

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5543330号
(P5543330)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月16日(2014.5.16)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 M 37/00 (2006.01) A 6 1 M 37/00

請求項の数 18 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2010-503570 (P2010-503570)	(73) 特許権者	506403190
(86) (22) 出願日	平成20年3月25日 (2008.3.25)		チョウダーリー, デュワン, ファツルル, ホック
(65) 公表番号	特表2010-524538 (P2010-524538A)		CHOWDHURY, Dewan, Faz lul, Hoque
(43) 公表日	平成22年7月22日 (2010.7.22)		イギリス国 レスターシャー ラフバラ トゥートヒル ロード 85
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/000998		85 Toothill Road, Lo ughborough, Leiceste rshire, Great Britai n
(87) 国際公開番号	W02008/125798		
(87) 国際公開日	平成20年10月23日 (2008.10.23)	(74) 代理人	100075557
審査請求日	平成23年3月11日 (2011.3.11)		弁理士 西教 圭一郎
(31) 優先権主張番号	0707282.0		
(32) 優先日	平成19年4月16日 (2007.4.16)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロニードル経皮送達装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第1のローラ(16)および第2のローラ(17)と、

少なくとも第1のローラ(16)によって支持される複数のマイクロニードル(6)であって、患者の皮膚(24)上での第1のローラ(16)の移動が、第1のローラを回転させて、第1のローラからの圧力の下、マイクロニードル(6)を患者の皮膚(24)と接触させるように支持される複数のマイクロニードル(6)とを有し、

マイクロニードル(6)は、少なくとも部分的に第1のローラ(16)の周りに巻きつけられたベルト(18)に担持され、ベルト(18)は、第1のローラ(16)が回転するにつれて、第1のローラ(16)から解けることを特徴とする経皮装置。

【請求項 2】

第2のローラ(17)は、第1のローラが患者の皮膚(24)上を移動するとき第1のローラ(16)に追従して、第1のローラ(16)から解けたベルト(18)に圧力を加えるように、配置されることを特徴とする請求項1に記載の経皮装置。

【請求項 3】

患者の皮膚(24)上での第2のローラ(17)の移動は、第2のローラ(17)を回転させてベルト(18)を巻き取り、これによって、マイクロニードル(6)を皮膚(24)から引き抜くことを特徴とする請求項2に記載の経皮装置。

【請求項 4】

10

20

ベルト(18)は、第1および第2のベルト(16, 17)の周りの閉ループの形状であることを特徴とする請求項3に記載の経皮装置。

【請求項5】

マイクロニードル(6)は、ベルト(18)の進行方向(20)を横断する列に配置されることを特徴とする請求項1~4のいずれか1項に記載の経皮装置。

【請求項6】

マイクロニードル(6)は、ベルト(18)に固定されたパッチに担持されることを特徴とする請求項1~5のいずれか1項に記載の経皮装置。

【請求項7】

ローラ(16, 17)の各々は、ベルト(18)との機械的なまたは摩擦的な係合のための歯を有することを特徴とする請求項1~6のいずれか1項に記載の経皮装置。

10

【請求項8】

マイクロニードル(6)の各々は、皮膚(24)を貫通するための鋭利な縁(12)を有することを特徴とする請求項1~7のいずれか1項に記載の経皮装置。

【請求項9】

第1および第2のローラ(16, 17)の間に1以上の中間ローラをさらに有することを特徴とする請求項1~8のいずれか1項に記載の経皮装置。

【請求項10】

ローラ(16, 17)の少なくとも1つは、その回転軸に関して非対称であることを特徴とする請求項1~9のいずれか1項に記載の経皮装置。

20

【請求項11】

ローラ(16, 17)が回転可能かつ摺動可能に搭載される滑りトラック(22)を有する支持フレーム(26)をさらに有することを特徴とする請求項1~10のいずれか1項に記載の経皮装置。

【請求項12】

ローラ(16, 17)を相互に離間させて保持するケーシング(28)をさらに有し、ケーシング(28)を支持フレーム(26)に対して相対的に摺動させることで、ローラ(16, 17)を滑りトラック(22)に沿って一体的に摺動させることを特徴とする請求項11に記載の経皮装置。

【請求項13】

ケーシング(28)を自動制御で摺動させる手段をさらに有することを特徴とする請求項12に記載の経皮装置。

30

【請求項14】

第1のローラ(16)が患者の皮膚(24)上を移動するときの第1のローラ(16)の回転が、容器(2)を患者の皮膚(24)に接触させるように、少なくとも第1のローラ(16)によって支持される1以上の圧縮可能な容器(2)をさらに有し、マイクロニードル(6)の各々は容器(2)と流体連通する孔(10)を有することを特徴とする請求項1~13のいずれか1項に記載の経皮装置。

【請求項15】

各マイクロニードル(6)とそれが流体連通する容器(2)との相対位置は、第1のローラ(16)が回転すると、容器(2)が皮膚(24)に接触するよりも前にマイクロニードル(6)が皮膚(24)に接触するような相対位置であることを特徴とする請求項14に記載の経皮装置。

40

【請求項16】

各容器(2)は、容器(2)が圧縮されたときに、空気が容器(2)から排出されるのを許容する一方弁(34)を有し、容器(2)は、圧縮された後に回復するに足る弾性を有することを特徴とする請求項14または15に記載の経皮装置。

【請求項17】

各容器(2)はポートを有し、ポートを減圧源に接続することによって、該ポートを通じて空気が容器(2)から排出されることを特徴とする請求項14または15に記載の経皮

50

装置。

【請求項 18】

容器(2)の減圧に応じてマイクロニードル(6)を通じて患者から抜き取った液体を分析するための手段(34)をさらに有することを特徴とする請求項16または17記載の経皮装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的には薬物送達に関し、具体的には、マイクロニードルを用いて経皮的に薬理的有効物質を送達する装置に関する。本発明は、分析のための経皮的な体液の採取にも関する。

10

【背景技術】

【0002】

マイクロニードルは、半導体製造プロセスからのエッチングおよびリソグラフィ技術の応用から生まれた近年の発明であり、プラスチックまたは金属などの材料上に鋭利で高アスペクト比の中実または中空構造を創出したもので、マイクロメートルスケールの寸法を有するので「マイクロニードル」と呼ばれる。

【0003】

マイクロニードルは、非常に広範囲の薬物、薬理的有効物質および治療剤の経皮送達にとって、即効性そしておそらく適切な処方強化を通じての持続性作用の双方にとって、強力な潜在力を有しており、実際に、薬物および種々の治療分子の送達機構として将来性のある用途が見出されている。大きさ、化学的性質、またはマイクロニードルを用いてヒトおよび動物に投与される薬剤が収容される剤形の観点での分子の範囲は、実質的に無制限である。

20

【0004】

皮膚を通じての、つまり経皮的な薬物の送達のためのマイクロニードルの使用に関連する利点が多い。第1の利点は、皮膚を通じて投与されたときの薬物の吸収および分布のメカニズムについての利点に関連し、これには、作用の速やかな発現と共に、肝臓による初回通過代謝の回避、および副作用の低減などがある。加えて、この場合、多くのさらなる利点があり、たとえば、ほとんど全ての物理化学的性質の薬物、あらゆる種類の剤形の薬物、たとえば液体、ゲル、乳液、または薬物がニードルの一部を構成し、もしくはニードルを覆うために使用される固体など、を送達する能力などがある。

30

【0005】

マイクロニードルは、一般に、アレイ状に作製され、化学エッチングまたは物理エッチングなどのエッチング技術、および標準的なリソグラフィプロセスを使用して合成される。用いられる材料は、ケイ素からPDMSなどの高分子までにわたる。それらは、通常、長さが数十ミクロンから数百ミクロンであり、チップ径は様々で、普通、10ミクロン未満である。

【0006】

マイクロニードルのいくつかの例を図16に示す。

40

ヒトの皮膚へのマイクロニードルの10秒間の適用が、カルセインに対する皮膚の浸透性に1000倍の向上をもたらすことが示されている(「微細作製マイクロニードル：経皮薬物送達への新規のアプローチ」(Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery)、J Pharm Sci. 1998 Aug; 87(8): 922-5)。しかし、マイクロニードルアレイを除去すると、浸透性に10000倍の向上が生じ、すなわち、薬物は、マイクロニードルによって生成された孔/マイクロチャネルを通じて、さらに速やかに浸透し得た。

【0007】

薬物デスマプレシンで被覆された中実マイクロニードルのアレイは、その薬物を経皮的に90%以上送達することができ、代謝物はデスマプレシンが経静脈的に送達されるとき

50

に生じる代謝物と同程度であることも示されている（「被覆マイクロニードルアレイパッチシステムを用いたデスモプレシンの経皮送達」(Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system)、J Control Release. 2004 Jul; 97(3): 503-11)。

【0008】

ワクチンの送達は、薬物の効果を最大にするために強い免疫反応を必要とし、その反応は、一般に、免疫反応を増強するように設計されたアジュバントの使用によって、達成される。皮膚は、抗原提示ランゲルハンス細胞が豊富に供給されている主要な免疫的器官であり、これは皮膚の表面積の15%に及ぶ。経皮経路で送達されたワクチンは、これらのランゲルハンス細胞に取り込まれてリンパ節に移行し、そこで抗原特異的免疫が活性化される。したがって、これはワクチン投与のための非常に効率的な手段を提供する。

10

【0009】

皮膚貫通

皮膚へのマイクロニードル挿入の機構が、その実際の適用においては重要である。適切なジオメトリおよび強度などの物理特性を有するニードルは、貫通力がニードル/先端の破壊力よりも小さい場合には、皮膚を貫通することが可能である。最適なニードルのタイプは、小さな先端半径と高い壁厚とを有するものである。

【0010】

薬物送達のための他の要因は、マイクロニードルが適切な深さまで貫通することを確保することである。貫通深さは、部分的にニードル形状によって決定され、また、部分的にニードル直径、ニードル間隔、長さ、および加えられる力によって、決定される。

20

【0011】

必要な貫通深さが確実に生じて、薬物浸透が不規則ではなく予測可能であるように、ニードルのデザインおよびジオメトリに加えて、マイクロニードルが皮膚に適用される方法にも、十分な配慮がなされなければならない。

【0012】

薬物送達用途のためのマイクロニードルに基づくシステムを開発中の組織がいくつもあり、各々がその特定の用途のためにニードルを開発し最適化している。一般的に言えば、これらのシステムは、後に薬物が浸透する空洞を単に生成するために、中実マイクロニードルを使用するものと、孔が、通常手による薬物容器の圧縮時の、容器からの薬物の送達の通路となる、中空のマイクロニードルを使用するものとに分かれる。

30

【0013】

したがって、マイクロニードルが皮膚に付着または適用される機構が非常に重要であり、異なるいくつかの技術が文献に説明されている。最も一般的な方法は、マイクロニードルのアレイを皮膚に押し当てて、規定の時間保持することである。たとえば、国際公開第2006/055771号からは、マイクロニードルアレイを所定の距離から皮膚表面に押し進めることが知られ、一方、国際公開第2006/055795号は、マイクロニードルアレイを皮膚表面の方向に移動させるために可撓性シートを使用し得ることを教示している。

【0014】

代替の推進手段が、国際公開第2006/055802号から知られ、これは、弾力性のあるベルトを使用してマイクロニードルアレイを皮膚に向けて押し進めている。最後に、国際公開第2007/002521号は、マイクロニードルアレイを皮膚の表面に向けて加速し、アーチ状の経路に沿って移動する衝撃器を教示している。

40

【0015】

他の公知の装置に、ダーマローラ(Dermaroller:商標)があり、これは化粧品および薬物の双方の送達用途に使用されている。これは、種々のジオメトリの中実ステンレス鋼マイクロニードルの表面突起を有する円柱を使用している。マイクロニードルの中実のアレイを使用することで皮膚に空洞が生成される。薬物送達は、ニードルのない領域上に保存された薬物または化粧品材料を、ローラを用いて「押しして」、生成された空洞に入れる

50

ことによって、なされる。このローラの例を図17に示す。

【0016】

マイクロニードルの臨床面での開発に非常に重要である、皮膚にマイクロニードルを適用する再現性のある手段の必要性に対処するために、多くの機構が開発されてきた。大多数の方法は、機械的な手段を通じての、または、たとえば親指で手動的に押し下げることのいずれかによる、ニードルのアレイと皮膚との衝突に基づいている。

【0017】

ダーマローラは、円柱を用いて力が加えられて、ニードルを皮膚に接触させ、同時にニードルが皮膚と接触している領域に圧力を加え、続いて、ニードルがなく、手動で圧縮されマイクロニードルによって生成された空洞に強制的に入れられるよう意図された薬物が塗られた、円柱の外表面の領域に圧力を加える、1つの例である。ダーマローラには2つの問題がある。第一に、ダーマローラが適用される領域を制限する機構がないため、薬物の浸透が起きる皮膚の表面領域が容易に決定されない。第二に、この技術は、拡散と、ニードルによって生成された空洞を通じての強制的な圧入との組み合わせに完全に依存するものであるから、規定量を正確に送達するという点では本質的に信頼性が低い。臨床の場では、どれだけ量の薬物が投与されるかを正確に規定し得ることが、非常に重要である。

【0018】

公知の他のマイクロニードル装置は、制御された態様で正確な量の薬物を経皮的に供給する満足のいく手段を提供せず、段階的な送達のための手段も提供しない。

本発明は、ダーマローラの問題を克服し、公知の装置を改良する。

【発明の概要】

【0019】

本発明は、概して、規定量の物質を中空のマイクロニードルの孔を通して皮膚内の所定の深さに注入することが可能な、マイクロニードルの時間制御されたパッチおよびアプリケーション装置を提供する。

さらに詳しくは、本発明は、第1のローラ(16)および第2のローラ(17)と、少なくとも第1のローラ(16)によって支持される複数のマイクロニードル(6)であって、患者の皮膚(24)上での第1のローラ(16)の移動が、第1のローラを回転させて、第1のローラからの圧力の下、マイクロニードル(6)を患者の皮膚(24)と接触させるように支持される複数のマイクロニードル(6)とを有し、

マイクロニードル(6)は、少なくとも部分的に第1のローラ(16)の周りに巻きつけられたベルト(18)に担持され、ベルト(18)は、第1のローラ(16)が回転するにつれて、第1のローラ(16)から解けることを特徴とする経皮装置である。

【0020】

本装置は、マイクロニードルが、所望の態様で、かつ再現可能な態様で所望の深さまで、皮膚を貫通することを確実にする。装置は、マイクロニードルの孔を通して、物質を皮膚の深部であって、その物質がそこから体循環へと拡散する深部に、強制的に入れる一体的なポンプ手段を有する。

【0021】

前記物質は、薬物、薬理的活性物質、または治療剤を含む様々な、あらゆる物質であってよい。これらの文言のいずれかが使用される場所では、他のものも含まれると理解されよう。

【0022】

マイクロニードル装置は、液体から固体までに及ぶあらゆる種類の剤形の薬物と共に使用するのに適している。装置は、時間制御された送達モードまたはバージョンで使用されるときに、コハク酸スマトリプタンなどの短い半減期の送達薬物に特に好適である。

【0023】

マイクロニードル時間制御パッチおよびアプリケーション装置は、好ましくは、高い衝撃力を使用することなく皮膚内にニードルを挿入する手段を提供し、さらに、同時にまたは同時近

10

20

30

40

50

くに、規定量の薬物を、マイクロニードルの孔を通じて、皮膚内の規定の深さに注入する。さらに、装置は、投与の点においてニードルと皮膚との良好な接触が存在し、マイクロニードルの孔を通じて薬物を能動的に皮膚内に押し込むことによって、薬物の逆流を防止することを確実にする。装置は、好ましくは、外部のピストンまたはポンプを使用することなく、薬物を強制的に皮膚内に入れて、液体が孔を通じて少しでも薬物容器内に戻ることを許容しない。

【0024】

その機構は、適切なマイクロエレクトロニクス回路と共に、マイクロニードルからの薬物の時間制御送達のためのパッチに組み込まれてよく、あるいは、ポラス投与のために、またはワクチン送達のために、手動操作されてもよい。

10

【0025】

本発明は、貫通した孔を有する1以上の適切なマイクロニードルを含む。孔は、先端または先端近傍に出口を有し、マイクロニードルの中央を通る孔でよい。マイクロニードルは、基体から遠ざかるように延び、単一の列などの通常のアレイの形態で基体上に配設されてよい。基体に対するマイクロニードルの向きおよびジオメトリは、皮膚への貫通がアーチ状の経路上での移動中に高められるようなものである。図面に示したように、列は、マイクロニードルの移動方向に対して、実質的に垂直に延びてよい。図3、図6および図7に示したように、マイクロニードルは、概して三角形の側面形状を有し、皮膚への進入のために、鋭利な先縁が皮膚に向かうように配置されてもよい。孔は、先端近傍にて先縁を通して出てよい。マイクロニードルは、ケイ素およびステンレス鋼からプラスチック

20

【0026】

各マイクロニードル基体は、単一のローラの周りに搭載することができる。好ましい代替の実施形態では、各基体は、1以上のローラの周りを走ってコンベア機構を形成するベルトまたはトラックの上に設けられる。好ましくは、ベルトはローラの周りに閉じたループを形成するが、そうではなく、最初のローラから巻き解かれて最後のローラに巻き取られてもよい。「ベルト」、「トラック」および「ループ」の用語は、本明細書において、相互交換可能に使用される。

【0027】

ローラは、ループがローラの周りを回転し得るように、かつ、ローラおよびループが一体物のように同時にガイドに沿って直線的に動き得るように、フレームのガイド上のそれらの軸により摺動可能かつ回転可能に、搭載されるとよい。コンベア機構は、装置のアプリーケータの一部を構成する。

30

【0028】

好ましくは、ベルトは、マイクロニードル基体に支持表面を提供するに足る程度に剛性であり、しかも、ローラの湾曲に厳密に追従するに足る程度に柔軟である。追加のローラを主要ローラ間の隙間に配置することによって、支持を提供してもよい。これに代えて、トラックは、可撓性結合部によって連結された剛性の区画に形成されてもよい。

【0029】

ベルトは、薬物の単回送達に対応する固定距離だけ移動するように配置されてよく、または、予めプログラムされるか自己制御のいずれかで、所定量の薬物をある時間にわたって送達するように、少しずつ移動してもよい。コンベア機構は、たとえば摺動手段によって、手動で操作されてよい。これに代えて、コンベア機構は、マイクロメカニズムを使用して、コンベアを規定の距離だけ規定の時間にわたって移動させて、ある時間にわたる持続的薬物放出を提供するように、自動化してもよい。コンベアを固定のトラックに沿って移動させる機構は、簡素なマイクロモータ、または、形状記憶合金から製造されるものなどの線形アクチュエータでよい。どちらの場合も、圧力分布が、皮膚と接触しているパッチの全体にわたって均一であることが、好ましい。

40

【0030】

この機構が、たとえば手によって、手動で操作される場合、装置は、マイクロニードル

50

を皮膚上で駆動するためのエレクトロニクスを備えず、あるいは、エレクトロニクスが選択的にオフに切替えられる。装置は適切にデザインされたケースに收容され、駆動手段が備えられる。手動操作の装置は、たとえばワクチンの投与など、単回投与のために使用可能である。アプリケータが皮膚の上を単に動かされることはありそうになく、おそらく、アプリケータは、ベルト/ストラップを用いて突出部に固定されて、薬物が完全に皮膚を貫通する時間を有するのを保証すべく、ニードルが皮膚と接触しているときに、圧力が安定かつ均一で、ある時間にわたって維持されるのを確実にする。

【0031】

各ローラは実質的にあるいは完全に円柱形でよい。各ローラあるいは先頭のローラは、多面体でよく、または、図14に示すように、突出する球状部分を有してもよい。ローラは、ベルトを支持するとともに、実質的に均一な圧力をベルトに加える。

10

【0032】

各ローラは、実質的に同じ大きさおよび形状で、ベルトの下面がガイドに平行、すなわち、皮膚に平行になるように、ベルトに接触したままであってよい。あるいは、ローラは大きさが異なり、ベルトの下面が平坦ではないトポロジを有してもよい。

【0033】

各マイクロニードルの孔は、薬物製剤を收容した可撓性容器と、直接または固い毛細管網を介して流体連通している。各マイクロニードルまたはマイクロニードルの各アレイは、他の容器から分離した自身の容器に連結されている。各マイクロニードルアレイおよび容器はパッチを形成する。

20

【0034】

容器は、好ましくは、基体上に設けられる。好ましくは、容器は、マイクロニードルと同じ基体の外方に臨む表面に設けられるが、マイクロニードルからはベルトの長手方向に平行に離れている。容器は、ベルト上で、使用中のベルトの回転方向に関して、マイクロニードルの後ろに位置する。容器は、圧縮されないときにマイクロニードルよりも突出する球状ドームであってよい。容器は、たとえばメタクリレートまたはシリコンポリマなどの、高分子材料で作製することができる。

【0035】

容器をマイクロニードルに接続する通路は、好ましくは、実質的に耐圧縮性であり、プラスチックまたは金属などの、適切な柔軟性を有する材料で作製される。

30

【0036】

コンベアフレームおよびローラは、マイクロニードルを挿通位置および皮膚内の深い部位に保ち、薬物がニードルの孔を通して皮膚内に強制的に入れられる点における皮膚からマイクロニードルが外れるのを防止して、規定量の薬物を送達する働きをする、緻密な固体材料から成る。

【0037】

適切なハウジングは、パッチおよび装置本体を覆うように用いられてよく、高分子材料で作製することができる。

【0038】

コンベア機構およびパッチの周辺部が、薬学的感圧接着剤などの適切な接着剤を用いて、皮膚に付着されてもよい。

40

【0039】

ベルトまたはストラップが、装置を患者に、たとえば肢に固定するために使用されてもよい。

【0040】

装置が再使用可能なように、アプリケータは容器およびマイクロニードルアレイまたはパッチから分離していてもよく、マイクロニードルの薄膜を、接着剤の裏当てを有する高分子薄膜上の容器と共に、別個に提供して、使用時にアプリケータに付着させてもよい。

【0041】

装置は、分析のために皮膚から液体を抜き取るのに使用することもできる。この例とし

50

ては、自己制御インシュリン送達のための血糖の分析がある。したがって、装置、特に各パッチは、内蔵された分析器具類またはマイクロエレクトロニクスを有してもよい。関連するニードルが皮膚を貫通した後に必要となる容器内の負の圧力を実現するために、容器は弾力のある圧縮可能なチャンネルを有してよく、これにより、チャンネルが圧縮されたときに空気が一方向弁を通過して強制的に排出され、マイクロニードルの直下のチャンバに負圧を生じて、皮膚から液体が抜き取られることになる。これに代えて、吸引手段がポートを介してパッチに適用されてもよい。パッチのこの部分に関連するマイクロニードルは、たとえば、これらのニードルを僅かに長くすることなどによって、液体の採取を最大にするようにデザインされてもよい。

【0042】

マイクロニードルおよび容器は、2つの別個の部品として作製されて、その後に組み合わされてパッチとされてよく、または、単一の工程で一体物として作製されてもよい。

【0043】

マイクロニードル部品は、マイクロモルディングまたはエンボス加工で作製することもできる。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】容器/マイクロニードル部品の上面図である。

【図2】複数のチャンネルを有する容器/マイクロニードル部品の上面図である。

【図3】図1の容器/マイクロニードル部品のA側からの図である。

【図4】図1の容器/マイクロニードル部品のB側からの図である。

【図5】高分子パッチ上の2つの代替の容器/マイクロニードル部品の上面図である。

【図6】上面視および斜視におけるマイクロニードルの模式図である。

【図7】図1のものに類似する容器/マイクロニードル部品の斜視図である。

【図8】図7のマイクロニードルチャンバ上の容器結合ポートの模式図である。

【図9】コンペア機構の模式図である。

【図10】図9のコンペア機構の断面図である。

【図11】コンペア、支持フレームおよび滑りトラックの模式図である。

【図12】手動支持ハウジングを有するコンペア、支持フレームおよび滑りトラックの模式図である。

【図13】ローラの斜視図である。

【図14】2つの代替のローラの断面図である。

【図15】試料抜き取りのための弾力を有する圧縮可能な経路の配置の上面図である。

【図16】公知のマイクロニードルの1組の写真である。

【図17】公知のダーマローラ（商標）装置の図である。

【発明を実施するための形態】

【0045】

図1に示すように、マイクロニードル6の各アレイは、分配容器として機能する中空の剛性チャンバ8に搭載されている。これは、薬物を収容した可撓性高分子容器2に接続されている。薬物が可撓性容器2から強制的に出されるとき、薬物は、このチャンバ8に入り、次いで、各ニードル6へと分配されて、各ニードルの孔10（図6）を通過して皮膚24に入る。この中空のチャンバ8は、ニードル6を作製する際に、ニードル6およびチャンバ8の両者に単一の高分子または金属基材を用いて、一体の部品として製造してよい。

【0046】

ニードル6のデザインは、皮膚24に切り込む縁12が、鋭利で皮膚内への円滑な貫通を確実にする最適なジオメトリであることを保証する。

【0047】

このチャンバ8に設けられた接続ポート14（図8）が、結合固定機構を通じて可撓性容器2がこのチャンバ8に直接結合するのを可能にする。可撓性容器部品上の結合ポート14は、容器2を適切な薬物製剤によって満たす目的に使用され得る。

10

20

30

40

50

【0048】

貯蔵中に薬物が可撓性容器2から漏れるのを防止しながら、容器2が圧縮されたときに薬物を透過させる多孔性の膜または壁（不図示）が、容器2とマイクロニードル6およびチャンバ8の区画との間に存在してもよい。図2に示されるように、1以上のチャンネル4が容器2からマイクロニードルチャンバ8に繋がっていてもよい。

【0049】

マイクロニードル6および容器2アレイは薄い高分子膜上に配置して、図5に模式的に示すように、小さな分離した容器2、またはそうではなく、長い線状の容器2を有するようになることが可能である。

【0050】

ローラ16は、ローラ16を回転自在にしたままで、ローラを相互に固定の間隔で、かつ、それらの軸を平行にして保持するフレーム（不図示）内に搭載されている。図9～図12に示すように、ローラ16は剛性トラック22によって安定させられて、トラック22に沿って滑り、安定した均一な圧力を、容器/ニードルの組み合わせの表面全体にわたって維持する。トラック22は、同じく硬質材料から成るフレーム26に収容されている。ローラ16は、組成がゴム、プラスチックまたは金属であってよいベルト18に直接結合する。ベルト18の下面は、ローラ16上の歯（不図示）に係合して、それらの動きを促進する歯（不図示）を有している。

【0051】

図14に示すように、ローラ16は、完全に円柱形でなくてもよく、ローラの本体16の1以上の盛り上がった表面部分32を有して、盛り上がった部分32が容器2および/またはニードル6の直上に位置する点において働く力を高めてもよい。これに代えて、ローラは、それらの回転軸に関して偏心して搭載されてもよい。ローラ16は、形状記憶ワイヤもしくはマイクロメカニカルシステム（不図示）などの、ある種の線形のアクチュエータによって、または、図12に示すように、装置をしっかりと握ることを可能にする適当なケース28を備えて、手によって、均一な圧力分布となるように、駆動されてよい。

【0052】

ベルト18は、ニードル/容器パッチに付着するために指定された領域を有する。接着剤は標準的な感圧接着剤であり、パッチがアプリケーションから除去されるときに容易に除去することができるものである。

【0053】

モータ付きパッチの全体の大きさは、用途に応じて変わる。しかし、パッチ/アプリケーションならびに組み合わされたエレクトロニクスおよび駆動機構は、厚さが数ミリメートルと小さい。

【0054】

使用に際しては、装置は皮膚の適切な領域に取り付けられる。たとえば装置を肢にしっかりと縛りつける。アプリケーション/パッチを患者の肢に固定するために使用されるベルトまたはストラップ用の付属品を備えて、鉤-環（hook-and-loop）ファスナまたは調節可能なストラップ機構を用いて留めてもよい。

【0055】

コンベア機構が駆動され、コンベア機構はトラックに沿って矢印20によって示される方向に移動し、ベルト18が回転して、ニードル6が次々とベルト18の下にそっと移されて、皮膚表面24と接触し、この点で、ニードル6は先頭のローラ16の円弧の周りに回転しながら、穏やかに皮膚24に刺さって貫通する。コンベアが前に移動し続けると、ベルト18は第1のローラ16から解けて、皮膚24上に横たわる。皮膚24に対するニードル6の長手方向の位置は固定されたままであり、これによって、引っ掻くことが避けられる。セット内の最後のローラ17がニードル6を過ぎると、ベルト18は最後のローラ14に巻き取られ、これによってニードル6は皮膚24から引き抜かれる。

【0056】

ベルト18を支持するローラ16, 17は、マイクロニードル6が皮膚24を貫通した

10

20

30

40

50

後の位置で、薬物を収容した容器 2 を皮膚 2 4 に押圧する働きをし、ニードル 6 の孔 1 0 を通して容器 2 の内容物を皮膚 1 4 内に強制的に入れる。ローラ 1 6 , 1 7 は、容器 2 とニードル 6 との相対位置に応じて、容器 2 およびマイクロニードル 6 に同時に圧力を加えてよい。これに代えて、ローラ 1 6 , 1 7 は直径が小さく、1 つのローラが容器 2 に圧力を加え続け、他のローラがニードル 6 に圧力を加えるようにしてもよい。

【 0 0 5 7 】

各ローラ 1 6 , 1 7 による各容器 2 のその後の押圧によって、すべての薬物が確実に送達される。

【 0 0 5 8 】

図 1 5 は、患者内に薬剤を送達するのではなく、分析のために液体試料を患者から抜き取るためのパッチを示している。パッチは可撓性チャンネル 4 から形成された容器 2 を有し、該チャンネルは、膨らんだ状態に通常保たれるに足る弾性を有し、また、マイクロニードルアレイ 6 に直接結合している。アレイの中空のニードル 6 が皮膚 2 4 に挿入された後、ローラ 1 6 の通過がチャンネル 4 を皮膚 2 4 に対して圧迫し、これによって、ニードル 6 から離間した容器 2 の端部に位置する逆流防止弁 3 4 を通して空気を容器 2 から放出する。ローラ 1 6 が移動して容器 2 から外れると、弾性チャンネル 4 が復元して再び開こうとするが、空気は逆流防止弁 3 4 を通ってチャンネル 4 に入ることができない。これは容器チャンネル 4 内の、したがってチャンネル 4 が結合したニードル 6 の孔 1 0 内の圧力を低下させ、その結果、間質液または血液が患者からニードル 6 を通って抜き取られる。適切なセンサ 3 6 をパッチに組み込み、またはパッチに結合させることができ、これによって、適切なマイクロプロセッサ制御および既製のセンサ部品を用いて、原位置でかつリアルタイムで診断 / 測定を実施することが可能になる。

本発明は、次の実施形態が可能である。

(1) 第 1 のローラ (1 6) および第 2 のローラ (1 7) と、少なくとも第 1 のローラ (1 6) によって支持される複数のマイクロニードル (6) であって、患者の皮膚 (2 4) 上での第 1 のローラ (1 6) の移動が、第 1 のローラを回転させてマイクロニードル (6) を患者の皮膚 (2 4) と接触させるように支持される複数のマイクロニードル (6) とを有することを特徴とする経皮装置。

(2) マイクロニードル (6) は、少なくとも部分的に第 1 のローラ (1 6) の周りに巻きつけられたベルト (1 8) に担持され、ベルト (1 8) は、第 1 のローラ (1 6) が回転するにつれて、第 1 のローラ (1 6) から解けることを特徴とする経皮装置。

(3) 第 2 のローラ (1 7) は、第 1 のローラが患者の皮膚 (2 4) 上を移動するときに第 1 のローラ (1 6) に追従して、第 1 のローラ (1 6) から解けたベルト (1 8) に圧力を加えるように、配置されることを特徴とする経皮装置。

(4) 患者の皮膚 (2 4) 上での第 2 のローラ (1 7) の移動は、第 2 のローラ (1 7) を回転させてベルト (1 8) を巻き取り、これによって、マイクロニードル (6) を皮膚 (2 4) から引き抜くことを特徴とする経皮装置。

(5) ベルト (1 8) は、第 1 および第 2 のベルト (1 6 , 1 7) の周りの閉ループの形状であることを特徴とする経皮装置。

(6) マイクロニードル (6) は、ベルト (1 8) の進行方向 (2 0) を横断する列に配置されることを特徴とする経皮装置。

(7) マイクロニードル (6) は、ベルト (1 8) に固定されたパッチに担持されることを特徴とする経皮装置。

(8) ローラ (1 6 , 1 7) の各々は、ベルト (1 8) との機械的なまたは摩擦的な係合のための歯を有することを特徴とする経皮装置。

(9) マイクロニードル (6) の各々は、皮膚 (2 4) を貫通するための鋭利な縁 (1 2) を有することを特徴とする経皮装置。

(1 0) 第 1 および第 2 のローラ (1 6 , 1 7) の間に 1 以上の中間ローラをさらに有することを特徴とする経皮装置。

10

20

30

40

50

(1 1) ローラ (1 6 , 1 7) の少なくとも 1 つは、その回転軸に関して非対称であることを特徴とする経皮装置。

(1 2) ローラ (1 6 , 1 7) が回転可能かつ摺動可能に搭載される滑りトラック (2 2) を有する支持フレーム (2 6) をさらに有することを特徴とする経皮装置。

(1 3) ローラ (1 6 , 1 7) を相互に離間させて保持するケーシング (2 8) をさらに有し、ケーシング (2 8) を支持フレーム (2 6) に対して相対的に摺動させることで、ローラ (1 6 , 1 7) を滑りトラック (2 2) に沿って一体的に摺動させることを特徴とする経皮装置。

(1 4) ケーシング (2 8) を自動制御で摺動させる手段をさらに有することを特徴とする経皮装置。

10

(1 5) 第 1 のローラ (1 6) が患者の皮膚 (2 4) 上を移動するときの第 1 のローラ (1 6) の回転が、容器 (2) を患者の皮膚 (2 4) に接触させるように、少なくとも第 1 のローラ (1 6) によって支持される 1 以上の圧縮可能な容器 (2) をさらに有し、マイクロニードル (6) の各々は容器 (2) と流体連通する孔 (1 0) を有することを特徴とする経皮装置。

(1 6) 各マイクロニードル (6) とそれが流体連通する容器 (2) との相対位置は、第 1 のローラ (1 6) が回転すると、容器 (2) が皮膚 (2 4) に接触するよりも前にマイクロニードル (6) が皮膚 (2 4) に接触するような相対位置であることを特徴とする経皮装置。

(1 7) 各容器 (2) は、容器 (2) が圧縮されたときに、空気が容器 (2) から排出されるのを許容する一方向弁 (3 4) を有し、容器 (2) は、圧縮された後に回復するに足る弾性を有することを特徴とする経皮装置。

20

(1 8) 各容器 (2) はポートを有し、ポートを減圧源に接続することによって、該ポートを通じて空気が容器 (2) から排出されることを特徴とする経皮装置。

(1 9) 容器 (2) の減圧に応じてマイクロニードル (6) を通じて患者から抜き取った液体を分析するための手段 (3 4) をさらに有することを特徴とする経皮装置。

(2 0) マイクロニードル (6) を患者の皮膚 (2 4) に適用する方法であって、第 1 のローラ (1 6) および第 2 のローラ (1 7) を患者の皮膚 (2 4) 上で移動させ、これによってローラ (1 6 , 1 7) を回転させて、少なくとも第 1 のローラ (1 6) によって支持された複数のマイクロニードル (6) を、患者の皮膚 (2 4) に接触させることを特徴とする方法。

30

(2 1) マイクロニードル (6) は、少なくとも部分的に第 1 のローラ (1 6) の周りに巻きつけられたベルト (1 8) に担持され、第 1 のローラ (1 6) が回転するにつれて、ベルト (1 8) は第 1 のローラ (1 6) から解けて皮膚 (2 4) 上に横たわることを特徴とする方法。

(2 2) 第 2 のローラ (1 7) は、第 1 のローラ (1 6) が患者の皮膚 (2 4) 上を移動するときに第 1 のローラ (1 6) に追従し、第 2 のローラ (1 7) は、第 1 のローラ (1 6) から解けたベルト (1 8) に圧力を加えることを特徴とする方法。

(2 3) 第 2 のローラ (1 7) が患者の皮膚 (2 4) 上を移動するにつれて、第 2 のローラ (1 7) は回転してベルト (1 8) を巻き取り、これによって、マイクロニードル (6) を皮膚 (2 4) から引き抜くことを特徴とする方法。

40

(2 4) 1 以上のマイクロニードル (6) と流体連通した容器 (2) を第 1 のローラ (1 6) と皮膚 (2 4) との間で圧縮し、これによって、強制的に物質を容器 (2) からマイクロニードル (6) を通じて患者に入れる工程を含むことを特徴とする方法。

(2 5) 1 以上のマイクロニードル (6) と流体連通した容器 (2) から空気を排出し、これによって、容器 (2) の減圧に応じて液体を患者からマイクロニードル (6) を通じて抜き取る工程をさらに含むことを特徴とする方法。

(2 6) 容器 (2) から空気を排出する工程は、容器 (2) を一方のローラ (1 6) と皮膚 (2 4) との間で圧縮して、強制的に空気を容器 (2) から一方向弁 (3 4) を通じて出すことを含み、その後、容器 (2) を弾性的に回復させる工程が続くことを特徴とす

50

る方法。

(27)ローラ(16)と、
ローラ(16)によって支持される複数のマイクロニードル(6)であって、患者の皮膚(24)上でのローラ(16)の移動が、ローラ(16)を回転させてマイクロニードル(6)を皮膚(24)と接触させるように支持される複数のマイクロニードル(6)と

ローラ(16)によって支持される1以上の圧縮可能な容器(2)であって、ローラ(16)が皮膚(24)上を移動するときのローラ(16)の回転が、容器(2)を皮膚(24)に接触させるように支持される1以上の圧縮可能な容器(2)とを有し、

マイクロニードル(6)の各々は、容器(2)の1つと流体連通した孔(10)を有することを特徴とする経皮装置。

【図1】

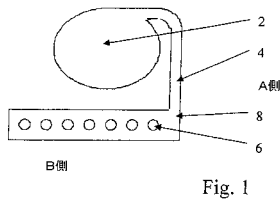


Fig. 1

【図2】

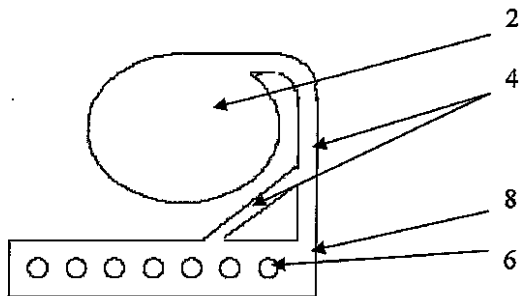


Fig. 2

【図3】

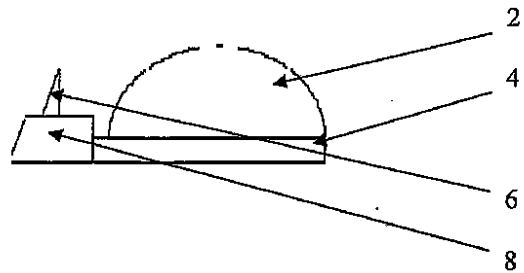


Fig. 3

【図4】

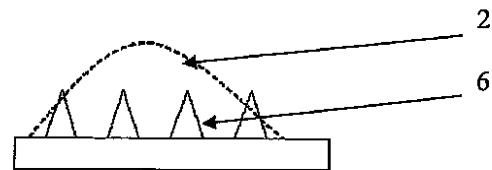


Fig. 4

【 図 5 】

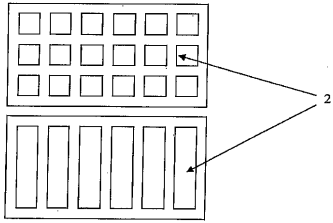


Fig. 5

【 図 6 】

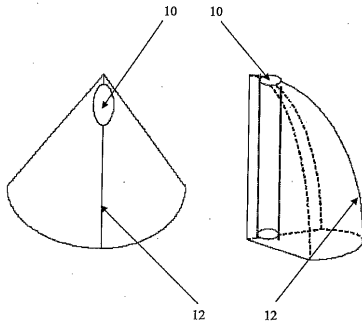


Fig. 6

【 図 10 】

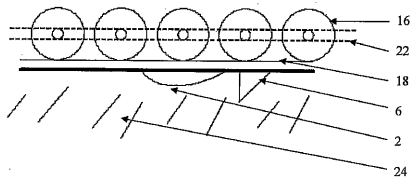


Fig. 10

【 図 11 】

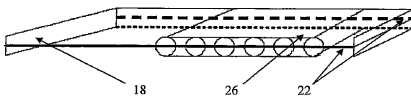


Fig. 11

【 図 12 】

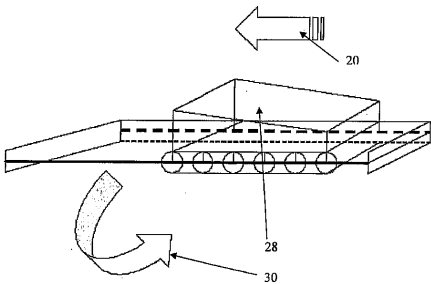


Fig. 12

【 図 7 】

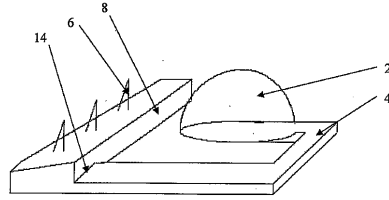


Fig. 7

【 図 8 】

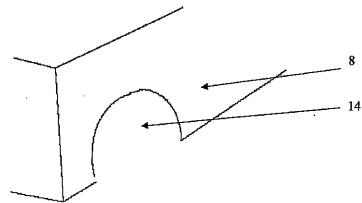


Fig. 8

【 図 9 】

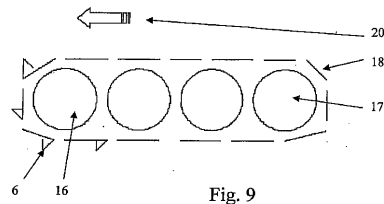


Fig. 9

【 図 13 】

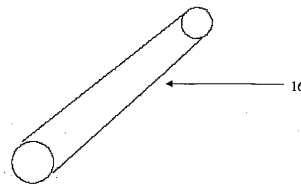


Fig. 13

【 図 14 】

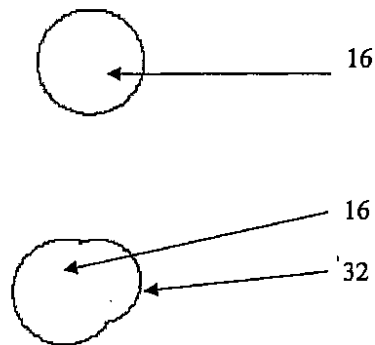


Fig. 14

【図 15】

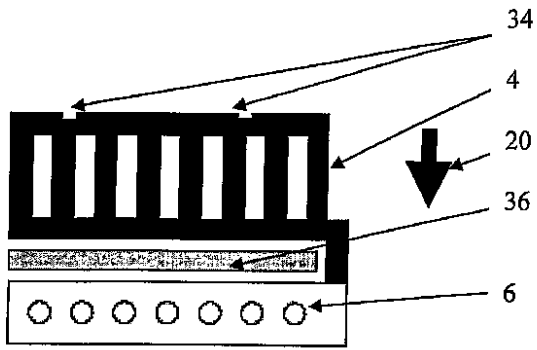
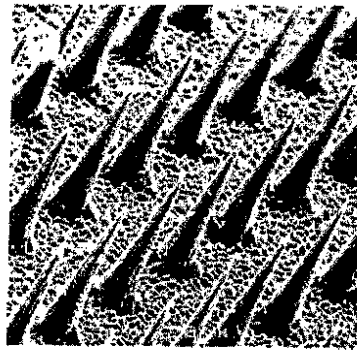
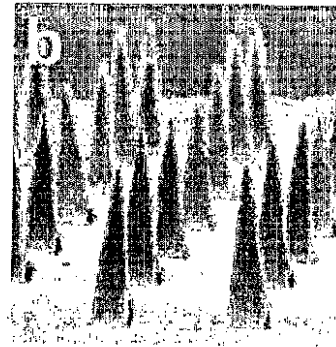


Fig. 15

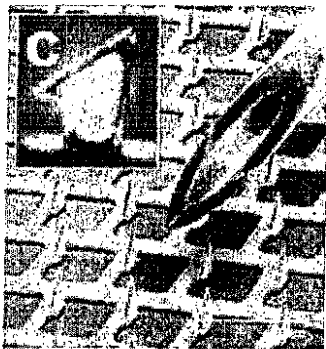
【図 16 a】



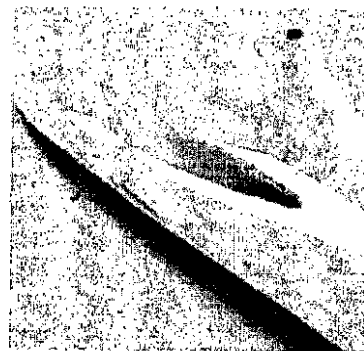
【図 16 b】



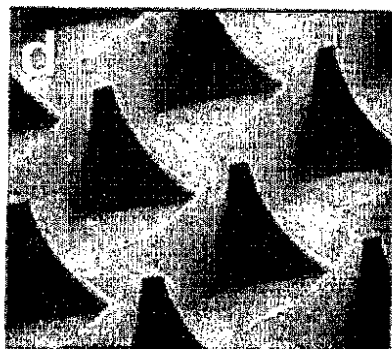
【図 16 c】



【図 16 e】



【図 16 d】



【図 17】

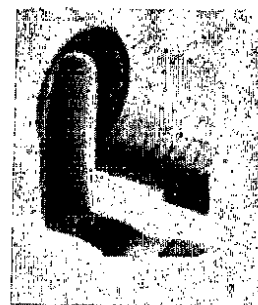


Fig. 17

フロントページの続き

(72)発明者 チョウダーリー, デュワン, ファツルル, ホック
イギリス国 レスターシャー ラフバラ トゥートヒル ロード 85

審査官 鈴木 洋昭

(56)参考文献 特表2005-503210(JP, A)
特表2004-501726(JP, A)
特開平3-151951(JP, A)
特開平7-299147(JP, A)
特表2004-532079(JP, A)
特表2007-532245(JP, A)
特表2005-521524(JP, A)
国際公開第2005/110525(WO, A2)
特開2003-38467(JP, A)
特表2002-541953(JP, A)
特開平9-140687(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 37/00