

(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2005-501615
(P2005-501615A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int.Cl.⁷

A 61 M 37/00

F 1

A 61 M 37/00

テーマコード(参考)

4 C 16 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁)

(21) 出願番号 特願2003-524663 (P2003-524663)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月15日 (2002.7.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月5日 (2004.3.5)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2002/022361
 (87) 國際公開番号 WO2003/020359
 (87) 國際公開日 平成15年3月13日 (2003.3.13)
 (31) 優先権主張番号 09/947,195
 (32) 優先日 平成13年9月5日 (2001.9.5)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

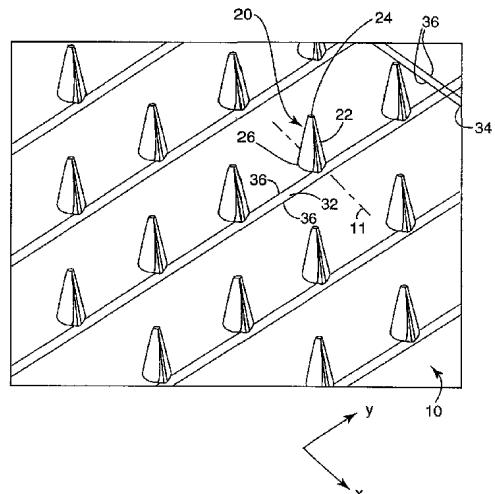
(71) 出願人 599056437
 スリーエム イノベイティブ プロパティ
 ズ カンパニー
 アメリカ合衆国, ミネソタ 55144-
 1000, セント ポール, スリーエム
 センター
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100092624
 弁理士 鶴田 準一
 (74) 代理人 100102819
 弁理士 島田 哲郎
 (74) 代理人 100082898
 弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マイクロニードルアレイおよびその製造方法

(57) 【要約】

マイクロニードルアレイ中のマイクロニードル(20)は、各マイクロニードルの外面に形成される少なくとも1つのチャネル(22)を備える、テーパの付いた構造体の形態であってもよい。マイクロニードルは、一方向に細長いベースを有してもよい。細長いベースを有するマイクロニードル中のチャネルは、細長いベースの端部の一方からマイクロニードルの先端に向かって延びてもよい。マイクロニードルの側面に沿って形成されるチャネルは、任意に、マイクロニードルの先端に達せず終端をなしてもよい。また、マイクロニードルアレイは、マイクロニードルアレイが配置される基材の表面に形成される管路構造を備えてよい。マイクロニードル中のチャネルは、管路構造と流体連通をしてよい。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

基材表面から突出する複数のマイクロニードルであって、それらマイクロニードルの各々が、外面と前記基材表面に近接したベースと該ベースから離れた先端とを有するテーパ形状を備え、前記ベースが、延長軸線に沿って両端を備えるように、前記基材表面で該延長軸線に沿って細長くなっているマイクロニードルと、

前記複数のマイクロニードルの各々の前記外面に形成されるチャネルであって、各チャネルが前記ベースから前記マイクロニードルの前記先端に向かって延びるチャネルと、を備えるマイクロニードルアレイ装置。

【請求項 2】

前記チャネルが、前記細長いベースの前記両端の一方から前記マイクロニードルの前記先端に向かって延びる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記チャネルが、前記細長いベースの前記両端間の中間位置から前記マイクロニードルの前記先端に向かって延びる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記チャネルが、前記マイクロニードルの前記先端に達することなく終端する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記マイクロニードルの各々の前記チャネルが、前記マイクロニードルの前記先端まで延びる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記ベースが橜円形を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記チャネルがチャネル深さを備え、前記マイクロニードルの前記ベースにおける前記チャネル深さが、前記両端間で測定したときに、前記ベースの寸法の半分未満である、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記複数のマイクロニードルの前記延長軸線が前記基材表面で互いに一列に並ぶ、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記基材表面に形成される管路構造を更に備え、前記複数のマイクロニードルの各々における前記チャネルが、前記基材表面上の前記管路構造と流体連通する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記管路構造が、前記基材表面から突出する一連のバリアを備え、前記管路構造の流路がそれらバリアによって画定される、請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

基材表面から突出する複数のマイクロニードルであって、それらマイクロニードルの各々が、外面と前記基材表面に近接したベースと前記ベースから離れた先端とを有するテーパ形状を備えるマイクロニードルと、

前記複数のマイクロニードルの各々の前記外面に形成されるチャネルであって、各チャネルが前記マイクロニードルの前記ベースから前記マイクロニードルの前記先端に向かって延び、前記チャネルが前記マイクロニードルの前記先端に達することなく終端するチャネルと、

を備えるマイクロニードルアレイ装置。

【請求項 12】

前記複数のマイクロニードルの各々に対して、前記マイクロニードルの前記ベースが、前記基材表面上の延長軸線に沿って細長くなっていて、該延長軸線に沿って両端を備え、前記チャネルが前記細長いベースの前記両端の一方から前記マイクロニードルの先端に向か

10

20

30

40

50

って延びる、請求項 1 1 に記載の装置。

【請求項 1 3】

前記複数のマイクロニードルの前記延長軸線が、前記基材表面上で互いに一列に並ぶ、請求項 1 2 に記載の装置。

【請求項 1 4】

前記複数のマイクロニードルの各々に対して、前記マイクロニードルの前記ベースが、前記基材表面上の延長軸線に沿って細長くなっていて、該延長軸線に沿って両端を備え、前記チャネルが前記細長いベースの前記両端間の中間位置から前記マイクロニードルの前記先端に向かって延びる、請求項 1 1 に記載の装置。

【請求項 1 5】

前記複数のマイクロニードルの前記延長軸線が、前記基材表面上で互いに一列に並ぶ、請求項 1 4 に記載の装置。

【請求項 1 6】

前記ベースが橜円形を含む、請求項 1 1 に記載の装置。

【請求項 1 7】

前記チャネルがチャネル深さを備え、前記マイクロニードルの前記ベースにおける前記チャネル深さが、前記基材表面上での前記ベースの最大寸法の半分未満である、請求項 1 1 に記載の装置。

【請求項 1 8】

前記基材表面上に形成される管路構造を更に備え、前記複数のマイクロニードルの各々における前記チャネルが、前記基材表面上の前記管路構造と流体連通する、請求項 1 1 に記載の装置。

【請求項 1 9】

前記管路構造が、前記基材表面から突出する一連のバリアを備え、前記管路構造の流路がそれらバリアによって画定される、請求項 1 8 に記載の装置。

【請求項 2 0】

皮膚衝撃部位にマイクロニードルアレイを到達させる方法であって、表面から突出する複数のマイクロニードルを備えるマイクロニードルアレイを、到達部位に近接して位置決めすることと、衝撃力を約 1 秒未満の時間にわたって前記マイクロニードルアレイに加えて、前記複数のマイクロニードルを前記皮膚衝撃部位で角質層に刺し通すことと、を含む方法。

【請求項 2 1】

前記時間が、約 500 ミリセカンド未満である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記時間が、約 300 ミリセカンド未満である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記マイクロニードルアレイに前記衝撃力を加えることが、前記マイクロニードルアレイを前記皮膚衝撃部位に向かって加速させることを含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記衝撃力を前記マイクロニードルアレイに加える前に、前記マイクロニードルアレイが前記皮膚衝撃部位と接触する、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記複数のマイクロニードルを前記皮膚衝撃部位で角質層に刺し通した後、約 1 秒以内に、前記皮膚接触部位との接触からマイクロニードルアレイを引き離すことを更に含む、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記複数のマイクロニードルを前記皮膚衝撃部位で角質層に刺し通した後、約 2 秒以上の間、前記マイクロニードルアレイを前記皮膚接触部位と接触した状態に保持することを更に含む、請求項 2 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

前記衝撃力が、最大で約 $40 \text{ N} / \text{cm}^2$ 以下である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 28】

前記衝撃力が、最大で約 $20 \text{ N} / \text{cm}^2$ 以下である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 29】

前記複数のマイクロニードルを前記皮膚衝撃部位で角質層に刺し通した後、前記皮膚衝撃部位で真空引きすることを更に含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 30】

前記複数のマイクロニードルを前記皮膚衝撃部位で角質層に刺し通した後、インジケータを前記皮膚衝撃部位と接触した状態に配置することを更に含む、請求項 20 に記載の方法 10。

【請求項 31】

前記複数のマイクロニードルを前記皮膚衝撃部位で角質層に刺し通した後に、インジケータを前記皮膚衝撃部位と接触した状態に配置することと、

前記複数のマイクロニードルを前記皮膚衝撃部位で角質層に刺し通した後に、前記皮膚衝撃部位で真空引きすることと、

を更に含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 32】

表面から突出する複数のマイクロニードルを備えるマイクロニードルアレイと、

前記マイクロニードルアレイに作用的に接続される駆動体であって、蓄えたエネルギーを含む駆動体と、 20

を備えるマイクロニードルアレイ到達装置であって、

前記蓄えたエネルギーの放出の結果として、衝撃力が前記マイクロニードルアレイに約 1 秒未満の間にわたって加えられる、装置。

【請求項 33】

前記駆動体が、少なくとも 1 つの機械ばねを備える、請求項 32 に記載の装置。

【請求項 34】

前記駆動体が、少なくとも 1 つの弾性部材を備える、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記駆動体が、圧縮流体を備える、請求項 32 に記載の方法。 30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、マイクロニードルアレイの分野に関する。

【背景技術】**【0002】**

マイクロニードル又はマイクロピンと呼ばれることがある、比較的小さい構造体のアレイは、皮膚および他の表面を通した治療薬および他の物質の到達および/又は取出しと関連する使用法が開示されてきた。

【0003】

既知のマイクロニードルアレイの大多数は、ニードルの中に形成された毛細管又は通路を有する構造体を備える。ニードル自体が小さいため、ニードルの中に形成される通路は、サイズが制限されなければならない。その結果、通路のサイズが小さく、ニードル内の通路の位置が正確でなければならないため、通路は製造が困難な場合がある。 40

【0004】

マイクロニードル内に適合するほど十分に小さい通路に起こり得る別の問題は、使用中に通路が容易に障害されたり、又は詰まったりする可能性があるということである。

【0005】

その結果、製造が更に容易であり、使用中の障害又は詰まりに耐える流路を備えるマイクロニードルが必要とされている。

【0006】

マイクロニードルアレイの使用法の中で、皮膚の貫通は、通常検討される用途の1つである。皮膚は、身体と外界の間にある3層の保護バリアである。表皮は約200μmの厚さで、皮膚の最も薄い最外部層であり、皮膚にバリアのような特性を付与する構成要素の多くを含む。表皮の最外部層、角質層は、平坦な死んだ細胞、水、および脂質の薄い層(10~50μm)であり、身体が水を保持するのを助け、微生物や有毒な化学物質の侵入を防止する。角質層は「角層」とも呼ばれ、韌性および可撓性があり、相当程度の弾性を有する。これらの特性により、角質層は、貫通に耐える効果的なバリアとなる。年齢および身体での位置に関連して、角質層の厚さおよび弾性に相当の変動がある。例えば、足の角質層は、典型的なヒトの前腕で見られるものより10倍よりも厚い。

10

【0007】

表皮の下には、血管および神経終末、毛幹および汗腺を収容する真皮がある。何千もの小さい毛細管(ループ毛細管)は、表皮の下の、真皮の上部レベルに供給する。これらの毛細管は、同様に真皮の中にある神経終末のうちのほとんどの真上で延びている。皮膚の最も深い層である、皮下組織は、身体を極端な温度から断熱し、外側からの襲撃に対する機械的緩衝物となる。皮下組織の中には、更に大きい血管や動脈、および更に多くの神経がある。

【0008】

皮膚への物質の到達、又は皮膚を通しての流体の取出しは、マイクロニードルアレイの使用によって容易になる可能性がある。しかし、マイクロニードルアレイによる皮膚の貫通に関連する1つの問題は、皮膚の粘弾特性である。静止荷重又は緩速移動荷重を受ける時、皮膚は破裂する前に伸びる。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

その結果、流体の抽出を必要とする多くの状況、例えば、血液中のグルコースの監視には、皮膚を穿孔するランセットなどの鋭利な器具を使用する必要があった。しかし、このような装置は、使用に際して比較的痛みを伴い、皮膚の不注意な穿孔の危険性を引き起こす可能性がある。更に、穿孔部位に、不要な出血が起きる可能性がある。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、マイクロニードルアレイ、マイクロニードルアレイの金型を製造する方法、および金型からマイクロニードルを製造する方法を提供する。マイクロニードルアレイ中のマイクロニードルは、テーパのついた構造体であり、この構造体は、各マイクロニードルの外面に形成される少なくとも1つのチャネルを備える。チャネルはマイクロニードルアレイを使用する、流体の到達、又は取出しを助ける場合がある。

【0011】

幾つかの実施形態では、マイクロニードルは、一方向に細長いベースを備える。このような形状は、細長いベースを備えていないマイクロニードルと比較して、改善された剛性および構造的完全さをマイクロニードルに提供する場合がある。更に、細長いベースを有するマイクロニードル中のチャネルは、細長いベースの端部の一方からマイクロニードルの先端に向かって延びる場合がある。また、その形状は、細長いベースを備えていないチャネル付きマイクロニードルと比較して、改善された剛性および構造的完全さをチャネル付きマイクロニードルに提供する場合がある。

40

【0012】

他の実施形態では、マイクロニードルの側面に沿って形成されるチャネルは、先端の構造的完全さを改善し、穿孔能力を潜在的に改善するように、任意に、マイクロニードルの先端に達せずに終端をなしてもよい。

【0013】

また、本発明のマイクロニードルアレイは、マイクロニードルアレイが配置される基材の

50

表面に形成される管路構造を備えてもよい。マイクロニードル中のチャネルは、好ましくは、チャネルを通した流体の到達又は取出しを潜在的に助けるように管路構造と流体連通してもよい。管路は、基材表面に凹部又は溝として形成されてもよく、又は、基材表面上に突出する、土手に類似したバリアによって形成されてもよい。

【0014】

本発明のマイクロニードルアレイは、様々な異なる方式で使用されてもよい。本発明のマイクロニードルアレイを使用する1つの方式は、薬剤又は他の物質を到達するため、および/又は血液又は組織を抽出するため、皮膚の貫通を必要とする方法にある。前述のように、マイクロニードルアレイ中のマイクロニードルの高さは、角質層を貫通するのに十分であることが望ましい場合がある。

10

【0015】

十分な長さを有することに加えて、角質層の効果的な穿孔が得られる方式で、マイクロニードルアレイを皮膚に到達できる装置と組み合わせて、マイクロニードルアレイを提供することが好ましい場合がある。そうするために、アレイ上のマイクロニードルが角質層に迅速に入れられるようにマイクロニードルアレイに短時間の衝撃力を加えることが好ましい場合がある。

【0016】

本明細書で検討されるマイクロニードルアレイの衝撃到達は、図1~4と関連して記載される、チャネルを有するマイクロニードルを備えるマイクロニードルアレイに必ずしも限定されなくてもよいことを理解すべきである。本明細書に記載の衝撃到達装置および方法は、多くの様々なマイクロニードルアレイで使用されてもよい。

20

【0017】

一態様では、本発明は、基材表面から突出する複数のマイクロニードルを備えるマイクロニードル装置を提供し、マイクロニードルはそれぞれ、外面、基材表面に近接したベース、およびベースから遠位にある先端を持つ、テーパの付いた形状を有し、更に、ベースは、基材表面の延長軸線に沿って細長く、ベースは延長軸線に沿って両端を有する。また、各マイクロニードルは、複数のマイクロニードルの、各マイクロニードルの外面に形成されるチャネルを備え、各チャネルは、ベースからマイクロニードルの先端に向かって延びる。

30

【0018】

別の態様では、本発明は、基材表面から突出する複数のマイクロニードルを備えるマイクロニードル装置を提供し、マイクロニードルはそれぞれ、外面、基材表面に近接したベース、およびベースから遠位にある先端を持つ、テーパの付いた形状を有する。また、マイクロニードルはそれぞれ、複数のマイクロニードルの、各マイクロニードルの外面に形成されるチャネルを備え、各チャネルは、マイクロニードルのベースからマイクロニードルの先端に向かって延び、チャネルはマイクロニードルの先端に達せず終端をなす。

30

【0019】

別の態様では、本発明は、表面から突出する複数のマイクロニードルを備えるマイクロニードルアレイを到達部位に近接して位置決めし、約1秒未満の時間にわたって、マイクロニードルアレイに衝撃力を加えることにより、マイクロニードルアレイを皮膚衝撃部位に到達する方法を提供し、複数のマイクロニードルは、皮膚の衝撃部位で角質層を通して入れられる。

40

【0020】

別の態様では、本発明は、表面から突出する複数のマイクロニードルを有するマイクロニードルアレイ、マイクロニードルアレイに操作可能に接続される駆動体を備えるマイクロニードルアレイ到達装置を提供し、ここで、駆動体は、エネルギーを蓄えており、蓄えられたエネルギーの放出の結果、約1秒未満の時間にわたり衝撃力がマイクロニードルアレイに加えられる。

【0021】

上記、並びに本発明の他の特徴と利点を、本発明の様々な例示の実施形態と関連して以下

50

に記載する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明は、様々な目的に有用な可能性があるマイクロニードルアレイを提供する。例えば、マイクロニードルを使用して、それらが挿入される点に流体を到達したり、又はそこから流体を取出してもよい。その目的を達成するために、マイクロニードルは、テープの付いた構造体の外面に形成されるチャネルを備えてもよい。チャネルは、マイクロニードルのベース又はベース付近から、マイクロニードルの先端に向かって延びる。チャネルは、典型的には、マイクロニードルの側面に沿って延びる空隙として形成される。幾つかの実施形態では、チャネルは、マイクロニードルの先端まで延びてもよく、他の実施形態では、チャネルは先端に到達する前に終端をなしてもよい。

10

【0023】

本発明のマイクロニードルに形成されるチャネルは、実質的にその全長に沿って、例えば、マイクロニードルのベースからチャネルの終端まで開放しているため、既知のマイクロニードルに形成される穴、又は経路(vias)と区別できる。対照的に、既知のマイクロニードルに形成される穴、又は経路は、典型的には、ニードル構造体の先端に開口部を有する閉鎖した流路である。

20

【0024】

幾つかの実施形態では、マイクロニードルのベースは、マイクロニードルの剛性および構造的完全さを改善するように細長くてもよい。延長軸線に沿って細長いベースを有するマイクロニードルでは、延長軸線に沿って配置される両端の一方から、チャネルが延びることが好ましい場合がある。

20

【0025】

本発明のマイクロニードルアレイに備えられてもよい追加の要素は、マイクロニードル中に形成されるチャネルと流体連通する管路構造である。管路構造を使用してマイクロニードル中のチャネルに流体を到達してもよく、又はそれらを使用してマイクロニードルのチャネルから流体を取出してもよい。幾つかの状況では、管路およびチャネルは、マイクロニードル挿入部位に流体を到達し、且つそこから流体を取出してもよい。

30

【0026】

本発明のマイクロニードルアレイを様々な目的に使用してもよい。例えば、経皮到達の変形で、皮膚を通して薬物又は他の薬理学的試剤を到達するのに本マイクロニードルを使用してもよい。経皮的な薬物到達に本マイクロニードルを使用する場合、マイクロニードルの高さは、角質層を通過して表皮に入るのに十分であることが好ましい。また、しかし、マイクロニードルの高さは真皮に到達するほど十分に大きくななく、それによって、神経との接触、およびこれに対応する痛みを引き起こす可能性を回避することも好ましい。

30

【0027】

経皮的な薬物到達に加えて、本発明のマイクロニードルアレイは、また、マイクロニードルアレイを様々な表面に付着させるのに有用な機械的付着機構としての使用が見い出されてもよい。例えば、マイクロニードルアレイを使用してテープ又は他の医療装置を、例えば患者の皮膚などに固定してもよい。

40

【0028】

本発明に関連して使用される場合、「マイクロニードル」(およびその変形)の用語は、表面からの突出が約500マイクロメートル以下の、表面より高い高さを有する構造体を指す。幾つかの場合、本発明のマイクロニードルは、約250マイクロメートル以下の高さを有してもよい。

40

【0029】

ここで図1を参照すると、基材10の表面12上のy方向に延びる列に配列されているマイクロニードル20の1つのアレイの一部が表されている。マイクロニードル20は、好ましくは、図示される実施形態において、x方向に均一に間隔を空けて配置される、連続した列に配列されてもよい。マイクロニードル20は、それぞれ、テープの付いたマイク

50

ロニードルの外面に形成されるチャネル 22 を備える。

【0030】

チャネル 22 は、それぞれ、マイクロニードル 20 の各列に沿って基材表面 12 に形成される任意選択的な管路構造と流体連通してもよい。管路構造は、チャネル 22 と直接連通する分岐液路 32 を備え、分岐液路 32 は、図 1 に表されるように、管路構造の少なくとも 1 つの主要液路 34 を通して互いに流体連通する。

【0031】

基材表面 12 の流路を画定する管路構造は、任意の好適な方式で形成されてもよい。管路構造は、例えば、基材表面 12 から突出するバリア 36 を使用して形成されてもよい。管路構造を形成する代替の 1 つは、基材表面 12 に凹部又は溝を形成することである。幾つかの実施形態では、管路構造は、突出するバリアと凹部との任意の好適な組合せによって形成されてもよい。他の場合、管路構造は、実際には、構造体を備えるのではなく、基材表面 12 に低表面エネルギーのパターンの形態で提供されてもよい。低表面エネルギーは、例えば、コーティング、表面処理などによって提供されてもよい。

【0032】

図 1、2、および 3 を参照すると、マイクロニードル 20 は、それぞれ、基材表面 12 上にベース 26 を備え、マイクロニードルは、基材表面上で、先端 24 で終端をなす。ベース 26 は、任意の好適な形態に形成されてもよいが、幾つかの実施形態では、ベース 26 は、例えば、図 2 に見られるように、基材表面 12 上で延長軸線 11 に沿って細長い形態を有してもよい。細長いベース 26 は、延長軸線 11 に沿って互いに反対側に配置される、2 つの両端を備える。細長いベース 26 を有するマイクロニードル 20 を提供することによって、マイクロニードル 20 は、特に、延長軸線 11 に沿って一列に並ぶ力を受ける場合、使用中の改善された剛性および / 又は構造的完全さが改善される可能性がある。

【0033】

図示される実施形態では、チャネル 22 は、マイクロニードル 20 の両端の一方に配置され、ここで、両端は、延長軸線 11 に沿ってベース 26 の反対側に配置されている。このような構成によって、ベース 26 の細長い方向で基材表面 12 に沿った剪断力に耐えるマイクロニードル 20 の能力が向上する場合がある。

【0034】

図 3 に表される細長いマイクロニードルベース 26 の形態は、橢円形であるが、マイクロニードル 20 およびそれに連結するベース 26 の形態は様々であってよく、ベースには、例えば、1 つ以上の方に向って細長いものもあれば、全方向で対称的なものもあってよいことが分かるであろう。

【0035】

例えば、図 2A は、細長いベース 126 の両端間で一列に並ぶ、延長軸線 111 を画定する卵形のベース 126 を有する、代替のマイクロニードル 120 を表す。チャネル 122 は、ベース 126 からマイクロニードル 120 の先端 124 に向かって延びる。先端 124 は、マイクロニードル 120 のベース上に突出する先端の位置を表すものに過ぎないことを理解すべきである。

【0036】

図 2B は、先端 224 (ここでも、先端の突出物) を有する別のマイクロニードル 220 および橢円形のベース 226 を表し、そこで、チャネル 222 は、(延長軸線 211 によって画定されるように) ベース 226 の両端間の中間の位置に配置される。この実施形態は、チャネル 222 がマイクロニードル 220 の両端の一方に位置するのではなく、むしろ、チャネル 222 が中間、即ち、ベース 226 の両端間に位置するマイクロニードルを表す。

【0037】

図 2C は、本発明による別のマイクロニードル 320 を表し、マイクロニードル 320 は、先端 324 (ここでも、先端の突出物) および円形のベース 326 を有し、マイクロニードル 320 に 2 つのチャネル 322a および 322b が形成されている。本発明のマイ

10

20

30

40

50

クロニードルは、チャネルを1つだけ備えてもよく（例えば、図1、2、2Aおよび3Bに表されるように）、又は、図2Cに表されるように2つ以上のチャネルを備えてもよい。

【0038】

本発明のマイクロニードルの全体形状はテー¹⁰パが付いている。例えば、マイクロニードル20は、基材表面12でベース26が更に大きく、基材表面12から離れて延び、先端24で先細になっている。例えば、マイクロニードルの形状は、全体的に円錐形であることが好ましい場合がある。

【0039】

図2に表されるマイクロニードルは、（例えば、基材表面12に垂直なz軸に対して）均一な傾斜、又は壁角度を有するが、本発明のマイクロニードルは、様々な壁角度を有してもよい。例えば、図2Dは、1本のマイクロニードル420の断面図であり、マイクロニードル420は、基材表面412に対して、より急勾配の壁角度を有する下部425と、マイクロニードル420の先端424に近接した、より浅い壁角度を有する上部426とを備える。

【0040】

別の変形は、図2Eに表されるように、本発明のマイクロニードルの表面が、必ずしも平滑である必要はないということである。代わりに、マイクロニードル520の側壁527は、図2Eに見られるように、側壁が基材表面512からマイクロニードル520の先端524まで移動するとき、段が付いていてもよい。

【0041】

本発明のマイクロニードルを特徴付けることができる方式の1つに、高さがある。マイクロニードル20の高さは、基材表面12から、又はコンジット30を形成するバリア32の頂部表面から測定されてもよい。例えば、マイクロニードル20のベースから先端までの高さは、基材表面12から測定される場合、約500マイクロメートル以下であることが好ましい場合がある。或いはまた、マイクロニードル20の高さは、ベース26から先端24まで測定される場合、約250マイクロメートル以下であることが好ましい場合がある。

【0042】

マイクロニードル20に対して他の好ましい可能性がある寸法は、図3を参照して検討されてもよい。細長い橢円形のベースを有するマイクロニードル20のベース26の最大寸法は、約100マイクロメートル以下であるが、マイクロニードル20のベース26の短い方の寸法は、約65マイクロメートル以下であることが好ましい場合がある。これらの寸法は、ベースから先端までの高さが約220マイクロメートルであるマイクロニードルに適用される。

【0043】

また、マイクロニードル20のチャネル22に対する幾つかの例示的な寸法を、図2および3を参照して記載してもよい。これらの寸法は、例としてのみ提供され、特許請求の範囲に明確に列挙されなければならない限り、本発明の範囲を限定するものではない。（ベース26の短い方の寸法に沿って測定される場合）チャネル22の幅は、例えば、約3～約40マイクロメートルとしてもよい。

【0044】

更に、本発明のマイクロニードルと関連するチャネルは、比較的平滑な表面を有するものとして表される（例えば、図2、3、2A～2Cを参照されたい）が、チャネルは、好ましくは、平滑でない表面を有してもよく、例えば、チャネルの表面は、流体の流れを向上させるように、凸凹であるか、構造化されてもよい。

【0045】

細長いベースを有するマイクロニードルを特徴付けることができる別的方式は、ベースの寸法とチャネルの寸法との関係である。図3を参照すると、チャネル22は、マイクロニードル20のベースで延長軸線11に沿って測定されるチャネル深さが、延長軸線11に

10

20

30

40

50

沿って測定されるマイクロニードル 20 のベース 26 の寸法の半分未満であることが好ましい場合がある。

【0046】

マイクロニードル 20 に沿ったチャネル 22 の長さも様々であってよい。例えば、チャネル 22 の高さ、即ち、ベース 26 からチャネル 22 が終端をなす点までの長さが、好ましくは、マイクロニードル 20 のベースから先端までの高さ未満であることが好ましい場合がある。マイクロニードル先端 24 に達せずチャネル 22 の終端をなすことにより、先端 24 の完全さをより良好に維持してもよい。更に、マイクロニードル 20 の先端 24 は、更に鋭くてもよく、そのことによって、マイクロニードル 20 が押付けられる表面、又は材料をマイクロニードル 20 が穿孔する能力を改善してもよい。

10

【0047】

側面に沿って 1 つのチャネル 22 が形成されているマイクロニードル 20 が、それぞれ表されている。しかし、本発明のマイクロニードルは、前述のように 2 つ以上のチャネルと共に形成されてもよいことを理解すべきである。このような状況では、マイクロニードルの構造特性を改善するため、マイクロニードルの全体的なサイズに対してチャネルのサイズを縮小してよいことも分かるであろう。

【0048】

マイクロニードルの構造特性を改善するためマイクロニードルのベースを細長くすることに加えて、マイクロニードルに提供される 1 本又は複数のチャネルは、マイクロニードルの先端に達せず終端をなしてもよい。そうすることによって、マイクロニードルの構造特性を改善してもよく、および / 又はマイクロニードルの鋭さ若しくは貫通特性を改善してもよい。図 4 を参照すると、マイクロニードル 620 の一例が断面図で表されている。マイクロニードル 620 は、マイクロニードル 620 の先端 624 に達せず終端をなすチャネル 622 を備える。図 4 のマイクロニードル 620 では、チャネルが 1 つだけ表されているが、2 つ以上のチャネルを提供できることが分かるであろう。

20

【0049】

図 2 を参照すると、図 1 に見られるような管路構造を形成するのに使用されるバリア 36 の 2 つが、断面図で表されている。バリア 36 は、マイクロニードル 20 に類似の基材表面 12 からの突出物の形態で提供される。管路構造の分岐液路 32 の反対側を形成するバリア 36 は、表される図の外側（左側）、又は最も左側のマイクロニードルの後ろに隠れているため、それらは図 2 に表されていない。

30

【0050】

マイクロニードル 20 に関して、バリアおよびバリア 36 によって形成される管路構造に関連する寸法は、マイクロニードルアレイの意図される用途に応じて様々であってよい。例えば、マイクロニードルのチャネル 22 と直接流体連通する分岐液路 32 の 1 つを形成するバリア 36 間の距離は、例えば、図 3 に見られるように、マイクロニードル 20 のベース 26 におけるチャネル 22 の最小寸法に等しいか又はそれ未満の距離だけ、互いに間隔を空けて配置されることが好ましい場合がある。図 3 のチャネル 22 では、チャネル 22 の最小寸法は、軸 11 を横切る。

40

【0051】

そのような間隔を有するバリア 36 を提供することにより、チャネル 22 と分岐液路 32 との間の毛管作用が向上する場合がある。このような関係は、例えば、図 3 に表され、ここで、分岐液路 32 を形成する軸 11 に沿ったバリア 36 間の距離は、軸 11 に沿ったチャネル 22 の深さより小さい。

【0052】

バリア 36 を特徴付ける別的方式では、基材表面 12 上のバリア 36 の高さは、バリア 36 がマイクロニードル 20 による表面の貫通に干渉しないように選択されることが好ましい場合がある。換言すれば、バリアの高さは、マイクロニードルが所望の深さに達することを妨げてはならない。

【0053】

50

管路構造を形成するバリア 3 6 の潜在的な利点は、アレイが、例えば、患者の皮膚に当たられている位置にあるとき、バリア 3 6 は密封機能を提供する場合があることである。マイクロニードル 2 0 中のチャネルへのおよび／又はチャネルからの流路を密封することによって、アレイ内の流体の流れを更に制御してもよい。

【 0 0 5 4 】

マイクロニードル 2 0 および管路構造は、好ましくは、基材 1 0 と一体に製造されてもよい。換言すれば、マイクロニードル 2 0 、管路構造 3 0 、および基材 1 0 は、一片として、即ち、完全な一体ユニットとして形成されることが好ましい。或いはまた、マイクロニードル、および／又は管路構造は基材 1 0 と別々に提供されてもよい。

【 0 0 5 5 】

マイクロニードルアレイは、様々な材料から製造されてもよい。材料の選択は、所望のパターンを正確に再生する材料の能力、マイクロニードルに形成されるときの材料の強度および韌性、例えばヒト又は動物の皮膚と材料との適合性、マイクロニードル中に形成されるチャネルによって到達される、又は取出される任意の流体と材料との適合性などを含む様々な要因に基づいてもよい。例えば、本発明のマイクロニードルアレイは、1種類以上の金属で製造されることが好ましい場合がある。

【 0 0 5 6 】

本発明のマイクロニードルアレイに使用される材料に關係なく、使用中に流体と接触する可能性のあるマイクロニードルアレイの表面が一定の湿潤特性を有することが好ましい場合がある。これらの表面は親水性である、例えば、水に対する静的接触角が 9 0 ° 未満（或いは、約 4 0 ° 未満）であり、流体が毛管圧力によって自発的に吸い上げられ得ることが好ましい場合がある。表面の親水性の性質は、マイクロニードルアレイ全体の製造に使用される材料の選択、アレイ全体、又は流体と接触する可能性がある部分のみの表面処理、アレイ全体、又は流体と接触する可能性がある部分のみのコーティングなどによって提供されてもよい。

【 0 0 5 7 】

本発明のマイクロニードルアレイ中のマイクロニードルは、固体又は多孔質とすることができる。本明細書で使用される場合、「多孔質」（およびその変形）の用語は、マイクロニードルが、構造体の少なくとも一部を通る孔又は空隙を備えることを意味し、ここで、これらの孔又は空隙は、少なくとも流体の通過を可能にするほど十分に大きく相互接続されている。

【 0 0 5 8 】

本発明によるマイクロニードルアレイを形成するのに好ましい1つのプロセスを、図 5 に表す。簡潔には、この方法は、基材を提供すること 4 0 、基材に構造表面を形成すること 4 2 を必要とし、構造表面は、所望のマイクロニードルの形状を有するキャビティ、および他の任意の要素（例えば、コンジットのバリア）を備える。次いで、金属製のマイクロニードルアレイを構造表面に電気鋳造し 4 4 、続いて、構造表面を金属製マイクロニードルアレイから分離する 4 6 ことができる。

【 0 0 5 9 】

図 5 は、初期段階として基材に構造表面を形成することを表す。本発明によるマイクロニードルアレイを製造する好ましい方法には、所望のマイクロニードルの形状のキャビティを提供するため、成形基材のレーザアブレーション（例えば、エキシマーレーザの使用）が必要であるが、所望の形状にキャビティを形成する任意の好適な方法を本明細書に記載の方法の替わりに使用してもよいことを理解すべきである。例えば、キャビティは、慣用的なフォトリソグラフィー、化学エッチング、イオンビームエッチングなどで形成されてもよい。好ましいレーザアブレーションリソグラフィー技術は、所望のマイクロニードルアレイを形成する唯一の方法である。

【 0 0 6 0 】

構造表面を形成するプロセスは、所望の深さを持つニードルキャビティを有する構造表面の形成を可能にするのに十分な厚さを有する基材で始まる。ニードルキャビティの深さは

10

20

30

40

50

、マイクロニードルの高さを制御する。結果として、構造表面を形成するのに使用される基材は、マイクロニードルの所望の高さに少なくとも等しいか、又はそれより大きい厚さを有していなければならない。構造表面を形成するのに使用される基材は、マイクロニードルの所望の高さより大きい厚さを有することが好ましい。

【0061】

本発明と関連して使用される成形基材に好適な材料の例には、以下に限定されないが、ポリイミド、ポリエステル、ポリウレタンエポキシ、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、およびポリカーボネートなどが挙げられる。1種類又は複数の種類の厳密な材料に関係なく、成形基材は、無機フィラー、例えば、シリカ、鉄繊維、炭酸カルシウムなどを含まないことが好ましい場合がある。好ましい成形基材の材料の1つは、エキシマーレーザからのエネルギーに暴露された場合のアブレーション特性のため、ポリイミド、例えば、デュポン (DuPont) (デラウェア州ウィルミントン (Wilmington, Delaware)) 製のカプトン (KAPTON) H 又はカプトン (KAPTON) E である。

【0062】

成形基材の役割をするのに十分な厚さがあるフィルムの場合、2枚以上のフィルムを一緒に積層成形して好適な厚さの成形基材を提供してもよい。結合剤 (例えば、接着剤) を使用して2枚のフィルムを一緒に積層成形する場合、結合剤がフィルムに類似の光学的特性および / 又はアブレーション特性を有することが好ましい場合がある。それらの材料特性には、例えば、選択された波長におけるエネルギー吸収係数、均一な屈折率、低レベルの結晶性などが含まれてもよい。更に、結合剤は、無機成分、例えば、シリカ、鉄繊維、炭酸カルシウムなどを含まないことが好ましい場合がある。

【0063】

積層基材は、フィルム間に空隙がなく、良好な層間接着を有することが好ましい。そのため、高温で、幾らかの圧力下で、および / 又は真空中でフィルムを積層成形することが好ましい場合がある。更に、1枚以上のフィルムの表面を処理して接着を容易にし、空隙形成を制限することが望ましい場合がある。望ましい可能性がある処理の一例は、プラズマエッティングであるが、他の多くの表面処理をプラズマエッティングの替わりに、又はそれに加えて使用してもよい。

【0064】

積層ポリイミド基材の調製法で好ましい可能性がある1つの方法は、エポキシ (例えば、ミネソタ州セントポール、ミネソタ・マイニング・アンド・マニュファクチャリング・カンパニー (Minnesota Mining and Manufacturing Company, St. Paul, MN) から入手可能な PR-500) を使用して2枚のポリイミドフィルムを積層成形することを必要とする。エポキシを塗布する前に、フィルムの表面をプラズマエッティングする。エポキシは、好ましくは、溶媒溶液中でコーティングされ、例えば、溶媒の蒸発後にエポキシ層の均一性を高めてもよい。エポキシ / 溶媒溶液の乾燥に続いて、熱および圧力下で、好ましくは、大気圧以下 (sub-atmospheric pressure) の環境でフィルムを一緒に積層成形する。積層成形が実施される温度は、エポキシを溶融するのに十分に高い (即ち、エポキシの T_m 以上である) ことが好ましく、それによって、泡の除去、およびエポキシ層の厚さの均一化が向上する。

【0065】

(積層成形又はその他の方法で) 十分な厚さの基材が得られた後、レーザアブレーション、又は構造表面を形成するのに使用される他の技術の間に基材を支持するため、ベース層に基材を積層成形することが望ましい場合がある。ベース層は、好ましくは、処理中に基材を実質的に平面の形状に維持し、例えば、アブレーション中のレーザアブレーションシステムの目的平面内に基材を保持する。例えば、ベース層は、ガラス、又は他の任意の好適な材料であってもよい。基材が積層成形されるベース層の表面は、10マイクロメートルのオーダーの平坦さを有することが更に好ましい場合がある。基材は、これらに限定さ

10

20

30

40

50

れないが、接着剤、硬化性樹脂などの任意の好適な技術を使用してベース層に積層成形されてもよい。

【0066】

基材をベース層に付着させた後、所望のマイクロニードルの形状のニードルキャビティを備える構造表面を形成するように処理する。前述のように、キャビティを形成する好ましいプロセスの1つは、マスクを使用するレーザアブレーションである。レーザエネルギーと関連してこのようなマスクを使用する方法を以下に記載するが、別途明記されなければ、構造表面の調製はレーザエネルギーの使用に限定されるものではないことを理解すべきである。

【0067】

チャネルおよびチャネルと流体連通する管路を有するマイクロニードルのアレイを最終的に製造するための、構造表面を形成するのに有用なマスクパターンの一例を図6に表す。マスクパターンは、図6に見られるように、x方向に一列に並ぶニードル孔350の一列を備える。ニードル孔350の列は、管路構造中のバリアに対応する1組のバリア孔354によって相互接続されている。バリア孔354は、x方向とy方向の両方で、即ち、ニードル孔350の列に沿って、およびバリア孔の端部でy方向に延びる。y方向で延びるバリア孔354の一部を使用して、主要液路のバリアを形成する（例えば、図1を参照されたい）。

【0068】

更に、ニードル孔350は、それぞれ、ニードル孔に対応するマイクロニードル上の、チャネルの所望の位置に対応するチャネル要素352を備える。

【0069】

マスク自体は、例えば、標準的な半導体リソグラフィーマスク技術を使用して製造されてもよい。マスクのパターン化した部分は、基材をパターン化するのに使用されるレーザエネルギー、例えば、エキシマーレーザエネルギーの場合、紫外線に対して不伝導性である。マスクは、レーザエネルギーを通過させる支持基材を備えてもよい。例えば、支持基材はヒュームドシリカであるが、パターン化される部分は、アルミニウムで形成されてもよい。アルミニウムの代替の1つは、所望の波長の光に対して不伝導性である誘電性積層体でもよい。

【0070】

マスク中のニードル孔350は、好ましくは、（x軸にそって）均一に間隔を空けて配置される連続した列に配列される。その列に沿ったニードル孔間の間隔も（y軸に沿って）均一であることが更に好ましい。ニードル孔と連結する管路孔との間に均一な間隔を有する状態で、国際公開番号WO96/33839（フレミング（Fleming）ら）およびその米国先行出願に記載されるものに多くの点で類似のレーザアブレーションプロセスを使用して基材中にキャビティを形成することができる。

【0071】

好ましいレーザアブレーションプロセスがWO96/33839に開示されているものと異なる点の1つは、テレセントリック画像システムを使用して、マスクにレーザエネルギーを到達することである。テレセントリック画像システムは、光軸に平行な主光線を提供する。その結果、画像は、焦点がずれたときに、サイズが変わらない。更に、マスクの中心の突出した要素は、マスクの端縁に見い出されるものと同じサイズである。

【0072】

同じマスク中にニードル孔とバリア孔の両方を提供することにより、本発明には多くの利点がある。これらの利点の中には、マイクロニードルおよび連結される管路構造を互いに見当合わせする能力があるが、それは、これらの要素を同時に画像化できることによる。これは、それらの要素がマイクロメートルで測定される距離に間隔を空けて配置されるマイクロニードルアレイなどの装置を製造する際に、特に重要となり得る。

【0073】

（マイクロニードルアレイ上のマイクロニードルおよびバリアの様々な高さに対応する）

10

20

30

40

50

基材中に形成される様々なキャビティの深さの制御は、例えば、マスク上の様々な要素を選択的に被覆又はマスキングすると同時に、被覆又はマスキングされていない孔を通して、下にある基材をアブレーションすることにより得ることができる。そのプロセスを使用して、例えば、マイクロニードルキャビティより深いバリアキャビティを得ることができる。

【0074】

図6に表されるマスクパターンは、例えば、マスクパターンのA部分の下に配置される基材、即ち、バリア孔354によって相互接続されるニードル孔350の列の最初の暴露で使用されてもよい。その結果、最初の暴露中に、マスクパターンのA部分に対応するパターンで基材が暴露される。

10

【0075】

次いで、マスクパターンおよび暴露される基材を互いにy方向に移動させ、B部分の最上部の列のマスク孔350を、最初の暴露中にA部分のニードル孔350によって暴露される基材の部分と一列に並ばせることができる。次いで、二回目の暴露によって、ニードル孔を通した別の暴露が起こり、基材のより多く部分がアブレーションされ、それによって、バリアキャビティの深さを同様に増大させることなく、基材中のニードル孔の深さを増大させる。次いで、基材中にニードルキャビティおよびバリアキャビティが所望の深さに形成されるまで、段階的な移動および暴露を繰り返すことができる。

【0076】

ニードルキャビティの壁角度の制御は、任意の好適な技術又は技術の組合せによって達成されてもよい。好適な技術の例は、例えば、ホダップ(T. Hodapp)らの「レーザアブレーション中のモデリングトポロジー形成」、応用物理学誌84巻、第1号577~583頁(“Modeling Topology Formation During Laser Ablation” J. Appl. Physics, Vol. 84, No. 1, pp 577-583)(1998年7月1日)に記載されている。

20

【0077】

レーザアブレーションでポリイミド成形基材を処理するとき、成形基材を酸素雰囲気中に配置させ、このように形成されるキャビティの連続めっきを改善することが好ましい場合がある。

30

【0078】

構造表面の完了後、基材は、所望のマイクロニードルアレイ構造体のネガ(negative)を提供し、ニードルキャビティはマイクロニードルの形状に対応し、管路キャビティは管路構造の所望の形状に対応する。ニードルキャビティに関して、それらは、好ましくは、全体的にテーパが付いた形状であり、チャネル構造体がニードルキャビティのテーパの付いた形状の中に延びている。

【0079】

次いで、好ましくは、得られる成形基材を電気めっきし、マイクロニードルアレイの金属製ポジを形成する。しかし、電気めっきする前に、好ましくは、基材を洗浄し、例えば、基材中にネガ画像を形成するのに使用されるレーザアブレーション処理と関連するくずを全て除去してもよい。好適な洗浄プロセスの1つに、洗剤および水の超音波浴中に基材を配置した後、乾燥させることが含まれてもよい。

40

【0080】

成形基材を洗浄した後、1種類以上の伝導性金属のシード層を、好ましくは、最初に析出させて、伝導性の表面を提供し、続いて、例えばニッケル浴中で更に多量に電気めっきする。スパッタリング、化学蒸着、銀浴、又は他の任意の好適な方法によって、シード層を析出させてよい。キャビティの適切な充填、および、得られるマイクロニードルのキャビティ形状に対する忠実度を向上させるため、より厚いシード層が析出するまでシーディングを続けることが好ましい場合がある。例えば、シード層が約0.5マイクロメートル以上、或いは約1マイクロメートルもの厚さで析出することが好ましい場合がある。

【0081】

50

シード層の形成に続いて、シーディングを行った（seeded）成形基材を、例えばニッケルなどのより厚い層で電気鋳造し、金属製マイクロニードルアレイを形成することができる。成形基材中のキャビティを充填した後、バックプレートがマイクロニードルアレイを支持するのに十分な厚さを有する成形基材上に形成されるまで、めっきプロセスを続けることが好ましい。例えば、約0.5ミリメートル～約3ミリメートル以上の厚さのバックプレートを形成してもよい。必要に応じて、マイクロニードル構造体の反対側のバックプレートの表面を研磨してもよい。好ましくは、基材が前述のベース層に付着されたままで、その研磨を実施してもよい。

【0082】

金属製マイクロニードルアレイが形成された後、任意の好適な技術又は技術の組合せにより、成形基材をマイクロニードルアレイから取出すことができる。幾つかの好適な技術には、以下に限定されないが、化学エッティング、急速冷凍、レーザアブレーションなどが挙げられる。例えば、エッティング剤、例えば、水酸化カリウム（KOH）を使用して、マイクロニードルアレイからポリイミド基材を取出してもよい。

10

【0083】

構造表面中のニードルキャビティは、比較的高いアスペクト比を有する場合があるため、高アスペクト比のキャビティを正確に充填することができる、電気めっきプロセスを使用することが望ましい場合がある。例えば、電気めっきの少なくとも一部に対して、超音波エネルギーの存在下で電気めっきプロセスを実施することが望ましい場合がある。超音波エネルギーの存在下における電気めっきのプロセスに好適な幾つかのシステムの例は、例えば、2001年9月5日に提出され、H.チャン（H. Zhang）らにより「超音波で向上した電気めっきシステムおよび方法（ULTRASONICALLY-ENHANCED ELECTROPLATING SYSTEMS AND METHODS）」と題された米国特許出願第09/946,922号に記載されている。

20

【0084】

本発明のマイクロニードルアレイを様々な方式で使用してもよい。薬剤又は他の物質を到達するため、および/又は血液又は組織を抽出するために皮膚の貫通を必要とする方法の中に、本発明のマイクロニードルアレイを使用する1つの方式がある。前述のように、マイクロニードルアレイ中のマイクロニードルの高さは、角質層を貫通するのに十分であることが望ましい場合がある。

30

【0085】

マイクロニードルアレイ到達

十分な長さを有することに加えて、マイクロニードルアレイを、アレイ上のマイクロニードルによる角質層の効果的な穿孔を生じるような方式で、マイクロニードルアレイを皮膚衝撃部位に到達できる装置と組み合わせて提供することが好ましい場合がある。アレイのマイクロニードルが皮膚衝撃部位で角質層を通して入れられるように、本発明の方法によるマイクロニードルアレイの到達には、短時間（典型的には、約1秒未満）にわたって、マイクロニードルアレイに衝撃力を加えることを必要とする。皮膚でマイクロニードルアレイの衝撃到達が達成されるように、衝撃力を加えることによって、本発明のマイクロニードルアレイを迅速に加速してもよい。

40

【0086】

本明細書で検討されるマイクロニードルアレイの衝撃到達は、図1～6と関連した前述の、チャネルを有するマイクロニードルを備えるマイクロニードルアレイに、必ずしも限定されなくてもよいことを理解すべきである。本明細書に記載の衝撃到達装置および方法を、多くの様々なマイクロニードルアレイで使用してもよい。

【0087】

図7を参照すると、マイクロニードル62を備えるマイクロニードルアレイ60を押付ける1つの方法が表されており、マイクロニードルアレイ60が衝撃力64によって皮膚70（角質層72を有する）に対して押付けられている。図8は、マイクロニードル62が角質層72を貫通するように、皮膚70と接触しているマイクロニードルアレイ60を表

50

す。

【 0 0 8 8 】

衝撃力の大きさおよび持続期間は、マイクロニードルによる角質層の効果的な貫通を提供するように選択される。衝撃力が加えられる時間は約 5 0 0 ミリセカンド未満であることがことが好ましい場合があり、ある場合には、その時間は、好ましくは約 3 0 0 ミリセカンド以下であってよい。

【 0 0 8 9 】

衝撃力を様々な方式で加えてもよい。例えば、衝撃力 6 4 を加える結果、マイクロニードルアレイが皮膚接触部位と接触するまで、皮膚衝撃部位に向かってマイクロニードルアレイ 6 0 が加速されるように、皮膚衝撃部位からある距離にマイクロニードルアレイ 6 0 を位置決めしてもよい。別の実施例では、力を加えることによって、マイクロニードルアレイが皮膚から離れて位置決めされる場合に達成されるような加速を生じないように、マイクロニードルアレイに衝撃力を加える前に、マイクロニードルアレイを皮膚衝撃部位と接触するように位置決めしてもよい。

10

【 0 0 9 0 】

衝撃力を加え、続いて角質層を通してマイクロニードルを入れた後、約 1 秒以内に皮膚衝撃部位との接触からマイクロニードルを取外すことが望ましい場合がある。他の場合には、さらに長時間、例えば、約 2 秒間以上、マイクロニードルアレイを皮膚衝撃部位と接触した状態に保持することが望ましい場合がある。

20

【 0 0 9 1 】

好ましくは、衝撃力の最大の大きさを制限し、例えば、本発明と関連するマイクロニードルアレイの衝撃到達に伴う痛みを制御してもよい。例えば、最大衝撃力約 $4 0 \text{ N} / \text{cm}^2$ 以下、更に好ましくは約 $2 0 \text{ N} / \text{cm}^2$ で、本発明のマイクロニードルアレイの衝撃到達を提供することが好ましい場合がある。

【 0 0 9 2 】

力のスペクトルの他端では、最小衝撃力は、マイクロニードルアレイのサイズ、マイクロニードルのサイズおよび / 又は形状などの様々な要因に応じて変化してもよい。

【 0 0 9 3 】

広範多種の装置を使用して、被験者の皮膚にマイクロニードルアレイを所望のように衝撃到達してもよい。マイクロニードルアレイ 6 0 および駆動体 6 6 を備える、このような装置の 1 つ 6 8 が図 9 に概略的に表されている。装置 6 8 は、1 回だけ使用する使い捨ての設計であってもよく、単一のマイクロニードルアレイ 6 0 を使用するように設計されてもよく、又は複数の様々なマイクロニードルアレイ 6 0 を使用するように設計されてもよい。

30

【 0 0 9 4 】

前述のように、角質層にマイクロニードルを入れるのに必要な、所望の衝撃力を加えることができる任意の機構による駆動体 6 6 を提供してもよい。駆動体 6 6 は、前述の持続期間にわたって、即ち、約 1 秒未満にわたって、蓄えられたエネルギーを衝撃力の形態で放出できる任意の装置の形態であってよい。例えば、駆動体 6 6 は、機械ばね（例えば、コイルスプリング、リーフスプリングなど）、圧縮弾性部材（例えば、ゴムなど）、圧縮流体（例えば、空気、液体など）、圧電性構造体、電磁性構造体、ハンマー装置などを備えてもよい。

40

【 0 0 9 5 】

好適な可能性がある装置 6 8 の一例には、マイクロニードルアレイに所望の力を提供するように必要に応じて変更されてもよい、機械ばねを組み込んでいるランセット駆動体（*lancelet driver*）を挙げてもよい。典型的には、ランセット駆動体は、また、実質的に全てのマイクロニードルが皮膚に接触するような方式で、マイクロニードルアレイが皮膚に押し付けられることを確実にする、幾つかの変更が必要な場合がある。

【 0 0 9 6 】

本発明によるマイクロニードルアレイの衝撃到達に続いて、マイクロニードルアレイによ

50

り衝撃を受ける皮膚の表面に真空を提供することが望ましい場合がある。衝撃部位に真空を適用して、マイクロニードルが貫通する皮膚から血液又は流体を抽出することができる。

【0097】

図10を参照すると、例えば、図8に表される皮膚衝撃部位上の真空カップ90が表されている。真空カップ90は、好ましくは、真空カップ90によって画定される体積92の排出を可能にするポート94を備えててもよい。本発明と関連して使用される場合、「真空」は、真空カップを取り囲む周囲の大気圧未満の圧力と定義される。真空は、任意の好適な供給源、例えば、ポンプ、シリングなどによって提供されてもよい。

【0098】

皮膚到達部位で角質層に入れられるマイクロニードルによって、角質層を通る流路が提供されてもよい。マイクロニードルが角質層に入れられた後、皮膚到達部位上に適用される真空によって、皮膚到達部位内の角質層を通した流体の通過が向上されてもよい。

【0099】

体積92内の吸引される真空が皮膚衝撃部位の皮膚を通して流体を吸い込む能力を様々な目的に使用してもよい。例えば、皮膚衝撃部位から吸い出される流体中の物質又は材料の存在又は欠如を検出することができるインジケータ80は、皮膚衝撃部位に配置されてもよい。インジケータ80は、皮膚到達部位上で真空吸引する前に、又は皮膚衝撃部位上で真空吸引した後に皮膚到達部位と接触した状態に置かれてもよい。

【0100】

例えば、血液中のグルコースを監視するストリップ80を皮膚衝撃部位上に置き、衝撃部位を通って吸い上げられる流体が、ストリップを作動させてグルコースの示度を提供してもよい。このような方法では、例えば、1分未満の間、0.5 atmの真空の条件下で十分な流体を吸い上げてもよい。

【0101】

血液中のグルコース濃度を決定するインジケータに加えて、本発明の装置および方法を使用して、流体（例えば、血液）中の様々な物質（溶解酸素、二酸化炭素、乳酸、違法薬物など）の存在、欠如、又は量を決定できるものなどの、他のインジケータのための流体を抽出してもよい。

【0102】

更に、角質層の効果的な貫通の証明により、薬剤の局部的な無痛投与に対する有用な通路が提供され得る。典型的には、本発明のマイクロニードルアレイによる角質層の貫通の後、適用される薬剤を皮膚を通して更に効果的に到達してもよい。他の変形では、マイクロニードルアレイ貫通を電気装置、又は超音波装置と組み合わせて、更に大型の薬物を皮膚を通して、より迅速に到達してもよく、これは、損傷を受けていない組織を通して可能である。

【0103】

薬剤、又は他の物質の到達（又は、流体の取出し）に使用される場合、マイクロニードルアレイ中に形成される管路構造と流体連通する1つ以上のリザーバを備えることが望ましい場合がある。このようなリザーバの例は、例えば、米国特許第3,964,482号（ガーステル（G e r s t e l ）ら）に記載されている。リザーバは、マイクロニードルアレイの前側（即ち、マイクロニードルが突出する側）の管路構造と流体連通していてもよく、又は、それらは、その後ろ側（即ち、前側と反対側）から経路（v i a s ）又は他の流路を通して管路構造と流体連通していてもよい。

【0104】

本発明の様々な変更および変形が当業者には明らかであるが、これらは本発明の範囲から逸脱しておらず、本発明は、本明細書に記載の例示的な実施形態に不当に限定されないと理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0105】

10

20

30

40

50

【図1】本発明による1つのマイクロニードルアレイの斜視図である。

【図2】本発明によるマイクロニードルアレイの2つのマイクロニードルの部分断面図である。

【図2A】本発明による異なった形状のベースを有するマイクロニードルの断面図である。

【図2B】本発明による異なった形状のベースを有するマイクロニードルの断面図である。

【図2C】本発明による異なった形状のベースを有するマイクロニードルの断面図である。

【図2D】代替のマイクロニードルの断面図である。

【図2E】代替のマイクロニードルの断面図である。

【図3】図2の線3-3に沿った図2の1つのマイクロニードルの拡大断面図である。

【図4】マイクロニードルの先端に達せずに終端をなすチャネルを備える、マイクロニードルの断面図である。

【図5】本発明によるマイクロニードルアレイを製造する1つのプロセスの図である。

【図6】本発明によるマイクロニードルアレイを製造するのに有用な1つのマスクの図である。

【図7】本発明による方式におけるマイクロニードルアレイの使用法を表す図である。

【図8】図7に表されるマイクロニードルアレイと皮膚との接触を表す図である。

【図9】本発明の方法に従ってマイクロニードルアレイを到達する1つの装置の概略図である。

【図10】本発明の方法に関連する真空の適用を表す図である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020359 A2(51) International Patent Classification²: A61M 37/00

55133-3427 (US). THOMAS, Cristina, U.; Post Office

(21) International Application Number: PCT/US02/22361

Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). FERBER,

(22) International Filing Date: 15 July 2002 (15.07.2002)

Richard, H.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN

(25) Filing Language: English

55133-3427 (US).

(26) Publication Language: English

(74) Agents: GRAM, Christopher D., et al.; Office of Intellectual

(30) Priority Data: 09/947,195 5 September 2001 (05.09.2001) US

Property Counsel, Post Office Box 33427, Saint Paul,

(71) Applicant: 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY [US/US]; 3M Center, Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).

55133-3427 (US).

(72) Inventors: DELMORE, Michael, D.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). FLEMING, Patrick, R.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). HUNTLEY, Douglas, A.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US). KEISTER, Jameson, C.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (utility

(84) Designated States (regional): ARIPPO patent (GIL, GM,

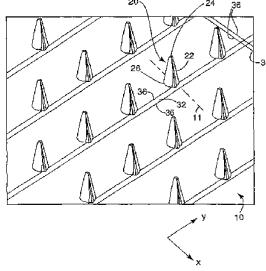
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM),

European patent (AL, BI, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, GE,

[Continued on next page]

(54) Title: MICRONEEDLE ARRAYS AND METHODS OF MANUFACTURING THE SAME



(57) **Abstract:** Microneedle arrays, methods of manufacturing microneedles and methods of using microneedle arrays. The microneedles in the microneedle arrays may be in the form of tapered structures that include at least one channel formed in the outside surface of each microneedle. The microneedles may have bases that are elongated in one direction. The channels in the microneedles with elongated bases may extend from one of the ends of the elongated bases towards the tips of the microneedles. The channels formed along the sides of the microneedles may optionally be terminated short of the tips of the microneedles. The microneedle arrays may also include conduit structures formed on the surface of the substrate on which the microneedle array is located. The channels in the microneedles may be in fluid communication with the conduit structures. One manner of using microneedle arrays of the present invention is in methods involving the penetration of skin to deliver medicaments or other substances and/or extract blood or tissue.

WO 03/020359 A2

WO 03/020359 A2



ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, IU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LK, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

Published:

without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

**MICRONEEDLE ARRAYS AND METHODS OF
MANUFACTURING THE SAME**

The present invention relates to the field of microneedle arrays.

5

BACKGROUND

Arrays of relatively small structures, sometimes referred to as microneedles or micro-pins, have been disclosed for use in connection with the delivery and/or removal of therapeutic agents and other substances through the skin and other surfaces.

10 The vast majority of known microneedle arrays include structures having a capillary or passageway formed through the needle. Because the needles are themselves small, the passageways formed in the needles must be limited in size. As a result, the passageways can be difficult to manufacture because of their small size and the need for accurate location of the passageways within the needles.

15 Another potential problem of passageways small enough to fit within the microneedles is that the passageways may become easily obstructed or clogged during use.

As a result, a need exists for microneedle arrays that include fluid passageways that are easier to manufacture and that are resistant to obstruction or clogging during use.

20 Among the uses for microneedle arrays, penetration of skin is one commonly-discussed application. Skin is a three-layer protective barrier between the body and the outside world. At approximately 200 um thick, the epidermis is the thinnest, outermost layer of the skin and it contains many of the components that give skin its barrier-like characteristics. The outermost layer of the epidermis, the stratum corneum, is a thin layer (10-50 um) of flattened, dead cells, water, and lipids that helps the body retain water and 25 prohibits the entrance of microorganisms and toxic chemicals. The stratum corneum, sometimes called the "horny layer" is both tough and flexible, with a significant degree of elasticity. These characteristics make the stratum corneum an effective barrier, resistant to penetration. There is significant variability in the thickness and elasticity of the stratum corneum associated with age and location on the body. For example, the stratum corneum 30 of the feet is over ten times thicker than that found on the forearm of a typical human.

Beneath the epidermis is the dermis which houses blood vessels and nerve endings, hair shafts and sweat glands. Thousands of small capillaries (loop capillaries) feed the

WO 03/020359

PCT/US02/22361

upper levels of the dermis, beneath the epidermis. These capillaries extend just above most of the nerve endings that also reside in the dermis. The deepest layer of skin, the hypodermis, insulates the body from extreme temperatures and provides a mechanical cushion from outside assaults. The hypodermis contains larger blood vessels and arteries and more nerves.

5 Delivery of substances into the skin or removal of fluids through the skin may be facilitated by the use of microneedle arrays. One problem associated with penetration of skin by microneedle arrays is, however, the viscoelastic properties of skin. When subjected to static or slow-moving loads, skin elongates before rupture.

10 As a result, many situations requiring the extraction of fluids, e.g., blood-glucose monitoring, required the use of sharp instruments such as lancets that pierce the skin. Such devices are, however, relatively painful to use and may pose a risk of inadvertent piercing of skin. Further, the pierced site may experience unnecessary bleeding .

15 **SUMMARY OF THE INVENTION**

The present invention provides microneedle arrays, methods of manufacturing molds for microneedle arrays, and methods of manufacturing microneedles from the molds. The microneedles in the microneedle arrays are tapered structures that include at 20 least one channel formed in the outside surface of each microneedle. The channels may assist in the delivery or removal of fluids using the microneedle arrays.

In some embodiments, the microneedles include bases that are elongated in one direction. Such a configuration may provide microneedles with improved rigidity and structural integrity as compared to microneedles that do not include elongated bases. Further, the channels in microneedles with elongated bases may extend from one of the 25 ends of the elongated bases towards the tips of the microneedles. That configuration may also provide channeled microneedles with improved rigidity and structural integrity as compared to channeled microneedles that do not include elongated bases.

In other embodiments, the channels formed along the sides of the microneedles may optionally be terminated short of the tips of the microneedles to improve the structural 30 integrity of the tips and potentially improve their piercing ability.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

The microneedle arrays of the present invention may also include conduit structures formed on the surface of the substrate on which the microneedle array is located. The channels in the microneedles may preferably be in fluid communication with the conduit structures to potentially assist with the delivery or removal of fluids through the channels. The conduits may be formed as depressions or grooves in the substrate surface or they may be formed by barriers, similar to dikes, that protrude above the substrate surface.

5 The microneedle arrays of the invention may be used in a variety of different manners. One manner of using microneedle arrays of the present invention is in methods involving the penetration of skin to deliver medicaments or other substances and/or extract 10 blood or tissue. As discussed above, it may be desired that the height of the microneedles in the microneedle arrays be sufficient to penetrate the stratum corneum.

10 In addition to having a sufficient length, it may be preferred to provide the microneedle arrays in combination with devices that are capable of delivering the 15 microneedle arrays to the skin in a manner that results in effective piercing of the stratum corneum. To do so, it may be preferred to apply a brief impact force to the microneedle array such that the microneedles on the array are rapidly driven into the stratum corneum.

15 It should be understood that impact delivery of microneedle arrays as discussed herein may not necessarily be limited to microneedle arrays that include microneedles with 20 channels as described in connection with FIGS. 1-4. The impact delivery devices and methods described herein may be used with many different microneedle arrays.

20 In one aspect, the present invention provides a microneedle device that includes a plurality of microneedles projecting from a substrate surface, wherein each of the microneedles has a tapered shape with an outer surface, a base proximate the substrate 25 surface, and a tip distal from the base, and further wherein the base is elongated along an elongation axis on the substrate surface such that the base has opposing ends along the elongation axis. Each microneedle also includes a channel formed in the outer surface of each microneedle of the plurality of microneedles, each channel extending from the base towards the tip of the microneedle.

25 In another aspect, the present invention provides a microneedle device that includes 30 a plurality of microneedles projecting from a substrate surface, wherein each of the

WO 03/020359

PCT/US02/22361

microneedles has a tapered shape with an outer surface, a base proximate the substrate surface and a tip distal from the base. Each of the microneedles also includes a channel formed in the outer surface of each microneedle of the plurality of microneedles, each channel extending from the base of the microneedle towards the tip of the microneedle, 5 wherein the channel terminates short of the tip of the microneedle.

In another aspect, the present invention provides a method of delivering a microneedle array to a skin impact site by positioning a microneedle array proximate a delivery site, the microneedle array including a plurality of microneedles protruding from a surface; and applying an impact force to the microneedle array over a period of less than 10 about 1 second, wherein the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site.

In another aspect, the present invention provides a microneedle array delivery device that includes a microneedle array having a plurality of microneedles protruding from a surface; a driver operably connected to the microneedle array, wherein the driver 15 has stored energy; wherein release of the stored energy results in application of an impact force to the microneedle array over a period of less than about 1 second.

These and other features and advantages of the invention may be described below in connection with various illustrative embodiments of the invention.

20 BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIG. 1 is a perspective view of one microneedle array according to the present invention.

FIG. 2 is a partial cross-sectional view of two microneedles in a microneedle array according to the present invention.

25 FIGS. 2A-2C are cross-sectional views of microneedles with differently shaped bases according to the present invention.

FIGS. 2D and 2E are cross-sectional views of alternative microneedles.

FIG. 3 is an enlarged cross-sectional view of one microneedle of FIG. 2 taken along line 3-3 in FIG. 2.

30 FIG. 4 is a cross-sectional view of a microneedle including a channel that terminates short of the tip of the microneedle.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

FIG. 5 is a diagram of one process for manufacturing microneedle arrays according to the present invention.

FIG. 6 illustrates one mask useful in manufacturing a microneedle array according to the present invention.

5 FIG. 7 depicts use of a microneedle array in a manner according to the present invention.

FIG. 8 depicts contact between the microneedle array and skin as depicted in FIG. 7.

10 FIG. 9 is a schematic diagram of one device for delivering microneedle arrays in accordance with methods of the present invention.

FIG. 10 depicts application of vacuum in connection with methods of the present invention.

15 DETAILED DESCRIPTION OF THE ILLUSTRATIVE EMBODIMENTS OF THE
INVENTION

The present invention provides a microneedle array that may be useful for a variety of purposes. For example, the microneedles may be used to deliver or remove fluids from the point at which they are inserted. To accomplish that goal, the microneedles include a channel formed in the outer surface of a tapered structure. The channel extends from a 20 base or near a base of the microneedle towards the tip of the microneedle. The channel is typically formed as a void running along the side of the microneedle. In some embodiments, the channel may extend to the tip of the microneedle and, in other embodiments, the channel may terminate before reaching the tip.

25 The channels formed in microneedles of the present invention can be distinguished from bores or vias formed in known microneedles because they are open along substantially their entire length, e.g., from the base of the microneedle to the terminus of the channel. In contrast, bores or vias formed in known microneedles typically are closed fluid pathways that have an opening at the tip of the needle structure.

30 In some embodiments, the bases of the microneedles may be elongated to improve the rigidity and structural integrity of the microneedles. In the microneedles with bases

WO 03/020359

PCT/US02/22361

that are elongated along an elongation axis, it may be preferred that the channels extend from one of the opposing ends located along the elongation axis.

5 Additional features that may be included in the microneedle arrays of the present invention are conduit structures in fluid communication with the channels formed in the microneedles. The conduit structure may be used to deliver fluids to the channels in the microneedles or they may be used to remove fluids from the channels of the microneedles. In some situations, the conduits and channels may both deliver and remove fluids from microneedle insertion sites.

10 The microneedle arrays of the present invention may be used for a variety of purposes. For example, the microneedles may be used to deliver drugs or other pharmacological agents through the skin in a variation on transdermal delivery. Where the microneedles are to be used for transdermal drug delivery, the height of the microneedles is preferably sufficient to pass through the stratum corneum and into the epidermis. It is also, however, preferable that the height of the microneedles is not sufficiently large to 15 reach the dermis, thereby avoiding contact with nerves and the corresponding potential for causing pain.

20 In addition to transdermal drug delivery, the microneedle arrays of the present invention may also find use as a mechanical attachment mechanism useful for attaching the microneedles arrays to a variety of surfaces. For example, the microneedle arrays may be used to affix a tape or other medical device to, e.g., the skin of a patient.

25 As used in connection with the present invention, the term "microneedle" (and variations thereof) refers to structures having a height above the surface from which they protrude of about 500 micrometers or less. In some instances, microneedles of the present invention may have a height of about 250 micrometers or less.

Referring now to FIG. 1, a portion of one array of microneedles 20 is illustrated as arranged in rows extending in the y direction on the surface 12 of a substrate 10. The microneedles 20 may preferably be arranged in successive rows that are, in the depicted embodiment, uniformly spaced apart in the x direction. The microneedles 20 each include a channel 22 formed in the outer surface of the tapered microneedle.

30 Each of the channels 22 may be in fluid communication with an optional conduit structure formed on the substrate surface 12 along each row of microneedles 20. The

WO 03/020359

PCT/US02/22361

conduit structures include branch arteries 32 in direct communication with the channels 22, and the branch arteries 32 are in fluid communication with each other through at least one main artery 34 of the conduit structures as depicted in FIG. 1.

5 The conduit structure may be formed in any suitable manner that defines fluid pathways on the substrate surface 12. The conduit structure may, for example, be formed using barriers 36 that project from the substrate surface 12. One alternative for forming conduit structure is to form depressions or grooves into the substrate surface 12. In some instances, the conduit structure may be formed by any suitable combination of protruding barriers and depressions. In other instances, the conduit structure may, in fact, include no 10 structure, but rather be provided in the form of a pattern of low surface energy on the substrate surface 12. The low surface energy may be provided by, e.g., coatings, surface treatments, etc.

15 Referring to FIGS. 1, 2 and 3, each of the microneedles 20 includes a base 26 on the substrate surface 12, with the microneedle terminating above the substrate surface in a tip 24. The base 26 may be formed in any suitable shape, although in some embodiments the base 26 may have a shape that is elongated along an elongation axis 11 on the substrate surface 12 as seen, e.g., in FIG. 2. The elongated base 26 includes two opposing ends 20 located opposite from each other along the elongation axis 11. By providing microneedles 20 with an elongated base 26, the microneedles 20 may exhibit improved rigidity and/or structural integrity during use, particularly when subjected to forces aligned along the elongation axis 11.

25 In the depicted embodiment, the channel 22 is located in one of the opposing ends of the microneedle 20, where the opposing ends are located on opposing sides of the base 26 along the elongation axis 11. Such a construction may enhance the ability of the microneedle 20 to withstand shearing forces along the substrate surface 12 in the elongated direction of the base 26.

30 Although the elongated microneedle base 26 illustrated in FIG. 3 is oval in shape, it will be understood that the shape of the microneedles 20 and their associated bases 26 may vary with some bases, e.g., being elongated along one or more directions and others being symmetrical in all directions.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

For example, FIG. 2A depicts an alternative microneedle 120 with a egg-shaped base 126 defining an axis of elongation 111 that is aligned between opposing ends of the elongated base 126. A channel 122 extends from the base 126 towards the tip 124 of the microneedle 120. It should be understood that the tip 124 is only an illustration of the 5 location of the tip projected onto the base of the microneedle 120.

FIG. 2B depicts another microneedle 220 having a tip 224 (again, a projection of the tip) and an oval-shaped base 226 in which the channel 222 is located at an intermediate location between the opposing ends of the base 226 (as defined by the elongation axis 211). This embodiment depicts a microneedle in which the channel 222 is not located in 10 one of the opposing ends of the microneedle 220, rather, the channel 222 is located intermediate, i.e., between the opposing ends of the base 226.

FIG. 2C depicts another microneedle 320 according to the present invention in which the microneedle 320 has a tip 324 (again, a projection of the tip) and a circular base 326 with two channels 322a and 322b formed in the microneedle 320. Microneedles of 15 the present invention may include only one channel (as depicted in, e.g., FIGS. 1, 2, 2A, and 3B) or they may include more than one channel as depicted in FIG. 2C.

The general shape of the microneedles of the present invention is tapered. For example, the microneedles 20 have a larger base 26 at the substrate surface 12 and extend away from the substrate surface 12, tapering at a tip 24. It may be preferred, e.g., that the 20 shape of the microneedles be generally conical.

Although the microneedles depicted in FIG. 2 have a uniform slope or wall angle (with respect to, e.g., a z axis normal to the substrate surface 12), microneedles of the present invention may have different wall angles. For example, FIG. 2D is a cross-sectional view of one microneedle 420 including a lower section 425 having steeper wall 25 angles with respect to the substrate surface 412, and an upper section 426 having shallower wall angles proximate the tip 424 of the microneedle 420.

Another variation, depicted in FIG. 2E, is that the surface of the microneedles of the present invention need not necessarily be smooth. The sidewalls 527 of the microneedles 520 may, instead, be stepped as seen in FIG. 2E as the sidewalls move from 30 the substrate surface 512 to the tip 524 of the microneedle 520.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

One manner in which the microneedles of the present invention may be characterized is by height. The height of the microneedles 20 may be measured from the substrate surface 12 or from the top surface of the barriers 32 forming conduits 30. It may be preferred, for example, that the base-to-tip height of the microneedles 20 be about 500 micrometers or less as measured from the substrate surface 12. Alternatively, it may be preferred that the height of the microneedles 20 be about 250 micrometers or less as measured from the base 26 into the tip 24.

Other potentially preferred dimensions for the microneedles 20 may be discussed with reference to FIG. 3. It may be preferred that the largest dimension of the base 26 of microneedles 20 with an elongated oval base be approximately 100 micrometers or less, while the shorter dimension of the base 26 of microneedle 20 be about 65 micrometers or less. These dimensions apply to microneedles with a base to tip height of approximately 220 micrometers.

Some exemplary dimensions for the channel 22 of microneedles 20 may also be described with reference to FIGS. 2 and 3. These dimensions are provided as examples only, and are not intended to limit the scope of the invention unless explicitly recited in the claims. The width of the channel 22 (as measured along the shorter dimension of the base 26) may, for example, be about 3 to about 40 micrometers.

Further, although the channels associated with microneedles of the present invention are depicted as having relatively smooth surfaces (see, e.g., FIGS. 2, 3, 2A-2C), the channels may preferably have a surface that is not smooth, e.g., the surfaces of the channels may be roughened, structured, etc. to enhance fluid flow.

Another manner in which microneedles having an elongated base may be characterized is in the relationship between the dimensions of the base and the channel. Referring to FIG. 3, it may be preferred that the channel 22 have a channel depth measured along the elongation axis 11 at the base of the microneedle 20 that is less than half of the dimension of the base 26 of the microneedle 20 as measured along the elongation axis 11.

The length of the channel 22 along microneedles 20 may also vary. It may, for example, be preferred that the height of the channel 22, i.e., its length from the base 26 to the point at which the channel 22 terminates, may preferably be less than the base to tip height of the microneedle 20. By terminating the channel 22 short of the microneedle tip

WO 03/020359

PCT/US02/22361

24, the integrity of the tip 24 may be better maintained. In addition, the tip 24 of the microneedle 20 may be sharper, thereby potentially improving the ability of the microneedle 20 to pierce a surface or material against which it is pressed.

5 The microneedles 20 are each depicted with one channel 22 formed along a side thereof. It should, however, be understood that microneedles of the present invention may be formed with more than one channel as discussed above. It will, also be understood that in such circumstances, the size of the channels may be reduced relative to the overall size of the microneedles to improve the structural characteristics of the microneedle.

10 In addition to (or in place of) elongating the base of the microneedles to improve their structural characteristics, that channel or channels provided in the microneedles may be terminated short of the tip of the microneedle. Doing so may improve the structural characteristics of the microneedles and/or may also improve the sharpness or penetration characteristics of the microneedles. Referring to FIG. 4, one example of a microneedle 620 is depicted in cross-section. The microneedle 620 includes a channel 622 that 15 terminates short of the tip 624 of the microneedle 620. Although only one channel is depicted in the microneedle 620 of FIG. 4, it will be understood that more than one channel could be provided.

20 Returning to FIG. 2, two of the barriers 36 used to form conduit structure as seen in FIG. 1 are depicted in cross-section. The barriers 36 are provided in the form of projections from the substrate surface 12 similar to the microneedles 20. The barriers 36 25 that form the opposite sides of the branch arteries 32 of the conduit structure are not depicted in FIG. 2 because they are either outside the depicted view (on the left side) or hidden behind the left-most microneedle.

25 As with the microneedles 20, the dimensions associated with the barriers and conduit structure formed by the barriers 36 may vary depending on the applications for which the microneedle arrays are intended. For example, it may be preferred that the distance between barriers 36 forming one of the branch arteries 32 in direct fluid communication with the channels 22 in the microneedles be spaced apart from each other by a distance that is equivalent to or less than the smallest dimension of the channel 22 at 30 the base 26 of the microneedle 20 as seen in, e.g., FIG. 3. In channel 22 of FIG. 3, the smallest dimension of the channel 22 is transverse to the axis 11.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

By providing barriers 36 with that spacing, capillary action between the channels 22 and the branch arteries 32 may be enhanced. Such a relationship is depicted in, e.g. FIG. 3, where the distance between the barriers 36 along axis 11 that form the branch artery 32 is less than the depth of the channel 22 along the axis 11.

5 In another manner of characterizing the barriers 36, it may be preferred that the height of the barriers 36 above the substrate surface 12 be selected such that the barriers 36 do not interfere with penetration of a surface by the microneedles 20. In other words, the barrier height should not prevent the microneedles from reaching a desired depth.

10 A potential advantage of the barriers 36 forming the conduit structures is that the barriers 36 may provide a sealing function when the array is in position against, e.g., the skin of a patient. By sealing the fluid paths into and/or out of the channels in the microneedles 20, additional control over fluid flow within the array may be achieved.

15 The microneedles 20 and conduit structure may preferably be manufactured integrally with the substrate 10. In other words, the microneedles 20, conduit structure 30, and substrate 10 are preferably formed as a one piece, completely integral unit. Alternatively, the microneedles and/or conduit structures may be provided separately from the substrate 10.

20 The microneedle arrays may be manufactured from a variety of materials. Material selection may be based on a variety of factors including the ability of the material to accurately reproduce the desired pattern; the strength and toughness of the material when formed into the microneedles; the compatibility of the material with, for example, human or animal skin; the compatibility of the materials with any fluids to be delivered or removed by the channels formed in the microneedles, etc. For example, it may be preferred that the microneedle arrays of the present invention be manufactured of one or 25 more metals.

25 Regardless of the materials used for the microneedle arrays of the present invention, it may be preferred that the surfaces of the microneedle array that are likely to come into contact with fluids during use have certain wettability characteristics. It may be preferred that these surfaces are hydrophilic, e.g., exhibit a static contact angle for water of less than 90 degrees (possibly less than about 40 degrees), so that the fluid can be 30 spontaneously wicked via capillary pressure. The hydrophilic nature of the surfaces may

WO 03/020359

PCT/US02/22361

be provided by selection of materials used to manufacture the entire microneedle array, surface treatments of the entire array or only those portions likely to come into contact with fluids, coatings on the entire array or only those portions likely to come into contact with fluids, etc.

5 Microneedles in the microneedle arrays of the present invention can be solid or porous. As used herein, the term "porous" (and variations thereof) means having that the microneedles include pores or voids through at least a portion of the structure, wherein those pores or voids are sufficiently large and interconnected to permit at least fluid passage.

10 One preferred process for forming microneedle arrays according to the present invention is illustrated in FIG. 5. Briefly, the method involves providing a substrate 40, forming a structured surface in the substrate 42, the structured surface including cavities having the shape of the desired microneedles and any other features (e.g., barriers for the conduits). A metallic microneedle array can then be electroformed on the structured surface 44, followed by separation of the structured surface from the metallic microneedle array 46.

15 FIG. 5 illustrates the formation of a structured surface in a substrate as the initial activity. Although the preferred method of manufacturing microneedle arrays according to the present invention involves laser ablation of a mold substrate (using, e.g., an excimer laser) to provide cavities in the shape of the desired microneedles, it should be understood that any suitable method of forming cavities in the desired shape may be substituted for the method described herein. For example, the cavities may be formed by conventional photolithography, chemical etching, ion beam etching etc. The preferred laser ablation lithography techniques constitute only one method of forming the desired microneedles arrays.

20 The process of forming the structured surface begins with a substrate having sufficient thickness to allow the formation of a structured surface having needle cavities of the desired depth. The depth of the needle cavities controls the height of the microneedles. As a result, the substrate used to form the structured surface must have a thickness that is at least equal to or greater than the desired height of the microneedles. Preferably, the

WO 03/020359

PCT/US02/22361

substrate used to form the structured surface has a thickness that is greater than the desired height of the microneedles.

Examples of suitable materials for mold substrates used in connection with the present invention include, but are not limited to, polyimide, polyester, polyurethane epoxy, polystyrene, polymethylmethacrylate, and polycarbonate. Regardless of the exact material or materials, it may be preferred that the mold substrate be free of any inorganic fillers, e.g., silica, iron fibers, calcium carbonate, etc. One preferred mold substrate material is a polyimide, e.g., KAPTON H or KAPTON E from DuPont (Wilmington, Delaware), because of its ablation properties when exposed to energy from excimer lasers.

10 In the case of films that are not thick enough to serve as a mold substrate, two or more of the films may be laminated together to provide a mold substrate of suitable thickness. If a bonding agent (e.g., an adhesive) is used to laminate two films together, it may be preferred that the bonding agent possess optical and/or ablation properties similar to the films. Those material properties may include, for example, energy absorption coefficient at a selected wavelength, a uniform index of refraction; a low level of crystallinity; etc. In addition, it may be preferred that the bonding agent be free of inorganic components, e.g., silica, iron fibers, calcium carbonate, etc.

15 The laminated substrate preferably contains no voids between films and possesses good interlayer adhesion. As a result, it may be preferred to laminate the films at elevated temperatures, under some pressure, and/or in a vacuum. Further, it may be desirable to treat the surface of one or more of the films to promote adhesion and to limit void formation. One example of a potentially desirable treatment is plasma etching, although many other surface treatments may be used in place of, or in addition to, plasma etching.

20 One potentially preferred method of preparing a laminated polyimide substrate includes laminating two polyimide films using an epoxy (e.g., PR-500 available from Minnesota Mining and Manufacturing Company, St. Paul, MN). Prior to application of the epoxy, the surfaces of the films are plasma etched. The epoxy may preferably be coated in a solvent solution to, e.g., enhance uniformity of the epoxy layer after evaporation of the solvent. Following drying of the epoxy/solvent solution, the films are 25 laminated together under heat and pressure, preferably in a sub-atmospheric pressure environment. The temperature at which the lamination is carried out is preferably high

WO 03/020359

PCT/US02/22361

enough to melt the epoxy (i.e., at or above the T_m of the epoxy), thereby enhancing bubble removal and uniform thickness of the epoxy layer.

After a substrate of sufficient thickness has been obtained (through lamination or otherwise), it may be desirable to laminate the substrate to a base layer to support the substrate during laser ablation or other techniques used to form the structured surface. The base layer preferably maintains the substrate in a substantially planar configuration during processing to hold the substrate within, e.g., the object plane of the laser ablation system during ablation. The base layer may, for example, be glass or any other suitable material. It may further be preferred that the surface of the base layer to which the substrate is laminated have a flatness on the order of 10 micrometers. The substrate may be laminated to the base layer using any suitable technique including, but not limited to, adhesives, curable resins, etc.

After the substrate is attached to the base layer, it is processed to form a structured surface including needle cavities in the shape of the desired microneedles. As discussed above, one preferred process of forming the cavities is laser ablation using a mask. A method of using such mask in connection with laser energy will be described below, although it should be understood that, unless otherwise indicated, preparation of the structured surface is not to be limited to the use of laser energy.

One example of a mask pattern useful for forming a structured surface for the eventual production of an array of microneedles with channels and conduits in fluid communication with the channels is depicted in FIG. 6. The mask pattern includes one row of needle apertures 350 aligned in the x direction as seen in FIG. 6. The row of needle apertures 350 is interconnected by one set of barrier apertures 354 corresponding to the barriers in the conduit structures. The barrier apertures 354 extend in both the x and y directions, i.e., along the row of needle apertures 350 and in the y direction at the ends of the barrier apertures. The portions of the barrier apertures 354 that extend in the y direction are used to form the barriers of the main arteries (see, e.g., FIG. 1).

In addition, each of the needle apertures 350 includes a channel feature 352 corresponding to the desired location of the channel on the microneedle corresponding to the needle aperture.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

The mask itself may, e.g., be manufactured using standard semiconductor lithography mask techniques. The patterned portions of the mask are opaque to the laser energy used to pattern the substrate, e.g., ultraviolet light in the case of excimer laser energy. The mask may include a support substrate that is transparent to the laser energy.

- 5 For example, the patterned portions may be formed of aluminum while the support substrate is fused silica. One alternative for the aluminum may be a dielectric stack that is opaque for light of the desired wavelengths.

The needle apertures 350 in the mask are preferably arranged in successive rows that are uniformly spaced apart (along the x axis). It is further preferred that the spacing 10 between the needle apertures along the rows are also uniform (along the y axis). With uniform spacing between the needle apertures and associated conduit apertures, laser ablation processes similar in many respects to those described in International Publication No. WO 96/33839 (Fleming et al.) and its U.S. priority applications, can be used to form cavities in the substrate.

- 15 One of the ways in which the preferred laser ablation process differs from that disclosed in WO 96/33839 is that a telecentric imaging system is used to deliver laser energy to the mask. The telecentric imaging system provides principal rays that are parallel to the optical axis. As a result, the image does not change size when out of focus. In addition, projected features at the center of the mask are the same size as those found at 20 the edges of the mask.

- 25 By providing both the needle apertures and the barrier apertures in the same mask, the present invention provides a number of advantages. Among those advantages is the ability to provide microneedles and the associated conduit structures in registration with each other because the features can be imaged at the same time. This can be particularly important in producing devices such as microneedle arrays in which the features are spaced apart in distances measured in micrometers.

- 30 Control over the depth of the different cavities formed in the substrate (corresponding to the different heights of the microneedles and barriers on the microneedle arrays) can be obtained by, e.g., selectively covering or masking the different features on the mask while ablating the underlying substrate through the apertures that are not covered

WO 03/020359

PCT/US02/22361

or masked. That process can be used, e.g., to obtain barrier cavities that are shallower than the microneedle cavities.

Use of the mask pattern depicted in FIG. 6, for example, may proceed with a first exposure of the substrate located beneath portion A of the mask pattern, i.e., the row of 5 needle apertures 350 interconnected by the barrier apertures 354. As a result, the substrate is exposed during the first exposure in a pattern corresponding to portion A of the mask pattern.

Movement of the mask pattern and the substrate being exposed relative to each other in the y direction can then be used to align the mask apertures 350 in the uppermost 10 row of portion B with the parts of the substrate exposed by the needle apertures 350 in portion A during the first exposure. A second exposure then results in another exposure through the needle apertures to ablate more of the substrate, thereby increasing the depth of the needle cavities in the substrate without also increasing the depth of the barrier cavities. Step-wise movement and exposure can then be repeated until the needle cavities 15 and the barrier cavities are formed to the desired depth in the substrate.

Control over the wall angles of the needle cavities may be achieved by any suitable technique or combination of techniques. Examples of suitable techniques may be described in, e.g., T. Hodapp et al., "Modeling Topology Formation During Laser Ablation," J. Appl. Physics, Vol. 84, No. 1, pp. 577-583 (July 1, 1998).

20 When processing a polyimide mold substrate through laser ablation, it may be preferred that the mold substrate be located in an oxygen atmosphere to improve subsequent plating of the cavities thus formed.

After completion of the structured surface, the substrate provides a negative of the 25 desired microneedle array structure, with needle cavities corresponding to the shape of the microneedles and conduit cavities corresponding to the desired shape of the conduit structures. As for the needle cavities, they are preferably generally tapered in shape, with a channel structure extending into the tapered shape of the needle cavity.

The resulting mold substrate is then preferably electroplated to form a metallic 30 positive of the microneedle array. Before electroplating, however, the substrate may preferably be cleaned to remove any debris that is, e.g., associated with the laser ablation processing used to form the negative image in the substrate. One suitable cleaning process

WO 03/020359

PCT/US02/22361

may include locating the substrate in an ultrasonic bath of detergent and water, followed by drying.

After cleaning the mold substrate, a seed layer of one or more conductive metals is preferably first deposited to provide a conductive surface, followed by heavier electroplating in, e.g., a nickel bath. The seed layer may be deposited by sputtering, chemical vapor deposition, a silver bath, or any other suitable method. To enhance proper filling of the cavities and fidelity of the resulting microneedles to the shape of the cavities, it may be preferred that the seeding be continued until a thicker seed layer is deposited. For example, it may be preferred that the seed layer be deposited with a thickness of about 0.5 micrometers or more, possibly even about 1 micrometer.

Following formation of the seed layer, the seeded mold substrate can then be electroformed with a thicker layer of, e.g., nickel, to form a metallic microneedle array. After filling the cavities in the mold substrate, the plating process is preferably continued until a backplate is formed on the mold substrate with a thickness sufficient to support the microneedle array. For example, a backplate with a thickness of about 0.5 millimeters to about 3 millimeters or more may be formed. If desired, the surface of the backplate opposite the microneedle structures may be polished. That polishing may preferably be carried out while the substrate is still attached to a base layer as described above.

After the metallic microneedle array is formed, the mold substrate can be removed from the microneedle array by any suitable technique or combination of techniques. Some suitable techniques include, but are not limited to, chemical etching, shock freezing, laser ablation, etc. For example, a polyimide substrate may be removed from a microneedle array using an etchant, e.g., potassium hydroxide (KOH).

Because the needle cavities in the structured surface may have a relatively high aspect ratio, it may be desirable to use an electroplating process capable of accurately filling the high aspect ratio cavities. For example, it may be desirable to carry out the electroplating process in the presence of ultrasonic energy for at least a portion of the electroplating. Examples of some suitable systems for and processes of electroplating in the presence of ultrasonic energy may be described in e.g., U.S. Patent Application Serial No. 09/946,922, filed September 5, 2001, and titled ULTRASONICALLY-ENHANCED ELECTROPLATING SYSTEMS AND METHODS by H. Zhang, et al.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

The microneedle arrays of the invention may be used in a variety of different manners. One manner of using microneedle arrays of the present invention is in methods involving the penetration of skin to deliver medicaments or other substances and/or extract blood or tissue. As discussed above, it may be desired that the height of the microneedles in the microneedle arrays be sufficient to penetrate the stratum corneum.

Microneedle Array Delivery

In addition to having a sufficient length, it may be preferred to provide the microneedle arrays in combination with devices that are capable of delivering the microneedle arrays to a skin impact site in a manner that results in effective piercing of the stratum corneum by the microneedles on the array. Delivery of a microneedle array in accordance with the methods of the present invention will involve application of an impact force to the microneedle array over a short period of time (typically less than about 1 second) such that the microneedles of the array are driven through the stratum corneum at the skin impact site. Application of the impact force may rapidly accelerate the microneedle arrays of the present invention such that impact delivery of the microneedle array with the skin is achieved.

It should be understood that impact delivery of microneedle arrays as discussed herein may not necessarily be limited to microneedle arrays that include microneedles with channels as described above in connection with FIGS. 1-6. The impact delivery devices and methods described herein may be used with many different microneedle arrays.

Referring to FIG. 7, one method of forcing a microneedle array 60 including microneedles 62 is depicted, with the microneedle array 60 being forced against the skin 70 (with stratum corneum 72) by an impact force 64. FIG. 8 depicts the microneedle array 60 in contact with the skin 70, such that the microneedles 62 penetrate the stratum corneum 72.

The impact force magnitude and duration period are selected to provide effective penetration of the stratum corneum by the microneedles. It may be preferred that the period of time over which the impact force is applied be less than about 500 milliseconds, in some instances, the period may preferably be about 300 milliseconds or less.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

The impact force may be applied in a variety of manners. For example, the microneedle array 60 may be positioned a distance from the skin impact site, such that application of the impact force 64 results in acceleration of the microneedle array 60 towards the skin impact site until the microneedle array contacts the skin impact site. In 5 another example, the microneedle array may be positioned in contact with the skin impact site before the impact force is applied to the microneedle array, such that application of the force does not result in acceleration as would be achieved if the microneedle array is positioned away from the skin.

After application of the impact force and subsequent driving of the microneedles 10 through the stratum corneum, it may be desired to remove the microneedle array from contact with the skin impact site within about 1 second or less. In other instances, it may be desirable to retain the microneedle array in contact with the skin impact site for a longer period of time, e.g., about 2 seconds or more.

The maximum magnitude of the impact force may preferably be limited to, e.g., 15 control the pain associated with impact delivery of microneedles arrays in connection with the present invention. For example, it may be preferred to provide impact delivery of the microneedle arrays of the present invention with a maximum impact force about 40 N/cm² or less, more preferably about 20 N/cm².

At the other end of the force spectrum, the minimum impact force may vary 20 depending on a variety of factors such as the size of the microneedle array, the size and/or shape of the microneedles, etc.

A wide variety of devices may be used to provide the desired impact delivery of 25 microneedle arrays with the skin of a subject. One such device 68 is illustrated schematically in FIG. 9 as including a microneedle array 60 and a driver 66. The device 68 may be a single-use disposable design, it may be designed for using a single microneedle array 60, or it may be designed to use multiple different microneedles arrays 60.

The driver 66 may be provided by any mechanism capable of applying the desired 30 impact force needed to drive the microneedles into the stratum corneum as discussed above. The driver 66 may be in the form of any device capable of releasing stored energy in the form of the impact force over the durations discussed above, i.e., over a period of

WO 03/020359

PCT/US02/22361

less than about 1 second. For example, the driver 66 may include a mechanical spring (e.g., a coil spring, leaf spring, etc.), compressed resilient member (e.g., rubber, etc.), compressed fluids (e.g., air, liquids, etc.), piezoelectric structure, electromagnetic structure, hammer device, etc.

5 One example of a potentially suitable device 68 may include a lancet driver incorporating a mechanical spring which may be modified, if needed, to provide the desired force to the microneedle array. Typically, a lancet driver may also require some modifications to ensure that the microneedle array is forced against the skin in a manner such that substantially all of the microneedles contact the skin.

10 Following impact delivery of a microneedle array according to the present invention, it may be desirable to provide vacuum over the surface of the skin impacted by the microneedle array. Application of vacuum to the impact site can be used to extract blood or fluid from the skin penetrated by the microneedles.

15 Referring to FIG. 10, a vacuum cup 90 is depicted over the skin impact site as depicted in, e.g., FIG. 8. The vacuum cup 90 may preferably include a port 94 that allows for evacuation of the volume 92 defined by the vacuum cup 90. As used in connection with the present invention, "vacuum" is defined as a pressure below the ambient atmospheric pressure surrounding the vacuum cup. The vacuum may be provided by any suitable source, e.g., a pump, syringe, etc.

20 The microneedles driven into the stratum corneum at the skin delivery site may provide fluid pathways through the stratum corneum. A vacuum applied over the skin delivery site after the microneedles have been driven into the stratum corneum may enhance the passage of fluids through the stratum corneum within the skin delivery site.

25 The ability of the vacuum drawn within volume 92 to draw fluids through the skin in the skin impact site may be used for a variety of purposes. For example, an indicator 80 capable of detecting the presence or absence of substances or materials in fluids drawn out from the skin impact site may be located on the skin impact site. The indicator 80 may be placed in contact with the skin delivery site before drawing the vacuum over that site or after drawing the vacuum over the skin impact site.

30 For example, a blood glucose monitoring strip 80 may be placed over the skin impact site with the fluid drawn through the impact site activating the strip to provide a

WO 03/020359

PCT/US02/22361

glucose reading. In such a method, sufficient fluid may be drawn under, e.g., conditions of 0.5 atm of vacuum for less than 1 minute.

5 In addition to indicators for determining blood-glucose levels, the device and methods of the present invention may be used to extract fluid for other indicators such as those capable of determining the presence, absence or amounts of a variety of materials in fluids (e.g., blood) such as dissolved oxygen, carbon dioxide, lactic acid, illicit drugs, etc.

10 Additionally, the demonstration of effective penetration of the stratum corneum may provide a useful pathway for localized, painless administration of pharmaceuticals. Topically applied pharmaceuticals may be more effectively delivered through the skin after penetration of the stratum corneum by the microneedle arrays of the present invention. In other variations, the microneedle array penetration may be coupled with an electrical or ultrasonic device to deliver larger drugs through the skin more rapidly than is possible through uncompromised tissue.

15 Where used for the delivery of medicaments or other substances (or the removal of fluids), it may be desirable to include one or more reservoirs in fluid communication with the conduit structures formed in the microneedle arrays. Examples of such reservoirs may be described in, e.g., U. S. Patent No. 3,964,482 (Gerstel et al.). The reservoirs may be in fluid communication with the conduit structures on the front side of the microneedle arrays (i.e., the side from which the microneedles project) or they may be in fluid communication 20 with the conduit structure from the back side (i.e., the side opposite the front side) through vias or other fluid pathways.

25 Various modifications and alterations of this invention will become apparent to those skilled in the art without departing from the scope of this invention, and it should be understood that this invention is not to be unduly limited to the illustrative embodiments set forth herein.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

What is claimed is:

1. A microneedle array device comprising:
 - 5 a plurality of microneedles projecting from a substrate surface, wherein each of the microneedles comprises a tapered shape comprising an outer surface, a base proximate the substrate surface, and a tip distal from the base, and further wherein the base is elongated along an elongation axis on the substrate surface such that the base comprises opposing ends along the elongation axis; and
 - 10 a channel formed in the outer surface of each microneedle of the plurality of microneedles, each channel extending from the base towards the tip of the microneedle.
2. A device according to claim 1, wherein the channel extends from one of the opposing ends of the elongated base towards the tip of the microneedle.
- 15 3. A device according to claim 1, wherein the channel extends from an intermediate location between the opposing ends of the elongated base towards the tip of the microneedle.
4. A device according to claim 1, wherein the channel terminates short of the tip of the microneedle.
- 20 5. A device according to claim 1, wherein the channel in each of the microneedles extends to the tip of the microneedle.
- 25 6. A device according to claim 1, wherein the base comprises an oval.
7. A device according to claim 1, wherein the channel comprises a channel depth, and further wherein the channel depth at the base of the microneedle is less than half of the dimension of the base as measured between the opposing ends.

30

WO 03/020359

PCT/US02/22361

8. A device according to claim 1, wherein the elongation axes of the plurality of microneedles are aligned with each other on the substrate surface.

9. A device according to claim 1, further comprising a conduit structure formed on the substrate surface, the channel in each microneedle of the plurality of microneedles is in fluid communication with the conduit structure on the substrate surface.

10. A device according to claim 9, wherein the conduit structure comprises a series of barriers projecting from the substrate surface, with fluid pathways of the conduit structure being defined by the barriers.

11. A microneedle array device comprising:

a plurality of microneedles projecting from a substrate surface, wherein each of the microneedles comprises a tapered shape comprising an outer surface, a base proximate the substrate surface and a tip distal from the base; and

a channel formed in the outer surface of each microneedle of the plurality of microneedles, each channel extending from the base of the microneedle towards the tip of the microneedle, wherein the channel terminates short of the tip of the microneedle.

20 12. A device according to claim 11, wherein, for each microneedle of the plurality of microneedles, the base of the microneedle is elongated along an elongation axis on the substrate surface such that the base comprises opposing ends along the elongation axis, and wherein the channel extends from one of the opposing ends of the elongated base towards the tip of the microneedle.

25 13. A device according to claim 12, wherein the elongation axes of the plurality of microneedles are aligned with each other on the substrate surface.

14. A device according to claim 11, wherein, for each microneedle of the plurality of microneedles, the base of the microneedle is elongated along an elongation axis on the substrate surface such that the base comprises opposing ends along the elongation axis,

WO 03/020359

PCT/US02/22361

and wherein the channel extends from an intermediate location between the opposing ends of the elongated base towards the tip of the microneedle.

15. A device according to claim 14, wherein the elongation axes of the plurality of microneedles are aligned with each other on the substrate surface.

5 16. A device according to claim 11, wherein the base comprises an oval.

10 17. A device according to claim 11, wherein the channel comprises a channel depth, and further wherein the channel depth at the base of the microneedle is less than half of a maximum dimension of the base on the substrate surface.

15 18. A device according to claim 11, further comprising a conduit structure formed on the substrate surface, the channel in each microneedle of the plurality of microneedles is in fluid communication with the conduit structure on the substrate surface.

19. A device according to claim 18, wherein the conduit structure comprises a series of barriers projecting from the substrate surface, with fluid pathways of the conduit structure being defined by the barriers.

20 20. A method of delivering a microneedle array to a skin impact site, the method comprising:
positioning a microneedle array proximate a delivery site, the microneedle array comprising a plurality of microneedles protruding from a surface;
25 applying an impact force to the microneedle array over a period of less than about 1 second, wherein the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site.

21. A method according to claim 20, wherein the period is less than about 500
30 milliseconds.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

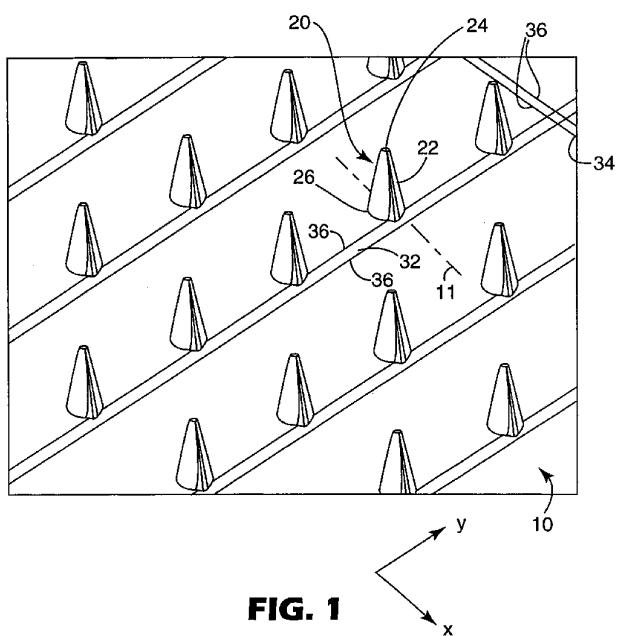
22. A method according to claim 20, wherein the period is less than about 300 milliseconds.
- 5 23. A method according to claim 20, wherein applying the impact force to the microneedles array comprises accelerating the microneedle array towards the skin impact site.
- 10 24. A method according to claim 20, wherein the microneedle array is in contact with the skin impact site before applying the impact force to the microneedle array.
- 15 25. A method according to claim 20, further comprising removing the microneedle array from contact with the skin impact site within about 1 second after the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site.
- 20 26. A method according to claim 20, further comprising retaining the microneedle array in contact with the skin impact site for about 2 seconds or more after the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site.
27. A method according to claim 20, wherein the impact force has a maximum of about 40 N/cm² or less.
28. A method according to claim 20, wherein the impact force has a maximum of about 20 N/cm² or less.
- 25 29. A method according to claim 20, further comprising drawing a vacuum at the skin impact site after the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site.
- 30 30. A method according to claim 20, further comprising locating an indicator in contact with the skin impact site after the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site.

WO 03/020359

PCT/US02/22361

31. A method according to claim 20, wherein the method further comprises:
 - locating an indicator in contact with the skin impact site after the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site; and
 - 5 drawing a vacuum at the skin impact site after the plurality of microneedles are driven through the stratum corneum at the skin impact site.
32. A microneedle array delivery device comprising:
 - a microneedle array comprising a plurality of microneedles protruding from a 10 surface;
 - a driver operably connected to the microneedle array, wherein the driver comprises stored energy;
 - 15 wherein release of the stored energy results in application of an impact force to the microneedle array over a period of less than about 1 second.
33. A device according to claim 32, wherein the driver comprises at least one mechanical spring.
34. A method according to claim 32, wherein the driver comprises at least one resilient 20 member.
35. A method according to claim 32, wherein the driver comprises a compressed fluid.

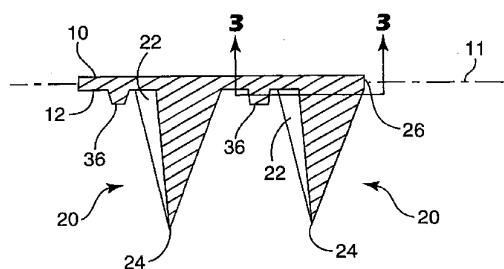
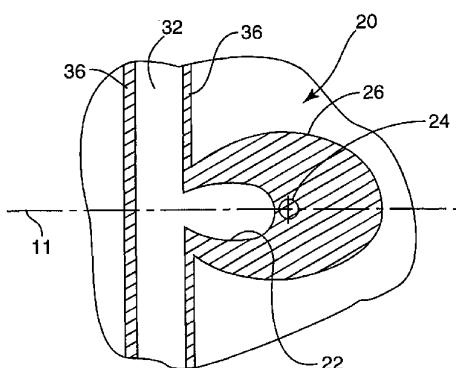
1/7

**FIG. 1**

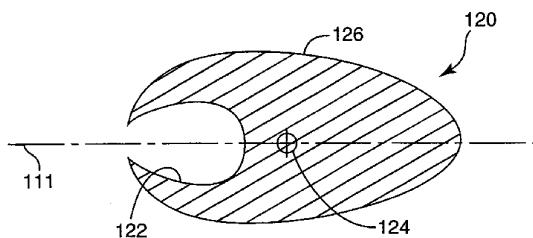
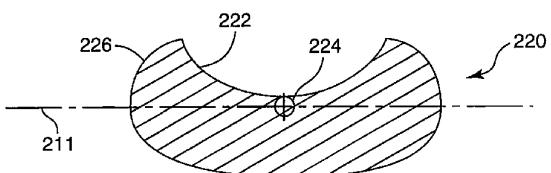
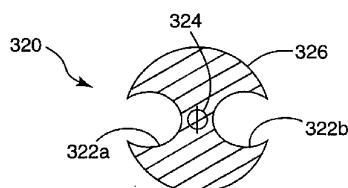
WO 03/020359

PCT/US02/22361

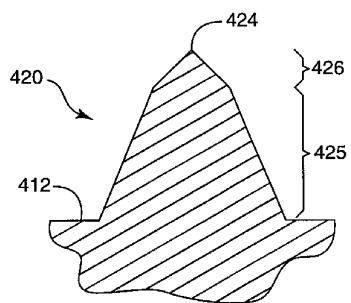
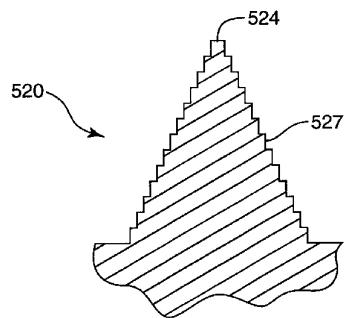
2/7

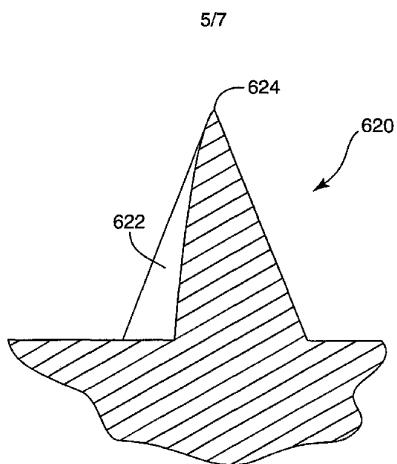
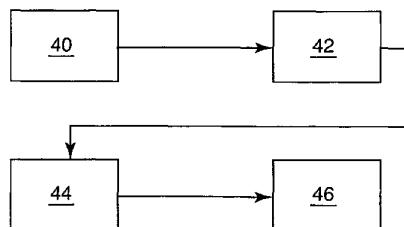
**FIG. 2****FIG. 3**

3/7

**FIG. 2A****FIG. 2B****FIG. 2C**

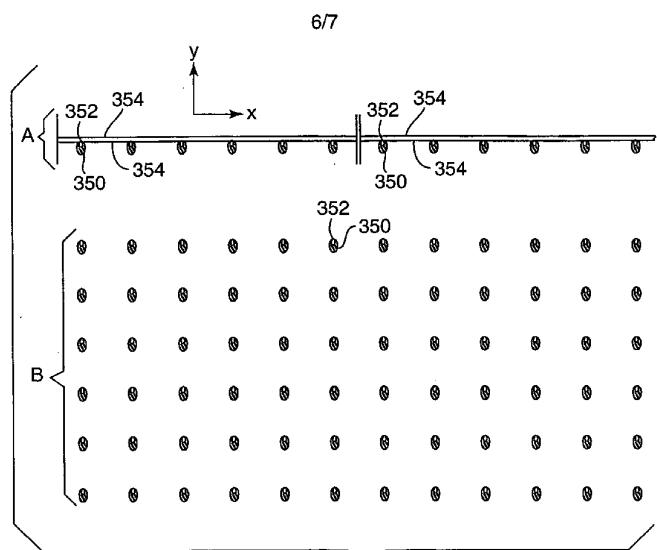
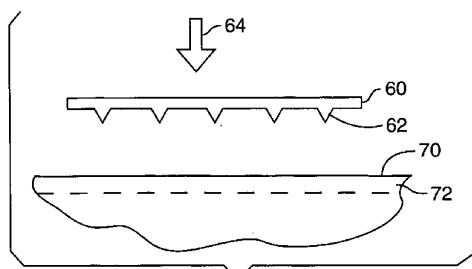
4/7

**FIG. 2D****FIG. 2E**

**FIG. 4****FIG. 5**

WO 03/020359

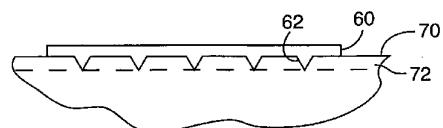
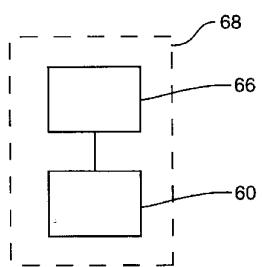
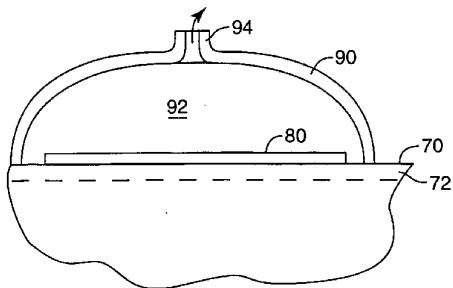
PCT/US02/22361

**FIG. 6****FIG. 7**

WO 03/020359

PCT/US02/22361

7/7

**FIG. 8****FIG. 9****FIG. 10**

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020359 A3

(51) International Patent Classification: A61M 37/00

Patrick, R.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); HUNTLEY, Douglas, A.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); KEISTER, Jannieson, c.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); THOMAS, Cristina, U.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); FERBER, Richard, H.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/22361

(22) International Filing Date: 15 July 2002 (15.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 09/947,195 5 September 2001 (05.09.2001) US

(71) Applicant: 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY (US/US); 3M Center, Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).

(72) Inventors: DELMORE, Michael, D.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); FLEMING,

Patrick, R.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); HUNTLEY, Douglas, A.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); KEISTER,

Jannieson, c.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); THOMAS, Cristina, U.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US); FERBER,

Richard, H.; Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).

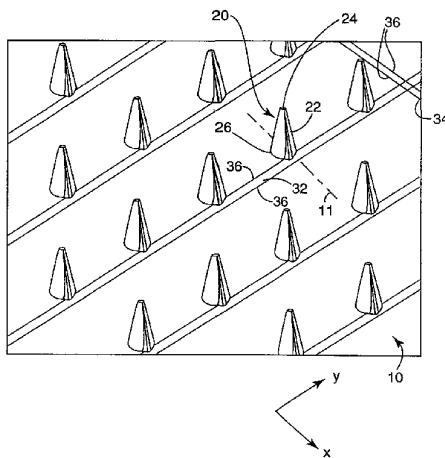
(74) Agents: GRAM, Christopher D., et al.; Office of Intellectual Property Counsel, Post Office Box 33427, Saint Paul, MN 55133-3427 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: MICRONEEDLE ARRAYS AND METHODS OF MANUFACTURING THE SAME



WO 03/020359 A3



(57) Abstract: The microneedles (20) in the microneedle arrays may be in the form of tapered structures that include at least one channel (22) formed in the outside surface of each microneedle. The microneedles may have bases that are elongated in one direction. The channels in microneedles with elongated bases may extend from one of the ends of the elongated bases towards the tips of the microneedles. The channels formed along the sides of the microneedles may optionally be terminated short of the tips of the microneedles. The microneedle arrays may also include conduit structures formed on the surface of the substrate on which the microneedle array is located. The channels in the microneedles may be in fluid communication with the conduit structures.

WO 03/020359 A3



LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) **Date of publication of the international search report:**

31 July 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/22361
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61M37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 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 practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 36037 A (VELCRO IND ;KINGSFORD HOWARD A (US)) 25 May 2001 (2001-05-25) page 3, line 2 -page 4, line 30; figures 1-4 ---	1-19
E	WO 02 072 189 A (PROCTER & GAMBLE) 19 September 2002 (2002-09-19) abstract page 26, paragraph 4 page 32, paragraph 4 page 41, paragraph 4 -page 42, paragraph 5; figures 17,18 ---	1,9-11, 18,19 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<p>^a Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or sale made prior to the international filing date</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the document but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention is not教示 (teach) an教导 (teach) novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken in combination with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*A* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 December 2002		11.06.2003
Name and mailing address of the ISA		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2940, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-6014		
Authorized officer		Jameson, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/22361
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 00 74763 A (GEORGIA TECH RES CORP) 14 December 2000 (2000-12-14) page 9, line 4 -page 13, line 5 page 17, line 25-30 page 28, line 20-32 page 69, line 9 -page 70, line 10 -----	1,11
A	WO 98 00193 A (EPPSTEIN JONATHAN A ;SPECTRX INC (US); ALTEA TECHNOLOGIES INC (US) 8 January 1998 (1998-01-08) page 11, line 18 -page 13, line 20; figures 1-5 -----	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
International application No. PCT/US 02/22361	
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 20-31 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery 2. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> 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. <input checked="" type="checkbox"/> 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.: 	
1-19	
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/22361
FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210		
1. Claims: 1-19		
Microneedle array with tapered microneedles with a channel formed on the outer surface.		
2. Claims: 32-35		
Microneedle needle delivery device comprising an microneedle array and a driver.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			International Application No
Information on patent family members			PCT/US 02/22361
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0136037 A	25-05-2001	AU 3081601 A CA 2390252 A CN 1390149 T EP 1235611 A JP 2003513765 T	30-05-2001 25-05-2001 08-01-2003 04-09-2002 15-04-2003
WO 02072189 A	19-09-2002	US 2002133129 A	19-09-2002
WO 0074763 A	14-12-2000	AU 5461300 A CA 2376128 A EP 1187653 A	28-12-2000 14-12-2000 20-03-2002
WO 9800193 A	08-01-1998	AU 3880697 A CA 2259437 A EP 6921840 A JP 2000513971 T US 6183434 B US 2002010412 A	21-01-1998 08-01-1998 16-06-1999 24-10-2000 06-02-2001 24-01-2002

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July '992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デルモア,マイケル ディー.

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セント ポール,ポスト オフィス ボック
ス 33427

(72)発明者 フレミング,パトリック アール.

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セント ポール,ポスト オフィス ボック
ス 33427

(72)発明者 ハントレー,ダグラス エー.

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セント ポール,ポスト オフィス ボック
ス 33427

(72)発明者 キースター,ジェミソン シー.

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セント ポール,ポスト オフィス ボック
ス 33427

(72)発明者 トーマス,クリスティーナ ユー.

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セント ポール,ポスト オフィス ボック
ス 33427

(72)発明者 ファーバー,リチャード エイチ.

アメリカ合衆国,ミネソタ 55133-3427,セント ポール,ポスト オフィス ボック
ス 33427

F ターム(参考) 4C167 AA71 BB02 BB03 BB04 BB11 BB17 BB31 BB37 BB38 BB40
CC01 EE20 HH08