

(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2021-529607

(P2021-529607A)

(43) 公表日 令和3年11月4日(2021.11.4)

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

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2020-573301 (P2020-573301)
 (86) (22) 出願日 令和1年6月28日 (2019.6.28)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年1月6日 (2021.1.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2019/055530
 (87) 国際公開番号 W02020/003247
 (87) 国際公開日 令和2年1月2日 (2020.1.2)
 (31) 優先権主張番号 62/691,699
 (32) 優先日 平成30年6月29日 (2018.6.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 515233487
 ジョンソン・アンド・ジョンソン・コンシューマー・インコーポレイテッド
 Johnson & Johnson Consumer Inc.
 アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199
 199 Grandview Road,
 Skillman, NJ 08558, United States of America
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性物質の送達のための三次元マイクロ流体デバイス

(57) 【要約】

皮膚送達デバイスは、第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、フィルム内に収容された少なくとも1つの液体リザーバと、フィルム内に配置され、少なくとも1つの液体リザーバと流体連通している、約100nm~0.5mmの横方向寸法を有する少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと、少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと流体連通している、フィルムの第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの出口ポートと、を備える。

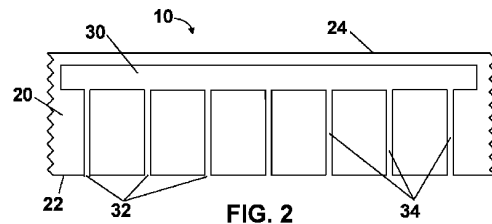


FIG. 2

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

皮膚送達デバイスであって、

(a) 第 1 の外側向きの主表面及び第 2 の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 前記フィルム内に収容された少なくとも 1 つの液体リザーバと、

(c) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも 1 つの液体リザーバと流体連通している、約 100 nm ~ 0.5 mm の横方向寸法を有する少なくとも 1 つのマイクロ流体チャンネルと、

(d) 前記少なくとも 1 つのマイクロ流体チャンネルと流体連通している前記フィルムの前記第 1 の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも 1 つの出口ポートと、を備える、皮膚送達デバイス。

10

【請求項 2】

センサを更に備える、請求項 1 に記載の皮膚送達デバイス。

【請求項 3】

前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、請求項 2 に記載の皮膚送達デバイス。

【請求項 4】

皮膚送達デバイスであって、

(a) 第 1 の外側向きの主表面及び第 2 の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 前記フィルム内に収容された複数の液体リザーバと、

(c) 前記フィルム内に配置された約 100 nm ~ 0.5 mm の主要横方向寸法を有する少なくとも 1 つのマイクロ流体チャンネルと流体連通している各液体リザーバと、

(d) 少なくとも 1 つのマイクロ流体チャンネルと流体連通している前記フィルムの前記第 1 の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも 1 つの出口ポートと、を備える、皮膚送達デバイス。

20

【請求項 5】

センサを更に備える、請求項 4 に記載の皮膚送達デバイス。

【請求項 6】

前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、請求項 5 に記載の皮膚送達デバイス。

30

【請求項 7】

経皮送達デバイスであって、

(a) 第 1 の外側向きの主表面及び第 2 の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 前記フィルム内に配置された少なくとも 1 つの液体リザーバと、

(c) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも 1 つの液体リザーバと流体連通している、(約 100 nm ~ 0.5 mm の主要横方向寸法を有する) 少なくとも 1 つのマイクロ流体チャンネルと、

(d) 前記少なくとも 1 つのマイクロ流体チャンネルと流体連通している前記フィルムの前記第 1 の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも 1 つの出口ポートと、

(e) 前記少なくとも 1 つの出口ポートと流体連通している少なくとも 1 つのマイクロニードルと、を備える、経皮送達デバイス。

40

【請求項 8】

センサを更に備える、請求項 7 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 9】

前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、請求項 8 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 10】

少なくとも 2 種の有益剤の長期送達のための経皮送達デバイスであって、

(a) 第 1 の外側向きの主表面及び第 2 の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 第 1 の有益剤サブシステムであって、

50

(i) 前記フィルム内に配置された第1の有益剤を収容する少なくとも1つの第1の活性製剤液体リザーバと、

(ii) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも1つの第1の有益剤液体リザーバと流体連通している、(約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する)少なくとも1つの第1の有益剤マイクロ流体チャネルと、

(iii) 前記少なくとも1つの第1の有益剤マイクロ流体チャネルと流体連通している前記フィルムの前記第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの第1の有益剤出口ポートと、

(iv) 前記少なくとも1つの第1の有益剤出口ポートと流体連通している少なくとも1つの第1の有益剤マイクロニードルと、を含む、第1の有益剤サブシステムと、

(c) 第2の有益剤サブシステムであって、

(i) 前記フィルム内に配置された第2の有益剤を収容する少なくとも1つの第2の有益剤液体リザーバと、

(ii) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも1つの第2の有益剤液体リザーバと流体連通している、(約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する)少なくとも1つの第2の有益剤マイクロ流体チャネルと、

(iii) 前記少なくとも1つの第2の有益剤マイクロ流体チャネルと流体連通している前記フィルムの前記第2の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの第2の有益剤出口ポートと、

(iv) 前記少なくとも1つの第2の有益剤出口ポートと流体連通している少なくとも1つの第2の有益剤マイクロニードルと、を含む、第2の有益剤サブシステムと、を備える、経皮送達デバイス。

【請求項11】

センサを更に備える、請求項10に記載の経皮送達デバイス。

【請求項12】

前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、請求項11に記載の経皮送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚表面で患者に有益剤を投与するためのデバイスに関する。より具体的には、本発明は、1種以上の有益剤を含む、マイクロ流体デバイス、並びにこれらのデバイスの製造方法及び使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚送達とは、皮膚に適用された有益剤を様々な皮膚層に大量輸送するプロセスを指す。皮膚への有益剤の適用には、長い歴史がある。従来の半固体基剤(クリーム、ゲル、軟膏)、マトリックス系(粘土、ポリマー)、及び液体系(溶液、エマルジョン、懸濁液)を含む多数の担体が、有益剤の皮膚適用に使用されている。

【0003】

ヒトの皮膚は、身体内への物質の経皮浸透に対する一次バリアとして機能する。経皮送達とは、皮膚表面上に適用された物質の大量輸送プロセスを指し、皮膚の各層による吸収、皮膚の微小循環による吸収、及び体循環における分散を含む。皮膚を通しての患者への有益剤の経皮送達は、送達の他の手段に勝る多くの利点を提供する。主に経皮送達は、有益剤を投与する快適で便利かつ非侵襲的な方法である。経皮送達はまた、有益剤製剤を患者に投与するための他の経路と比べ、他の利点を提供する。例えば、いくつかの有益剤の経口投与は、有益剤が胃腸管で破壊されるか、又は肝臓によって排泄されるため、有効ではない場合がある。これらは両方とも、経皮薬物送達では回避される。従来の皮下注射針を用いた非経口注射も、痛みが強く、不便であることが多いため、欠点がある。経皮性有益剤の送達もまた、任意の薬剤の血中濃度に対して高度な制御を可能にする。

10

20

30

40

50

【0004】

皮膚及び経皮送達は、有益剤を皮膚表面上にすり込むことによって達成され得る。しかし、有益剤の量及び位置の制御が問題である。パッチとしても知られる皮膚及び経皮デバイスは、有益剤の皮膚及び経皮送達に使用することが知られている。送達パッチは、皮膚の表面に特定の投薬量の薬剤を送達するために皮膚上に配置された薬用接着パッチである。これらのパッチは、典型的には、バッキング層及び接着剤層で構成される。多くの場合、有益剤（薬物、薬剤）は、接着剤層内に配置されるが、接着剤の表面上、又は別個の層若しくはリザーバ内に配置されてもよい。有益剤は、パッチから接着剤を通して、又はリザーバを覆う多孔膜を通して放出される。

【0005】

最近開発されたパッチは、皮膚表面へのマイクロ流体送達を使用するパッチである。マイクロ流体は、小さい、典型的にはサブミリメートルのスケールに幾何学的に制約され、かつ非常に小さい体積（ナノリットル又はピコリットルなど）を有する流体の挙動、精密な制御、及び操作を扱う科学である。

【0006】

マイクロ流体デバイスは、流体を移動、混合、分離、又は別の方法で処理する。多くの用途では、毛管力などの受動的流体制御技術が採用されている。いくつかの用途では、外部作動手段は、流体の方向付けられた移送に使用される。これらは、マイクロポンプ又はマイクロバルブなどの構成要素を含む。マイクロポンプは、連続的な方法で流体を供給するか、又は投与に使用される。マイクロバルブは、ポンプ液の流れ方向又は移動モードを決定する。

【0007】

経皮送達システムの主な欠点は、皮膚が非常に効果的なバリアであるという事実に起因し、結果として、分子が皮膚に浸透するのに十分に小さい薬物のみをこの方法によって送達することができる。現在、経皮パッチ形態で多種多様な有益剤が利用可能である。

【0008】

無傷の皮膚の問題に対処するために、様々なマイクロニードルアレイに基づく薬物送達デバイスが開発されてきた。これらの既知のマイクロニードル（又はマイクロ突起）アレイは、一般的に、2つの設計カテゴリー、すなわち（1）活性要素を含まない中実マイクロニードルアレイ、及び（2）中央に中空の穴を有するマイクロニードル、のうちの1つに含まれ、それらは従来の皮下針と同様である。

【0009】

中実送達デバイスは、生体担体又は従来のパッチを局所適用する前に、経皮薬物穿通を促進するために角質層及び表皮上部層に穿孔することによって、皮膚を予め調整することができる。中実送達デバイスが皮膚内に保持されている場合、穴がマイクロニードルで塞がれたままであるため、薬物は、皮膚内の穴を通して内部に流れていくことが容易にはできない。この方法は、皮膚の浸透性を著しく増加させることが示されている。しかしながら、この方法は、投薬量及び送達される薬物又はワクチンの量を制御するには、制限された能力しか与えない。

【0010】

投薬量制御を増加させるために、いくつかの方法は、薬物で表面被覆された中実マイクロニードル、又は生分解性、生体吸収性、若しくは溶解性の中実マイクロニードルを使用する。これらの方法は、いくらか良好になった投薬量制御を与えるが、送達される薬物の量は大幅に制限される。また、薬物製剤は、マイクロニードルの保管、輸送、又は投与（挿入）中に、マイクロニードルから容易に削ぎ落すことができる。より厚く強い薬物製剤の層の適用は、マイクロニードルの鋭利さを減らし、そのため、挿入がより困難になり、痛みを伴うため、望ましくない場合がある。この欠点により、これらの手法の広範な適用が制限され、例えば、ワクチン適用において、最適な量の抗原及び/又はアジュバントの組み合わせの同時送達が除外される。

【0011】

有益剤のリザーバに取り付けられた、中空の穴を有するマイクロニードルも知られている。これらのアレイの注射器針型の特徴は、送達速度及び正確さ、並びに送達される薬剤の量を著しく高めることができる。しかしながら、リザーバ型の送達デバイスは、製造するのが高価であり、複雑で高価な微細加工手順を必要とする。機械加工技術を用いて中空のマイクロニードル上に鋭利な先端部を製造するのは困難である。したがって、患者の皮膚へのマイクロニードルの挿入は、困難な場合があり、痛みを伴うことが多い。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

パッチデバイスを使用した有益剤の皮膚又は経皮送達は、他の送達方法よりも魅力的な理論上の利点を提供する。しかしながら、従来のプロセスを用いて構築されたパッチに関連する設計、製造及び試験には、かなりの実用上の制限が存在する。また、複数の有益剤を同時に送達するパッチを使用する皮膚又は経皮投与のための、単純で、効果的で、かつ経済的に望ましいデバイスが必要とされている。

10

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の一態様は、

- (a) 第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、
- (b) フィルム内に配置された少なくとも1つの液体リザーバと、
- (c) フィルム内に配置され、少なくとも1つの液体リザーバと流体連通している、約100nm~0.5mmの横方向寸法を有する少なくとも1つのマイクロ流体チャンネルと、
- (d) 少なくとも1つのマイクロ流体チャンネルと流体連通しているフィルムの第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの出口ポートと、を備える、皮膚送達デバイスに関する。

20

【0014】

本発明の別の態様は、

- (a) 第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、
- (b) フィルム内に収容された複数の液体リザーバと、
- (c) フィルム内に配置された約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する少なくとも1つのマイクロ流体チャンネルと流体連通している各液体リザーバと、
- (d) 少なくとも1つのマイクロ流体チャンネルと流体連通している、フィルムの第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの出口ポートと、を備える、皮膚送達デバイスに関する。

30

【0015】

本発明の第3の態様は、

- (a) 第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、
- (b) フィルム内に収容された少なくとも1つの液体リザーバと、
- (c) フィルム内に配置され、少なくとも1つの液体リザーバと流体連通している、(約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する)少なくとも1つのマイクロ流体チャンネルと、
- (d) 少なくとも1つのマイクロ流体チャンネルと流体連通しているフィルムの第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの出口ポートと、
- (e) 少なくとも1つの出口ポートと流体連通している少なくとも1つのマイクロニードルと、を備える、経皮送達デバイスに関する。

40

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】本発明の第1の実施形態のマイクロ流体送達デバイスの斜視図である。

【図2】図1のマイクロ流体送達デバイスの一部の2-2面に沿った断面図である。

【図3】図1のマイクロ流体送達デバイスの第2の実施形態の2-2面に沿った断面図で

50

ある。

【図4】図1のマイクロ流体送達デバイスの第3の実施形態の2-2面に沿った断面図である。

【図5】図1のマイクロ流体送達デバイスの第4の実施形態の5-5面に沿った断面図である。

【図6】本発明の第5の実施形態のマイクロ流体送達デバイスの斜視図である。

【図7】図6のマイクロ流体送達デバイスの一部の上面図である。

【図8】図6のマイクロ流体送達デバイスの一部の8-8面に沿った断面図である。

【図9】第6の実施形態のマイクロ流体送達デバイスの一部の断面図である。

【図10】第7の実施形態のマイクロ流体送達デバイスの一部の断面図である。

10

【図11】マイクロニードルが患者の皮膚に穿通した後の図10のマイクロ流体送達デバイスの一部の断面図である。

【図12】本発明の第8の実施形態のマイクロ流体送達デバイスの斜視図である。

【図13】図12のマイクロ流体送達デバイスの一部の12-12面に沿った断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、マイクロ流体送達デバイスを使用して、複数の有益剤を患者に皮膚又は経皮投与するためのデバイス、並びにこれらのデバイスの製造方法及び使用方法に関する。

【0018】

20

本開示の主題は、これから、代表的な実施形態が示される添付の図及び実施例を参照して、以下でより完全に説明される。しかしながら、本開示の主題は、異なる形態で具体化することができ、本明細書に記載される実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではなく、本明細書に記載される特徴と一致する最も広い範囲を与えられるべきである。むしろ、これらの実施形態は、本開示が徹底的かつ完全となり、また、当業者に本実施形態の範囲を完全に伝えるように提供される。別段の規定がない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、ここに記載された主題が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されている意味と同一の意味を有する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0019】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、「局所」との用語及びその変形語は、「身体の隔離された部分、又はその部分に適用されること」を意味する。この用語には、直接的に、又はバイオフィルムなどの中間体を介してのいずれかで、皮膚、粘膜及びエナメル質が含まれるが、これらに限定されない。

【0020】

本明細書で使用される場合、「有益剤」は、美容的又は治療的に、例えば、皮膚又は身体の症状又は状態を改善し、緩和し、低減し、又は治療するという利益を与える成分又は材料を意味する。「有益剤」に使用する他の用語としては、「生物学的」、「活性成分」、又は「生物活性材料」が挙げられる。これらの用語は全て、医薬的に活性な薬剤、例えば、鎮痛剤、麻酔剤、抗喘息剤、抗生物質、抗鬱剤、抗糖尿病剤、抗真菌剤、抗高血圧剤、抗炎症剤、抗新生物剤、抗不安薬、酵素活性剤、核酸構築物、免疫刺激剤、免疫抑制剤、ワクチンなどを指す。有益剤材料は、可溶性材料、不溶性であるが分散性の材料、天然又は配合されたマクロ粒状物、ミクロ粒状物及びナノ粒状物、並びに/又は可溶性材料、分散性の不溶性材料、天然又は配合されたマクロ粒状物、ミクロ粒状物及びナノ粒状物のうち2つ以上の混合物を含んでいてもよい。

40

【0021】

本明細書で使用するとき、用語「マイクロ流体送達デバイス」は、一般に、材料、特に液体などの流体による材料を通して、いくつかの実施形態ではマイクロスケールで、いくつかの実施形態ではナノスケールで移送することができるデバイスを指す。したがって、

50

本開示の主題によって説明されるマイクロ流体デバイスは、マイクロスケールの特徴、ナノスケールの特徴、及び/又はこれらの組み合わせを含むことができる。

【0022】

したがって、マイクロ流体デバイスは、典型的には、マイクロリットル/分以下程度の流量で流体を操作することができる、ミリメートルスケール以下程度で寸法決めされた構造的又は機能的特徴を含む。典型的には、このような特徴としては、チャンネル、流体リザーバ、反応チャンバ、混合チャンバ、及び分離領域が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施例では、チャンネルは、約100ナノメートル～約0.5ミリメートル（約500マイクロメートル）の少なくとも1つの横方向寸法を有する。この程度での寸法の使用により、より小さい領域に多数のチャンネルを組み込むことができ、より小さい体積の流体を利用することができる。

10

【0023】

マイクロ流体デバイスは、単独で存在することができるか、又はマイクロ流体システムの一部であってもよく、これは、例えば、限定するものではないが、流体、例えば試薬、緩衝液などをシステム内及び/又はシステムを通して導入するためのポンプ、検出装置又はシステム、試薬、製品、又はデータ格納システム、並びにデバイス内の流体輸送及び/又は方向を制御し、デバイス内の流体が受ける、例えば温度、電流などの環境条件を監視及び制御するための制御システムを挙げることができる。

【0024】

本明細書で使用するとき、用語「チャンネル」、「マイクロスケールチャンネル」、及び「マイクロ流体チャンネル」は、互換的に使用され、材料に形成された凹部若しくは空洞を意味することができる、又は、チューブ、キャピラリなどの凹部若しくは空洞に装着された任意の好適な流体伝導構造と組み合わせた凹部若しくは空洞を意味することができる。用語「フローチャンネル」及び「制御チャンネル」は、互換的に使用され、流体、例えば液体などの材料が通って流れることができるマイクロ流体デバイス内のチャンネルを意味することができる。より具体的には、用語「フローチャンネル」は、対象とする材料が流れることができるチャンネルを指す。より具体的には、このようなチャンネルは、マイクロ流体デバイスの材料に浸透しない流体で満たされる。

20

【0025】

本明細書で使用するとき、用語「バルブ」は、特に指示がない限り、2つのチャンネルが、チャンネルのうちの一方（例えば、フローチャンネル）について、他方のチャンネル、例えば、制御チャンネルに加えられる作動力に応答して、中へ撓められるか、又はそこから後退することができるエラストマーセグメントによって分離される構成を指す。用語「バルブ」はまた、ビードによって分離されたチャンネルを含む一方向バルブも含む。

30

【0026】

本明細書で使用するとき、用語「パターン」は、いくつかの実施形態では、所定の点で交差することができる、チャンネル又はマイクロ流体チャンネル又は統合したマイクロ流体チャンネルのネットワークを意味し得る。パターンはまた、流体リザーバ又はマイクロ若しくはナノスケール流体リザーバ、マイクロ又はナノスケールの反応チャンバ、マイクロ又はナノスケールの混合チャンバ、マイクロ又はナノスケール分離領域、表面テクスチャ、マイクロ及び/又はナノ凹部及び/又は凸部を含むことができる表面上のパターンのうちの1つ以上を含むことができる。表面パターンは、規則的又は不規則的であり得る。

40

【0027】

本明細書で使用するとき、用語「交差する」は、ある点で合流すること、ある点で合流し、通り越す若しくは横切ること、又はある点で合流し重なり合うことを意味し得る。より具体的には、本明細書で使用するとき、用語「交差する」は、2つ以上のチャンネルがある点で合流するか、ある点で合流し、互いを通り越す若しくは互いに横切るか、又はある点で合流し、互いに重なり合う実施形態を説明する。したがって、いくつかの実施形態では、2つのチャンネルは、交差する、すなわち、ある点で合流するか、又はある点で合流し、互いを通り越すことができ、互いに流体連通することができる。いくつかの実施形態で

50

は、フローチャネルと制御チャネルとが交差する場合のように、2つのチャネルは、交差する、すなわち、ある点で合流し、互いに重なり合うことができ、互いに流体連通することができない。

【0028】

本明細書で使用するとき、用語「連通する」（例えば、第1の構成要素は、第2の構成要素「と連通する」か又は第2の構成要素「と連通している」）及び、その文法的な変形は、2つ以上の構成要素若しくは要素間の構造的、機能的、機械的、電気的、光学的、若しくは流体的関係、又はこれらの任意の組み合わせを示すために使用される。したがって、1つの構成要素が第2の構成要素と連通すると言われるという事実は、追加の構成要素が第1及び第2の構成要素の間に存在し得る、かつ/又は第1及び第2の構成要素と動作可能に関連する、又は係合する可能性を排除することを意図するものではない。

10

【0029】

流体の収容又は移動を取り扱うためにマイクロ流体デバイスの使用を参照すると、デバイス「内に(in)」、「上に(on)」、「の中へ(into)」、「の上へ(onto)」、及び「を横切って(across)」という用語は、一般に、同等の意味を有する。本明細書で使用するとき、用語「モノリシック」は、単一の均一な構造を有するか、又は単一の均一な構造として作用する構造を指す。

【0030】

いくつかの実施形態では、マイクロ流体送達デバイスは、より剛性であってもよく、局所的な輪郭と整合するように、記載された三次元形状として構築されてもよい。送達デバイスは、治療への適用をより効果的に可能にするために、様々な個人に向けた領域特有の治療ゾーンを有していてもよい。個々のユーザの身体部分のプロファイルに整合した設計を物理的なガイドとして使用すると、適用は、より容易に、かつより効果的になり、適用のための正確な領域に特定の標的ゾーンを配置するのに役立ち得る。

20

【0031】

図面を参照すると、図1は、本発明で使用可能なマイクロ流体送達デバイス10の第1の実施形態の斜視図である。送達デバイス10は、フィルム20を含んでおり、フィルム20は、第1の外側向きの主表面22と、第2の外側向きの主表面24とを有している。第1の外側向きの主表面22は、その上に配置された複数の出口ポート32を有する。

【0032】

図1では、送達デバイス10は、長方形の取り付け領域を有するように示されている。送達デバイス10のフィルム20はまた、皮膚治療の場所に依りて、様々な形状を有していてもよい。フィルム20によって残される取り付け領域のあり得る形状としては、限定されないが、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、星形、十字形、文字の形などが挙げられる。このような形状の角部は、存在する場合には、潜在的な持ち上げ/取り外し点を減らすように角度が付けられていてもよく、又は湾曲していてもよい。治療ゾーンは、約1,000cm²より大きくてもよく、約1,000cm²、又は約100cm²、又は約10cm²、又は約1cm²、又は1cm²未満であってもよい。

30

【0033】

図1の送達デバイス10は、平面状であることが示されている。いくつかの実施形態では、アレイは、曲線であってもよい。身体表面に合わせて形成された曲線の送達デバイスにより、治療中の孤立した身体部分にアレイが良好に保持されてよい。

40

【0034】

フィルム20上に配置された出口ポート32は、図1の円形断面を有するように示されているが、様々な断面形状も有してもよい。出口ポート32の考えられ得る形状としては、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、星形、十字、文字などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

送達デバイス10のフィルム20要素は、好ましくは、比較的薄く、可撓性であり、それにより、好ましくは、容易にユーザの皮膚に沿い、装着が快適であり、これらのいずれ

50

も、可撓性及び形状適合性、並びにその薄さによるものである。本発明の送達デバイス 10 は、長時間の装着を意図していてもよく、また好ましくは、剥離、皺、割れのいずれもなく、又は油っぽさ若しくはべとつきの現れることがなく、又はそうでなくとも本質的に不快ではなく、若しくは見栄えのよくない状態ではなく、美的に洗練されたものとして形成される。送達デバイス 10 は、好ましくは、皮膚上にあるときに通常の使用に耐え得る十分な剛性及び一体性を有して形成される。いくつかの実施形態では、本発明の送達デバイス 10 は、好ましくは、衣類の擦れなどの皮膚が受け得る通常の外力にさらされたときに、皮膚上で無傷な状態で保たれるように十分な強度を有して形成される。

【0036】

いくつかの実施形態では、フィルム 20 の第 1 の外側向きの主表面 22 は、その上に接着剤層が配置されている。接着剤層を使用し、通常の外力にさらされたときに皮膚上で無傷な状態で保たれるように、送達デバイス 10 に十分な強度を与えてもよい。アレイが皮膚上で無傷な状態で保たれるように、送達デバイス 10 に十分な強度を与える他の手段について、以下に記載する。

【0037】

図 2 は、図 1 の 2 - 2 面に沿った送達デバイス 10 の一部の断面図である。図は、フィルム 20 内に収容された液体リザーバ 30、並びにフィルム 20 の第 1 の外側向きの主表面 22 上に配置された複数の出口ポート 32 を示す。有益剤は、液体リザーバ 30 内に配置されている。マイクロ流体チャネル 34 (約 100 ナノメートル~約 0.5 ミリメートルの横方向寸法を有する) は、フィルム 20 内に配置され、リザーバ 30 と流体連通している。出口ポート 32 は、少なくとも 1 つのマイクロ流体チャネル 34 と流体連通しているフィルム 20 の第 1 の外側向きの主表面 22 に作動的に接続されている。

【0038】

図はまた、液体リザーバ 30 から出口ポート 32 まで一定の幅であるものとしてマイクロ流体チャネル 34 を示す。他の実施形態では、マイクロ流体チャネル 34 は、一方の端部から他方の端部まで先細になってもよい。これらマイクロ流体チャネルが、液体リザーバ 30 のより広い方から出口ポート 32 のより細かい方へ先細になっている場合、毛管流は、液体がフィルム 20 の外側向きの主表面 22 へ移動するのを助けることができる。

【0039】

有益剤は、液体リザーバ 30 内に配置される。いくつかの実施形態では、有益剤は、製造プロセス中に液体リザーバ 30 内に配置される。他の実施形態では、有益剤は、マイクロ流体送達デバイス 10 が作製された後 (製造後) に液体リザーバ 30 内に配置される。

【0040】

いくつかの実施形態では、有益剤は、液体リザーバ 30 を 1 つ以上のマイクロ流体チャネル 34 を介して充填することによって、製造後に液体リザーバ 30 内に配置される。他の実施形態では、マイクロ流体送達デバイス 10 は、液体リザーバ 30 と流体連通しているフィルム 20 の第 1 の外側向きの主表面 22 又は第 2 の外側向きの主表面 24 に作動的に接続された充填チャネル (図示せず) を用いて製造することができる。

【0041】

図 2 に示す実施形態では、フィルム 20 内に収容された 1 つの液体リザーバ 30 が存在する。液体リザーバ 30 は、第 1 の外側向きの主表面 22 よりも第 2 の外側向きの主表面 24 に近接して配置される。他の実施形態では、複数の液体リザーバが存在してもよく、それらは、送達デバイスを含むフィルム内の異なる位置にあってもよい。図 3 は、同様の 2 - 2 平面に沿ったマイクロ流体送達デバイス 100 の第 2 の実施形態の断面図である。送達デバイス 100 は、フィルム 120 を含んでおり、フィルム 120 は、第 1 の外側向きの主表面 122 と、第 2 の外側向きの主表面 124 とを有している。第 1 の外側向きの主表面 122 は、その上に配置された複数の第 1 の出口ポート 132 と、第 2 の出口ポート 142 とを有する。

【0042】

第 1 の液体リザーバ 130 及び第 2 の液体リザーバ 140 は、フィルム 120 内に収容

10

20

30

40

50

される。同じ又は異なる有益剤が、液体リザーバ130及び140内に配置され得る。フィルム120内に配置された第1のマイクロ流体チャンネル134は第1の液体リザーバ130と流体連通しており、出口ポート132は、少なくとも1つの第1のマイクロ流体チャンネル134と流体連通しているフィルム120の第1の外側向きの主表面122に、作動的に接続されている。フィルム120内に配置された第2のマイクロ流体チャンネル144は、第2の液体リザーバ140と流体連通しており、第2の出口ポート142は、少なくとも1つの第2のマイクロ流体チャンネル144と流体連通しているフィルム120の第1の外側向きの主表面122に作動的に接続されている。この実施形態では、第1の液体リザーバ130は、第2の液体リザーバ140よりも第2の外側向きの主表面124に近接して配置される。

10

【0043】

マイクロ流体チャンネルのパターンは、統合したマイクロ流体チャンネルのネットワークであり、いくつかの実施形態では、所定の点で交差することができる。図2及び図3では、パターンは単純である。直線経路におけるマイクロ流体チャンネルの流れは、フィルムの第1の外側向きの主表面に対して液体リザーバを形成する。他の実施形態では、マイクロ流体チャンネルのパターン、又は液体リザーバのパターンは、より複雑であり得る。

【0044】

図4は、同様の2-2平面に沿ったマイクロ流体送達デバイス200の第3の実施形態の断面図である。送達デバイス200は、フィルム220を含んでおり、フィルム220は、第1の外側向きの主表面222と、第2の外側向きの主表面224とを有している。第1の外側向きの主表面222は、その上に配置された複数の出口ポートを有する。この実施形態では、フィルム220内に収容された第1の液体リザーバ230、第2の液体リザーバ240、第3の液体リザーバ250、及び第4の液体リザーバ260の4つの液体リザーバが存在する。同じ又は異なる有益剤が、液体リザーバ230、240、250、及び260内に配置されてもよい。

20

【0045】

フィルム220内に配置された第1のマイクロ流体チャンネル234a及び234bは、第1の液体リザーバ230と流体連通しており、出口ポート232aは、少なくとも1つの第1のマイクロ流体チャンネル234aと流体連通しているフィルム220の第1の外側向きの主表面222に作動的に接続されており、出口ポート232bは、少なくとも1つの第1のマイクロ流体チャンネル234bと流体連通しているフィルム220の第1の外側向きの主表面222に作動的に接続されている。出口ポート232bは、出口ポート232aよりも第1の液体リザーバ230から著しく遠い。

30

【0046】

フィルム220内に配置された第2のマイクロ流体チャンネル244は、第2の液体リザーバ240と流体連通しており、第2の出口ポート245は、第2のマイクロ流体チャンネル244と流体連通しているフィルム220の第1の外側向きの主表面222に作動的に接続されている。フィルム220内に配置された第3のマイクロ流体チャンネル254a及び254bは、第3の液体リザーバ250と流体連通している。第2の出口ポート245もまた、第3のマイクロ流体チャンネル254aと流体連通しているフィルム220の第1の外側向きの主表面222に作動的に接続されている。第3のマイクロ流体チャンネル254aは、第3の液体リザーバ250と流体連通している。したがって、この実施形態では、第2のマイクロ流体チャンネル244及び第3のマイクロ流体チャンネル254aは、第2の出口ポート245で交差し、それによって第2の液体リザーバ240の内容物が第3の液体リザーバ250の内容物と混合することを可能にする。

40

【0047】

第3の出口ポート255は、第3のマイクロ流体チャンネル254b及び第3の液体リザーバ250と流体連通しているフィルム220の第1の外側向きの主表面222に作動的に接続されている。第3の出口ポート255もまた、第4のマイクロ流体チャンネル264aと流体連通しているフィルム220の第1の外側向きの主表面222に作動的に接続さ

50

れている。フィルム 220 内に配置された第 4 のマイクロ流体チャネル 264 a もまた、第 4 の液体リザーバ 260 と流体連通している。したがって、この実施形態では、第 3 のマイクロ流体チャネル 254 a 及び第 4 のマイクロ流体チャネル 264 a は、第 3 の出口ポート 255 で交差し、それによって第 3 の液体リザーバ 250 の内容物が第 4 の液体リザーバ 260 の内容物と混合することを可能にする。

【0048】

最後に、第 4 の出口ポート 262 は、第 4 のマイクロ流体チャネル 264 b と流体連通しているフィルム 220 の第 1 の外側向きの主表面 222 に作動的に接続されている。フィルム 220 内に配置された第 4 のマイクロ流体チャネル 264 b は、第 4 の液体リザーバ 260 と流体連通している。したがって、第 4 の液体リザーバ 260 の内容物は、任意の他の液体リザーバの内容物と混合されることなく、皮膚の表面に送達され得る。

10

【0049】

第 3 の実施形態におけるマイクロ流体チャネルのパターン（図 4 に示す）は、第 1 の 2 つの実施形態に示されるものよりも複雑である。マイクロ流体チャネル及び液体リザーバの両方のより複雑なパターンが図 5 に示されている。図は、図 1 のデバイスの 5 - 5 平面に沿って示された、本発明のマイクロ流体送達デバイスの第 4 の実施形態の断面図である。この実施形態では、送達デバイス 300 は、第 1 の外側向きの主表面及び第 2 の外側向きの主表面（図示せず）を有するフィルム 320 を含む。送達デバイス 300 内には、第 1 の液体リザーバ 330、第 2 の液体リザーバ 331、第 3 の液体リザーバ 340、第 4 の液体リザーバ 350、第 5 の液体リザーバ 360、及び第 6 の液体リザーバ 370 の 6 つの液体リザーバが存在する。点線で示されるのは、第 1 の外側向きの主表面上に位置する出口ポート 332 である。

20

【0050】

全ての出口ポート 332 は、マイクロ流体チャネルと流体連通しているフィルム 320 の第 1 の外側向きの主表面、並びにフィルム内の液体リザーバに作動的に接続されている。第 1 の液体リザーバ 330 及び第 2 の液体リザーバ 331 の直上に位置する出口ポート 332 は、マイクロ流体チャネル（図示せず）内の流れが液体リザーバ 330 及び 331 からフィルムの第 1 の外側向きの主表面への直線経路内にあるパターンをもたらず。第 3 の液体リザーバ 340 と第 4 の液体リザーバ 350 との間、又は第 4 の液体リザーバ 350 と第 5 の液体リザーバ 360 との間に位置する出口ポート 332 は、1 つ又は 2 つ以上のマイクロチャネル（図示せず）によって供給されてもよい。

30

【0051】

フィルム 320 内に配置された液体リザーバ 330、331、340、350、及び 360 は、図 5 に長方形断面を有するように示されているが、様々な断面形状も有してもよい。液体リザーバの考えられ得る形状としては、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、星形、十字などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

第 6 の液体リザーバ 370 は、第 1 の端部 376 a から第 2 の端部 376 b まで先細になるように示されている。第 6 の液体リザーバ 370 の直上に位置する出口ポート 332 は、マイクロ流体チャネル（図示せず）内の流れが、第 6 の液体リザーバ 370 からフィルムの第 1 の外側向きの主表面への直線経路内にあるパターンをもたらず。マイクロチャネル 384 は、第 6 の液体リザーバ 370 の第 2 の端部 376 b から送達デバイス 300 の向こう側への液体の流れを可能にするものとして示されている。マイクロチャネル 384 は、第 1 の端部 386 a から第 2 の端部 386 b まで先細となる。これは、マイクロチャネル 384 の第 1 の端部から第 2 の端部までの液体の毛管流を増大させるために行われてもよい。

40

【0053】

ここまで説明された全ての実施形態は、患者に皮膚の表面にて有益剤（複数可）を送達するために使用される。無傷の皮膚の問題に対処するために、様々なマイクロニードルアレイに基づくマイクロ流体送達デバイスが使用されてもよい。

50

【0054】

図6は、本発明で使用され得る第5の実施形態のマイクロ流体送達デバイス500の斜視図である。送達デバイス500は、フィルム520を含んでおり、フィルム520は、第1の外側向きの主表面522と、第2の外側向きの主表面524とを有している。第1の外側向きの主表面522は、そこから延在する複数の角質層穿刺中空マイクロニードル610と、角質層穿刺中実マイクロニードル620とを有する。各中空マイクロニードル610は、近位端612と遠位端614とを有し、近位端612は、送達デバイス500の第1の外側向きの主表面522上に配置された中空マイクロニードル610の端部である。出口ポート532は、中空マイクロニードル610の遠位端614上に配置されている。各中実マイクロニードル620は、近位端622と遠位端624とを有し、近位端622は、送達デバイス500の第1の外側向きの主表面522に配置された中空マイクロニードル620の端部である。

10

【0055】

送達デバイス500は、長方形の取り付け領域を有するように示されている。送達デバイス500のフィルム520はまた、限定されないが、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、星形、十字形、文字などが挙げられる様々な形状を有してもよい。治療ゾーンは、約1,000cm²よりも大きくてもよく、約1,000cm²、又は約100cm²、又は約10cm²、又は約1cm²、又は1cm²未満であってもよい。

【0056】

図6の送達デバイス500は、平面状であることが示されている。いくつかの実施形態では、アレイは、曲線であってもよい。身体表面に合わせて形成された曲線の送達デバイスにより、その表面に対して垂直に配向したマイクロニードル610、620が得られる。これにより、治療のためのより良いマイクロニードルの穿通、及びアレイの保持がもたらされる。

20

【0057】

送達デバイス500のフィルム520要素は、好ましくは、ユーザの皮膚に容易に適合し、その順応性のために着用が快適であるように、比較的薄くかつ可撓性である。デバイス500は、長時間の装着を意図していてもよく、そのため、剥離、皺、割れのいずれもなく、又は油っぽさ若しくはべとつきの現れることがなく、又はそうでなくとも本質的に不快ではない若しくは見栄えのよくない状態ではなく、美的に洗練されたものとして形成される。デバイスは好ましくはユーザの皮膚に置かれた場合の通常の使用に耐え得る十分な剛性及び一体性を有して形成される。

30

【0058】

いくつかの実施形態では、送達デバイス500は、衣類の擦れなどの皮膚が受け得る通常の外力にさらされたときに、皮膚上で無傷な状態で保たれるように十分な強度を有して形成される。いくつかの実施形態では、中空マイクロニードル610及び角質層穿刺中実マイクロニードル620は、送達デバイス500を皮膚上で無傷の状態に維持するのに十分である。他の実施形態では、フィルム520の第1の外側向きの主表面522は、その上に接着剤層が配置されている。接着剤層を使用し、通常の外力にさらされたときに皮膚上で無傷な状態で保たれるように、送達デバイス500に十分な強度を与えてもよい。あるいは、マイクロニードル610、620は、ニードルを所定位置に保持するために所望の表面構造、例えば、わずかに方向性のある隆起を有していてもよい。

40

【0059】

図7は、図6の送達デバイスの一部の上面図である。図は、送達デバイス500の対向する主表面522から延在する角質層穿刺中空マイクロニードル610及び角質層穿刺中実マイクロニードル620を示す。各中空マイクロニードル610は、近位端612と遠位端614とを有している。各中実マイクロニードル620は、近位端622と遠位端624とを有している。

【0060】

中空マイクロニードル610の遠位端614上に配置された出口ポート532は、図7

50

の円形断面を有するように示されているが、様々な断面形状を有してもよい。出口ポート 532 のあり得る形状としては、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、星形、十字などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

図に示されるように、中空マイクロニードル 610 及び中実マイクロニードル 620 は、送達デバイス 500 の第 1 の外側向きの主表面 522 上に均一な正方形パターンで列状に配置されている。他の実施形態では、610 及び中実マイクロニードル 620 は、他のパターンで配置されてもよい。

【0062】

図 8 は、図 6 の 8 - 8 面に沿った送達デバイス 500 の一部の断面図である。図は、フィルム 520 内に収容された液体リザーバ 530 を示す。加えて、図は、複数の中実マイクロニードル 620 を示し、各中実マイクロニードルは近位端 622 及び遠位端 624 を有し、同様に複数の中実マイクロニードル 610 を示し、各中空中実マイクロニードルは近位端 622 及び遠位端 624 を有する。各中空マイクロニードル 610 は、その遠位端 614 上に配置された出口ポート 532 を有する。

10

【0063】

有益剤は、液体リザーバ 530 内に配置されている。マイクロ流体チャネル 534 (約 100 ナノメートル ~ 約 0.5 ミリメートルの横方向寸法を有する) は、フィルム 520 内に配置され、リザーバ 530 と流体連通している。出口ポート 532 は、少なくとも 1 つのマイクロ流体チャネル 534 と流体連通している中空マイクロニードル 610 の遠位端 614 に作動的に接続されている。

20

【0064】

図は、液体リザーバ 530 から出口ポート 532 まで一定の幅であるとしてマイクロ流体チャネル 534 を示す。他の実施形態では、マイクロ流体チャネル 534 は、一方の端部から他方の端部まで先細になってもよい。これらマイクロ流体チャネルが、液体リザーバ 530 のより広い方から出口ポート 532 のより細い方へ先細になっている場合、毛管流は、液体が液体リザーバ 530 から出口ポート 532 へ移動するのを助けることができる。

【0065】

中実マイクロニードル 620 は、有益剤で表面被覆されてもよく、又は 1 種若しくは複数種の有益剤が混合された生分解性、生体吸収性、若しくは溶解性の材料で作製されてもよい。

30

【0066】

マイクロニードル 610、620 の寸法は、送達される有益剤の種類、送達される有益剤の投薬量、及び望ましい穿通深さなどの種々の因子に応じて変化し得る。一般に、角質層穿刺マイクロニードルは、皮膚穿刺機能及び有益剤送達機能を与えるように構築されるため、皮膚への挿入及び皮膚からの引抜に耐えるように十分に丈夫であるように設計される。各マイクロニードルは、長さが約 1 マイクロメートル (μm) ~ 約 5000 マイクロメートル (μm)、又は約 1 μm ~ 約 500 μm 、又は約 100 μm ~ 約 500 μm である。マイクロニードルの生体障壁への穿通長さは、約 50 μm ~ 約 200 μm である。加えて、各マイクロニードルは、幅が約 1 μm ~ 約 500 μm である。更に、各マイクロニードルは、厚さが約 1 μm ~ 約 200 μm である。角質層穿刺マイクロニードルの幅及び厚さは、その長さ方向に沿って変化し得ることが当業者には理解される。例えば、ベース部分は、本体部分よりも幅広く (より厚く) てもよく、又は本体部分は、先端部分に近づくにつれてわずかに先細形状を有していてもよい。

40

【0067】

一般に、角質層穿刺マイクロニードル 610、620 は、患者への痛みを最小限にしつつ、皮膚穿刺及び有益剤送達を与えるのに適した任意の細長い形状であってもよい。種々の実施形態では、個々のマイクロニードルは、実質的に円筒形、くさび形、円錐形、又は三角形 (例えば、ブレード様) である。マイクロニードルの断面形状 (マイクロニードル

50

の平面基材に対してほぼ平行な面に沿って、又はマイクロニードルの長手方向軸に対してほぼ垂直な面に沿って切断)、又は皮膚に穿通し得るマイクロニードルの少なくとも一部分は、長方形、正方形、楕円形、円形、菱形、三角形又は星形を含む種々の形態をとっていてもよい。

【0068】

角質層穿刺マイクロニードル610、620の先端部分は、生体障壁に穿刺し、例えば、患者の皮膚の角質層に穿刺し、有益剤を患者の組織に送達するように設計されている。好ましくは、各マイクロニードルの先端部分は、最小限の痛みで皮膚の穿刺及び穿通を可能にするために十分に小さくかつ鋭利であるべきである。好ましい実施形態では、マイクロニードルの先端部は、本体部分から先端に向かって先細になっており、マイクロニードルの端部にある点又は頂点を画定する。様々な実施形態には、先細形状先端部分は、先端部において斜角の形態であってもよく、又はピラミッド形状又は円錐形状又は三角形状であってもよい。

10

【0069】

本発明の送達デバイスのマイクロニードルはまた、種々の長さ及び幾何形状のものでもよい。図9は、第6の実施形態の送達デバイス700の一部の断面図である。送達デバイス700は、フィルム720を含んでおり、フィルム720は、第1の外側向きの主表面722と、第2の外側向きの主表面724とを有している。図は、フィルム720内に収容された液体リザーバ730を示す。第1の外側向きの主表面722は、そこから延在する複数の角質層穿刺中空マイクロニードル740、750、760、及び770を有する。

20

【0070】

この実施形態では、様々な中空マイクロニードル角質層穿刺マイクロニードルの長さ及び形状が提示される。中空マイクロニードル740は、円筒形の形状であり、近位端742から遠位端744まで先細形状がない。出口ポート746は、中空マイクロニードル740の遠位端744上に配置される。中空マイクロニードル750は、円筒形の近位端752を有しており、遠位端754のある点まで先細になる。出口ポート756は、中空マイクロニードル750の遠位端754上に配置される。中空マイクロニードル760は、円錐形状であり、近位端762から遠位端764まで先細形状になっている。出口ポート766は、中空マイクロニードル760の遠位端764上に配置される。最後に、中空マイクロニードル770は、近位端772と遠位端774とを有し、波形形状を有する。出口ポート776は、中空マイクロニードル770の遠位端774上に配置される。

30

【0071】

中空マイクロニードル740及び750は、フィルム720の第1の外側向きの主表面722から h_1 の高さまで延在する一方で、中空マイクロニードル760及び770は、フィルム720の第1の表面722から h_2 の高さまで延在する。

【0072】

有益剤は、液体リザーバ730内に配置されている。マイクロ流体チャネル734(約100ナノメートル~約0.5ミリメートルの横方向寸法)は、フィルム720内に配置され、リザーバ730と流体連通している。出口ポート746、756、766、及び776は、少なくともマイクロ流体チャネル734と流体連通している。

40

【0073】

この実施形態では、高さ h_2 は、 h_1 の高さよりも高く、液体リザーバ730に収容された有益剤に対してユーザの皮膚へのより浅い穿通及びより深い穿通の両方の希望が存在し得る。この図は、中空マイクロニードル740及び750が、均一な高さ h_1 のものであり、一方、中空マイクロニードル760及び770が、均一な高さ h_2 のものであることを示しているが、他の実施形態では、マイクロニードルが、任意の数の異なる高さのものでよいことが理解されるべきである。

【0074】

図10は、マイクロ流体送達デバイス800の第7の実施形態の断面図である。送達デ

50

バイス 800 は、フィルム 820 を含んでおり、フィルム 820 は、第 1 の外側向きの主表面 822 と、第 2 の外側向きの主表面 824 とを有している。図は、フィルム 820 内に収容された第 1 の液体リザーバ 830 及び第 2 の液体リザーバ 840 を示す。中空マイクロニードル 850、860、及び 870 は、フィルム 820 の第 1 の外側向きの主表面 822 から延在する。

【0075】

中空マイクロニードル 850 は円錐形状であり、近位端 852 から遠位端 854 まで先細になる。マイクロニードル 850 は、フィルム 820 の第 1 の外側向きの主表面 822 から、 h_1 の高さまで延在する。出口ポート 856 は、中空マイクロニードル 850 の遠位端 854 上に配置される。

10

【0076】

中空マイクロニードル 860 は円錐形状であり、近位端 862 から遠位端 864 まで先細になる。マイクロニードル 860 は、フィルム 820 の第 1 の外側向きの主表面 822 から、 h_2 の高さまで延在する。出口ポート 866 は、中空マイクロニードル 860 の遠位端 864 上に配置される。

【0077】

中空マイクロニードル 870 は円錐形状であり、近位端 872 から遠位端 874 まで先細になる。マイクロニードル 870 は、フィルム 820 の第 1 の外側向きの主表面 822 から、 h_2 の高さまで延在する。出口ポート 876 は、中空マイクロニードル 870 の遠位端 874 上に配置される。

20

【0078】

図 10 は、異なる高さ（それぞれ h_1 、 h_2 、及び h_2 ）の中空マイクロニードル 850、860、及び 870 を示しているが、他の実施形態では、マイクロニードルは全て同じ高さ、又は任意の数の異なる高さであってもよいことを理解されたい。

【0079】

第 1 の液体リザーバ 830 及び第 2 の液体リザーバ 840 は、フィルム 820 内に収容される。同じ又は異なる有益剤が、液体リザーバ 830 及び 840 内に配置され得る。フィルム 820 内に配置された第 1 のマイクロ流体チャンネル 834 は第 1 の液体リザーバ 830 と流体連通しており、出口ポート 856 及び 866 は、少なくとも 1 つの第 1 のマイクロ流体チャンネル 834 と流体連通しているフィルム 820 の第 1 の外側向きの主表面 822 に作動的に接続されている。フィルム 820 内に配置された第 2 のマイクロ流体チャンネル 844 は、第 2 の液体リザーバ 840 と流体連通しており、第 2 の出口ポート 876 は、少なくとも 1 つの第 2 のマイクロ流体チャンネル 844 と流体連通しているフィルム 820 の第 1 の外側向きの主表面 822 に作動的に接続されている。この実施形態では、第 1 の液体リザーバ 830 は、第 2 の液体リザーバ 840 よりも第 2 の外側向きの主表面 124 に近接して配置される。

30

【0080】

妨害部 (obstructor) 868 は、中空マイクロニードル 860 の遠位端 864 付近の第 1 のマイクロ流体チャンネル 834 内に配置される。いくつかの実施形態では、妨害部 868 は、第 1 の液体リザーバ 830 からの有益剤の流れを可能にするために開閉することができるバルブとして作用する。他の実施形態では、妨害部 868 は、生分解性、生体吸収性、又は溶解性材料で作製されてもよい。これらの実施形態では、第 1 の液体リザーバ 830 からの有益剤の放出は、生分解性妨害部 868 が体液にさらされたときに破壊されると開始され得る。

40

【0081】

第 7 の実施形態のマイクロ流体送達デバイス 800 は、図 10 において予測的な使用で実証される。図は、マイクロニードルが患者の皮膚に穿通した後のマイクロ流体送達デバイス 800 の一部の断面図である。この図は、外側表面 982 を有する皮膚組織 980 を示す。外側表面 982 の下に、表皮 984、真皮 986、及び皮下組織又は下皮 988 層が位置している。フィルム 820 の第 1 の外側向きの主表面 822 は、皮膚組織 980 の

50

外側表面 982 と接している。

【0082】

中空マイクロニードル 850、860、及び 870 は全て、外側表面 982 及び表皮 944 に穿通する。マイクロニードル 860 及び 870 は、マイクロニードル 850 よりも真皮 986 内へ深く穿通する。そのため、異なる皮膚深さでの個人向けの治療に対する需要が存在する場合、本発明の送達デバイス 800 により、マイクロキャストプロセスを使用して製造された送達デバイスでは得ることができない自由度が可能になる。

【0083】

本発明でここまで提示したマイクロ流体送達デバイスは、使い捨て液体リザーバを有する使い捨てデバイスである。一部の実施形態では、リザーバは、再補充可能であってもよい。図 12 は、本発明で使用され得るマイクロ流体送達デバイス 1500 の第 8 の実施形態の斜視図である。送達デバイス 1500 は、フィルム 1520 を含んでおり、フィルム 1520 は、第 1 の外側向きの主表面 1522 と、第 2 の外側向きの主表面 1524 とを有している。第 1 の外側向きの主表面 1522 は、そこから延在する複数の角質層穿刺中空マイクロニードル 1610 と、角質層穿刺中実マイクロニードル 1620 とを有する。各中空マイクロニードル 1610 は、近位端 1612 と遠位端 1614 とを有し、近位端 1612 は、送達デバイス 1500 の第 1 の外側向きの主表面 1522 上に配置された中空マイクロニードル 1610 の端部である。出口ポート 1532 は、中空マイクロニードル 1610 の遠位端 1614 上に配置されている。各中実マイクロニードル 1620 は、近位端 1622 と遠位端 1624 とを有し、近位端 1622 は、送達デバイス 1500 の第 1 の外側向きの主表面 1522 に配置された中空マイクロニードル 1620 の端部である。

10

20

【0084】

送達デバイス 1500 長方形の取り付け領域を有するように示されているが、また、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、星形、十字形、文字など様々な形状を有してもよい。治療ゾーンは、約 $1,000\text{ cm}^2$ よりも大きくてもよく、約 $1,000\text{ cm}^2$ 、又は約 100 cm^2 、又は約 10 cm^2 、又は約 1 cm^2 、又は 1 cm^2 未満であってもよい。

【0085】

図 12 の送達デバイス 1500 は、平面状であることが示されている。いくつかの実施形態では、アレイは、曲線であってもよい。身体表面に合わせて形成された曲線の送達デバイスにより、その表面に対して垂直に配向したマイクロニードル 1610、1620 が得られる。これにより、治療のためのより良いマイクロニードルの穿通、及びアレイの保持がもたらされる。

30

【0086】

送達デバイス 1500 のフィルム 1520 要素は、ユーザの皮膚に容易に適合し、その順応性のために着用が快適であり、衣類の擦れなどの皮膚が受け得る通常の外力にさらされたときに、皮膚上で無傷な状態で保たれるように十分な強度を有して形成されるように、比較的薄く可撓性であることが好ましい。中空マイクロニードル 1610 及び角質層穿刺中実マイクロニードル 1620 は、送達デバイス 1500 を皮膚上で無傷の状態に維持するのに十分であり得る。しかしながら、フィルム 1520 の第 1 の外側向きの主表面 1522 は、その上に配置された接着剤層を有してもよい。接着剤層を使用し、通常の外力にさらされたときに皮膚上で無傷な状態で保たれるように、いくつかの実施形態では送達デバイス 1500 に十分な強度を与えてもよい。あるいは、マイクロニードル 1610、1620 は、ニードルを所定位置に保持するために所望の表面構造、例えば、わずかに方向性のある隆起を有していてもよい。

40

【0087】

中空マイクロニードル 1610 の遠位端 1614 上に配置された出口ポート 1532 は、様々な断面形状を有してもよい。出口ポート 1532 の考えられ得る形状としては、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、十字などが挙げられるが、これらに限定

50

されない。

【0088】

図に示されるように、中空マイクロニードル1610及び中実マイクロニードル1620は、送達デバイス1500の第1の外側向きの主表面1522上に均一な正方形パターンで列状に配置されている。他の実施形態では、1610及び中実マイクロニードル1620は、他のパターンで配置されてもよい。

【0089】

図13は、図12の12-12面に沿った送達デバイス1500の一部の断面図である。図は、フィルム1520内に収容された液体リザーバ1530を示す。加えて、図は、複数の中実マイクロニードル1620を示し、各中実マイクロニードルは近位端1622及び遠位端1624を有し、同様に複数の中空マイクロニードル1610を示し、各中空中実マイクロニードルは近位端1622及び遠位端1624を有する。各中空マイクロニードル1610は、その遠位端1614上に配置された出口ポート1532を有する。

10

【0090】

有益剤は、液体リザーバ1530内に配置されている。マイクロ流体チャンネル1534（約100ナノメートル～約0.5ミリメートルの横方向寸法を有する）は、フィルム1520内に配置され、リザーバ1530と流体連通している。出口ポート1532は、少なくとも1つのマイクロ流体チャンネル1534と流体連通している中空マイクロニードル1610の遠位端1614に作動的に接続されている。

【0091】

図は、液体リザーバ1530から出口ポート1532まで一定の幅であるとしてマイクロ流体チャンネル1534を示す。他の実施形態では、マイクロ流体チャンネル1534は、一方の端部から他方の端部まで先細になってもよい。これらマイクロ流体チャンネルが、液体リザーバ1530のより広い方から出口ポート1532のより細かい方へ先細になっている場合、毛管流は、液体が液体リザーバ1530から出口ポート1532へ移動するのを助けることができる。

20

【0092】

前述したように、本実施形態では、マイクロ流体送達デバイス1500は、再補充可能な液体リザーバ1530を有する。図13は、フィルム1520の第2の外側向きの主表面1524上に配置された入口ポート1538を示す。再補充チャンネル1536は、フィルム1520内に配置され、リザーバ1530と流体連通している。入口ポート1538は、再補充チャンネル1536と流体連通している。

30

【0093】

再補充チャンネル1536は、本質的にマイクロ流体であってもよく、すなわち、約100ナノメートル～約0.5ミリメートルの横方向寸法を有してもよい。図は、第2の外側向きの主表面1524のより広い方から再補充可能な液体リザーバ1530のより狭い方へ先細になっている再補充チャンネル1536を示す。いくつかの実施形態では、再補充チャンネル1536は、液体リザーバ1530から入口ポート1538まで一定の幅であってもよい。更に他の実施形態では、再補充チャンネル1536は、再補充可能な液体リザーバ1530のより広い方から第2の外側向きの主表面1524のより狭い方へ先細であってもよい。

40

【0094】

入口ポート1538は、様々な断面形状を有してもよい。入口ポート1538の考えられ得る形状としては、正方形、長方形、三角形、円形、楕円形、腎臓形、十字などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、入口ポート1538は、液体リザーバ1530を再補充するために使用されるデバイスに適合するように形成されてもよい。

【0095】

中実マイクロニードル1620は、有益剤で表面被覆されてもよく、又は1種若しくは複数種の有益剤が混合された生分解性、生体吸収性、若しくは溶解性の材料で作製されて

50

もよい。

【0096】

前述のマイクロニードル610、620の寸法と同様に、マイクロニードル1610、1620は、約1マイクロメートル(μm)~約5000マイクロメートル(μm)の長さ、約1 μm ~約500 μm の幅、及び約1 μm ~約200 μm の厚さを有してもよい。角質層穿刺マイクロニードルの幅及び厚さは、その長さ方向に沿って変化し得ることが当業者には理解される。例えば、ベース部分は、本体部分よりも幅広く(より厚く)てもよく、又は本体部分は、先端部分に近づくにつれてわずかに先細形状を有していてもよい。

【0097】

角質層穿刺マイクロニードル1610、1620は、患者への痛みを最小限にしつつ、皮膚穿刺及び有益剤送達を与えるのに適した任意の細長い形状であってもよく、個々のマイクロニードルは、実質的に円筒形、くさび形、円錐形、又は三角形(例えば、ブレード様)である。マイクロニードルの断面形状(マイクロニードルの平面基材に対してほぼ平行な面に沿って、又はマイクロニードルの長手方向軸に対してほぼ垂直な面に沿って切断)、又は皮膚に穿通し得るマイクロニードルの少なくとも一部分は、長方形、正方形、楕円形、円形、菱形、三角形又は星形を含む種々の形態をとっていてもよい。

【0098】

角質層穿刺マイクロニードル1610、1620の先端部分は、生体障壁に穿刺し、例えば、患者の皮膚の角質層に穿刺し、有益剤を患者の組織に送達するように設計されている。好ましくは、各マイクロニードルの先端部分は、最小限の痛みで皮膚の穿刺及び穿通を可能にするために十分に小さくかつ鋭利であるべきである。好ましい実施形態では、マイクロニードルの先端部は、本体部分から先端に向かって先細になっており、マイクロニードルの端部にある点又は頂点を画定する。様々な実施形態には、先細形状先端部分は、先端部において斜角の形態であってもよく、又はピラミッド形状又は円錐形状又は三角形形状であってもよい。

【0099】

いくつかの実施形態では、フィルム20、120、220、320は、生体適合性材料で形成されるか、又は生体適合性材料で被覆される。いくつかの実施形態では、フィルム520、720、820、1520、角質層穿刺マイクロニードル620、740、750、760、770、850、860、870、1610、1620、又はその両方は、生体適合性材料で形成されるか、又は生体適合性材料で被覆される。マイクロニードル620、740、750、760、770、850、860、870、1610、1620は、フィルム520、720、820、1520に使用される材料と同じ材料から形成されてもよく、あるいは、マイクロニードルは、フィルム材料とは異なる材料を含むことができる。構築に適した材料の代表例としては、金属及び合金、例えば、ステンレス鋼、パラジウム、チタン及びアルミニウム; プラスチック、例えば、ポリエーテルイミド、ポリカーボネート、ポリエーテルエーテルケトン、ポリイミド、ポリメチルペンテン、ポリフッ化ビニリデン、ポリフェニルスルホン、液晶ポリマー、ポリエチレンテレフタレート(PET)、ポリエチレンテレフタレート-グリコール変性(PETG)、ポリイミド; 並びにシリコン及びガラスなどのセラミックが挙げられる。材料は、好ましくは、マイクロニードルが皮膚に効果的に穿刺されるように設計された寸法でマイクロニードルが、それが顕著に曲がったり又は破損したりすることなく、十分に強いように選択される。マイクロニードル及び基材材料はまた、送達デバイスによって送達される薬物製剤と非反応性であるべきである。

【0100】

いくつかの実施形態では、フィルム、マイクロニードル、又は両方が、生分解性材料又は生体吸収性材料で形成されている。好適な材料の代表的な例としては、限定されないが、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、ポリジオキサノン(PDO)、ポリ(-カプロラクトン)(PCL)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)、ポリ(オルトエステル)(POE)、コポリ(エーテル-エステル)(CEE

10

20

30

40

50

）系製剤、又はこれらの材料の組み合わせが挙げられる。マイクロニードルは、ポリビニルアルコール（PVOH）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、及びポリエチレンオキシド（PEO）系製剤、又はこれらの材料の組み合わせを含む水溶性材料から形成することができる。

【0101】

フィルム、角質層穿刺マイクロニードル、又は両方が、場合により、これらに埋め込まれているか、又はこれらに被覆されている二次的構造材料を更に含んでもよい。例えば、ミクロ粒子、ナノ粒子、繊維、フィブリド、又は他の粒状物質が含まれていてもよい。これらの二次的構造材料は、送達デバイス10、100、200、300、500、700、800、1500の1つ以上の物理的又は化学的特性を向上させることができる。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、角質層穿刺マイクロニードル620、740、750、760、770、850、860、870、1610、1620は生分解性材料で形成されるが、フィルム520、720、820、1520は生分解性ではない。これらの実施形態では、有益剤材料は、可溶性物質、又は不溶性であるが分散性の物質を含んでもよい。そのため、有益剤の送達機構は、例えば、マイクロニードルの生分解が、有益剤の溶解又は分散と同時のものであってもよい。ニードルの分解速度は、有益剤の所定の薬物送達速度を可能にするように制御されてもよい。いくつかの実施形態では、第1の有益剤の放出速度は、第2の有益剤の放出速度と異なってもよい。全ての角質層穿刺マイクロニードルが分解した時点で、フィルム520、720、820、1520を治療部位から取り除いてもよい。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、送達デバイス10、100、200、300、500、700、800、1500は、ニードルのみ又は基材と組み合わせて、有益剤で更にコーティングされてもよい。

【0104】

有益剤としては、潤滑剤、スリップ剤などを挙げることができる。あるいは、有益剤は、標的となる局所領域に1つ以上の利益を与え得る。このような有益剤は、ワックス、油、皮膚軟化剤、保湿剤などを含むが、これらに限定されない様々な組成物のいずれかであってもよい。

30

【0105】

有益剤としては、ヒアルロン酸、ヒドロキシ酸（例えば、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、酒石酸）；抗ニキビ剤（例えば、サリチル酸、レチノール、レチノイド、又は他の角質溶解剤、及び過酸化ベンゾイル、又はニキビの治療に用いられる他の抗微生物剤）；光沢調節剤（例えば、コメタンパク質、コットンパウダー、エルピオール（ジクロロフェニルイミダゾールチオキソラン））；トレチノイン、イソトレチノイン、モトレチニド、アダパレン、タザロテン、アゼライン酸、及びレチノールなどのレチノイド又はその誘導体；5-リダクターゼ阻害剤、例えば、グリシン誘導体；大豆タンパク質及び小麦タンパク質などを含む植物タンパク質加水分解物、緑茶（*camellia sinensis*）抽出物、及び桂皮抽出物）；保湿剤；抗微生物剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、トリクロルカルバン（triclocarbon）、ポリヘキサメチレンピグアニド、塩化セチルピリジウム、及び塩化メチルベンゼトニウム（methyl and benzothonium chloride）などのカチオン性抗微生物剤；ロドプロピニルブチルカルバメート、ジアゾリジニル尿素、ジグルコン酸クロルヘキシデン、酢酸クロルヘキシデン、イセチオン酸クロルヘキシジン、及び塩酸クロルヘキシデンなどのクロルヘキシジンの塩類；2,4,4'-トリクロロ-2-ヒドロキシジフェニルエーテル（トリクロサン）などのハロゲン化フェノール化合物；パラクロロメタキシレノール（PCMX）；エタノール、プロパノールなどの短鎖アルコールなど）；抗生剤又は消毒剤（ムピロシン、硫酸ネオマイシン、バシトラシン、ポリミキシンB、1-オフロキサシン、テトラサイクリン類（塩酸クロロテトラサイクリン、10塩酸オキシテトラサイクリン、及び塩酸テトラサイ

40

50

クリン)、リン酸クリンダマイシン、硫酸ゲンタマイシン、メトロニダゾール、ヘキシル
 レゾルシノール、塩化メチルベンゼトニウム、フェノール、第四級アンモニウム化合物、
 ティーツリー油、並びにこれらの医薬的に許容される塩及びプロドラッグ)、抗炎症剤(
 適切なステロイド系抗炎症剤、例えば、コルチコステロイド、例えば、ヒドロコルチゾン
 、ヒドロキシトリウムシノロン、 -メチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、
 ジプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デソキシメタゾン、
 酢酸デソキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、
 吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロコル
 チゾン、ピパリン酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコ
 ルチンブチルエステル、フルオコルトロン、酢酸フルブレドニデン(フルブレドニリデン 10
)、フルアドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン
 、メチルブレドニゾロン、トリウムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、
 フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロゾン、フルアドレノロンアセトニ
 ド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾン、クロロブレドニゾン
 、酢酸クロロブレドニゾン、クロコルテロン、クレスシノロン、ジクロリゾン、ジフルブ
 レドネート、フルクロロニド、フルニゾリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルブ
 レドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、シクロペンチルプロピオン酸ヒドロコルチゾン
 、ヒドロコルタメート、メブレドニゾン、パラメタゾン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン
 、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トリウムシノロン、及
 びこれらの塩など、非ステロイド系抗炎症剤、ナツシロギク(タナセタム・パーテニウム 20
 (Tanacetum parthenium))、クコの実(リシウム・バルバラム(Lycium barbarum))
 、マリアアザミ抽出物(シリバム・マリアナム(Silybum marianum))、アマランス油(ア
 マランサス・クルエンタス(Amaranthus cruentus))、ザクロ(プニカ・グラナタム
 (Punica granatum))、イェルバ・マテ(イレクス・パラグアリエンシス(Ilex paragu
 ariensis)葉抽出物)、ホワイトリリー花抽出物(リリウム・カンジダム(Lilium Candi
 dum))、オリーブ葉抽出物(オレア・エウロピア(Olea europaea))、及びフロレチン
 (リンゴ抽出物))；抗糸状菌/抗真菌剤(例えば、ミコナゾール、エコナゾール、ケト
 コナゾール、セルタコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、
 クリオキノール、ピフォコナゾール、テルコナゾール、プトコナゾール、チオコナゾール
 、オキシコナゾール、スルコナゾール、サベルコナゾール、クロトリマゾール、ウンデシ
 レン酸、ハロプロジン、プテナフィン、トルナフテート、ナイスタチン、シクロピロクス
 オラミン、テルピナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、エルピオール、グリセオフ
 ルピン、並びにこれらの薬学的に許容される塩及びプロドラッグ；アゾール、アリルアミ
 ン、又はこれらの混合物)；外用鎮痛剤(例えば、イブプロフェン又はジクロフェナク；
 カプサイシン、フェンタニル、及びクエン酸フェンタニルなどのこれらの塩；パラセタモ
 ール(アセトアミノフェンとして)；サリチル酸エステルなどの非ステロイド系抗炎症剤
 (NSAID)；モルヒネ及びオキシコドンなどのオピオイド薬；イブプロフェン又はジ
 クロフェナク含有ゲル)；酸化防止剤(例えば、スルフヒドリル化合物及びその誘導体(例
 えば、メタ重亜硫酸ナトリウム及びN-アセチルシステイン)、リポ酸及びジヒドロリ
 ポ酸、レスベラトロール、ラクトフェリン；アスコルビン酸、アスコルビン酸エステル、及
 びアスコルビン酸誘導体(例えば、パルミチン酸アスコルビル、及びアスコルビルポリペ
 プチド)；ブチルヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン(ブチルヒドロキ
 シトルエン)、レチノイド(例えば、レチノール及びパルミチン酸レチノール)、トコフ
 エロール(例えば、酢酸トコフェロール)、トコトリエノール、及びユビキノン；システ
 イン、N-アセチルシステイン、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ホル
 ムアルデヒド・スルホキシル酸ナトリウム、アセトン-重亜硫酸ナトリウム、トコフェロ
 ール、及びノルジヒドログアイアレチン酸；フラボノイド及びイソフラボノイド、並びに
 これらの誘導体(例えば、ゲニステイン及びジアゼイン)を含む抽出物；レスベラトロール
 などを含む抽出物；グレープシード、緑茶、松樹皮、及びプロポリス；クローブ、シナモ
 ン、オレガノ、ターメリック、クミン、パセリ、バジル、カレー粉、マスタードシード、 50

ショウガ、コショウ、チリパウダー、パプリカ、ガーリック、コリアンダー、オニオン、及びカルダモンなどの植物由来のポリフェノール抗酸化物質；セージ、タイム、マジョラム、テラゴン、ペパーミント、オレガノ、セイボリー、バジル、及びイノンドなどの一般的なハーブ類）；脱毛剤（例えば、チオグリコール酸カルシウム又はチオグリコール酸カリウム）；ビタミン類（例えば、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンE；、、又はトコフェロール、ナイアシン、又はナイアシンアミド）、並びにアスコルビン酸ジグルコシド、及び酢酸又はパルミチン酸ビタミンEなどのビタミン塩又は誘導体；サンブロック（例えば、二酸化チタン）及びノ又はサンスクリーン（例えば、二酸化チタン及び酸化亜鉛などの無機サンスクリーン；オクチルメトキシシナメート、サリチル酸オクチル、ホモサラート、アボベンゾンなどの有機サンスクリーン；血管拡張薬（例えば、ナイアシン）；保湿剤（例えば、グリセリン）；アンチエイジング剤（例えば、レチノイド；ジメチルアミノエタノール（DMAE）、銅含有ペプチド）；グリコール酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、 α -ヒドロキシ酪酸、 β -ヒドロキシイソ酪酸、 α -ヒドロキシイソカプロン酸、アトロ乳酸、 α -ヒドロキシイソ吉草酸、ピルビン酸エチル、ガラクトロン酸、グルコヘプトン酸、グルコヘプトノ1,4-ラクトン、グルコン酸、グルコノラクトン、グルクロン酸、グルクロノラクトン、ピルビン酸イソプロピル、ピルビン酸メチル、ムチン酸、ピルビン酸、サッカリン酸、サッカリック酸1,4-ラクトン、酒石酸、及びタルトロン酸などの α -ヒドロキシ酸又はフルーツ酸及びこれらの前駆体； α -ヒドロキシ酪酸、 α -フェニル-乳酸、及び α -フェニルピルビン酸などの α -ヒドロキシ酸；亜鉛及び酸化亜鉛などの亜鉛含有化合物；緑茶、大豆、マリアアザミ、藻類、アロエ、アンゼリカ、ビターオレンジ、コーヒー、オウレン、グレープフルーツ、ブクリョウ、スイカズラ、ハトムギ、シコン、クワ、ボタン、プエラリア、コメ(nice)、及びベニバナなどの植物抽出物、並びにこれらの塩類及びプロドラッグ）；カロチノイド、セラミド、脂肪酸、酵素、酵素阻害剤、ミネラル、ステロイド、ペプチド、アミノ酸、植物抽出物、着色剤、セチリジン塩酸塩又は薬学的に同等なセチリジン化合物などのアレルギー緩和剤、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、又はその薬学的同等物などの鎮痛剤化合物、フェニレフリン塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、プソイドエフェドリン塩酸塩、又はその薬学的同等物などの咳/かぜ緩和活性物質、ブプロピオンSR、バレニクリン及びニコチン置換療法剤、又はその薬学的同等物などの禁煙薬、などを挙げることができる。物質は、例えば保湿すること、皮膚のトーン又は色合いの改善（顔料によるなど）、様々な皮膚の状態（例えば、乾燥又は重度の乾燥肌、湿疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、アレルギー性皮膚疹、ニキビ、黒頭病、膿疱、面皰、酒さ、帯状疱疹、皺、口唇ヘルペス、ヘルペス、いぼ、日焼け、虫刺れ、ツタウルシなど）を治療又は少なくとも緩和すること、機械力（例えば、収縮）を加え、皺を伸ばすこと、又は、より一般的には、望ましくない皮膚の欠陥（例えば、目の下のくま、ニキビの発赤、小皺及び皺、炎症後色素沈着（PIH）、発赤、炎症、セルライト、皺、年齢による染み、斑状色素沈着、濃い染み、肝斑、目の下の腫れ）の症状及び外観を治療又は緩和すること、望ましくない顔又は身体の毛を脱毛すること、傷口の治療を助けること、などの様々な方法のいずれかで皮膚に影響を及ぼすことができる。例えば、ローション、クリーム、オイル、及び更にはマスクを皮膚に付けることで皮膚を治療し、又は他の形で皮膚に影響を及ぼすことができる。このような個人向け又は消費者向けヘルスケア物質は、皮膚を通じた拡散又は輸送の速度が皮膚の両側の有効成分の濃度の差と相関する拡散の原理に概ねしたがって皮膚に吸収される。

【0106】

前述したように、送達デバイスを製造するための微細加工又はマイクロキャストプロセスは、単一組成のレイの製造に限定される。本発明では、個人向けの治療に、1種類より多い有益剤を含む角質層穿刺マイクロニードルを使用する。そのため、微細加工又はマイクロキャストプロセスを使用することはできない。

【0107】

本発明の送達デバイスは、付加製造（Additive Manufacturing）技術を使用して製造す

ることができる。付加製造は、三次元コンピュータ支援設計（CAD）データを使用して物理的な部品又はアセンブリを迅速に製造するために使用される技術群である。部品又はアセンブリの構築は、通常、3D印刷などの「付加層製造（additive layer manufacturing）」技術を用いて行われる。付加製造は、1種類より多い有益剤を同時に送達する送達デバイスを製造する、単純で、効果的で、かつ経済的な方法である。

【0108】

一般に、コンピュータ支援設計及びコンピュータ支援製造CAD-CAMワークフローは、従来の付加製造プロセスである。このプロセスは、CADワークステーションを使用した3D固体、又は走査デバイスを使用した2Dスライスのうちいずれかとして、幾何学的データの作成から開始する。付加製造では、このデータは、有効な幾何学的モデル、すなわち、境界面が有限な体積を包含しており、構造に設計されていない限り、内部を露出する穴を含まず、それ自体が折り返されないものを表していなければならない。言い換えると、物体は、「内部」を有していなければならない。3D空間での各点について、アルゴリズムが、その点がモデルの境界面の内部にあるか、境界面上にあるか、又は境界面の外部にあるかを一意的に判定し得る場合、モデルは有効である。CADポストプロセッサは、内部のCAD幾何学的形態を単純化された数学的形態に近似し、次いで、付加製造の一般的な特徴である特定のデータフォーマットで表現する。付加製造機構を働かせるために必要な運動制御軌道を得るために、作成した幾何学的モデルを、典型的には、層状にスライスし、そのスライスを線状にスキャンし（コンピュータ数値制御ツールパスとしての軌道を作成するために使用される「2D描画」を作成する）、層ごとに物理的な構築プロセスが得られる。

【0109】

3D印刷プロセスにより、異なる大きさ及び形状のマイクロニードルの製造が可能になり、並びに1種類より多い有益剤を有する送達デバイスを製造する能力が可能になる。個々のマイクロニードルの位置、鋭利さ、キャピテーション及び材料は、微細加工又はマイクロキャストよりも3D印刷による方が、はるかに容易に制御することができる。軟質材料、硬質材料や、及び更に液体を、個々のマイクロニードルに組み込むことができる。送達プロファイルの変化は、スマート送達デバイスを製造するためのシステムに設計することができる。非相溶性化合物も、相互汚染のおそれなく、送達デバイスの異なる部分に構築することができる。

【0110】

マイクロニードルは、少なくとも100µm以上の深さに有効成分/薬物を送達する必要があるが、約20ミクロン以上の変更可能な穿通を有するように設計することができる。異なる用途及び使用は、異なるレベルの穿通、溶解度及び設計特徴（大きさ、形状、角度、溶解度など）を必要とする。場合によっては、有益剤は、ニードル材料に溶解してもよく、他の場合では、有益剤は、リザーバ内に貯蔵され、マイクロ流体チャネルを通して送達されてもよい。

【0111】

いくつかの実施形態では、これらの皮膚送達デバイス又はパッチは、経時的に送達される液体の量を検出するセンサを含むことができ、その結果、消費者（ユーザ）が一定期間にわたって送達される量を追跡することができ、所望に応じて薬物送達プロファイルを変更することができるように、アプリを使用して薬物の量を監視することができる。

【0112】

〔実施の態様〕

(1) 皮膚送達デバイスであって、

(a) 第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 前記フィルム内に収容された少なくとも1つの液体リザーバと、

(c) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも1つの液体リザーバと流体連通している、約100nm~0.5mmの横方向寸法を有する少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと、

10

20

30

40

50

(d) 前記少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと流体連通している前記フィルムの前記第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの出口ポートと、を備える、皮膚送達デバイス。

(2) センサを更に備える、実施態様1に記載の皮膚送達デバイス。

(3) 前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、実施態様2に記載の皮膚送達デバイス。

(4) 皮膚送達デバイスであって、

(a) 第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 前記フィルム内に収容された複数の液体リザーバと、

(c) 前記フィルム内に配置された約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと流体連通している各液体リザーバと、

(d) 少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと流体連通している前記フィルムの前記第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの出口ポートと、を備える、皮膚送達デバイス。

(5) センサを更に備える、実施態様4に記載の皮膚送達デバイス。

【0113】

(6) 前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、実施態様5に記載の皮膚送達デバイス。

(7) 経皮送達デバイスであって、

(a) 第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 前記フィルム内に配置された少なくとも1つの液体リザーバと、

(c) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも1つの液体リザーバと流体連通している、(約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する)少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと、

(d) 前記少なくとも1つのマイクロ流体チャネルと流体連通している前記フィルムの前記第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの出口ポートと、

(e) 前記少なくとも1つの出口ポートと流体連通している少なくとも1つのマイクロニードルと、を備える、経皮送達デバイス。

(8) センサを更に備える、実施態様7に記載の経皮送達デバイス。

(9) 前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、実施態様8に記載の経皮送達デバイス。

(10) 少なくとも2種の有益剤の長期送達のための経皮送達デバイスであって、

(a) 第1の外側向きの主表面及び第2の外側向きの主表面を有するフィルムと、

(b) 第1の有益剤サブシステムであって、

(i) 前記フィルム内に配置された第1の有益剤を収容する少なくとも1つの第1の活性製剤液体リザーバと、

(ii) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも1つの第1の有益剤液体リザーバと流体連通している、(約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する)少なくとも1つの第1の有益剤マイクロ流体チャネルと、

(iii) 前記少なくとも1つの第1の有益剤マイクロ流体チャネルと流体連通している前記フィルムの前記第1の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの第1の有益剤出口ポートと、

(iv) 前記少なくとも1つの第1の有益剤出口ポートと流体連通している少なくとも1つの第1の有益剤マイクロニードルと、を含む、第1の有益剤サブシステムと、

(c) 第2の有益剤サブシステムであって、

(i) 前記フィルム内に配置された第2の有益剤を収容する少なくとも1つの第2の有益剤液体リザーバと、

(ii) 前記フィルム内に配置され、前記少なくとも1つの第2の有益剤液体リザーバと流体連通している、(約100nm~0.5mmの主要横方向寸法を有する)少なくとも1つの第2の有益剤マイクロ流体チャネルと、

10

20

30

40

50

(iii) 前記少なくとも1つの第2の有益剤マイクロ流体チャネルと流体連通している前記フィルムの前記第2の外側向きの主表面に作動的に接続された少なくとも1つの第2の有益剤出口ポートと、

(iv) 前記少なくとも1つの第2の有益剤出口ポートと流体連通している少なくとも1つの第2の有益剤マイクロニードルと、を含む、第2の有益剤サブシステムと、を備える、経皮送達デバイス。

【0114】

(11) センサを更に備える、実施態様10に記載の経皮送達デバイス。

(12) 前記センサが、経時的に送達される液体の量を検出する、実施態様11に記載の経皮送達デバイス。

【図1】

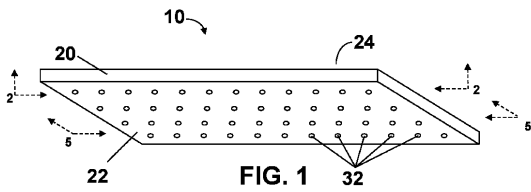


FIG. 1

【図2】

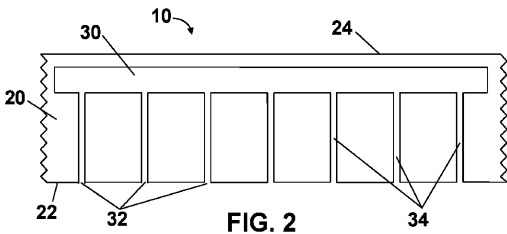


FIG. 2

【図3】

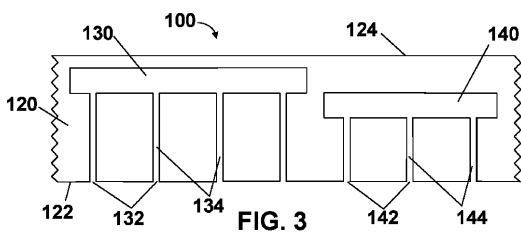


FIG. 3

【図4】

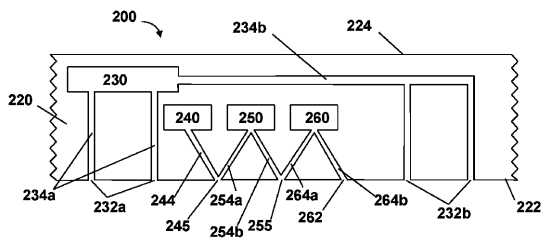


FIG. 4

【図5】

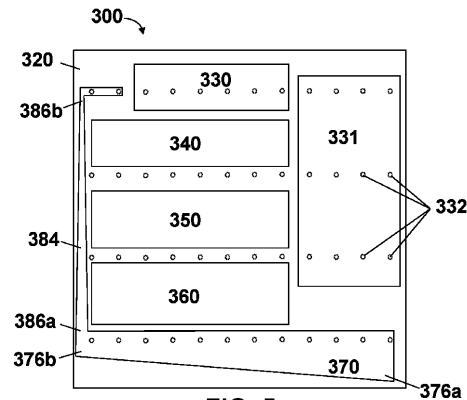


FIG. 5

【 図 6 】

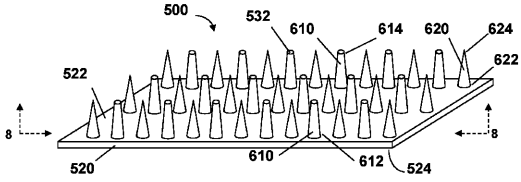


FIG. 6

【 図 7 】

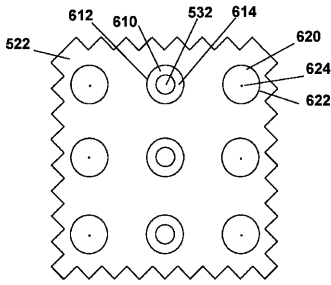


FIG. 7

【 図 8 】

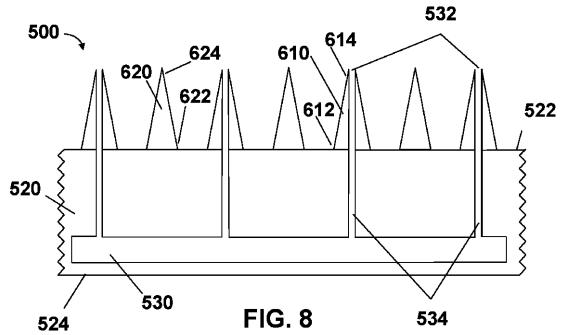


FIG. 8

【 図 9 】

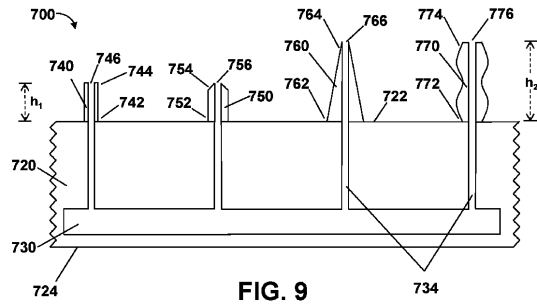


FIG. 9

【 図 10 】

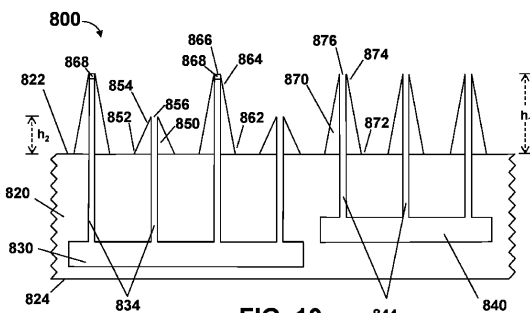


FIG. 10

【 図 12 】

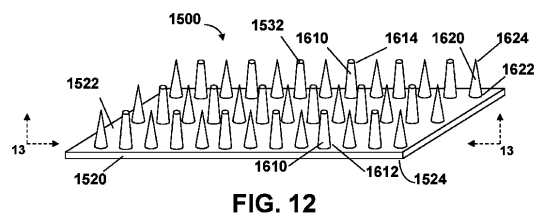


FIG. 12

【 図 13 】

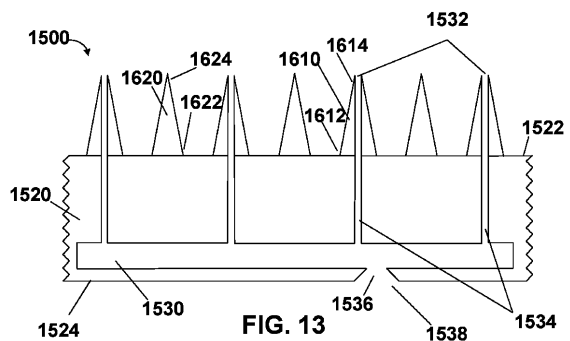


FIG. 13

【 図 11 】

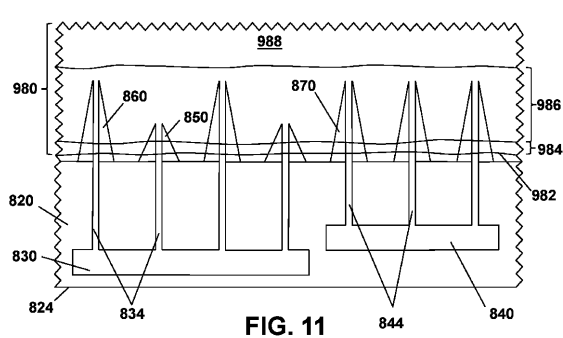


FIG. 11

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2019/055530

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K9/70 A61M37/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPO		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/177990 A1 (ALARY MARC [US] ET AL) 28 June 2018 (2018-06-28) paragraph [0030]; claim 13 -----	1-12
X	US 6 611 707 B1 (PRAUSNITZ MARK R [US] ET AL) 26 August 2003 (2003-08-26) claim 19; figures 1-3,4a -----	1-12
X	US 2012/220980 A1 (ROSS RUSSELL F [US]) 30 August 2012 (2012-08-30) claims 1,6 -----	1-12
X	US 2003/083645 A1 (ANGEL AIMEE B [US] ET AL) 1 May 2003 (2003-05-01) claims; figures -----	1-12
X	US 2011/244010 A1 (DOSHI PRAFUL [US]) 6 October 2011 (2011-10-06) figures 8,12 -----	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 December 2019		03/01/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Werner, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/055530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2018177990 A1	28-06-2018	AU 2017379065 A1	27-06-2019
		BR 112019012728 A2	26-11-2019
		CA 3048102 A1	28-06-2018
		CN 110099714 A	06-08-2019
		EP 3558441 A1	30-10-2019
		KR 20190099267 A	26-08-2019
		US 2018177990 A1	28-06-2018
		WO 2018119174 A1	28-06-2018
US 6611707 B1	26-08-2003	US 6611707 B1	26-08-2003
		US 2003208167 A1	06-11-2003
		US 2007225676 A1	27-09-2007
US 2012220980 A1	30-08-2012	AU 2012222971 B2	21-01-2016
		BR 112013021282 A2	12-06-2018
		CA 2825591 A1	07-09-2012
		CN 103384545 A	06-11-2013
		EP 2680918 A2	08-01-2014
		JP 2014511243 A	15-05-2014
		KR 20140006903 A	16-01-2014
		RU 2013141508 A	10-04-2015
		US 2012220980 A1	30-08-2012
		WO 2012117302 A2	07-09-2012
US 2003083645 A1	01-05-2003	AT 386561 T	15-03-2008
		AT 419885 T	15-01-2009
		AT 420680 T	15-01-2009
		AU 2002348009 B2	29-06-2006
		AU 2002353840 B2	17-08-2006
		AU 2002353855 B2	14-12-2006
		CA 2464483 A1	08-05-2003
		CA 2464485 A1	08-05-2003
		CA 2464487 A1	08-05-2003
		CA 2464670 A1	08-05-2003
		CA 2464673 A1	08-05-2003
		EP 1438092 A2	21-07-2004
		EP 1439871 A1	28-07-2004
		EP 1443990 A1	11-08-2004
		EP 1446176 A1	18-08-2004
		EP 1448253 A1	25-08-2004
		JP 4610192 B2	12-01-2011
		JP 4610193 B2	12-01-2011
		JP 4612304 B2	12-01-2011
		JP 2005507713 A	24-03-2005
		JP 2005507714 A	24-03-2005
		JP 2005507715 A	24-03-2005
		JP 2005507716 A	24-03-2005
		JP 2005525141 A	25-08-2005
		JP 2006081918 A	30-03-2006
		JP 2009219886 A	01-10-2009
		JP 2009219887 A	01-10-2009
		JP 2009219888 A	01-10-2009
		JP 2009240790 A	22-10-2009
		US 2003083618 A1	01-05-2003
		US 2003083619 A1	01-05-2003
		US 2003083641 A1	01-05-2003
		US 2003083645 A1	01-05-2003
		US 2003139727 A1	24-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/055530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2008281273 A1	13-11-2008
		US 2008319392 A1	25-12-2008
		WO 03037403 A1	08-05-2003
		WO 03037404 A1	08-05-2003
		WO 03037405 A1	08-05-2003
		WO 03037406 A2	08-05-2003
		WO 03037407 A1	08-05-2003

US 2011244010	A1	06-10-2011	
		AU 2011233663 A1	18-10-2012
		CA 2794956 A1	06-10-2011
		EP 2555751 A1	13-02-2013
		EP 3195858 A1	26-07-2017
		ES 2634551 T3	28-09-2017
		JP 2013524275 A	17-06-2013
		JP 2015232707 A	24-12-2015
		JP 2017107216 A	15-06-2017
		JP 2019034153 A	07-03-2019
		NZ 602673 A	26-09-2014
		SG 184244 A1	29-11-2012
		US 2011244010 A1	06-10-2011
		US 2018193257 A1	12-07-2018
		US 2018193258 A1	12-07-2018
		US 2018338912 A1	29-11-2018
		US 2019046435 A1	14-02-2019
		WO 2011123180 A1	06-10-2011

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100130384

弁理士 大島 孝文

(72)発明者 アラリー・マーク

アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199

(72)発明者 ホプソン・ペイトン

アメリカ合衆国、32224 フロリダ州、ジャクソンビル、ユーエヌエフ・ドライブ 1

(72)発明者 リウ・ジャン - ジュ

アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199

(72)発明者 パテル・バーラト

アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 199

(72)発明者 デイブ・バイブル

アメリカ合衆国、08844 ニュージャージー州、ヒルズボロ、フランシス・ドライブ 20

Fターム(参考) 4C267 AA72 BB02 BB05 BB24 BB40 CC01 CC05 EE08 GG01 GG16

GG21