

(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2004-505652

(P2004-505652A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int.Cl.⁷
A61M 37/00F I
A61M 37/00テーマコード (参考)
4C167

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 149 頁)

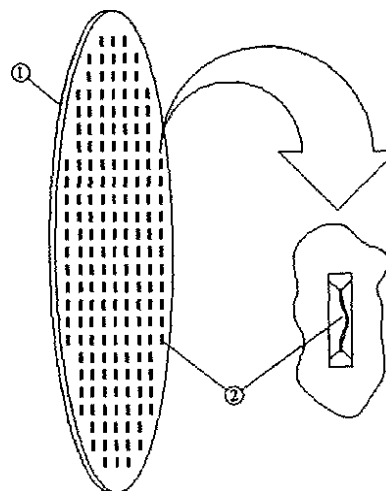
(21) 出願番号	特願2001-501298 (P2001-501298)	(71) 出願人	502190922
(86) (22) 出願日	平成12年6月8日 (2000.6.8)		アルテア テクノロジーズ, インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	平成13年12月7日 (2001.12.7)		アメリカ合衆国, ジョージア 30084
(86) 国際出願番号	PCT/US2000/015979		, タッカー, ウィームズ ロード 2056
(87) 国際公開番号	W02000/074767	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成12年12月14日 (2000.12.14)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/138,050	(72) 発明者	エップステイン, ジョナサン
(32) 優先日	平成11年6月8日 (1999.6.8)		アメリカ合衆国 ジョージア 30345
(33) 優先権主張国	米国 (US)		, アトランタ, ジャスミン コート 2844

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薄膜組織インターフェイスデバイスを使用する生物学的膜のマイクロポレーションのための装置、およびそのための方法

(57) 【要約】

本発明は、動物（例えば、ヒト）の生物学的膜を横切る物質の輸送に関する。詳細には、本発明は、処置適用のために生物学的膜を通じて動物中に物質を送達するため、あるいはモニタリング適用または他の診断適用のために生物学的膜を通じて動物から物質を抽出するために、生物学的膜において開口部を形成するためならびに膜貫通フラックスの増加のための、改良されたデバイスを提供する。そしてまた、本発明は、そのための方法を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイクロポレーションデバイスであって、以下：

少なくとも 1 つのレーザー、ならびに

少なくとも 1 つのマイクロポレーターおよび基材を備える、組織インターフェイスを備え、該マイクロポレーターが該基材上または該基材内に位置する、デバイス。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記基材が、織られた材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される、デバイス。

【請求項 3】

請求項 2 に記載のデバイスであって、前記基材がパーフォレーションを備える、デバイス。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記マイクロポレーターが、生物学的膜への直接接触を介して熱エネルギーを伝導的に送達してマイクロポアを形成するに十分な深さの該膜のいくらかの部分の切除を引き起こし得るプローブエレメント、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、音波エネルギーアブレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャーからなる群より選択され；そして

さらに該プローブエレメントが、生物学的膜を切除し得る電氣的に加熱される抵抗エレメント、光学的に加熱される局所色素アブソーバー層および光学的に加熱される局所色素層からなる群より選択される、デバイス。

【請求項 5】

請求項 4 に記載のデバイスであって、前記プローブエレメントが、予備形成されたワイヤ導体、付着した伝導性材料、機械加工された伝導性材料、レーザー切断された伝導性材料、接着性フォイル、電気めっきされた材料、スクリーン印刷された材料およびエッチングされた伝導性材料からなる群より選択される、デバイス。

【請求項 6】

請求項 4 に記載のデバイスであって、前記生物学的膜を切除する間に前記プローブエレメントが破壊される、デバイス。

【請求項 7】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記少なくとも 1 つのマイクロポレーターが複数のマイクロポレーターを含む、デバイス。

【請求項 8】

請求項 7 に記載のデバイスであって、前記複数のマイクロポレーターがプローブエレメントである、デバイス。

【請求項 9】

請求項 8 に記載のデバイスであって、前記プローブエレメントを活性化するために使用される電気回路を分離するためのダイオードをさらに備える、デバイス。

【請求項 10】

請求項 8 に記載のデバイスであって、前記プローブエレメントのうちの 2 つ以上が、並列回路構成または直列回路構成あるいはそれらの組み合わせで接続されている、デバイス。

【請求項 11】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記マイクロポレーター付近に材料をさらに備え、該材料が発熱反応または吸熱反応を生成し得る、デバイス。

【請求項 12】

請求項 1 に記載のデバイスであって、マイクロアクチュエーターをさらに備える、デバイス。

【請求項 13】

請求項 12 に記載のデバイスであって、前記マイクロアクチュエーターが、静電マイクロアク

10

20

30

40

50

チュエーター、熱バイモルフマイクロアクチュエーター、圧電マイクロアクチュエーター、電磁マイクロアクチュエーター、磁歪マイクロアクチュエーターおよび形状記憶合金マイクロアクチュエーターからなる群より選択される、デバイス。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載のデバイスであって、電子結合サーキットリーおよび電源をさらに備える、デバイス。

【請求項 1 5】

請求項 4 に記載のデバイスであって、前記プローブエレメントが伝導性ワイヤを備え、そして前記基材が非伝導性ファブリックを備える、デバイス。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載のデバイスであって、前記伝導性ワイヤが前記非伝導性ファブリック中に織られている、デバイス。

【請求項 1 7】

請求項 3 に記載のデバイスであって、前記パーフォレーション上にプラグ材料をさらに備える、デバイス。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載のデバイスであって、前記プラグ材料が揮発性材料を含む、デバイス。

【請求項 1 9】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記基材がエンボス加工されている、デバイス。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記生物学的膜を横切る流体の膜貫通輸送を増大するためのエンハンサー材料をさらに備える、デバイス。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記少なくとも 1 つのレザーバーが複数のチャンバーを含む、デバイス。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載のデバイスであって、前記複数のチャンバーが少なくとも第 1 のチャンバーおよび第 2 のチャンバーを含み、該第 1 のチャンバーが第 1 の物質を含みかつ該第 2 のチャンバーが第 2 の物質を含む、デバイス。

【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載のデバイスであって、前記第 1 の物質および第 2 の物質が、第 1 の生物学的に活性な因子および第 2 の生物学的に活性な因子である、デバイス。

【請求項 2 4】

請求項 2 1 に記載のデバイスであって、該デバイスは、前記第 1 のチャンバー中の物質の経皮送達または前記第 2 のチャンバー中への検体の経皮的回収をすることができる、デバイス。

【請求項 2 5】

請求項 2 1 に記載のデバイスであって、該デバイスは、前記第 1 のチャンバー中の物質の経皮送達および前記第 2 のチャンバー中への検体の経皮的回収を同時にすることができる、デバイス。

【請求項 2 6】

請求項 2 5 に記載のデバイスであって、前記検体を検出または定量するためのアナライザーをさらに備える、デバイス。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 に記載のデバイスであって、前記アナライザーにより検出された前記検体の定量値に基づいて、前記物質の送達を制御するための制御モジュールをさらに備える、デバイス。

【請求項 2 8】

請求項 2 6 に記載のデバイスであって、前記物質がインスリンでありかつ前記検体がグルコースである、デバイス。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

請求項 22 に記載のデバイスであって、前記第 1 のチャンバーと第 2 のチャンバーとの間に配置されたディバイダーまたはバルブをさらに備え、該ディバイダーまたはバルブは、該ディバイダーが取り除かれるかまたは該バルブが開かれるまで、前記第 1 の物質および第 2 の物質の混合を妨げる、デバイス。

【請求項 30】

請求項 29 に記載のデバイスであって、前記ディバイダーが膜である、デバイス。

【請求項 31】

請求項 30 に記載のデバイスであって、前記第 1 の物質が薬学的に活性な因子でありかつ前記第 2 の物質が薬学的に受容可能なキャリアである、デバイス。

10

【請求項 32】

請求項 21 に記載のデバイスであって、前記複数のチャンバーが異なる物質を含む、デバイス。

【請求項 33】

請求項 32 に記載のデバイスであって、前記物質のうちの 1 つ以上が、生物活性ペプチドまたはタンパク質、治療薬物、ワクチン、鎮痛薬物、浸透エンハンサーおよび pH 安定剤からなる群より選択される、デバイス。

【請求項 34】

請求項 32 に記載のデバイスであって、前記異なる物質が調整された量で該デバイスにより送達される、デバイス。

20

【請求項 35】

請求項 34 に記載のデバイスであって、前記異なる物質のうちの少なくとも 1 つが前記生物学的膜中に受動的に拡散する、デバイス。

【請求項 36】

請求項 34 に記載のデバイスであって、前記物質が同時にか、連続的に、交互にか、またはそれらの任意の組み合わせで送達される、デバイス。

【請求項 37】

請求項 1 に記載のデバイスであって、フラックス増大デバイスをさらに備え、該フラックス増大デバイスは前記生物学的膜への物質のフラックス速度を増大する、デバイス。

【請求項 38】

請求項 37 に記載のデバイスであって、前記フラックス増大デバイスが、イオン導入法、エレクトロポレーション、電気浸透、ソノフォレシス、および加圧からなる群より選択される技術により、前記生物学的膜への物質のフラックス速度を増大する、デバイス。

30

【請求項 39】

請求項 21 に記載のデバイスであって、前記複数のチャンバーのうちの少なくとも 1 つが、該デバイスの単回使用の後に使い捨てられる、デバイス。

【請求項 40】

請求項 1 に記載のデバイスであって、該デバイスは単回使用用であり、該使用後に該デバイスは廃棄される、デバイス。

【請求項 41】

請求項 1 に記載のデバイスであって、ディスポーザブル構成要素をさらに備える、デバイス。

40

【請求項 42】

請求項 41 に記載のデバイスであって、前記ディスポーザブル構成要素が、前記生物学的膜から回収される生物学的流体と反応する試薬で処理されており、該生物学的流体内の検体の量と予測可能に関連するシグナルまたは特性の測定可能な変化を生成する、デバイス。

【請求項 43】

請求項 41 に記載のデバイスであって、前記ディスポーザブル構成要素が、界面活性剤、疎水性化合物または親水性化合物のうちの 1 つまたはそれらの任意の組み合わせで処理さ

50

れている、デバイス。

【請求項 4 4】

請求項 4 1 に記載のデバイスであって、前記ディスポーザブル構成要素が、抗菌化合物または抗凝固化合物またはプロテアーゼインヒビター化合物で処理されている、デバイス。

【請求項 4 5】

請求項 4 1 に記載のデバイスであって、前記ディスポーザブル構成要素が、熱的刺激、化学的刺激または電氣的刺激により放出される材料を含む刺激応答性ポリマー性ゲル部分を備える、デバイス。

【請求項 4 6】

請求項 4 1 に記載のデバイスであって、前記ディスポーザブル構成要素が、加熱された場合に化合物を放出する材料を含む、デバイス。 10

【請求項 4 7】

請求項 1 に記載のデバイスであって、前記基材上または前記基材内に位置するミキサーをさらに備え、該ミキサーは前記生物学的膜への物質の経皮送達の前に物質を混合し得る、デバイス。

【請求項 4 8】

請求項 3 1 に記載のデバイスであって、前記第 1 の物質が乾燥調合物の薬学的に受容可能な因子であり、そして前記第 2 の物質が、該乾燥調合物を薬学的に受容可能な液体またはゲル調合物へと再構成するための希釈剤である、デバイス。

【請求項 4 9】

請求項 3 2 に記載のデバイスであって、該デバイスによって、前記異なる物質が、前記生物学的膜中の近接する位置にある生物中に、一旦該異なる物質が該生物の組織基質内にあると合わせられそして混合され得るように送達される、デバイス。 20

【請求項 5 0】

請求項 2 に記載のデバイスであって、前記織られた材料が伝導性繊維および非伝導性繊維を含む、デバイス。

【請求項 5 1】

マイクロポレーションデバイスを製造する方法であって、以下：

基材を得る工程；および

該基材上に伝導性ネットワークを形成する工程、

を包含し、該伝導性ネットワークがマイクロポレーターへの電氣的接続を提供する、方法。 30

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載の方法であって、前記マイクロポレーターが、生物学的膜への直接接触を介して熱エネルギーを伝導的に送達してマイクロポアを形成するに十分な深さの該膜のいくらかの部分の切除を引き起こし得るプローブエレメント、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、音波エネルギーアブレーターおよびレーザー切除システムからなる群より選択される、方法。

【請求項 5 3】

請求項 5 1 に記載の方法であって、前記基材が、織られた材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される、方法。 40

【請求項 5 4】

請求項 5 3 に記載の方法であって、前記基材がパーフォレーションを備える、方法。

【請求項 5 5】

請求項 5 2 に記載の方法であって、前記プローブエレメントが、予備形成されたワイヤ導体、付着した伝導性材料、機械加工された伝導性材料、レーザー切断された伝導性材料、接着性フォイル、電気めっきされた材料、スクリーン印刷された材料およびエッチングされた伝導性材料からなる群より選択される、方法。

【請求項 5 6】

請求項 5 2 に記載の方法であって、前記プローブエレメントが、生物学的膜を切除し得る電氣的に加熱される抵抗エレメント、光学的に加熱される局所色素アブソーバー層および 50

光学的に加熱される局所色素層からなる群より選択される、方法。

【請求項 57】

請求項 53 に記載の方法であって、前記織られた材料が伝導性繊維および非伝導性繊維を含む、方法。

【請求項 58】

請求項 51 に記載の方法であって、前記伝導性ネットワーク上に接着層を結合する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 59】

請求項 54 に記載の方法であって、前記パーフォレーション上に非伝導性プラグを形成する工程をさらに包含する、方法。

10

【請求項 60】

請求項 51 に記載の方法であって、前記伝導性ネットワークをレーザーバーに結合する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 61】

生物学的膜に開口部を形成するための方法であって、以下：

該生物学的膜に接近させてマイクロポレーションデバイスを配置する工程、および

該マイクロポレーションデバイスが該生物学的膜において少なくとも 1 つの開口部を形成するのを誘発する工程、

を包含し、

該マイクロポレーションデバイスが以下：

20

少なくとも 1 つのレーザーバー、ならびに

少なくとも 1 つのマイクロポレーターおよび基材を備える、組織インターフェイスを備え、該マイクロポレーターが該基材上または該基材内に位置する、方法。

【請求項 62】

請求項 61 に記載の方法であって、前記誘発する工程が前記生物学的膜に熱を伝達する、方法。

【請求項 63】

請求項 61 に記載の方法であって、前記少なくとも 1 つの開口部が直径 1 ～ 1, 000 ミクロンを有する、方法。

【請求項 64】

30

請求項 61 に記載の方法であって、前記開口部にエンハンサーを適用する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 65】

請求項 61 に記載の方法であって、前記開口部に浸透体を適用する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 66】

請求項 61 に記載の方法であって、前記開口部から流体を収集する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 67】

請求項 66 に記載の方法であって、前記流体中の検体をモニタリングする工程をさらに包含する、方法。

40

【請求項 68】

請求項 61 に記載の方法であって、前記生物学的膜に物質を送達する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 69】

請求項 68 に記載の方法であって、前記生物学的膜への物質の送達の前に物質を混合する工程をさらに包含する、方法。

【請求項 70】

請求項 61 に記載の方法であって、前記生物学的膜に物質を送達する工程および該生物学的膜から流体を収集する工程をさらに包含する、方法。

50

【請求項 7 1】

請求項 6 1 に記載の方法であって、前記マイクロレーターが、生物学的膜への直接接触を介して熱エネルギーを伝導的に送達してマイクロポアを形成するに十分な深さの該膜のいくらかの部分の切除を引き起こし得るプローブエレメント、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、音波エネルギーアブレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャーからなる群より選択される、方法。

【請求項 7 2】

請求項 7 1 に記載の方法であって、前記プローブエレメントが、生物学的膜を切除し得る電氣的に加熱される抵抗エレメント、光学的に加熱される局所色素アブソーバー層および光学的に加熱される局所色素層からなる群より選択される、方法。 10

【請求項 7 3】

生物学的膜を通じて下にある組織基質に化合物を投与するための方法であって、以下：

a) 生物学的膜とフラックス増大セルを接触させる工程であって、
i) 該生物学的膜は該組織基質と密接している内側表面と、外側表面とを有し、該生物学的膜は静止状態、加圧された状態および解放された状態を有し、該加圧された状態において、該膜の外側表面は該静止状態と比較して実質的に凹状の形態になるように押されておりかつ該下にある組織基質は圧迫されており、該解放された状態において、該膜の外側表面は実質的に凸形状であるように偏りかつ該下にある組織基質は減圧に供されており、そして 20

i i) 該フラックス増大セルはセルキャビティを規定する外側壁および該セルキャビティ中に移動可能に収容されるレザーバーを備え、該レザーバーは内側キャビティおよび出口を備え、該内側キャビティは浸透体を収容する、工程；

b) 該外側壁と該膜との間にシールを形成する工程であって、該レザーバーの出口が該膜中の人工的ポアと連絡している、工程；

c) 該レザーバーの該内側キャビティに陽圧を適用する工程；

d) 該レザーバーを該膜の方に偏らせ、それにより該膜の該圧迫された状態を生成する工程；ならびに

e) 該膜から離れるように該レザーバーを偏らせ、それにより該解放された状態を生成する工程、
を包含する、方法。 30

【請求項 7 4】

請求項 7 3 に記載の方法であって、以下：

f) 前記レザーバーを前記膜の方へ偏らせ、それにより該膜の前記圧迫された状態を生成する工程；および

g) 該膜から離れるように該レザーバーを偏らせ、それにより前記解放された状態を生成する工程、

をさらに包含する、方法。

【請求項 7 5】

請求項 7 3 に記載の方法であって、前記レザーバーがしなやかな膜により前記外側壁に移動可能に連結されている、方法。 40

【請求項 7 6】

生物学的膜を通じて下にある組織基質に化合物を投与するための方法であって、以下：

a) 生物学的膜とフラックスセルを接触させる工程であって、

i) 該生物学的膜は該組織基質と密接している内側表面と、外側表面とを有し、該生物学的膜は静止状態、加圧された状態および解放された状態を有し、該加圧された状態において、該膜の外側表面は該静止状態と比較して実質的に凹状の形態になるように押されておりかつ該下にある組織基質は圧迫されており、該解放された状態において、該膜の外側表面は実質的に凸形状であるように偏りかつ該下にある組織基質は減圧に供されており、そして 50

i i) 該フラックスセルはセルキャビティを規定する外側壁、該セルキャビティ中に移動可能に収容されるレザーバー、ならびにマイクロポレーションエレメントを備え、該レザーバーは内側キャビティおよび出口を備え、該内側キャビティは浸透体を収容する、
工程；

b) 該外側壁と該膜との間にシールを形成する工程；

c) 該膜中に人工的ポアを形成する工程であって、該レザーバーの出口が該人工的ポアと連絡している、工程

d) 該レザーバーの該内側キャビティに陽圧を適用する工程；

e) 該レザーバーを該膜の方に偏らせ、それにより該膜の該圧迫された状態を生成する工程；ならびに

f) 該膜から離れるように該レザーバーを偏らせ、それにより該解放された状態を生成する工程、

を包含する、方法。

【請求項 77】

請求項 76 に記載の方法であって、以下：

g) 前記レザーバーを前記膜の方へ偏らせ、それにより該膜の前記圧迫された状態を生成する工程；および

h) 該膜から離れるように該レザーバーを偏らせ、それにより前記解放された状態を生成する工程、

をさらに包含する、方法。

【請求項 78】

請求項 76 に記載の方法であって、前記人工的ポアが、局所加熱、機械的穿刺、音波エネルギー、液圧穿刺、およびエレクトロポレーションからなる群より選択される方法により形成される、方法。

【請求項 79】

請求項 73 に記載の方法であって、前記レザーバーがしなやかな膜によって前記外側壁に移動可能に連結されている、方法。

【請求項 80】

生物学的膜の下にある組織基質から生物学的流体サンプルを得るための方法であって、以下：

a) 生物学的膜とフラックス増大セルを接触させる工程であって、

i) 該生物学的膜は該組織基質と密接している内側表面と、外側表面とを有し、該生物学的膜は静止状態、加圧された状態および解放された状態を有し、該加圧された状態において、該膜の外側表面は該静止状態と比較して実質的に凹状の形態になるように押されておりかつ該下にある組織基質は圧迫されており、該解放された状態において、該膜の外側表面は実質的に凸形状であるように偏りかつ該下にある組織基質は減圧に供されており、そして

i i) 該フラックス増大セルはセルキャビティを規定する外側壁および該セルキャビティ中に移動可能に収容されるレザーバーを備え、該レザーバーは内側キャビティおよび出口を備える、
工程；

b) 該外側壁と該膜との間にシールを形成する工程であって、該レザーバーの出口が該膜中の人工的ポアと連絡している、工程；

c) 該レザーバーの該内側キャビティに減圧を適用する工程；

d) 該レザーバーを該膜の方に偏らせ、それにより該膜の該圧迫された状態を生成する工程；ならびに

e) 該膜から離れるように該レザーバーを偏らせ、それにより該解放された状態を生成する工程、

を包含する、方法。

【請求項 8 1】

生物学的膜の下にある組織基質から生物学的流体サンプルを得るための方法であって、以下：

- a) 生物学的膜とフラックスセルを接触させる工程であって、
 - i) 該生物学的膜は該組織基質と密接している内側表面と、外側表面とを有し、該生物学的膜は静止状態、加圧された状態および解放された状態を有し、該加圧された状態において、該膜の外側表面は該静止状態と比較して実質的に凹状の形態になるように押されておりかつ該下にある組織基質は圧迫されており、該解放された状態において、該膜の外側表面は実質的に凸形状であるように偏りかつ該下にある組織基質は減圧に供されており、そして
 - ii) 該フラックスセルはセルキャビティを規定する外側壁、該セルキャビティ中に移動可能に収容されるレザーバー、ならびにマイクロポレーションエレメントを備え、該レザーバーは内側キャビティおよび出口を備え、該内側キャビティは浸透体を収容する、工程；
 - b) 該外側壁と該膜との間にシールを形成する工程；
 - c) 該膜中に人工的ポアを形成する工程であって、該レザーバーの出口が該人工的ポアと連絡している、工程
 - d) 該レザーバーの該内側キャビティに陽圧を適用する工程；
 - e) 該レザーバーを該膜の方に偏らせ、それにより該膜の該圧迫された状態を生成する工程；ならびに
 - f) 該膜から離れるように該レザーバーを偏らせ、それにより該解放された状態を生成する工程、
- を包含する、方法。

10

20

【請求項 8 2】

フラックス増大デバイスであって、以下：

セルキャビティを規定する外側壁；ならびに

内側キャビティおよび出口を備える、レザーバー、

を備え、該レザーバーは該セルキャビティ内に移動可能に収容される、デバイス。

【請求項 8 3】

請求項 8 2 に記載のデバイスであって、前記レザーバーがしなやかな膜により前記外側壁に移動可能に取り付けられている、デバイス。

30

【請求項 8 4】

請求項 8 2 に記載のデバイスであって、マイクロポレーターをさらに備える、デバイス。

【請求項 8 5】

請求項 8 2 に記載のデバイスであって、閉ループ送達およびモニタリングシステムをさらに備え、該閉ループ送達およびモニタリングシステムは、生物学的膜を通じての物質の経皮送達および該生物学的膜を通じての検体の経皮的回収をすることができる、デバイス。

【請求項 8 6】

請求項 8 2 に記載のデバイスであって、閉ループ送達およびモニタリングシステムをさらに備え、該閉ループ送達およびモニタリングシステムは、動物の特性の値に基づいて生物学的膜を通じての物質の経皮送達を調整し得る、デバイス。

40

【請求項 8 7】

請求項 8 2 に記載のデバイスであって、前記特性が、心拍数、血圧、温度、呼吸および皮膚表面伝導率からなる群より選択される、デバイス。

【請求項 8 8】

請求項 1 に記載のデバイスであって、閉ループ送達およびモニタリングシステムをさらに備え、該閉ループ送達およびモニタリングシステムは、動物の特性の値に基づいて生物学的膜を通じての物質の経皮送達を調整し得る、デバイス。

【請求項 8 9】

50

請求項 88 に記載のデバイスであって、前記特性が、心拍数、血圧、温度、呼吸および皮膚表面伝導率からなる群より選択される、デバイス。

【請求項 90】

マイクロポレーションデバイスであって、以下：

少なくとも 1 つのレーザーバー、ならびに

少なくとも 1 つのマイクロポレーターおよび基材を備える、組織インターフェイス、を備え、

該マイクロポレーターが、生物学的膜への直接接触を介して熱エネルギーを伝導的に送達してマイクロポアを形成するに十分な深さの該膜のいくらかの部分の切除を引き起こし得るプローブエレメント、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、音波エネルギーアブレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャラーからなる群より選択され、そして

10

さらに該マイクロポレーターが該基材上または該基材内に位置する、デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

（関連出願との相互参照）

本出願は、本明細書中にその開示全体が参考として援用される、米国特許仮出願第 60 / 138, 050 号（1999 年 6 月 8 日出願）の利益を主張する。

【0002】

（技術分野）

20

本発明は、生物学的膜（例えば、皮膚の外層または粘膜の内層）における小さい孔またはパーフォレーションまたはマイクロポアの形成、これらのマイクロポアを通る薬物もしくは他の浸透体の送達、これらのマイクロポアを通じた生物学的流体の抽出、この抽出された生物学的流体中の選択される検体についてのアッセイのデバイスおよび方法への組込み、ならびに圧力調節、マイクロポアを有する（micropored）組織および近接する組織の機械的操作または機械的な湾曲、電気輸送、電気浸透、イオン導入法および音波エネルギーのうち 1 つ以上によるこれらのマイクロポアを通るフラックスの増加のためのデバイスおよび方法に関する。

【0003】

（背景技術）

30

角質層は、皮膚の障壁特性を主に担う。従って、薬物または他の分子の体内への経皮フラックスおよび身体からの検体の経皮フラックスに対する最大の障壁を示すのが、この層である。角質層（皮膚の外部の角質層）は、脂質ドメインにより分離される緻密な角化細胞残存物の複雑な構造である。口腔粘膜または胃粘膜と比較して、角質層は、身体的外部または内部のいずれかの分子に対して非常に低い浸透性である。角質層は、ケラチノサイトから形成され、このケラチノサイトは、核を失って角質細胞になった表皮細胞の大部分を含む。これらの死んだ細胞は、角質層を構成し、この層はわずか約 10～30 ミクロンの厚さであり、そして上記のように、身体を外部の物質による侵入ならびに流体および溶解した分子の外部への移動から身体を保護する非常に抵抗性の防水膜である。角質層は、剥離（desquamation）の間に角質細胞を落とし、そして角質形成プロセス

40

【0004】

歴史的には、薬物は、注射により皮膚を横切って送達されてきた。しかし、この投与方法は、不便かつ不快であり、そして一般大衆の一員による自己投与には適さない。さらに、使用された針は、使用後に危険を与え続ける。従って、身体への経皮薬物送達、特に所望される。

【0005】

経皮薬物送達およびモニタリング適用について当該分野で公知の多くの技術が存在する。生物学的膜のより少ない痛みの穿刺についての当該分野における必要性の 1 つの周知例は、糖尿病モニタリングの分野である。糖尿病の患者のための現在の標準的なケアは、患者

50

らの血中グルコースレベルを患者らにモニタリングさせるために、1日あたり3～5回の痛みを伴う指を突刺す血液引抜きの推奨を含む。最近数年間でランセットの相対寸法が減少した以外は、ランセットの使用、および結果として生じる指の感度および痛みは、長年変化していない。

【0006】

経皮薬物送達を増大させるために、薬物に対する皮膚の浸透性を増加させるための公知の方法が存在する。例えば、米国特許第5,885,211号は、生物学的膜に1つ以上のマイクロポアを形成するための熱的マイクロポレーション (microporation) 技術およびデバイス、ならびに身体から外部へのフラックス、または身体内への薬物の送達を選択的に増大させるための方法に関する。PCT WO00/03758 (2000年1月27日公開) は、人工的開口部形成のための方法および装置に関し、この方法および装置は、生物学的膜の選択された領域に、制御された様式で爆発を誘発されて、その結果微小爆発が生物学的膜において人工的開口部を所望の深さおよび直径に生成する、火工 (pyrotechnic) エレメントを使用する。PCT WO98/29134 (1998年7月9日公開) は、マイクロポレーションおよびエンハンサー (例えば、音波エネルギー、電磁気エネルギー、機械的エネルギー、熱エネルギーまたは化学的エンハンサー) を使用して、生物学的膜 (例えば、動物の皮膚) の浸透性を増大する方法を開示する。マイクロポレーションを使用する送達またはモニタリングのための方法および装置はまた、PCT WO99/44637 (1999年9月10日公開) ; 米国特許第6,022,316号 ; PCT WO99/44508 (1999年9月10日公開) ; PCT WO99/44507 (1999年9月10日公開) ; PCT WO99/44638 (1999年9月10日公開) ; PCT WO00/04832 (2000年2月3日公開) ; PCT WO00/04821 (2000年2月3日公開) ; および PCT WO00/15102 (2000年3月23日公開) に記載される。

10

20

【0007】

薬物のような因子の経皮送達および血液成分のような検体のモニタリングのための改善された方法およびデバイスへの必要性が残っている。

【0008】

(発明の要旨)

本発明は、動物 (例えば、ヒト) の生物学的膜を横切る物質の輸送に関し、詳細には、処置適用のために生物学的膜を通して動物 (ヒトを含む) 内に物質を送達するため、またはモニタリングもしくは他の診断適用のために生物学的膜を通して動物から物質を抽出するために、生物学的膜に開口部を形成するためのデバイスおよび方法に関する。

30

【0009】

本発明はデバイスに関し、このデバイスは、皮膚または他の組織の表面の浸透性を穩かに増加させるための機構、この表面を横切る浸透体もしくは生物学的流体のフラックスを制御するための機構、浸透体を貯蔵および放出する機構、ならびに必要に応じてまた代わりに組織から抽出されて収集された生物学的流体中のいくつかの検体を定量するための機構、ならびにアナライザーにより検出された検体の定量値に基づいて浸透体の送達を制御する機構を組込む。

40

【0010】

本発明の目的は、マイクロポレーションデバイスを提供することであり、このデバイスは、少なくとも1つのレーザーバー、および少なくとも1つのマイクロポレーターおよび基材を備える組織インターフェースを備え、ここでマイクロポレーターが基材上または基材内に位置する。本発明の実施形態において、マイクロポレーターは、以下からなる群から選択される：生物学的膜への直接接触を介して熱エネルギーを伝導的に送達してマイクロポアを形成するに十分な深さの膜のいくらかの部分の切除を引き起こし得る、加熱されるプローブエレメント；電気機械的アクチュエーター；微小ランセット；微小針または微小ランセットのアレイ；音波エネルギーアブレーター；レーザー切除システム；および高圧流体ジェットパンクチャラー (puncturer) 。

50

【0011】

本発明の目的は、マイクロポレーションデバイスの製造方法であり、この方法は、基材を得る工程、およびこの基材上に伝導性ネットワークを形成する工程、を包含し、ここで伝導性ネットワークがマイクロポレーターへの電氣的接続を提供する。

【0012】

本発明の目的は、生物学的膜に開口部を形成する方法であり、この方法は、生物学的膜に近接してマイクロポレーションデバイスを配置する工程、およびこのマイクロポレーションデバイスが生物学的膜において少なくとも1つの開口部を形成するのを誘発する工程を包含し、このマイクロポレーションデバイスは、少なくとも1つのレザーバーおよび少なくとも1つのマイクロポレーターおよび基材を備える組織インターフェイスを備え、ここでこのマイクロポレーターは、基材上または基材内に位置する。

10

【0013】

本発明の目的は、生物学的膜（例えば、皮膚）を横切るフラックスを増加させるためのデバイスおよび方法を提供することである。詳細には、1つ以上のマイクロポアが、生物学的膜において形成され、そして圧力調節および組織の機械的操作がこのマイクロポアにおいて、かつマイクロポアの周りに加えられ、経皮フラックスを増加する。本発明のデバイスおよび方法は、薬物または他の化合物を生物学的膜を横切って送達するために使用され得るか、またはこのデバイスおよび方法は、生物由来の生物学的サンプル（例えば、間質液サンプル）を得るために使用され得る。

【0014】

本発明の別の目的は、フラックス増大デバイスを提供することであり、このデバイスは、セルキャビティを規定する外壁；ならびに内側キャビティおよび出口を備えるレザーバーを備え、ここでレザーバーは、セルキャビティ中に移動可能に収容される。

20

【0015】

（詳細な説明）

（定義）

本明細書中で使用される場合「角質層」とは、皮膚の最も外側の層をいい、この層は、種々の乾燥状態にある約15～約20層の細胞からなる。この角質層は、身体中から外部環境への水の損失および外部環境から身体の内側への攻撃に対する障壁を提供する。

【0016】

本明細書中で使用される場合「組織」とは、特定の種類の細胞の凝集物をいい、その細胞内物質を含み、これは、構造物質を形成する。その組織の少なくとも1つの表面は、デバイスに接近可能でなければならない。好ましい組織は皮膚である。本発明を用いる使用に適切な他の組織としては、粘膜組織および軟部器官が挙げられる。

30

【0017】

本明細書中で使用される場合、用語「間質液」は、身体中の細胞間の空間を占める透明な液体である。本明細書中で使用される場合、用語「生物学的流体」とは、生物学的生物を起源とする流体として規定され、血清または全血、ならびに間質液が挙げられる。

【0018】

本明細書中で使用される場合「ポレーション」「マイクロポレーション」または類似する任意のこのような用語は、生物学的膜（例えば、皮膚または粘膜）または生物の外層中にかあるいはこれらを通る小さい穴またはポアの形成を意味し、この形成により、分析のための生物学的流体（例えば、その生物学的膜の下からの検体）の通過あるいは選択された目的のためのその生物学的膜の外からの活性な浸透体もしくは薬物の通過のために、この生物学的膜の障壁特性が弱められる。好ましくは、そのような形成される穴または「マイクロポア」は、直径が約1～1000ミクロンであり、そしてその下にある組織に有害な影響を与えることなくこの層の障壁特性を破壊するに十分にその生物学的膜中に広がる。用語「マイクロポア」は、単純にするために単数形で使用されるが、本発明のデバイスが複数の人工的開口部を形成し得ることが、理解されるべきである。ポレーションは、選択された目的のため、あるいは特定の医学的手順または外科的手順のために、身体への生物学的膜

40

50

の障壁特性を減少し得る。

【0019】

「マイクロポレーター」は、マイクロポレーションすることができるマイクロポレーションデバイスのための構成要素である。マイクロポレーターの例としては、生物学的膜への直接接触を介して熱エネルギーを伝導的に送達してマイクロポアの形成するに十分な深さのその膜のいくつかの部分の切除を引き起こし得る加熱されるプローブエレメント（この加熱されるプローブは、生物学的膜を切除し得る電氣的に加熱される抵抗エレメントあるいは光学的に加熱される局所色素／アブソーバー層を含み得る）、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、音波エネルギーアブレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャラーが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0020】

本明細書中に使用される場合「貫入」とは、「火工（pyrotechnic）エレメントが爆発した時に放出される熱および運動エネルギーにより引き起こされる細胞の制御された除去を意味し、これにより、生物学的膜の細胞およびおそらく近接するいくつかの細胞がその部位から「追い払われる」。

【0021】

本明細書中で使用される場合「可溶性」および「ヒューズ」とは、十分な量のエネルギーまたは熱が適用された場合に、それ自身を電気回路から除去し得るエレメントをいい、すなわち、抵抗性の電氣的に活性化されるポレーションエレメントが可溶性エレメントであるように設計されている場合、これは、活性化の際、生物学的膜におけるマイクロポアの形成の間または後に、そのエレメントが壊れ、そのエレメントを通る電流が停止することを意味する。

20

【0022】

本明細書中で使用される場合「貫入増大」または「浸透増大」とは、薬物、検体、または他の化学物質分子、化合物、粒子もしくは物質（「浸透体」とも呼ばれる）に対する生物学的膜の浸透性の増加を意味し、すなわち、生物学的膜を通じて外への検体の回収目的のため、あるいは生物学的膜を横切りその下にある組織への薬物の送達目的のため、薬物、検体、または他の化学物質分子、化合物もしくは粒子が生物学的膜に浸透しそしてその生物学的膜を横切るフラックスの増加を促進する速度を増加することを意味する。

30

【0023】

本明細書中で使用される場合、「エンハンサー」、「化学的エンハンサー」、「貫入エンハンサー」「浸透エンハンサー」などは、浸透体、検体、または他の分子が生物学的膜を横切るフラックスを増加するエンハンサーすべてを含み、そして機能性のよってのみ限定される。換言すると、細胞の膜を乱す化合物および溶媒、ならびに他の化学的増大因子すべてが含まれるよう意図される。さらに、能動的力エンハンサー技術（例えば、音波エネルギーの適用、機械的吸引、圧力、または組織の局所変形、イオン導入法またはエレクトロポレーション）すべてが含まれる。例えば、アンモニアが、本発明のデバイスのためのエンハンサーとして使用され得る。この例において、そのアンモニアは、形成されるマイクロポアに近接するかまたはそこからいくつかの距離にわたる組織内の選択された組織構造（例えば、毛細血管壁）の浸透性を増大し得る。1つ以上のエンハンサー技術が、連続的または同時に合わせられ得る。例えば、アンモニアエンハンサーが、まず、その毛細血管壁を浸透性にするために適用され得、ついで、その毛細血管床の周囲およびそれを含む組織へと浸透体を能動的に駆動するために、イオン導入エネルギーまたは音波エネルギーの場が適用され得る。本発明の火工エレメントのデトネーションにより生成される衝撃波は、それ自体が音波浸透エンハンサーである。

40

【0024】

本明細書中で使用される場合、「経皮（的）（transdermal）」または「経皮（的）（percutaneous）」とは、浸透体の有効治療血液レベルもしくは局所組織レベルを達成するための生物学的膜中またはその膜を通じての浸透体の通過、あるい

50

は、身体中に存在する分子または流体（「検体」）をその検体分子が身体の外側で収集され得るように通過させることを意味する。

【0025】

本明細書中で使用される場合、用語「浸透体」、「薬物」または「薬理学的に活性な因子」あるいは類似する他の任意の用語は、当該分野において以前に公知の方法および／または本発明において教示される方法による経皮投与に適切な、所望の生物学的または薬理学的効果を誘導する、任意の化学的または生物学的な材料もしくは化合物を意味し、このような効果としては以下が挙げられ得るがこれらに限定されない：（１）生物に対して予防効果を有し、所望されない生物学的効果（例えば、感染）を妨げる、（２）疾患により引き起こされる状態を緩和する（例えば、疾患の結果として引き起こされる疼痛または炎症を緩和する）、および／あるいは（３）生物から疾患を緩和、軽減、または完全な除去のいずれかをする。この効果は、局所的（例えば、局所的麻酔効果を提供すること）であってもよいし、またはこの効果は全身的であってもよい。このような物質は、身体中へ通常は送達される（身体表面および膜（皮膚を含む）を通ることを含む）広範な種類の化合物を含む。一般的には、このような物質としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：抗感染剤（例えば、抗菌剤および抗ウイルス剤）；鎮痛剤および鎮痛剤の組み合わせ；食欲抑制剤；駆虫薬；抗関節炎薬；ぜん息治療薬；鎮痙薬；抗うつ薬；抗糖尿病薬；下痢止め薬；抗ヒスタミン薬；抗炎症薬；抗片頭痛製剤；制吐薬；抗腫瘍薬；抗パーキンソン病薬（*antiparkinsonism drug*）；かゆみ止め；抗精神病薬；解熱薬；鎮痙薬；抗コリン作用薬；交感神経作用薬；キサンチン誘導体；心臓血管製剤（カリウムおよびカルシウムチャネルブロッカー、 β ブロッカー、 α ブロッカー、および抗不整脈剤を含む）；抗高血圧薬；利尿薬および抗利尿薬；血管拡張薬（全身血管拡張薬、冠状血管拡張薬、末梢血管拡張薬および脳血管拡張薬を含む）；中枢神経系刺激薬；血管収縮薬；咳および感冒の製剤（うっ血除去薬を含む）；ホルモン（例えば、エストラジオールおよび他のステロイド（コルチコステロイドを含む））；催眠薬；免疫抑制剤；筋弛緩薬；副交感神経遮断薬；精神刺激薬；鎮静薬；ならびに精神安定薬。本発明により、イオン化薬物および非イオン化薬物の両方が送達され得、同様に、高分子量または低分子量いずれかの薬物も送達され得る。さらに、微粒子、DNA、RNA、ウイルス抗原あるいは上記に列挙した浸透体の任意の組み合わせが、本発明の方法により送達され得る。例としては、以下が挙げられる：ポリペプチド（タンパク質およびペプチド（例えば、インスリン）を含む）；放出因子（黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）を含む）；ならびに糖質（例えば、ヘパリン）。イオン化浸透体および非イオン化浸透体が送達され得、同様に、50ダルトン未満～1,000,000ダルトンを越える範囲の分子量を有する物質を含む、任意の分子量の浸透体が送達され得る。

10

20

30

【0026】

本明細書中で使用される場合、薬学的に活性な薬剤の「有効」量とは、任意の医学的処置に伴う妥当な利益／危険比で、所望の局所的または全身的な効果および働きを提供する化合物の十分な量を意味する。本明細書中で使用される浸透または化学エンハンサーの「有効」量は、生物学的膜浸透性における所望の増加、貫入の所望の深さ、投与の速度、および送達される薬剤の量を提供するために選択される量を意味する。

40

【0027】

本明細書中で使用される場合、「火工エレメント」は、適切に爆発された場合に、爆発性の特徴を有する、任意の化学物質、物体あるいは化学物質および／または物体の組み合わせを意味する。本発明の火工エレメントは、熱の生成およびより安定な物質（例えば、気体）の形成（これは、これらが生成される高温で膨張する場合、圧力を及ぼし、これによって、短期間続く高いピーク圧力を有する衝撃波を作り出す）を伴う非常に迅速に分解（例えば、燃焼）を受ける。従って、火工エレメントによって生成されるエネルギーは、高温と高圧の両方を含む。本発明に適切な火工エレメントの1つの例としては、有機溶媒中の懸濁物として化学量論量の混合物100部のうちの1～5部のニトロセルロース結合剤と合わせた、ジルコニウム粉末および過塩素酸カリウムの化学量論量の混合物を含む。別

50

の例としては、ニトログリセリンのゲル化形態があり、これは、経皮送達適用のための既に認められた薬物であるというさらなる利点を有する。

【0028】

本明細書中で使用される場合、「火工インク」は、液体形態で適用され、そして引き続いて固体にまたは火工エレメントのゲル化形状へと硬化する任意の火工エレメントを意味する。

【0029】

本明細書中で使用される場合、用語「生物学的膜」は、生物の1つの領域を別の領域から隔てる構造（例えば、毛細血管壁、腸の管壁）または生物をその外側環境から隔てる生物の外側層（例えば、上皮組織、皮膚、頬粘膜または他の粘膜）を意味する。皮膚の角質層もまた、生物学的膜として含まれ得る。 10

【0030】

本明細書中で使用される場合、「動物」または「生物」は、ヒトおよび本発明が適用され得る植物を含む他の生きている生物をいう。

【0031】

本明細書中で使用される場合、「検体」は、個体が身体の内側の濃度または活性を知ることがを欲し得る、本発明において教示される技術または当該分野で以前に公知の技術によって生物学的膜を通過するのに適切な任意の化学的または生物学的な物質または化合物を意味する。グルコースは検体の特定の例である。なぜなら、グルコースは、皮膚の通過に適切な糖であり、そして個体（例えば、糖尿病を有する個体）は、血液グルコースレベルを知りたいと欲し得るからである。検体の他の例としては、ナトリウム、カリウム、ビリルビン、尿素、アンモニア、カルシウム、鉛、鉄、リチウム、サリチル酸塩などのような化合物が挙げられるがこれらには限定されない。 20

【0032】

本明細書中で使用される場合、「経皮フラックス速度」は、任意の検体の個体、ヒトまたは動物の皮膚を外へ通過する速度、あるいは生物中へと皮膚を通る任意の浸透体薬物、薬学的に活性な薬剤、色素、または顔料の通過速度である。

【0033】

本明細書中で使用される場合、「人工的開口部」または「マイクロポア」は、流体を送達または抽出するのに適切な大きさの生物学的膜の任意の物理的な裂け目（マイクロポアを含む）を意味する。従って、「人工的開口部」または「マイクロポア」または任意のこのような類似の用語は、生物学的膜のまたは生物学的膜を通る所望の深さに作られる小さな穴、開口部またはポアをいう。この開口部は、米国特許第5,885,211号に記載されるような熱エネルギーの伝導によって、または機械的プロセスによって、または火工プロセスによって、形成され得る。穴またはポアの大きさは、例えば、直径約1~1000ミクロンである。用語マイクロポアは単純さにために単数形で使用されるが、このデバイスおよび方法が複数の開口部またはポアを形成し得ることが理解されるべきである。 30

【0034】

本明細書中で使用される場合、「使用」または「単回使用」は、例えば、数秒から数日の間続き得るデバイスの単回適用である。適用は、組織へのデバイス組織インターフェースの適用、ポレーションプロセス、送達工程または抽出工程、そして組織からのデバイス組織インターフェースの除去によって示される。この「使用」または「単回使用」は、送達される浸透体、抽出される生物学的流体、および所望のフラックス速度の性質に依存して、数秒、数分、または数日続き得る。 40

【0035】

「イオン導入法」は、2つ以上の電極の使用による組織表面への外部電場の適用および組織へのイオン輸送（電気浸透）に付随する水フラックスに運ばれるイオン化形態の薬物または非イオン化形態の薬物の送達あるいは生物学的流体または検体の類似の抽出をいう。

【0036】

「エレクトロポレーション」は、マイクロポアよりも数桁小さい細胞壁の開口部の電流によ 50

る作製をいう。エレクトロポレーションを用いて形成される開口部は、典型的には、どの次元でも数ナノメートルにすぎない。エレクトロポレーションは、生物の外側層の下の標的組織による選択された浸透体の細胞取り込みを、この浸透体がミクロポアを通じてこれらのより深い層の組織へと通った後に促進するのに有用である。

【0037】

「ソノフォレシス」または「ソニフィケーション」は、交流を物質に通すことにより、圧電性結晶または他の電気機械的エレメントを振動させることによって生成される音波エネルギーをいう（超音波として通常記載される周波数を含み得る）。薬物分子に対する皮膚の浸透性を増加させるための音波エネルギーの使用は、ソノフォレシスまたはフォノフォレシスと呼ばれている。

10

【0038】

「統合されたデバイス」は、組織の人工的開口部を形成するのに適し、かつ1つ以上のさらなる適用（例えば、1つ以上の浸透体を組織に送達すること（好ましくは、その人工的開口部を通る）、そして必要に応じて、組織から生物学的流体を収集すること（好ましくは、その人工的開口部を通る）、そして必要に応じてそれらの特徴を決定するために生物学的流体を分析すること）にさらに適したデバイスを意味する。

【0039】

本明細書中で使用される場合、「非侵襲性」は、身体の一部への針、カテーテル、または他の侵襲性の医学的装置の侵入を必要としないことを意味する。

【0040】

本明細書中で使用される場合、「最小の侵襲性」は、下にある組織に対して実質的な損傷を引き起こさずに、小さな穴またはミクロポアを作製するために角質層に侵入する機械的、液圧的、または電気的手段の使用をいう。

20

【0041】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」は、その中に薬学的に受容可能な薬物のような物質が送達のために提供され得るキャリアをいう。薬学的に受容可能なキャリアは、例えば、当該分野において「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1995に記載され、その開示は、本明細書において参考として援用される。キャリアには、例えば、水および他の水溶液、糖類、多糖類、緩衝液、賦形剤、および生分解性ポリマー（例えば、ポリエステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、リポソームおよびこれらの混合物）が挙げられ得る。

30

【0042】

本明細書中で使用される場合、「レザーバー」は、生物への生物学的膜の人工的開口部を通じての送達のための浸透体を含むように設計されているか、または生物学的膜の人工的開口部を通じて生物から抽出される生物学的流体サンプルを受容するように設計され得る、デバイス内の指定された領域またはチャンバをいう。レザーバーはまた、別々に含まれた生体活性浸透体の効果を高める賦形化合物を含み得る。さらに、レザーバーは、抽出された生物学的流体における選択された検体の測定または検出を可能にするように設計された反応性酵素または試薬を含み得るかまたはそれらによって処理され得る。レザーバーは、開いた容積空間、ゲル、引き続く放出または反応のために選択された化合物で覆われたかまたは処理された平坦な平面空間、あるいは多孔性ポリマーのような浸透性固体構造から構成され得る。

40

【0043】

本発明は、ヒト皮膚の角質層に微視的な穴（すなわち、約1～1000ミクロンのミクロポア）を痛みなく作製するためのデバイスおよび方法を含む。このデバイスは、熱エネルギー供給源または熱プローブを使用し、これは、ミクロポアを作製するために角質層と接触して保持される。熱ミクロポアは、生物学的膜の組織を切除するために、短時間スケール（1マイクロ秒～50ミリ秒）の、熱エネルギーパルスを使用して作製される。このプロセスは、米国特許第5,885,221号に詳細に記載され、本明細書によってその全体

50

が参考として援用される。

【0044】

本発明は、局所的に適用される場合に身体への治療物質の経皮的な輸送を促進するため、または分析のために身体内の検体に接触するために、角質層の障壁機能を排除する迅速かつ痛みのない方法を容易にする。この方法は、角質層または他の選択された生物学的膜の標的領域への小領域の熱供給源の接触適用で始まる手順を利用する。

【0045】

熱供給源は、以下の性質を有する。第1に、熱供給源は、生物学的膜との接触が、小領域、典型的には約1～1000 μm の直径に制限されるような大きさにされなければならない。第2に、周囲の皮膚表面温度レベル（33℃）から123℃より高く（好ましくは、400℃より高い温度）まで接触点の角質層の温度を調節し、次いで、近接する生存可能な組織に対する付随的な損傷および被験体個体への感覚を最小にするために1マイクロ秒～50ミリ秒の範囲内の合計サイクル時間でほぼ周囲皮膚温度に戻す能力を有さなければならない。この調節は、電気的にか、機械的にか、または化学的に引き起こされ得る。

10

【0046】

熱供給源が皮膚に接触して配置されると、これは、周囲の皮膚温度の最初の点から123℃を越えるピーク温度へ、そしておよそその周囲皮膚温度への一連の1つ以上の温度変化を通してサイクルされる。マイクロポレーションプロセスの被験体による感覚的知覚を最小化または排除するために、これらのパルスは、期間が限定され、そしてパルス間間隔は、約45℃未満の平均温度を達成するために、皮膚の生存可能な組織層（最も詳細には、弱った皮膚組織）の冷却を可能にするのに十分な長さである。これらのパラメーターは、熱プローブと下にある真皮の弱った組織との間に位置する生存可能な上皮組織および皮膚組織の熱時間定数（およそ30～80ms）に基づく。パルス化された熱エネルギーのこの適用の結果は、以下である：十分なエネルギーが、小さな標的スポット内の角質層に伝導され、この体積の組織の局所的温度が、組織に結合した揮発性成分（例えば、角質層の水および脂質）の蒸発点より十分高く上げられる。温度が100℃より上に上昇されたとき、この局所的スポット内の角質層のこれらの揮発性成分（典型的には、角質層内に5%～15%含む）が、非常に迅速に蒸発し膨張するように誘導され、この蒸発事象の近位に位置する角質層内の角質細胞の蒸気駆動除去を引き起こす。米国特許第4,775,361号は、角質層温度123℃がこのタイプのフラッシュ蒸発が起こる閾値を表す。熱エネルギーの引き続くパルスが適用されると、マイクロポアが角質層を通過して上皮の次の層（淡明層）に形成されるまで、角質層のさらなる層が除去される。上皮の1熱時間定数未満までに熱パルスの持続時間を制限し、そして上皮に伝導されるすべての熱エネルギーを十分長い時間の間、放散させることによって、上皮の生存可能な層の温度における上昇は最小である。これによって、マイクロポレーションプロセス全体が、被検体に対していかなる感覚もなく、かつ下の組織および周りの組織に損傷なく行われ得る。

20

30

【0047】

本発明の1つの実施形態は、加熱されるエレメントを通る電流の通過によって生成される熱エネルギーを使用してマイクロポアを作製する、実際的な低コスト薄膜組織インターフェース（TFTI）デバイスを作製するのに適した設計および製造技術、ならびにTFTIデバイスの製造および機能的操作の方法に関する。TFTIデバイスは、幅広い範囲の生物学的膜上に1つ以上のマイクロポアを作製する。TFTIは、検体モニタリングおよび浸透体（治療薬物またはタトゥー色素のような）の送達の増強のためにヒト皮膚の熱マイクロポレーションを含む適用を有する。

40

【0048】

TFTIは、生物学的膜の表面にマイクロポアのパターンまたはアレイを迅速かつ効率的に作製する能力によって特徴付けられる。このパターンは、0.2平方mmごとに1つのポア程度のポア密度を有するマイクロポアの任意の幾何学的間隔であり得、そして数平方ミリメートルから数百平方センチメートルより広い範囲までの合計のポレーションされた面積を覆い得る。TFTIデバイスは、生物学的膜と、統合されたデバイスのコントローラー

50

部分との間にインターフェースを形成する、薄く、可撓性の従順な構造であるように設計される。この統合されたデバイスは、TF TI中の各ポレーションエレメントまたは電極または他の活性な構成要素（圧電変換器のような）に、ポレーションまたはTF TIの他の機能（例えば、限定されないが、イオン導入法、ソノフォレシス、エレクトロポレーション、または接触した組織のインピーダンス測定）を行うのに必要な電気信号を供給する。TF TIは、可撓性であり、標的の生物学的膜の形状に一致し得る。TF TIは、非常に薄く、重量において軽く、そしてレザーバーに統合するように製造され得、そしてまたよりユーザーフレンドリーな構成を可能し得るアンビリカルケーブルを介してコントローラー、電流供給源に接続され得る。1つ以上の制御可能な活性なさらなるフラックス増大特徴が、TF TIに組み込まれ（例えば、限定されないが、圧力モジュレーション、機械的操作、イオン導入法、電気浸透法、ソノフォレシスまたはエレクトロポレーション）、このさらなるフラックス制御特徴の活性化は、予めプログラムされた様式か、コントローラーへのインプットによるユーザー制御様式か、または自動閉ループ様式（ここで、浸透体の注入速度が、生物内の選択された検体、または他の測定可能な特性の測定されたレベルの関数とした調節される。他の測定可能な特性には、心拍数、血圧、温度、呼吸、および皮膚表面伝導性が挙げられ得る。例えば、生物の間質液または血清におけるグルコース濃度のリアルタイム測定に基づいてインスリン注入の速度を制御するのに非常に有用である。あるいは、いくつかの治療化合物、特に、比較的狭い治療域（ネガティブな副作用が非常に耐えられなくなる場合に有効な薬物レベルが対するものを規定する）を有する化合物を用いて、生物内のこの化合物の測定可能なレベルに基づいた注入速度を調整し、これによって、患者のボディーマスまたは代謝にかかわらない、望ましい治療域内の薬物濃度を達成および維持するための非常に正確で自己適合性の方法を可能にすることは望ましくあり得る。TF TIの設計および製造において、TF TIを含む電気伝導性のトレースの多くが、複数の機能を供給するために使用され得る。例えば、熱サイクリングを誘導するための抵抗性ポレーションエレメントへの短いパルスの電流を送達するために使用されるトレースはまた、マイクロホアが形成された後に行われる、イオン導入プロセスまたはエレクトロポレーションプロセスのための必要な電極として使用され得る。

10

20

【0049】

本発明は、少なくとも1つのレザーバーと、少なくとも1つのマイクロポレーターおよび基材を備える組織インターフェースとを備える、マイクロポレーションデバイスに関し、ここで、このマイクロポレーターは、この基材上または基材内に位置する。1つの実施形態において、この基材は、織られた材料、フィルム、支持層およびシートからなる群から選択され得る。この織られた材料は、伝導性繊維および非伝導性繊維を含み得る。別の実施形態において、この基材は、パーフォレーションを含む。

30

【0050】

このマイクロポレーターは、生物学的膜への直接接触を介して熱エネルギーを伝導的に送達してマイクロポアを形成するに十分な深さのその膜のいくらかの部分の切除を引き起こし得るプローブエレメント、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、音波エネルギーアブレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャラーからなる群より選択され得；そしてこのプローブエレメントが、生物学的膜を切除し得る電氣的に加熱される抵抗エレメント、光学的に加熱される局所色素アブソーバー層および光学的に加熱される局所色素層からなる群より選択され得る。

40

【0051】

本発明のマイクロポレーションデバイスのいくつかの実施形態において、そのプローブエレメントは、予備形成されたワイヤ導体、付着した伝導性材料、機械加工された伝導性材料、レーザー切断された伝導性材料、接着性フォイル、電気めっきされた材料、スクリーン印刷された材料およびエッチングされた伝導性材料からなる群より選択され得る。いくつかの実施形態において、そのプローブエレメントは、生物学的膜を切除する間に破壊され得る。

50

【0052】

本発明の実施形態において、少なくとも1つのマイクロポレーターが複数のマイクロポレーターを含む。そのマイクロポアデバイスの別の実施形態において、その複数のマイクロポレーターは、プローブエレメントである。

【0053】

本発明のマイクロポレーションデバイスは、プローブエレメントを活性化するために使用される電気回路を分離するためのダイオードをさらに備える。そのマイクロポレーションデバイスは、2つ以上のプローブエレメントを備え得、これは、並列回路構成または直列回路構成あるいはそれらの組み合わせで接続されている。

【0054】

そのマイクロポレーションデバイスは、そのマイクロポレーター付近に材料を備え得、この材料が発熱反応または吸熱反応を生成し得る。そのマイクロポレーションデバイスは、マイクロアクチュエーターを備える。そのマイクロアクチュエーターは、静電マイクロアクチュエーター、熱バイモルフマイクロアクチュエーター、圧電マイクロアクチュエーター、電磁マイクロアクチュエーター、磁歪マイクロアクチュエーター、および形状記憶合金マイクロアクチュエーターからなる群から選択され得る。

【0055】

そのマイクロポレーションデバイスは、電子結合サーキットリー (e l e c t r o n i c c i r c u i r y) および電源を備え得る。プローブエレメントは、その伝導性ワイヤを備え得、そしてその基材は、非伝導性ファブリックを備え得る。その伝導性ワイヤは、非

10

20

【0056】

そのマイクロポレーションデバイスは、パーフォレーション上にプラグ材料を備え得る。そのプラグ物質は、揮発性材料を含み得る。そのマイクロポレーションデバイスの1つの実施形態において、その基材は、エンボス加工され得る。マイクロポレーションデバイスは、生物学的膜を横切る流体の膜貫通輸送を増大するためのエンハンサー材料を含み得る。

【0057】

そのマイクロポレーションデバイスは、複数のチャンバーを備え得る。その複数のチャンバーは、異なる物質を含み得る。その複数のチャンバーの少なくとも1つは、マイクロポレーションデバイスの単回使用の後に使い捨てられ得る。複数のチャンバーが少なくとも第1のチャンバーおよび第2のチャンバーを含み、その第1のチャンバーが第1の物質を含みかつその第2のチャンバーが第2の物質を含む。その第1の物質および第2の物質が、第1の生物学的に活性な因子および第2の生物学的に活性な因子であり得る。その第1の物質は乾燥調合物の薬学的に受容可能な因子であり得、そして前記第2の物質は、その乾燥調合物を薬学的に受容可能な液体またはゲル調合物へと再構成するための希釈剤である得る。

30

【0058】

そのマイクロポレーションデバイスは、その第1のチャンバー中の物質の経皮送達またはその第2のチャンバー中への検体の経皮的回収をすることができ得る。そのマイクロポレーションデバイスは、その第1のチャンバー中の物質の経皮送達およびその第2のチャンバー中への検体の経皮的回収を同時にすることができ得る。その物質はインスリンであり得、そしてその検体はグルコースであり得る。物質は、生物活性ペプチドまたはタンパク質、治療薬物、ワクチン、鎮痛薬物 (p a i n m e d i c a t i o n)、浸透エンハンサーおよびpH安定剤からなる群より選択され得る。異なる物質が、調整された量でそのマイクロポレーションデバイスによって送達され得る。その異なる物質のうちの少なくとも1つは、生物学的膜中に受動的に拡散し得る。その物質 (同じであっても異なってもよい) は同時にか、連続的にか、交互にか、またはそれらの任意の組み合わせで送達され得る。その異なる物質は、生物学的膜中の近接する位置にある生物中に、一旦その異なる物質がその生物の組織基質内にあると合わせられそして混合され得るように、そのマイクロポレーションデバイスによって送達され得る。

40

50

【0059】

そのマイクロポレーションデバイスは、検体を検出または定量するためのアナライザーを備え得る。そのマイクロポレーションデバイスは、そのアナライザーにより検出されたその検体の定量値に基づいて、上記物質の送達を制御するための制御モジュールを備え得る。

【0060】

そのマイクロポレーションデバイスは、その第1のチャンバーと第2のチャンバーとの間に配置されたディバイダーまたはバルブを備え得、そのディバイダーまたはバルブは、そのディバイダーが取り除かれるかまたはそのバルブが開かれるまで、上記第1の物質および第2の物質の混合を妨げる。そのディバイダーは、膜であり得る。その第1の物質は薬学的に活性な因子であり得、そしてその第2の物質は薬学的に受容可能なキャリアであり得る。

10

【0061】

そのマイクロポレーションデバイスは、フラックス増大マイクロポレーションデバイスを備え得、ここで、そのフラックス増大マイクロポレーションデバイスは、生物学的膜への物質のフラックス速度を増大する。そのフラックス増大マイクロポレーションデバイスは、イオン導入法、エレクトロポレーション、電気浸透法、ソノフォレシス、および加圧からなる群から選択される技術により生物学的膜への物質のフラックス速度を増大する。

【0062】

そのマイクロポレーションデバイスは、ディスポーザブル構成要素を備えるか、またはそのマイクロポレーションデバイスは、単回使用用であり得、その使用後にそのマイクロポレーションデバイスは廃棄され得る。そのディスポーザブル構成要素は、生物学的膜から回収される生物学的流体と反応する試薬で処理されて、その生物学的流体内の検体の量と予測可能に関連するシグナルまたは特性の測定可能な変化を生成し得る。そのディスポーザブル構成要素は、界面活性剤、疎水性化合物または親水性化合物のうちの1つまたはそれらの任意の組み合わせで処理され得る。そのディスポーザブル構成要素は、抗菌化合物または抗凝固化合物またはプロテアーゼインヒビター化合物で処理され得る。そのディスポーザブル構成要素が、熱的刺激、化学的刺激または電气的刺激により放出される材料を含む刺激応答性ポリマー性ゲル部分を備え得る。そのディスポーザブル構成要素が、加熱された場合に化合物を放出する材料を含み得る。

20

【0063】

マイクロポレーションデバイスは、基材の上または内部に位置するミキサーを備え得、このミキサーは、生物学的膜への物質の経皮送達の前に、物質を混合し得る。マイクロポレーションデバイスは、閉ループ送達およびモニタリングシステムを備え得、ここで、この閉ループ送達およびモニタリングシステムは、動物の特性の値に基づいて、生物学的膜を通じての物質の経皮送達を調整し得る。

30

【0064】

本発明の別の実施形態は、マイクロポレーションデバイスを製造する方法であり、この方法は、基材を得る工程、およびこの基材上に伝導性ネットワークを形成する工程を包含し、ここで、この伝導性ネットワークは、マイクロポレーターへの電气的接続を提供する。この方法は、接着層を、この伝導性ネットワークの上に結合する工程を包含し得る。この方法は、パーフォレーション上に非伝導性プラグを形成する工程を包含し得る。この方法は、伝導性ネットワークをレザーバーに結合する工程を包含し得る。

40

【0065】

生物学的膜に開口部を形成するための方法の別の実施形態は、マイクロポレーションデバイスを生物学的膜に接近させて配置する工程、およびこのマイクロポレーションデバイスが該生物学的膜において少なくとも1つの開口部を形成するのを誘発する工程を包含し、このマイクロポレーションデバイスは、少なくとも1つのレザーバーおよび組織インターフェイス（少なくとも1つのマイクロポレーターおよび基材を備える）を備え、ここで、このマイクロポレーターは、基材の上または内部に位置する。この誘発する工程は、生物学的膜に熱を伝達し得る。その開口部は、直径1~1,000ミクロンを有し得る。この開口部また

50

は人口的ポアは、以下からなる群から選択される方法によって形成され得る：局所加熱、機械的穿刺、音波エネルギー、液圧穿刺、およびエレクトロポレーション。この方法は、以下のいずれか1つ以上を包含し得る：(a) 開口部にエンハンサーを適用すること；(b) 開口部に浸透体を適用すること；(c) 開口部から流体を収集すること；(d) 流体中の検体をモニタリングすること；(e) 生物学的膜に物質を送達すること；(f) 生物学的膜への物質の送達の前に物質を混合すること；および(g) 生物学的膜内に物質を送達し、そしてこの生物学的膜から流体を収集すること。

【0066】

本発明の目的は、生物学的膜を通して、下にある組織基質へと化合物を投与するため、または生物学的膜の下にある組織基質から生物学的流体サンプルを得るための方法であり、この方法は、以下：a) フラックス増大セルを生物学的膜と接触させる工程；b) 外側壁と膜との間にシールを形成する工程であって、ここで、レザーバーの出口が、この膜の人口的ポアに連絡する、工程；c) このレザーバーの内側キャビティに陽圧を適用する工程；d) このレザーバーを膜の方に偏らせ、それによりこの膜の圧迫された状態を生成する工程；e) この膜から離れるようにこのレザーバーを偏らせ、それによりその解放された状態を生成する工程、を包含し、；そしてi) この生物学的膜は、組織基質に密接している内側表面と、外側表面とを有し、ここで、この生物学的膜は、静止状態、加圧された状態（膜の外側表面が静止状態と比較して実質的に凹状の形態になるように押されておりかつ下にある組織基質は圧迫されている）および解放された状態（膜の外側表面は実質的に凸形状であるように偏りかつ下にある組織基質は減圧に供されている）を有し、そしてi i) ここで、フラックス増大セルが、外側壁を備え、この外側壁は、セルキャビティを規定し、そしてレザーバーが、このキャビティ内に移動可能に収容され、このレザーバーは、内側キャビティおよび出口を備え、この内側キャビティは、浸透体を収容する。生物学的膜を通して下にある組織基質へと化合物を投与するため、または生物学的流体サンプルを生物学的膜の下にある組織基質から得るための方法の、1つの実施形態は、g) レザーバーを膜の方に偏らせ、それによりこの膜の該圧迫された状態を生成する工程；h) 膜から離れるようにレザーバーを偏らせる工程、を包含する。

【0067】

本発明の別の目的は、フラックス増大デバイスであって、このデバイスは、セルキャビティを規定する外側壁；ならびに内側キャビティおよび出口を備える、レザーバーを備え、ここで、このレザーバーは、このセルキャビティ内に移動可能に収容される。このレザーバーは、しなやかな膜で、外側壁に移動可能に連結され得る。フラックス増大デバイスは、ミクロポレーターを備え得る。そのミクロポレーションデバイスまたはフラックス増大デバイスは、閉ループ送達およびモニタリングシステムを備え得、ここで、この閉ループ送達およびモニタリングシステムは、生物学的膜を通じての物質の経皮送達および該生物学的膜を通じての検体の経皮的回収をし得る。フラックス増大デバイスは、閉ループ送達およびモニタリングシステムを備え得、ここで、この閉ループ送達およびモニタリングシステムは、動物の特性の値に基づいて生物学的膜を通じての物質の経皮送達を調整し得る。

【0068】

図1は、複数のポレーションエレメント(2)を備える、TFTI(1)の一般的な構成を示す。TFTIデバイスのミクロポレーターは、生物学的膜に直接接触することによって、熱エネルギーを伝導的に送達し得る、加熱されるプローブエレメントであって、これによって、膜のいくらかの部分、ミクロポアを形成するに十分な深さまで切除する。図1において、ポレーションエレメント(2)は、抵抗エレメントである。

【0069】

抵抗エレメントは、ほぼあらゆる形状を採り得るが、代表的には、高いアスペクト比の、直状の円柱またはバーであり、それぞれ1ミクロン～150ミクロンの範囲の直径または正方形断面、および100ミクロン～3000ミクロンの長さを有する。電流パルスが各エレメントに印加される場合に、このパルス化エレメントは、制御可能に迅速に、特定の

高温（120℃～3000℃より高温の範囲（上限は、実際に、抵抗エレメントを構成する材料の融点により設定され、大部分のタングステン合金については、これは、3000℃を超える））となり得、このときに、この熱エネルギーが、接触している組織に送達されて、この組織の熱的ポレーションを実施し得る。

【0070】

抵抗エレメントのパターン化されたアレイが、伝導性ネットワークに接続され、このネットワークが、電気エネルギーを抵抗エレメントの各々に通す。抵抗エレメントのアレイは、個々にか、直列の電気システムとしてか、並列の電気システムとしてか、またはその何らかの組合せのいずれかにおいて、電流パルス源に接続される。TF TIの操作のために必要とされる瞬時電流は、主として、デバイス内の抵抗エレメントの数、ネットワーク構成が並列であるか直列であるか、および抵抗エレメントの大きさに依存する。抵抗エレメントネットワークを通して流れる瞬時電流は、1ミリアンペア～40アンペアの範囲であり得るが、パルス持続時間は、代表的に、ほんの数ミリ秒の長さであり、そして各エレメントのインピーダンスは非常に低い（実際に、単一のタングステン合金ポレーションエレメントの代表的な抵抗率は、0.1オーム未満であると測定された）ので、平均電力要求量は、非常に低い。例えば、1ミリ秒の持続時間の40ampの電流パルスが0.1オームのエレメントに印加される、極端な場合には、送達される全電力は、以下である：

$$P = \text{ワット} \times \text{秒}$$

$$P = I^2 R / 1000 = (40 \times 40) \times (0.1) \times (0.001)、すなわち1つのポレーションエレメントあたり P = 160 \text{ ミリワット}。$$

【0071】

本発明の好ましい実施形態において使用される、実際的なパラメータ（1ampのピーク電流、1ミリ秒のパルス持続時間、0.05オームのポレーションエレメントインピーダンス）に基づく電力消費のより通常値は、以下である：

$$P = I^2 (0.05) (0.001) = 50 \text{ マイクロワット (1つのポレーションエレメントあたり)}。$$

【0072】

1つのポレーションエレメントあたりほんの50マイクロワットの電力要求量を有する、100の個々のポレーションエレメントを利用する代表的な送達パッチについては、熱的ポレーションプロセスを実施するための総電力要求量は、なおほんの5ミリワットであり、非常に小さな低費用のバッテリーから容易に送達される出力レベルである。

【0073】

抵抗エレメントは、二次元パターンで配置され、このパターンは、生物学的膜の表面に直接移される。生成されるパターンの型は、適用に依存する。例えば、局所麻酔薬をIV挿入部位へと送達するために設計された1セットのマイクロポアは、針挿入部位で始まってこの針の予測される経路に沿って延びる、狭いポアパターンを有し得る。所望のポアの深さもまた、適用に依存する。上記例を使用して、形成されるポアの深さは、針挿入部位においては比較的浅く、そして身体内の針の経路に沿って、より深く設計され得る。

【0074】

図2は、アノード側（4）、カソード側（5）、ポレーションエレメント（2）および支持基材（6）を備える、並列伝導性ネットワーク（3）の1つの実施形態を示す。各TF TIは、外部電気制御モジュールに接続されて、必要とされる電流およびパルス持続時間のパラメータを有する、電気エネルギーを供給し得る。

【0075】

マイクロポアを形成する機構は、生物学的膜と、抵抗により加熱されたエレメントとの密接な接触の結果である。最も簡単な形態において、TF TIは、移動することなく、ポレーションプロセスの前、間、および後に、皮膚と接触したままである、抵抗エレメントを有する。このことは、作動されない（non-actuated）ポレーションプロセスとして公知であり、ここで、抵抗エレメントは、装置内の同じ位置に受動的に残る。抵抗エレメントと組み合わせられたマイクロ作動（micro-actuation）を使用する

デバイスは、作動される (actuated) ミクロポレーションまたはポレーションエレメントの作動 (actuation) として、公知である。

【0076】

ミクロポアを形成する機構は、生物学的膜と、抵抗により加熱されたエレメントとの密接な接触の結果である。最も簡単な形態において、図2のTFTIは、移動することなく、ポレーションプロセスの前、間、および後に、皮膚と接触したままである、抵抗エレメントを有する。このことは、作動されないポレーションプロセスとして公知であり、ここで、抵抗エレメントは、装置内の同じ位置に受動的に残る。

【0077】

本発明の別の実施形態は、抵抗エレメントと組み合わせられたミクロ作動を使用し、そして作動されるミクロポレーションまたはポレーションエレメントの作動として、公知である。ミクロアクチュエーターは、ポレーションエレメントの機械的作動を生成し、そしてポアの深さにわたってより大きな制御を達成し、一旦、ミクロポアが形成されると、抵抗エレメントをこのミクロポアから取り外すよう作用するか、またはレーザーバーを絶縁するバリアを開口するような機能を実行する。作動されるミクロポレーターの例示的な実施形態を、図3に示す。これは、加熱されていない位置(7)および加熱された位置(8)の、ワイヤ抵抗エレメントを示す。

【0078】

図3の作動されるミクロポレーターは、直状のタングステンワイヤエレメントである。図3は、この直状のタングステンワイヤエレメントが、加熱パルスの中に、このワイヤの熱膨張係数の結果として、このワイヤが代表的な熱的ポレーションサイクルの温度の劇的な変化を起こすにつれて、位置(7)から位置(8)へと、長さの有意な増加を起こすことを示す。このワイヤエレメントのアノード側(4)およびカソード側(5)は、不動であり、そしてこのワイヤは、その熱的に誘導される長さの増加に適合するために、そのエレメントの元々の中心線から離れて外向きに屈曲することによって、加熱パルスに反応する。このワイヤの動きの方向は、加熱されていない位置にある場合に、ポレーションエレメントの小さな初期屈曲を形成することによって、基材(6)から離れて方向付けられるように、設計され得る。作動されるTFTIデバイスのこの実施形態において、ミクロポアは、生物学的膜とポレーションエレメントとの間で最初に密接に接触する必要なく、作製され得る。すなわち、ポレーションエレメントが加熱され、そして引き続いて、生物学的組織表面の方へと移動するよう作動される場合に、ポレーションエレメントと生物学的表面との間の必要な接触が、システムの形状および作動の移動の量を、必要とされる物理的接触を保証するよう設計することによって、確実にされ得る。ワイヤエレメントの長さ、初期屈曲およびワイヤの温度の選択を使用して、生物学的膜において得られるポアの深さを同様に制御し得る。また、作動応答が温度に関連すると知ることによって、そしてまた抵抗性ポレーションエレメントのインピーダンスの変化が温度に関連すると知ることによって、ポレーションエレメントの温度と、得られる作動の量の両方を、動力学的にモニタリングし得る。同様に、一旦、標的生物学的膜との接触が確立されると、ポレーションエレメントに送達されたエネルギーの量と熱の変化との間の関係に、検出可能なシフトが生じ、なお別のレベルの動力学的に測定可能なパラメーターをポレーションプロセスに追加し、これを使用して、各ポレーションエレメントにおける制御可能に反復可能なポアの形成を確実にすることを、補助し得る。これらの測定可能なパラメータを制御装置へのフィードバック入力として使用することによって、電流源、製造プロセスの許容範囲により生じ得る個々のポレーションエレメントのバリエーションもまた適合され得、より緩い許容範囲を受容し得ることによって、TFTIの製造プロセスにおけるさらなる費用削減を可能にする。

【0079】

本発明の作動されるミクロポレーターの別の実施形態を、図4に示す。ここで、作動されるエレメントは、タングステンのようなエレメント材料の薄いシート(9)から形成される。エレメント材料のいくらかは、レーザー微細機械加工のようなプロセスを使用して除

10

20

30

40

50

去されて、図4に示す抵抗エレメントを生成する。このレーザー微細機械加工プロセスの間に、各ポレーションエレメントが形成されるにつれて、これらのエレメントのインピーダンスを動力的にモニタリングすることが、可能である。この種の動力的にモニタリングされる作製プロセスを使用することにより、ポレーションエレメントの並列または直列のアレイが形成され得、ここで、送達される電流パルスが、平衡した均一な様式で各個々のエレメントに分布することを、確実にし得る。この抵抗エレメントの形状は、加熱の間にシート材料の平面に対して垂直な方向の移動を生じるように、選択された。この構造の湾曲した部分(10)の物理的膨張は、このエレメントの先端部(11)を強制的に、シート材料の平面から離して持ち上げる。エレメント全体が高温に達するので、先端部(11)は、生物学的膜に押し込まれるにつれて、組織を切除する。得られるポアの深さは、この場合には、湾曲した部分(10)の円弧長さ、先端部領域(11)の長さ、およびエレメントの温度により、制御される。

10

【0080】

アレイにおける各ポレーションエレメントへの、電流パルスの等しい分布をさらに確実にするために、抵抗性ポレーションエレメントの特定の熱抵抗係数を、個々のエレメントが加熱されるにつれて、その抵抗が増加し、これによって、より少ない電流を並列ネットワーク内のその特定のポレーションエレメントに流すように、そして同時に、より多くの電流を、その同じネットワーク内の他のポレーションエレメントに強制的に流すように、選択または設計し得る。この自然の現象を使用することによって、抵抗エレメントの自己平衡する並列ネットワークは、より容易に設計および製造され得る。このことは、家庭用照明システムの標準的な並列の配線が、いくつかの白熱電球が同じ回路に接続された場合に作動する方法に類似する。

20

【0081】

本発明の別の実施形態において、形状記憶合金(SMA)材料が、抵抗エレメントの本体のために使用される。SMA材料の使用は、作動されるポレーションの効率および効果を最大にする可能性を有する。

【0082】

広範な種々のマイクロアクチュエーターが、作動されるポレーションのために使用され得る。フォトリソグラフィのような、より進歩したプロセスを使用する作製方法が、より複雑なマイクロアクチュエーターを製造し得る。TFTEIデバイスに組み込まれ得る、いくつかのマイクロ電気機械的システムとしては、静電マイクロアクチュエーター、熱バイモルフマイクロアクチュエーター、圧電マイクロアクチュエーター、電磁マイクロアクチュエーターおよびSMAマイクロアクチュエーターが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0083】

可溶性TFTEI設計は、作動されるポレーションスキームおよび作動されないポレーションスキームの代替である。可溶性設計の場合には、このエレメントを破壊するに十分な電気エネルギーが抵抗エレメントを通過し、このエレメントを電気回路から除く。このことはまた、ポアの部位からのエレメントの取り外しの機構を提供する。本発明のこの実施形態はまた、支持するエレクトロニクス要件を非常に単純化する可能性を有する。これらの接続を融解も破壊もしない抵抗エレメントの場合には、駆動エレクトロニクスは、感覚管理のために制御された持続時間および振幅のシグナルを発生させることを、要求される。可溶性エレメントの場合には、熱パルス持続時間は、主に、このエレメントの物理的破壊特性によって制御され得、そしてこのエレクトロニクスは、キャパシター放電の場合と同様に、制御されていない持続時間で、瞬間的なシグナルを送達することのみを、要求される。十分なエネルギーをポレーションエレメントに単に送達して伝導性トレースの融解または蒸発を引き起こすことは、「ヒューズを溶断する」1つの方法であるが、より好ましい方法は、エレメントを保持する基材を、ポレーションエレメントの作動に起因する温度上昇に供した際に、熱収縮または熱剥離プロセスを起こす仕様にされた材料から作製することであり得る。ポレーションエレメントトレースをこの剥離可能な基材に適切に付着させて、この基材が剥離する場合に、これはまた、このエレメントをも裂き、これによって

40

50

この電流経路を破壊し、同時にポレーションエレメントに近接するレザーバーへの経路を開く。この今や接続されたレザーバーが送達のための浸透体を収容する場合には、この浸透体はここで、生物学的膜に形成されたばかりのミクロポア上に直接配置される。この剥離可能な基材のための材料を適切に選択することによって、このプロセスを、単に「ヒューズを溶断する」場合に必要とされ得るよりずっと低い、より生体適合性の温度で起こし得る。この型の所望の熱的特性を有するいくつかの材料は、電気的絶縁において通常使用される、熱収縮性ポリマーおよびビニルである。所望のときおよび位置において、そして指定の温度で剥離するかまたは裂けることを確実にすることを補助するために、この基材を、熱的に誘導される剥離の起点となる小さなエッチング線、エンボス加工された応力点、または「割れ目」を提供するような他の特徴を備えて、形成し得る。この型の熱的に誘導される剥離の他の有意な利点は、薬物またはアッセイを収容するレザーバーにポアを空けることが、最小量の温度のみを非常に短時間にわたって用い、このレザーバーに提供される熱エネルギーおよびピーク温度の量を最小化して、なされ得ることである。この特徴は、このレザーバーが熱脆弱性のペプチド、タンパク質、アッセイ酵素または熱的応力に感受性の他の薬物を収容する場合に、特に重要である。

10

【0084】

本発明のTFTIデバイスはまた、ある種の物質を、ポレーションエレメントまたはその近くに追加することによって、増強され得る。このアプローチはまた、先に記載したような、可溶性のエレメントを用いる、特定の用途を有する。これらの物質の目的は、ポアの部位において、ポレーションプロセスの間に化学反応を生じさせることである。

20

【0085】

この化学反応は、種々の機能を実施するようあつらえ得る。一例は、火工材料または発熱反応を起こす他の材料で、エレメントをコーティングすることである。次いで、組織を切除するために使用されるエネルギーは、主として、この発熱反応から生じる。このことは、ポレーションを誘発するために必要とされる電気エネルギーを減少させ、従って統合されたデバイスの全体的な大きさを減少させる、簡単な方法を可能にする。第二の例は、組み合わせられた発熱反応および吸熱反応である。最初の発熱反応がミクロポアを作製し、そしてすぐ引き続いて、吸熱反応がこのポアの部位を冷却し、そして患者が受ける感覚を改善する。

【0086】

ポアの部位における化学反応はまた、この反応の副生成物に起因して、有用であり得る。反応物を適切に選択することによって、副生成物が、フラックスエンハンサー、抗閉塞剤、浸透体、治療剤、反応物の、引き続く反応または他の有利な目的を駆動する機能の全てまたはいくつかを、実施し得る。

30

【0087】

抵抗エレメントを備えるTFTIを、異なる方法により作製し得る。第一の方法は、予備形成されたワイヤ導体を使用して、抵抗エレメントを作製する。第二の方法によって、抵抗エレメントは、伝導性材料の堆積によって作製される。第三の方法によって、抵抗エレメントは、エレメント材料をエッチングまたは機械加工することによって、形成される。さらに、いくつかの製造方法は、付着 (deposition) とエッチングとの両方を使用する。TFTIデバイスの製造を実証し、そして種々の製造方法を示す、TFTI製造プロセスのいくつかの例が、以下に示すように、利用可能である。本発明を、以下の非限定的な実施例に示す。

40

【0088】

(実施例1：織られた材料のTFTIデバイス)

TFTIデバイスのいくつかの実施形態は、予め製造されたワイヤ導体 (例えば、タングステン、タンタル、またはタングステン合金ワイヤ) を、抵抗エレメントとして使用することを包含する。このワイヤ導体をTFTI設計に組み込むための、種々の方法が存在する。これらの方法としては、織布、縫合、結合、鋲付け、スポット溶接、伝導性の接着剤または樹脂での接続、および薄膜または積層構造体への積層が挙げられるが、これらに限

50

定されない。

【0089】

織られた材料のTFTIデバイスの基礎は、図5に示すもののような、ハイブリッドの織られたファブリックである。図5は、ハイブリッドの織られたファブリックの断面の拡大であり、そして繰り返し構造として二次元で外向きに延びるとみなされるべきである。このハイブリッドの織られたファブリックは、導電性ではない構成的繊維(10)および(11)(例えば、ポリエステル、ガラス繊維、ナイロン、マイラー、ポリカーボネートなど)と、導電性の繊維またはストランド(12)(例えば、タングステンまたはタンタルのワイヤ、伝導性ポリマー、ガラス繊維または炭素繊維など)の組合せを含む。この実施例において、直径50ミクロンのポリエステル繊維(10)および直径80ミクロンのポ

10

【0090】

導電性の繊維またはストランドをファブリックに織り合わせ、そして織り方向の一方のみに延ばし(run)、ポレーションエレメントアレイの所望の密度に依存する特定の数の構成的繊維で間隔を空ける。ここで、2つのタングステンワイヤ間のポリエステル繊維の数は、28であり、これは、約1.4ミリメートルのエレメント間隔を生じる。

【0091】

次いで、この織られた材料を加工して、図6に示すように、片側に伝導性トレースを適用して、所望の伝導性ネットワーク(13)を作製する。ここで、織り込まれた伝導性繊維が、抵抗エレメント(14)を形成する。これらのトレースは、以下を含む、種々の様式で作製され得る：この表面上への、伝導性/自己接着性のフォイルの圧力伝達；トレースを規定するためのシャドウマスクまたはレジストマスクのいずれかを使用する、所望のパターンへの電気めっき；あるいは単に、導電性のインクまたは樹脂を用いるスクリーン印刷および硬化。大部分の伝導性インクは、硬化後に特定の量の可撓性が可能であるように設計され、これは、よりしなやかなTFTIデバイスを生じる。この実施例に関して、図6の伝導性ネットワークは、並列の電気回路として配置されるが、直列または直列と並列との組み合わせの配置が、この設計に適合され得る。銀含浸エポキシを使用して、標準的なスクリーン印刷技術を使用して塗布される伝導性ネットワークを形成する。

20

【0092】

織られた材料のTFTIデバイスのさらなる利点は、コンダクタースレッドカウントの適切な選択が、TFTIの両側面上に抵抗エレメントを生じることである。これは、ミクロポアの作製と同時に薬物レザーバーを破るかまたは開けるためにTFTIの任意の使用を生じる。次いで、伝導性ネットワークによって変換されないファブリックの領域は、送達可能な物質を薬物レザーバーからTFTIを通してミクロポアに通過させ得る。

30

【0093】

一旦、織られたファブリックへの伝導性ネットワークの適用が完了されると、TFTIのさらなる統合が起こり得、この統合は、薬物レザーバーへの結合または、TFTIとポレーションされる生物学的膜との間の接触を維持するための接着性層の付加を含み得る。この設計はまた、他の機能的特徴の統合に対して伝導性であり、この特徴としては、イオン導入電極、フラックスエンハンサー放出エレメント、緩衝液放出エレメント、検体アッセイ電極が挙げられる。検体アッセイプロセスはまた、選択された検体の濃度に対する応答における比色分析シフトを探索することによって光学的手段を介して達成され得る。

40

【0094】

(実施例2：ワイヤオーバーレイTFTIデバイス)

このTFTI設計は、基材上にワイヤをオーバーレイし、次いでワイヤを覆って伝導性トレースを印刷し、伝導性ネットワークと電氣的接続を形成しかつワイヤを基材と結合させる工程を包含する独自のスクリーン印刷プロセスを利用する。この実施例の設計はまた、ポレーションエレメントの最適化された作動を生じるための抵抗エレメント材料としてSMAワイヤを使用する。ポレーションエレメントは、ポレーションプロセスの間にその形

50

状を変更しかつポア部位を直接覆った薬物レザーバーを破るように設計される。

【0095】

図7に示されるように、複数長のSMAワイヤ(15)(例えば、ニチノール)は、最終アレイにおいて所望のエレメント密度によって与えられる間隔でフレーム(16)中に実装される。SMAワイヤ間の間隔:1.00mmが、使用される。次いで、このフレームおよび実装されたワイヤを、薄膜基材(17)の上に置き、そして標準スクリーン印刷技術を使用して、伝導性インク(18)をこの基材とSMAワイヤとの組み合わせに電着し、電子ネットワークを生じさせる。この適用のために選択されるSMA材料は、ニチノールのように、高融点を有するべきである。この基材材料は、ポリエステルのように、非伝導性であり、かつ低融点を有しなければならない。良好な候補伝導性インク(例えば、銀/ポリマー伝導性インク)は、それが完全に硬化された後に、高伝導性を有しかつ可撓性であるべきである。

【0096】

製造プロセスにおける次の工程は、ポレーションエレメントの場所の各々においてアレイをエンボス加工することである。図8aは、スクリーン印刷プロセスの後でありエンボス加工が起こる前の単一のポレーションエレメントの拡大側面図を示す。誘電性層または接着性層(19)は、伝導性インクネットワークが皮膚または他の生物学的膜と接触することを妨げる。

【0097】

図8bは、エンボス加工された後のエレメントを示す。エンボス加工プロセスが、SMA材料に、アニールさせないかまたは結晶構造における変化を受けさせないことは、重要である。これは、図8cに示されるように、伝導性ネットワークによって抵抗的に加熱される場合に、SMA材料がその本来の形状(直線)に戻ることを可能にする。エレメントが加熱される場合に、それは、最初に、皮膚の表面との密接な接触に起因して皮膚ポアを生じる。エレメントのさらなる加熱が起こる場合、SMA材料は、その本来の形状に戻りかつ新規に作製されたポアから引っ込み始め、その間に、支持基材のエンボス加工された特徴(20)において開口を同時に形成する。次いで、これは、基材の対向側面上のレザーバーと上記のような微視的ポアとの間の通路を開け得る。

【0098】

TFTIデバイスのいくつかの実施形態は、放電加工(EDM)、スパッタリング、スクリーン印刷、電気めつきおよび化学蒸着(CVD)のようなプロセス(フレキシブル回路および電子産業において一般的である)によって蒸着される抵抗エレメントを含む。以下の章は、上記の蒸着プロセスのいずれかを用いて製造され得るTFTIデバイスを例示する。

【0099】

(実施例3:スパッター蒸着TFTIデバイス)

製造に含まれる第1工程は、適切な基材(例えば、50ミクロンのポリアミド)上に抵抗エレメントおよび伝導性ネットワークを形成するための、材料(例えば、タンタル)のスパッタリングによる蒸着である。図9は、ポリアミド基材(22)上に蒸着されたタンタルトレース(21)のパターンを示す。並列の電氣的構成が、例示の目的のために使用されるが、伝導性ネットワークは、直列回路に単一でかまたは並列回路、直列回路、もしくは並列および直列回路の任意の組み合わせで各ポレーションエレメントをアドレス指定するように設計され得る。

【0100】

伝導性ネットワークおよび抵抗エレメントのために使用される材料の特性に依存して、さらなる材料を抵抗エレメントそれ自体を除いたパターンのどこにでも蒸着することが、望ましくあり得る。さらなる材料は、任意の他の型の適合性伝導材料であり得、そして伝導性ネットワークの抵抗性を減少し、従って、抵抗エレメントのアレイを操作するために必要とされるすべての電力を減少し、ならびに切除温度閾値まで循環を受けるTFTIの領域を空間的な意味においてより正確に制限する目的を果たす。図10は、製造プロセスに

おける異なる点で、近接伝導性ネットワーク接続（24）を有する単一の抵抗エレメント（23）の拡大側面図を示す。図10aは、最初の蒸着の後のエレメントおよび伝導性ネットワークの上の任意のさらなる層（25）を示す。

【0101】

製造プロセスにおける次の工程は、図10bに示されるように、抵抗エレメントを覆わない、伝導性ネットワークの上への接着性層（26）の配置、スクリーニングまたは結合である。接着性層の目的は、生物学的膜（例えば、皮膚）をTHTIに結合しかつ抵抗エレメントとの密接な接触の存在を確実にすることである。TFTIの製造における最終工程は、必要に応じて、図10c中に示されるように、抵抗エレメントの領域においてエンボス加工することである。エンボス加工の目的は、THTIの、生物学的膜に接触する接着性の側面の付近またはふくれ部分に、抵抗エレメントを移動させ、かつ抵抗エレメントとマイクロポレーションされる生物学的膜との間の密接した接触を確実にすることである。エンボス加工プロセスはまた、抵抗エレメントの領域における基材材料を薄くするために役立ち得る。これは、抵抗エレメントがポレーションの間に基材材料を破ることを援助し、従って、物質が薬物送達適用のためのポア部位に導入される機構を提供し得る。任意のTFTI設計のためのエンボス加工の別の可能な利点は、抵抗エレメント材料が、ひずみ硬化を受け、従って、このエレメントの電気的特性および機械的特性を変更するための方法を提供することである。特性のテイラーにおけるさらなる融通性は、エンボス加工プロセスの間に材料の温度を変化させることによって達成される。

【0102】

多くの蒸着技術が、作動されるポレーションの目的のために複雑な抵抗エレメント幾何形状の製造をもたらすことにも留意すべきである。電子的構成要素の大量生産において一般的に使用される幾つかの技術は、0.5ミクロン以下の特徴寸法で構造体を蒸着し得る。

【0103】

TFTIデバイスの幾つかの実施形態は、プロセス（例えば、レーザーマイクロ機械加工ならびに実験用MEMSデバイスおよび電子産業に一般的なある種のフォトリソグラフィ技術）によって材料の層またはシートからエッチングまたは機械加工される抵抗エレメントに関する。以下の節は、マイクロ機械加工プロセスを用いて製造され得るTFTIデバイスを例示する。

【0104】

（実施例4：マイクロ機械加工されたTFTIデバイス）

図11は、製造プロセスにおける異なる点での、単一の抵抗エレメントの拡大側面図を示す。製造プロセスにおける第1工程は、30ミクロンシートの抵抗エレメント材料（27）（例えば、タングステン）の薄膜を、50ミクロンシートの支持的または抵抗性テイラー層（例えば、銅）（28）に積層することである。次いで、これらの層を、図11aに示されるように、タングステン側面からレーザーを用いてマイクロ機械加工する。レーザー出力、繰り返し数および切断速度は、調節され、その結果、抵抗エレメント（29）および伝導性ネットワーク（30）は、支持的または抵抗性テイラー層を通して切断しないで作製される。また、レーザーマイクロ機械加工のプロセスの間に、レーザーエネルギーを使用して、タングステンポレーションエレメントと抵抗性テイラー層との間の電気的結合を有効に形成し得る。

【0105】

図11bに示される次の工程は、図11aの構造のタングステン側面を非伝導性層（例えば、ポリエステル）（31）に結合することである。次いで、この積層された構造体を、銅側面（28）からレーザーマイクロ機械加工する。この点において、銅はもはや、構造支持体として必要とされない。このプロセスの結果は、伝導性ネットワークのみの上に銅材料を残し、かつ抵抗エレメントの上を含む他の場所からそれを取り除くことである。非伝導性層（31）を通した切断を避けるためのレーザーパラメータ設定に留意のこと。プロセスにおける次の工程は、伝導性ネットワークの上に接着性層（32）を結合させることであり、生じた構造体は、図11cに示される。製造プロセスにおける最終工程は、図1

1 d 中に示されるように、抵抗エレメントの場所において、非伝導性層をエンボス加工することである。

【0106】

(実施例5：単純にスクリーンされたTFTIデバイス)

以下の実施例は、TFTIデバイスを形成するためにほぼ全体的にスクリーン印刷を利用する。20ミクロン厚のポリカーボネートシート(33)が得られ、そして約10～20ミクロン直径のパーフォレーション(34)は、図12中に示されるように、シート中に作製される。パーフォレーション(34)は、レーザー処理、機械的パンチングまたはシートをパーフォレーションするための他の方法によって作製され得る。パーフォレーションは、1ミクロン～数ミリメートルの範囲の任意の形状であり得る。パーフォレーションは、密接した群で作製され、複数の密接な群は、より大きなアレイを形成する。 10

【0107】

次の工程は、図13中に示されるように、ポリカーボネートシート上にエレメントがない伝導性ネットワーク(35)をスクリーン印刷することである。伝導性ネットワークは、硬化させたキャリアの場合に、銀の伝導性インクを用いて可撓性に形成され、そして硬化され得る。次に、低融点の非伝導性プラグ材料(例えば、ワックス)(36)が、図14中に示されるように、パーフォレーションの上にスクリーンされ、それらに封をする。次いで、さらなる伝導性インク(37)が、図15中に示されるように、スクリーンされて各ワックスプラグの上の伝導性ネットワークの2つの側面を接続する材料の細密な架橋を形成する。これは、ポレーションプロセスの間に加熱される抵抗エレメントである。抵抗ポレーションエレメントを形成するために使用される伝導性インクは、伝導性ネットワークを形成するために使用されるインクと同一であり得るか、またはこの設計の目的のためにより適切な、異なる材料(例えば、炭素伝導性インク)から選択され得る。この設計は、最初にミクロポアを作製することにより機能し、次いで、さらなる加熱は、融解プロセスまたは熱的リップリングもしくは以前に記載された引裂き(tearing)プロセスのいずれかによってプラグ材料を取り除き、そしてミクロポアとレザーバーとの間の通路を開ける。TFTIを製造する際の最終工程は、図16中に示されるように、各抵抗エレメントとポレーションされる生物学的膜との間の密接な接触を確実にしかつ被験体に対するデバイスの主要な取り付け機構として作用することを確実にするための、接着剤(38)をスクリーンすることである。 20 30

【0108】

本明細書中で議論されるTFTI設計のいずれかは、個々にアドレス可能な抵抗エレメントを可能にするように設計され得る。伝導性ネットワークへのダイオードの付加は、幾つかのスキームを支持する個々のアレイエレメントの電流方向の単離を可能にし、このスキームによって、個々のエレメントは、「列一行」アドレス指定アプローチで活性化され得、このアプローチは、個々のピクセルが2次元の視覚アレイでトグルされ得る方法に類似する。各ポレーションエレメントについて分離レザーバーを使用する統合されたデバイス設計は、個々にアドレス可能なポレーションエレメントコントロールスキームから利益を受け得る。このアプローチの別の利点は、TFTIを活性化するために必要とされるピーク電力の全体的な減少である。ポレーションを行うために必要とされる最大ピーク電流は、単一のエレメントが1つずつ活性化された場合の電流よりも小さい。また、各セルにポレーションエレメントを含ませ、そしてその付随するミクロレザーバーが本質的に個々の、独立して制御されたシステムであることによって、1度に特定の数のこれらのセルのみを活性化するようにコントローラーシステムをプログラムし得、薬物送達プロファイルのさらなるコントロールを可能にするか、またはセルが検体のアッセイを行うために使用される場合、個々のアッセイは、種々の選択された時点で行われ得る。 40

【0109】

本発明のTFTI設計の特徴は、技術を徹底的に縮小させる製造プロセスが使用される。フォトリソグラフィのような技術は、高密度のかなり小さなポレーションエレメントを有するTFTI設計を作製し得る。ポレーションエレメントの寸法を縮小することは、ポ 50

レーションに必要とされるエネルギーの減少、改善された皮膚表面治癒および改善された患者感覚のような潜在的利点を有する。

【0110】

本発明のデバイスは、マイクロ電気機械的システム（MEMS）製造技術を使用して製造され得る。マイクロ製造技術は、費用効果的な大量生産に適している。本発明のデバイスの他の実施形態において、TFTIデバイスと一体的でありTFTIデバイスと一緒に動作するマイクロ機械があり得る。例えば、マイクロアクチュエーターは、個々のポア微量注入器によって浸透体を送達するように設計され得る。微量注入器は、抵抗エレメントと一体的に作製され得、その結果、微量注入器本体は、熱的に組織を切除し、皮膚層に伸長し、そして短持続性の、高圧流体注入物を微視的レベルで送達する。

10

【0111】

TFTI設計に適用され得るマイクロシステム技術の別の例は、タトゥー除去の領域にある。マイクロ機械のアレイは、皮膚の微視的弁を進行的に持ち上げかつ色素保有組織を取り除くように設計され得る。実際に、閉ループコントロールスキームが使用され、ここで統合されたマイクロセンサーは色素保有組織の位置を検出し、次いでマイクロプロセッサが作用の最良の方針を決定する。

【0112】

同じTFTIデバイスにおけるセンサーおよびアクチュエーターの使用は、かなり洗練されたマイクロシステムおよびインテリジェントマイクロシステムの作製を可能にする。単一のTFTIデバイスが、構築され得、このデバイスは、ポア部位から間質液を汲み出し、そして特定の検体（例えば、グルコース）についてアッセイし、そしてまた、検体測定の結果に基づいて他のポアを通して物質（例えば、インスリン）を送達した。

20

【0113】

（実施例6：統合された組織ポレーションおよび薬物送達デバイス）

本発明のマイクロポレーションデバイスは、組織における小さな孔もしくはパーフォレーションまたはマイクロポアの作製、マイクロポアを通った薬物または他の浸透体の送達、マイクロポアを通った生物学的流体の抽出、および抽出された生物学的流体における検体または送達される浸透体のアッセイのための統合されたデバイスとして使用され得る。

【0114】

統合されたデバイスは、少なくとも1つのマイクロポレーターおよび少なくとも1つのレーザーを含む組織インターフェイス層、1以上の識別可能レーザー、電力供給体、バッテリー、エレクトロニクス、ディスプレイおよびケースを備えるマルチ構成要素デバイスである。図17は、本発明の単一またはマルチ構成要素デバイスの1つの実施形態を示し、このデバイスの外部本体を形成する薄いキャップ（39）、駆動エレクトロニクスおよびバッテリーを含むコントローラーボード（40）、送達のための浸透体を含むチャンバーの頂部および側面を形成する薄膜頂部プレート（41）およびレーザー壁（42）を示す。最後に、TFTIデバイス（43）が、浸透チャンバーの底部を形成する。この設計において、頂部プレート（41）、レーザー壁（42）およびTFTIデバイス（43）は、一緒に結合されて送達のための浸透体を含むデバイスのディスポーザブル部分を形成する。ディスポーザブル（41～43）およびコントローラーボード（40）は、薄いキャップ（39）内に完全にはまり、TFTIはこのデバイスの底部表面で露出するように設計される。

30

40

【0115】

このデバイスの1つの実施形態は、単一のディスポーザブルユニットである。代替の実施形態は、ディスポーザブル部分に組み込まれる構成要素のサブセットを有する一方で、この構成要素の残りは、再利用可能である。このデバイスは、1を超えるバージョン、例えば、パーソナルバージョンまたは臨床的バージョンで製造され得、わずかに異なるフォーマットであるが類似の機能を有する。より少ない構成要素および減少された機能を有するいくつかのバージョンは、有効である。すべてのバージョンは、別個でかつ小さい（1／2（0.5）～10（10）立方インチのオーダー）。

50

【0116】

組織インターフェイス層は、以下のうちのいくつかまたはすべてを含む：組織のポレーションを行うためのエレメント、組織にデバイスを取り付ける接着剤、送達のための浸透体を含むレザーバー、抽出された生物学的流体を保持するためのレザーバー、および検体をアッセイするための試薬。組織インターフェイス層はまた、液体浸透体または収集された生物学的流体の運動を制御するための流体フロー条件剤として作用する親水性表面処理および疎水性表面処理を含み得る。組織インターフェイス層はまた、敗血症を妨げる抗菌剤あるいは浸透体または抽出された生物学的流体の凝集を制御する抗凝血薬（*anticoagulant*）または抗凝固薬（*anticoagulant*）を組み込み得る。組織インターフェイス層はまた、浸透エンハンサーまたはpH安定化のために使用される緩衝液を用いて処理され得る。組織インターフェイス層は、有益な浸透体で飽和された刺激応答ポリマーゲル区画を含み得、この区画は、熱的、化学的または電氣的刺激により誘発されて有益な浸透体を放出し得る。組織インターフェイス層は、要求に応じて例えば、ポレーションエレメントまたは組織インターフェイス層上の他の類似のエレメントによって加熱された場合に有益な浸透体を放出し得る。組織インターフェイス層は、音波エネルギーの組織または送達される浸透体または抽出される生物学的流体への送達のための圧電エレメントを含み得る。組織インターフェイス層は、図18および20中に示されるようなディスプレイの一部となることが意図されるか、または図19のような統合されたデバイスに永久的に実装され得る。図18は、統合されたデバイスの1つの実施形態を示し、ポレーションエレメント44、エレメントに対する伝導性トレース45、ポレーションエレメント44の下に孔を有する接着性層46および単一浸透レザーバー47を示す。

【0117】

図19は、統合されたデバイスの1つの実施形態を示し、ここで、デバイス全体が、ディスプレイである。この実施形態において、単一の使用に意図されるので、ポレーションエレメント、接着性層および浸透体レザーバー（すべてにおいて、48として表される）は、永久的にこのデバイス中にインストールされる。この実施形態は、ケースの上部表面上の2つのコントロールボタン49を有する。1つのボタンを押すことは、ポレーションプロセスおよび浸透体の基本送達を開始する。他のボタンを押すことは、予め設定された量の浸透体のさらなる送達する。

【0118】

図20は、再利用可能な構成要素50およびディスプレイ構成要素51を有する統合されたデバイスの実施形態を示す。再利用可能な構成要素50は、浸透体レザーバー53および皮膚インターフェイス52を含む。バッテリーおよび回路は、再利用可能な構成要素50中にハウジングされる。単回の使用の後、ディスプレイ構成要素51は置換され、それによって浸透体、ポレーションエレメント、および接着剤（これらはすべて皮膚インターフェイス52の部分である）を補充する。

【0119】

ポレーションエレメントに加えて、他の伝導性トレースまたはワイヤは、組織インターフェイス層に組み込まれ、エレクトロポレーション、浸透体の組織へのイオン導入法的に増強された送達のための電極または1以上の検体をモニターする目的のために組織からの生物学的流体の抽出を増強するための電極のすべてまたは幾つかとして作用し得る。これらの電極はまた、電流経路のすべてまたは一部を提供するために使用され得、これを介して、電流経路内の選択された組織をエレクトロポレーションする目的のために、電気エネルギーのパルスを送達し得る。これらの電極はまた、ポレーションが起こったことをインピーダンスの低下によって感知するために使用され得る。電氣的に伝導性のポレーションエレメントそれ自体は、イオン導入法、またはエレクトロポレーションまたはインピーダンスセンシングのいずれかのための電極の1つとして使用され得る。

【0120】

組織インターフェイス層は、1以上のレザーバーを含み得る。複数のレザーバーの場合において、これらのレザーバーは、異なりかつおそらく非適合性の浸透体の分離を維持する

ために使用され得る。レザーバーからの浸透体の送達は、同時かまたは連続的であり得る。レザーバー壁は、代表的に「ポレーションされ」てレザーバー膜を破りかつ浸透体の組織への送達を可能にする。レザーバーのこのポレーションは、組織をポレーションするために使用される場合と同じ型のポレーションエレメントで確立される。このレザーバーの破りの前に、レザーバーは、浸透体のための、安定な、密封されかつ無菌の環境を維持し得、統合されたデバイスのディスポーザブル部分の全体が、効率的にかつ経済的に製造かつ包まれることを可能にする。レザーバーの破りは、必要に応じて組織のポレーションの前、これと同時にまたはこの後に起こり得る。さらに、特定のレザーバーから組織への浸透体のフラックス速度は、すべての他の要因（例えば、ミクロポア密度またはイオン導入電流）が同一である場合、生物学的膜にレザーバーを結合させるミクロポアの面積に比例する。レザーバーは、最初空であるかまたは吸収性材料を含み得、抽出された生物学的流体のための貯蔵場所として機能する。生物学的流体中の検体のアッセイのための試薬は、代表的に、抽出された生物学的流体の貯蔵レザーバーに対する入口に位置付けられる。

【0121】

デバイスを制御するための電子機器は、ポレーションプロセスの開始、送達される浸透体のタイミングおよび量の制御、送達メカニズムに対する制限の実施、検体アッセイおよび環境検出のためのデータの処理、圧電素子の制御、ならびにユーザーインターフェイスディスプレイ（それがあつた場合）の制御に参与する。

【0122】

環境検出は、温度、湿度、および気圧を含み得る。これらの値（特に、温度）は、このデバイスによって実施されるアッセイの結果に影響を与え得る。

【0123】

エレクトロポレーションおよびイオン導入法のためのバッテリー必要量は、組織が穿孔されるときに代表的に生じる抵抗の大きな低下に起因して最小である。平らな、コインセル（coin cell）種類のバッテリーで十分である。それにも関わらず、統合されたデバイスの再利用可能な構成要素がしばしば使用される臨床環境においては、外部電源が使用され得る。

【0124】

いくつかの実施形態は、ユーザーに情報を提供することを必要とするか、またはユーザーに情報を提供することによって容易になる。これらの実施形態においては、ディスプレイはケースの上に提供される。

【0125】

（実施例6A：受動的ワクチン送達デバイス）

このデバイスのこの実施形態は、臨床環境において使用され、ここで患者は、何時間または何日もかけてミクロポアを通して拡散することによりワクチンを送達するディスポーザブルパッチを受容する。この実施形態のためのディスポーザブルは単純であり、小さく、薄くかつ安価である。このディスポーザブルは、底面に熱ポレーションエレメントおよび接着剤ならびに上面に電気接触パッドを有する薄い封着されたレザーバーからなる。接触パッドは、熱ポレーションエレメントを導くトレースに取り付けられる。レザーバーは、送達されるワクチンを含む。このディスポーザブルは、臨床環境におけるデバイスの再利用可能な構成要素に挿入される。デバイス全体は、皮膚の表面に対して配置され、その結果接着剤がこのディスポーザブルを皮膚の表面に固定する。熱ポレーションエレメントは活性化され、皮膚の表面を穿孔し、同時にレザーバーの下方表面に孔をあけて、ワクチンが流れ落ちてミクロポア内に入ることを可能にする。次いで、このデバイスの再利用可能な構成要素は、ディスポーザブル部分から取り外され、皮膚の表面に取り付けられ、そして正確にミクロポアに合わされたディスポーザブル部分を残し、このディスポーザブルが取り外されて捨てられるまでワクチンが皮膚内に受動的に拡散することを可能にする。ワクチン抗原を送達するためのこの方法は、抗原によって最適に標的化されて、最良の抗体応答を誘導する自己免疫系の一部が、ランゲルハンス細胞または樹状細胞であるという点で特に有利である。これらのランゲルハンス細胞または樹状細胞は、表皮内、すなわち、

この送達方法が送達される浸透体を配置するこれらの組織内に存在する。

【0126】

(実施例6B：オンデマンド鎮痛薬剤 (pain medication) 送達)

このデバイスのこの実施形態は、完全にディスプレイザブルである。このデバイスは、ヒドロモルホンまたは他の適切な鎮痛剤のためのレザーバー、熱ポレーションプロセスを支持するために必要な回路、ヒドロモルホンのイオン導入的送達を支持するために必要な回路、このデバイスを皮膚の表面に取り付けるための接着剤、熱ポレーションエレメント、送達を開始するためのボタン、および鎮痛投薬を開始するためのボタンを備える。このデバイスは、このデバイスが使用される間に皮膚に接触する少なくとも1つのカウンター電極パッドを有する。ポレーションエレメントは、ポレーション工程の後の送達電極として使用される。このデバイスは、皮膚の表面に対して配置され、その結果接着剤がこのデバイスを皮膚の表面に固定する。開始ボタンが押され、熱ポレーションエレメントを活性化し、皮膚の表面を穿孔し、同時にレザーバーの下方表面に孔をあけて、ヒドロモルホンが流れ落ちてミクロポア内に入ることを可能にする。基底送達速度でのヒドロモルホンのイオン導入的送達を開始する。疼痛を打破するために、患者は、デバイスの表面にある他のボタンを押す。これは、ヒドロモルホンのバーストを送達するためのイオン導入法電流を一時的に増加させる。多くの時間または日の後、デバイス全体が取り外され、そして捨てられる。

【0127】

(実施例6C：複数レザーバーの使用)

統合されたデバイスのこの実施形態は、薬物のためのレザーバー、キャピラリー浸透性エンハンサー (例えば、 NH_3) のための別のレザーバー、およびpH中和化合物のための別のレザーバーを備える。このデバイスは、熱ポレーションエレメント、組織の熱ポレーションを支持するために必要な回路、レザーバー壁の熱ポレーションまたはブリーチングを支持するために必要な回路、およびデバイスを皮膚の表面に取り付けるための接着剤を備える。このデバイスは、少なくとも1つのカウンター電極パッドを有し、これはデバイスが使用されている間、皮膚に接触する。ポレーションエレメントは、ポレーション工程の後の送達電極として使用される。このデバイスは、皮膚の表面に対して配置され、その結果接着剤は、このデバイスを皮膚の表面に固定する。熱ポレーションエレメントは活性化され、皮膚の表面を穿孔し、同時に NH_3 を含むレザーバーの下方表面に孔をあける。さらなるポレーションエレメントが NH_3 レザーバーを加熱するために使用され、気体 NH_3 および水を生成する。短い待機の後、薬物レザーバーに孔が明けられ、薬物がイオン導入的に送達される。電気泳動電流はゆっくりと組織のpHを変化させ、おそらくさらなるイオン導入的送達を妨害し、そして組織を刺激し、その結果、数分間の時間の後、pH中和レザーバーに孔が明けられ、少しのpH中和剤が組織に送達されて、細孔インターフェイス領域を生理学的なpHである7.2付近まで戻す。薬物およびpH中和剤の交互の送達は、所望の量の薬物を送達するために必要な場合に続けられる。

【0128】

(実施例7：圧力調節およびフラックスエンハンサー)

本発明のミクロポレーションデバイスは、圧力調節およびフラックスエンハンサーとともに統合されたデバイスとして使用され得る。しかし、圧力調節およびフラックスエンハンサーは、独立型のデバイスとして、または、他の任意のデバイス (好ましくは、医用デバイス) とともに使用され得る。

【0129】

本発明の圧力調節およびフラックスエンハンサーは、圧力調節を使用して膜における1つ以上のミクロポアを通る膜貫通フラックスを増加させる。膜の下にある組織基質の強制圧縮、続いて強制拡張は、外部表面に取り付けられたレザーバー内からの圧力または吸引を用いる協調様式で適用される。

【0130】

本発明の圧力調節およびフラックス増大デバイスの種々の実施形態を使用して、フラック

ス増大を実施し得る。好ましくは、このデバイスは少なくとも1つのフラックス増大セルを有し、そして特定の好ましい実施形態は、単一のアレイに結合された複数のセルを含む。マルチセルアレイにおいては、例えば個々のアクチュエーターの同時制御または複数のセルに作動するアクチュエーターの使用によって、フラックスセルは同時に作用するように（例えば、「並列」セル機能によって、複数のセルから同時に浸透体を送達する）配置され得る。このようなデバイスを使用して、単一の浸透体（特に、多量の浸透体が必要とされる場合）を投与し得るか、または異なる浸透体（組み合わせ治療が所望される場合）を投与し得る。あるいは、マルチセルデバイスは、種々のセルが非同期的に作動するか、または異なる機能さえ行うように配置され得る。例えば、マルチセルデバイスは、異なるスケジュールで投与される異なる薬物を有するセルを備え得るか、または異なる機能を有するセルを備え得る（例えば、浸透体の送達のためのセルおよび組織基質からの流体のサンプリングのためのセルを備えるデバイス）。 10

【0131】

本発明のフラックス増大デバイスの単一のセルの実施形態の構造は、図21に示される。一般的に、単一のフラックス増大セルは、セルキャビティ（62）を規定する外壁または外環（61）を有し、このキャビティは、少なくとも1つの端部が開いている。この開いた端部は、このデバイスの使用の間、ミクロポア（73）を有する生物学的膜（74）と接する。外壁は、代表的には、少なくとも1つの開いた端部を有する中空円筒の形状であるが、多角形断面もまた意図される。外壁は、実質的に直立しており、そしてキャビティの境界となる縁（63、「膜インターフェース縁」）を有する。内部キャビティを規定し 20
ているレザーバー（64）または中央部分（65）は、キャビティ内に移動可能に含まれる。浸透体の投与を意図するデバイスにおいては、レザーバーは、浸透体（66）を収容する。このレザーバーは、出口（67）を有し、これはキャビティの開いた（膜インターフェース）端の方を向いている。特定の実施形態においては、しなやかな（compliant）膜（68）は、キャビティの膜インターフェース端にあるレザーバーと外壁との間の間隙を埋める。さらなるしなやかな膜（69）はまた、レザーバー壁、外壁、およびこのしなやかな膜によって規定される圧力チャンバーを形成するように備えられ得る。このしなやかな膜はさらに、接着剤（70）でコートされ、生物学的膜とのシールを促進し得る。他の実施形態においては、外壁の膜インターフェース縁、および出口を有するレザーバーの端部は、接着剤でコーティングされる。このレザーバーおよび外壁はさらに、制 30
御可能な圧力ポート（71、72）を備え得、これを介して、セルキャビティおよび内部キャビティ内の圧力がそれぞれ調節され得る。生物学的膜（74）の下には、細胞基質（75）があり、そして細胞基質（75）の間の空間に生物学的流体（76）がある。

【0132】

本発明のフラックス増大デバイスを操作する方法の原理は、皮膚組織が多孔性スポンジで置き換えられる例えによって説明され得、このスポンジの上に、1つの側面は、これに結合された非多孔性の柔軟な膜を有する。この膜は、皮膚組織のバリア層に相当し、これは、ヒト被験体において、角質層で構成される。この膜に小さな孔が形成される場合、次いで液体レザーバーがこの上に置かれ、この液体のいくらかを確実にスポンジの下に注入する。しかし、一旦、このスポンジが流体で十分に飽和されるようになったら（～90%含 40
水量のヒトの皮膚の真皮と類似した状態）、この最初のフラックスは停止し、そしてレザーバー内の流体とスポンジ内の流体との間の選択された化合物の濃度差のために、外部からスポンジ内へのさらなる任意の分子フラックスが、拡散のみによって進められる。動物（またはヒト）の皮膚（これは、始めに流体で十分に飽和される）の場合に先に記載されたように、ミクロポアを作製し、そして流体レザーバをその上に置くことは、受動拡散プロセスによって進められる濃度勾配のために、その開口を通るフラックスを制限する。

【0133】

本発明の1つの実施形態においては、フラックス増大デバイスは、図22に連続して示されるように操作される。図22aは、このシステムの圧力制御サイクルの最初の「ニュートラル」段階を示す。図22aは、フラックス増大デバイスの単一のセルを示し、これは 50

単一セルまたは複数セルフラックス増大デバイスであり得る。単一のセルは、接着剤によって生物学的膜の皮膚表面に付着される。

【0134】

図22bは、圧力調節サイクルの白化（blanching）（すなわち、第2）段階を示す。レザーバー中の圧力を徐々に増加させると、ミクロポアの周りの生物学的膜の全領域は、中央部分を押すことによって下にある皮膚組織内に押し下げられる。図22bに示されるように、中央部分を押す力が増加するにつれて、この力は、このデバイスを円錐形を呈するようにさせ、標的組織内に押し込む。このことは、2つの効果を生じる。第1に、生物学的膜の上のデバイスを押すことによって、流体レザーバーと皮膚表面との間のシールがより強力になり、このレザーバー内がより高い圧力で維持されることを可能にして、流体漏出の可能性を最小にする。第2に、皮膚組織の下にある細胞基質が圧縮され、細胞の間の細胞基質内に捕捉される流体のほとんどを、隣接する領域に押し出す。ヒトの皮膚の場合、この第2の効果は、圧力が適用され、次いで急速に除去される場合に、組織の「白化」として容易に観察される。これは、指先を前腕の肉質な裏面にしっかりと押し込み、次いで急速に取り除くことによって容易に実証され得る。直前に圧縮下にあった部位は、ヒト被験体の周りの皮膚よりも明らかに白い。

【0135】

図22cは、圧力調節サイクルの組織拡張（すなわち、第3）段階を示す。ここで、デバイスの中央部分は、皮膚組織表面から離れて引っ張られるが、しなやかな環状部分は、適切な接着剤、穏やかな空気吸引もしくは減圧、またはこれらの方法のいくつかの組み合わせによって、皮膚の表面に付着されたままである。同時に、レザーバー内の圧力は、周囲のレベルまで低下し、薬物の有効荷重を保持している中央レザーバーから漏出が形成されないことを確実にする。このときに、ミクロポアの直下にある直前に白化された皮膚細胞組織基質の圧縮状態は、流体を薬物レザーバーから誘導して、穿孔された表面の下にあるこれらの皮膚組織に孔を通して流す。

【0136】

図22dは、圧力調節サイクルのニュートラル（すなわち、第4）段階への回復を示す。ミクロポアの周りのデバイスの中央部分は、ここでニュートラル位置に戻るが、漏出が起これないことを確実にするように、同時にレザーバー内の圧力をわずかに増加させる。この時点で、先の工程においてミクロポアの直下にある細胞基質内に流れた浸透体は、ここで、侵入地点からさらに離れて周りのより大きな容積の組織内に流れるように誘導され、そして最終的には毛細管と接触し、その結果、所望の場合は、血流内に吸収され得る。このサイクルを繰り返すことによって、ますます流体が組織内に汲み取られることを可能にする。

【0137】

皮膚表面への付着のための適切な接着剤は、現在生産されているバンデージ、包帯、および経皮パッチで使用される、多数存在する医療等級の接着剤の任意の1つを含み得る。多くの製造業者（例えば、3M、Avery、Specialty Adhesivesなど）は、この種類の適用のために特別に設計された接着剤を作製する。好ましくは、選択される接着剤は、その有用な適用の限度（これは、数分から数日にわたる）の間、組織表面にデバイスを取り付けるための十分な粘着力を有し、なおかつこのシステムが消耗した場合に痛みのない取り外しを可能にする。この付着プロセスを補助するために、制御された吸引の適用を組み合わせることによって、より侵襲的でなく、かつより人々にやさしい接着剤が使用され得る。付着プロセスを補助するために吸引が使用される場合、接着剤の粘着特性はより重要ではなくなるが、空気シールを形成するその能力は、吸引を含むためにより重要になる。臨床的研究は、接着剤とともに吸引が使用される場合、非常に低性能の接着剤（例えば、3M製品「Post-It」に使用される接着剤）でさえも効果的に使用され得、所望の場合はいつでも、完全に痛みがなく、非外傷的なこのシステムを取り外しを補助する。

【0138】

組織表面に界面を接し、そして組織表面に付着するように設計されたこのデバイスのしなやかな部分は、以下のような化合物から形成され得るが、これらに限定されない：シリコーンゴム、ラテックス、ビニール、ポリウレタン、プラスチック、ポリエチレンなど。このデバイスのより可撓性ではないかまたは堅い部分は、任意の適切な成形可能な材料（例えば、金属、プラスチック、セラミックなど）から作製される。好ましくは、成形され得る材料がいくつかの製造上の利点を有し、従って最終製品コストも同様に有利である。いくつかの場合においては、シリコーンゴム、ラテックス、ビニール、ポリウレタン、プラスチック、ポリエチレンなどのような材料を用いると、このシステムの可撓性な部分およびより堅い部分の両方は、種々の部分の構造の寸法を、必要な所に必要な柔軟性を、同様に必要な所に求められる堅さを可能にするように単に設計することによって、同じ材料から作製され得る。この同じ一般的な様式において、類似であるが、わずかに異なる化合物を型に連続的に導入する層状プロセスを使用して、ある領域ではより柔軟性を、そして他の領域ではより堅さを与え、さらに、異なる「混合物」の界面での良好な継ぎ目のない結合を提供する。張力特性におけるこの型の選択的変形はまた、異なる割合および量で、構造全体の異なる部分に硬化エネルギーを選択的に適用することによって、製造プロセスの間に影響され得る。例えば、 γ 線または紫外光を照射することによって、ポリマー化合物中により多数の架橋を形成し得、単一の小片として最初に形成された同じ材料の小片にわたって、その材料の特性を劇的に変化させる。シリコーンの単一の小片の1つの面では非常にしなやかで粘着性の性質を示し、かつ他方の面では非常に強く、非接着性の特性を示す単純な構造の市販されている1つの例は、「Dr. Scholl's」からフットケア製品として製造および販売される「Corn Pads」である。

10

20

【0139】

このシステムの動作を調整するために、予めプログラムされたコントローラは、所望される限り多くの回数、これらの異なる工程を介してこのシステムを繰り返すための、制御信号の適切な配列を発生する。このコントローラは、制御シグナルの適切な配列を発生するマイクロプロセッサを備え、所望の配列でこのシステムの異なる機能を可能にし得る。小さなポンプ（例えば、小さなダイヤフラムまたは蠕動ポンプ）は、吸引または圧力を発生させることが必要な場合に連動され得る。あるいは、小さな圧力レザーバー（例えば、金属シリンダーもしくはプラスチックシリンダーまたは圧縮ガスの袋）、または閉じたチャンバー内の液体の電気分解（気体を発生する）を介して生じた圧力は、圧力を供給するために使用され得る。必要に応じて、このシステムの運動のすべての局面にわたる制御は、単純な弁機構を用いて容易に達成され得、マイクロプロセッサにレザーバー圧力／吸引および制御可能なアクチュエーターの作用の協調された制御を提供し、圧縮／減圧サイクルの間のこの構造の外部部分に対して中央レザーバーの必要な動作を提供する。さらなる適切な弁およびシールを用いて、抑圧／引出し（皮膚表面からの中央部分の作用）を提供するための吸引および圧力源を使用し得る。この様式において、1つ以上の回路を有する単一の蠕動ポンプ機構は、順方向または逆方向のいずれかで連動して、異なるポンプ回路の掃引領域の適切な設計とともに、必要な場合に圧力または吸引のいずれかを発生し、そして必要に応じて、適切な大きさの圧力ブリードポートおよび一方向弁、必要とされる協調した一連の吸引、圧力および機械的変換はすべて、単一の蠕動ポンプに基づく移動部品を有するシステムによって行われ得る。蠕動ポンプは本来、容積式機構であるので、これらは非常に効率的である。あるいは、これらの原動力は、このデバイスサイクルに対する動きを協調するための適切な連結を有する、マイクロプロセッサ制御下の小さなモーターまたはアクチュエーターによって容易に提供され得る。

30

40

【0140】

適切に強力な接着剤を使用してこのシステムを組織表面に付着させる場合、組織圧縮－拡張の全段階は、このデバイスおよび付着した組織の機械的変形のみを利用して達成され得、大気圧は、送達レザーバー／抽出チャンバー内の圧力のみを提供する。この場合において、圧縮サイクルを使用して、組織基質内に非常に高い内部圧力を生成させて周囲の大気圧を超え、それによって検体（例えば、間質液）の流出物を孔を通して抽出チャンバー内

50

に誘導する。

【0141】

生物体から検体を抽出するためのこの概念を使用するために、基本的な同じ一連の工程を適用することのみを必要とするが、一方で孔を通してサンプルチャンバー内に間質液の留出物を誘導するために、減圧レベルでレザーバーを維持する。従って、皮膚が減圧状態に膨張される場合、細胞基質は間質液で満たされ、次いでサイクルの内向きの圧縮部分が生じた場合に、この流体を捕捉したマトリックスは、抵抗が最小の経路（そのうちの1つは、ミクロポアである）で組織の外に押し出され、サンプルチャンバー内に導かれる。抽出適用の改良は、含まれる領域の外側の範囲から始めることにより、下向きの圧力が適用される場合になされ得、次いで孔に向かって内向きに圧力がもたらされ得る。圧力のこの定方向の増加は、流体を周りの組織基質内に逃させるのではなく、より多くの流体をミクロポアに向かって押し出す傾向にある。同様に、この容易に適用される圧力パターンの逆転は、先に記載される送達様式を増強させるために使用され得る。

【0142】

収集または送達のためのプロセスを最適化するために、このプロセスの異なる段階の相対的なタイミングおよび持続時間を変化させることが有利である。例えば、所定の被験体については、間質液で十分に満たされるために、減圧サイクルにおける皮膚組織基質の所定のピーク膨張に対して特定の量の時間をかける。この時間は、被験体の水分補給のレベル、それらの個々の皮膚組織の構成、それらの間質液の粘度、および他のより明確ではない因子（例えば、組織基質の局所的な水分浸透性、被験体の血圧など）に依存する。

【0143】

同様に、送達のための最適化は、先に記載された収集する配列からの半径方向に方向付けられた圧力の変化を反転させる工程を包含し、その結果、送達後に、レザーバーがミクロポアおよび下にある組織へのその流体の有効荷重の一部を放棄することを可能にし、下向きの圧力がこのデバイスの中央から連続的に適用され得る場合、その圧力は、流体を周りの組織基質内へ、そしてミクロポアから離れて、蠕動様式で流し出す傾向にある。このデバイスはまた、ミクロポアを下降させ、カバーし、そしてそれによって密封するように設計されたプランジャー機構を使用し得、この方向性の力をなおさらに明確にする。これらの特徴のすべては、低コストのディスプレイシステムに容易に含まれ得る。

【0144】

本発明のフラックス増大デバイスの完全な組み立てられたシステムの製造は、プラスチックまたはシリコンなどの成形された単一の構成要素を経る。同様に、このシステムの大きさまたは縮尺は、幅ほんの数百ミクロンの小さなアセンブリ内に図21に示される有効な要素のすべてを含み得るシステムから、これらの同じ機能の構成要素が幅10cmまでの領域を占め得るスケールアップしたバージョンまで、広範囲にわたって変化し得る。より小さなバージョンのためには、単一の統合されたシステム内に複数のフラックス増大セルを組み込むことは非常に有用であり得、各々のミクロ圧力調整システムは、皮膚を通る選択された数の孔の上に配置される。図23aおよび23bは、マルチチャンバー（熱ポレーションエレメントをまた各ミクロセルの皮膚接触点で組み込むミクロセルアレイ）の断面概略図を示す。このマルチチャンバー（ミクロセルアレイ）は、図22（a～d）に示される方法および原理によって作動し得る。

【0145】

図24は、図23のマルチチャンバー、ミクロセルアレイの単一のミクロセルの拡大図を示す。圧力調整活性化リンク（a）は、人工的開口部付近に中心部分を連結して示され、そしてリンクの別個の対は、セルの外環に連結する。外側リンクに対して中心リンクを下に押すことにより、サイクルの白化期または圧縮期が達成される。逆に、外側リンクを被験体の皮膚に向かって下に押しつけながら、これらの中心リンクを引き戻すことにより、徐圧期が生成される。浸透体レザーバー（b）はパッチのしなやかな成形本体内で形成され、このチャンバー内の圧力は、皮膚変形サイクルが終了すると、周囲材料の相対変形により設定される。あるいは、これらのチャンバーの各々への入口は、パッチ本体に成形さ

れて、このレーザーバー内の圧力の作動的かつ独立した制御を容易にし得る。この入口はまた、レーザーバーを選択された浸透体（単数または複数）で充填するために、製造プロセスにおいて使用され得る。薄膜バッキング（c）および伝導性トレースの皮膚側に配置された接着剤は、皮膚表面への必要な付着を提供し得る。鋳型ベース（d）の製造技術を使用することによって、パッチ様システムが確立され、これはほんの数mm厚であるが、1～20平方cmの範囲の皮膚の領域を覆うように作製され得る。このことにより、全システムのフラックス容量が、選択された治療化合物の各々について量られ得る。また、複数のマイクロレーザーバーを備えるシステム（これらのレーザーバーの各々は、互いに分離され得る）は、複数の異なる薬物を、異なり、さらに制御可能／プログラム可能なフラックス速度で送達し得る、針無し送達システムである。フラックス速度は、以下を包含するいくつかの手段によって、制御または選択され得る：各薬物について、マイクロ圧力調整セルの数を設定する工程、異なる薬物を含む種々のセルの作動の速度および深さの両方を変化させる工程、各セルによりアクセス可能なポアの数を変化させる工程など。

10

【0146】

このシステムの設計、および記載されるように存在する様々な構造はまた、それ自体、さらなるフラックス増大技術が使用され、そして基本的な圧力調整／機械操作システム（例えば、電子輸送、エレクトロポレーション、ソノフォレシス（sonophoresis）、化学的エンハンサーなど）と組み合わせられ得るのを助ける。例えば、成形パッチの本体が、電気伝導性ポリマーを含む選択された部分を用いて形成される場合、レーザーバー内の薬物／浸透体と直接接触するこの材料は、送達電極として使用され得、一方、このパッチの別個の近接し、伝導性であるが電氣的に分離された部分は、電子輸送の増強された送達様式で、対電極として働き得る。適切なドーピングを、この成形材料に組み込み、生体適合性イオンを有するイオン交換樹脂の機能性を提供することによって、電子輸送プロセスは、不必要な分子が皮膚に送達される心配なく、進行し得る。これらの同一の伝導性エレメントは、人工的開口部により皮膚表面に形成される電流コンジットを介してアクセス可能な組織をエレクトロポレーションするために使用され得る。エレクトロポレーションを熱マイクロポアと組み合わせる基本的な考えは、米国特許第6,022,316号（これは、その全体が本明細書中で援用される）に詳細に記載される。同様に、パッチの皮膚インターフェース層上に存在する伝導性トレースを用いて、これらはまた、電子輸送、エレクトロポレーション、またはポア間のインピーダンスセンシング（閉ループを容易にするために有用であることが示されている技術）のための電極、各ポアが皮膚の組織基質への所望の深度まで形成されたか否かを確認するための動的方法として使用され得る。最後に、パッチの頂部に結合した音波源（例えば、圧電作動性または磁歪材料のシートまたは層）を備えることによって、音波はレーザーバーに向かい、そしてレーザーバーを通過し、ポアを通過して皮膚に向かうより高い薬物／浸透体のフラックス速度を引き起こし得る。超音波から超音波の全ての周波数で利用され得る音波エネルギーを用いて、パッチ材料の選択、およびレーザーバーの内部形状、ならびにパッチの他の特徴は、音波エネルギーを所望のように非常に効率的に焦点を合わせそして／または方向付けるために使用され得る。例えば、図24に示される湾曲した円錐形のレーザーバー（b）は、その図の上から皮膚表面へ伝播する横音波を焦点合わせする効果を有する。曲率補正して、レーザーバーに入る音波エネルギーを、底部に形成されるポアと同時に、小さな点に直接焦点合わせし得る。同様に、図24に示される機械連結構造体（a）は、音響インピーダンス不整合を生成し、それにより音波をポアに向かって、この境界における反射により方向付けるために使用される。このタイプの音波エネルギー集束は、50cm/秒程度も高い局所的流速を有し、そして非常に小さい平均音波電力レベルで、全てがポアを通過し、皮膚に向かって方向付けられる、動的「アコースティックストリーミング」効果を引き起こし得る。

20

30

40

【0147】

アコースティックストリーミングを引き起こす音波エネルギーのモードの、経皮フラックス増大方法としての使用は、この目的のための音波エネルギーに起因する従来のメカニズムとは有意に異なる。音波および超音波エネルギーは、選択された小～中分子量化合物の

50

経皮送達を増強するために、何十年もの間、臨床的に実験されそして使用されきたが、フラックス増大の実際のメカニズムを考える科学団体の間の一般の一致点は、超音波エネルギーは、様々な膜および無処置の角質層中の脂質二重層に微視的な小胞開口部を生じるキャビテーションを引き起こすこと、またはこの音波エネルギーは、特に、温度が約37℃の角質層中の固相脂質相の相変化点を超える場合、角質層および他の皮膚組織の浸透性を増加することが周知である局所低体温状態を誘導すること、のいずれかである。現存のミクロポアと共に、ほとんどかまたは全く耐水圧性を有さない開口チャネルが、薬物調合物の迅速な流入を可能にするためにここで提供される。アコースティックストリーミング効果は、これらのチャネルを表皮へと下方に方向付けるための高い局所的速度および流体圧を可能にする。ミクロポアへ方向付けされた流体の速度および圧力のこのタイプは、以下の理由のため、単に送達レザーバー内の静水圧を増加しただけより、よりいっそう有利であることに注目すべきである。送達レザーバー内の圧力を単に上げただけの場合、この圧力を保持し、かつパッチと皮膚表面との間の接着剤ベースの接合における漏出を引き起こさないためには、使用される接着剤が非常に強力でなければならない。パッチがシアノアクリレート「強力接着」接着剤で被験体に付着される臨床試験において、ほんの1 p s i未満の非常に低い陽圧の連続的な適用は、数分以内に生成する漏出を引き起こす。これらの実験を行なったときに発明者が行なったように、この種類の「強力接着剤」と一緒に指を不注意にも接着した人が、この驚くべきことを見出し得る。しかし、漏出が実際にはどこで生成されるかをより精密に調べると、正確な位置が明らかになる。以下の実施例で説明する。

10

20

【0148】

(実施例7A：定圧送達)

1平方インチの全レザーバー皮膚領域の中程度にサイズ決めされたパッチを適用し、硬皮のない領域（例えば、掌側の前腕または腹）上の清潔な乾いた健康なヒト皮膚に接着剤を介して貼り付けた。試験パッチは、レザーバー、およびパッチの1/4インチ幅の外周を占める密閉表面の連続した視覚観察を可能にする、透明なプラスチックから形成された。このレザーバーは、水性浸透体で満たされ、この実験のための浸透体は、チャンバーからの任意の漏出の検出を助けるために、深青色に着色される。使用される接着剤は、シアノアクリル酸無酸素性「強力接着剤」調合物であり、これは、塗布され、そして中程度であるが安定した圧力で5分間保持される。接着インターフェースにより皮膚に与えられる明瞭な表示により、付着の質および均一性についての優れた目視検査が可能になる。パッチと皮膚との間の接着結合が良好なようであることを確認した後、着色された浸透体溶液を注入ポートを介して送達レザーバー（圧力を全く生成することなく、レザーバーを充填し得るように開放されたままの流出ポートを備える）に充填する。漏出がないことを確認した後、この流出ポートを閉め、そしてここで注入ポートを使用して、1 p s iの送達レザーバーの一定の陽圧を徐々に付与する。このレベルの圧力は、非常に低く、膨らまされた場合の子供のパーティー用の風船内に典型的に存在する圧力より小さい。圧力水頭の最初の付与の際、レザーバーの下は皮膚はわずかに伸び、そして被験体の体内に向かって下に湾曲される。平衡状態は、それ自体迅速に達成されることが期待され、ここで皮膚の膨張は、この量の力のもとで、その最大限に達し、そしてそれ以上伸びないが、この研究の複数の反復実験において観察されたことは、ヒト皮膚は、これらの条件下で非常に弾性であり、そして次の数分間にわたって、圧力が1 p s iで一定に保たれると、レザーバーの下は皮膚の膨張が続くということである。この結果は、接着剤付着の内部表面における皮膚インターフェースは、ここで、パッチ本体からほとんど垂直に引っ張られるということである。この点において、この様式で、緩やかであるが一定の皮膚を引っ張る力を用いて起こり始めることは、角質層自体が剥離し始めることである。角質層の最も外側の層は、この組織にわずかに浸透する「強力接着剤」の網目構造を強化することにより、一緒に保持されるが、この浸透が止まると、角質層と一緒に保持する結合力は、単に、ケラチノサイトの「レンガ」の間の「モルタル」として作用している身体の本来の脂質ベースの接着に起因し、そして、崩壊し始めそしてそのままにされるのはこの接着である。皮膚を接着

30

40

50

剤インターフェースの平面から下向きに伸ばすことにより、接着の破壊に対する抵抗力は、より広い領域に広がるよりもむしろ、角質層内の非常にわずかな細胞に集中される。圧力は一定に保たれているため、一旦、角質層がこの様式で分裂し始めると、漏出経路がパッチの外側まで確立されるまで、この分裂は続く。これが意味することは、ヒト被験体にこの種類のパッチを付着するために、どれほど優れた接着剤が使用されるかに関係なく、定圧がパッチ内に付与された場合、すぐ上で記載された組織の分裂現象を止めるのはほとんど不可能であるということである。

【0149】

(実施例7B：定圧送達)

実施例7Aの同じ基本的な手順を繰り返すが、特定の寸法は、ここで以下のように変える。送達し得るマイクロポアについて、マイクロポアの実用密度は、1ミリメートル中心上にポアを形成しなければならない。1平方インチの全パッチ領域について、これは25×25のマトリクス中の625個のポアに等しい。従って、本発明者らの実験により、中～高分子量の薬物のフラックスは、ポア間の破壊されていない皮膚を通して本質的に起こらず、領域全体を覆うレザーバーを構築することが無駄なようであるということが示された。代わりに、このことにより、各個のポアが直接このポア上に位置する非常に小さいマイクロレザーバーを有する様式でこのパッチが構築されることを、より良く理解し得る。好ましくは、パッチの底面が、皮膚への接着剤の接着が、角質層内に角質層を通して形成されたポアの端部まで縦貫するように形成される場合、これは、皮膚への接着剤の接着の最大の全面積を提供し、同時に付与される付近の定圧に曝される皮膚の全面積を最小化する。形成される各ポアの直径が100ミクロン(0.0039インチ)である場合、圧力水頭に暴露される皮膚の全面積は、 $625 \times 3.142 \times (0.002)^2 = 0.0076$ 平方インチである。この数を以前の実験により示される面積である、1.0平方インチと比較して、この面積を130:1の係数により縮小する。各マイクロポア/マイクロレザーバーについて、圧力水頭が同じ1psiまで戻される場合、各ポア部位における皮膚上の最大力は、わずか0.000012ポンドであり、一方、第1の実施例において、皮膚は1ポンドの全力(最大力の80,000倍)に供された。これらの条件下で、中間の定陽圧力水頭を使用して、約20分までの制限された時間の間、マイクロポアを通る流体フラックスを誘導することが可能であることが見出された。しかし、実施例7Aにおいてでさえ、一旦、接着剤インターフェースの任意の剥離が起こり始めると、なだれ効果が作用し始め、ここで皮膚に与えられる最大圧力は、暴露される面積が増加するほど幾何的に増加し始め、そして漏出の失敗が起こったことが確認される。従って、接着面積を最小にすることおよびレザーバーおよびこのレザーバー内の圧力水頭に曝されるポレーションしていない皮膚の量を減少することに特に注意して、皮膚に対するパッチインターフェースの構造を単に再設計することにより、システムは構築され得、このシステムは、多くの適用のために十分な時間の間、マイクロポアを介する制御された送達プロフィールを誘導する一定の圧力勾配の使用を可能にする。

【0150】

(実施例7C：調整された圧力送達)

上記の実施例7Aおよび7Bに記載される実験結果に基づいて、圧力付与の可能な全持続時間を増加するための方法が示唆された。基本的に、皮膚組織の粘弾特性を試験した後、図7Bに示されるパッチ設計が、循環圧力の調整が用いられるべきである時間にわたって定常圧力水頭を保持するよりもむしろ、使用されたか否かが決定された。この圧力を周期的にゼロまで下げるにより、2つの明らかな利点が認められる。第1に、皮膚組織の連続的な伸びは、パルス性の伸びプロセスより皮膚組織に対するストレスが多い。単に比較的短いパルスの圧力を与えることにより、皮膚組織自体、より詳細には接着剤インターフェースは、分裂点を圧迫しない。第2に、圧力はマイクロポアを通り下の生存組織基質へ至る流体フローを誘導するため、周期的に圧力を低下させることにより、これらの組織内に灌流された流体はより大きな面積に広がり得、このことは次の圧力送達サイクルにおいて、より「多孔性」の組織基質が存在することを意味する。ヒト皮膚に関して、この種類

の圧力調整の時間経過が最適化され得るいくつかの本来の共振周波数が存在する。これらの共振モードにおいて明らかな被験体間の分散があるものの、本発明者らの実験研究は、0.1～10秒間にわたって圧力サイクルを変動させることは、試験されたほとんどの被験体において功を奏することを示した。この圧力サイクルの期間は、非対称な衝撃係数と共に短くなるため、これらの条件下で確認可能なピーク圧力は劇的に上昇し始め、時間が1秒未満に保たれ、そして少なくとも30%未満の衝撃係数で実行する場合、皮膚／接着剤インターフェースが分裂することなく、10 psi より大きいピーク圧力が確認され得ることにまた留意すべきである。

【0151】

(実施例7D：調整された圧力送達)

実施例7A、7Bおよび7Cに記載される全ての実施形態に加えて、音波フラックスの増大、より詳細には、アコースティックストリーミング、および焦点合わせした音波エネルギーを取り込むことによって、改良されたマイクロポアベースのパッチ送達システムが実現される。この改良された送達システムは、形成される各ポア上の複数の小さなマイクロレーザーチャンバーを使用し、ここで、流体フローおよび圧力はこれらのポアの方に方向付けられるが、定常圧はレーザー自体の中では生成されない。これらのポア上に焦点合わせした音波エネルギーを、高いピーク電力(0.1～100ワット/cm²)、比較的小さな繰返し数(0.1～50Hz)での短い持続時間(0.001～0.1秒)のバースト、数気圧の短寿命の過渡的圧力波でパルスすることによって、放射圧流体移動、および浸透流体をポアを通り被験体の体内に至るように方向付けるアコースティックストリーミング効果の両方を引き起こす。また、圧力を流体にこの様式で付与することによって、レーザー内に保持され、パッチと皮膚との間の接着剤付着を破壊するように働く正味の定圧は存在しない。さらに、音波エネルギーのピーク電力は焦点において100ワット/cm²程度も高くあり得るが、使用される低い衝撃係数(典型的に1%以下)は、この点において、このレベルをわずか1ワット/cm²の平均電力まで下げ、そして実際に送達されているほんの100マイクロワットの全平均音波電力レベルについて、焦点の実際の面積はほんの100マイクロワット幅、または0.0001cm²未満であることとの兼ね合いで、非常に低いコストのエネルギー効率システムが構築され得る。

【0152】

異なる活性フラックス増大技術のこれらの相乗的な組み合わせの全ては、この同じ発明者の引用した特許付与された特許および同時係属中の特許に詳細に記載されている。

【0153】

(実施例8：送達とモニタリングを併用するデバイス)

図25は、マイクロポア法を適用して、被験体への浸透体の送達、および次いで選択された浸透体のレベルについて分析されるこの被験体からの生物学的流体サンプルの抽出の両方を同時に行うためのデバイスの概略図を示す。この図に示される特定の例は、閉ループインスリン送達／グルコースモニタリング適用についてである。ディスプレイパッチは2つの別個の部分を含み、1つはインスリンの送達にあてられ、本明細書中に記載される様々なマイクロポアベースの送達方法および装置の所望の特徴の全てを備え、そして第2の部分はこれらのマイクロポアを使用して、グルコースレベルが測定され得る間質液サンプルの抽出を可能にする。制御モジュールは、被験体のグルコースレベルを80～100mg/dlの正常範囲内に安定化する所望の臨床的目的で、測定されるグルコースレベルに応答する様式でインスリン送達速度を調整するように設計されたアルゴリズムでプログラム化され得る。送達アルゴリズムは、グルコースレベルの測定に専ら依存することに加えて、今日の最新のインスリンポンプシステムのように、基本の注入速度および均一な予備食餌ボラス送達サイクルを容易に取込み得る。このディスプレイパッチは、数時間から数日もつように設計され得、実用的な限度は、グルコースセンサの有効寿命および送達レーザー内に輸送されるインスリンの量により作動される。インスリン送達の被験体のグルコースレベルに対する薬力学的効果の直接測定を可能にすることによって、本物の外部人工臓器が実現されている。送達および抽出コンジットの両方を確立するためのマイクロ

ポアを使用することによって、システムはまた、皮膚の皮下層への物理的に侵襲性のカニューレ導入、およびグルコースレベルを評価するランセットベースの血液吸引を必要とするインスリンポンプと比較して、非侵襲性である。この実施例はインスリン注入およびグルコースのモニタリングに集中しているが、同じ基本概念が、特定の薬物動態学的／薬力学的特徴を達成しそして維持するように設計された動力学的に制御された送達速度から利益を受け得る広範な治療的化合物に適用され得る。この種類の閉ループで調整された送達システムのためのいくつかの優れた候補は以下である：使用されている多くの化学治療であって、この化学治療は最適な治療効果が達成される場合と陰性の副作用が被験体を圧迫するようになる場合との間の狭い領域を有する；発作を制御するために使用されるいくつかの精神活性薬；慢性疼痛の処置のためのアヘン剤ベースの化合物を使用するオンデマンドの患者管理無痛法におけるモニターとして（ここで、患者が不注意に過剰投与し得ない安全な閾置レベルが設定され得る）。

10

【0154】

（実施例9：ポレーションエレメントの平面アレイの直接レーザー機械加工）

図26および27は、ポレーションエレメントの機能性平面アレイが本明細書中に記載される直接レーザー機械加工法を使用して製造され得る方法の2つの異なる設計の例を示す。図26において、ポレーションエレメント（82）は、よじれたループの形状で製造されたように理解され得る。この形状は、このループに電流パルスを通過させることにより加熱された場合、このエレメントを支持基材からポレーションされる生物学的膜に向かって上に曲げる。導電性トレース（80および81）により、電流源は並列様式でポレーションエレメント（82）に送達され得、この図に示される3つのエレメントに同時に接続される。

20

【0155】

図27は、平面ポレーションエレメント（93）の同様のアレイを示すが、作動した設計ではない。伝導性トレース（90、91および92）は、一連の並列回路においてこのアレイ内のポレーションエレメントを連結する。この様式において、8個全てのポレーションエレメント（93）が、伝導性トレース90から伝導性トレース92へ電流パルスを通過させることによって達成され得る。あるいは、中心伝導性トレース（91）に連結する4個のエレメントの8グループが、トレース（90）と（91）との間、または（91）と（92）との間のいずれかに電流を選択的に印可することによって、4個のグループとして作動され得る。これらのデバイス設計のこれらの顕微鏡写真に示される両方の例は、50ミクロン厚のタングステン合金の薄膜を用いて出発することにより製造され、これは次いで、直接レーザー機械加工プロセスにより示される最終寸法に切断された。個々のポレーションエレメントはそれぞれ、50ミクロンの名目幅を有する。これらのデバイスに使用されるタングステン合金について、50ミクロン×50ミクロンのほぼ正方形の断面積を有するポレーションエレメントは、1アンペアの振幅および0.001～0.003秒の持続時間を有する方形波電流パルスをこの正方形に通過させることによって、1000℃より高くまで熱的に循環され得る。

30

【0156】

本明細書中で参照される全ての刊行物、特許および特許明細書は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、薄膜組織インターフェース（TFTI）デバイスの一般的な実施形態であり、単一抵抗エレメントの拡大図を示す。

【図2】

図2は、並列伝導性ネットワークおよび抵抗エレメントの例を示す。

【図3】

図3は、単一ワイヤエレメントアクチュエーターの操作を図示する。

【図4】

50

図 4 は、マイクロ機械加工されたエレメントアクチュエーターを示す。

【図 5】

図 5 は、例示実施形態の製造のためのベースとして使用されるハイブリッドで織られた材料の拡大図である。

【図 6】

図 6 は、ワイヤ導体に沿って抵抗エレメントを形成する、スクリーン印刷された伝導性トレース (trace) を有する、図 5 に示されるものと同じ織られた材料である。

【図 7】

図 7 は、例示実施形態を製造するために使用される独特のスクリーン印刷技術を図示する。

10

【図 8】

図 8 は、例示実施例における単一ポレーションエレメントの、製造途中、製造の完了、および作動後が示される、拡大側面図である。

【図 9】

図 9 は、例示実施形態において蒸着された、タンタルの並列伝導性ネットワークおよび抵抗エレメントである。

【図 10】

図 10 は、製造途中およびその最終形態で示される例示実施形態における単一ポレーションエレメントの拡大側面図である。

【図 11】

図 11 は、製造途中およびその最終形態で示される例示実施形態における単一ポレーションエレメントの拡大側面図である。

20

【図 12】

図 12 は、例示実施形態のためのベースである、穿孔したポリカーボネートシートを示す。

【図 13】

図 13 は、スクリーン印刷された伝導性トレースを有する、図 12 の穿孔したシートを示す。

【図 14】

図 14 は、スクリーン印刷されたプラグ材料を有する、図 13 の穿孔したシートおよび伝導性ネットワークを示す。

30

【図 15】

図 15 は、スクリーン印刷された抵抗エレメントを有する図 14 のデバイスを示す。

【図 16】

図 16 は、スクリーン印刷された皮膚シール接着層を有する、例示実施形態の最終形態を示す。

【図 17】

図 17 は、統合されたデバイスの 1 つの実施形態の分解図である。

【図 18】

図 18 は、1 つの浸透体チャンバーおよび組織インターフェースを有する、統合されたデバイスの 1 つの実施形態を示す。

40

【図 19】

図 19 は、全体的にディスポーザブルな統合されたデバイスの 1 つの実施形態を示す。

【図 20】

図 20 は、デバイスの一方の構成要素が再使用可能であり、他方の構成要素がディスポーザブルである、統合されたデバイスの 1 つの実施形態を示す。

【図 21】

図 21 は、単一セルフラックス増大デバイスの 1 つの実施形態を示す。

【図 22】

図 22 は、経皮的薬物送達適用または検体モニタリング適用のための、機械的に作動され

50

る圧力調節デバイスの実施形態の断面図を示す。

【図 2 3】

図 2 3 は、ポレーションエレメントの作動前、ならびにポレーションエレメントの作動および圧力調節の作動後の圧力調節デバイスの断面図を示す。

【図 2 4】

図 2 4 は、作動前の単一圧力調節マイクロセルの詳細図を示す。

【図 2 5】

図 2 5 は、多機能の能力を備えた閉ループ送達およびモニタリングシステムを有する統合されたデバイスの実施形態を示す。

【図 2 6】

図 2 6 は、タングステンフィルムの直接レーザー機械加工により製造されたマイクロポレーションエレメントの作動された平面アレイの顕微鏡写真を示す。

【図 2 7】

図 2 7 は、タングステンフィルムの直接レーザー機械加工により製造されるマイクロポレーションエレメントの直列／並列相互接続平面アレイの顕微鏡写真を示す。

10

【図 1 8】

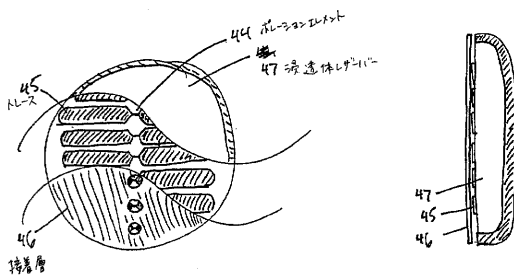
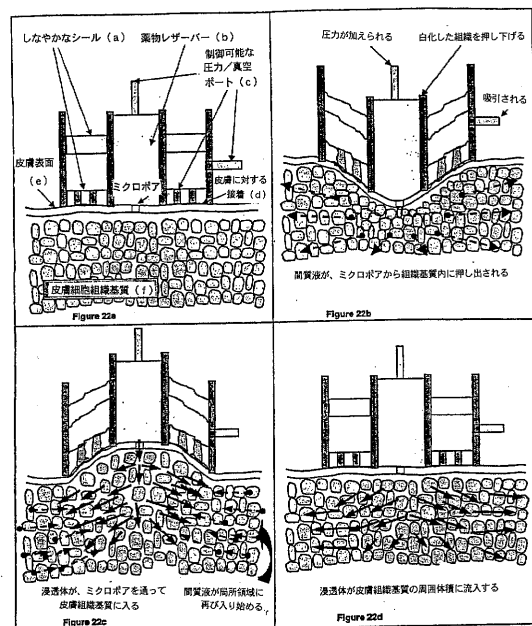
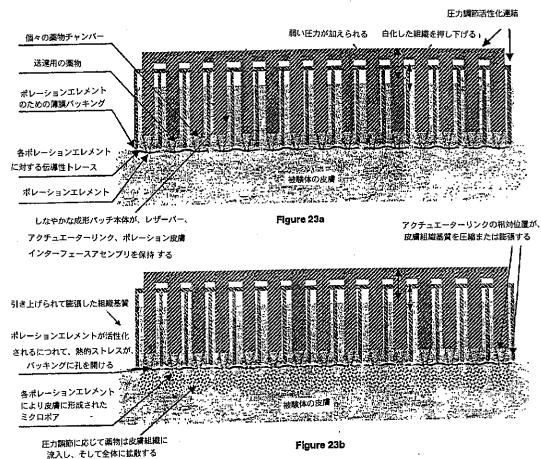


FIG 18

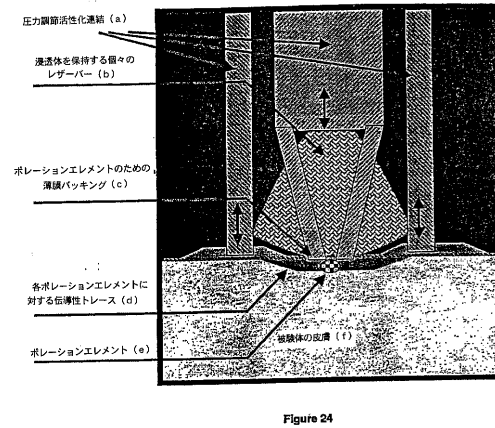
【図 2 2】



【図 23】



【図 24】



【図 25】

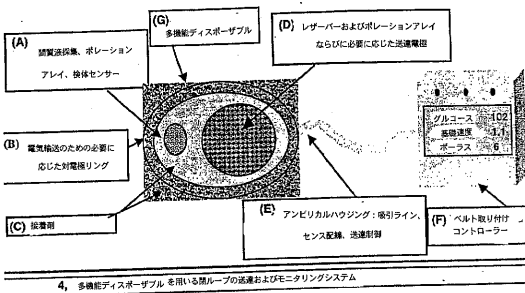


Figure 25

【国際公開パンフレット】

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

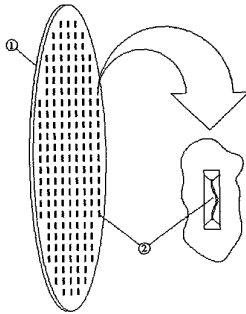
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 December 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/74767 A2

- (51) International Patent Classification: A61M 37/00, A61K 41/00, A61B 10/00, A61N 1/32
- (74) Agents: JOHNSTON, Madeline, I. et al.; Morrison & Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1018 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US00/15979
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 8 June 2000 (08.06.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/138,050 8 June 1999 (08.06.1999) US
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): ALTEA TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; 2056 Weems Road, Atlanta, GA 30084 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): EPPSTEIN, Jonathan [US/US]; 2844 Jasmine Court, Atlanta, GA 30345 (US); HATCH, Michael, R. [US/US]; 131 Price Hills Trail, Sugar Hill, GA 30518 (US); PAPP, Joseph [US/US]; 1010 Wesley Plantation Drive, Duluth, GA 30096 (US).
- 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.

(54) Title: APPARATUS FOR MICROPORATION OF BIOLOGICAL MEMBRANES USING THIN FILM TISSUE INTERFACE DEVICES, AND METHOD THEREFOR



(57) Abstract: The invention provides for improved devices and methods for forming openings in a biological membrane for delivering substances into an animal through the biological membrane for treatment applications, or extracting substances from the animal through the biological membrane for monitoring or other diagnosis applications and for increased transmembrane flux.

WO 00/74767 A2

WO 00/74767

PCT/US00/15979

APPARATUS FOR MICROPORATION OF BIOLOGICAL MEMBRANES USING
THIN FILM TISSUE INTERFACE DEVICES, AND METHOD THEREFOR

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

- 5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/138,050, filed June 8, 1999, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

TECHNICAL FIELD

- 10 This invention relates to devices and method for the creation of small holes or perforations or micropores in biological membranes, such as the outer layers of the skin or the mucosal linings, the delivery of drugs or other permeants through the micropores, the extraction of biological fluids through the micropores, the integration within the device and method of an assay for selected of analytes in the extracted biological fluids, and the
15 increase of flux through these micropores by one or more of pressure modulation, the mechanical manipulation or distortion of the microporated tissue and adjacent tissue, electro-transport, electro-osmosis, iontophoresis and sonic energy.

BACKGROUND ART

- 20 The stratum corneum is chiefly responsible for the barrier properties of skin. Thus, it is this layer that presents the greatest barrier to transdermal flux of drugs or other molecules into the body and of analytes out of the body. The stratum corneum, the outer horny layer of the skin, is a complex structure of compact keratinized cell remnants separated by lipid domains. Compared to the oral or gastric mucosa, the stratum corneum
25 is much less permeable to molecules either external or internal to the body. The stratum corneum is formed from keratinocytes, which comprise the majority of epidermal cells that lose their nuclei and become corneocytes. These dead cells comprise the stratum corneum, which has a thickness of only about 10-30 microns and, as noted above, is a very resistant waterproof membrane that protects the body from invasion by exterior substances and the
30 outward migration of fluids and dissolved molecules. The stratum corneum is continuously renewed by shedding of corneum cells during desquamation and the formation of new corneum cells by the keratinization process.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

Historically, drugs have been delivered across the skin by injection. However, this method of administration is inconvenient and uncomfortable, and is not suited for self-administration by members of the general public. Additionally, used needles continue to pose a hazard after their use. Therefore, transdermal drug delivery to the body is particularly desired.

There are many techniques known in the art for transdermal drug delivery and monitoring applications. One well-known example of the need in the art for less painful puncturing of a biological membrane is in the field of diabetes monitoring. The current standard of care for a patient with diabetes includes a recommendation of 3 to 5 painful finger-stick blood draws per day to allow them to monitor their blood glucose levels. Other than the relative size of the lancets decreasing over the last few years, the use of lancets, and the resulting finger sensitivity and pain, has not changed for many years.

To enhance transdermal drug delivery, there are known methods for increasing the permeability of the skin to drugs. For example, U.S. Patent No. 5,885,211 is directed to thermal microporation techniques and devices to form one or more micropores in a biological membrane and methods for selectively enhancing outward flux of analytes from the body or the delivery of drugs into the body. PCT WO 00/03758, published January 27, 2000 is directed to methods and apparatus for forming artificial openings in a selected area of a biological membrane using a pyrotechnic element that is triggered to explode in a controlled fashion so that the micro-explosion produces the artificial opening in the biological membrane to a desired depth and diameter. PCT WO 98/29134, published July 9, 1998 discloses a method of enhancing the permeability of a biological membrane, such as the skin of an animal, using microporation and an enhancer such as a sonic, electromagnetic, mechanical, thermal energy or chemical enhancer. Methods and apparatus for delivery or monitoring using microporation also are described in PCT WO 99/44637, published September 10, 1999; U.S. Patent No. 6,022,316; PCT WO 99/44508, published September 10, 1999; PCT WO 99/44507, published September 10, 1999; PCT WO 99/44638, published September 10, 1999; PCT WO 00/04832, published February 3, 2000; PCT WO 00/04821, published February 3, 2000; and PCT WO 00/15102, published March 23, 2000.

There remains a need for improved methods and devices for transdermal delivery of agents such as drugs and monitoring of analytes such as blood components.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to transporting substances across a biological membrane of an animal, such as a human, and particularly to a device and method for forming openings in the biological membrane for delivering substances into animals, which includes humans, through the biological membrane for treatment applications, or extracting substances from the animal through the biological membrane for monitoring or other diagnosis applications.

The present invention is directed to a device, which incorporates a mechanism for greatly increasing the permeability of the surface of the skin or other tissue, a mechanism for controlling the flux of permeants or biological fluids across this surface, a mechanism for storing and releasing permeants, and optionally or alternatively a mechanism for quantifying some analyte in a collected biological fluid extracted from tissue, and a mechanism for controlling the delivery of permeants based on a quantitative value of the analyte detected by the analyzer.

An object of this invention is to provide a microporation device, comprising at least one reservoir and a tissue interface comprising at least one microporator and a substrate, wherein the microporator is located on or within the substrate. In an embodiment of this invention, the microporator is selected from the group consisting of a heated probe element capable of conductively delivering thermal energy via direct contact to a biological membrane to cause the ablation of some portion of the membrane deep enough to form a micropore, electro-mechanical actuator, a microlancet, an array of micro-needles or lancets, a sonic energy ablator, a laser ablation system, and a high pressure fluid jet puncturer.

An object of this invention is a method of manufacturing a microporation device, comprising, obtaining a substrate and forming a conductive network on the substrate, wherein the conductive network provides electrical connections to a microporator.

An object of this invention is a method for forming openings in a biological membrane, comprising, placing a microporation device in close proximity of the biological membrane and triggering the microporation device to form at least one opening in the biological membrane, the microporation device, comprising at least one reservoir and a tissue interface comprising at least one microporator and a substrate, wherein the microporator is located on or within the substrate.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

An object of the invention is to provide devices and methods for increasing flux across a biological membrane, such as skin. In particular, one or more micropores are formed in the biological membrane, and pressure modulation and mechanical manipulation of the tissue is applied at and around the micropore to increase transdermal flux. The devices and methods of the invention may be used to delivery drugs or other compounds across a biological membrane, or they may be used to obtain a biological sample from the organism (*e.g.*, an interstitial fluid sample).

Another object of this invention is to provide a flux enhancement device, comprising an outer wall, the outer wall defining a cell cavity; and a reservoir comprising an inner cavity and an outlet, wherein the reservoir is movably contained within the cell cavity.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 is a general embodiment of a Thin Film Tissue Interface (TFTI) device showing an enlarged view of a single resistive element.

Figure 2 shows an example of parallel conductive network and resistive elements.

Figure 3 illustrates the operation of a simple wire element actuator.

Figure 4 shows a micromachined element actuator.

Figure 5 is an enlargement of a hybrid woven material used as a basis for the manufacture of an example embodiment.

Figure 6 is the same woven material shown in Figure 5 with screen-printed conductive traces that form resistive elements along with the wire conductors.

Figure 7 illustrates a unique screen-printing technique used to manufacture an example embodiment.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

Figure 8 is an enlarged side view of a single poration element in an example embodiment shown during manufacture, completed and after activation.

Figure 9 is a tantalum, parallel conductive network and resistive elements deposited
5 in an example embodiment.

Figure 10 is an enlarged side view of a single poration element in an example embodiment shown during manufacture and in its final form.

Figure 11 is an enlarged side view of a single poration element in an example
10 embodiment shown during manufacture and in its final form.

Figure 12 shows a perforated polycarbonate sheet that is the basis for an example
embodiment.

Figure 13 shows the perforated sheet in Figure 12 with screen-printed conductive
15 traces.

Figure 14 shows the perforated sheet and conductive network of Figure 13 with
20 screen-printed plug material.

Figure 15 shows the device of Figure 14 with a screen-printed resistive element.

Figure 16 shows the final form of an example embodiment with a screen-printed
25 skin sealing adhesive layer.

Figure 17 is an exploded view of one embodiment of an integrated device.

Figure 18 shows one embodiment of the integrated device, with one permeant
30 chamber and a tissue interface.

Figure 19 shows one embodiment of a totally disposable integrated device.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

Figure 20 shows one embodiment of an integrated device where one component of the device is reusable and the other component is disposable.

5 Figure 21 shows one embodiment of a single cell flux enhancement device.

Figure 22 shows cross sectional view of an embodiment of a mechanically actuated pressure modulation device for transcutaneous drug delivery or analyte monitoring applications.

10

Figure 23 shows cross-sectional views of a pressure modulation device before activation of poration elements and after activation of poration elements and actuation of pressure modulation.

15 Figure 24 shows a close-up view of a single pressure modulation micro-cell before activation.

Figure 25 shows an embodiment of an integrated device having a closed loop delivery and monitoring system with multi-function capabilities.

20

Figure 26 shows a photomicrograph of an Actuated Planar array of microporation elements fabricated by direct laser machining of a tungsten film.

25 Figure 27 shows a photomicrograph of a series/parallel interconnected planar array of microporation elements fabricated by direct laser machining of a tungsten film.

DETAILED DESCRIPTION

Definitions

30 As used herein, "stratum corneum" refers to the outermost layer of the skin, consisting of from about 15 to about 20 layers of cells in various stages of drying out. The stratum corneum provides a barrier to the loss of water from inside the body to the external environment and from attack from the external environment to the interior of the body.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

As used herein, "tissue" refers to an aggregate of cells of a particular kind, together with their intercellular substance, that forms a structural material. At least one surface of the tissue must be accessible to the device. The preferred tissue is the skin. Other tissues suitable for use with this invention include mucosal tissue and soft organs.

5 As used herein, the term, "interstitial fluid" is the clear fluid that occupies the space between the cells in the body. As used herein, the term "biological fluid" is defined as a fluid originating from a biological organism, including blood serum or whole blood as well as interstitial fluid.

As used herein, "poration," "microporation," or any such similar term means the
10 formation of a small hole or pore in or through the biological membrane, such as skin or mucous membrane, or the outer layer of an organism to lessen the barrier properties of this biological membrane the passage of biological fluids, such as analytes from below the biological membrane for analysis or the passage of active permeants or drugs from without the biological membrane for selected purposes. Preferably the hole or "micropore" so
15 formed is approximately 1-1000 microns in diameter and would extend into the biological membrane sufficiently to break the barrier properties of this layer without adversely affecting the underlying tissues. It is to be understood that the term "micropore" is used in the singular form for simplicity, but that the device of the present invention may form multiple artificial openings. Poration could reduce the barrier properties of a biological
20 membrane into the body for selected purposes, or for certain medical or surgical procedures.

A "microporator" is a component for a microporation device capable of microporation. Examples of a microporator include, but are not limited to, a heated probe element capable of conductively delivering thermal energy via direct contact to a biological
25 membrane to cause the ablation of some portion of the membrane deep enough to form a micropore the heated probe may be comprised of an electrically heated resistive element capable of ablating a biological membrane or an optically heated topical dye/absorber layer, electro-mechanical actuator, a microlancet, an array of microneedles or lancets, a sonic energy ablator, a laser ablation system, and a high pressure fluid jet puncturer.

30 As used herein "penetration" means the controlled removal of cells caused by the thermal and kinetic energy released when the pyrotechnic element explodes which causes

WO 00/74767

PCT/US00/15979

cells of the biological membrane and possibly some adjacent cells to be "blown away" from the site.

As used herein, "fusible" and "fuse" refer to an element that could remove itself from and electrical circuit when a sufficient amount of energy or heat has been applied to it. *i.e.*, when a resistive, electrically activated poration element is designed to be a fusible element this means that upon activation, during or after the formation of the micropore in the biological membrane, the element breaks, stopping the current flow through it.

As used herein, "penetration enhancement" or "permeation enhancement" means an increase in the permeability of the biological membrane to a drug, analyte, or other chemical molecule, compound, particle or substance (also called "permeant"), *i.e.*, so as to increase the rate at which a drug, analyte, or other chemical molecule, compound or particle permeates the biological membrane and facilitates the increase of flux across the biological membrane for the purpose of the withdrawal of analytes out through the biological membrane or the delivery of drugs across the biological membrane and into the underlying tissues.

As used herein, "enhancer", "chemical enhancer," "penetration enhancer," "permeation enhancer," and the like includes all enhancers that increase the flux of a permeant, analyte, or other molecule across the biological membrane, and is limited only by functionality. In other words, all cell envelope disordering compounds and solvents and any other chemical enhancement agents are intended to be included. Additionally, all active force enhancer technologies such as the application of sonic energy, mechanical suction, pressure, or local deformation of the tissues, iontophoresis or electroporation are included. For example, ammonia may be used as an enhancer for the device of the present invention. In this example, the ammonia may increase the permeability of selected tissue structures, such as the capillary walls, within the tissues proximate to, or extending some distance from, the formed micropore. One or more enhancer technologies may be combined sequentially or simultaneously. For example, the ammonia enhancer may first be applied to permeabilize the capillary walls and then an iontophoretic or sonic energy field may be applied to actively drive a permeant into those tissues surrounding and comprising the capillary bed. The shock wave generated by the detonation of the pyrotechnic element of the present invention is itself a sonic permeation enhancer.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

As used herein, "transdermal" or "percutaneous" means passage of a permeant into and through the biological membrane to achieve effective therapeutic blood levels or local tissue levels of a permeant, or the passage of a molecule or fluid present in the body ("analyte") out through the biological membrane so that the analyte molecule may be collected on the outside of the body.

As used herein, the term "permeant," "drug," or "pharmacologically active agent" or any other similar term means any chemical or biological material or compound suitable for transdermal administration by the methods previously known in the art and/or by the methods taught in the present invention, that induces a desired biological or pharmacological effect, which may include but is not limited to (1) having a prophylactic effect on the organism and preventing an undesired biological effect such as an infection, (2) alleviating a condition caused by a disease, for example, alleviating pain or inflammation caused as a result of disease, and/or (3) either alleviating, reducing, or completely eliminating the disease from the organism. The effect may be local, such as providing for a local anesthetic effect, or it may be systemic. Such substances include broad classes of compounds normally delivered into the body, including through body surfaces and membranes, including skin. In general, this includes but is not limited to: anti-infectives such as antibiotics and antiviral agents; analgesics and analgesic combinations; anorexics; antihelminthics; antiarthritics; antiasthmatic agents; anticonvulsants; antidepressants; antidiabetic agents; antidiarrheals; antihistamines; anti-inflammatory agents; antimigraine preparations; antinauseants; antineoplastics; antiparkinsonism drugs; antipruritics; antipsychotics; antipyretics; antispasmodics; anticholinergics; sympathomimetics; xanthine derivatives; cardiovascular preparations including potassium and calcium channel blockers, beta-blockers, alpha-blockers, and antiarrhythmics; antihypertensives; diuretics and antidiuretics; vasodilators including general coronary, peripheral and cerebral; central nervous system stimulants; vasoconstrictors; cough and cold preparations, including decongestants; hormones such as estradiol and other steroids, including corticosteroids; hypnotics; immunosuppressives; muscle relaxants; parasympatholytics; psychostimulants; sedatives; and tranquilizers. By the method of the present invention, both ionized and nonionized drugs may be delivered, as could drugs of either high or low molecular weight. Additionally, microparticles, DNA, RNA, viral antigens or any combination of the permeants listed above may be delivered by the present

WO 00/74767

PCT/US00/15979

invention. Examples include polypeptides, including proteins and peptides (e.g., insulin); releasing factors, including Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH); and carbohydrates (e.g., heparin). Ionized and nonionized permeants may be delivered, as could permeants of any molecular weight including substances with molecular weights ranging from less than 50 Daltons to greater than 1,000,000 Daltons.

As used herein, an "effective" amount of a pharmacologically active agent means a sufficient amount of a compound to provide the desired local or systemic effect and performance at a reasonable benefit/risk ratio attending any medical treatment. An "effective" amount of a permeation or chemical enhancer as used herein means an amount selected so as to provide the desired increase in biological membrane permeability, the desired depth of penetration, rate of administration, and amount of drug delivered.

As used herein, a "pyrotechnic element" means any chemical, matter or combination of chemicals and/or matters that have an explosive characteristic when suitably detonated. The pyrotechnic element of the present invention undergoes very rapid decomposition (as combustion) with the production of heat and the formation of more stable materials (as gases) which exert pressure as they expand at the high temperature produced thereby creating a shock wave with a high peak pressure lasting for a short period of time. Thus, the energy produced by the pyrotechnic element includes both high temperature and high pressure. One example of a pyrotechnic element suitable for the present invention includes a stoichiometric mixture of zirconium powder and potassium perchlorate combined with a nitrocellulose binder of 1 – 5 parts per 100 parts of the stoichiometric mixture as a suspension in an organic solvent. Another example would be a gelled form of nitroglycerin, which has the additional advantage of already being an approved drug for transdermal delivery applications.

As used herein, a "pyrotechnic ink" means any pyrotechnic element that is applied in a liquid form and which subsequently cures into the solid or gelled shape of the pyrotechnic element.

As used herein, the term "biological membrane" means the structure separating one area of an organism from another, such as a capillary wall, lining of the gut or the outer layer of an organism which separates the organism from its external environment, such as epithelial tissue, skin, buccal mucosa or other mucous membrane. The stratum corneum of the skin may also be included as a biological membrane.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

As used herein, "animal" or "organism" refers to humans and other living organisms including plants, to which the present invention may be applied.

As used herein, "analyte" means any chemical or biological material or compound suitable for passage through a biological membrane by the technology taught in this present invention, or by technology previously known in the art, of which an individual might want to know the concentration or activity inside the body. Glucose is a specific example of an analyte because it is a sugar suitable for passage through the skin, and individuals, for example those having diabetes, might want to know their blood glucose levels. Other examples of analytes include, but are not limited to, such compounds as sodium, potassium, bilirubin, urea, ammonia, calcium, lead, iron, lithium, salicylates, and the like.

As used herein, "transdermal flux rate" is the rate of passage of any analyte out through the skin of an individual, human or animal, or the rate of passage of any permeant, drug, pharmacologically active agent, dye, or pigment in and through the skin of an organism.

As used herein, "artificial opening" or "micropore" means any physical breach of the biological membrane of a suitable size for delivering or extraction fluid therethrough, including micropores. "Artificial opening" or "micropore" or any such similar term thus refers to a small hole, opening or pore created to a desired depth in or through a biological membrane. The opening could be formed via the conduction of thermal energy as described in U.S. Pat. No. 5,885,211, or through a mechanical process, or through a pyrotechnic process. The size of the hole or pore is for example approximately 1-1000 microns in diameter. It is to be understood that the term micropore is used in the singular form for simplicity, but that the devices and methods may form multiple openings or pores.

As used herein, "use" or "single use" is a single application of the device that could last for example, for a few seconds to a few days. An application is denoted by applying the device tissue interface to the tissue, the poration process, the delivery or extraction step, and the removal of the device tissue interface from the tissue. This "use" or "single use" could last for seconds, minutes, or days depending on the nature of the permeants delivered, the biological fluids extracted, and the flux rates desired.

"Iontophoresis" refers to the application of an external electric field to the tissue surface through the use of two or more electrodes and delivery of an ionized form of drug

WO 00/74767

PCT/US00/15979

or an un-ionized drug carried with the water flux associated with ion transport (electro-osmosis) into the tissue or the similar extraction of a biological fluid or analyte.

“Electroporation” refers to the creation through electric current flow of openings in cell walls that are orders of magnitude smaller than micropores. The openings formed with electroporation are typically only a few nanometers in any dimension. Electroporation is useful to facilitate cellular uptake of selected permeants by the targeted tissues beneath the outer layers of an organism after the permeant has passed through the micropores into these deeper layers of tissue.

“Sonophoresis” or “sonification” refers to sonic energy, which may include frequencies normally described as ultrasonic, generated by vibrating a piezoelectric crystal or other electromechanical element by passing an alternating current through the material. The use of sonic energy to increase the permeability of the skin to drug molecules has been termed sonophoresis or phonophoresis.

“Integrated device” means a device suitable for forming artificial openings in tissue and further suitable for one or more additional applications, for example, delivering one or more permeants into the tissue (preferably through the artificial openings), and optionally collecting a biological fluid from the tissue (preferably through the artificial openings) and optionally analyzing the biological fluid to determine a characteristic thereof.

As used herein, “non-invasive” means not requiring the entry of a needle, catheter, or other invasive medical instrument into a part of the body.

As used herein, “minimally invasive” refers to the use of mechanical, hydraulic, or electrical means that invade the stratum corneum to create a small hole or micropore without causing substantial damage to the underlying tissues.

As used herein, “pharmaceutically acceptable carrier” refers to a carrier in which a substance such as a pharmaceutically acceptable drug could be provided for deliver.

Pharmaceutically acceptable carriers are described in the art, for example, in “Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1995, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Carriers could include, for example, water and other aqueous solutions, saccharides, polysaccharides, buffers, excipients, and biodegradable polymers such as polyesters, polyanhydrides, polyamino acids, liposomes and mixtures thereof.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

As used herein, "reservoir" refers to a designated area or chamber within a device which is designed to contain a permeant for delivery through an artificial opening in a biological membrane into an organism or may be designed to receive a biological fluid sample extracted from an organism through an artificial opening in a biological membrane.

5 A reservoir could also contain excipient compounds which enhance the effect of a separately contained bioactive permeant. Additionally, a reservoir could contain or be treated with reactive enzymes or reagents designed to allow the measurement or detection of a selected analyte in an extracted biological fluid. A reservoir may be comprised of a open volume space, a gel, a flat planar space which has been coated or treated with a
10 selected compound for subsequent release or reaction, or a permeable solid structure such as a porous polymer.

The present invention comprises a device and a method for painlessly creating microscopic holes, i.e. micropores, from about 1 to 1000 microns across, in the stratum corneum of human skin. The device uses thermal energy source, or heat probe, which is
15 held in contact with the stratum corneum, for creating micropores. The thermal micropores are created using short time-scale (1 microsecond to 50 milliseconds), thermal energy pulses to ablate the tissue of biological membranes. This process is described in detail in U.S. Pat. No. 5,885,211, and is hereby included in its entirety by reference.

The present invention facilitates a rapid and painless method of eliminating the
20 barrier function of the stratum corneum to facilitate the transcutaneous transport of therapeutic substances into the body when applied topically or to access the analytes within the body for analysis. The method utilizes a procedure that begins with the contact application of a small area heat source to the targeted area of the stratum corneum or other selected biological membrane.

25 The heat source has the following properties. First, the heat source must be sized such that contact with the biological membrane is confined to a small area, typically about 1 to 1000 μm in diameter. Second, it must have the capability to modulate the temperature of the stratum corneum at the contact point from ambient skin surface temperature levels (33°C) to greater than 123°C (preferably to a temperature greater than 400°C) and then
30 return to approximately ambient skin temperature with total cycle times within the 1 microsecond to 50 milliseconds range to minimize collateral damage to adjacent viable

WO 00/74767

PCT/US00/15979

tissues and sensation to the subject individual. This modulation could be created electronically, mechanically, or chemically.

With the heat source placed in contact with the skin, it is cycled through a series of one or more modulations of temperature from an initial point of ambient skin temperature to a peak temperature in excess of 123°C. to approximately ambient skin temperature. To minimize or eliminate the subject's sensory perception of the microporation process, these pulses are limited in duration, and the interpulse spacing is long enough to allow cooling of the viable tissue layers in the skin, and most particularly the enervated dermal tissues, to achieve a mean temperature of less than about 45°C. These parameters are based on the thermal time constants of the viable epidermal and dermal tissues (roughly 30-80 ms) located between the heat probe and the enervated tissue in the underlying dermis. The result of this application of pulsed thermal energy is that enough energy is conducted into the stratum corneum within the tiny target spot that the local temperature of this volume of tissue is elevated sufficiently higher than the vaporization point of the tissue-bound volatile components, such as water and lipids in the stratum corneum. As the temperature increases above 100°C., these volatile components of the stratum corneum (typically comprising 5% to 15% within the stratum corneum) within this localized spot, are induced to vaporize and expand very rapidly, causing a vapor-driven removal of those corneocytes in the stratum corneum located in proximity to this vaporization event. U.S. Pat. No. 4,775,361 teaches that a stratum corneum temperature of 123°C. represents a threshold at which this type of flash vaporization occurs. As subsequent pulses of thermal energy are applied, additional layers of the stratum corneum are removed until a micropore is formed through the stratum corneum down to the next layer of the epidermis, the stratum lucidum. By limiting the duration of the heat pulse to less than one thermal time constant of the epidermis and allowing any heat energy conducted into the epidermis to dissipate for a sufficiently long enough time, the elevation in temperature of the viable layers of the epidermis is minimal. This allows the entire microporation process to take place without any sensation to the subject and no damage to the underlining and surrounding tissues.

One embodiment of this invention relates to designs and manufacturing techniques suitable for creating a practical, low cost, Thin Film Tissue Interface (TFTI) device that creates micropores using thermal energy produced by the passage of electrical current through resistive elements and methods of manufacturing and functional operation of the

WO 00/74767

PCT/US00/15979

TFTI devices. TFTI devices create one or more micropores on a wide range of biological membranes. TFTIs have applications that include thermal microporation of human skin for the enhancement of analyte monitoring and delivery of permeants such as a therapeutic drug or a tattoo dye.

- 5 TFTIs are characterized by their ability to rapidly and efficiently create a pattern or array of micropores on the surface of a biological membrane. The pattern may be any geometric spacing of micropores with pore densities as high as one pore every 0.2 square mm and covering a total porated area ranging from a few square millimeters to greater than several hundred square centimeters. TFTI devices are designed to be thin, flexible,
- 10 conformable structures that form the interface between a biological membrane and the controller portion of the integrated device that supplies each poration element or electrode or other active component such as a piezo-transducer in the TFTI with the required electrical signal to effect the poration or other function of the TFTI such as, but not limited to, iontophoresis, sonophoresis, electroporation, or impedance measurement of the
- 15 contacted tissue. TFTIs are flexible and able to conform to the shape of the targeted biological membranes. The TFTIs could be fabricated to be very thin, light in weight, and integrated with a reservoir and could also be connected to the controller, current source through an umbilical cable to allow a more user-friendly configuration. When one or more controllable active additional flux enhancement features are incorporated into the TFTI,
- 20 such as, but not limited to, pressure modulation, mechanical manipulation, iontophoresis, electro-osmosis, sonophoresis or electroporation, the activation of this additional flux control feature could be controlled by the remote controller module either in a preprogrammed fashion, a user controlled fashion via inputs to the controller, or in an automatic, closed loop fashion wherein the rate of infusion of a permeant is modulated as a
- 25 function of the measured level of a selected analyte within or other measurable property of the organism. The other measurable property could include heart rate, blood pressure, temperature, respiration and skin surface conductivity. For example, it would be very useful to control the rate of insulin infusion based on the real-time measurement of glucose concentrations in the interstitial fluid or serum of an organism. Alternatively, it may be
- 30 desirable with some therapeutic compounds, particularly those with narrower therapeutic windows defining what an effective drug level is versus when the negative side effects become too intolerable, to modulate the infusion rates based on the measurable levels of

WO 00/74767

PCT/US00/15979

this compound within the organism, thereby allowing a very accurate, and self adaptive method for achieving and maintaining the drug concentration within a desired therapeutic window regardless of patient body mass or metabolism. In the design and manufacture of the TFTI, many of the electrically conductive traces comprising the TFTI could be used to
5 serve multiple functions. For example, the traces used to deliver the short pulses of current to the resistive poration elements to induce the thermal cycling, could also be used as electrodes for an iontophoretic or electro-poration process, carried out after the micropores have been formed.

This invention relates to a microporation device, comprising at least one reservoir
10 and a tissue interface comprising at least one microporator and a substrate, wherein the microporator is located on or within the substrate. In one embodiment, the substrate could be selected from the group consisting of a woven material, a film, a supporting layer and a sheet. The woven material could comprise conductive fibers and non-conductive fibers. In another embodiment, the substrate comprises perforations.

15 The microporator could be selected from the group consisting of a probe element capable of conductively delivering thermal energy via direct contact to a biological membrane to cause the ablation of some portion of the membrane deep enough to form a micropore, electro-mechanical actuator, a microlancet, an array of micro-needles or lancets, a sonic energy ablator, a laser ablation system, and a high pressure fluid jet puncturer; and
20 the probe element could be selected from the group consisting of an electrically heated resistive element capable of ablating a biological membrane, an optically heated topical dye absorber layer and optically heated topical dye layer.

In some embodiments of the microporation device of this invention, the probe element could be selected from the group consisting of a preformed wire conductor, a
25 deposited conductive material, a machined conductive material, a laser cut conductive material, an adhesive foil, an electroplated material, a screen-printed material and an etched conductive material. In some embodiments, the probe element could be destroyed while ablating the biological membrane.

In an embodiment of this invention, at least one microporator comprises multiple
30 microporators. In another embodiment of the microporation device, the multiple microporators are probe elements.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

The microporation device of this invention could comprise diodes for isolating the electrical circuits used for activating the probe elements. The microporation device could comprise two or more of the probe elements are connected in a parallel circuit configuration or a series circuit configuration or a combination thereof.

5 The microporation device could comprise a material near the microporator, wherein the material could be capable of producing an exothermic or endothermic reaction. The microporation device could comprise a microactuator. The microactuator could be selected from the group consisting of electro-static microactuators, thermal bimorph microactuators, piezoelectric microactuators, electromagnetic microactuators, magneto-restrictive

10 microactuators and shape memory alloy microactuators.

The microporation device could comprise an electronic circuitry and a power source. The probe element could comprise a conductive wire and the substrate could comprise a non-conductive fabric. The conductive wire could be woven in the non-conductive fabric.

15 The microporation device could comprise a plug material on the perforations. The plug material could comprise a volatile material. In one embodiment of the microporation device, the substrate could be embossed. The microporation device could comprise an enhancer material for enhancing transmembrane transport of a fluid across the biological membrane.

20 The microporation device could comprise multiple chambers. The multiple chambers could comprise different substances. At least one of the multiple chambers could be disposed after a single use of the microporation device. The multiple chambers could comprise at least first and second chambers, the first chamber comprising a first substance and the second chamber comprising a second substance. The first and second substances

25 could be first and second biologically active agents. The first substance could be a dry formulation pharmaceutically active agent, and the second substance could be a diluent for reconstituting the dry formulation into a pharmaceutically acceptable liquid or gel formulation.

The microporation device could be capable of transdermal delivery of a substance

30 in the first chamber or withdrawal of an analyte transdermally into the second chamber. The microporation device could be capable of simultaneous transdermal delivery of a substance in the first chamber and withdrawal of an analyte transdermally into the second

WO 00/74767

PCT/US00/15979

chamber. The substance could be insulin and the analyte could be glucose. The substances could be selected from the group consisting of bioactive peptides or proteins, therapeutic drugs, vaccines, pain medications, permeation enhancers and pH stabilizers. The different substances could be delivered by the microporation device in modulated amounts. At least one of the different substances could passively diffuse into the biological membrane. The substances, which could be the same or different, could be delivered simultaneously, sequentially, alternately, or any combination thereof. The different substances could be delivered by the microporation device into the organism in adjacent locations in the biological membrane such that the different substances could combine and mix once they are within the tissue matrix of the organism.

The microporation device could comprise an analyzer for detecting or quantitating the analyte. The microporation device could comprise a control module for controlling the delivery of the substance based on a quantitative value of the analyte detected by the analyzer.

The microporation device could comprise a divider or valve disposed between the first and second chambers that prevents mixture of the first and second substances until the divider could be removed or the valve could be opened. The divider could be a membrane. The first substance could be a pharmaceutically active agent, and the second substance could be a pharmaceutically acceptable carrier.

The microporation device could comprise a flux enhancement microporation device, wherein the flux enhancement microporation device enhances a flux rate of a substance into the biological membrane. The flux enhancement microporation device enhances a flux rate of a substance into the biological membrane by a technique selected from the group consisting of iontophoresis, electroporation, electro-osmosis, sonophoresis, and pressurization.

The microporation device could comprise a disposable component or the microporation device could be for a single use after which the microporation device could be discarded. The disposable component could be treated with reagents which react with a biological fluid withdrawn from the biological membrane to produce a signal or measurable change in properties which could be predictably related to the quantity of an analyte within the biological fluid. The disposable component could be treated with one or any combination thereof of surfactants, hydrophilic or hydrophobic compounds. The

WO 00/74767

PCT/US00/15979

disposable component could be treated with antimicrobial or anticoagulant or protease inhibitor compounds. The disposable component could comprise stimuli-responsive polymer gel sections comprising a material that could be released by a thermal, chemical or electrical stimulus. The disposable component could comprise a material that releases a compound when heated.

The microporation device could comprise a mixer located on or within the substrate, the mixer being capable of mixing a substance prior to transdermal delivery of a substance into the biological membrane. The microporation device could comprise a closed-loop delivery and monitoring system, wherein the closed-loop delivery and monitoring system is capable of modulating transdermal delivery of a substance through a biological membrane based on a value of a property of an animal.

Another embodiment of this invention is a method of manufacturing a microporation device, comprising obtaining a substrate and forming a conductive network on the substrate, wherein the conductive network provides electrical connections to a microporator. The method could comprise bonding an adhesive layer over the conductive network. The method could comprise forming a non-conductive plug on the perforations. The method could comprise bonding the conductive network to a reservoir.

Another embodiment is a method for forming openings in a biological membrane, comprising placing a microporation device in close proximity of the biological membrane and triggering the microporation device to form at least one opening in the biological membrane, the microporation device, comprising at least one reservoir and a tissue interface comprising at least one microporator and a substrate, wherein the microporator is located on or within the substrate. The triggering could transfer heat to the biological membrane. The opening could have a diameter of 1-1,000 microns. The opening or artificial pore could be formed by a method selected from the group consisting of local heating, mechanical puncture, sonic energy, hydraulic puncture, and electroporation. The method could comprise any one or more of the following: (a) applying an enhancer to the opening; (b) applying a permeant to the opening; (c) collecting a fluid from the opening; (d) monitoring an analyte in the fluid; (e) delivering a substance into the biological membrane; (f) mixing a substance prior to delivery of a substance into the biological membrane; and (g) delivering a substance into the biological membrane and collecting a fluid from the biological membrane.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

An object of this invention is a method for administering a compound through a biological membrane to an underlying tissue matrix or obtaining a biological fluid sample from a tissue matrix underlying a biological membrane, comprising a) contacting a flux enhancement cell with a biological membrane, b) forming a seal between the outer wall and the membrane, wherein the reservoir outlet is in communication with an artificial pore in the membrane; c) applying positive pressure to the inner cavity of the reservoir; d) biasing the reservoir towards the membrane, thereby producing the compressed state of the membrane; e) biasing the reservoir away from the membrane, thereby producing the relieved state; and i) the biological membrane having an inner surface in intimate contact with the tissue matrix and an outer surface, thereby producing the relieved state, wherein the biological membrane has a resting state, a pressurized state in which the outer surface of the membrane is depressed to a substantially concave form relative to the resting state and the underlying tissue matrix is compressed, and a relieved state, wherein the outer surface of the membrane is biased into a substantially convex shape and the underlying tissue matrix is subjected to reduced pressure, and ii) wherein the flux enhancement cell comprises an outer wall, the outer wall defining a cell cavity, and a reservoir movably contained therein, the reservoir comprising an inner cavity and an outlet, the inner cavity containing a permeant. One embodiment of the method for administering a compound through a biological membrane to an underlying tissue matrix or obtaining a biological fluid sample from a tissue matrix underlying a biological membrane, comprises g) biasing the reservoir towards the membrane, thereby producing the compressed state of the membrane; h) biasing the reservoir away from the membrane.

Another object of this invention is a flux enhancement device comprising an outer wall, the outer wall defining a cell cavity; and a reservoir comprising an inner cavity and an outlet, wherein the reservoir is movably contained within the cell cavity. The reservoir could be movably linked to the outer wall with a compliant membrane. The flux enhancement device could comprise a microporator. The microporation device or flux enhancement device could comprise a closed-loop delivery and monitoring system, wherein the closed-loop delivery and monitoring system is capable of transdermal delivery of a substance through a biological membrane and withdrawal of an analyte transdermally through the biological membrane. The flux enhancement device could comprise could comprise a

WO 00/74767

PCT/US00/15979

closed-loop delivery and monitoring system, wherein the closed-loop delivery and monitoring system is capable of modulating transdermal delivery of a substance through a biological membrane based on a value of a property of an animal.

Figure 1 shows the general configuration of a TFTI (1) with plurality of poration elements (2). The microporators of a TFTI device are heated probe elements capable of conductively delivering thermal energy via direct contact to a biological membrane to cause the ablation of some portion of the membrane deep enough to form micropores. In Figure 1, the poration elements (2) are resistive elements.

The resistive elements could take almost any shape, but are typically high aspect ratio, straight cylinders or bars with diameters or square cross-sections that range from 1 micron to 150 microns and lengths from 100 microns to 3000 microns respectively. When an electrical current pulse is applied to each element, the pulsed element could be controllably and rapidly brought to a specified high temperature, ranging from 120°C to greater than 3000°C (the upper limit is really set by the melting point of the material comprising the resistive element, for most tungsten alloys this is in excess of 3000°C), whereupon this thermal energy could then be delivered to the contacting tissue to effect the thermal poration of the tissue.

The patterned array of resistive elements is connected to a conductive network that passes electrical energy to each of the resistive elements. The array of resistive elements are connected to the current pulse source either individually, as a series electrical system, parallel electrical system or some combination thereof. The instantaneous current required for the operation of the TFTIs depends mainly on the number of resistive elements in a device, parallel or series network configuration and size of the resistive elements.

Instantaneous current flowing through the resistive element network could range from 1 milliamps to 40 amps, however, as the pulse duration is typically only a few milliseconds long, and the impedance of each element is quite low (in practice the typical resistance of a single tungsten alloy poration element has been measured to be less than 0.1 ohms) the average power requirements are quite modest. For example, in the extreme case of a 40 amp current pulse of 1 millisecond duration applied to the 0.1 ohm element, the total power delivered is:

$$P = \text{Watt} \times \text{seconds}$$

$$P = I^2 R / 1000 = (40 \times 40) \times (0.1) \times (0.001), \text{ or } P = 160 \text{ milliwatts per poration element.}$$

WO 00/74767

PCT/US00/15979

More common values of power consumption based on the practical parameters (1 amp peak current, 1 millisecond pulse duration, 0.05 ohm poration element impedance) used in the preferred embodiments of the invention are:

$$P = I^2(0.05)(0.001) = 50 \text{ microwatts per poration element.}$$

5 With a power requirement of only 50 microwatts per poration element, for a typical delivery patch which utilizes 100 individual poration elements the total power requirement to perform the thermal poration process is still only 5 milliwatts, power levels easily delivered from very small, low cost batteries.

10 The resistive elements are arranged in a two-dimensional pattern that is transferred directly to the surface of a biological membrane. The type of pattern produced is dependent on the application. For example a set of micropores designed to deliver a local anesthetic to an IV insertion site may have a narrow pore pattern beginning at the needle insertion site and extending along the expected path of the needle. The desired pore depth is also dependent on the application. Using the example above, the pore depths formed
15 may be designed to be relatively shallow at the needle insertion site and deeper along the needles path within the body.

Figure 2 shows one embodiment of a parallel conductive network (3) with anode side (4), cathode side (5), poration elements (2) and supporting substrate (6). Each TFTI could be connected to an external electronic control module to supply electrical energy
20 with the required current and pulse duration parameters.

The mechanism that forms a micropore is a result of the intimate contact of the biological membrane with the resistively heated element. In its most simple form, the TFTI would have resistive elements that stayed in contact with the skin before, during and after the poration process without moving. This would be known as a non-actuated poration
25 process where resistive elements remain passively in the same location within the apparatus. The devices using micro-actuation combined with the resistive elements would be known as actuated microporation or actuation of poration elements.

The mechanism that forms a micropore is a result of the intimate contact of the biological membrane with the resistively heated element. In its most simple form, the TFTI
30 of Figure 2 would have resistive elements that stayed in contact with the skin before during and after the poration process without moving. This is known as a non-actuated poration

WO 00/74767

PCT/US00/15979

process where resistive elements remain passively in the same location within the apparatus.

Another embodiment of this invention uses micro-actuation combined with the resistive elements and is known as actuated thermal microporation or actuation of poration elements. Micro-actuators produce a mechanical actuation of the poration elements and achieve greater control over pore depth, act to remove the resistive element from the micropore once it has been formed or perform a function such as opening a barrier that isolates a reservoir. An illustrative embodiment of an actuated microporator is shown in Figure 3, which shows a wire resistive element in the unheated position (7) and the heated position (8).

The actuated microporator of Figure 3 is a straight tungsten wire element. Figure 3 shows that the straight tungsten wire element undergoes a significant increase in length from position (7) to position (8) during the heating pulse as a result of the wire's coefficient of thermal expansion as it undergoes the dramatic change in temperature of a typical thermal poration cycle. The anode side (4) and the cathode side (5) of the wire element are immobile and the wire reacts to the heating pulse by bending outward to accommodate its thermally induced increased length, away from the original centerline of the element. The direction of the wire motion could be designed to be directed away from the substrate (6) by forming a small initial bend in the poration element when in the unheated position. With this embodiment of an actuated TFTI device, micropores could be created without requiring an initial intimate contact between the biological membrane and the poration element. That is, when the poration element is heated and subsequently is actuated to move towards the biological tissue surface, the necessary contact between the poration element and the biological surface could be ensured by designing the geometries of the system and the amount of actuation travel to guarantee the required physical contact. The choice of wire element length, initial bend and wire temperature could be used to control the resulting pore depth in the biological membrane as well. Also, by knowing the actuation response as it relates to temperature, and by also knowing the change in impedance of the resistive poration element as it relates to temperature, one could monitor dynamically, both the temperature of the poration element and the resulting amount of actuation. Similarly, once contact is established with the targeted biological membrane, a detectable shift in the relationship between the amount of energy delivered to the poration element and the

WO 00/74767

PCT/US00/15979

change in heat would occur, adding yet another level of dynamically measurable parameters to the poration process which could be used to help ensure the formation of controllably, repeatable pores at each poration element. By using these measurable parameters as feedback inputs to the controller, current source, the variance in individual poration elements which may result from the tolerances of the manufacturing process, could also be accommodated, allowing for additional cost savings in the manufacturing processes of the TFTI by being able to accept looser tolerances.

Another embodiment of an actuated microporator of this invention is shown in Figure 4, wherein the actuated element is formed from a thin sheet of element material (9) such as tungsten. Some of the element material is removed using a process such as laser micromachining to produce the resistive element shown in Figure 4. During the laser micromachining process, it is possible to dynamically monitor the impedance of each poration element as it is formed. By using this sort of dynamically monitored fabrication process, a parallel or series array of poration elements could be formed wherein it could be ensured that the current pulse delivered is distributed in a balanced, uniform manner to each individual element. The shape of this resistive element was chosen to produce motion in the direction perpendicular to the plane of the sheet material during heating. The physical expansion of the curved sections (10) of the structure force the tip (11) of the element to lift away from the plane of the sheet material. Since the entire element reaches a high temperature, the tip (11) ablates tissue as it is forced into the biological membrane. The resulting pore depth in this case is controlled by the arc length of the curved sections (10), length of the tip region (11) and element temperature.

To additionally ensure the equal distribution of a current pulse to each poration element in an array, the specific thermal coefficient of resistance for the resistive poration element could be selected or designed such that as the individual element heats up, its resistance increases, thereby causing less current to flow in that specific poration element within a parallel network and at the same time forcing more current to go to the other poration elements in this same network. By using this natural phenomenon a self-balancing parallel network of resistive elements could more easily be designed and manufactured. This is similar to how a standard parallel wiring of a home lighting system operates when several incandescent lamps are connected on the same circuit.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

In another embodiment of this invention, shape memory alloy (SMA) materials are used for the body of the resistive element. The use of SMA materials has the potential to maximize the efficiency and effectiveness of actuated poration.

- A wide variety of micro-actuators could be used for the purpose of actuated poration. Manufacturing methods that employ more advanced processes such as photolithography are capable of producing more complex micro-actuators. Some micro-electromechanical systems that could be incorporated into TFTI devices include but are not limited to electro-static microactuators, thermal bimorph microactuators, piezoelectric microactuators, electromagnetic microactuators and SMA microactuators.
- Fusible TFTI designs are an alternative to actuated and non-actuated poration schemes. In the case of a fusible design, enough electrical energy is passed through the resistive element to destroy the element, taking it out of the electrical circuit. This also provides a mechanism of removing the element from the pore site. This embodiment of the invention also has the potential to greatly simplify the supporting electronics requirements.
- In the case of resistive elements that do not fuse or break their connection, the driving electronics are required to generate a signal of controlled duration and amplitude for sensation management. In the case of fusible elements, the thermal pulse duration could be controlled mainly by the physical failure properties of the element and the electronics are only required to deliver an impulsive signal with uncontrolled duration, as in the case of a capacitor discharging. Whereas simply delivering enough energy to the poration element to cause the conductive trace to melt or vaporize is one method of 'blowing the fuse', a more preferable method may be to fabricate the substrate holding the element out of a material which has been specified to undergo a thermal shrinking or tearing process when exposed to the elevation of temperature due to the activation of the poration element. With suitable attachment of the poration element trace to this tear-able substrate, when the substrate tears, it would also rip the element apart and thereby break the current path while simultaneously opening a path into a reservoir adjacent to the poration element. If this now connected reservoir contained a permeant for delivery, this permeant would now be disposed directly onto the just formed micropore in the biological membrane. By appropriately selecting the material for this tear-able substrate, this process could be made to occur at much lower, and more biocompatible temperatures, than what might be required if one were to simply 'blow the fuse'. Some materials that have this type of desired thermal properties are the heat-

WO 00/74767

PCT/US00/15979

shrinkable polymers and vinyls commonly used in electrical insulation. To help ensure that the tear or rip occurs when and where desired, and at the designated temperature, this substrate could be formed with a small etch line, embossed stress point, or other such feature to provide the 'flaw' from which the thermally induced tear would originate.

5 Another significant advantage of this type of thermally induced tearing is that the opening of the pore into a drug or assay containing reservoir could be produced with only a minimal amount of temperature for a very short period of time, minimizing the amount of thermal energy and peak temperature being presented to the reservoir. This feature is of particular importance when the reservoir contains thermally fragile peptides, proteins, assay
10 enzymes or other drugs sensitive to thermal stress.

The TFTI devices of this invention could also be enhanced by the addition of a range of substances at or near the poration element. This approach also has particular utility with elements that are fusible as previously described. The object of these substances is to produce a chemical reaction at the pore sites and during the poration
15 process.

This chemical reaction could be tailored to perform a variety of functions. One example is coating an element with a pyrotechnic material or other material that results in an exothermic reaction. The energy used to ablate tissue would then come mainly from the exothermic reaction. This allows a simple way to reduce the electrical energy required to
20 trigger poration and thus reduce the overall size of the integrated device. A second example is a combined exothermic and endothermic reaction. An initial exothermic reaction would produce a micropore and be followed closely by an endothermic reaction to cool the pore site and improve sensation experienced by patients.

A chemical reaction at the pore site could also be useful for the byproducts of the
25 reaction. With appropriate choice of reactants, byproducts could perform all or some of the functions of flux enhancers, anti-clogging agents, permeants, therapeutic agents, reactants to drive subsequent reactions or other beneficial purposes.

The TFTIs comprising a resistive element could be manufactured by different methods. The first method uses a previously formed wire conductor to create the resistive
30 element. By the second method, the resistive elements are created by a deposition of conductive material. By the third method, the resistive elements are formed by etching or machining of the element material. In addition, some manufacturing methods employ both

WO 00/74767

PCT/US00/15979

deposition and etching. Several examples of TFTI manufacturing processes to demonstrate the manufacture of TFTI devices and illustrate the variety of manufacturing methods available as shown below. The invention is illustrated in the following non-limiting examples.

5

Example 1: A Woven Material TFTI Device

Some embodiments of the TFTI devices involve the use of previously manufactured wire conductors such as tungsten, tantalum, or tungsten alloy wire as the resistive element.

10 There are a variety of methods for incorporating the wire conductors into a TFTI design. These methods include, but are not limited to weaving, sewing, bonding, brazing, spot welding, connecting with conductive adhesives or resins and laminating to a thin film or laminated structure.

The basis of a woven material TFTI device is a hybrid woven fabric such as what is shown in Figure 5. Figure 5 is an enlargement of a section of the hybrid woven fabric and should be considered as extending outward in two dimensions as a repeating structure. The hybrid woven fabric contains a combination of structural fibers (10) and (11) which are not electrically conductive (such as polyester, fiberglass, nylon, mylar, polycarbonate, or the like) and electrically conductive fibers or strands (12) (such as tungsten or tantalum wires, 20 conductive polymers, glass or carbon fibers, or the like). In this example, polyester fibers of 50-micron (10) and 80 micron (11) diameters are woven with 50-micron diameter tungsten wire (12).

The electrically conductive fibers or strands are woven into the fabric and run in only one of the weave directions, spaced apart by a specific number of structural fibers depending on the desired poration element array density. Here the number of polyester 25 fibers between two tungsten wires is 28 that would result in an element spacing of about 1.4 millimeters.

The woven material is then processed to apply conductive traces on one side as shown in Figure 6, creating the desired conductive network (13) with the interwoven 30 conductive fibers forming the resistive elements (14). These traces may be created in a variety of ways including: pressure transfer of conductive/self adhesive foils onto this surface; electroplating into the desired pattern using either a shadow mask or resist mask to

WO 00/74767

PCT/US00/15979

define the traces; or simply screen-printing with electrically conductive ink or resins and curing. Most conductive inks are designed to allow a certain amount of flexibility after curing which results in a more compliant TFTI device. For this example, the conductive network in Figure 6 is arranged as a parallel electrical circuit although series or combined
5 series and parallel configurations could be accommodated by this design. A silver impregnated epoxy is used to form the conductive network that is applied using standard screen-printing techniques.

An added advantage of the woven material TFTI devices is that proper choice of conductor thread count would result in resistive elements on both sides of the TFTI. This
10 results in the optional use of the TFTI to breach or open a drug reservoir simultaneously with the creation of micropores. Areas of the fabric that are not covered by the conductive network would then be able to pass a deliverable substance from a drug reservoir, through the TFTI and into the micropores.

Once the application of the conductive network to the woven fabric has been
15 completed, further integration of the TFTI could take place that may include bonding to a drug reservoir or addition of an adhesive layer to maintain contact between the TFTI and the biological membrane to be porated. This design is also conducive to the integration of other functional features that include iontophoretic electrodes, flux enhancer releasing elements, buffer releasing elements, analyte assay electrodes. The analyte assay process
20 could also be accomplished via optical means by looking for a colorimetric shift in response to the selected analyte's concentration.

Example 2: A Wire Overlay TFTI Device

25 This TFTI design utilizes a unique screen-printing process that involves overlaying wires on a substrate and then printing conductive traces over the wires to both form electrical connections with the conductive network and bond the wires to the substrate. This example design also uses SMA wire as the resistive element material to produce an optimized actuation of the poration element. The poration elements are designed to alter
30 their shape during the poration process and breach a drug reservoir directly over the pore site.

As shown in Figure 7, multiple lengths of SMA wire (15) such as nitinol are

WO 00/74767

PCT/US00/15979

mounted in a frame (16) with a spacing given by the desired element density in the final array. A spacing of 1.00 mm between lengths of SMA wire is used. The frame and mounted wires are then placed over a thin film substrate (17) and standard screen-printing techniques are used to deposit conductive ink (18) onto the substrate and SMA wire
5 combination to produce an electronic network. The SMA material chosen for this application should have a high melting point such as nitinol. The substrate material must be non-conductive and have a low melting point such as polyester. A good candidate conductive ink should have a high conductivity and be flexible after it is fully cured such as a silver/polymer conductive ink.

10 The next step in the manufacturing process is to emboss the array at each of the poration element locations. Figure 8a shows an enlarged side view of a single poration element after the screen-printing process and before embossing occurs. A dielectric or adhesive layer (19) prevents the conductive ink network from making contact with the skin or other biological membrane.

15 Figure 8b shows an element after it has been embossed. It is important that the embossing process does not cause the SMA material to anneal or undergo a change in crystal structure. This would allow the SMA material to return to its original shape (straight) when heated resistively by the conductive network as shown in Figure 8c. As an element becomes heated, it initially creates a skin pore due to intimate contact with the
20 surface of the skin. As further heating of the element occurs, the SMA material begins to return to its original shape and retract from the newly created pore while simultaneously forming an opening in the embossed feature (20) of the supporting substrate. This could then open a pathway between a reservoir on the opposite side of the substrate and the microscopic pore as described above.

25 Some embodiments of the TFTI devices involve resistive elements that are deposited by processes such as electro-discharge machining(EDM), sputtering, screen-printing, electroplating and chemical vapor deposition (CVD) that are common to the flexible circuit and electronic industries. The following section illustrates a TFTI device that could be manufactured using any of the above deposition processes.

30

WO 00/74767

PCT/US00/15979

Example 3: A Sputter Deposited TFTI Device

The first step involved in manufacturing is the deposition of a material such as tantalum by sputtering to form the resistive elements and conductive network on an appropriate substrate such as 50-micron polyamide. Figure 9 shows the pattern of deposited tantalum traces (21) on the polyamide substrate (22). A parallel electrical configuration is used for purposes of illustration, however the conductive network could be designed to address each poration element single or in a parallel circuit, series circuit or any combination of parallel and series circuits.

Depending on the properties of the material used for the conductive network and resistive elements, it may be desirable to deposit additional material onto the pattern everywhere except for the resistive elements themselves. The additional material could be any other type of compatible conductive material and serves the purpose of reducing the resistance of the conductive network and thus reducing the overall power required to operate the array of resistive elements, as well as confining more precisely in a spatial sense those areas of the TFTI which would undergo the cycling to the ablation temperature threshold. Figure 10 shows an enlarged side view of a single resistive element (23) at different points in the manufacturing process with adjacent conductive network connections (24). Figure 10a shows the element after the initial deposition and an optionally additional layer over the conductive network (25).

The next step in the manufacturing process is the placement, screening or bonding of an adhesive layer (26) over the conductive network without covering the resistive elements as shown in Figure 10b. The purpose of the adhesive layer is to bond the biological membrane such as skin to the TFTI and ensure that there is intimate contact with the resistive elements. The final step in the manufacture of the TFTI is optionally embossing in the area of the resistive elements as shown in Figure 10c. The purpose of embossing is to move the resistive element near or even proud of the adhesive, biological membrane contacting side of the TFTI and ensure intimate contact between the resistive element and the biological membrane to be microporated. The embossing process could also serve to thin the substrate material in the area of the resistive element. This may help the resistive element to breach the substrate material during poration, thus providing a mechanism by which a substance is introduced to the pore site for drug delivery

WO 00/74767

PCT/US00/15979

applications. Another possible advantage of embossing for any TFTI design is that the resistive element material would undergo strain hardening and thus provide a method for altering the electrical and mechanical properties of the element. Additional flexibility in tailoring of properties is achieved by varying the temp of the material during the embossing process.

It should also be noted that many deposition techniques are conducive to the manufacture of complex resistive element geometry's for the purposes of actuated poration. Some techniques, commonly used in the mass-production of electronic components are capable of depositing structures with feature sizes of 0.5 microns or less.

Some embodiments of the TFTI devices involve resistive elements that are etched or machined from a layer or sheet of material by processes such as laser micromachining and a range of photolithography techniques common to experimental MEMS devices and the electronics industry. The following section illustrates a TFTI device that could be manufactured using a micromachining process.

Example 4: A Micromachined TFTI Device

Figure 11 shows an enlarged side view of a single resistive element at different points in the manufacturing process. The first step in the manufacturing process is to laminate thin films of the resistive element material (27) such as tungsten in a 30 micron sheet to a supportive or resistance tailoring layer such as copper (28) in a 50 micron sheet. These layers are then micromachined using a laser from the tungsten side as shown in Figure 11a. Laser power, repetition rate and cutting speed are adjusted so that the resistive elements (29) and conductive network (30) are produced without cutting through the supportive or resistive tailoring layer. Also, during this process of laser micromachining, the laser energy could be used to effectively form the electrical bonds between the tungsten poration elements and the resistance-tailoring layer.

The next step shown in Figure 11b is to bond the tungsten side of the structure in Figure 11a to a nonconductive layer such as polyester (31). This laminated structure is then laser micromachined from the copper side (28). At this point the copper is no longer needed as a structural support. The result of this process is to leave copper material on the conductive network only and remove it from other locations including over the resistive

WO 00/74767

PCT/US00/15979

elements. Care is taken in the laser parameter settings to avoid cutting through the nonconductive layer (31). The next step in the process is to bond an adhesive layer (32) over the conductive network with the resulting structure shown in Figure 11c. The final step in the manufacturing process is to emboss the nonconductive layer at the locations of the resistive elements as shown in Figure 11d.

Example 5: A Simple Screened TFTI Device

The following example utilizes screen-printing almost entirely to form the TFTI device. A 20-micron thick polycarbonate sheet (33) is obtained and about 10-20 micron diameter perforations (34) are made in the sheet as shown in Figure 12. The perforations (34) could be made by laser processing, mechanical punching or other method for perforating a sheet. The perforations could be of any shape ranging from 1 micron to several millimeters. The perforations are generated in tight groups, with multiple tight groups forming a larger array.

The next step is to screen-print a conductive network (35) without elements onto the polycarbonate sheet as shown in Figure 13. The conductive network may be formed using silver conductive ink in a flexible when cured carrier and allowed to cure. Next a low melting point, nonconductive plug material such as wax (36) is screened over the perforations to seal them as shown in Figure 14. Then additional conductive ink (37) is screened to form a fine bridge of material connecting the two sides of the conductive network over each wax plug as shown in Figure 15. This is the resistive element that becomes heated during the poration process. The conductive ink used to form the resistive element may be the same as that used to form the conductive network or it may be selected to be of a different material, such as a carbon conductive ink, to be more suitable for this design purpose. This design functions by creating a micropore initially and then further heating removes the plug material by either a melting process or the thermal ripping or tearing process described previously and opens a pathway between the micropore and a reservoir. The final step in manufacturing the TFTI is to screen an adhesive (38) as shown in Figure 16 to ensure intimate contact between each resistive element and the biological membrane to be porated and also to act as the principal attachment mechanism of the device to the subject's body.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

Any of the TFTI designs discussed here could be designed to allow for individually addressable resistive elements. The addition of diodes to the conductive network would allow current directional isolation of individual array elements which supports some schemes by which individual elements could be activated with a 'row-column' addressing approach, similar to how an individual pixel might be toggled in a two dimensional visual array. An integrated device design that used separate reservoirs for each poration element could benefit from an individually addressable poration element control scheme. Another advantage of this approach is an overall reduction in the peak power required to activate the TFTIs. The maximum peak current required to effect poration would be smaller than that if single elements were activated one at a time. Also, by having each cell comprising a poration element and its associated micro-reservoir being essentially individual, independently controlled systems, one could program the controller system to only activate a certain number of these cells at a time, allowing more control over a drug delivery profile or when the cells are used to effect the assay of an analyte, individual assays may be made at various selected points in time.

A feature of the TFTI designs of this invention is that manufacturing processes are used that allow the technology to be scaled down drastically. Techniques such as photolithography are able to produce TFTI designs with high densities of extremely small poration elements. Scaling down the size of poration elements has potential advantages such as reduced energy required for poration, improved skin surface healing and improved patient sensation.

The devices of this invention could be manufactured using micro-electromechanical systems (MEMS) manufacturing technology. The micromanufacturing technology is suitable for cost-effective mass production. In other embodiments of the devices of this invention, there could be micromachines integral to and working with TFTI devices. For example, microactuators could be designed to deliver permeants by individual pore microinjectors. The microinjectors could be made integrally with the resistive element so that the microinjector body thermally ablated tissue, extended into the skin layer and delivered a short-duration, high pressure fluid injection on a microscopic level.

Another example of microsystem technology could be applied to TFTI designs is in the area of tattoo removal. An array of micromachines could be designed to progressively lift up microscopic flaps of skin and remove dye-bearing tissues. In fact a closed loop

WO 00/74767

PCT/US00/15979

control scheme could be used where integrated microsensors detect the location of dye bearing tissues, a microprocessor then determines the best course of action.

The use of sensors and actuators in the same TFTI device allows the creation of extremely sophisticated and intelligent microsystems. A single TFTI device could be built that drew interstitial fluid from pore sites and assayed for a particular analyte (such as glucose) and also delivered a substance through other pores (such as insulin) based on the results of the analyte measurement.

Example 6: Integrated Tissue Poration and Drug Delivery Device

10

The microporation device of this invention could be used as an integrated device for the creation of small holes or perforations or micropores in tissue, the delivery of drugs or other permeants through the micropores, the extraction of biological fluids through the micropores, and the assaying of analytes in an extracted biological fluid or permeants to be delivered.

15

The integrated device is a multi-component device comprising a tissue-interface layer comprising at least one microporator and at least one reservoir, one or more distinct reservoirs, a power supply, batteries, electronics, display and case. Figure 17 shows one embodiment of a single or a multi-component device of this invention showing a thin cap (39) that form the outer body of the device, a controller board (40) that contains driving electronics and a battery, a thin film top plate (41) and reservoir wall (42) that forms the top and sides of the chambers that contain the permeant for delivery. Finally a TFTI device (43) forms the bottom of the permeant chamber. In this design the top plate (41), reservoir wall (42) and TFTI device (43) are bonded together to form the disposable portion of the device containing the permeants for delivery. The disposable (41-43) and the controller board (40) are designed to fit completely into the thin cap (39) with the TFTI exposed on the bottom surface of the device.

20

25

One embodiment of the device is a single, disposable unit. An alternate embodiment has a subset of the components incorporated into a disposable portion while the remainder of the components is reusable. The device may be manufactured in more than one version, for example a personal version or a clinical version, with slightly different formats but similar functions. Some versions would be effective with fewer

30

WO 00/74767

PCT/US00/15979

components and a reduced functionality. All versions would be discrete and small (on the order of one half (0.5) to ten (10) cubic inches).

The tissue interface layer comprises some or all of the following: elements for effecting the poration of the tissue, adhesive for attaching the device to the tissue, reservoirs containing permeants for delivery, reservoirs for holding extracted biological fluids, and reagents for assaying an analyte. The tissue interface layer could also include hydrophilic and hydrophobic surface treatments to act as fluid flow modifiers for controlling the motion of liquid permeants or biological fluids collected. The tissue interface layer may also incorporate antimicrobial agents to prevent sepsis or ant clotting or anticoagulents to control the aggregation of permeants or biological fluids extracted. The tissue interface layer may also be treated with permeation enhancers or buffers used for pH stabilization. The tissue interface layer may contain stimuli-responsive polymer gel sections, saturated with beneficial permeants, which could be triggered to release the beneficial permeants through a thermal, chemical or electrical stimulus. The tissue interface layer may release beneficial permeants on demand when heated, for example by the poration elements or other similar elements on the tissue interface layer. The tissue interface layer may contain piezoelectric elements for delivery of acoustic energy into the tissue or permeants being delivered or biological fluids being extracted. The tissue interface layer is intended to become part of a disposable as shown in Figures 18 and 20 or may be permanently mounted in the integrated device as in Figure 19. Figure 18 shows one embodiment of the integrated device showing the poration elements 44, conductive traces to the elements 45, the adhesive layer 46 with holes beneath the poration elements 44 and a single permeant reservoir 47.

Figure 19 shows one embodiment of the integrated device where the entire device is disposable. In this embodiment, intended for single use, the poration elements, adhesive layer and permeant reservoir (all represented as 48) are permanently installed in the device. This embodiment has two control buttons 49 on the upper surface of the case. Pressing one button would initiate the poration process and basal delivery of the permeant. Pressing the other button would deliver an additional preset amount of permeant.

Figure 20 shows an embodiment of the integrated device having a reusable component 50 and a disposable component 51. The reusable component 50 contains a permeant reservoir 53 and a skin interface 52. Batteries and circuits are housed in the

WO 00/74767

PCT/US00/15979

reusable component 50. After a single use, the disposable component 51 would be replaced, thereby replenishing the permeant, the poration elements, and the adhesive which are all parts of the skin interface 52.

5 In addition to the poration elements, other conductive traces or wires may be incorporated into the tissue interface layer to act as all or some of the electrodes for electroporation iontophoretically enhanced delivery of a permeant into the tissue or for the enhancement of the extraction of biological fluids from the tissue for the purpose of monitoring one or more analytes. These electrodes may also be used to provide all or part
10 of the current path via which one may deliver pulses of electrical energy into the tissue for the purpose of electroporating selected tissues within the current path. These electrodes may also be used for sensing through a drop in impedance that poration has occurred. Electrically conductive poration elements themselves could be used as one of the electrodes for either iontophoresis, or electroporation, or impedance sensing.

15 The tissue interface layer may comprise one or more reservoirs. In the case of multiple reservoirs, these reservoirs could be used to keep different and perhaps incompatible permeants separate. Delivery of permeants from the reservoirs could be simultaneously or sequentially. A reservoir wall is typically "porated" to breach the reservoir membrane and allow the delivery of the permeant into the tissue. This poration of
20 the reservoir is accomplished with the same type of poration elements as are used to porate the tissue. Prior to the breach of this reservoir, the reservoir could maintain a stable, sealed, and sterile environment for the permeant, allowing the entire disposable portion of the integrated device to be manufactured and packaged efficiently and economically. The breaching of the reservoir may occur before, coincidentally with or after the poration of the
25 tissue as required. Additionally, the flux rate of a permeant from a particular reservoir into the tissue is proportional to the area of the micropore coupling the reservoir to the biological membrane, if all other factors such as micropore density or iontophoretic current are the same. A reservoir could initially be empty or contain an absorbent material, in order to serve as a storage location for extracted biological fluids. Reagents for the assay
30 of an analyte in the biological fluid would typically be located at the entrance to the extracted biological fluid storage reservoir.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

The electronics for controlling the device are responsible for initiating the poration process, controlling the timing and amounts of permeants delivered, enforcing limits on the delivery mechanisms, processing the data for analyte assay and environment sensing, control of piezoelectric elements, and control of the user interface display if any.

5 Environment sensing could include temperature, humidity, and pressure. These values, particularly the temperature, could affect the results of assays performed by the device.

Battery requirements for electroporation, and iontophoresis are minimal due to the large drop in resistance that typically occurs when the tissue is porated. Batteries of the flat, coin cell variety are sufficient. Nevertheless, in a clinical environment where the reusable component of the integrated device is used frequently, an external power source could be used.

Some embodiments require or are facilitated by providing information to the user. In these embodiments, a display is provided on the top of the case.

15

Example 6A: Passive Vaccine Delivery Device

This embodiment of the device would be used in a clinical setting, where a patient receives a disposable patch that delivers the vaccine by diffusion through the micropores over a number of hours or days. The disposable for this embodiment would be simple, small, thin and inexpensive. The disposable would consist of a thin sealed reservoir with thermal poration elements and adhesive on the bottom and electrical contact pads on the top. The contact pads are attached to traces that lead to the thermal poration elements. The reservoir contains the vaccine to be delivered. The disposable is inserted into the reusable component of the device in a clinical setting. The entire device is placed against the surface of the skin so that the adhesive fixes the disposable to the surface of the skin. The thermal poration elements are activated, porating the surface of the skin and simultaneously breaching the lower surface of the reservoir allowing the vaccine to flow down and into the micropores. The reusable component of the device is then removed from the disposable portion, leaving the disposable portion attached to the surface of the skin and precisely registered to the micropores, allowing the vaccine to passively diffuse into the skin until the disposable is removed and discarded. This method for delivering a vaccine antigen has

30

WO 00/74767

PCT/US00/15979

particular advantages in that the portion of the autoimmune system optimally targeted by an antigen to induce the best antibody response is the langerhans cells or dendritic cells.

These langerhans cells or dendritic cells exist within the epidermis, exactly those tissues to which this method of delivery places the permeant being delivered.

5

Example 6B: On-demand pain medication delivery

This embodiment of the device is entirely disposable. The device comprises a reservoir for hydromorphone or other suitable opiate, circuitry required to support the thermal poration process, circuitry required to support the iontophoretic delivery of the hydromorphone, adhesive for attaching the device to the surface of the skin, thermal poration elements, a button to initiate delivery and a button for breakthrough pain dosing. The device has at least one counter electrode pad that contacts the skin while the device is used. The poration elements are used as the delivery electrodes after the poration step. The device is placed against the surface of the skin so that the adhesive fixes the device to the surface of the skin. The initiation button is pressed, activating the thermal poration elements, porating the surface of the skin and simultaneously breaching the lower surface of the reservoir allowing the hydromorphone to flow down and into the micropores. Iontophoretic delivery of the hydromorphone at a basal delivery rate commences. For breakthrough pain, the patient presses the other button on the surface of the device that temporarily increases the iontophoretic current to deliver a burst of hydromorphone. After many hours or days, the entire device is removed and discarded.

25

Example 6C: Use of multiple reservoirs

This embodiment of the integrated device comprises a reservoir for a drug, another reservoir for a capillary permeability enhancer such as NH_3 , and another reservoir for a pH-neutralizing compound. The device includes thermal poration elements, circuitry required to support the thermal poration of the tissue, circuitry required to support the thermal poration or breaching of the reservoir walls, circuitry required to support the iontophoretic delivery of the permeants, and adhesive for attaching the device to the surface of the skin. The device has at least one counter-electrode pad which contacts the skin while the device

WO 00/74767

PCT/US00/15979

is being used. The poration elements are used as the delivery electrodes after the poration step. The device is placed against the surface of the skin so that the adhesive fixes the device to the surface of the skin. The thermal poration elements are activated, porating the surface of the skin and simultaneously breaching the lower surface of the reservoir
5 containing the NH_3 . Additional poration elements are used to heat the NH_3 reservoir, creating gaseous NH_3 and water. After a short wait, the drug reservoir is breached and the drug is iontophoretically delivered. An iontophoretic current slowly alters the pH of the tissue, possibly interfering with further iontophoretic delivery as well as irritating the tissue, so after a period of minutes the pH neutralizing reservoir is breached and some pH
10 neutralizer is delivered into the tissue to bring the pore interface zone back to near physiological pH of 7.2. Alternate delivery of drug and pH neutralizer continues as necessary to delivery the desired amount of drug.

Example 7: Pressure Modulation and Flux Enhancer

15 The microporation device of this invention could be used as an integrated device in conjunction with a pressure modulation and flux enhancer. However, the pressure modulation and flux enhancer could be used as a stand-alone device or in conjunction with any other device, preferably medical devices.

The pressure modulation and flux enhancer of this invention utilizes pressure
20 modulation to increase transmembrane flux through one or more micropores in the membrane. Forced compressions followed by forced expansions of the tissue matrix underlying the membrane are applied in a coordinated fashion with pressure or suction from within the reservoir attached to the outer surface.

Various embodiments of the pressure modulation and flux enhancement device of
25 this invention may be used to perform flux enhancement. Preferably, the devices would have at least one flux enhancement cell, and certain preferred embodiments would comprise multiple cells joined into a single array. In a multi-cell array, the flux cells may be arranged to work synchronously (e.g., by "parallel" cell function, delivering the permeant(s) from a plurality of cells at the same time), for example by synchronous control
30 of individual actuators or by use of actuators which act on multiple cells. Such devices may be used to administer a single permeant, particularly when a large dose of the permeant is required, or to administer different permeants, where combination therapy is

WO 00/74767

PCT/US00/15979

desired. Alternately, multi-cell devices may be arranged such that the various cells act asynchronously or even perform different functions. For example, a multi-cell device may comprise cells with different drugs which are administered on different schedules, or may comprise cells with different functions, such as a device comprising cells for delivery of a permeant as well as cells for sampling of fluid from the tissue matrix.

The structure of an embodiment of a single cell of a flux enhancement device of this invention is represented in FIG. 21. Generally, a single flux enhancement cell would have an outer wall or an outer annulus (61) defining a cell cavity (62), with the cavity open at least one end. This open end interfaces with the biological membrane (74) having a micropore (73) during use of the device. The outer wall is typically in the shape of a hollow cylinder having at least one open end, although polygonal cross-sections are also contemplated. The outer wall is substantially upstanding, and has an edge bounding the cavity (63, the "membrane interface edge"). A reservoir (64) defining an inner cavity or a central portion (65) is movably contained in the cavity. In devices intended for administration of a permeant, the reservoir contains the permeant (66). The reservoir has an outlet (67), which is oriented towards the open (membrane interface) end of the cavity. In certain embodiments, a compliant membrane (68) spans the gap between the reservoir and the outer wall at the membrane interface end of the cavity. An additional compliant membrane (69) may also be included to form a pressure chamber defined by the reservoir wall, the outer wall, and the compliant membranes. The compliant membrane may additionally be coated with an adhesive (70), to promote a seal with the biological membrane. In other embodiments, the membrane interface edge of the outer wall, and the end of the reservoir with the outlet are coated with an adhesive. The reservoir and the outer wall may additionally comprise controllable pressure ports (71, 72), through which the pressure in the cell cavity and inner cavity, respectively, may be modulated. Underneath the biological membrane (74) is cell matrix (75) and biological fluid (76) in the space between the cell matrix (75).

The principle of the method of operating a flux enhancement device of this invention could be explained by an analogy wherein the skin tissue is replaced by a porous sponge upon which one side has had a non-porous, flexible membrane bonded to it. This membrane will represent the barrier layer of the skin tissue, which in the human subject is comprised of the stratum corneum. If a small hole is formed in the membrane, and then a

WO 00/74767

PCT/US00/15979

liquid reservoir is placed over this, surely some of this liquid will infuse into the sponge beneath. However, once the sponge becomes fully saturated with fluid, a condition analogous to the ~90% water content dermis in human skin, this initial flux will stop and any further molecular flux from the outside into the sponge will be driven by diffusion alone due to concentration differences of selected compounds between the fluid in the reservoir and that in the sponge. As previously mentioned the case of animal (or human) skin, it is fully saturated with fluid to start with, so creating the micropore and placing the fluid reservoir over it limits the flux through the opening to that due to a concentration gradient driven passive diffusion process.

In one embodiment of this invention, the flux enhancement device is operated as shown sequentially in Figure 22. Figure 22a shows the initial 'neutral' stage of the systems pressure modulation cycle. Figure 22a shows a single cell of a flux enhancement device, which could be a single-cell or a multiple-cell flux enhancement device. The single cell is adhered to the skin surface of the biological membrane by an adhesive.

Figure 22b shows the blanching, or second, stage of the pressure modulation cycle. While gradually increasing the pressure in the reservoir, the entire area of the biological membrane surrounding the micropore(s) is depressed into the underlying skin tissue by pushing the central portion. As the force pushing the central portion increases, it forces the device to assume a conical shape, pressing into the targeted tissue, as shown in Figure 22b. This produces two effects. First, by pushing the device on the biological membrane, the seal between the fluid reservoir and the skin surface becomes stronger, allowing a higher pressure to be maintained within this reservoir minimizing the possibility of a fluid leak. Second, the cell matrix under the skin tissue is compressed, forcing much of the fluid trapped within it between the cells out into the neighboring areas. In the case of human skin, this second effect is easily observed as the 'blanching' of the tissue when pressure is applied and then quickly removed. This could be easily demonstrated by pressing a fingertip firmly into the fleshy underside of ones forearm and then quickly removing it. The site most recently under compression is clearly whiter than the surrounding skin on a human subject.

Figure 22c shows the tissue expansion, or third stage of the pressure modulation cycle. The central portion of the device is now pulled away from the skin tissue surface while the compliant annular portion is kept attached to the surface of the skin by a suitable

WO 00/74767

PCT/US00/15979

adhesive, a mild pneumatic suction or vacuum, or some combination of these methods. Simultaneously, the pressure in the reservoir is dropped to ambient levels to ensure no leaks are formed from the central reservoir holding the drug payload. At this time the decompressed state of the recently blanched skin cell tissue matrix directly beneath the micropore would induce fluid from the drug reservoir to flow through the pore into these skin tissues beneath the porated surface.

Figure 22d shows return to neutral, or fourth stage of the pressure modulation cycle. The central portion of the device surrounding the micropore(s) is now returned back to the neutral position, while simultaneously increasing the pressure in the reservoir slightly, as allowed while ensuring that no leaks occur. At this point, the permeant which had flowed into the cell matrix immediately beneath the micropore(s) in the previous steps, would now be induced to flow further away from the entry point into the larger volume of surrounding tissue and ultimately into contact with the capillaries whereupon it could then be absorbed into the blood stream if desired. Repeating this cycle would allow more and more fluid to be pumped into the tissue.

Suitable adhesives for attachment to the skin surface could include any one of the large number of existing, medical grade adhesives used in bandages, dressings, and transdermal patches current being produced. Many manufacturers, such as 3M, Avery, Specialty Adhesives, and the like, build adhesives specifically designed for this sort of application. Preferably, the adhesive chosen will have enough tackiness to attach the device to the tissue surface for the extent of its useful application, which could range from a few minutes to several days, and yet allow a painless removal when the system is spent. By combining a controlled application of suction to assist in this attachment process, a much less aggressive, and more people friendly adhesive could be used. When suction is used for assisting the attachment process, the adhesives stickiness properties becomes less important, however its ability to form a pneumatic seal, to contain the suction becomes more important. Clinical studies have demonstrated that when suction is used in conjunction with an adhesive, even very low performance adhesives, such as those used in the 3M product 'Post-Its', could be used effectively, supporting a completely painless, non-traumatic removal of the system whenever desired.

The compliant portions of the device, designed to interface and attach to the tissue surface may be formed from compounds such as, but not limited to, silicone rubber, latex,

WO 00/74767

PCT/US00/15979

vinyl, polyurethane, plastic, polyethylene or the like. The less flexible, or rigid portions of the device may be from any suitable, formable, material, such as metal, plastic, ceramic or the like. Preferably, materials that could be molded have some manufacturing advantages and, therefore, end product cost advantages as well. In some case, with a material such as

5 silicone rubber, latex, vinyl, polyurethane, plastic, polyethylene or the like, both the flexible and more rigid portions of the system could be fabricated from the same material, simply by designing the dimensions of the various portions of the structure to allow the necessary flexing where needed and the required stiffness where needed as well. In this same general manner, a layered process could be utilized wherein similar, but slightly

10 different compounds are introduced into the mold sequentially to give more flexibility in some areas and more stiffness in others, yet provide a good, seamless connection at the interface of the different 'mixes'. This type of selective variation in tensile properties could also be affected during the manufacturing process by selectively applying curing energy to different portions of the whole structure at different rates and amounts. For

15 example, by irradiating with gamma rays, or ultraviolet light, one could form a greater number of cross-links in a polymer compound, dramatically changing its material properties across the same piece of material which was initially formed as a single piece. One commercially available example of a simple structure which exhibits both very compliant, and sticky qualities on one side, and much stiffer, non-sticky properties on the

20 other side of a single piece of silicone are the 'Corn Pads' manufactured and sold by 'Dr. Scholl's' as a foot care product.

To coordinate the actions of the systems, a pre-programmed controller would generate the proper sequence of control signals to cycle the system through these different steps as many times as desired. The controller may contain a microprocessor which would

25 generate the appropriate sequence of control signals to enable the different functions of the system in the desired sequence. A small pump(s), such as a small diaphragm or peristaltic pump could be engaged when needed to develop a suction or pressure. Alternatively, a small pressure reservoir such as a metal or plastic cylinder or bladder of compressed gas, or a pressure produced via the electrolysis of a liquid in a closed chamber, producing gas,

30 could be used to supply pressure. Optionally, control over all aspects of the movement of the system could easily be achieved with a simple valving mechanism(s) to provide the microprocessor coordinated control of reservoir pressure/suction and the action of a

WO 00/74767

PCT/US00/15979

controllable actuator to provide the requisite movement of the central reservoir relative to the outer portions of the structure during the compression/decompression cycles. With suitable additional valves and seals, one could utilize the suction and pressure sources to provide the depression/withdrawal, action of the central portion from the skin surface. In this manner, a single peristaltic pump mechanism, with one or more circuits, could be engaged in either the forward or reverse direction, generating either pressure or suction as required, with the proper design of the swept area of the different pump circuits, and optionally, appropriately sized pressure bleed ports and one way valves, the required, coordinated, sequence of suction, pressure and mechanical translation could all be performed by a system with a single peristaltic pump based moving part. As peristaltic pumps are by nature, a positive displacement mechanism, they are very efficient. Alternatively, these motive forces could easily be provided by a small motor(s) or actuator(s) under microprocessor control with appropriate linkage to coordinate movements to the device cycle.

If a suitably strong adhesive is used to attach the system to the tissue surface, the entire sequence of tissue compression-expansion could be achieved using only the mechanical deformation of the device and the attached tissue, with atmospheric pressure providing the only pressure in the delivery-reservoir/extraction-chamber. In this case, the compression cycle would be used to generate a sufficiently high internal pressure in the tissue matrix to exceed the ambient atmospheric pressure and thereby induce the outflow of an analyte, such as interstitial fluid, through the pore(s) into the extraction chamber.

To utilize this idea to extract analytes from an organism, one only need to apply the same basic series of steps but while maintaining the reservoir at a reduced pressure level to induce the outflux of interstitial fluid through the pore(s) into a sample chamber. Therefore, when the skin is distended into the decompression state, the cell matrix will fill with interstitial fluid, and then when the inward compression portion of the cycle occurs, this matrix trapped fluid will be forced out of the tissue at the paths of least resistance, one of which will be the micropore(s) leading into the sample chamber. An improvement on the extraction application could be made if the downward pressure could be applied by starting at the outer reaches of the zone involved and then bring the pressure inward towards the pores. This directed increase in pressure would tend to force more fluid towards the micropore(s), rather than letting it escape into the surrounding tissue matrix.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

Similarly, a reversal of this radially applied pressure pattern could be used to enhance the delivery mode described previously.

To optimize the process for harvesting or delivery, it is beneficial to change the relative timing and duration of the different phases of the process. For example, for a given subject, it will take a specific amount of time for a given peak distention of the skin tissue matrix in the decompression cycle to be fully filled up with interstitial fluid. This time is dependent upon the subject's level of hydration, their individual skin tissue make-up, the viscosity of their interstitial fluid and other less obvious factors such as the local hydraulic permeability of the tissue matrix, the subject's blood pressure and the like.

Similarly, optimizing for delivery will involve reversing the radially directed variation of pressure from the harvesting sequence described previously, such that after the delivery reservoir has been allowed to give up some portion of its fluid payload into the micropore(s) and the tissue beneath, if the downward pressure could be applied sequentially from the center of the device, it will tend to flush the fluid out into the surrounding tissue matrix and away from the micropore(s) in a peristaltic fashion. The device could also use a plunger mechanism designed to come down and cover and thereby seal off the micropore(s), making this directional forcing even more pronounced. All of these features could readily be included in a low cost disposable system.

The manufacture of the entire assembled system of the flux enhancement device of this invention is through a single molded component of plastic or silicone or the like.

Similarly, the size or scale of the system could be varied widely, ranging from systems which may contain all of the active elements shown in Figure 21 within a small assembly only a few hundred microns across, to scaled up versions wherein these same functional components may take up an area up to 10 cm across. For the smaller versions, it may well be useful to incorporate a plurality of flux enhancement cells within a single integrated system, with each micro-pressure modulation system being deployed over a selected number of pores through the skin. Figures 23a and 23b show a cross-sectional schematic of a multi-chamber, micro-cell array that also incorporates a thermal poration element(s) at the skin contact point for each micro-cell. The multi-chamber, micro-cell array could operate by the method and principle illustrated in Figures 22(a-d).

Figure 24 shows a close-up of a single micro-cell from that of the multi-chamber, micro-cell array of Figure 23. The pressure modulation activation links (a) are shown

WO 00/74767

PCT/US00/15979

connecting the central portion near the artificial opening and a separate pair of links connecting the outer annulus of the cell. By pressing the center links down in relation to the outer links, the blanching or compression phase of the cycle is achieved. Conversely, by pulling back on these central links while pressing the outer links down into the subject's skin, the decompression phase is formed. The permeant reservoir (b) is formed within the compliant, molded body of the patch and the pressure within this chamber is set by the relative deformation of the surrounding material as the skin deformation cycle is going through. Alternatively, a portal into each of these chambers could be molded into the patch body to facilitate an active and independent control of the pressure in the reservoir. This portal could also be used in the manufacturing process for filling the reservoir with the selected permeant(s). An adhesive disposed on the skin side of the thin film backing (c) and the conductive traces (d) could provide the necessary attachment to the skin's surface. By using mold based manufacturing techniques, a patch-like system could be built which could be made to be only a few mm thick but covering an area of skin ranging from 1 to 20 square cm. This would allow the total system flux capacities to be scaled for each selected therapeutic compound. Also, a system which contains a plurality of micro reservoirs, each of which could be isolated from one another, is a needle-less delivery system able to deliver a plurality of different drugs, at different, yet controllable/programmable flux rates. The flux rates could be controlled or selected by several means including: Setting the number of micro-pressure modulation cells for each drug, varying the both the rate and depth of actuation of various cells containing different drugs, varying the number of pores accessible by each cell, and so on.

The design of the system, and the various structures present as described also lend themselves to allow additional flux enhancement techniques to be utilized and combined with the basic pressure modulation/mechanical manipulation system such as electrotransport, electroporation, sonophoresis, chemical enhancers or the like. For example, if the body of the molded patch is formed with selected portions of it containing an electrically conductive polymer, this material, which will be in direct contact with the drug/permeant in the reservoir, could be used as the delivery electrode, while a separate, adjacent, conductive but electrically isolated portion of the patch could serve as the counter-electrode in an electro-transport enhanced delivery mode. By incorporating appropriate doping into this molded material to provide the functionality of an ion-

WO 00/74767

PCT/US00/15979

exchange resin with biocompatible ions, it would also allow the electro-transport process to proceed without the concern of delivering unwanted molecules into the skin. These same conductive components could be used to electroporate the tissue accessible via the current conduit formed by the artificial opening in the skin's surface. The basic idea of combining electroporation with the thermal micropores is described in detail in U.S. Pat. No. 6,022,316, which is incorporated herein in its entirety. Similarly, with the conductive traces present on the skin-interface layer of the patch, they also could be used as electrodes for electro-transport, electro-poration, or impedance sensing between pores, a technique which has been shown to be useful to facilitate a closed loop, dynamic method for ascertaining whether each pore has been formed to the desired depth into the tissue matrix of the skin. Finally, by including an acoustic source, such as a sheet or layer of piezo-active or magneto-restrictive material, coupled to the top of the patch, the acoustic waves could be directed towards and through the reservoir, inducing higher drug/permeant flux rates through the pore into the skin. With acoustic energy, which could be used at all frequencies from sub-sonic to ultra-sonic, the patch material selection, and internal shape of the reservoir and other features of the patch could be used to very effectively focus and/or direct the acoustic energy as desired. For example, the curved conical shape of the reservoir (b) shown in Figure 24, would have the effect of focusing a transverse acoustic wave propagating from the top of the figure towards the skin's surface. With the correct curvature, the acoustic energy entering the reservoir could be focused into a small spot directly coincident with the pore formed at the bottom. Similarly, the mechanical linkage structures (a) shown in Figure 24 could be used to form acoustic impedance mismatches and thereby direct by reflection at this boundary the acoustic waves towards the pores. This type of acoustic energy focusing could induce dramatic 'acoustic streaming' effects with local fluid velocities as high as 50 cm/sec, and all directed through the pore and into the skin, with very low average sonic power levels.

The use of mode of sonic energy to induce acoustic streaming, as a method of transdermal flux enhancement is significantly different from the traditional mechanism attributed to sonic energy for this purpose. Whereas sonic and ultrasonic energy has been experimented with and used clinically for decades to increase the transdermal delivery of selected small to moderate molecular weight compounds, the general consensus amongst the scientific community regarding the actual mechanism of flux enhancement is that it is

WO 00/74767

PCT/US00/15979

either inducing cavitation which causes microscopic vesicle openings in the various membrane and lipid bi-layers in the intact stratum corneum or that the sonic energy is inducing a local hypothermia condition, which is well known to increase the permeability of the stratum corneum and other skin tissues, particularly if the temperature exceeds the phase change point of the solid phase lipid layers in the stratum corneum of roughly 37°C. With the micropores present, an open channel with little or no hydraulic resistance is now presented to allow the rapid influx of a drug formulation. The acoustic streaming effect allows high, local velocities and fluid pressures to be directed down these channels into the epidermis. It is noteworthy that this type of directed fluid velocity and pressure into the micropores is much more advantageous than merely increasing the hydrostatic pressure within the delivery reservoir for the following reason. If one merely increases the pressure within the delivery reservoir, then, to hold this pressure and not induce a leak at the adhesive based junction between the patch and the skin surface, the adhesive used must be very aggressive. In clinical tests wherein patches have been attached to the subjects with cyanacrylic 'super-glue' adhesive, the continuous application of even a very low positive pressure of less than 1 psi, induces a leak to form within a few minutes. Anyone who has ever inadvertently glued their fingers together with this sort of 'super-glue' may find this surprising, as the inventors did when these experiments were done. However, upon examining closer where the leaks actually formed, the true situation is revealed. The following examples explain.

Example 7A: Constant Pressure Delivery

A moderately sized patch of 1 square inch total reservoir-to-skin area is applied, attached via adhesive to clean, dry, healthy human skin, on a non-calloused area such as the volar forearm or abdomen. The test patch has been formed from a clear plastic that allows continuous visual observation of the reservoir and the sealing surface occupying the ¼" wide outer perimeter of the patch. The reservoir is filled with an aqueous permeant, which for this experiment has been dyed a deep blue to assist in detection of any leaks from the chamber. The adhesive used is a cyanacrylic anaerobic 'super-glue' formulation, which has been applied and held under moderate but firm pressure for 5 minutes. The clear view afforded of the adhesive interface to the skin allows a good visual check for the quality and

WO 00/74767

PCT/US00/15979

uniformity of the attachment. After ascertaining that the glue connection between the patch and the skin looks good, the dyed permeant solution is loaded into the delivery reservoir via an injection port, with a bleed port held open to allow the filling of the reservoir without generating any pressure. After ascertaining that there are no leaks present, with the bleed

5 port closed, the injection port is now used to gradually apply a constant positive pressure to the delivery reservoir of 1 psi. This level of pressure is very low, less than what is typically present in a child's party balloon when inflated. Upon initial application of the pressure head, the skin beneath the reservoir stretches slightly and is bowed downward into the subjects body. One might expect an equilibrium condition to quickly establish itself

10 whereon the distension of the skin reaches its maximum limit under this amount of force, and will stretch no further, but what was observed in multiple replications of this study is that the human skin is amazingly elastic under these conditions, and over the next few minutes, with pressure kept constant at 1 psi, the distension of the skin under the reservoir continues. The result of this is that the skin interface, at the inner surface of the glue

15 attachment, is now being pulled almost perpendicularly away from the patch body. At this point, with the mild, but constant force pulling on the skin in this fashion, what begins to happen is that the stratum corneum itself begins to peel apart. The outermost layers of the stratum corneum are held together by a reinforcing network of the 'super-glue' which does penetrate slightly into this tissue, however where this penetration stops, the binding forces

20 holding the stratum corneum together are solely due to the natural, lipid based adhesion of the body acting as a 'mortar' between the 'bricks' of the keratinocytes, and it is this attachment which starts to breakdown and let go. By allowing the skin to stretch downward, away from the plane of the glue interface, the resistance to breaking the attachment is focused on a very few cells within the stratum corneum layer, rather than

25 being spread out over a larger area. Once the stratum corneum begins to split in this fashion, as the pressure is being held constant, this split just continues until a leakage path is established to the outside of the patch. What this means is that regardless of how good an adhesive is used to attach this sort of patch to a human subject, if constant pressure is applied within the patch, it is almost impossible to stop the tissue splitting phenomena just

30 described.

Example 7B: Constant Pressure Delivery

WO 00/74767

PCT/US00/15979

The same basic procedure of Example 7A is repeated, however, certain dimensions are now changed as follows. For the micropore enable delivery, a practical density of micropores is to form a pore on 1-millimeter centers. For a 1 inch square total patch area, this would equate to 625 pores in a matrix of 25 x 25. Whereas, our experiments have indicated that essentially no medium to large molecular weight drug flux will occur through the unbroken skin between the pores, it seems wasteful to build a reservoir that covers the entire area. Instead, it makes better sense to construct the patch in a manner wherein each individual pore, has a tiny micro-reservoir located directly over it. Preferably, if the bottom surface of the patch is formed such that the adhesive attachment to the skin runs right up to the edge of the pore which has been formed in through the stratum corneum layer, this provides the maximal total area of adhesive attachment to the skin and at the same time minimizes the total area of the skin which will be exposed to the constant pressure about to be applied. If each pore formed is 100 microns (.0039 inch) in diameter, then the total skin area exposed to the pressure head is $625 \times 3.142 \times (.002)^2 = 0.0076$ square inches. Comparing this number to the area presented by the previous example, of 1.0 square inches, the area is reduced by a factor of 130:1. For each micropore/microreservoir, if the pressure head is brought back up to the same 1 psi, the peak force on the skin at each pore site would be only 0.000012 pounds, whereas in the first example the skin was being subjected to a total force of 1 pound, more than 80,000 time greater peak force. Under these conditions, it was found that it is possible to use a mild positive, steady pressure head to induce fluid flux through the micropores, for a limited amount of time up to about 20 minutes. However, even as in Example 7A, once any tearing away of the adhesive interface begins to occur, an avalanche effect comes into play wherein the peak pressure being presented to the skin starts to increase geometrically as the area exposed increases, and a leak failure is certain to occur. So, by merely redesigning the geometry of the patch interface to the skin, with specific attention to maximizing the attachment area and reducing the amount of un-porated skin exposed to the reservoir and the pressure head within the reservoir, a system could be constructed which does allow the use of a steady pressure gradient to induce a controlled delivery profile via the micro-pores for a period of time sufficient for many applications.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

Example 7C: Modulated Pressure Delivery

Based on the results of the experiments described in Examples 7A and 7B above, a method for increasing the total duration possible of the pressure application was suggested.

5 Basically, after examining the visco-elastic properties of the skin tissues, it was determined that if the patch design presented in Example 7B were used, but rather than holding a steady, constant pressure head over time, that a cyclical pressure modulation should be applied. By allowing the pressure to drop to null periodically, two apparent advantages are realized. First, the continual stretching of the skin tissues is much more stressful on them

10 than a pulsatile stretching process. By only giving relatively short pulses of pressure, the skin tissues themselves and more particularly the glue interface, are not stressed to the tearing point. Second, as the pressure induces a fluid flow via the micropore into the viable tissue matrix below, by dropping the pressure periodically, it allows the fluid perfused into these tissues to spread out into a larger area meaning that at the next pressure delivery cycle

15 a more 'porous' tissue matrix will be presented. For the human skin, there are some natural resonant frequencies for which the time course of this sort of pressure modulation could be optimized. While there are clearly inter-subject variances in these resonance modes, our experimental work has indicated that varying the pressure cycle over a period of from 0.1 to 10 seconds works well on most subjects tested. It has also been noted that as the

20 pressure cycle goes to shorter on periods, with an asymmetric duty cycle, that the peak pressures sustainable under these conditions start to rise dramatically, allowing peak pressures of more than 10 psi to be sustained, without tearing of the skin/adhesive interface if the on time is kept below 1 second and run at less than a 30% duty cycle.

25 Example 7D: Modulated Pressure Delivery

In addition to all of the embodiments described in Examples 7A, 7B and 7C, by incorporating an acoustic flux enhancement, and more particularly an acoustic streaming and focused sonic energy, an improved micropore based patch delivery system is realized.

30 This improved delivery system uses a plurality of small, micro-reservoir chambers over each pore formed, wherein fluid flow and pressure is directed towards the pores, but no constant, steady pressure is created in the reservoirs themselves. By pulsing the acoustic

WO 00/74767

PCT/US00/15979

energy focused on the pores with high peak power (0.1 to 100 watts/cm²), short duration (0.0001 to 0.1 seconds) bursts at relatively low repetition rates (0.1 to 50 Hz), short lived, transient pressure waves of several atmospheres, inducing both a radiation pressure fluid movement and acoustic streaming effect directing the permeant fluid through the pores and into the subjects body. Also, by applying the pressure to the fluid in this fashion, there is no net, constant pressure maintained in the reservoir, working to break down the adhesive attachment between the patch and the skin. In addition, whereas the peak power of the acoustic energy may be as high as 100 watts/ cm² at the focal point, the low duty cycles used, typically 1% or less, reduce this level to an average power at this point of only 1 watt/ cm², and keeping in mind that the actual area of the focal point is only around 100 microns across, or less than 0.0001 cm² for a total average sonic power level of only 100 microwatts actually being delivered, allowing for a very low cost, energy efficient system to be built.

All of these synergistic combinations of different active flux enhancement technologies have been described in detail in the cited granted and co-pending patents of these same inventors.

Example 8: Device which Combines Delivery and Monitoring

Figure 25 shows a schematic illustration of a device for applying the micropore method simultaneously to both deliver a permeant into the subject and extract a biological fluid sample from the subject which is then analyzed for the level of a selected permeant. The particular example shown in the figure is for a closed loop insulin delivery/glucose monitoring application. The disposable patch contains two discrete sections, one devoted to the delivery of the insulin which contains all of the desired features of the various micropore based delivery methods and apparatus described herein, and the second section using the micropores to allow extraction of an interstitial fluid sample from which a glucose level could be measured. The controller module could be programmed with an algorithm designed to modulate the insulin delivery rate in a manner responsive to the measured glucose levels with the desired clinical goal of stabilizing the subjects glucose levels within the normal range of 80 to 100 mg/dl. The delivery algorithm could easily incorporate basal infusion rates and even pre-meal bolus delivery cycles just as today's latest insulin pump systems do in addition to relying solely on the measurement of the

WO 00/74767

PCT/US00/15979

glucose levels. The disposable patch could be designed to last for several hours to several days, with the practical limit being driven by the useable life of the glucose sensor and the amount of insulin carried in the delivery reservoir. By allowing a direct measurement of the pharmacodynamic effect of the insulin delivery on the subject's glucose levels, a true, external, artificial pancreas has been realized. By using the micropores to establish both the delivery and extraction conduits, the system is also non-invasive as compared to the insulin pump which requires the installation of a physically invasive cannula into the subcutaneous layers of the skin and the lancet based blood draws to assess glucose levels. Whereas this example is focused on insulin infusion and glucose monitoring, the same basic concept could be applied to wide variety of therapeutic compounds that could benefit from a dynamically controlled delivery rate designed to achieve and maintain a specific pharmacokinetic/pharmacodynamic profile. Some good candidates for this sort of closed loop modulated delivery system are; many of the chemotherapies being used which have a narrow window between when the optimal therapeutic effects are achieved and when the negative side effects become to oppressive to the subject; some of the psychoactive drugs used to control seizures; as a monitor on a on-demand patient controlled analgesia using opiate based compounds for treatment of chronic pain where a safety level threshold could be set which would not allow the subject to inadvertently over-medicate.

Example 9: Direct laser machining of planar arrays of poration elements

Figures 26 and 27 show two different design examples of how a functional planar array of poration elements could be fabricated using the direct laser machining methods described herein. In figure 26, the poration elements (82) could be seen to have been fabricated with a kinked-loop shape. This shape will force the element, when heated by passing a current pulse through it, to bend upward, away from the supporting substrate, towards the biological membrane to be porated. The conducting traces (80 and 81) allow the current source to be delivered to the poration elements (82) in a parallel fashion, connecting simultaneously to the three elements shown in this figure.

Figure 27 shows a similar array of planar poration elements (93) however not of the actuated design. The conductive traces (90, 91 and 92) connect the poration elements in this array in a series parallel circuit. In this fashion all eight poration elements (93) could

WO 00/74767

PCT/US00/15979

be activated by passing the current pulse from conductive trace 90 to conductive trace 92. alternatively, either group of four elements connecting to the central conductive trace (91) could be activated as a group of four by selectively applying current between either traces (90) to (91) or between (91) and (92). Both examples shown in these photomicrographs of
5 these device designs were fabricated by starting with a 50-micron thick tungsten alloy film, which was then cut to the final dimensions shown through a direct laser machining process. The individual poration elements each have a nominal width of 50 microns. For the tungsten alloy used in these devices, a poration element having the roughly square cross-section of 50 microns by 50 microns could be thermally cycled to greater than 1000°C by
10 passing a square wave current pulse through it having an amplitude of 1 amp, and a duration of 0.001 0.003 to seconds.

All publications, patents and patent applications referred to herein are incorporated herein by reference in their entirety.

15

WO 00/74767

PCT/US00/15979

CLAIMS

What is claimed is:

1. A microporation device, comprising:
at least one reservoir and
5 a tissue interface comprising at least one microporator and a substrate,
wherein the microporator is located on or within the substrate.
2. The device of claim 1, wherein the substrate is selected from the group
consisting of a woven material, a film, a supporting layer and a sheet.
- 10 3. The device of claim 2, wherein the substrate comprises perforations.
4. The device of claim 1, wherein the microporator is selected from the group
consisting of a probe element capable of conductively delivering thermal energy via direct
15 contact to a biological membrane to cause the ablation of some portion of said membrane
deep enough to form a micropore, electro-mechanical actuator, a microlancet, an array of
micro-needles or lancets, a sonic energy ablator, a laser ablation system, and a high
pressure fluid jet puncturer; and
further wherein said probe element is selected from the group consisting of
20 an electrically heated resistive element capable of ablating a biological membrane, an
optically heated topical dye absorber layer and optically heated topical dye layer.
5. The device of claim 4, wherein the probe element is selected from the group
consisting of a preformed wire conductor, a deposited conductive material, a machined
25 conductive material, a laser cut conductive material, an adhesive foil, an electroplated
material, a screen-printed material and an etched conductive material.
6. The device of claim 4, wherein the probe element is destroyed while
ablating the biological membrane.
- 30 7. The device of claim 1, wherein the at least one microporator comprises
multiple microporators.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

8. The device of claim 7, wherein the multiple microporators are probe elements.
- 5 9. The device of claim 8, further comprising diodes for isolating the electrical circuits used for activating the probe elements.
- 10 10. The device of claim 8, wherein two or more of the probe elements are connected in a parallel circuit configuration or a series circuit configuration or a combination thereof.
11. The device of claim 1, further comprising a material near the microporator, wherein the material is capable of producing an exothermic or endothermic reaction.
- 15 12. The device of claim 1, further comprising a microactuator.
13. The device of claim 12, wherein the microactuator is selected from the group consisting of electro-static microactuators, thermal bimorph microactuators, piezoelectric microactuators, electromagnetic microactuators, magneto-restrictive microactuators and shape memory alloy microactuators.
- 20 14. The device of claim 1, further comprising an electronic circuitry and a power source.
- 25 15. The device of claim 4, wherein the probe element comprises a conductive wire and the substrate comprises a non-conductive fabric.
- 30 16. The device of claim 15, wherein the conductive wire is woven in the non-conductive fabric.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

17. The device of claim 3, further comprising a plug material on the perforations.
18. The device of claim 17, wherein the plug material comprises a volatile
5 material.
19. The device of claim 1, wherein the substrate is embossed.
20. The device of claim 1, further comprising an enhancer material for
10 enhancing transmembrane transport of a fluid across the biological membrane.
21. The device of claim 1, wherein said at least one reservoir comprises multiple chambers.
- 15 22. The device of claim 21, wherein the multiple chambers comprise at least first and second chambers, said first chamber comprises a first substance and said second chamber comprises a second substance.
23. The device of claim 22, wherein said first and second substances are first
20 and second biologically active agents.
24. The device of claim 21, wherein said device is capable of transdermal delivery of a substance in the first chamber or withdrawal of an analyte transdermally into the second chamber.
25
25. The device of claim 21, wherein said device is capable of simultaneous transdermal delivery of a substance in the first chamber and withdrawal of an analyte transdermally into the second chamber.
- 30 26. The device of claim 25, further comprising an analyzer for detecting or quantitating said analyte.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

27. The device of claim 26, further comprising a control module for controlling the delivery of the substance based on a quantitative value of the analyte detected by the analyzer.

5 28. The device of claim 26, wherein said substance is insulin and said analyte is glucose.

29. The device of claim 22, further comprising a divider or valve disposed between said first and second chambers that prevents mixture of said first and second
10 substances until said divider is removed or said valve is opened.

30. The device of claim 29, wherein said divider is a membrane.

31. The device of claim 30, wherein said first substance is a pharmaceutically
15 active agent, and said second substance is a pharmaceutically acceptable carrier.

32. The device of claim 21, wherein said multiple chambers comprise different substances.

20 33. The device of claim 32, wherein one or more of the substances are selected from the group consisting of bioactive peptides or proteins, therapeutic drugs, vaccines, pain medications, permeation enhancers and pH stabilizers.

34. The device of claim 32, wherein the different substances are delivered by
25 the device in modulated amounts.

35. The device of claim 34, wherein at least one of the different substances passively diffuses into the biological membrane.

30 36. The device of claim 34, wherein the substances are delivered simultaneously, sequentially, alternately, or any combination thereof.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

37. The device of claim 1, further comprising a flux enhancement device, wherein the flux enhancement device enhances a flux rate of a substance into the biological membrane.

5 38. The device of claim 37, wherein the flux enhancement device enhances a flux rate of a substance into the biological membrane by a technique selected from the group consisting of iontophoresis, electroporation, electro-osmosis, sonophoresis, and pressurization.

10 39. The device of claim 21, wherein at least one of the multiple chambers is disposed after a single use of the device.

40. The device of claim 1, wherein the device is for a single use after which the device is discarded.

15 41. The device of claim 1, further comprising a disposable component.

42. The device of claim 41, wherein the disposable component is treated with reagents which react with a biological fluid withdrawn from the biological membrane to
20 produce a signal or measurable change in properties which is predictably related to the quantity of an analyte within the biological fluid.

43. The device of claim 41, wherein the disposable component is treated with one or any combination thereof of surfactants, hydrophilic or hydrophobic compounds.

25 44. The device of claim 41, wherein the disposable component is treated with antimicrobial or anticoagulant or protease inhibitor compounds.

45. The device of claim 41, wherein the disposable component comprises
30 stimuli-responsive polymer gel sections comprising a material that is released by a thermal, chemical or electrical stimulus.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

46. The device of claim 41, wherein the disposable component comprises a material that releases a compound when heated.

47. The device of claim 1, further comprising a mixer located on or within the substrate, the mixer being capable of mixing a substance prior to transdermal delivery of a substance into the biological membrane.

48. The device of claim 31, wherein said first substance is a dry formulation pharmaceutically active agent, and said second substance is a diluent for reconstituting said dry formulation into a pharmaceutically acceptable liquid or gel formulation.

49. The device of claim 32, wherein the different substances are delivered by the device into the organism in adjacent locations in the biological membrane such that said different substances could combine and mix once they are within the tissue matrix of the organism.

50. The device of claim 2, wherein the woven material comprises conductive fibers and non-conductive fibers.

51. A method of manufacturing a microporation device, comprising:
obtaining a substrate and
forming a conductive network on the substrate,
wherein the conductive network provides electrical connections to a microporator.

52. The method of claim 51, wherein the microporator is selected from the group consisting of a probe element capable of conductively delivering thermal energy via direct contact to a biological membrane to cause the ablation of some portion of said membrane deep enough to form a micropore, electro-mechanical actuator, a microlancet, an array of micro-needles or lancets, a sonic energy ablator and a laser ablation system.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

53. The method of claim 51, wherein the substrate is selected from the group consisting of a woven material, a film, a supporting layer and a sheet.

54. The method of claim 53, wherein the substrate comprises perforations.

5

55. The method of claim 52, wherein the probe element is selected from the group consisting of a preformed wire conductor, a deposited conductive material, a machined conductive material, a laser cut conductive material, an adhesive foil, an electroplated material, a screen-printed material and an etched conductive material.

10

56. The method of claim 1, wherein said probe is selected from the group consisting of an electrically heated resistive element capable of ablating a biological membrane, an optically heated topical dye absorber layer and optically heated topical dye layer.

15

57. The method of claim 52, wherein the woven material comprises conductive fibers and non-conductive fibers.

58. The method of claim 51, further comprising bonding an adhesive layer over the conductive network.

20

59. The method of claim 53, further comprising forming a non-conductive plug on the perforations.

25

60. The method of claim 51, further comprising bonding the conductive network to a reservoir.

61. A method for forming openings in a biological membrane, comprising: placing a microporation device in close proximity of the biological

30 membrane and

triggering the microporation device to form at least one opening in the biological membrane,

WO 00/74767

PCT/US00/15979

the microporation device, comprising:
at least one reservoir and
a tissue interface comprising at least one microporator and a substrate,
wherein the microporator is located on or within the substrate.

5

62. The method of claim 61, wherein the triggering transfers heat to the
biological membrane.

63. The method of claim 61, wherein the at least one opening has a diameter of
1-1,000 microns.

10

64. The method of claim 61, further comprising applying an enhancer to the
opening.

65. The method of claim 61, further comprising applying a permeant to the
opening.

15

66. The method of claim 61, further comprising collecting a fluid from the
opening.

20

67. The method of claim 66, further comprising monitoring an analyte in the
fluid.

68. The method of claim 61, further comprising delivering a substance into the
biological membrane.

25

69. The method of claim 68, further comprising mixing a substance prior to
delivery of a substance into the biological membrane.

70. The method of claim 61, further comprising delivering a substance into the
biological membrane and collecting a fluid from the biological membrane.

30

WO 00/74767

PCT/US00/15979

71. The method of claim 61, wherein the microporator is selected from the group consisting of a probe element capable of conductively delivering thermal energy via direct contact to a biological membrane to cause the ablation of some portion of said membrane deep enough to form a micropore, electro-mechanical actuator, a microlancet, an array of micro-needles or lancets, a sonic energy ablator, a laser ablation system, and a high pressure fluid jet puncturer.

72. The method of claim 71, wherein said probe element is selected from the group consisting of an electrically heated resistive element capable of ablating a biological membrane, an optically heated topical dye absorber layer and optically heated topical dye layer.

73. A method for administering a compound through a biological membrane to an underlying tissue matrix, comprising:

- a) contacting a flux enhancement cell with a biological membrane,
 - i) said biological membrane having an inner surface in intimate contact with said tissue matrix and an outer surface, wherein said biological membrane has a resting state, a pressurized state in which the outer surface of the membrane is depressed to a substantially concave form relative to the resting state and the underlying tissue matrix is compressed, and a relieved state, wherein the outer surface of the membrane is biased into a substantially convex shape and said underlying tissue matrix is subjected to reduced pressure, and
 - ii) wherein said flux enhancement cell comprises an outer wall, said outer wall defining a cell cavity, and a reservoir movably contained therein, said reservoir comprising an inner cavity and an outlet, said inner cavity containing a permeant,
- b) forming a seal between said outer wall and said membrane, wherein said reservoir outlet is in communication with an artificial pore in said membrane;
- c) applying positive pressure to the inner cavity of the reservoir;
- d) biasing said reservoir towards said membrane, thereby producing said compressed state of the membrane; and

WO 00/74767

PCT/US00/15979

e) biasing said reservoir away from said membrane, thereby producing said relieved state.

74. The method of claim 73, further comprising:

- 5 f) biasing said reservoir towards said membrane, thereby producing said compressed state of the membrane; and
- g) biasing said reservoir away from said membrane, thereby producing said relieved state.

- 10 75. The method of claim 73, wherein said reservoir is movably linked to said outer wall with a compliant membrane.

76. A method for administering a compound through a biological membrane to an underlying tissue matrix, comprising:

- 15 a) contacting a flux cell with a biological membrane,
- i) said biological membrane having an inner surface in intimate contact with said tissue matrix and an outer surface, wherein said biological membrane has a resting state, a pressurized state in which the outer surface of the membrane is depressed to a substantially concave form relative to the
- 20 resting state and the underlying tissue matrix is compressed, and a relieved state, wherein the outer surface of the membrane is biased into a substantially convex shape and said underlying tissue matrix is subjected to reduced pressure, and
- 25 ii) wherein said flux cell comprises an outer wall, said outer wall defining a cell cavity, a reservoir movably contained therein, said reservoir comprising an inner cavity and an outlet, said inner cavity containing a permeant, and a microporation element;
- b) forming a seal between said outer wall and said membrane,
- c) forming an artificial pore in said membrane, wherein said reservoir outlet is in
- 30 communication with the artificial pore;
- d) applying positive pressure to the inner cavity of the reservoir;

WO 00/74767

PCT/US00/15979

e) biasing said reservoir towards said membrane, thereby producing said compressed state of the membrane; and
f) biasing said reservoir away from said membrane, thereby producing said relieved state.

5

77. The method of claim 76, further comprising:

g) biasing said reservoir towards said membrane, thereby producing said compressed state of the membrane; and
h) biasing said reservoir away from said membrane, thereby producing said relieved state.

10

78. The method of claim 76, wherein the artificial pore is formed by a method selected from the group consisting of local heating, mechanical puncture, sonic energy, hydraulic puncture, and electroporation.

15

79. The method of claim 73, wherein said reservoir is movably linked to said outer wall with a compliant membrane.

80. A method for obtaining a biological fluid sample from a tissue matrix underlying a biological membrane, comprising:

20

a) contacting a flux enhancement cell with a biological membrane,
i) said biological membrane having an inner surface in intimate contact with said tissue matrix and an outer surface, wherein said biological membrane has a resting state, a pressurized state in which the outer surface of the membrane is depressed to a substantially concave form relative to the resting state and the underlying tissue matrix is compressed, and a relieved state, wherein the outer surface of the membrane is biased into a substantially convex shape and said underlying tissue matrix is subjected to reduced pressure, and
ii) wherein said flux enhancement cell comprises an outer wall, said outer wall defining a cell cavity, and a reservoir movably contained therein, said reservoir comprising an inner cavity and an outlet,

25

30

WO 00/74767

PCT/US00/15979

- b) forming a seal between said outer wall and said membrane, wherein said reservoir outlet is in communication with an artificial pore in said membrane;
- c) applying reduced pressure to the inner cavity of the reservoir;
- d) biasing said reservoir towards said membrane, thereby producing said compressed state of the membrane; and
- 5 e) biasing said reservoir away from said membrane, thereby producing said relieved state.
81. A method for obtaining a biological fluid sample from a tissue matrix underlying a biological membrane, comprising:
- 10 a) contacting a flux cell with a biological membrane,
- i) said biological membrane having an inner surface in intimate contact with said tissue matrix and an outer surface, wherein said biological membrane has a resting state, a pressurized state in which the outer surface of the membrane is depressed to a substantially concave form relative to the
- 15 resting state and the underlying tissue matrix is compressed, and a relieved state, wherein the outer surface of the membrane is biased into a substantially convex shape and said underlying tissue matrix is subjected to reduced pressure, and
- 20 ii) wherein said flux cell comprises an outer wall, said outer wall defining a cell cavity, a reservoir movably contained therein, said reservoir comprising an inner cavity and an outlet, said inner cavity containing a permeant, and a microporation element;
- b) forming a seal between said outer wall and said membrane,
- 25 c) forming an artificial pore in said membrane, wherein said reservoir outlet is in communication with the artificial pore;
- d) applying positive pressure to the inner cavity of the reservoir;
- e) biasing said reservoir towards said membrane, thereby producing said compressed state of the membrane; and
- 30 f) biasing said reservoir away from said membrane, thereby producing said relieved state.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

82. A flux enhancement device, comprising:
an outer wall, said outer wall defining a cell cavity; and
a reservoir comprising an inner cavity and an outlet,
wherein said reservoir is movably contained within said cell cavity.
- 5
83. The device of claim 82, wherein said reservoir is movably attached to said
outer wall with a compliant membrane.
84. The device of claim 82, further comprising a microporator.
- 10
85. The device of claim 82, further comprising a closed-loop delivery and
monitoring system, wherein the closed-loop delivery and monitoring system is capable of
transdermal delivery of a substance through a biological membrane and withdrawal of an
analyte transdermally through the biological membrane.
- 15
86. The device of claim 82, further comprising a closed-loop delivery and
monitoring system, wherein the closed-loop delivery and monitoring system is capable of
modulating transdermal delivery of a substance through a biological membrane based on a
value of a property of an animal.
- 20
87. The device of claim 82, wherein the property is selected from the group
consisting of heart rate, blood pressure, temperature, respiration and skin surface
conductivity.
- 25
88. The device of claim 1, further comprising a closed-loop delivery and
monitoring system, wherein the closed-loop delivery and monitoring system is capable of
modulating transdermal delivery of a substance through a biological membrane based on a
value of a property of an animal.
- 30
89. The device of claim 88, wherein the property is selected from the group
consisting of heart rate, blood pressure, temperature, respiration and skin surface
conductivity.

WO 00/74767

PCT/US00/15979

90. A microporation device, comprising:
at least one reservoir and
a tissue interface comprising at least one microporator and a substrate,
5 wherein the microporator is selected from the group consisting of a probe
element capable of conductively delivering thermal energy via direct contact to a biological
membrane to cause the ablation of some portion of said membrane deep enough to form a
micropore, electro-mechanical actuator, a microlancet, an array of micro-needles or lancets,
a sonic energy ablator, a laser ablation system, and a high pressure fluid jet puncturer; and
10 further wherein the microporator is located on or within the substrate.

WO 00/74767

1 / 27

PCT/US00/15979

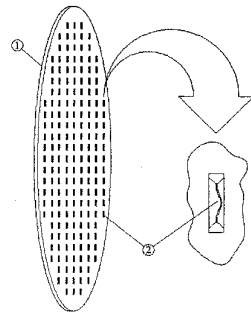


Figure 1

WO 00/74767

2 / 27

PCT/US00/15979

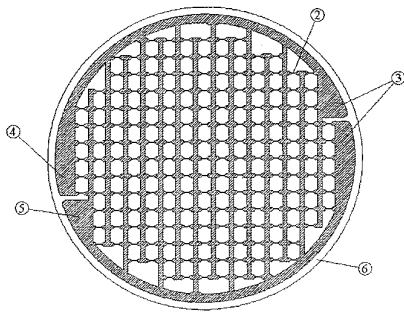


Figure 2

WO 00/74767

3 / 27

PCT/US00/15979

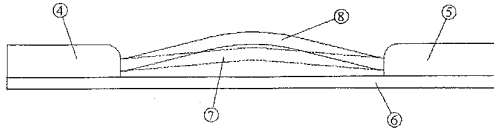


Figure 3

WO 00/74767

4 / 27

PCT/US00/15979

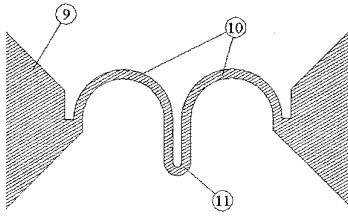


Figure 4

WO 00/74767

5 / 27

PCT/US00/15979

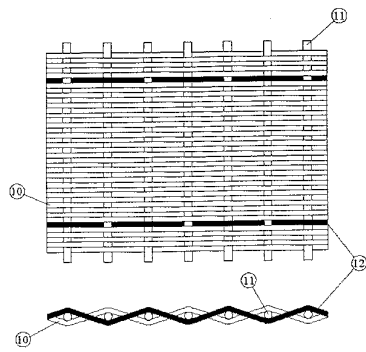


Figure 5

WO 00/74767

6 / 27

PCT/US00/15979

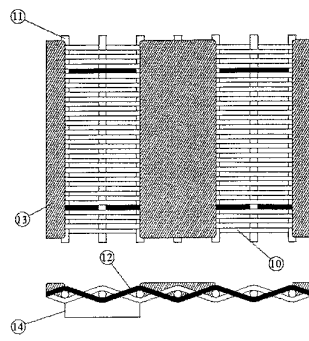


Figure 6

WO 00/74767

7 / 27

PCT/US00/15979

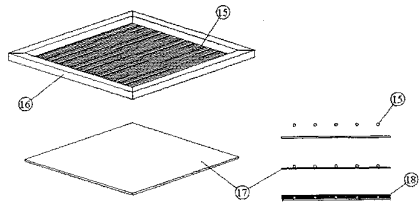


Figure 7

WO 00/74767

8 / 27

PCT/US00/15979

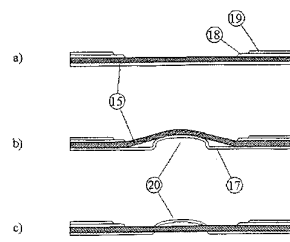


Figure 8 a, b and c

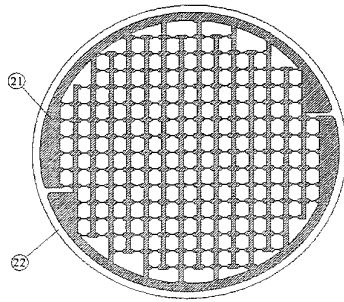


Figure 9

WO 00/74767

10 / 27

PCT/US00/15979

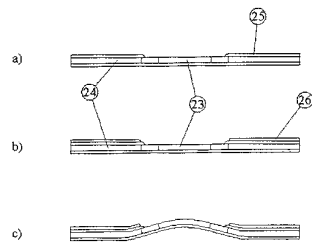


Figure 10a, b and c

WO 00/74767

11 / 27

PCT/US00/15979

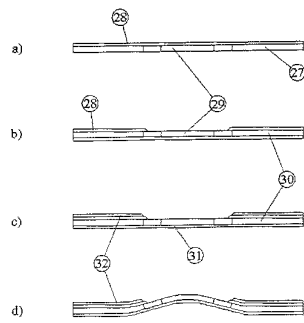


Figure 11

WO 00/74767

12 / 27

PCT/US00/15979

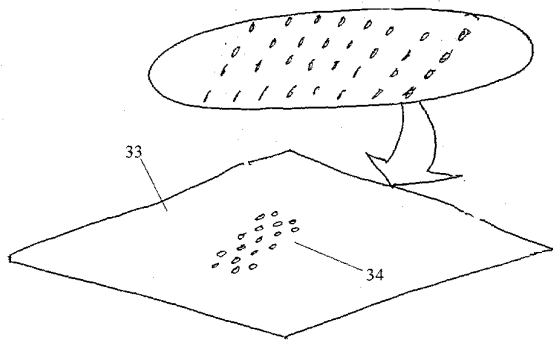


Figure 12

WO 00/74767

13 / 27

PCT/US00/15979

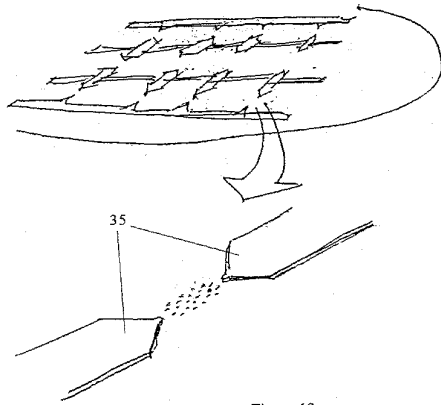


Figure 13

WO 00/74767

14 / 27

PCT/US00/15979

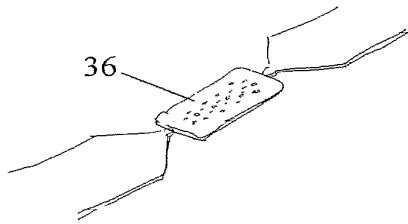


Figure 14

WO 00/74767

15 / 27

PCT/US00/15979

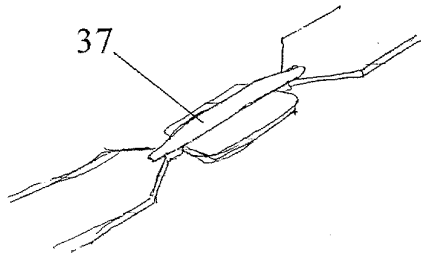


Figure 15

WO 00/74767

16 / 27

PCT/US00/15979

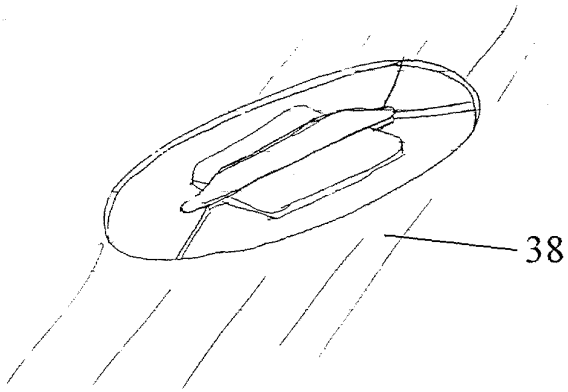


Figure 16

WO 00/74767

17 / 27

PCT/US00/15979

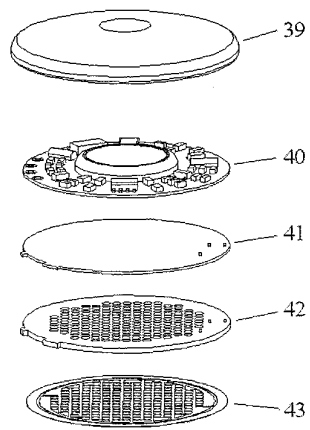


Figure 17

WO 00/74767

18 / 27

PCT/US00/15979

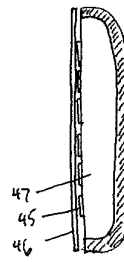
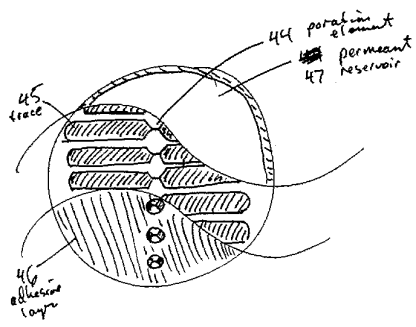


FIG 18

WO 00/74767

19 / 27

PCT/US00/15979

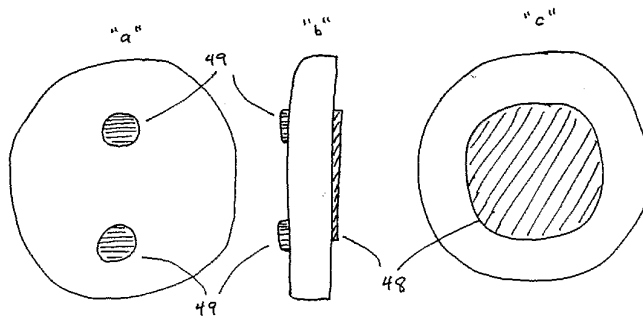


FIG 19

WO 00/74767

20 / 27

PCT/US00/15979

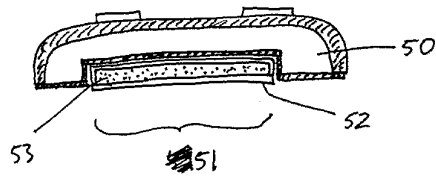
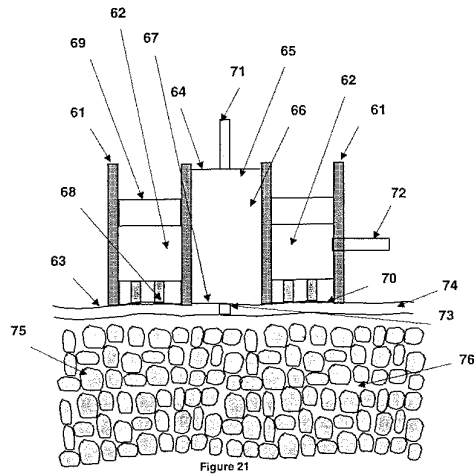


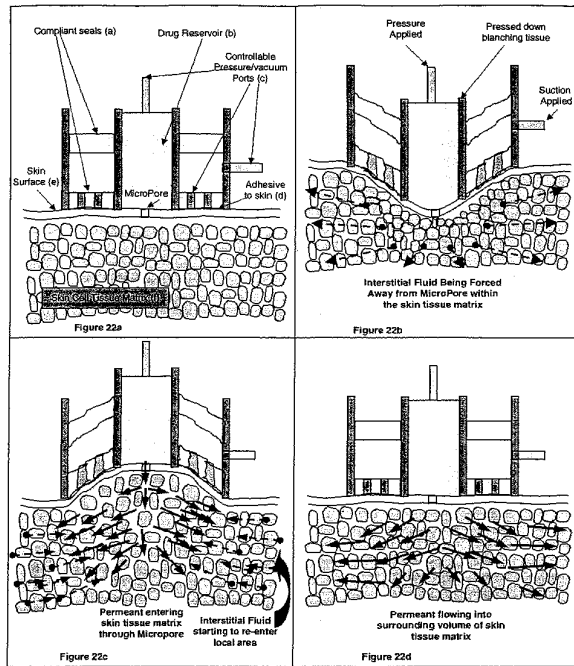
FIG 20

WO 00/74767

21 / 27

PCT/US00/15979





WO 00/74767

23 / 27

PCT/US00/15979

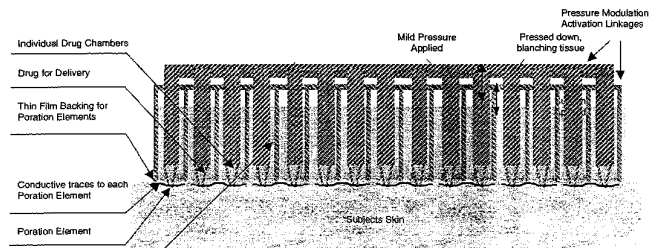


Figure 23a

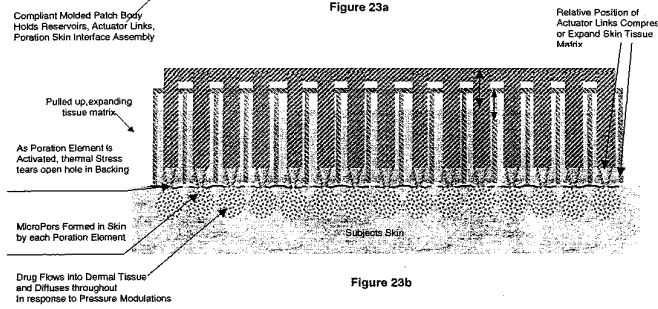


Figure 23b

WO 00/74767

24 / 27

PCT/US00/15979

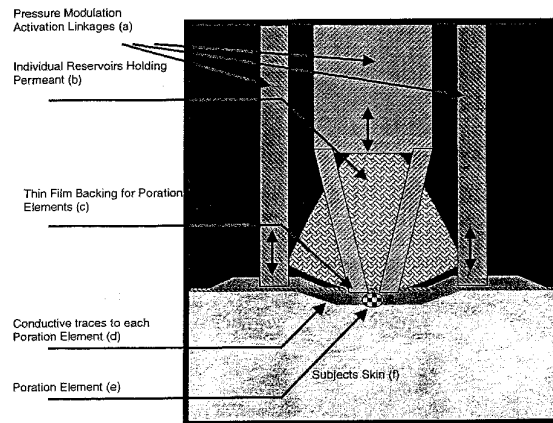


Figure 24

WO 00/74767

25 / 27

PCT/US00/15979

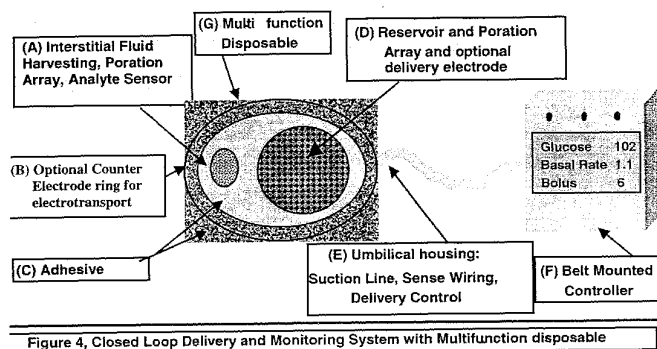


Figure 4, Closed Loop Delivery and Monitoring System with Multifunction disposable

Figure 25

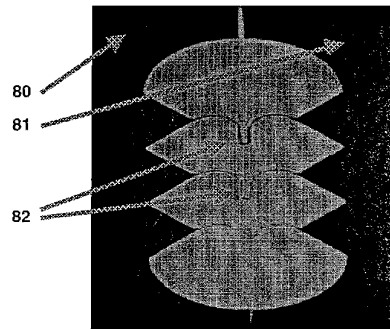


Figure 26

WO 00/74767

27 / 27

PCT/US00/15979

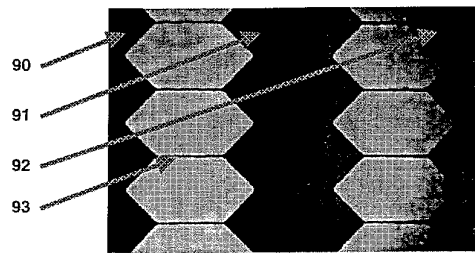


Figure 27

【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
14 December 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/74767 A3(51) International Patent Classification: A61M 37/00,
A61K 41/00, A61B 10/00, A61N 1/32(74) Agents: JOHNSTON, Madeline, I. et al.; Morrison &
Foerster LLP, 755 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-
1018 (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/15979

(22) International Filing Date: 8 June 2000 (08.06.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

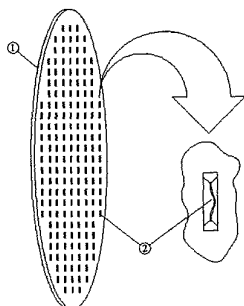
(30) Priority Data: 60/138,050 8 June 1999 (08.06.1999) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ALTEA
TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; 2056 Weems Road,
Atlanta, GA 30084 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, 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, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— With international search report.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EPPSTEIN,
Jonathau [US/US]; 2844 Jasmine Court, Atlanta, GA
30345 (US), HATCH, Michael, R. [US/US]; 131 Price
Hills Trail, Sugar Hill, GA 30518 (US), PAPP, Joseph
[US/US]; 1010 Wesley Plantation Drive, Duluth, GA
30096 (US).(88) Date of publication of the international search report:
5 July 2001For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: APPARATUS FOR MICROPORATION OF BIOLOGICAL MEMBRANES USING THIN FILM TISSUE INTERFACE
DEVICES, AND METHOD THEREFOR(57) Abstract: The invention provides for improved devices and meth-
ods for forming openings in a biological membrane for delivering sub-
stances into an animal through the biological membrane for treatment
applications, or extracting substances from the animal through the bi-
ological membrane for monitoring or other diagnosis applications and for
increased transmembrane flux.

WO 00/74767 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 00/15979
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M37/00 A61K41/00 A61B10/00 A61N1/32		
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 A61K A61B A61N		
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 00193 A (EPPSTEIN JONATHAN A ;SPECTRX INC (US); ALTEA TECHNOLOGIES INC (US)) 8 January 1998 (1998-01-08) page 13, line 33 -page 14, line 34; figures	1-3,7,20
Y		84-89
A		51,90
A	WO 97 07734 A (EPPSTEIN JONATHAN A ;SPECTRX INC (US); HATCH MICHAEL R (US); YANG) 6 March 1997 (1997-03-06) abstract; figures	1,51,90
A	US 5 380 272 A (GROSS JOSEPH) 10 January 1995 (1995-01-10) the whole document	1,51,90
	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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 "I" 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 January 2001		Date of mailing of the international search report 25.01.2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kousouretas, I

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat
 Application No
 PCT/US 00/15979

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 44637 A (SPECTRX INC ; ALTEA TECHNOLOGIES INC (US)) 10 September 1999 (1999-09-10) page 8, line 29 -page 9, line 30; figures	1-8, 14, 20, 40, 41, 51-56, 60, 90
P, X	WO 00 27473 A (ELECTSYS LTD ; AVRAHAMI ZOHAR (IL)) 18 May 2000 (2000-05-18) page 14, paragraph 2 -page 16, paragraph 4; figures	1-5, 7, 11, 12, 14, 51-56, 90
P, A	US 6 022 316 A (EPPSTEIN JONATHAN A ET AL) 8 February 2000 (2000-02-08) abstract; figures	1, 51, 90
X	US 5 224 928 A (ROSEN SANFORD ET AL) 6 July 1993 (1993-07-06)	82, 83
Y	claims 1, 2, 10, 11; figures	84-89
P, X	WO 99 29364 A (ALZA CORP) 17 June 1999 (1999-06-17) page 14, line 30 -page 15, line 10; figures	82-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 00/15979
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☒ Claims Nos.: 61-81 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 therapy	
2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
see additional sheet	
1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/US 00 15979

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

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

1. Claims: 1-60,90

A microporation device comprising a reservoir, a tissue interface comprising a substrate and at least one microporator located on or within the substrate. A method of forming such a device.

2. Claims: 82-89

A flux enhancement device comprising a reservoir, an outer wall defining a cell cavity, wherein said reservoir is movably contained within said cell cavity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/15979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9800193 A	08-01-1998	AU 3880697 A CA 2259437 A EP 0921840 A JP 2000513971 T	21-01-1998 08-01-1998 16-06-1999 24-10-2000
WO 9707734 A	06-03-1997	AU 707065 B AU 6863196 A BR 9610012 A CA 2199002 A, C CN 1195276 A EP 0858285 A GB 2307414 A, B HK 1009321 A JP 11511360 T NO 980878 A US 6142939 A US 5885211 A	01-07-1999 19-03-1997 21-12-1999 01-03-1997 07-10-1998 19-08-1998 28-05-1997 28-05-1999 05-10-1999 27-04-1998 07-11-2000 23-03-1999
US 5380272 A	10-01-1995	AU 6124094 A CA 2154903 A EP 0681497 A JP 2807800 B JP 8505799 T WO 9416765 A	15-08-1994 04-08-1994 15-11-1995 08-10-1998 25-06-1996 04-08-1994
WO 9944637 A	10-09-1999	AU 2984099 A EP 1059939 A	20-09-1999 20-12-2000
WO 0027473 A	18-05-2000	US 6148232 A AU 6486899 A	14-11-2000 29-05-2000
US 6022316 A	08-02-2000	AU 2988999 A EP 1059960 A WO 9944678 A	20-09-1999 20-12-2000 10-09-1999
US 5224928 A	06-07-1993	US 4557723 A US 4622031 A US 4640689 A US 5591123 A US 5865786 A US 5135479 A US 5746711 A AT 45290 T AU 563137 B AU 3185084 A BR 8404119 A BR 8504939 A CA 1224993 A DE 3479294 D EP 0147524 A JP 1764538 C JP 4056627 B JP 60060860 A KR 9305050 B MX 158181 A US 4808152 A US 4883457 A US 5605536 A	10-12-1985 11-11-1986 03-02-1987 07-01-1997 02-02-1999 04-08-1992 05-05-1998 15-08-1989 25-06-1987 21-02-1985 16-07-1985 22-07-1986 04-08-1987 14-09-1989 10-07-1985 28-05-1993 09-09-1992 08-04-1985 15-06-1993 13-01-1989 28-02-1989 28-11-1989 25-02-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

 Inter. *nal* Application No
 PCT/US 00/15979

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5224928 A		US 4919648 A	24-04-1990
		US 4921475 A	01-05-1990
		US 5653682 A	05-08-1997
		US 5651768 A	29-07-1997
		US 5167617 A	01-12-1992
		US 5087240 A	11-02-1992
		US 6129696 A	10-10-2000
		US 5976101 A	02-11-1999
		US 5931804 A	03-08-1999
		US 4708716 A	24-11-1987
		US 5358483 A	25-10-1994
		AT 92775 T	15-08-1993
		AT 168570 T	15-08-1998
		AU 580585 B	19-01-1989
		AU 3935285 A	02-05-1986
		CA 1226777 A	15-09-1987
		DE 3587518 A	16-09-1993
		DE 3587518 D	16-09-1993
		DE 3587518 T	02-12-1993
		DE 3588190 D	27-08-1998
		DE 3588190 T	04-02-1999
		EP 0178601 A	23-04-1986
		EP 0197937 A	22-10-1986
		EP 0513879 A	19-11-1992
		IT 1186798 B	16-12-1987
		JP 1828721 C	15-03-1994
		JP 61100264 A	19-05-1986
WO 9929364 A	17-06-1999	AU 1906899 A	28-06-1999
		AU 1997599 A	28-06-1999
		EP 1037686 A	27-09-2000
		EP 1035889 A	20-09-2000
		WO 9929365 A	17-06-1999

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,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,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,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ハッチ, マイケル アール.

アメリカ合衆国 ジョージア 30518, シュガー ヒル, プライス ヒルズ トレイル
131

(72)発明者 ペップ, ジョセフ

アメリカ合衆国 ジョージア 30096, ダルス, ウェスリー プランテーション ドライ
ブ 1010

Fターム(参考) 4C167 AA71 BB05 BB31 BB42 CC01 GG16 GG21 GG46