

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6537531号
(P6537531)

(45) 発行日 令和1年7月3日(2019.7.3)

(24) 登録日 令和1年6月14日(2019.6.14)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 M 1/00 (2006.01)
A 6 1 M 37/00 (2006.01)A 6 1 M 1/00 103
A 6 1 M 37/00 500

請求項の数 9 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2016-565577 (P2016-565577)
 (86) (22) 出願日 平成27年1月23日 (2015.1.23)
 (65) 公表番号 特表2017-509449 (P2017-509449A)
 (43) 公表日 平成29年4月6日 (2017.4.6)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2015/050164
 (87) 國際公開番号 WO2015/110833
 (87) 國際公開日 平成27年7月30日 (2015.7.30)
 審査請求日 平成30年1月23日 (2018.1.23)
 (31) 優先権主張番号 1401133.2
 (32) 優先日 平成26年1月23日 (2014.1.23)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 516221258
 レネフラ リミテッド
 RENE PHRA LIMITED
 イギリス国 エム13 9エヌティー マ
 ンチェスター, グラフトン ストリート
 46, コア テクノロジー ファシリティ
 (74) 代理人 110001438
 特許業務法人 丸山国際特許事務所
 (72) 発明者 トッド, サイモン
 イギリス国 エム13 9エヌティー マ
 ンチェスター, グラフトン ストリート
 46, コア テクノロジー ファシリティ
 , レネフラ リミテッド内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】体液抽出装置、アプリケータ装置及び関連する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

身体から体液を取り出すための装置において、
 i) 複数のマイクロニードルのアレイと、
 ii) 前記複数のマイクロニードルのアレイが中に配置されており、チャンバを画定す
 るハウジングと、
 を備えており、

前記複数のマイクロニードルは、解放位置と係合位置との間を移動可能であり、前記係
 合位置における使用時に、前記複数のマイクロニードルが前記身体の表面に貫入し、

一旦前記マイクロニードルアレイが前記係合位置に移動すると、前記マイクロニードル
 アレイが前記解放位置に向けて付勢され、

前記チャンバは、前記係合位置において前記複数のマイクロニードルが貫入する前記身
 体の表面を取り囲むよう構成されており、

前記チャンバは、真空装置に接続されるように構成されており、前記チャンバに負圧を
 印加できる装置。

【請求項 2】

前記マイクロニードルアレイを前記解放位置へに向けて付勢する 1 又は複数の弾性部材を
 更に含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

操作手段に力が加えられて、前記複数のマイクロニードルが前記係合位置へ移動した後

10

20

に、前記マイクロニードルアレイは前記解放位置へ向けて付勢される、請求項₁又は請求項₂に記載の装置。

【請求項4】

前記マイクロニードルアレイは、前記係合位置への移動後に前記弾性部材に結合する、請求項₃に記載の装置。

【請求項5】

前記マイクロニードルアレイに関連したコネクタが、前記弾性部材に関連した又は操作可能にリンクされた相補コネクタと係合することで、前記マイクロニードルアレイは前記弾性部材に結合する、請求項₄に記載の装置。

【請求項6】

表面にマイクロニードルアレイを適用するためのアプリケータであって、表面に適用されるマイクロニードルアレイに関連した接触要素に接触する圧力要素と、準備位置から衝突位置へ駆動されて、前記圧力要素に衝撃を加えるように構成されたハンマと、
を備えており、

前記圧力要素は、動作可能に前記ハンマに接続されており、前記圧力要素に力が加わると、前記ハンマが準備位置から衝突位置へ駆動される、アプリケータ。

【請求項7】

前記接触要素は、前記マイクロニードルアレイの背部である、請求項₆に記載のアプリケータ。

【請求項8】

前記接触要素は、前記マイクロニードルアレイが中に配置されるハウジングである、請求項₆に記載のアプリケータ。

【請求項9】

マイクロニードルアレイと組み合わされた、請求項₆に記載のアプリケータを含む装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、身体から体液を取り出すための装置と、必要に応じて前記装置を使用して、身体から体液を取り出す方法とに関する。本発明は更に、マイクロニードルアレイを表面に適用するためのアプリケータに関する。装置と、関連する材料及び方法とは、医療分野において、特に、腎不全、心不全、深部静脈血栓症、及び癌などの状態に起因する体液過剰及び浮腫の治療に適用されてよいが、これらに限定されない。

【背景技術】

【0002】

体内の腎臓は、膀胱で終端する、全身血管系から泌尿器系への体液の流れを排尿前に発生させる。この体液損失機能について広く知られており、非常に一般化された概観は、身体の有毒代謝廃棄物を取り除くことである。何故ならば、何らかの腎機能の欠如では、体液過剰又は尿毒症による死が数日以内に結果として起こるからである。尿毒症は、腎機能が退化しており、さもなければ正常に除去していたであろう体液を含む物質を尿液に排出することに腎臓が失敗する医学的状態として定義される。この腎機能の喪失を患うことの結果として、過剰な体液及び尿毒性の滞留物、即ち、悪化した腎臓で十分に除去されなかつた物質が蓄積する。

【0003】

末期腎不全をもたらす腎機能の喪失は、主要な医学的問題であり、多種態様な原因による。英国では、37,000人を超える人々が、年間あたり15億ポンド（総NHS予算の2%）の費用で腎代替療法（RRT）を受けている。英国腎レジストリは、新たな追加が毎年5000人を超えることで、2020年までに患者数が60,000に上昇すると予想している。付随する（incident）患者の同様な増加は、米国及び欧州における発達し

10

20

30

40

50

た医療制度においても予期されている。発展途上国では、費用と訓練を受けた医療従事者の不足により、R T T は非常に制限されているか、行われていないので、腎不全は事実上、ほぼ死刑宣告となる。中国やインドの経済の発展により、それらの住民のために改善された健康管理をサポートすることを可能としており、現在利用できるものよりも低い技術的環境と安いコストで治療を提供できるならば更に 2 から 3 億人の人口の腎不全を治療する可能性がある。

【 0 0 0 4 】

腎代替療法 (R R T) のための現在の選択肢は、主に先進国の医療制度でのみ利用可能である。

【 0 0 0 5 】

第 1 の選択肢は腎臓移植である。移植は、より良い治療と生活の質を提供し、一年生存率は、透析の 8 4 % に比べて 9 7 % であるが、英国では、年あたり約 1 5 0 0 の腎臓のみが利用可能であって、移植待ちリストは、5 0 0 0 を超えており、増加し続けている。移植を受けられる可能性がある者は、透析を受けている者（腹膜（透析）5 8 歳、血液透析 6 4 歳）よりも若いことから（年齢の中央値は 4 9 歳であり、心血管及び他の既存疾患がほとんどない）、移植が現実的な選択肢ではない高齢者患者の人数は増大し続けている。

【 0 0 0 6 】

現在の透析設備は、血液透析又は腹膜透析の何れかである。血液透析は、外科的に構成された動静脈フィステル又はグラフトを介して、患者の血液循環を外部機械に接続することと含む。外部機械は、半透性膜を横切る低分子代謝物及び水を除去して、「浄化された」血を患者に戻す。これは主に病院で提供され、週 3 日以上（少なくとも、3 × 4 時間のセッション）来るこことを患者に要求する。この療法の臨床上の大きな問題は、血管アクセスの失敗及び敗血症があり、患者は、心臓血管の健康状態をある程度満たしている必要がある。患者は、病院で週 3 日を過ごさなければならないので、生活の質が貧しくなる。頻繁な又は連続した透析によって患者のアウトカムが良くなるとの証拠が増えているが、これは、実行上の制約を有しており、現在の透析技術では不可能である。

【 0 0 0 7 】

腹膜透析は、患者自身の腹膜（腹腔と内蔵器官を覆っている）を半透膜として使用する。常設された腹腔カテーテルにより 2 リットルの浸透液が腹膜に注入され、4 時間の滞留期間の後、浸透液は排出される。低分子量の代謝物及び水が、滞留している透析液の浸透勾配によって、膜内の無数の毛細血管から運ばれる。このシーケンスは、2 4 時間以内に 3 回又は 4 回繰り返される。この様式の自動化されたバージョンでは、腹膜腔の周期的な洗浄を提供する機械に患者を一晩接続させる。

【 0 0 0 8 】

この療法の臨床上の大きな問題は、膜の限外濾過機能の機能不全と過度の瘢痕であり、技術的な失敗につながる。

【 0 0 0 9 】

うつ血性心不全 (C H F) は、身体の要求を満たすのに十分な血流を維持する十分なポンプ吸引を心臓が提供できないことである。過剰な水及び塩が患者の身体（組織間質）に蓄積することによる体液過剰は、C H F の患者における重要な問題の 1 つであり、息切れ、重要臓器の機能低下、及び四肢の膨張を引き起こす。これら全ては、C H F 患者の入院率の高さと、死のリスクの増加につながる。

【 0 0 1 0 】

C H F は、広く蔓延しており、コストのかかる疾病であって、それに冒されたものに大きな負担を強いる。世界的には、2 6 0 0 万人を超える人々が C H F に苦しんでおり、そして 2 0 0 万人の新たな症例が毎年診断されている。この数は、主として高齢化のため、毎年 8 % で増加すると予想されている。C H F の総経済的負担は、米国だけで 2 0 1 0 年に 3 9 . 2 億ドルと推定された。

【 0 0 1 1 】

心臓の働きを改善することに加えて、C H F の治療は、過剰な水及びナトリウム（塩）

10

20

30

40

50

を身体から除去して体液バランス（正常な体液量（euvoolemia））を達成し、症状を軽減し、患者の全体的な生活の質を改善することを目的とする。

【0012】

低塩食、飲み物制限及び利尿薬は、体液量を減少させるために利用される。しかし、体液過剰を経験しているCHF患者の約30%は、利尿薬に反応しない。それにも拘わらず、多くの人が、大用量の利尿薬を処方されており、そして、難聴などの重篤な副作用に苦しめられ得る。その結果、多くの進行したCHF患者は、慢性的な体液鬱滞の状態で放置されており、このことは、死亡率や罹患率の増加につながり、入院が増加し、患者の病期を悪くし、薬物治療の必要性を増加させる結果となる。

【0013】

アクアフェレーシス（aquapheresis）／限外濾過は、2005年に導入された比較的新しい治療法であり、利尿剤に耐性のあるCHF患者における体液の除去のために設計されている。それは、基本的に血液透析を簡素化したものであって、未だに血液へのアクセスに依存する。2008年までに世界的に250の診療所において、この方法で治療を受けた15000人の患者がいたが、コストが高くなるなどの様々な要因が採用の障害となっている。

【0014】

浮腫は、間質内の体液の蓄積であり、その結果、観察可能な腫れになる。浮腫は最も一般的には、脚や足において発生し、それは、末梢浮腫と呼ばれる。浮腫の原因は多数あり、例えば心不全、腎不全、肝疾患、栄養失調、例えばコルチコステロイドのような様々な薬物、リンパ浮腫、深部静脈血栓及び癌などを含む。

【0015】

リンパ浮腫は、体液過剰を介して組織の腫れをもたらす慢性疾患である。リンパ浮腫は、リンパ節又は血管の閉塞、損傷又は除去によって引き起こされる。このようなケースでは、体液が血管及びリンパ節を通過することができず、結果としてリンパ液を排出できなくなる。このことは、リンパ系を過負荷にし、通常四肢に体液の蓄積と慢性的な膨張をもたらす。リンパ浮腫は、英国では推定100,000人に影響を与えており、感染症やうつ病に対する脆弱性の増加をもたらし得る。

【0016】

多くのがん患者は、リンパ節の外科的除去又はリンパ系への損傷を引き起こす治療（例えば、放射線治療）後のリンパ浮腫に悩まされている。リンパ浮腫はまた、感染、損傷、外傷（二次的リンパ浮腫）又は遺伝的変異（原発性リンパ浮腫）によって引き起こされ得る。

【0017】

リンパ浮腫及び浮腫は、圧縮衣服、食事制限、軽い運動及びマッサージ（手動リンパ液排出）の使用を含む技術の組み合わせによって、現在では対処されている。しかし、改善された治療法が必要とされている。

【0018】

深部静脈血栓症（DVT）は、身体の、多くの場合は脚の深部静脈の一つにおいて発生する血栓である。周辺の腫れは、患者の3分の2まで発生し、一時的又は永久的であるだろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

マイクロニードルの様々な医療目的での使用は、近年増加の兆候を示している。身体の表面を刺す複数のマイクロニードルの使用は、マイクロニードルは皮下毛細血管床を貫通しないので、従来のニードルの結果とは対照的に、貫入の痛みや外傷の軽減をもたらす。マイクロニードルは、（例えば医療従事者による）手動施用によって体表面に適用され得る。しかしながら、マイクロニードルのパフォーマンスを効果的にするためにには、精度と再現性を伴って複数のマイクロニードルが皮膚を貫くことが重要である。幾つかの専用の

10

20

30

40

50

マイクロニードルアプリケータ（例えば、マイクロニードルを施用するために患者又は医師によって押されるトリガボタンを含む装置）が市販されているが、マイクロニードルのより正確な位置決めとより信頼性が高い施用とを可能にし、誤った作動の危険を減らすことができるアプリケータが必要とされている。

【0020】

本発明の目的は、上述の問題の1又は複数を防ぐこと又は軽減することである。

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明の第1の態様は、身体から体液を取り出すための装置を提供する。当該装置は、

i) 複数のマイクロニードルのアレイと

10

ii) 1つのハウジングと、

を備えており、複数のマイクロニードルのアレイは前記ハウジング内に収納され、前記ハウジングはチャンバを画定しており、

前記複数のマイクロニードルは、解放位置と係合位置の間を移動可能であり、前記複数のマイクロニードルは、前記係合位置で使用されると、身体の表面を刺し、

前記チャンバは、前記係合位置において前記複数のマイクロニードルが刺す身体の表面を取り囲むように構成されており、

前記チャンバは、真空装置に接続されるように構成されており、負圧が前記チャンバに与えられる。

【0022】

20

体液は、好ましくは間質液であるが、本発明装置は、間質液の取り出しのみに限定されない。マイクロニードルアレイは、中実の複数のマイクロニードルを含んでよく、身体の表面に複数の穴を生成する目的のためにマイクロニードルアレイを使用することは、従来の注射針の使用より好ましい。これは、皮下毛細血管床を貫通しないことによって、マイクロニードルのサイズによって、貫入プロセスにおける痛みや外傷が小さくされるからである。従って、マイクロニードルの高さは、約1000μm以下までで、好ましくは約700μm以下、好ましくは約500μm以下、又は350μmであるべきであり、約1000μmまでの穴を角質層に生成できるべきである。

【0023】

30

マイクロニードルアレイは、特定の用途に適合するように、所望の数の複数のマイクロニードルを含んでよい。アレイは、最大で約12000本のマイクロニードル、最大で約9000本のマイクロニードル、最大で約600本のマイクロニードル、或いは、最大で約400本のマイクロニードルを含んでよい。マイクロニードルアレイは、約5000本のマイクロニードルを含んでいるのが好ましい。

【0024】

40

マイクロニードルアレイの複数のニードルは、ほぼ対称的に、或いは非対称に配置されてよい。一例として100本のマイクロニードルよりなるアレイは、対称配置の10×10のニードルを、或いは、非対称配置の5×20のニードルを組み入れてよい。複数のニードルは、正方形、長方形又は円のような所望の形状のアレイに配置されてよい。例として、好ましい実施形態は、約5000本のマイクロニードルの直径3cmの円形アレイを採用しており、マイクロニードルの先端間の間隔は約390μmであって、1mm²当たり約7本のマイクロニードルを提供する。

【0025】

マイクロニードルアレイにおける隣接するニードル間の間隔は、アレイ全体に亘ってほぼ均一であってよく、又は、アレイ全体に亘って所望のように変化してよい。複数のニードルの対称的なアレイは、アレイ全体に亘って、隣接するニードル間の間隔が均一に、又は間隔が変化し得るよう構成されてもよいことは理解されるべきである。複数のニードルが対称に配置されているということは、複数のニードル間の間隔を均一にすることを必要とはしないが、特定の実施形態においては好ましいかもしれない。

【0026】

50

アレイにおける各マイクロニードルは、真っ直ぐなシャフト、適當なテーパーを有するシャフト、又はストレート部とテーパー部との組合せを有してよい。各マイクロニードルは、ほぼ円形又は非円形の断面を画定するシャフトを有してよい。

【0027】

本発明におけるマイクロニードルは、中空又は中実であってよい。マイクロニードルは中実であるのが好ましい。中実なマイクロニードルは更に、1又は複数の外部溝やチャネルなどを規定してよい。

【0028】

アレイにおける少なくとも幾つかのニードルの基部の断面径は、約10nm乃至1mmであることが好ましく、より好ましくは約1μmから250μm、更に好ましくは約10μmから200μmである。好ましい実施形態では、アレイのニードルは、約160μmの基部直径を有する。

10

【0029】

各マイクロニードルは、シリコン、ガラス、金属又はプラスチックなどの適切な材料から製造でき、高精度に微細加工 (micro-engineered) できる。複数のマイクロニードルのアレイは、タイプが異なる複数のマイクロニードルの組合せを含んでよい。例としては、複数のマイクロニードルのアレイは、高さ、内径及び/又は外形、断面形状及び隣接するマイクロニードル間の間隔が異なる複数のマイクロニードルを組み合わせてよい。

【0030】

複数のマイクロニードルは、機械的に、電気的に、空気圧又は油圧で解放位置から係合位置へと駆動できるであろう。例えば、トリガの発動が電気スイッチを作動させて、その結果、ソレノイドが、マイクロニードルを解放位置から係合位置へ駆動してよい。

20

【0031】

本発明の好ましい実施形態では、複数のマイクロニードルは、手動押圧操作部材によって駆動され、当該部材は、マイクロニードルアレイに機械的に接続できてよい。

【0032】

特定の実施形態では、複数のマイクロニードルを解放位置へ戻すことと、負圧がチャンバに印加された場合にマイクロニードルが係合位置に戻ることを（即ち、体表面を刺すことを）妨げることとが望まれるであろう。マイクロニードルを解放位置へ戻すための幾つかの機構は、当業者であれば想到し得るだろう。好ましい実施形態は、解放位置に向かって複数のマイクロニードルを付勢する弾性部材を利用する。

30

【0033】

好ましい実施形態では、装置は、複数の弾性部材を備えており、これら弾性部材は、例えば、ハウジングの下側ルーフと身体の表面の間に、マイクロニードルアレイの下面と身体の表面の間に、又は他の適切な位置に配置されてよい。これらの弾性部材が存在することで、係合位置への移動後に解放位置へ戻るように、マイクロニードルは解放位置に付勢される。弾性部材は、十分な固有の弾性を有しており、負圧がチャンバに印加される場合に、複数のマイクロニードルは、身体の表面を再び刺さない、即ち、係合位置に戻らない。弾性部材は、ばね（例えば、コイルばね、ねじりばね、板ばね（例えば、リビングヒンジ (living hinge)）、竹の子ばね、又はガスばね）、エラストマ部材、又はその他の適切な手段であればよい。これらの実施形態において、操作部材は、マイクロニードルアレイに取り付けられてよい。或いは、操作部材は、マイクロニードルアレイに取り付けられていないが、力が操作部材に加えられると、マイクロニードルアレイに接続してよい。

40

【0034】

他の実施形態では、力が操作手段に加わって、複数のマイクロニードルが係合位置に移動するまでは、マイクロニードルアレイは解放位置に付勢されなくてよい（係合後付勢 (post-engagement biasing)）。この係合後付勢は、当業者によって容易に理解されるであろう幾つかの方法によって発生し得る。例えば、係合後付勢は、マイクロニードルアレイが係合位置へ移動した後、弾性部材と結合されることにより発生できる。好適な複数の弾性部材は上述されている。

50

【0035】

好ましい態様において、弾性部材は、操作部材の一部を形成してよい。この特定の実施形態では、操作部材に力が加わる前には結合していないマイクロニードルアレイと操作部材（弾性部材）とによって、係合後付勢が達成される。操作部材（弾性部材）は前記の力が加わった後のみ複数のマイクロニードルに結合してよい、この結合は、複数のコネクタによって達成されてよく、当該コネクタは、操作部材及び／又はマイクロニードルの対応する接触表面に配置される。操作部材及び／又はマイクロニードルは、それらの接触面に接着剤（例えば、感圧性接着剤）を有してよい。或いは、接触面は、例えば雄・雌コネクタ、締りばめコネクタ、又は他の好適な複数のコネクタなどの相補型（complementary）コネクタを含んでよい。具体的には、マイクロニードルアレイは、マイクロニードルアレイに関連付けられたコネクタと、弾性部材に関連付けられた又は動作可能にリンクした相補型コネクタとの係合を介して、弾性部材に結合してよい。操作部材の押下の後、コネクタが係合する。操作部材が解放されると、弾性部材は、マイクロニードルを解放位置に向けて付勢する。弾性部材は、十分な固有の弾性を有しており、体液を抽出するために負圧がチャンバに印加されると、マイクロニードルが身体の表面を再び刺さないように、即ち、係合位置に戻らないようにされる。代替的又は付加的に、適切な空間に負圧を印加することで、マイクロニードルは、解放位置に向けて付勢されて、皮膚の表面からマイクロニードルが引き抜かれてよい。

10

【0036】

刺した後における解放位置への複数のマイクロニードルの戻りは、マイクロニードルはハウジング内に収納されるので安全機能として働き、その結果として、廃棄時の針刺のリスクは少なくなる。

20

【0037】

解放位置から係合位置へのマイクロニードルの移動は、ハウジング全体の移動によって達成されてよい。これは、例えば、ハウジングを半可撓性（semi-flexible）材料で形成することによって達成できる。或いは、マイクロニードルは、ハウジングに対して相対的に係合位置へ移動してよい。

【0038】

更なる実施形態では、チャンバに負圧を作用させるために、チャンバに接続された真空装置が設けられる。ハウジングは、ポート又は他の適切な手段が存在することで、真空装置と接続するように構成されてよい。真空装置は低圧ガスのタンクを含んでよく、その場合における真空装置の操作は、タンクとチャンバの間の弁を開くことを含んでよい。代わりに、真空装置は、ローブポンプ、スクリューポンプ、ピストンポンプ、インジェクタージェットポンプ（例えば、ベンチュリポンプ）などのポンプを含んでよく、その場合における真空装置の操作はポンプを作動させることを含んでよい。好ましい実施形態では、真空装置は真空ポンプである。

30

【0039】

身体から体液を取り出すためにチャンバに作用される好適な負圧は、本発明の第2の態様に関連して以下で説明される。

【0040】

ある実施形態では、ハウジングは、シーリング手段を備えており、ハウジングが身体の表面にシールされることを可能にする。これによって、チャンバが気密シールされて、チャンバが吸引装置に接続されると、マイクロニードルが刺す身体の表面を取り囲むチャンバ内に真空が形成される。要求される気密シールの程度は、関係する用途に依存しており、本実施形態を限定するものとして完全な気密であると解釈されるべきではない。しかしながら、気密シールの程度は、体液抽出の間、所望の圧力差を得ること及び維持するのに十分であるべきである。シーリング手段は、例えば、接着層（例えば、粘着層）又は弾性シーリングリムであってよい。

40

【0041】

ある実施形態では、装置は、負圧の印加前に体表面に配置される1又は複数の材料の層

50

を含んでよい。例えば、材料の層は、マイクロニードルアレイの下側（即ち、身体と対向する側）に配置されてよく、マイクロニードルアレイを体表面に向けて押し下げる時、1つの材料の層が、体表面と接触する。代わりに、材料の層は、ハウジングの下側に配置されてよく、装置が身体に配置されると、その材料の層が身体と接触する。この実施形態では、係合位置への移動の際に、マイクロニードルは材料の層を貫通できる。

【0042】

負圧の印加の際に材料の層が皮膚を保護する点、及び／又は、マイクロニードルアレイの挿入に起因する複数の貫入孔を介して身体からの体液の流れを促進する点において、材料の層は有用であろう。1又は複数の材料の層に使用できるであろう好適な材料は、ガーゼのような、貫入部への負圧の伝達を許容する目の粗い（open weave）材料を含む。他の適切な材料としては、発泡体、ポリマシート又はポリマ纖維、ヒドロゲルシート又はヒドロゲル纖維、セルロース、又は当業者に公知の他の天然素材の材料がある。複数の材料の層が設けられる場合、複数の層は、所望の結果を達成するために、同じ種類の材料で形成されてよく、又は異なる種類の材料で形成されてよいことが理解されよう。

10

【0043】

本発明の第1の態様に係る装置は、使い捨て装置であってよい。例えば、マイクロニードルが解放位置から係合位置へと一度だけ移動できるように、装置が構成されてよい。これは、例えば、マイクロニードルアレイの解放位置への戻りがラッチ開放をもたらして、係合位置へのさらなる移動を防止することで達成できる。或いは、操作部材の一部又はマイクロニードルアレイの一部は、解放位置へのマイクロニードルアレイの戻りの後に壊れて、係合位置へのさらなる移動を防止してよい。

20

【0044】

代替的な実施形態では、装置は再使用可能であってよい。例えば、装置は、使用後に消毒されて、その後再使用されてよく、及び／又は、装置本体からマイクロニードルアレイが切り離されて、交換用のマイクロニードルアレイがハウジング内に配置されてよい。使用間においてマイクロニードルアレイの交換を伴うか否かに拘わらず、装置を再使用する能力は、マイクロニードルアレイが以前に適用されたのと同じ部位に再度マイクロニードルアレイを再適用することが必要となる場合には、特に有利であるだろう。このような場合は、例えば、装置が比較的長い周期の時間（例えば、4から5時間又はそれ以上）に亘って使用され、マイクロニードルの挿入によって皮膚に引き起こされた貫入孔の少なくとも幾つかが、それらの孔を介して体液が流れることが最早できない程度に閉じている状況下である。

30

【0045】

1又は複数の特徴を本発明の装置に組み込んで、一回皮膚表面に適切に適用されたマイクロニードルアレイが再度押下されるのを防ぐことが望ましい場合があるだろう。そのような特徴を組み込んだ装置は、「使い捨て」バージョンの装置と表現されてよく、安全の観点から魅力的であるだろう。再利用可能な装置を提供すること、それが望まれる場合、接続／切り離しの手段、即ち上述したコネクタは、操作部材をマイクロニードルアレイに可逆的に接続するように設計されてよい。同様に、使い捨てバージョンの装置は不可逆的なコネクタを組み込んでよい。

40

【0046】

身体は、好ましくは人の身体又は動物の身体である。本発明の装置のマイクロニードルアレイは、任意の所望の皮膚表面に適用され得る。好ましい実施形態では、マイクロニードルアレイは身体の下肢領域に適用される。装置に含まれるマイクロニードルアレイの大きさ、形状及び／又は構成は、特定の適用部位に適合するように選択されてよい。

【0047】

真空装置と複数のマイクロニードルからなるアレイの両者を単一の装置に与えることで扱いやすくなつて、真空装置とマイクロニードルが正しく配置されることが保証され、その結果、装置は、医師の助けを借りずに適用できる。

【0048】

50

本発明の第2の態様は、身体から体液を取り出すための方法を提供する。当該方法は、身体の表面を刺す工程と、
身体の表面の貫入領域に負圧を印加して、貫入された表面を介して身体から体液を取り出す工程と、を含む。

【0049】

体液は、好ましくは、間質液であるが、本発明の方法は、間質液の取り出しのみに限定されるものではない。身体の表面を刺すための様々な機構が想定でき、例えば、1又は複数のマイクロニードルアレイ、1又は複数のマイクロニードルローラを適用することで、エレクトロポレーション、水カジェット、レーザ、音波エネルギー、ガスジェット、発射体の適用又は他の任意の好適な手段の適用によって達成できる。本発明の好ましい実施形態では、身体の表面は、マイクロニードルアレイを適用することによって貫入される。 10

【0050】

マイクロニードルアレイは、中実の複数のマイクロニードルを含んでよく、身体の表面に複数の貫入孔を生成するためにマイクロニードルアレイを使用することは、従来の注射針を使用するよりも好ましい。マイクロニードルのサイズが、皮下毛細血管床を貫通しないことで、貫入プロセス中の痛み及び外傷を最小限に抑えるからである。従って、(マイクロニードルアレイ又はマイクロニードルローラにおける)マイクロニードルの高さは、約1000μm以下まで、好ましくは約700μm以下、好ましくは約500μm以下又は350μmであって、角質層に最大約1000ミクロンの穴を形成可能であるべきであろう。複数のマイクロニードルの高さは、患者に基づいて選択されてよい。例えば、比較的に高齢の又は比較的に若い患者に対しては短い複数のマイクロニードルを使用することが望ましいだろう。 20

【0051】

身体の表面の貫入は、少なくとも300mm²、より好ましくは500~1500mm²、最も好ましくは565mm²の組織に触れるためになされてよい。このレベルの組織の露出は、上述したように、種々の方法を用いて達成され得る。本発明の第1の態様に関連して上述したように、このレベルの組織の接触を達成するために、種々のマイクロニードルの大きさ及び構成が使用されてよい。例えば、複数のマイクロニードルは、患者及び体液過剰のレベルに依存して密に又は広く間隔を開けて配置されてよい。ある実施形態では、約5000本のマイクロニードル(高さは、~550μm)を持つ直径約3cmの中実マイクロニードルアレイが使用される。当業者は、接触した組織表面の面積を、以下に示す計算式を用いて簡単に計算できる。 30

【0052】

単一のニードル(円錐形であると仮定)の側面積 = $r l = r \cdot \sqrt{r^2 + h^2}$

【0053】

約5000本の550μmのマイクロニードルで、ニードルの浸透率を約80%と仮定すると、接触した総組織面積は約565mm²である。

【0054】

好ましい実施形態では、複数のマイクロニードルは、負圧の印加前に身体の表面から除去される。 40

【0055】

本発明の第2の態様の好ましい実施形態は、身体の表面を貫入して、負圧を印加することによって、かなりの量の体液が身体から取り出され得るという驚くべき発見に、部分的に基づいている。マイクロニードルの除去は、皮膚表面が再密封して、表面の複数の孔が迅速に閉鎖するので、取り出される体液の量には限度があると、当業者には予測されていたであろう。驚くべきことに、負圧が十分に高い場合、表面の複数の孔は1時間又は1日以上の長期のタイムスパンに亘って開いたままであって、体液の取り出しが可能であることが分かっている。

【0056】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、本発明の方法は、複数のマイクロニードル（又は他の手段）によって貫入された身体の領域に真空装置を取り付ける工程を含んでいる。真空装置は、低圧ガスのタンクを備えてよく、その場合における真空装置の操作は、タンクとチャンバの間の弁を開く工程を含んでよい。代わりに、真空装置は、ローブポンプ、スクリューポンプ、ピストンポンプ、インジェクタ・ジェットポンプ（例えば、ベンチュリポンプ）などのポンプを備えてよく、その場合における真空装置の操作は、ポンプを作動させる工程を含んでよい。好ましい実施形態では、真空装置は真空ポンプである。

【0057】

真空装置は、シーリング手段によって皮膚に取り付けられてよい。例えば、真空装置は、接着剤、例えば感圧性接着剤、又は弾性シーリングリムをその本体表面の接触面に備えており、真空装置が表面に気密シールされる。要求される気密シールの程度は、関係している用途に依存しており、本実施形態を限定するものとして完全な気密として解釈されるべきではない。しかしながら、気密シールの程度は、体液抽出の間、所望の圧力差を得ること及び維持するのに十分であるべきである。

10

【0058】

印加される負圧は、所望の体積の体液を身体から取り出すのに適したものであるべきである。負圧は、皮膚へのマイクロニードルの挿入によって作られた複数の貫入孔を介して、身体から体液が流出する期間に亘って継続的に又は断続的に印加されてよい。当業者であれば、負圧の適切な大きさと、負圧の継続的な印加と断続的な印加の何れが適切であるかとを、患者と体液過剰の重症度とに基づいて決定できるであろう。ある実施形態では、上記の負圧は、約25から約500mmHg、より好ましくは約50から約500mmHg、より好ましくは約100から約300mmHg、より好ましくは約200mmHgである。

20

【0059】

特定の患者についての体液取り出しの適切な速度は、当業者に公知の多くの因子に依存するだろう。例えば最大で約2000ml/日、より好ましくは最大で1000ml/日又は約500ml/日の体液取り出し速度が適切だろう。体液取り出し速度の適切な下限は、少なくとも約10ml/日、より好ましくは約50ml/日、より好ましくは約100ml/日であろう。種々の治療用途について、体液取り出し速度の好ましい下限は、約220ml/日である。当業者は、取り出される体液の特定の速度及び量は、身長、体重、過剰な体液の量、合併症などの患者特有の因子を考慮して決定されるべきことを理解できるであろう。

30

【0060】

同様に、特定の患者についての体液の適切な流量は、当業者に公知の多くの因子に依存するだろう。適切な体液の流量は、約0.25～約4ml/cm²/hr、より好ましくは約1～約3ml/cm²/hr、より好ましくは、約2ml/cm²/hrであるだろう。

【0061】

貫入のための身体における適切な位置は、当業者の公知である多くの因子に依存するだろう。例えば体液過剰の部位、患者の健康状態、複数のマイクロニードルの適用が意図されている皮膚の1又は複数の予定部位の健康状態、浮腫の部位、患者の姿勢などがある。例えば、患者が立っている場合又は座っている場合には下肢に適用され、患者が横たわっている場合には背中に適用される。

40

【0062】

本発明の方法は、任意の所望の体液を取り出すために使用できるが、体液は、間質液又はその少なくとも一成分であることが好ましい。例えば、間質液の少なくとも一つの成分は、水、尿毒症毒素、代謝産物、塩及びイオンからなる群から選択されるのが好ましい。

【0063】

本発明の方法は、真空装置を用いる前に、貫入された身体表面に材料の層を適用する工程を更に含んでよい。そのような材料の1又は複数の層が、真空装置の適用の前に、貫入

50

された身体表面に適用されてよい。材料のこの層又は材料のこれらの層の適用は、本発明の方法に必須ではない。しかしながら、それは、真空装置の適用対象の皮膚を保護するのに役立ち、体液の流れを促進するであろう。使用され得る適切な材料は、ガーゼのように、貫入部位への負圧の伝達を可能にする目の粗い材料を含む。他の適切な材料には、発泡体、ポリマーシート又はポリマ纖維、ヒドロゲルシート又はヒドロゲル纖維、セルロース、又は当業者に公知の他の天然素材の材料がある。材料の複数の層が提供される場合、複数の層は、所望の結果を達成するために、同じ種類の材料で形成されて、又は異なる種類の材料で形成されてよいことが理解されよう。

【0064】

ある実施形態では、方法は、本発明の第1の態様（及びにそれらについて本明細書に記載された任意の実施形態）による装置の使用を含んでいる。 10

【0065】

体液過剰又は浮腫の治療方法が更に提供され、当該方法は、本発明の第2の態様の方法を含んでいる。前記の体液過剰又は浮腫は、腎臓／腎不全、心不全、リンパ浮腫、深部静脈血栓症及び癌などの様々な条件の結果であってよいが、これらに限定されない。

【0066】

上述の方法を用いて身体からの体液を取り出すために、成功裏に利用された手順の一例を以下に示す。

1. 適切な皮膚消毒薬が、患者の皮膚の挿入部位に塗布される。
2. マイクロニードルアレイが皮膚に適用される。これは、例えば手動挿入又はマイクロニードルアプリケータを用いるなどの種々の方法で達成され得る。 20
3. マイクロニードルが皮膚から除去され、破棄される。
4. マイクロニードルの挿入部位の上にガーゼが配置される。ガーゼは、皮膚に対する付加的な保護を与えるために、複数のマイクロニードルによって作られた複数の貫入孔の全てを覆うのに十分な大きさであるべきであり、そして真空アセンブリよりも大きくするべきである。
5. 貫入部位の気密シールを確実にするために、真空チューブユニットが感圧性接着剤とともに、マイクロニードルの挿入部位へ適用される。
6. 真空チューブは、50～500 mmHgに設定された真空ポンプと収集キャニスターに接続される。 30
7. 真空チューブを通じて体液が収集キャニスターに流れる。
8. 工程2～工程7が、必要に応じて繰り返される。
9. 真空チューブが貫入部位から除去される。
10. 適切な皮膚消毒薬が創傷部位に塗布される。

【0067】

患者及び体液過剰の重症度に応じて、この基本的な手順の変更が当業者によって考えられてよい。例えば、以下の工程が変更されてよい。

- ・ガーゼは皮膚から除去されてよい。
- ・様々な真空圧が利用されてよい。及び／又は、
- ・マイクロニードルの数及び種類が変更されてよい。 40

【0068】

本発明の第2の態様の方法のインビトロ（*in vitro*）モデルによって、以下のデータが得られた。モデルは、膜親水性ポリウレタンの発泡体から構成されており、薄い疎水性ポリウレタン膜が、発泡体の表面に結合されている。発泡体の孔サイズは20から400 μmであった。発泡体は、四肢の大きさ及び形状をシミュレートするためにプラスチックチューブに巻きつけられ、そして所定の位置に固定された。発泡体には、間質液を表現するためのウシ血清アルブミンを含む生理食塩水が注入された。マイクロニードルを使用して「皮膚」（膜）を貫通し、その後、上記の手順／手続きが用いられた。

【表1】

実験番号.	圧力 (mmHg)	抽出された流体 (g/hour)
1	100	18.6
2	200	29.4
3	350	47.9

上記の手順を利用して、以下のインビトロのデータが収集された。

10

【表2】

患者番号.	性別	年齢	体重 (kg)	浮腫の重症度	圧力 (mmHg)	マイクロニードル	抽出された流体 (g/hour)
1	男	63	102	並み	200	550 μm 中実	20
2	女	89	57.5	並み	200	550 μm 中実	22.4
3	男	43	66	張り	100	550 μm 中実	12

20

【0069】

研究試験が、心不全及び／又は腎不全に起因する「見える」浮腫又は原因不明の慢性末梢浮腫を患っている複数の患者による1つのグループについて行われた。表皮間質液 (ISF) にアクセスして抽出する試験を、83人の患者が受けた。合計144の処置がなされた。

【0070】

2つのアクセス方法が試験された。中実マイクロニードルアレイと小さな中空の皮下注射針である。

【0071】

<マイクロニードルアレイ>

予め作製された中実ポリメチルメタクリレート (PMMA) マイクロニードルアレイが使用された。タイプが異なる2つのアレイが試験され、1つは550 μm の高さ及び170 μm のベースのマイクロニードルを有し、そして他方は30 μm の高さ及び177 μm のベースのマイクロニードルを有していた。550 μm のアレイは、3 cmの直径を有し、5491本のマイクロニードルを含む7.1 cm^2 の活性表面積 (active surface area) を有していた。350 μm のアレイは、1.6 cmの直径を有し、1316本のマイクロニードルを含む2 cm^2 の活性表面積を有していた。

30

【0072】

皮膚の消毒の後、複数のマイクロニードルが、目的に合うように設計されたマイクロニードル用ばね式アプリケータ (本発明のアプリケータに関連する以下の説明を参照) を用いて脚の甲又はすねの内側に適用された。

40

【0073】

<皮下注射針>

22又は23ゲージの皮下注射針がISFへの代替アクセス手法として使用された。皮膚消毒及び1%リドカインの噴霧の後、針は30~45°で約半分の長さ挿入された。

【0074】

角質層を貫入して、表皮間質コンパートメントへのアクセスが得られると、複数のマイクロニードルを除去した直後に、KCI ActiVAC (登録商標) 負圧ユニットを用いてマイクロニードル適用領域への負圧を印加することで、体液の取出しが促進された。ActiVAC (登録商標) は、25乃至200 mmHgの調整可能な負圧、即ち、-25

50

乃至 - 2 0 0 mmHg の圧力を供給し、抽出された体液は、3 0 0 ml の容積の可変キャニスターにチューブを介して集められた。圧力は、最大 2 0 0 mmHg の目標負圧、即ち - 2 0 0 mmHg の圧力を達成するために徐々に大きくされて、それは、体液の抽出の間、維持された。体液の取出しは 1 ~ 4 時間続けられ、セッションの終了時に、セッション中に取り出された間質液の体積が測定された。

【 0 0 7 5 】

データは、Graph Pad Prism (登録商標) 6.04. を用いて分析された。パラメトリックデータ及び非パラメトリックデータは、平均 \pm SD 及び中央値と範囲又は四分位数範囲 (IQR) としてそれぞれ表現された。スチュードントの t 検定、フィッシャーの直接確率検定、マンホイットニー検定及びピアソン相関係数が、統計的に有意であると考えられる 0.05 以下の確率で、統計分析のために使用された。

10

【 0 0 7 6 】

< 成功した ISF 抽出 >

144 回の ISF 抽出において、49%において 1 ml 以上の ISF が抽出され、25%において 5 ml 以上の ISF が抽出され、14%において 10 ml 以上の ISF が抽出された。

【 0 0 7 7 】

< ISF の自発的な「意味のある流れ」>

ISF の自発的な (spontaneous) 「意味のある流れ (meaningful flow)」 (即ち、確実に回収及び測定できる十分な体積) を生じるという点で、マイクロニードルアクセスと非マイクロニードルアクセスの比較は、マイクロニードルが優れていることを示した。マイクロニードルアクセスは、ISF の自発的な「意味のある流れ」 (即ち、確実に回収及び測定できる十分な体積) を、非マイクロニードルアクセスが 10% のケースにおいてこれを達成したことと比較して、55% のケースにおいて達成した。高さが 550 μ m であるマイクロニードルを持つ複数のマイクロニードルアレイは、高さが 350 μ m であるマイクロニードルを持つものよりも有意に高い平均 ISF 体積を達成した (7 ± 1.2 ml 対 0.5 ± 1 ml : $p < 0.0001$)。

20

【 0 0 7 8 】

< ISF の流れの強化 : 負圧 >

負圧吸引装置の使用は、処置の 27%において、5 ml 以上の体液をもたらした。これらの患者において抽出された ISF の平均体積は、-192 mmHg の平均真空圧で 1 時間当たり、マイクロニードル毎に 11 ml の平均流量を与えた場合の 2.3 時間の平均を上回る 2.4 ± 0.9 ml であった。加えられた負圧と合計 ISF の間で、正の相関が観測された ($r = 0.42$ 、 $p = 0.03$ 、図 7)。

30

【 0 0 7 9 】

< ISF 抽出の維持 : 時間 >

抽出された ISF の体積はまた、抽出時間との線形相関を示した ($r = 0.24$ 、 $p = 0.008$ 、図 8)。

【 0 0 8 0 】

< 患者の特性 >

浮腫のクラス (即ち、急性 / 亜急性対慢性) と抽出された体積の間に相関は観測されなかった ($P = 0.10$)。同様に、臨床緊張 (clinical tenseness) 又は浮腫のコンプライアンスは、抽出された体積と相関を示さなかった ($r = 0.05$; $p = 0.003$)。

40

【 0 0 8 1 】

< 痛み、出血及び皮膚の完全性 (integrity) >

抽出の間、全体的な機構についての「快適さ」の度合い (「快適」、「不快」又は「非常に不快」) だけでなく、0 - 10 のアナログ疼痛質問がなされた。血液スポット及び皮膚紅斑も書き留められた。0 - 7 の皮膚刺激スコアが、マイクロニードルを除去した直後、可能であるならば (即ち、入院患者の場合) 1 時間後及び 24 時間後になされた。

【 0 0 8 2 】

50

82%のケースでは、マイクロニードルについて2以下の疼痛スコアを報告し、62%は、マイクロニードル挿入の全ての期間中に痛みがないことを報告した。マイクロニードルの平均疼痛スコアは 1.1 ± 2 （中央値=0、IQR 0-2）であった。皮下注射針の平均疼痛スコアは、リドカインスプレーの使用後に挿入されたにも拘わらず、 1.9 ± 3 （中央値=0、IQR 0-4）であった。マイクロニードルの挿入後、装置がその場所に残された後においても、96%のケースでは、それが「快適」又は「非常に快適」であると感じた。14%のケースにおいて、軽度の紅斑が存在した一方で、83%のケースでは、装置の除去後に目に見える皮膚刺激は無かった。2つのケースでは、装置の除去後に著しい紅斑が現れた（7のうち、それぞれ4及び5の刺激スコア）が発表された。1時間及び24時間後、3つのケースのみで装置適用の証拠が見られた。これら3人の患者は水泡を発生させたが、（この水泡は）72時間以内に合併症と伴うことなく解決された。マイクロニードルの適用後、蜂巣炎のケースが1つあり、これは抗生物質により解決された。

【0083】

負圧及び高い生物学的合理性を伴うマイクロニードルアクセスは、 $10 \times 10 \text{ cm}$ の皮膚表面を使用して、4時間かけて 800 ml に相当する $2 \text{ ml} / \text{cm}^2 / \text{hr}$ のISF抽出速度を達成することができた。

【0084】

これらの結果は、過剰な体液蓄積をもたらす状態を患っている患者から体液を取り出すことについて、本発明の第1及び第2の態様の装置及び方法の有用性を実証している。

【0085】

本発明の第3の態様は、表面にマイクロニードルアレイを適用するためのアプリケータを提供する。当該アプリケータは、

表面に適用されるマイクロニードルアレイと関連付けられた接触要素に接触する圧力要素と、

準備位置から衝突位置へ駆動されて、圧力要素又はマイクロニードルアレイに衝撃を加えるように構成されたハンマと、

を備えており、

圧力要素は、動作可能にハンマに接続されており、それによって、圧力要素に力が働くと、ハンマは、準備位置から衝突位置へと駆動される。

【0086】

アプリケータが単に「マイクロニードルアレイ」との使用に限定されることは理解されるであろう。それは、任意のタイプの切断又は貫入要素を表面に適用するために、制御された、信頼性のある方法で使用されてよい。

【0087】

本発明の第3の態様の一実施形態では、接触要素はマイクロニードルアレイの背部である。

【0088】

本発明のさらなる態様では、表面にマイクロニードルアレイを適用するためのアプリケータが提供される。当該アプリケータは、

表面に適用されるマイクロニードルアレイと関連付けられた接触要素に接触する圧力要素と、

準備位置から衝突位置へ駆動されて、圧力要素に衝撃を加えるように構成されたハンマと、

を備えており、

圧力要素は、動作可能にハンマに接続されており、それによって、圧力要素に力が働くと、ハンマは、準備位置から衝突位置へと駆動される。

【0089】

本発明の更に別の態様では、表面にマイクロニードルアレイを適用するためのアプリケータが提供される。当該アプリケータは、

10

20

30

40

50

表面に適用されるマイクロニードルアレイと関連付けられた接触要素に接触する圧力要素と、

準備位置から衝突位置へ駆動されて、マイクロニードルアレイに衝撃を加えるように構成されたハンマと、

を備えており、

圧力要素は、動作可能にハンマに接続されており、それによって、圧力要素に力が働くと、ハンマは、準備位置から衝突位置へと駆動される。

【0090】

本発明のアプリケータの実施形態では、圧力要素は、マイクロニードルアレイに関連付けられた接触要素、例えばハウジングと接触する。マイクロニードルアレイは、ハウジング内に配置される。この構成の利点の1つは、ハウジングへの圧力要素の最初の接触が、意図せずにマイクロニードルを表面に適用する結果にならないことである。圧力要素は、マイクロニードルアレイに関連付けられた任意の好適な接触要素又は表面に接続してよく、当該接触要素又は表面は、アプリケータのトリガに続いて、マイクロニードルアレイ又は圧力要素に衝撃を加えることを当業者は理解するであろう。

10

【0091】

ある実施形態では、ハンマは、衝突位置へと駆動されると、マイクロニードルアレイの背部に衝撃を直接伝えてよい。或いは、ハンマは、圧力要素を介してマイクロニードルアレイに衝撃を与えてよい。

【0092】

本発明のアプリケータの好ましい実施形態では、ハンマは、衝突位置に向かって付勢され、ラッチ要素によって準備位置に保持可能である。圧力要素は、ラッチ要素を介してハンマに接続されてよい。好ましい実施形態では、圧力要素に力を加えると、ラッチ要素が動かされて、ハンマの解放をもたらす。

20

【0093】

ハンマは、適切なやり方で衝突位置に向かって付勢されてよい。例えば、ハンマは、油圧又は空気圧シリンダ、ソレノイドのような電動リニアアクチュエータのようなアクティバクチュエータによって付勢されてよい。代替的又は付加的に、ハンマは、ばね（例えば、コイルばね、ねじりばね、板ばね、竹の子ばね又はガスばね）又はエラストマ部材のような弾性要素によって付勢されてよい。

30

【0094】

ある実施形態では、圧力要素は、ラッチ要素と一体化している。或いは、圧力要素は、ラッチ要素とは別の物であってよく、ラッチ要素に接続されていてよい。

【0095】

ハンマは、弓状の経路に沿って準備位置から衝突位置へ移動してよい。或いは、ハンマは、直線経路に沿って、又は、マイクロニードルを表面に適用するのに十分な力を与えて、圧力要素又はマイクロニードルアレイに衝撃を付えることが可能な他の好適な経路に沿って、準備位置から衝突位置へ移動してよい。

【0096】

アプリケータは、随意選択的に計数手段を含んでよく、アプリケータが作動された回数をユーザが決定することを可能にする。これは、装置の寿命の指標として有用であるだろう。これは、例えば、ハンマが衝突位置から準備位置へ移動されると、装置によって作動させられる単純な機械的なカウンタを組み込みことによって達成され得る。計数装置の存在は、アプリケータの使用を通じて達成されるマイクロニードル適用の質を維持することを許容する。

40

【0097】

本発明の一実施形態において、圧力要素は、マイクロニードルアレイ（又はそれに関連する接触要素）との相補的に係合するように構成されて、マイクロニードルアレイとの相補的な係合が達成された場合にのみアプリケータがトリガされる。これよって、正しい位置に配置されるまでハンマの駆動が妨げられるので、マイクロニードル適用の質及びノ又

50

は精度の改善がもたらされる。相補的な係合手段は、例えば、マイクロニードルアレイの背部の一部を含んでおり、ドーム状構造が、圧力要素における対応するドーム形状の凹部に係合する又はその反対とされてよい。他の相補的な形状又は適切な係合手段は、当業者によって容易に理解されるだろう。例えば、圧力要素及びマイクロニードルアレイ（又はそれに関連する接触要素）によって規定された一方又は両方の接触面には、接着剤が提供されて、圧力要素及びマイクロニードルアレイが互いに可逆的又は不可逆的に結合される。使用前において、接着剤は、装置を作動することが所望される場合にのみ除去される剥離紙の下で保護されてよい。

【0098】

本発明のさらなる態様は、

10

表面に適用されるマイクロニードルアレイに関連付けられた接触要素に接触する圧力要素と、

準備位置から衝突位置へ駆動されて、圧力要素又はマイクロニードルアレイに衝撃を加えるように構成されたハンマと、

を備えており、圧力要素はハンマに作動可能に接続されており、それによって圧力要素に力が働くと、準備位置から衝突位置へハンマが駆動されるアプリケータを、マイクロニードルアレイと組み合わせて含んでいる装置を含む。

【0099】

本発明の上記の態様（及び本明細書に記載のそれらの任意の実施形態）のアプリケータは、アプリケータを含んでいる上記のような装置としての使用に極めて適しているであろう。

20

【0100】

さらなる態様では、アプリケータを含んでいる装置が提供される。当該アプリケータは

、表面に適用されるマイクロニードルアレイに接触する圧力要素と、

準備位置から衝突位置へ駆動されて、圧力要素に衝撃を加えるように構成されたハンマと、

を含んでおり、圧力要素はハンマに作動可能に接続されており、それによって圧力要素に力が働くと、準備位置から衝突位置へハンマが駆動され、マイクロニードルアレイと組み合わされる。

30

【0101】

アプリケータを含んでいる装置の一実施形態において、マイクロニードルアレイ（又はそれに関連する接触要素）及び圧力要素は、相補的に係合するように構成されてよい。ある実施形態では、マイクロニードルアレイの背部の一部は、アプリケータの圧力要素場の対応する突起と係合する凹部を含んでもよく、その逆であってもよい。上述したような他の相補的な形状又は適切な係合手段は、当業者によって容易に理解されるだろう。

【0102】

アプリケータを含んでいる装置の更なる実施形態では、マイクロニードルアレイは、本発明の第1の態様（及び本発明に記載のそれらの任意の実施形態）による装置を含んでよい。本発明の第1の態様による装置のマイクロニードルアレイ（又は、それに関連する接触要素）の背部とアプリケータの圧力要素とは、相補的に係合して、意図した場合と、マイクロニードルアレイとの相補的な係合が正しく達成された場合のみにアプリケータがトリガされるように構成されてよい。これによって、誤発射（mis-firing）と、マイクロニードルアレイと圧力要素の誤整列とを防止するフェールセーフ装置がもたらされる。

40

【0103】

本発明のさらなる態様は、装置を用いて、マイクロニードルアレイを表面に適用する方法を提供する。当該装置は、

表面に適用されるマイクロニードルアレイに関連付けられた接触要素に接触する圧力要素と、

準備位置から衝突位置へ駆動されて、圧力要素又はマイクロニードルアレイに衝撃を加

50

えるように構成されたハンマと、
を含んでおり、圧力要素は、ハンマに作動可能に接続されており、それによって圧力要素
に力が働くと、準備位置から衝突位置へとハンマが駆動される。当該方法は、マイクロニ
ードルアレイに関連付けられた接触要素に圧力要素を適用してハンマを解放して、マイク
ロニードルアレイ又は圧力要素に衝撃を加えて、それによって複数のマイクロニードルを
表面に適用する工程を含む。

【0104】

一実施形態において、接触要素は、マイクロニードルアレイの背部である。

【0105】

さらなる態様は、装置を用いて、表面にマイクロニードルアレイを適用する方法を提供
し、当該装置は、10

表面に適用されるマイクロニードルアレイに接触する圧力要素と、

準備位置から衝突位置へ駆動されて圧力要素に衝撃を加えるように構成されたハンマと
、
を含んでおり、10

圧力要素はハンマに作動可能に接続されており、それによって圧力要素に力が働くと、準備
位置から衝突位置へハンマが駆動される。当該方法は、マイクロニードルアレイに圧力
要素を適用してハンマを解放して、圧力要素に衝撃を加えて、それにより複数のマイクロ
ニードルを表面に適用する工程を含む。

【0106】

別の実施形態では、圧力要素は、マイクロニードルアレイに関連付けられた接触要素、
例えばハウジングに接触する。マイクロニードルアレイは、ハウジング内に配置される。
この構成の利点の一つは、ハウジングへの圧力要素の最初の接触が、マイクロニードルの
表面への適用を誤ってもたらさないことである。圧力要素が、マイクロニードルアレイに
関連付けられた任意の好適な接触要素又は表面に接続し、当該接触要素又は表面によって
、アプリケータのトリガに続いてマイクロニードルアレイ又は圧力要素に衝撃が加えられ
てよいことを、当業者は理解するであろう。20

【0107】

ある実施形態では、ハンマは、衝突位置へ駆動されると、マイクロニードルアレイの背
部に衝撃を直接与えてよい。別の実施形態では、ハンマは。圧力要素を介してマイクロニ
ードルアレイに衝撃を与えてよい。30

【0108】

本発明のアプリケータは、上記の方法における使用に極めて適しているであろう。

【0109】

本発明の実施形態は、添付の図面を参照して、単なる例として説明される。

【図面の簡単な説明】

【0110】

【図1】図1は、本発明の第1の態様の好ましい実施形態による装置の概略図である。当
該装置は、本発明の第2の態様による方法において使用されてよく、又は本発明のアプリ
ケータを使用することで皮膚に適用されてよい。40

【図2】図2は、本発明の第1の態様の別の好ましい実施形態による装置の概略図である
。当該装置は、本発明の第2の態様による方法において使用されてよく、又は本発明のア
プリケータを使用することで皮膚に適用されてよい。

【図3】図3は、本発明の第1の態様の別の好ましい実施形態による装置の概略図である
。当該装置は、本発明の第2の態様による方法において使用されてよく、又は本発明のア
プリケータを使用することで皮膚に適用されてよい。

【図4】図4A及び図4Bは、本発明のアプリケータの好ましい実施形態による装置の概
略図である。当該装置は、表面にマイクロニードルアレイを適用する本発明による方法に
において使用されてよく、又は、本発明の第1の態様の装置を皮膚に適用することに使用さ
れてよい。装置は、準備時の構成（図4A）と衝突時の構成（図4B）とについて示され
50

ている。

【図5】図5A乃至図5Dは、本発明のアプリケータの好ましい実施形態による装置の概略図である。当該装置は、表面にマイクロニードルアレイを適用する本発明による方法において使用されてよく、又は本発明の第1の態様の装置を皮膚に適用することに使用されてよい。装置は、使用前の保管／提供時の構成（図5A）、使用の用意ができた準備構成（図5B）、トリガ時の構成（図5C）、及び衝突時の構成（図5D）にて示されている。

【図6】図6A乃至図6Dは、本発明のアプリケータの好ましい実施形態による装置の概略図である。当該装置は、表面にマイクロニードルアレイを適用する本発明による方法において使用されてよく、又は本発明の第1の態様の装置を皮膚に適用することに使用されてよい。装置は、使用前の保存／供給時の構成（図6A）、使用の用意ができた準備構成（図6B）、トリガ時の構成（図6C）、及び衝突構成（図6D）が示されている。

【図7】図7は、5m1以上の抽出ISFと負圧の相関を示す。印加された負圧と抽出された全体積との間には線形相関が観測された。

【図8】図8は、抽出されたISFの体積と抽出の期間との相関を示す。抽出されたISFの全体積は、抽出を増強させるための負圧を用いたアクセス方法のようにしてマイクロニードルが使用された全セッションにおいて、抽出の持続時間と相関した。

【発明を実施するための形態】

【0111】

図1を参照すると、本発明の第1の態様の好ましい態様に基づいており、身体から体液を取り出すために使用できる装置1が概略的に示されている。示された装置1は、人体（図示せず）の皮膚表面3上に配置されている。装置1は、皮膚表面3にほぼ平行に配置される、複数のマイクロニードルのアレイ5をハウジング7内に含んでおり、ハウジング7は、チャンバ9を画定する。アレイ5における各ニードル11の高さは、約550μmである。ハウジング7は、真空装置（図示せず）への接続のために構成されたポート13を規定しており、チャンバ9には負圧が印加される。ハウジング7の表面15と接触する皮膚上に接着剤（図示せず）が与えられることで、ハウジング7は、皮膚表面3に気密シールされる。装置1は、2つの弾性リビングヒンジ17を更に含んでおり、これらリビングヒンジ17は、ハウジング7の下面19と皮膚表面3の間に配置されている。操作部材又はボタン21は、マイクロニードルアレイ5の背面23に接続されており、後方に延びており、ボタン21の上部21Aは、ハウジング7より上にある。ダイヤフラム25は、ボタン21の上部の上側に配置されており、ボタン21の両側にてハウジング7に接続されている。

【0112】

装置1の使用が望まれる場合、装置1が適用されるであろう皮膚表面3が、殺菌溶液で拭かれて、装置1は、皮膚表面3に対して配置される。真空装置（図示せず）は、チューブ（図示せず）によってポート13に取り付けられる。ボタン21に加えられた下向きの力（患者自身、医師、又は専用のマイクロニードルアプリケータ装置によって加えられるであろう）は、（図1に示されたような）解放位置から、係合位置へのマイクロニードルアレイ5の下方への移動をもたらす。係合位置にて、マイクロニードル11は皮膚3を刺す。図1の装置1は、半可撓性材料で作られており、ハウジング7の筐体全体が皮膚3の表面に向かって曲がることで、ボタン21の押下によってマイクロニードル11が皮膚表面3を刺す。ボタン21に加わった下向きの力は、2つのリビングヒンジ17を外に向かって曲がらせる。ボタン21からの下向きの力が無くなると、2つのリビングヒンジ17の弾性により、それらは元々の形状へ復帰し、皮膚表面3からマイクロニードルアレイ5を持ち上げ、図1に示された解放位置へとマイクロニードルアレイ5を戻す。真空装置が作動して、負圧がチャンバ9に印加される。リビングヒンジ17は、十分な固有の弾性を有しているので、チャンバ9への十分な負圧が印加されて、身体から体液が流されると（以下でより詳細に説明する）、マイクロニードルアレイ5は、ハウジング7の固有の可撓性にも拘わらず、皮膚表面3への係合位置へと落ちない。

10

20

30

40

50

【0113】

チャンバ9への負圧の印加により、皮膚表面3を複数のマイクロニードル11で刺すことにより作られた穴を介して、身体から間質液が抽出される。体液は、ポート13及び真空チューブ(図示せず)を介して貯蔵キャニスター(図示せず)へと送られる。十分な間質液が身体から取り出されると、真空装置は停止して、装置1は、皮膚3の表面から除去される。装置1全体は、廃棄されてよく、或いは、マイクロニードルアレイ5が装置から除去されて、装置1を引き続いて再使用するために新しいマイクロニードルアレイ5が適用されてよい。

【0114】

図2を参照すると、本発明の第1の態様の別の好ましい実施形態に基づいており、身体から間質液を取り出すために使用できる装置31が概略的に示されている。示された装置31は、人体(図示せず)の皮膚表面3上に配置されている。図1に示された装置1と同様に、装置31は、複数のマイクロニードルのアレイ5を組み込んでおり、アレイ5は、ハウジング7内に皮膚表面3にほぼ平行に配置される。ハウジング7はチャンバ9を固定する。アレイにおける各ニードル11の高さは、約550μmである。ハウジング7は、真空装置(図示せず)への接続のために構成されたポート13を規定しており、チャンバ9には負圧が印加される。接着剤(図示せず)がハウジング7の表面15と接触する皮膚上に与えられているので、ハウジング7は、皮膚表面3に気密シールされる。操作部材又はボタン21は、マイクロニードルアレイ5の上方に配置されて、上下方向に延びており、ボタン21の上部21Aは、ハウジング7の上方に位置している。ボタン21は、マイクロニードルアレイ5の上面23及びボタン21の下面37にそれぞれ設けられたコネクタ33、35によって、マイクロニードルアレイの背部23に接続可能である。ボタン21の上部21Bとダイヤフラム25との間に位置するのは、ばね39である。ダイヤフラム25は、ボタン21の上面21B及びばね39の上に配置され、ボタン21の両側にてハウジング7に接続されている。

【0115】

使用時に、装置31は、皮膚表面3の上に配置されて、それを通じて体液が抽出される。真空装置(図示せず)は、チューブ(図示せず)によってポート13に取り付けられる。ボタン21に加えられた下向きの力(患者自身、医師、又は専用のマイクロニードルアブリケータ装置によって加えられ得る)は、ハウジング7を介してボタン21をマイクロニードルアレイ5へ向かって移動させる。この移動により、コネクタ33、35を介して、ボタン21は、マイクロニードルアレイ5と接続する。ボタン21がマイクロニードルアレイ5に接続した後、マイクロニードルアレイ5は、(図2に示されたような)解放位置からマイクロニードル11が皮膚表面3を刺す係合位置へ移動する。図2の装置31は、硬い材料で作られており、ボタン21に下向きの力が加えられると、ボタン21は、ハウジング7を通って下向きに移動してマイクロニードルアレイ5に接触し、次にマイクロニードルアレイ5を皮膚表面3に向かって駆動する。

【0116】

ボタン21に加えられた下向きの力により、ばね39が伸ばされる。ボタン21からの下向きの力が無くなると、ばね39はそれらの元々の形状に復帰する。これによって、ボタン21は、元々の位置に復帰し、マイクロニードルアレイ5は、コネクタ33、35を介してボタン21に接続されているので、(図2に示されたような)解放位置に復帰する。真空装置が作動して、負圧がチャンバ9に印加される。ばね39は、十分な固有の弾性を有しているので、チャンバ9への負圧の印加時に、マイクロニードルアレイ5は、マイクロニードル11は皮膚表面3を刺す係合位置に戻らない。

【0117】

チャンバ9への負圧の印加によって、皮膚表面3を複数のマイクロニードル11で貫入ことにより作られた穴を介して、身体から間質液が抽出される。間質液は、ポート13及び真空チューブ(図示せず)を介して貯蔵キャニスター(図示せず)へ送られる。十分な間質液が身体から除去されると、真空装置は停止してよく、装置31は皮膚3の表面から除

10

20

30

40

50

去される。装置 3 1 全体は廃棄されてよく、或いは、コネクタ 3 3、3 5 が解放され、そしてマイクロニードルアレイ 5 が装置 3 1 から除去されて、将来使用するために新たなマイクロニードルアレイ 5 と置き換えられてよい。

【 0 1 1 8 】

図 3 を参照すると、本発明の第 1 の態様の別の好ましい実施形態に基づいており、身体から間質液を取り出すために使用できる装置 4 1 が概略的に示されている。示された装置 4 1 は、人体（図示せず）の皮膚表面 3 上に配置されている。図 1 に示された装置 1 と同様に、装置 4 1 は、複数のマイクロニードルのアレイ 5 を含んでおり、アレイ 5 は、ハウジング 7 内にて皮膚表面 3 にほぼ平行に配置されている。ハウジング 7 は、チャンバ 9 を画定する。アレイにおける各ニードル 1 1 の高さは、約 5 5 0 μm である。ハウジング 7 は、チャンバ 9 に負圧が印加されるように、真空装置（図示せず）への接続のために構成されたポート 1 3 を規定しており、チャンバ 9 には負圧が印加される。ハウジング 7 の表面 1 5 と接触する皮膚上に接着剤（図示せず）が与えられており、ハウジング 7 は、皮膚表面 3 に気密シールされる。操作部材 2 1 は、マイクロニードルアレイ 5 の背面 2 3 に接続されて、後方に延びており、操作部材 2 1 の上部 2 1 A はハウジング 7 よりも上にある。ダイヤフラム 4 3 は、操作部材 2 1（この場合、操作部材 2 1 の上面 2 1 A）をハウジング 7 に接続する。ダイヤフラム 4 3 は、ハウジング 7 と操作部材 2 1 との境界を密封するために配置されており、真空にされている場合に境界からの漏れが防止される。

【 0 1 1 9 】

装置 4 1 の使用が望まれると、装置 4 1 が適用されるであろう皮膚表面 3 は、殺菌溶液で拭かれ、装置 4 1 が皮膚表面 3 に対して配置される。真空装置（図示せず）は、チューブ（図示せず）によってポート 1 3 に取り付けられる。操作部材 2 1 に下向きの力（患者自身、医師、又は専用のマイクロニードルアプリケータ装置によって加えられ得る）が加えられると、（図 3 に示されたような）解放位置から係合位置へとマイクロニードルアレイ 5 は下方に移動する。係合位置にて、マイクロニードル 1 1 は皮膚 3 に貫入する。

【 0 1 2 0 】

図 3 のダイヤフラム 4 3 は、可撓性を有する弾性材料で作られているので、操作部材 2 1 の下降によりダイヤフラム 4 3 が曲がって、皮膚 3 の表面に向かって操作部材 2 1 が移動する。操作部材 2 1 からの下向きの力は無くなると、ダイヤフラム 4 3 の弾性によって、操作部材 2 1 がその元々の位置へ戻って、皮膚表面 3 からマイクロニードルアレイ 5 を持ち上げて、図 3 に示すような解放位置へとマイクロニードルアレイ 5 を戻す。真空装置が作動して、負圧がチャンバ 9 に印加される。

【 0 1 2 1 】

操作部材 2 1 の直径は十分に小さいので、ダイヤフラム 4 3 の弾性と相まって、チャンバ 9 に十分な負圧が印加されて身体から体液が流されると（以下でより詳細に説明する）、マイクロニードルアレイ 5 は、皮膚表面 3 との係合位置へと落ちない。

【 0 1 2 2 】

チャンバ 9 に負圧が印加されることで、皮膚表面 3 を複数のマイクロニードル 1 1 で貫入ことにより作られた穴を介して、身体から間質液が抽出される。体液は、ポート 1 3 及び真空チューブ（図示せず）を介して貯蔵キャニスター（図示せず）へと送られる。十分な間質液が身体から除去されると、真空装置は停止し、装置 4 1 は皮膚 3 の表面から除去される。装置 4 1 全体は廃棄されてよく、或いは、マイクロニードルアレイ 5 が装置 4 1 から除去され、引き続いて装置 4 1 を再使用するために新しいマイクロニードルアレイ 5 が適用されてよい。

【 0 1 2 3 】

図 4 A 及び図 4 B を参照すると、本発明のアプリケータの実施形態に基づいており、表面へのマイクロニードルの適用に使用できるアプリケータ装置 5 1 が概略的に示されている。示されている装置 5 1 は、人体の皮膚表面 3 の上方に配置されており、マイクロニードルアレイ 5 1 がその皮膚表面 3 に配置されている。装置 5 1 は、ハンマ 5 5 と、ベースプレート 5 7 と、圧力要素 5 9 と、ハウジング 6 3 内に配置されたラッチ 6 1 とを含んで

10

20

30

40

50

いる。

【0124】

ハンマ55は、ベースプレート57に取り付けられている。ラッチ61の解放により、ハンマ55は、(図4Aに示される)準備位置と(図4Bに示される)衝突位置との間を移動することができる。衝突位置にて、それは圧力要素59とぶつかる。

【0125】

ハンマ55は、細長いシャフト65と、衝突要素67とを備えており、衝突要素67は、ベースプレート57から遠い側のシャフト65の端部に位置する。また、操作ハンドル69と、ラッチ61と係合するノッチ73とは、ハンマ55の一部を形成する。ハンマ55は、衝突要素67が接続されて端部とは反対側にあるシャフトの端部にて、ベースプレート57に回動可能に接続されている。ハンマ55は、(図4Bに示されている)衝突位置にハンマ55を付勢するばね75を更に含む。10

【0126】

使用可能なように装置51を準備するために、ユーザは、ハンマ55をベースプレートから矢印Xの方向に後退させる。図4Aに示す準備位置に至ると、ラッチ61がノッチ73と係合し、準備位置にハンマ55を保持する。

【0127】

ベースプレート57は、開口71を規定しており、開口71を通って、圧力要素59が突出して(又は、その中に圧力要素59が存在して)、下に横たわるマイクロニードルアレイ53と係合する。マイクロニードルアレイ53の上に置かれると、圧力要素59は、マイクロニードルアレイ53の背部の係合ボタン77と係合する。圧力要素59の係合ボタン77との係合により、ラッチ要素61は反時計回りに回転し、ラッチ要素61がノッチ73から解放されて、それによりハンマ55が解放される。そして、ばね75は、準備位置から衝突位置へとハンマ55を駆動する。20

【0128】

代替的な実施形態では、圧力要素は、マイクロニードルアレイに関連付けられた任意の好適な要素又は面と、例えばマイクロニードルアレイが中に配置されるハウジングと係合してよく、又は、マイクロニードルアレイの背部に直接接触してよいことを当業者は理解するだろう。

【0129】

準備位置から衝突位置へのハンマ55の移動の後、ハンマ55の衝撃部材67は、力を圧力要素59の背部に加える。その力は、係合ボタン77及びマイクロニードルアレイ53にその後伝えられ、それにより複数のマイクロニードルが皮膚表面3に適用される。30

【0130】

図5A乃至Dを参照すると、本発明のアプリケータの実施形態に基づいており、表面へのマイクロニードルの適用に使用できるアプリケータ装置81が概略的に示されている。装置81は、A:供給時、B:準備時、C:トリガ時、D:衝突時の4つの構成にて示されている。本発明のアプリケータのこの実施形態では、装置81は、ハンマ85を含む細長い管状のハウジング83と、ラッチ87と、圧力要素89とを備えている。40

【0131】

ハンマ85は、(図5Bに示されている)準備位置から(図5Dに示されている)衝突位置へとハウジング83内で移動可能であり、衝突位置にて、ハンマ85は圧力要素89とぶつかる(以下に詳述する)。

【0132】

ハンマ85は、ハウジング83内に同軸状に配置され、そして、細長いシャフト91と、シャフト91の一端に位置する衝撃部材93と、シャフト91の反対側の端部に位置する操作ハンドル95と、ラッチ87と係合するノッチ97とを備えている。ハンマ85は、衝突位置へ向けてハンマ85を付勢するばね99を更に含む。衝突位置にて、衝撃部材93は、(図5Dに示すように)圧力要素89に接触する。

【0133】

50

ハンマ 8 5 は、圧力要素 8 9 から離れて（図 5 B に示された）準備位置へ向かって、ハウジング 8 3 に対して軸方向に移動可能である。準備位置にある場合、ラッチ 8 7 はノッチ 9 7 と係合し、ばね 9 9 の付勢力に抗して準備位置にハンマ 8 5 を保持する。ラッチ 8 7 の係合解除によってハンマ 8 5 が解放されて、ハンマ 8 5 は、ばね 9 9 によって衝突位置へ駆動される。

【 0 1 3 4 】

ラッチ 8 7 は、ハウジング 8 3 に回転可能に取り付けられており、内向きに突出するノブ 1 0 1 を規定する。ノブ 1 0 1 は、ハウジング 8 3 へと突出する。操作ハンドル 9 5 に力が加えられて、ハンマ 8 5 が準備位置に後退すると、ラッチ 8 7 が反時計回りに回転してノッチ 9 7 に係合し、それによりハンマ 8 5 が準備位置に維持される。ラッチ 8 7 は、ばね 1 0 3 によってノッチ 9 7 と係合する方向に付勢される。また、ラッチ 8 7 の回転により、ノブ 1 0 1 が圧力要素 8 9 に接触して、ハウジング 8 3 に対して圧力要素 8 9 を準備位置へと下方に移動させる（以下でより詳細に説明）。

10

【 0 1 3 5 】

圧力要素 8 9 は、マイクロニードルアレイ（図示せず）の背部に接触するドーム状の接触部 1 0 5 と、ハウジング 8 3 内に延びる細長い部分 1 0 7 とを備えている。当該部分 1 0 7 の上端は、ラッチ 8 7 のノブ 1 0 1 に接触する。ハンマ 8 5 が係合位置にある場合、ドーム状の接触部 1 0 5 は、衝撃部材 9 3 に近接するハウジング 8 3 の終端から突出する。圧力要素 8 9 は、（図 5 A に示される）休止位置と（図 5 B に示される）準備位置の間をハウジング 8 3 に対して軸方向に移動可能である。休止位置と準備位置の間のこの移動は、ハウジング 8 3 に対して上向きであるハンマ 8 5 の準備位置への移動に由来しており、これによって、ラッチ 8 7 が反時計回りに回転し、ノブ 1 0 1 が細長い部分 1 0 7 を押し下げるこ²⁰と可能となる。

【 0 1 3 6 】

圧力要素 8 9 のドーム状の接触部 1 0 5 は、マイクロニードルアレイ（図示せず）の背部と係合するように構成されている。接触部 1 0 5 がマイクロニードルアレイと接触すると、細長い部分 1 0 7 は、ハウジング 8 3 に対して軸方向に上向きに移動し、圧力要素 8 9 の細長い部分 1 0 7 がノブ 1 0 1 と接触して、ラッチ 8 7 が回転する。これによって、ハンマ 8 5 が解放され、ハンマ 5 5 は、その後、ばね 9 9 によって準備位置から衝突位置へ駆動される。衝突位置にあると、ハンマ 8 5 の衝撃部材 9 3 は、力を圧力要素 8 9 の背部に加える。その力はその後マイクロニードルアレイに伝えられ、それによって、皮膚にマイクロニードルが適用される。

20

【 0 1 3 7 】

使用時において、操作ハンドル 9 5 に適用される力が加わると、ハンマ 8 5 は、準備位置へ移動する。その力は、例えば患者又は医師によって加えられるであろう。その力の行使とその後のハンマ 8 5 の移動とによって、ラッチ 8 7 はノッチ 9 7 と係合し、それにより、力を続けて加えなくとも、ハンマ 8 5 は準備位置に維持される。装置 8 1 は、次に、身体（図示せず）の皮膚表面に適用されるマイクロニードルアレイ（図示せず）の領域に配置される。圧力要素 8 9 がマイクロニードルアレイの表面に適用されて、それにより、ラッチ 8 7 が回転して、ハンマ 8 5 が準備位置から解放される。ばね 9 9 は係合位置へ向けてハンマ 8 5 を駆動する。係合位置では、衝撃部材 9 3 は、圧力要素 8 9 の背部に力を加えて、その力はマイクロニードルアレイへ伝えられ、それによってマイクロニードルが皮膚へ適用される。

30

【 0 1 3 8 】

図 6 A 乃至 D を参照すると、本発明のアプリケータの実施形態に基づいており、表面への複数のマイクロニードルの適用に使用できるアプリケータ装置 1 2 1 が概略的に示されている。装置 1 2 1 は、A：供給時、B：準備時、C：トリガ時、D：衝突時の 4 つの構成にて示されている。本発明のアプリケータのこの実施形態は、図 5 A 乃至 D に示された実施形態に類似している。故に、図 5 A 乃至 D に示された実施形態における同じ機能に関連して、先に使用されていたものと同じ参照番号が、図 6 A 乃至 D において使用される。

40

50

装置 121 は、ハンマ 85 を含む細長い管状ハウジング 83 と、ラッチ 87 と、圧力要素 89 とを含む。

【0139】

ハンマ 85 は、(図 6B に示されている) 準備位置から(図 6D に示されている) 衝突位置へとハウジング 83 内で移動可能である。衝突位置において、ハンマ 85 はマイクロニードルアレイ 108 とぶつかる(以下に詳述する)。

【0140】

ハンマ 85 は、ハウジング 83 内に同軸状に配置されており、細長いシャフト 91 と、シャフト 91 の一端に位置する衝撃部材 93 と、シャフト 91 の反対側の端部に位置する操作ハンドル 95 と、ラッチ 87 と係合するノッチ 97 とを備えている。ハンマ 85 は、衝突位置へ向けてハンマ 85 を付勢するばね 99 を更に含む。衝突位置にでは、使用時に 10 て、衝撃部材 93 がマイクロニードルアレイ 108 に接触する(図 6D に示されている)。

【0141】

ハンマ 85 は、圧力要素 89 から離れて、(図 6B に示された) 準備位置へ向かってハウジング 83 に対して軸方向に移動可能である。準備位置にある場合、ラッチ 87 はノッチ 97 と係合して、ばね 99 の付勢力に抗して準備位置にハンマ 85 を保持する。ラッチ 87 の係合解除によってハンマ 85 が解放されて、ばね 99 によって衝突位置へ駆動される。

【0142】

ラッチ 87 は、ハウジング 83 に回転可能に取り付けられ、内側に突出するノブ 101 0 を規定する。ノブ 101 は、ハウジング 83 へと突出する。操作ハンドル 95 に力が加えられて、ハンマ 85 が準備位置へ後退すると、ラッチ 87 が反時計回りに回転してノッチ 97 に係合し、それによってハンマ 85 が準備位置に維持される。ラッチ 87 は、ばね 103 によってノッチ 97 と係合する方向に付勢される。また、ラッチ 87 の回転により、ノブ 101 は圧力要素 89 に接触し、ハウジング 83 に対して下向きに圧力要素 89 を準備位置へと移動させる(以下でより詳細に説明)。

【0143】

圧力要素 89 は、マイクロニードルアレイ 108 のハウジング 109 の背部に接触するドーム状の接触部 105 と、ハウジング 83 内に延びる細長い部分 107 とを備えている。当該部分 107 の上端は、ラッチ 87 のノブ 101 に接触する。ハンマ 85 が係合位置にある場合、ドーム状の接触部 105 は衝撃部材 93 に近接するハウジング 83 の終端から突出する。圧力要素 89 は、(図 6A に示される) 休止位置と(図 6B に示される) 準備位置の間をハウジング 83 に対して軸方向に移動可能である。休止位置と準備位置の間のこの移動は、ハウジング 83 に対して上向きであるハンマ 85 の準備位置への移動に由来しており、これによって、ラッチ 87 が反時計回りに回転し、ノブ 101 が細長い部分 107 を押し下げるこ 30 とを可能となる。

【0144】

圧力要素 89 のドーム状の接触部 105 は、マイクロニードルアレイ 108 の背部と係合するように構成されている。接触部 105 がマイクロニードルアレイ 108 用のハウジン部 109 と接触すると、細長い部分 107 は、ハウジング 83 に対して軸方向に上向きに移動し、圧力要素 89 の細長い部分 107 がノブ 101 と接触して、ラッチ 87 が回転する。これによって、ハンマ 85 が解放され、ハンマ 55 は、その後、ばね 99 によって準備位置から衝突位置へ駆動される。衝突位置にあると、ハンマ 85 の衝撃部材 93 は、力をマイクロニードルアレイ 108 の背部に加える。その力は、皮膚 110 にマイクロニードルを適用する。

【0145】

使用時において、操作ハンドル 95 に適用される力が加わると、ハンマ 85 は、準備位置へ移動する。その力は、例えば患者又は医師によって加えられるであろう。その力の行使とその後のハンマ 85 の移動とによって、ラッチ 87 はノッチ 97 と係合し、それによ

10

20

30

40

50

り、力を続けて加えなくとも、ハンマ 85 は準備位置に維持される。装置 81 は、次に、身体の皮膚表面 110 に適用される、ハウジング 109 内に配置されたマイクロニードルアレイ 108 の領域に配置される。圧力要素 89 がマイクロニードルアレイ 108 用のハウジング 109 に適用されて、それにより、ラッチ 87 が回転して、ハンマ 85 が準備位置から解放される。ばね 99 は係合位置へ向けてハンマ 85 を駆動する。係合位置では、衝撃部材 93 は、マイクロニードルアレイ 108 の背部に力を加えて、その力は、マイクロニードル 1 を皮膚 110 に適用する。

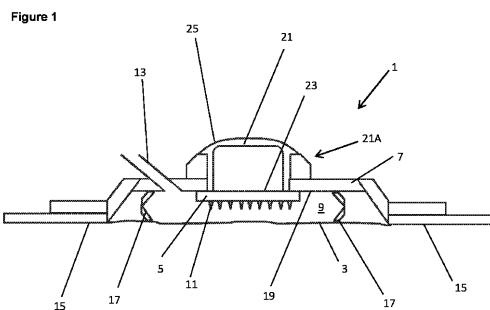
【 0146 】

図 1 乃至図 6 を参照して以上に説明された様々な実施形態の装置の新規な特徴は、上述のように個々に採用されてよく、又は任意の 2 つ以上の新規な特徴が同じ装置に一緒に採用されてもよいことは理解されるだろう。 10

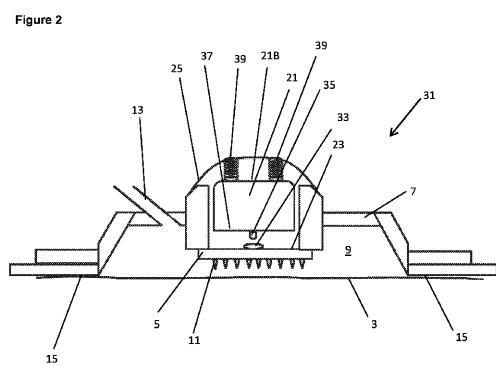
【 0147 】

特定の方向及び向き（上面、背部、下方等）の参照は単に便宜のために使用されており、限定することを何ら意図していないことは理解されるだろう。

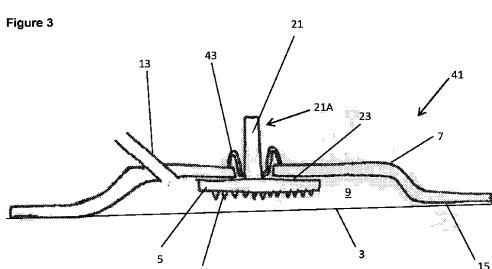
【 図 1 】



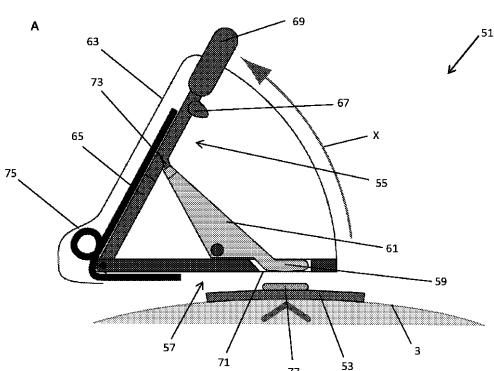
【 図 2 】



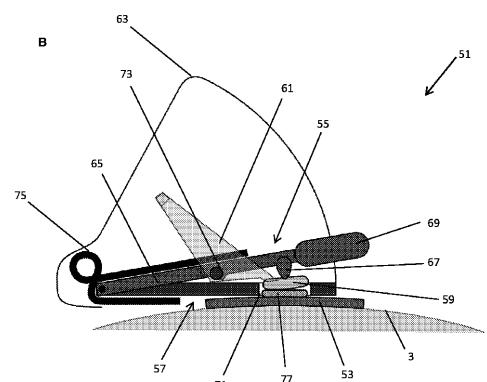
【 図 3 】



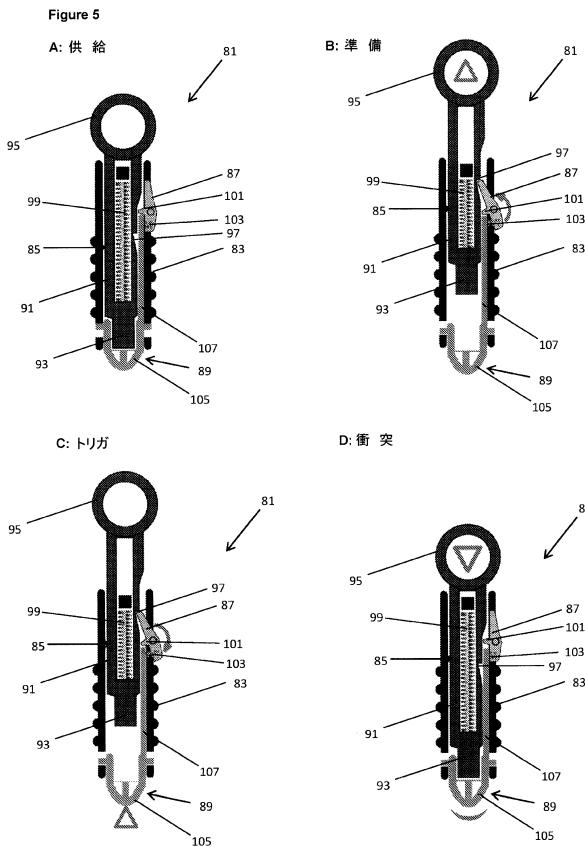
【 図 4 A 】



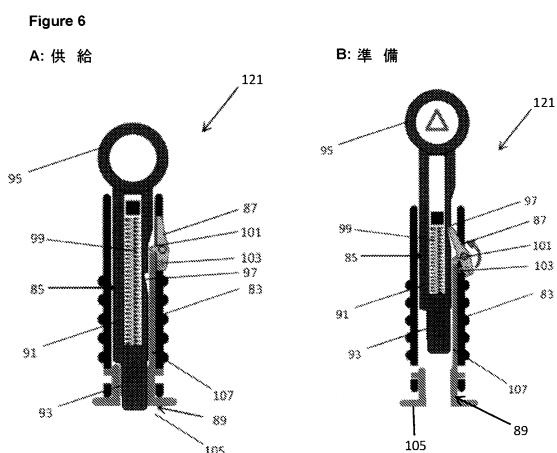
【図4B】



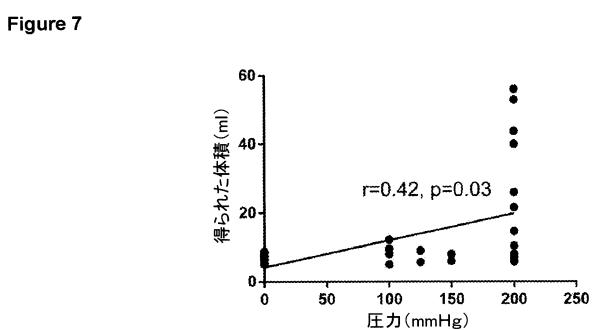
【図5】



【図6】

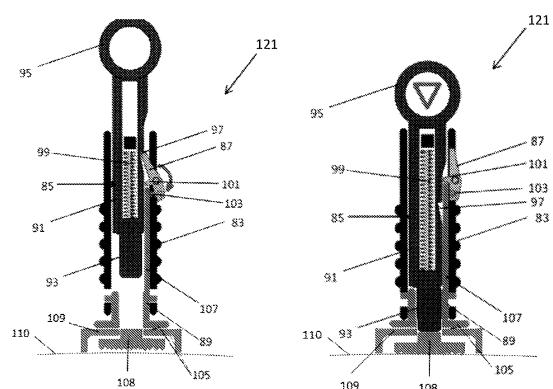


【図7】



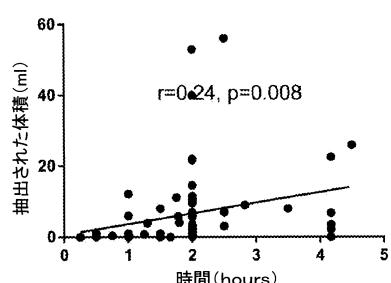
C: トリガ

D: 衝突



【図8】

Figure 8



フロントページの続き

(72)発明者 ミドルトン, イアン

イギリス国 エム13 9エヌティー グレーター マンチェスター, マンチェスター, グラフトン ストリート 46, コア テクノロジー ファシリティ, レネフラ リミテッド内

審査官 石田 智樹

(56)参考文献 米国特許出願公開第2012/0123297 (US, A1)

特表2013-521928 (JP, A)

特表2011-510779 (JP, A)

特表2007-509706 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 1 / 00

A 61 M 37 / 00

A 61 B 5 / 15