返り、裏当てアセンブリ

から分離するか、または裏当てアセンブリは、アプリケーションが除去されると、プランジャから分離する。微小構造アレイを伴う裏当てアセンブリは、皮膚上に留まる。皮膚接触領域を参照して説明されたものを含む、裏当てアセンブリを接着するための任意の好適な接着剤が、使用され得る。ある実施形態では、接着剤は、皮膚に対して十分な接着性を有し、プランジャが皮膚から跳ね返るとき、またはアプリケーションが対象の皮膚から除去されるとき、微小構造アレイを対象の皮膚上に保持する。支持層は、限定ではないが、ポリマーおよび金属を含む、任意の好適な材料から形成され得る。ある実施形態では、少なくとも、対象の皮膚に接触する支持体の領域は、生体適合性である。支持層は、剛体、半剛体、または可撓性であり得る。一実施形態では、支持層は、皮膚適用部位に一致するように十分に可撓性である。例示的实施形態では、プランジャが遮断部材によって保持されたアプリケーションが、最初に、対象の皮膚に対して設置される。裏当てアセンブリが、プランジャ遠位端の最遠位表面上に位置付けられる。アプリケーションが作動され、遮断部材がプランジャを解放し、患者の皮膚に向かって下向きに展開される。プランジャの遠位端上の微小構造アレイは、アレイ内の微小構造の少なくとも一部が、少なくとも部分的に、対象の皮膚を穿刺または穿通するように、展開または駆動される。プランジャは、皮膚から跳ね返るか、または別様にそこから垂直に移動し、裏当てアセンブリは、プランジャから離れ、対象の皮膚上に留まる。

10

20

30

40

50

#### 【0126】

一実施形態では、本明細書に説明されるアプリケーションの任意または全ては、対象からの跳ね返り、すなわち、上向きまたは垂直運動を減衰させるためのダンパを含み得る。プランジャダンパは、システム動態を過小減衰から限界または過大減衰に変化させる。非限定的実施形態では、発泡体、摩擦材料、または粘性材料が、プランジャおよびエネルギー貯蔵要素と機械的につながり、プランジャダンパとして作用するように設置される。プランジャダンパの機能は、アプリケーションが起動され、プランジャが皮膚に衝打した後、プランジャの跳ね返り（垂直上向き運動）を最小限にするようにエネルギー損失を提供することである。一実施形態では、ダンパは、線形エネルギー貯蔵デバイスまたは他のエネルギー貯蔵デバイスとプランジャ遠位端との間に位置付けられる。プランジャがその第1の位置から解放されると、プランジャは、展開し、ダンパは、少なくとも部分的に、エネルギー貯蔵デバイスとプランジャ遠位端との間の任意の開放空間を充填するように拡張する。

#### 【0127】

一アプリケーション実施形態を参照して前述の要素および/または実施形態は、説明される全アプリケーション実施形態に適用可能であることを理解されるであろう。実施形態間の共通要素の議論は、全実施形態に適用されることが意図される。特に、限定ではないが、一実施形態を参照した作動部材、プランジャ、送達デバイス、エネルギー貯蔵要素、および筐体の議論はまた、他の実施形態にも適用されることが意図される。

#### 【0128】

##### (III. 使用方法)

別の側面では、活性剤または治療剤を対象に投与するための方法が、提供される。好ましくは、活性剤または治療剤は、皮膚的に、経皮的に、粘膜的に、および/または経粘膜的に投与される。本方法は、本明細書に説明されるアプリケーションのうちの任意の1つと併せて微小突起アレイまたは他の送達デバイスを提供することを含み、微小突起アレイまたは他の送達デバイスは、少なくとも1つの活性剤を備えている。好ましくは、微小突起アレイまたは他の送達デバイスは、少なくとも1つの治療剤を送達するように構成される。薬剤は、微小突起の少なくとも一部上にコーティングされる、および/または微小構造の少なくとも一部内に含まれ得る。薬剤は、微小突起アレイを対象の皮膚、あるいはより一般的には、膜または身体表面に接触するように展開させるためのアプリケーションの作動によって、皮膚的に、経皮的に、粘膜的に、または経粘膜的に送達される。投与されるべき活性剤は、当技術分野において公知の活性剤のいずれかのうちの1つ以上のものであり、例証として、限定ではないが、蘇生薬；鎮痛剤；抗関節炎薬；抗腫瘍薬を含む、抗癌剤；抗コリン薬；抗痙攣薬；抗うつ薬；抗糖尿病薬；止瀉薬；抗寄生虫薬；抗ヒスタミン剤；抗高脂血

症薬；降圧剤；抗生物質、抗真菌薬、抗ウイルス薬、ならびに静菌性および殺菌化合物等の抗感染症薬；抗炎症剤；抗偏頭痛薬；抗嘔吐薬；抗パーキンソン病薬；鎮痒薬；抗精神病薬；解熱剤；鎮痙薬；抗結核薬；抗潰瘍剤；抗不安薬；食欲抑制薬；注意欠陥障害および注意欠陥多動性障害薬；カルシウムチャンネル阻害剤、抗狭心症薬、中枢神経系作用薬、遮断薬、および抗不整脈薬を含む、心血管薬；腐食剤；中枢神経刺激薬；鼻づまり薬を含む、感冒薬；サイトカイン；利尿薬；遺伝物質；薬草療法；ホルモン薬；催眠薬；血糖降下薬；免疫抑制剤；角質溶解薬；ロイコトリエン阻害薬；有糸分裂阻害剤；筋弛緩剤；麻薬性拮抗薬；ニコチン；ビタミン、必須アミノ酸、および脂肪酸等の栄養剤；抗緑内障薬等の眼科用薬物；麻酔剤等の疼痛緩和剤；副交感神経遮断薬；ペプチド薬；タンパク分解酵素；覚醒剤；抗喘息薬を含む、呼吸器系治療薬；鎮静剤；黄体ホルモン物質、エストロゲン、コルチコイド、アンドロゲン、および同化剤を含む、ステロイド；禁煙剤；交感神経様作用薬；組織治癒増強薬；精神安定剤；大冠動脈、末梢動脈、および大脳動脈を含む、血管拡張剤；発疱薬；およびそれらの組み合わせ等の広範な化合物の種類を含むことができる。実施形態では、治療剤は、タンパク質またはペプチドである。別の実施形態では、薬剤は、ワクチンである。

#### 【0129】

微小突出部アレイとともに使用され得る、ペプチドおよびタンパク質の非限定的実施例として、限定ではないが、副甲状腺ホルモン（PTH）、オキシトシン、バソプレシン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、上皮成長因子（EGF）、プロラクチン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、インスリン、ソマトスタチン、グルカゴン、インターフェロン、ガストリン、テトラガストリン、ペントガストリン、ウロガストロン、セクレチン、カルシトニン、エンケファリン、エンドルフィン、キョートルフィン、タフトシン、サイモポイエチン、サイモシン、サイモスチムリン、胸腺体液性因子、血清胸腺因子、腫瘍壊死要因、コロニー刺激因子、モチリン、ボンベシン、ダイノルフィン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラジキニン、ウロキナーゼ、カリクレイン、サブスタンスPアナログおよびアンタゴニスト、アンジオテンシンII、神経成長因子、血液凝固因子VIIおよびIX、塩化リゾチーム、レニン、ブラジキニン、チロシジン、グラミシジン、成長ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、甲状腺ホルモン放出ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、パンクレオザイミン、コレシストキニン、ヒト胎盤性ラクトゲン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、タンパク質合成刺激ペプチド、胃抑制ペプチド、血管活性腸管ペプチド、血小板由来成長因子、成長ホルモン放出因子、骨形態形成タンパク質、ならびにそれらの合成類似体および修飾体および薬理活性断片が挙げられる。ペプチジル薬としてまた、例えば、ブセレリン、デスロレリン、フェルチレリン、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド（リュープロレリン）、ルトレリン、ナファレリン、トリプトレリン、およびその薬理活性塩等のLHRHの合成類似体が挙げられる。オリゴヌクレオチドの投与もまた、想定され、DNAおよびRNA、他の自然発生オリゴヌクレオチド、非天然オリゴヌクレオチド、ならびにその任意の組み合わせおよび/または断片が挙げられる。治療用抗体として、Orthoclone OKT3（ムロモナブCD3）、ReoPro（アブシキシマブ）、Rituxan（リツキシマブ）、Zenapax（ダクリズマブ）、Remicade（インフリキシマブ）、Simulect（パシリキシマブ）、Synagis（パリビズマブ）、Herceptin（トラスツズマブ）、Mylotarg（ゲムツズマブオゾガマイシン）、CroFab、Digifab、Campath（アレムツズマブ）、およびZevalin（イブリツモマブチウキセタン）が挙げられる。

#### 【0130】

他の実施形態では、遠位層の少なくとも一部は、予防用および/または治療用ワクチンとして使用するために好適な薬剤を備えている。ある実施形態では、ワクチンは、担体タンパク質上またはそれに対して共役された抗原エピトープを備えている。ワクチンは、補助剤を伴って、または伴わずに調合され得ることを理解されるであろう。好適なワクチンとして、限定ではないが、炭疽菌、ジフテリア/破傷風/百日咳、A型肝炎、B型肝炎、

10

20

30

40

50

b型インフルエンザ菌、ヒトパピローマ、インフルエンザ、日本脳炎、はしか／おたふくかぜ／風疹、髄膜炎菌性疾患（例えば、髄膜炎菌多糖体ワクチンおよび髄膜炎共役ワクチン）、肺炎球菌感染症（例えば、肺炎球菌多糖体ワクチンおよび髄膜炎共役ワクチン）、ポリオ、狂犬病、口タウウイルス、帯状疱疹、天然痘、破傷風／ジフテリア、破傷風／ジフテリア／百日咳、腸チフス、水痘、および黄熱に対して使用するためのワクチンが挙げられる。

#### 【0131】

別の実施形態では、遠位層の少なくとも一部は、獣医学用途に好適な薬剤を備えている。そのような使用として、限定ではないが、治療用および診断用獣医学用途が挙げられる。

10

#### 【0132】

投薬量要件が増加するにつれて、微小構造アレイ(MSA)の穿通体積もまた、用量増加に対応するために増加する。増加した体積を穿通するために必要とされるエネルギーもまた、結果として増加する。MSAの送達のためのエネルギー増加は、患者に対するより高いまたは望ましくない知覚の増加または疼痛さえ生じさせ得る。概して、アプリケーションは、皮膚接触表面が、直接、外部皮膚表面に接触し、随意に、皮膚に接着または貼り付けられるように、皮膚と接触して設置される。MSAは、少なくとも、微小構造が皮膚表面を破るため、または穿孔するために要求される最小速度またはそれを上回る速度を使用して、皮膚に適用される。MSAが皮膚内に残った状態で、MSAは、より弱い力を用いて、複数回または少なくとも1回、衝突させられる。MSAは、すでに皮膚表面を破っているため、後続衝突のために、最小エネルギー要件は存在しない。MSAは、複数回、あるいは衝突のエネルギーの合計が、MSAが所望の量または体積を穿通するためのエネルギー要件を上回るまたはそれと等しくなるまで、衝突させられる。本アプローチは、所望の体積穿通を達成するために要求されるエネルギーを経時的に拡散させ、歪み率を低減させ、エネルギー量子を小さいまま保つことによって、歪みを小さいまま保つ。

20

#### 【0133】

第1の動作側面では、複数のエネルギー質量要素を備えているアプリケーションが、アプリケーションの皮膚接触表面が、直接、外部皮膚表面(角質層)に接触し、随意に、皮膚接触表面上に配置される接着剤を用いて、皮膚に接着されるように、対象の皮膚と接触して設置される。プランジャおよびエネルギー質量要素の各々は、第1の抑制状態または位置にあり、第2の延長または非拘束状態あるいは構成に移動可能である。エネルギー質量要素の各々は、異なる時定数を有する。作動部材は、下向きに押し付けられ、または別様に移動させられ、その第1の位置からのプランジャの解放を生じさせる。その第1の位置からのプランジャの解放はまた、エネルギー質量要素を解放させ、エネルギー貯蔵要素が、拘束または圧縮位置から延長位置に進行することを可能にする。プランジャ遠位端が、最初に、第1のエネルギー質量要素によって移動させられ、プランジャ遠位端と接触する微小アレイが、皮膚と強制的に接触する。第2のエネルギー質量要素が、その時定数に従って、プランジャの少なくとも一部に接触する。第2のエネルギー質量要素の接触は、プランジャを対象の皮膚に向かう方向に移動させ、複数の衝突をもたらす。衝突のタイミングは、エネルギー質量要素の時定数を調節することによって決定または制御され得る。一実施形態では、プランジャは、解放後、その上に微小突出部アレイが貼り付けられる、プランジャの遠位端が、皮膚の表面下方に位置付けられるような平衡位置を有する。

30

40

#### 【0134】

第2の動作側面では、線形エネルギー質量要素と、ねじりエネルギー質量要素と、プランジャとを備えている、アプリケーションが、アプリケーションの皮膚接触表面が、直接、外部皮膚表面(角質層)に接触し、随意に、皮膚接触表面上に配置される接着剤を用いて、皮膚に接着されるように、皮膚と接触して設置される。プランジャおよびエネルギー質量要素の各々は、第1の抑制状態または位置にあり、第2の延長または非拘束状態あるいは構成に移動可能である。作動部材は、下向きに押し付けられ、または別様に移動させられ、その第1の位置からのプランジャの解放を生じさせる。その第1の位置からのプランジャの

50

解放はまた、線形エネルギー質量要素を解放させ、線形エネルギー貯蔵要素が、拘束または圧縮位置から延長位置に進行することを可能にする。プランジャ遠位端が、線形エネルギー質量要素によって移動させられ、プランジャ遠位端と接触する微小アレイが、皮膚と強制的に接触する。ねじりエネルギー質量要素が、解放され、ねじりエネルギー貯蔵要素が、プランジャシャフトの少なくとも一部の周囲の弧状方向に移動する。一実施形態では、ねじりエネルギー貯蔵要素は、プランジャ遠位端と対象の皮膚の初期接触または衝突に応じて解放される。ロッドは、線形エネルギー質量の運動軸に垂直に、プランジャシャフトの少なくとも一部の周囲を進行し、プランジャ遠位表面の近位表面上に形成されるか、またはそれに取り付けられた少なくとも1つ以上の突起に接触する。ロッドと突起の各々との接触は、プランジャを対象の皮膚に向かう方向に移動させ、複数の衝突をもたらす。衝突のタイミングは、突起の間隔および形状を調節することによって、決定または制御され得る。一実施形態では、プランジャは、解放後、その上に微小突出部アレイが取り付けられる、プランジャの遠位端が、皮膚の表面下方に位置付けられるような平衡位置を有する。

10

20

30

40

50

### 【0135】

#### (IV. 実施例)

以下の実施例は、性質上、例証であり、いかようにも限定を意図するものではない。数字(例えば、量、温度等)に関する正確度を確実にするための努力が行われているが、ある程度の誤差および偏差が、考慮されるべきである。別様に示されない限り、割合は、重量割合であり、温度は、 $^{\circ}\text{C}$ であり、圧力は、大気圧またはその近傍である。

### 【0136】

#### (実施例1)

##### (微小構造アレイの投与)

微小構造アレイを備えている標準的アプリケーションが、対象の皮膚に適用され、皮膚は、エネルギー量子  $0.2\text{ J}$  を用いて、1、2、または3回、衝突させられた。複数の衝突は、穿通体積を増加させる。

1. 治療剤を対象に送達する方法であって、

対象の皮膚部位に、少なくとも1つのプランジャ要素、プランジャの遠位表面上に保持されている少なくとも1つの微小突起、およびアクチュエータを備えているアプリケーションを適用することと、

少なくとも1つの微小突起が皮膚部位を穿通するために必要とされるエネルギーが、複数の個別の量および/または衝突において送達されるように、アクチュエータを作動させ、外力を少なくとも1つのプランジャ要素に伝達することと、を含む、方法。

2. 最大歪みおよび/または歪み率は、複数の個別の量および/または衝突のいずれによっても超えられない、実施形態1に記載の方法。

3. 前の衝突からの歪みが消散することを可能にするために十分な遅延が衝突間に存在する、組み合わせられたまたは別個の実施形態1-2に記載の方法。

4. 少なくとも1つの微小構造は、部分的に、第1の衝突から皮膚部位を穿通し、方法は、

少なくとも1つの微小構造をプランジャ遠位端から取り外すことをさらに含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態1-3に記載の方法。

5. 複数の個別の量および/または衝突は、

(a) プランジャが、複数のエネルギー質量システムを備えていることであって、各システムは、異なる時定数を有する、ことと、

(b) アプリケーションが、プランジャ要素が異なる期間で解放されるように、複数のプランジャ要素および非同期解放機構を備えていることと、

(c) アプリケーションが、複数のプランジャ要素を備えていることであって、各々が異なる減衰係数を有するダッシュポット要素を備えている、ことと、

(d) アプリケーションが、複数のプランジャ要素を備えていることであって、各々が異な

るタイプのばねを有する、ことと、

(e) アプリケータが、振動要素をさらに含むことと

のうちの1つ以上のものによって生成される、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 4 に記載の方法。

6. エネルギー質量システムの各々は、定義されたシーケンスにおいて、プランジャ要素が皮膚部位に衝突するように、徐々により高くなる時定数を有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 5 に記載の方法。

7. 各エネルギー質量要素は、ばねおよび質量要素を含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 6 に記載の方法。

8. プランジャ要素からの衝突の遅延は、エネルギー質量要素内の1つ以上のばねのばね定数を調節することによって修正され得る、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 7 に記載の方法。

9. プランジャ要素からの衝突の遅延は、質量要素の質量を調節することによって修正され得る、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 8 に記載の方法。

10. 非同期解放を提供するためのカムをさらに備えている、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 9 に記載の方法。

11. 異なるタイプのばねは、コイル状ばね、波形ばね、およびスロット付きばねから選択される、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 10 に記載の方法。

12. 振動要素の振幅は、複数の個別の量および/または衝突のうちの1つ以上のものからの衝突歪みを制限するように制御される、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 11 に記載の方法。

13. 振動要素の周波数は、複数の個別の量および/または衝突のうちの1つ以上のものからの衝突歪みを制限するように制御される、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 12 に記載の方法。

14. アプリケータであって、

第1のエネルギー質量システムを備えている、少なくとも第1のプランジャ要素であって、第1のプランジャ要素は、第1の拘束位置および第2の延長位置を有し、その上に少なくとも1つの微小突起が保持されることが可能な遠位端を備えている、第1のプランジャ要素と、

少なくとも第2のエネルギー質量システムであって、第1および第2のエネルギー質量システムの各々は、異なる時定数を有し、各エネルギー質量システムは、第1の拘束位置および第2の延長位置を有する、第2のエネルギー質量システムと、

外力を少なくとも第1のプランジャ要素に伝達し、第1のプランジャ要素を第1の拘束位置から解放することが可能な作動部材とを備えている、アプリケータ。

15. プランジャ要素遠位端の遠位表面に取り付けられた少なくとも1つの微小構造をさらに備えている、実施形態 14 に記載のアプリケータ。

16. 第1および第2のエネルギー質量システムの各々は、質量およびエネルギー貯蔵要素を含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 15 に記載のアプリケータ。

17. エネルギー貯蔵要素は、弾性エネルギー要素である、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 16 に記載のアプリケータ。

18. エネルギー貯蔵要素の各々は、圧縮ばね、コイルばね、波形ばね、およびスロット付きばねから選択される、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 17 に記載のアプリケータ。

19. 第1のエネルギー質量システムは、第2のエネルギー質量システムより速い時定数を有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 18 に記載のアプリケータ。

20. 第1のエネルギー質量システムの質量は、第2のエネルギー質量システムの質量と異なる、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 19 に記載のアプリケータ。

21. 第1のエネルギー質量システムは、貯蔵エネルギーが解放されると、少なくとも1つの微小突起を対象の皮膚の中に少なくとも部分的に展開するために十分な貯蔵エネルギー

10

20

30

40

50

ーを有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 20 に記載のアプリケーション。  
 22. 第3のエネルギー質量システムをさらに備え、第3のエネルギー質量システムは、第1または第2のエネルギー質量システムと異なる時定数を有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 21 に記載のアプリケーション。

23. 第3のエネルギー質量システムは、第1または第2のエネルギー質量システムより遅い時定数を有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 22 に記載のアプリケーション。

24. 少なくとも部分的に、第1のプランジャ要素および作動部材を格納する筐体部材をさらに備えている、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 23 に記載のアプリケーション。

25. 筐体部材は、皮膚接触表面を含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 24 に記載のアプリケーション。

26. 皮膚接触表面は、筐体を表面に固定するための接着剤をさらに備えている、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 25 に記載のアプリケーション。

27. 少なくとも1つの微小突起は、複数の微小突起を備えている微小突起アレイである、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 26 に記載のアプリケーション。

28. 複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、溶解可能または侵食され得る微小突起である、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 27 に記載のアプリケーション。

29. 複数の微小突起のうちの少なくともいくつかは、少なくとも1つの治療剤を含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 28 に記載のアプリケーション。

30. 治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 29 に記載のアプリケーション。

31. 複数の微小突起の少なくとも一部は、微小突起アレイから切り離し可能である、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 30 に記載のアプリケーション。

32. 第1のプランジャ要素は、約 0.15 - 0.2 J のエネルギーで対象の皮膚に接触する、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 31 に記載のアプリケーション。

33. 第1のプランジャ遠位端の遠位表面上に位置付けられている裏当て部材であって、少なくとも1つの微小突起を備えている、裏当て部材をさらに備え、

裏当て部材は、第1のプランジャ要素遠位端から切り離し可能である、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 32 に記載のアプリケーション。

34. 裏当て部材は、第1のプランジャ要素遠位端の遠位表面に隣接する支持層と、接着剤層とを備え、少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられる、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 33 に記載のアプリケーション。

35. 少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられている微小突起アレイである、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 34 に記載のアプリケーション。

36. 接着剤層は、少なくとも部分的に、少なくとも1つの微小突起を包囲する、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 35 に記載のアプリケーション。

37. エネルギー貯蔵要素のうちの少なくとも1つと第1のプランジャ要素遠位端の近位表面との間に位置付けられているダンパをさらに備えている、組み合わせられたまたは別個の実施形態 14 - 36 に記載のアプリケーション。

38. 治療剤を対象に送達する方法であって、

対象の皮膚部位に、組み合わせられたまたは別個の実施形態 1 - 37 のいずれか一項に記載のアプリケーションを適用することと、

作動部材を作動させ、外力を少なくとも第1のプランジャ要素に伝達することと、

第1のプランジャ要素を第1の拘束位置から第2の延長位置に解放し、対象の皮膚に衝突させることと、

第1のプランジャ要素と異なる時定数を有する第2のエネルギー質量システムを第1の拘束位置から第2の延長位置に解放することと、

を含み、第2のエネルギー質量システムは、第1のプランジャ遠位端の近位表面に衝突する、方法。

10

20

30

40

50

39. 第1のプランジャは、少なくとも1つの微小突起が、少なくとも部分的に、皮膚を穿通するために十分な力で対象の皮膚部位に接触する、実施形態38に記載の方法。

40. 第1のプランジャ要素上への第2のエネルギー質量システムの衝突は、衝突時、少なくとも1つの微小突起に皮膚をさらに穿通させる、組み合わせられたまたは別個の実施形態38-39に記載の方法。

41. アプリケータを対象の皮膚に接着することをさらに含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態38-40に記載の方法。

42. 展開位置では、第1のプランジャ要素は、その上に少なくとも1つの微小突起が保持される、プランジャの遠位端が、皮膚の表面の下方に位置付けられるような平衡位置を有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態38-41に記載の方法。

43. 平衡位置は、対象の皮膚の表面から約0.03-0.2インチ下方にある、組み合わせられたまたは別個の実施形態38-42に記載の方法。

44. 裏当て部材および少なくとも1つの微小突起が対象の皮膚上に保持されるように、裏当て部材を切り離すことをさらに含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態38-43に記載の方法。

45. 治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、組み合わせられたまたは別個の実施形態38-44に記載の方法。

46. アプリケータであって、

少なくともシャフトおよびその上に少なくとも1つの微小突起が保持されることが可能な遠位端を備えている、プランジャ要素と、

プランジャ遠位端の近位表面上に位置付けられている少なくとも1つの突起であって、プランジャは、第1の拘束位置および第2の延長位置を有する、少なくとも1つの突起と、

外力をプランジャ要素に伝達し、プランジャ要素を第1の拘束位置から解放することが可能な作動部材と、

アクチュエータとプランジャ遠位端との間に位置付けられている線形エネルギー貯蔵部材であって、線形エネルギー貯蔵部材は、第1の位置および第2の位置を有し、線形エネルギー貯蔵部材がその第1の位置からその第2の位置に移動する場合、プランジャをその第1の位置からその第2の位置に移動させるのに効果がある、線形エネルギー貯蔵部材と、

少なくとも部分的に、プランジャシャフトを包囲し、線形エネルギー貯蔵部材とプランジャ遠位端との間に位置付けられているねじりエネルギー質量システムであって、ねじりエネルギー質量システムがプランジャシャフトの周りで回転する場合、少なくとも1つの突起に接触する、ねじりエネルギー質量システムと、を備えている、アプリケータ。

47. 少なくとも1つの突起は、プランジャ遠位端の近位表面の周囲に間隔を空けられた複数の突起を備えている、実施形態45に記載のアプリケータ。

48. ねじりエネルギー質量システムは、ねじりエネルギー質量システムがプランジャシャフトの周りで回転する場合、少なくとも1つの突起に接触して、プランジャ遠位端を下向きに押す、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-47に記載のアプリケータ。

49. ねじりエネルギー質量システムは、線形エネルギー貯蔵部材の運動軸に垂直なロッドを含み、ロッドは、ねじりエネルギー質量システムが回転する場合、少なくとも1つの突起に接触する、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-48に記載のアプリケータ。

50. 患者の皮膚上へのプランジャ遠位端の衝突は、ねじりばね質量システムを解放する、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-49に記載のアプリケータ。

51. 少なくとも1つの突出部の各々は、楔形状である、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-50に記載のアプリケータ。

52. エネルギー貯蔵部材は、弾性エネルギー要素である、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-51に記載のアプリケータ。

10

20

30

40

50

53. エネルギー貯蔵要素の各々は、圧縮ばね、コイルばね、および波形ばねから選択される、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-52に記載のアプリケーション。

54. 線形エネルギー貯蔵部材は、貯蔵エネルギーが解放された場合、少なくとも1つの微小突起を対象の皮膚の中に展開するために十分な貯蔵エネルギーを有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-53に記載のアプリケーション。

55. 少なくとも部分的に、プランジャ部材および作動部材を格納する筐体部材をさらに備えている、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-54に記載のアプリケーション。

56. 筐体部材は、皮膚接触表面を含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-55に記載のアプリケーション。

57. 皮膚接触表面は、筐体を表面に固定するための接着剤をさらに備えている、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-56に記載のアプリケーション。

58. 少なくとも1つの微小突起は、複数の微小突起を備えている微小突起アレイである、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-57に記載のアプリケーション。

59. 複数の微小突起のうち少なくともいくつかは、溶解可能または侵食され得る微小突起である、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-58に記載のアプリケーション。

60. 複数の微小突起は、少なくとも1つの治療剤を含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-59に記載のアプリケーション。

61. 治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-60に記載のアプリケーション。

62. 複数の微小突起の少なくとも一部は、微小突起アレイから切り離し可能である、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-61に記載のアプリケーション。

63. プランジャ要素は、約0.15-0.2Jの力で対象の皮膚に接触する、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-62に記載のアプリケーション。

64. プランジャ遠位端の底部表面上に位置付けられている裏当て部材であって、少なくとも1つの微小突起を備えている、裏当て部材をさらに備え、

裏当て部材は、プランジャ遠位端から切り離し可能である、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-63に記載のアプリケーション。

65. 裏当て部材は、プランジャの遠位表面遠位端に隣接する支持層と、接着剤層とを備え、少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられる、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-64に記載のアプリケーション。

66. 少なくとも1つの微小突起は、接着剤層の遠位に位置付けられている微小突起アレイである、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-65に記載のアプリケーション。

67. 接着剤層は、少なくとも部分的に、少なくとも1つの微小突起を包囲する、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-66に記載のアプリケーション。

68. エネルギー貯蔵デバイスとプランジャ遠位端の近位表面との間に位置付けられているダンパをさらに備えている、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-67に記載のアプリケーション。

69. 治療剤を対象に送達する方法であって、

対象の皮膚部位に、組み合わせられたまたは別個の実施形態46-68に記載のアプリケーションを適用することと、

作動部材を作動させ、外力をプランジャ要素に伝達することと、

プランジャ要素を第1の拘束位置から第2の延長位置に解放することと、

システムがプランジャシャフトの周りで回転する場合、システムが、プランジャ近位表面上の少なくとも1つの突起に接触し、それを下向きに押すように、ねじりエネルギー質量システムをプランジャシャフトの周りで回転させ、それによって、プランジャ遠位端を皮膚部位に向かって移動させる、ことと、

を含む、方法。

70. プランジャは、少なくとも1つの微小突起が、少なくとも部分的に、皮膚を穿通するために十分な力で、延長位置において、対象の皮膚部位に接触する、実施形態69に記載の方法。

10

20

30

40

50

71. ねじりエネルギー質量システムの回転は、プランジャに患者の皮膚に衝突させ、各衝突時、少なくとも1つの微小突起に皮膚をさらに穿通させる、組み合わせられたまたは別個の実施形態69-70に記載の方法。

72. プランジャ遠位端は、プランジャ遠位端の近位表面の周囲に間隔を空けられた複数の突起を備え、ねじりエネルギー質量システムの回転は、システムが複数の突起のうちの1つに接触する度に、プランジャに患者の皮膚に衝突させる、組み合わせられたまたは別個の実施形態69-71に記載の方法。

73. アプリケータを対象の皮膚に接着することをさらに含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態69-72に記載の方法。

74. 展開位置では、プランジャ要素は、その上に少なくとも1つの微小突起が保持される、プランジャの遠位端が、皮膚の表面の下方に位置付けられるような平衡位置を有する、組み合わせられたまたは別個の実施形態69-73に記載の方法。

75. 平衡位置は、対象の皮膚の表面から約0.03-0.2インチ下方にある、組み合わせられたまたは別個の実施形態69-74に記載の方法。

76. 裏当て部材および少なくとも1つの微小突出部が、対象の皮膚上に保持されるように、裏当て部材を切り離すことをさらに含む、組み合わせられたまたは別個の実施形態69-75に記載の方法。

77. 治療剤は、薬物、小分子、ペプチドまたはタンパク質、またはワクチンから選択される、組み合わせられたまたは別個の実施形態69-76に記載の方法。

#### 【0137】

いくつかの例示的側面および実施形態が、前述されたが、当業者は、ある修正、順列、追加、およびその部分的組み合わせを認識するであろう。したがって、以下の添付の請求項および以下に導入される請求項は、その真の精神および範囲内である、全てのそのような修正、順列、追加、および部分的組み合わせを含むものと解釈されることが意図される。

#### 【0138】

本明細書に記載の全ての特許、特許出願、および刊行物は、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる。しかしながら、明示的定義を含有する特許、特許出願、または刊行物が、参照することによって組み込まれる場合、それらの明示的定義は、それらが見出される、組み込まれる特許、特許出願、または刊行物に適用されるものであって、必ずしも、本願、特に、本願の請求項の文章に適用されるものではなく、その場合、本明細書に提供される定義は、優先することが意味されることを理解されたい。

10

20

30

【 図 1 】

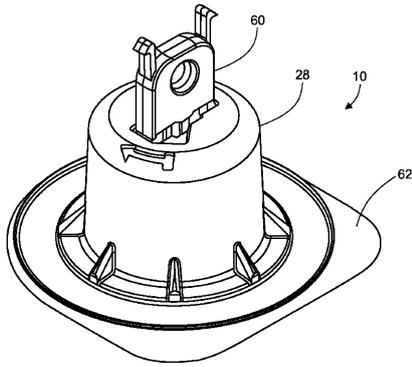


FIG. 1

【 図 2 】

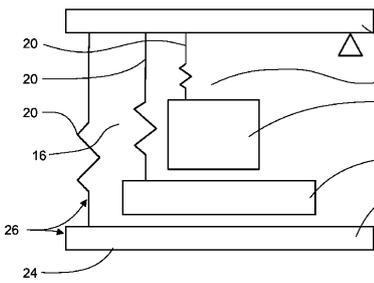


FIG. 2

【 図 3 】

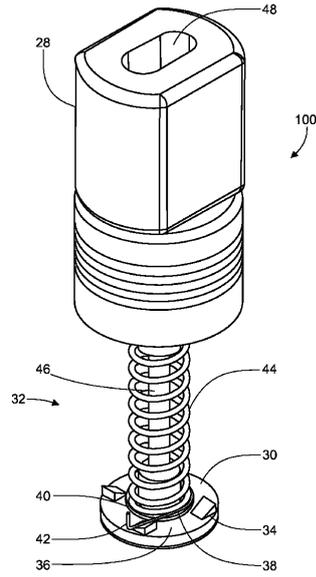


FIG. 3

【 図 4 A 】

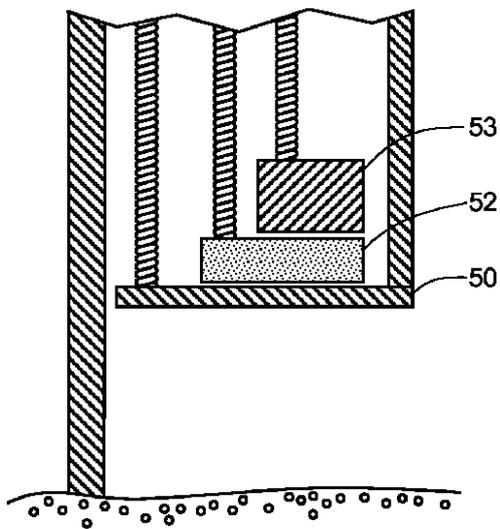


FIG. 4A

【 図 4 B 】

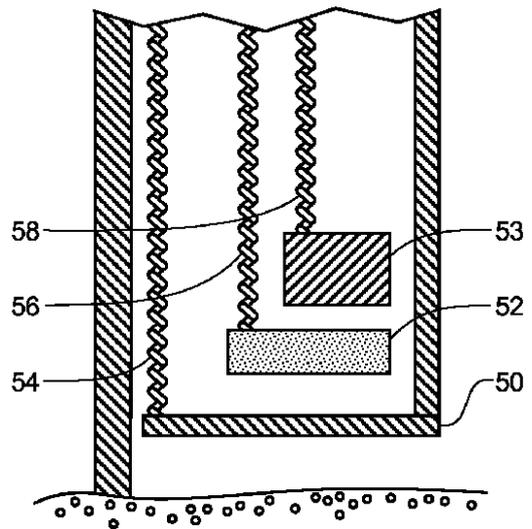


FIG. 4B

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/022836**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **1-13, 38-45, 69-77**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/022836

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61M5/158 A61M37/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
	Relevant to claim No.	
X	WO 2009/039013 A1 (ICU MEDICAL INC [US]; RAYMOND RANDY STEPHEN [US]; WALKER JOSEPH K [US]) 26 March 2009 (2009-03-26)	14, 16-21, 24-26, 32,37
Y	paragraphs [0077], [0079] - [0085]; figures 14-17	15,22, 23, 27-31, 33-36
X	----- EP 2 399 624 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]) 28 December 2011 (2011-12-28)	14, 16-21, 24-26, 32,37
	paragraphs [0042] - [0048]; figures 4b,5b,5c	
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
	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	*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	
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date	*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	
*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)	*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	
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family	
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
26 February 2015	09/03/2015	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Bielsa, David	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/022836

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/121023 A1 (UNOMEDICAL AS [DK]; GYRN STEFFEN [DK]; THORUP SOEREN [DK]) 6 October 2011 (2011-10-06)  pages 17,18; figures 1,5,6 -----	14, 16-21, 24-26, 32,37
Y	KR 2010 0064669 A (KWAK PAUL [US]) 15 June 2010 (2010-06-15) abstract; figures 2,3a,3b -----	15,22,23
Y	US 2011/276027 A1 (TRAUTMAN JOSEPH C [US] ET AL) 10 November 2011 (2011-11-10) paragraphs [0083] - [0089]; figure 2a -----	27-31, 33-36
A	US 6 248 120 B1 (WYSZOGRODZKI WOJCIECH [PL]) 19 June 2001 (2001-06-19) column 2, lines 14-32; figures 1,2 -----	46-68
A	WO 2006/086742 A2 (NANOPHARMATIX INC [US]; AL KENANY SAAD [US]) 17 August 2006 (2006-08-17) paragraph [0055]; figures 1,10 -----	46-68
A	WO 2005/046769 A2 (VIDACARE CORP [US]; MILLER LARRY J [US]) 26 May 2005 (2005-05-26) pages 17-26; figures 3a,3b -----	46-68

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/022836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009039013 A1	26-03-2009	AU 2008302516 A1	26-03-2009
		CA 2699875 A1	26-03-2009
		EP 2200677 A1	30-06-2010
		JP 2010538751 A	16-12-2010
		TW 200930425 A	16-07-2009
		US 2009124979 A1	14-05-2009
		WO 2009039013 A1	26-03-2009
		-----	
EP 2399624 A1	28-12-2011	NONE	
-----			
WO 2011121023 A1	06-10-2011	AU 2011234524 A1	27-09-2012
		CA 2792138 A1	06-10-2011
		CN 102844060 A	26-12-2012
		EP 2552513 A1	06-02-2013
		JP 2013523233 A	17-06-2013
		KR 20130018783 A	25-02-2013
		US 2013079719 A1	28-03-2013
		WO 2011121023 A1	06-10-2011
-----			
KR 20100064669 A	15-06-2010	NONE	
-----			
US 2011276027 A1	10-11-2011	AU 2011248166 A1	10-01-2013
		CA 2801247 A1	10-11-2011
		CN 102971038 A	13-03-2013
		EP 2566568 A2	13-03-2013
		JP 2013525078 A	20-06-2013
		KR 20130112698 A	14-10-2013
		RU 2012151843 A	10-06-2014
		US 2011276027 A1	10-11-2011
WO 2011140240 A2	10-11-2011		
-----			
US 6248120 B1	19-06-2001	NONE	
-----			
WO 2006086742 A2	17-08-2006	US 2007043320 A1	22-02-2007
		WO 2006086742 A2	17-08-2006
-----			
WO 2005046769 A2	26-05-2005	NONE	
-----			

International Application No. PCT/ US2014/ 022836

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 14-37

An applicator comprising a plunger element with one microprojection, a first energy-mass system and a second energy-mass system, wherein the first and second energy-mass systems each has a different time constant.

---

2. claims: 46-68

An applicator comprising a plunger element with one projection on its proximal end and a shaft, a linear energy-storing member and a torsional energy-mass system wherein the torsional energy mass system contacts the at least one projection as the torsional energy-mass system rotates about the plunger shaft.

---

International Application No. PCT/ US2014/ 022836

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-13, 38-45, 69-77

Claims 1-13, 38-45, 69-77 relate to methods for treatment of the human or animal body by therapy, because they all comprise the step of delivering therapeutic agent to a subject which is an considered a therapeutical procedure. This Authority is not required to search the present application with respect to the aforementioned claims (Article 17(2)(b) PCT and Rule 39.1(iv) PCT). Consequently, no International Search Report and no Written Opinion (Rule 67.1 PTC in combination with Rule 43bis.1(b) PCT) have been established with respect to them.

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, 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, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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

(72)発明者 シャストリー, アシュトッシュ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95051, サンタ クララ, アダムス ウェイ 309  
2

(72)発明者 ル, アンソニー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95132, サン ノゼ, ファルマス ストリート 32  
21

(72)発明者 シン, パーミンダー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94587, ユニオン シティー, アルブレー ドライブ  
5504

Fターム(参考) 4C167 AA71 BB02 BB37 BB39 CC05 EE07 GG01