



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월30일
(11) 등록번호 10-2071313
(24) 등록일자 2020년01월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61M 37/0015 (2013.01)
A61M 37/0069 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7023267(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년10월09일
심사청구일자 2019년08월07일
- (85) 번역문제출일자 2019년08월07일
- (65) 공개번호 10-2019-0096438
- (43) 공개일자 2019년08월19일
- (62) 원출원 특허 10-2014-7012296
원출원일자(국제) 2012년10월09일
심사청구일자 2017년09월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/059276
- (87) 국제공개번호 WO 2013/055641
국제공개일자 2013년04월18일
- (30) 우선권주장
61/546,357 2011년10월12일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20020169411 A1
US20110112502 A1
US20090198189 A1

- (73) 특허권자
쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박
스 33427 쓰리엠 센터
- (72) 발명자
콜번 데이비드 제이.
미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박
스 33427 쓰리엠 센터
존슨 에릭 제이.
미국 55128 미네소타주 오크데일 제네바 애비뉴
노스 2673
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 6 항

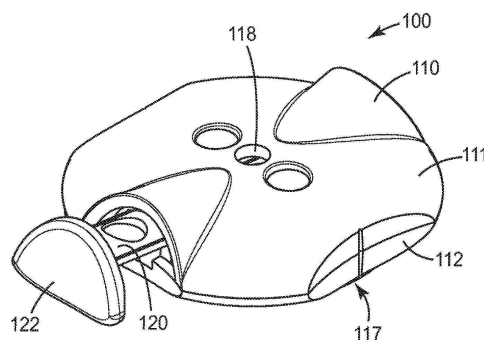
심사관 : 이봉수

(54) 발명의 명칭 통합형 마이크로니들 어레이 전달 시스템

(57) 요약

본 발명은 마이크로니들 어레이를 전달하기 위한 저-프로파일 시스템 및 방법을 제공한다. 전달 시스템은, 환자의 피부에 고정되고 일시적으로 착용될 수 있는 하우징을 포함한다. 마이크로니들 어레이에 결합되는 캐리어 조립체는 저장 에너지 장치에 근접하게 하우징 내에 수용된다. 저장 에너지 장치는 미리설정된 양의 위치 에너지를 저장하도록 설계될 수 있으며, 이 위치 에너지는 상기 에너지를 방출하는 데 필요한 에너지보다 크거나 실질적으로 크다. 저장 에너지 장치가 잠재적으로 방출시키는 데 필요한 것보다 실질적으로 많은 에너지를 방출할 수 있기 때문에, 피부에 인가되는 수직력의 양은 충분한 인가 속도가 여전히 발생되면서 최소화될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61M 2037/0023 (2013.01)

A61M 2037/0061 (2013.01)

A61M 2205/8281 (2013.01)

(72) 발명자

브랜드웨인 데이비드 에이치.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스
33427 쓰리엠 센터

기스버즈 제롬 이.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스
33427 쓰리엠 센터

영 패트릭 제이.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스
33427 쓰리엠 센터

캔터 애덤 에스.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스
33427 쓰리엠 센터

명세서

청구범위

청구항 1

마이크로니들 어레이(microneedle array)를 전달하기 위한 시스템으로서,
 내부의 공동 및 상기 공동을 적어도 부분적으로 둘러싸는 부착 표면을 갖는 하우징;
 상기 공동 내에 수용되는 증실형(solid) 마이크로니들 어레이를 포함하는 캐리어 조립체(carrier assembly);
 상기 하우징의 내부의 일부분에 결합되고 상기 캐리어 조립체의 일부분과 접촉하는 저장 에너지 장치(stored energy device); 및
 상기 어레이의 주 평면(major plane)에 직교하는 방향으로 상기 저장 에너지 장치에 활성화 에너지(activation energy)를 공급하도록 작동가능한 액추에이터(actuator)를 포함하며, 상기 저장 에너지 장치가 상기 어레이의 상기 주 평면에 직교하는 인가 에너지(application energy)를 전달할 수 있으며, 상기 인가 에너지가 상기 활성화 에너지보다 크고,
 상기 액추에이터는 상기 부착 표면에 평행한 방향으로 상기 하우징 내에서 이동가능한, 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 저장 에너지 장치는 스프링을 포함하는, 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서,
 상기 저장 에너지 장치는 분기 스프링(bifurcating spring)을 포함하는, 시스템.

청구항 4

제3항 있어서,
 상기 스프링은 중심(center)을 포함하고, 상기 스프링의 상기 중심은 상기 활성화 에너지의 인가 시에 소정의 이동 거리를 이동하도록 구성되며, 상기 이동 거리는 상기 스프링에 전달되는 상기 활성화 에너지의 방향과 동일한 방향인, 시스템.

청구항 5

제3항에 있어서,
 복수의 분기 스프링들을 포함하는, 시스템.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
 상기 캐리어 조립체는 상기 하우징에 해제가능하게 결합되고, 상기 저장 에너지 장치는 개구를 포함하고, 상기 캐리어 조립체는 상기 개구 내에 수용되는 긴 아암(elongated arm)을 포함하며, 상기 긴 아암은 상기 어레이로부터 이격된 위치에서 상기 하우징에 해제가능하게 결합되는, 시스템.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된, 2011년 10월 12일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 61/546,357호의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0003] 승인된 화학적 강화제(chemical enhancer)의 사용의 경우에서도, 입증된 치료적 가치를 가진 분자들의 제한된 수만이 피부를 통해 운반될 수 있다. 피부를 통한 분자의 운반에 대한 주된 장벽은 피부 각질층(피부의 최외측층)이다.

[0004] 때때로 마이크로니들(microneedle) 또는 마이크로-핀(micro-pin)으로 지칭되는 비교적 작은 구조물들의 어레이를 포함하는 장치가 피부 및 다른 표면을 통한 치료제 및 다른 물질의 전달과 관련된 사용을 위해 개시되었다. 장치는 전형적으로 피부 각질층을 뚫기 위해 피부에 대해 가압되어, 치료제 및 다른 물질이 이 층을 통해 아래의 조직 내로 통과할 수 있다. 이들 장치의 마이크로니들은 접촉 시에 피부 각질층을 뚫어서, 활성 성분의 분자가 신체 내로 전달될 수 있는 통로로서 역할하는 복수의 미소 슬릿(microscopic slit)을 만든다. 활성 성분을 전달함에 있어서, 마이크로니들 장치에는 피부 각질층을 통해 활성 성분을 전달하기 전에 액체 형태로 활성 성분을 일시적으로 보유하기 위한 저장소가 제공될 수 있다. 일부 구성에서, 마이크로니들은 피부를 통한 치료 물질의 전달을 가능하게 하기 위해 저장소로부터 마이크로니들을 통한 직접적인 액체 유동 통로를 제공하도록 중공형(hollow)일 수 있다. 대안적인 구성에서, 활성 성분(들)은 마이크로니들 어레이 상에 코팅되어, 피부 각질층이 천공된 후에 피부를 통해 직접적으로 전달될 수 있다.

[0005] 마이크로니들 어레이는 수회 사용되거나 1회 사용될 수 있는 어플리케이션어(applicator) 장치와 함께 사용될 수 있다. 마이크로니들 어레이는 일반적으로 한번 사용된 후에 폐기된다.

[0006] 마이크로니들의 적용과 관련된 문제는 니들을 피부 내에 원하는 깊이로 효과적이고 일관되게 삽입하는 능력, 투여 기간 동안 피부와의 마이크로니들의 적절한 접촉을 신뢰성 있게 유지하는 능력, 및 전달을 위한 일관된 힘을 인가하는 능력을 포함한다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 마이크로니들 어레이를 전달하기 위한 저-프로파일(low-profile) 시스템을 제공한다. 전달 시스템은, 환자의 피부에 고정되고 일시적으로 착용될 수 있는 하우징을 포함한다. 마이크로니들 어레이에 결합되는 캐리어 조립체(carrier assembly)가 어플리케이션어 장치에 근접하게 하우징 내에 수용된다. 어플리케이션어 장치는 액추에이터(actuator) 및 저장 에너지 장치(stored energy device)를 포함할 수 있다. 이들 구현예에서, 액추에이터는 저장 에너지 장치를 기동시키기 위해 하우징에 대해 이동될 수 있으며, 저장 에너지 장치는 캐리어 조립체의 적어도 일부분과 접촉하고 목표 표면을 향해 어레이를 구동시킬 것이다. 저장 에너지 장치는 미리설정된 양의 위치 에너지를 저장하도록 설계될 수 있으며, 이 위치 에너지는 상기 에너지를 방출하는 데 필요한 에너지보다 크거나 실질적으로 크다. 소정의 실시예에서, 방출되는 위치 에너지는 "활성화"시키는 데 필요한 에너지의 적어도 2배이다. 전달 시스템의 다른 구현예에서, 운동 에너지는 활성화 에너지(activation energy)보다 적어도 20배 클 수 있다. 저장 에너지 장치가 잠재적으로 방출시키는 데 필요한 것보다 실질적으로 많은 에너지를 방출할 수 있기 때문에, 피부에 인가되는 수직력의 양은 여전히 충분한 인가 속도를 발생시키면서 최소화될 수 있다. 부수적인 결과로서, 캐리어 조립체에 인가되는 힘에 있어서의 사용자간 가변성이 감소될 수 있다. 이렇게 감소된 가변성으로 인해 더 일관되고 반복가능한 마이크로니들 침투가 이루어질 수 있다.

[0008] 전달 시스템의 소정의 구현예는 현저한 피부 돔(skin dome)을 생성함이 없이 그리고 실질적으로 피부를 늘리거나 달리 표면을 교란시킴이 없이 활성화될 수 있다. 액추에이터의 이동 동안 사용자에게 의해 피부에 수직하게 인가되는 힘이 없도록 또는 실질적으로 없도록 소정의 액추에이터가 장치 하우징 내에 구성될 수 있다. 저장 에너지 장치를 활성화시키기 위해 피부에 직교하는 방향으로의 작은 활성화 힘이 필요할 수 있지만, 피부 표면에 대해 수직하게 발생하는 힘들은 하우징 내에서 본질적으로 서로에 대해 반작용될 수 있다. 따라서, 피부의 평면에 수직한 방향으로 피부에 실제로 인가되는 힘은 0 또는 거의 0일 수 있다. 또한, 이러한 실시예에서 피부의 평면에 평행한 방향으로 발생하는 힘은 저장 에너지 장치에 적어도 상당하게 전달된다. 따라서, 액추에이터의 이동의 효능은 활성화 동안 사용자가 피부에 수직한 방향으로 장치를 밀지 않아도 되게 할 수 있어서, 적용의 일관성을 추가로 증가시킨다.

[0009] 저장 에너지 장치를 포함하는 전달 시스템 실시예에서, 어레이에 인가되는 힘의 가변성이 감소될 수 있다. 전술한 소정의 전달 시스템에서, 마이크로니들 어레이에 전달되는 에너지의 양을 증가시킨다는 것은 사용자에게 의

해 인가된 에너지의 양 또는 마이크로어레이가 피부에 닿기 전에 이동한 거리의 증가를 의미한다. 저장 에너지 장치는 장치의 표면으로의 미리설정된 양의 활성화 에너지의 전달 시에 방출될 수 있는 소정량의 위치 에너지를 저장하도록 구성된다. 저장 에너지 장치를 사용자-인가력과 캐리어 조립체 사이에 배치함으로써, 어레이가 피부에 충돌할 때의 속도가 더욱 엄밀하게 조절될 수 있다. 상기 이득은 취급이 용이하고, 사용이 간단하며, 저렴하고, 폐기 또는 재사용에 적합한 어플리케이션으로 실현될 수 있다.

- [0010] 본 발명은 마이크로니들 어레이(microneedle array)를 전달하기 위한 통합형 시스템을 제공한다. 소정의 구현예에서, 시스템은 공동을 내부에 갖는 하우징 및 하우징에 결합되는 액추에이터를 포함한다. 중실형(solid) 마이크로니들 어레이를 포함하는 어레이 캐리어 조립체가 공동 내에 수용되며, 저장 에너지 장치가 하우징의 내부의 일부분에 결합되고 캐리어 조립체의 적어도 일부분과 접촉한다. 액추에이터는 어레이의 주 평면(major plane)에 대해 한 방향으로 저장 에너지 장치에 활성화 에너지를 공급하도록 작동가능하다.
- [0011] 소정 실시예에서, 저장 에너지 장치는 활성화 에너지보다 큰 인가 에너지(application energy)를 전달할 수 있다. 일부 구현예에서, 활성화 에너지에 대한 인가 에너지의 비는 5보다 크다. 소정 실시예에서, 저장 에너지 장치는 분기 스프링(bifurcating spring)을 포함한다.
- [0012] 본 발명은 또한 마이크로니들 어레이를 환자의 피부 표면에 전달하기 위한 방법을 제공한다. 일부 태양에서, 방법은 공동을 내부에 갖는 하우징, 공동 내에 수용되는 마이크로니들 어레이, 어레이에 근접하게 위치하는 저장 에너지 장치, 및 하우징에 활주가능하게 결합되는 액추에이터를 포함하는 통합형 어플리케이션기(integrated applicator)를 제공하는 단계; 어플리케이션기를 피부 표면에 근접하게 배치하는 단계; 액추에이터를 하우징에 대해 이동시키는 단계로서, 액추에이터를 이동시키는 단계는 액추에이터에 힘을 인가하는 단계를 포함하고, 활성화 에너지는 액추에이터의 이동에 의해 저장 에너지 장치로 전달되는, 단계; 및 에너지를 어레이에 전달하여 피부 표면에 대해 어레이를 구동시키는 단계를 포함하며, 어레이에 전달되는 에너지는 인가 에너지를 포함하고, 인가 에너지는 활성화 에너지보다 크다.
- [0013] 다른 구현예에서, 마이크로니들 어레이를 전달하기 위한 방법은 공동을 내부에 갖는 하우징, 공동 내에 수용되는 어레이 장치, 및 하우징에 활주가능하게 결합되는 액추에이터를 제공하는 단계; 하우징에 대해 액추에이터를 이동시키는 단계; 및 활성화 에너지를 어레이에 전달하는 단계를 포함하며, 환자의 피부에 수직하게 작용하는 힘이 전달 동안 0 또는 거의 0이다.
- [0014] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "활성화 에너지"는 저장 에너지 장치 내에 저장된 위치 에너지를 방출하는 데 필요한 최소 에너지량을 지칭한다.
- [0015] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "인가 에너지"는 저장 에너지 장치의 활성화 시에 방출되고 마이크로니들 캐리어에 인가되는 에너지를 지칭한다.
- [0016] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "어레이"는 피부를 통한 또는 피부로의 유체의 샘플링 또는 치료제의 경피 전달을 용이하게 하기 위해, 피부 각질층을 뚫을 수 있는 하나 이상의 구조물을 포함하는 본 명세서에 기술된 의료 장치를 지칭한다. "마이크로구조물", "마이크로니들" 또는 "마이크로어레이"는 피부를 통한 유체의 샘플링 또는 치료제의 경피 전달을 용이하게 하기 위해, 피부 각질층을 뚫을 수 있는 어레이와 관련된 특정 미소 구조물을 지칭한다.
- [0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "캐리어 조립체"는 적어도 마이크로니들 어레이 및 어레이를 하우징에 결합시키는 데 사용되는 임의의 구조물을 지칭한다. 예를 들어, 캐리어 조립체는 어레이, 가요성 멤브레인(flexible membrane) 및 접촉제 층을 지칭할 수 있다. 다른 예로서, 캐리어 조립체는 어레이 및 어레이 캐리어를 지칭한다.
- [0018] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "중실형 마이크로니들 어레이"는 중공형 마이크로니들 어레이와 대조적으로, 관통하는 노출된 보어를 갖지 않는 임의의 크기 및 형상의 마이크로니들들로 구성된 어레이를 의미한다.
- [0019] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "이동 거리"는 작동 시에 전달 시스템의 요소에 의해 이동되는 거리를 지칭한다. 예를 들어, 저장 에너지 장치에 대한 이동 거리는 어레이에 대한 이동 거리와 상이할 수 있다.
- [0020] 용어 "포함하는" 및 그의 변형은 이들 용어가 설명 및 특허청구범위에서 나타날 경우 제한적 의미를 갖지 않는다.
- [0021] 단어 "바람직한" 및 "바람직하게"는 소정의 환경 하에서 소정의 이득을 제공할 수 있는 본 발명의 실시예를 지칭한다. 그러나, 동일한 또는 다른 상황 하에서 다른 실시예가 또한 바람직할 수 있다. 또한, 하나 이상의 바

람직한 실시예의 열거는 다른 실시예가 유용하지 않다는 것을 의미하지 않으며, 본 발명의 범주로부터 다른 실시예를 배제하고자 하는 것은 아니다.

- [0022] 본 명세서에 열거되는 바와 같이, 모든 수는 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 고려되어야 한다.
- [0023] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "하나"("a", "an"), "그"("the"), "적어도 하나" 및 "하나 이상"은 서로 바뀌어서 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, "하나"의 저장 에너지 장치를 포함하는 전달 장치는 "하나 이상"의 저장 에너지 장치를 포함하는 것으로 해석될 수 있다.
- [0024] 또한, 본 명세서에서 종점(endpoint)에 의한 수치 범위의 열거는 그 범위 내에 포함된 모든 수를 포함한다(예를 들어, 1 내지 5는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 등을 포함함).
- [0025] 본 발명의 상기의 요약은 본 발명의 각각의 개시된 실시예 또는 모든 구현예를 기술하고자 하는 것은 아니다. 하기 설명은 더 구체적으로 설명적인 실시예를 예시한다. 본 출원 전체에 걸쳐 여러 곳에서, 예들의 목록을 통하여 지침이 제공되며, 이 예들은 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 각각의 경우에, 열거된 목록은 단지 대표적인 균으로서 역할하며, 완전한 목록으로서 해석되어서는 안 된다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 본 발명은 대응하는 도면 부호가 여러 도면 전체에 걸쳐 대응하는 부분을 나타내는 도면을 참조하여 추가로 기술될 것이다.

<도 1>

도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 마이크로니들 전달 시스템의 사시도.

<도 2>

도 2는 도 1의 마이크로니들 전달 시스템의 사시도.

<도 3>

도 3은 도 1의 마이크로니들 전달 시스템의 분해도.

<도 4>

도 4는 도 1의 마이크로니들 전달 시스템의 단면도.

<도 5a 내지 도 5c>

도 5a 내지 도 5c는 작동 중인 상기 도면들의 전달 시스템의 단면도.

<도 6>

도 6은 본 발명의 소정 실시예에 따른 분기 스프링의 사시도.

<도 7>

도 7은 본 발명의 다른 태양에 따른 분기 스프링의 사시도.

<도 8>

도 8은 본 발명의 다른 태양에 따른 마이크로니들 전달 시스템의 사시도.

<도 9>

도 9는 도 8의 전달 시스템의 단면도.

<도 10>

도 10은 본 발명의 다른 태양에 따른 마이크로니들 전달 시스템의 사시도.

<도 11>

도 11은 도 10의 전달 시스템의 단면도.

<도 12>

도 12는 본 발명의 또 다른 태양에 따른 마이크로니들 전달 시스템의 사시도.

<도 13>

도 13은 도 12의 전달 시스템의 단면도.

<도 14>

도 14는 작동 중인 도 12의 전달 시스템을 도시하는 도면.

전술된 도면들은 본 발명의 몇몇 실시예를 기술하지만, 논의에서 언급되는 바와 같이 다른 실시예가 또한 고려된다. 모든 경우에서, 본 개시 내용은 본 발명을 제한이 아닌 설명으로서 제시한다. 본 발명의 원리의 범주 및 사상에 속하는 많은 다른 변형 및 실시예들이 당업자에 의해 창안될 수 있음을 이해하여야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 전달 시스템의 일 실시예가 도 1 내지 도 4에 도시되어 있다. 전달 시스템(100)은 장치 하우징(110)을 포함한다. 하우징(110)은 자급식(self-contained)일 수 있으며, 다른 요인들 중에서 사용의 용이함 및 환자의 편안함을 위해 비교적 낮은 프로파일 및 작은 풋프린트(footprint)를 제공하도록 컴팩트(compact)하게 구성될 수 있다. 도 1 및 도 2에 예시된 실시예에서, 하우징(110)은 하부 하우징 부분(112) 및 정합하는 상부 하우징 부분(111)을 포함할 수 있다. 대안적으로, (도시되지는 않지만) 전달 시스템은 일체형 하우징을 포함할 수 있다. 상부 및 하부 하우징 부분들(111, 112)은 힌지와 함께 또는 힌지에 의해 결합되는 스냅-끼워맞춤(snap-fit), 마찰식 억지 끼워맞춤(frictional interference fit), 접착제, 용접, 열-스테이킹(heat-staking), 용제 접합(solvent bonding), 기계식 체결구 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 수단에 의해 함께 결합될 수 있다. 하우징(110)은 환자 및 의사의 취급 용이성과 양립가능한 적합한 경량 재료로 제조될 수 있다. 하우징(110)에 사용되는 재료는 플라스틱, 금속, 복합 재료, 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 하우징(110)은 열가소성재, 예컨대 폴리프로필렌, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리스티렌, 폴리에틸렌, 폴리서마이드, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리메틸메타크릴레이트, 아크릴로니트릴-부타디엔 스티렌, 폴리카르보네이트, 및 이들의 블렌드로 제조될 수 있다. 다른 가능한 재료는 금속, 예컨대 알루미늄, 강철 및 스테인레스강을 포함한다. 또한, 상부 하우징 부분(111)은 사용자가 공동(116) 내에서의 요소의 작동을 시각적으로 용이하게 관찰할 수 있도록 하는 윈도우(118)를 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 상부 하우징 부분(111)은 사용자가 마이크로니들 어레이의 적용을 시각적으로 검사할 수 있도록 하는 투명 재료를 포함할 수 있다.

[0028] 하우징(110)은 캐리어 조립체(150)를 수용하는 공동(116)을 포함한다. 캐리어 조립체(150)는 어레이 캐리어(151) 및 어레이 캐리어의 표면에 결합되는 마이크로니들 어레이(152)를 포함한다. 마이크로니들 어레이는 전달 시스템의 사용 동안 (도 5a에 도시된 바와 같이) 피부 표면(190)에 대체로 평행하게 배향되는 주 평면을 포함한다. 마이크로니들 어레이(152)는 피부 각질층을 뚫을 수 있는 다른 구조물뿐만 아니라 하나 이상의 니들 또는 니들형 구조물을 포함할 수 있다. 마이크로니들은 높이가 전형적으로 900 마이크로미터 미만, 종종 600 마이크로미터 미만, 그리고 때때로 높이가 300 마이크로미터 미만이다. 마이크로니들은 높이가 전형적으로 20 마이크로미터 초과, 종종 높이가 50 마이크로미터 초과, 그리고 때때로 높이가 125 마이크로미터 초과이다. 저장 에너지 장치(130)가 캐리어 조립체(150)의 표면 부근에서 공동(116)에 근접하게 또는 공동 내에 수용된다. 저장 에너지 장치는 또한 캐리어 조립체(150)의 일부분과 직접 접촉할 수 있다. 다른 실시예에서, 조립체(150)와 저장 에너지 장치(130) 사이의 거리는 변동될 수 있어서, 저장 에너지 장치가 조립체(150)와 접촉하기 전에 소정 거리를 이동할 수 있게 된다.

[0029] 본 발명의 다양한 실시예에 유용한 마이크로니들은 하기 특허 및 특허 출원에서 기술된 것들을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 다양한 구성을 포함할 수 있다. 마이크로니들에 대한 하나의 실시예는 미국 특허 제 6,881,203호에 개시된 구조물을 포함한다. 앞서 언급된 특허 출원에 개시된 마이크로구조물은 각각의 마이크로니들의 외측 표면 내에 형성된 적어도 하나의 채널을 포함하는 테이퍼 형성된 구조물을 갖는 마이크로니들의 형태이다. 마이크로니들은 한 방향으로 긴 기부부를 가질 수 있다. 긴 기부부를 가진 마이크로니들 내의 채널은 긴 기부부의 단부들 중 하나로부터 마이크로니들의 팁을 향해 연장될 수 있다. 마이크로니들의 측면을 따라 형성된 채널은 선택적으로 마이크로니들의 팁에 도달하기 전에 종료될 수 있다. 마이크로니들 어레이는 또한 마이크로니들 어레이가 위치되는 기관의 표면 상에 형성된 도관 구조물을 포함할 수 있다. 마이크로니들 내의 채널은 도관 구조물과 유체 연통될 수 있다. 마이크로니들 장치에 대한 다른 실시예는 절두형 테이퍼 형성된 형상 및 제어된 종횡비를 갖는 마이크로니들을 기술하는 공-계류 중인 미국 특허 공개 제2005/0261631호에 개시된 구조

물을 포함한다. 마이크로니들에 대한 또 다른 실시예는 피부를 뚫기 위한 블레이드형 미세돌출부를 기술하는 미국 특허 제6,091,975호(대돈나(Daddona) 등)에 개시된 구조물을 포함한다. 마이크로니들에 대한 또 다른 실시예는 증공형 중심 채널을 구비한 테이퍼 형성된 구조물을 기술하는 미국 특허 제6,312,612호(셔먼(Sherman) 등)에 개시된 구조물을 포함한다. 마이크로어레이에 대한 또 다른 실시예는 마이크로니들의 팁의 상부 표면에 적어도 하나의 중방향 블레이드를 구비한 증공형 마이크로니들을 기술하는 국제 출원 공개 WO 00/74766호(가스테인(Garstein) 등)에 개시된 구조물을 포함한다.

[0030] 공동(116)은 상부 하우징(111) 및 하부 하우징(112) 둘의 협동에 의해 한정될 수 있거나, 단지 하부 하우징(112) 내에 포함될 수 있다. 공동(116)의 최소 높이는 피부 표면에 도달하기 전의 마이크로니들 어레이(152)의 원하는 이동 거리 및 저장 에너지 장치의 이동 거리에 의해 영향을 받는다. 따라서, 일부 실시예에서 공동(116)의 높이는 2 cm 이하일 수 있다. 다른 실시예에서, 공동(116)의 높이는 1 cm 이하일 수 있고, 다른 실시예에서는 8 mm 이하일 수 있으며, 또 다른 실시예에서는 5 mm 이하일 수 있다. 소정의 실시예에서, 공동의 높이는 1 mm 이상이고, 다른 실시예에서는 2 mm 이상이며, 다른 실시예에서는 5 mm 이상이다. 높이가 1 mm 미만인 공동은 어레이가 피부 각질층을 뚫기에 충분한 이동 거리를 허용할 수 없을 수 있으며, 그리고/또는 저-프로파일 장치에서 안전하거나 바람직한 것보다 큰 힘이 어레이에 인가되는 것을 필요로 할 수 있다.

[0031] 하부 하우징 부분(112)은 대체로 평탄할 수 있는 기부(114)를 포함하고, 공동(116)에 대한 개방부(115)를 한정한다. 기부(114)는 개방부(115)를 적어도 부분적으로 둘러싸고 역시 대체로 평탄할 수 있는 부착 표면(117)을 포함한다. 부착 표면(117)은 환자의 피부 표면에 대한 하우징(110)의 최종적인 부착을 위한 접착제 층(160)을 포함할 수 있다. 접착제 층(160)은 연속적인 코팅, 패턴화된 코팅, 또는 접착제의 이산된 부분들, 또는 이들의 조합일 수 있다. 소정의 실시예에서, 접착제의 제1 주 표면은 사용 전에 이형 라이너(170)(도 3 참조)에 결합될 수 있다.

[0032] 하우징의 높이는 취급 및 작동 용이성을 위해 설계되는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 하우징(110)의 높이는 3 cm 이하일 수 있다. 다른 실시예에서, 하우징의 높이는 1 cm 이하일 수 있고, 다른 실시예에서는 5 mm 이하일 수 있으며, 다른 실시예에서는 3 mm 이하일 수 있다. 소정의 실시예에서, 하우징의 높이는 1.5 mm 이상이고, 다른 실시예에서는 2 mm 이상이며, 다른 실시예에서는 5 mm 이상이다. 높이가 1.5 mm 미만인 하우징은 어레이가 피부 각질층을 뚫기에 충분한 이동 거리를 허용할 수 없을 수 있으며, 취급이 너무 어려울 수 있다. 다른 한편, 높이가 3 cm를 초과하는 하우징은 다루기 불편할 수 있고, 피부에 대한 접촉을 유지하는 것이 어려울 수 있다.

[0033] 이제 도 2 및 도 3을 참조하면, 전달 시스템(100)의 추가적인 태양이 추가로 상술된다. 시스템을 기동시키는 데 사용하기 위한 어플리케이터 장치는 저장 에너지 장치(130) 및 액추에이터(120)를 포함할 수 있다. 소정의 실시예에서, 저장 에너지 장치(130)는 접착제, 체결구, 억지-끼워맞춤 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 부착 수단에 의해 하우징의 내부에 고정될 수 있다. 소정의 실시예에서, 저장 에너지 장치(130)의 주변 부분은 상부 하우징(111)과 하부 하우징(112) 사이에 수용될 수 있으며, 임의의 추가적인 부착 없이 공동(116)에 근접한 홈 또는 리지(ridge) 부분 상에 안착될 수 있다. 저장 에너지 장치(130)는 어레이(152)의 주 평면 및 부착 표면(117)에 대체로 직교하는 방향으로 힘을 인가하도록 작동가능하다. 적합한 저장 에너지 장치는 편향된 비임(beam), 코일형 스프링, 판형 스프링, 돔형 스프링, 추진 캐니스터(propellant canister) 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 대부분의 실시예에서, 저장 에너지 장치의 일부분은 캐리어 조립체(150)에 인가력을 전달하기 위해 하우징 및/또는 공동 내에서 방해받지 않고서 이동할 수 있다.

[0034] 저장 에너지 장치(130)는 캐리어 조립체(150)에 힘을 인가하기 위해(즉, 에너지 인가) 작동가능하며, 이로써 조립체의 적어도 일부분을 피부를 뚫기에 충분한 충돌 전 속도까지 가속시킨다. 저장 에너지 장치를 작동시키기 위해 일관되고 미리설정된 양의 힘이 필요하고, 이로써 작동 동안 피부에 수직하게 인가되는 일관된 양의 힘이 생성되는 것이 바람직하다. 마이크로니들 어레이(152)는 전형적으로 마이크로니들 어레이가 환자의 피부에 충돌하기 전에 약 2 내지 약 20 m/초 범위의 충돌 전 속도에 도달한다. 더 전형적으로는, 어레이는 약 4 내지 약 15 m/초 범위의 충돌 전 속도로 환자의 피부에 부딪힌다. 소정의 바람직한 실시예에서, 충돌 시 속도는 일관되게 10 m/초를 초과한다. 충돌 시 또는 충돌 후, 하부 신경 조직의 자극을 방지하거나 감소시키기 위해 속도를 제한하는 것이 또한 바람직할 수 있다.

[0035] 소정의 실시예에서, 저장 에너지 장치(130)는 부착 표면 및/또는 마이크로니들 어레이의 주 평면에 대체로 직교하는 방향으로 분기된(즉, 단차식) 이동을 수행하도록 구성된다. 예를 들어, 이러한 실시예의 저장 에너지 장치는 도 6 및 도 7에 도시된 바와 같이 돔형 분기 스프링일 수 있다. 저장 에너지 장치는 또한 도 9 및 도 11

에 도시된 바와 같이 복수의 분기 스프링을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 분기 스프링은 미리설정된 힘이 스프링의 주 평면에 수직하게 인가된 결과로서 형상 변화가 일어나는 스프링이다. 본 명세서에 추가로 기술되는 방법을 사용하여, 사용 동안 사용자에게 의해 전달 시스템에 수월하게 인가될 수 있는 것보다 많거나 실질적으로 많은 양의 에너지를 저장할 수 있는 분기 스프링을 제조하는 것이 가능하다.

[0036] 이러한 분기 스프링의 일 실시예가 도 6에 로딩된 안정한 구성(즉, 에너지의 외부 인가 전 상태)으로 도시되어 있다. 도시된 스프링에 더하여, 다른 적합한 스프링은 점시 와셔(Belleville washer) 및 돔형 스프링을 포함한다. 파형 스프링(undulating spring)(330)은 대체로 원형의 중심 부분 및 하나 이상의 레그(334)를 포함한다. 소정의 실시예에서, 스프링(330)은 중심에 근접하여 개구(336)를 포함할 수 있다. 레그(334)는 적어도 부분적으로 아치형 섹션(335)에 의해 한정된다. 로딩된 스프링(330)은 소정량의 위치 에너지를 저장하도록 설계된다. 이러한 위치 에너지는, 미리설정된 양의 활성화 에너지가 스프링(330)의 제1 주 표면(332)으로 전달되면, 운동 에너지로 변환된다. 이로써, 스프링이 분기되고 도 7에 도시된 바와 같은 안정한 제2 구성에 이르게 된다. 운동 에너지의 방출은 스프링의 주 평면에 대체로 직교하는 방향(338)으로 일어나며, 이로써 스프링의 중심이 안정한 제1 상태와 제2 상태 사이에서 소정의 거리를 이동하게 된다.

[0037] 내부에 저장된 위치 에너지로 인해, 분기 스프링(330)은 분기를 일으키는 데 필요한 에너지(즉, 활성화 에너지)보다 큰 에너지를 방출할 수 있다. 소정의 실시예에서, 운동 에너지(즉, 마이크로니들 어레이 또는 캐리어 조립체로 전달될 때의 인가 에너지)는 활성화 에너지의 적어도 2배이다. 소정의 실시예에서, 인가 에너지는 활성화 에너지보다 4배, 다른 실시예에서는 적어도 10배, 또 다른 실시예에서는 활성화 에너지보다 적어도 20배 크다. 분기 스프링이 잠재적으로 분기를 일으키는 데 필요한 것보다 실질적으로 많은 에너지를 방출할 수 있기 때문에, 피부에 인가되는 수직력의 양은 여전히 충분한 인가 속도를 발생시키면서 최소화될 수 있다. 부수적인 결과로서, 캐리어 조립체에 인가되는 힘에 있어서의 사용시간 가변성이 감소될 수 있다. 이렇게 감소된 가변성으로 인해 더 일관되고 반복가능한 마이크로니들 침투가 이루어질 수 있다.

[0038] 본 발명에 따른 분기 스프링은 예컨대 주변부를 지지하면서 달리 비-분기형인 돔형 스프링의 중심에 미리설정된 힘(즉, 부하)을 인가함으로써 생성될 수 있다. 적합한 비-분기형 스프링은 미국 콜로라도주 원저 소재의 스냅 트론 인크.(Snaptron Inc.)로부터 입수가 가능한 스테인레스강 돔형 스프링을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 스프링 표면에 인가되는 힘은 바람직하게는 스프링의 적어도 일부분의 소성 변형을 일으키기에 충분하다. 소정의 실시예에서, 프레스 또는 프로브가 스프링의 표면(332)에 일정한 속도로 변위를 인가한다. 프레스는 분기 지점을 지나 그리고 분기 후 원하는 힘이 인가될 때까지 계속된다. 이 지점에서, 프로브는 이동을 멈추고 주어진 양의 대기 시간 동안 제위치에 유지된다. 대기 시간이 "0"인 경우, 원하는 굽힘력에 도달한 직후 프레스는 후퇴하기 시작한다. 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 분기 후에 인가되는 부하 및 부하가 인가되는 시간 둘 모두는 스프링을 활성화시키는 데 필요한 에너지와 분명하게 상관되는 것으로 보이며, 그보다 덜한 정도로, 분기 시 방출되는 위치 에너지와 상관되는 것으로 보인다. 그러나, 소정의 시간 후, 대기 시간의 증가는 저장 에너지의 뚜렷한 증가에 이르지 못할 수 있다. 스프링의 활성화 후 인가되는 에너지는 특히 스프링의 재료, 재료의 두께, 레그의 수, 레그들 사이의 아치형 섹션의 치수 및 스프링의 기하학적 형상(예컨대, 높이, 직경)에 의해 추가로 영향을 받는다. 적어도 이들 변수를 조합함으로써, 분기 스프링을 활성화시키는 데 요구되는 에너지 및 캐리어 조립체에 인가되는 에너지 둘 모두는 원하는 마이크로니들 전달 시스템의 요구에 적합하도록 맞춰질 수 있다.

[0039] 하우징(110)은 액추에이터(120)를 추가로 포함한다. 액추에이터(120)는 저장 에너지 장치(130)와 협동하여 어플리케이션 장치를 형성한다. 액추에이터(120)는 상부 하우징 부분(111) 내에 형성된 액추에이터 개방부(123)를 덮도록 구성되는 손가락 맞물림가능 부분(122)을 포함한다. 도 1 내지 도 5에 도시된 실시예에서, 액추에이터는 손가락 맞물림가능 부분(122)으로부터 개방부(123)를 통해 공동(116) 내로 연장되는 연장된 아암 부분(124)을 추가로 포함한다. 아암 부분(124)은 웨지(wedge)(126) 또는 다른 돌출부를 포함할 수 있다. 액추에이터(120)는 부착 표면(117)에 대해 소정의 각도로 하우징 내에서 이동가능하다. 저장 에너지 장치(130)에 대한 웨지(126)의 이동은 어레이(152)의 주 평면에 대체로 직교하는 방향으로 힘을 인가한다.

[0040] 다른 실시예에서, 액추에이터는 저장 에너지 장치(130)와 실제로 접촉하지 않을 수 있지만, 운동 에너지의 방출에 대한 장애를 제거할 수 있다. 예를 들어, 액추에이터는 프라임된 위치(primed position)로 저장 에너지 장치를 유지하는 해제가능한 보유 장치와 맞물려 이를 변형시킬 수 있다. 이어서, 해제가능한 보유 장치의 변형 또는 변위는 저장 에너지 장치가 내부에 저장된 위치 에너지를 배출할 수 있도록 할 수 있다.

[0041] 도 3 및 도 4에 도시되어 있는 바와 같이, 캐리어 조립체(150)는 중실형 마이크로니들 어레이(152), 어레이 캐

리어(151), 및 가요성 멤브레인(140)을 포함한다. 마이크로니들 어레이(152)는 임의의 적합한 부착 수단에 의해 어레이 캐리어(151)의 제1 표면에 부착될 수 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 마이크로니들 어레이는 또한 어레이 캐리어(151)의 일체형 부분으로서 형성되거나 성형될 수 있다. 다른 실시예에서, 부착 수단은 접착제이며, 이는 연속적인 코팅, 패턴화된 코팅, 또는 접착제의 이산된 부분들의 형태일 수 있다. 일 태양에서, 접착제 부착은 비-영구적인데, 즉 마이크로니들 어레이의 적용 후, 어레이의 전부 또는 일부가 피부 표면에 남아 있지만, 캐리어는 피부 표면으로부터 제거될 수 있다. 마이크로니들 장치(152)와 어레이 캐리어(151)를 연결하기 위한 다른 적합한 부착 수단은 스냅-끼워맞춤 연결, 후크 및 루프(예컨대, 벨크로(Velcro™) 부착, 자석 부착, 열 접합, 용접, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 적합한 부착 방법을 포함한다.

[0042] 도 2에 도시된 마이크로니들 어레이(152)는 8각형 형상을 갖지만, 다수의 형상 및 크기 중 임의의 것이 본 발명의 적용 장치와의 사용에 적합할 수 있다. 어레이(152) 및/또는 어레이 캐리어(151)는 일회용이거나 재사용가능할 수 있다.

[0043] 어레이 캐리어(151)의 적어도 일부는 비교적 강성이라도 형성될 수 있다. 적합한 재료는 중합체, 예컨대 역정 중합체, 폴리프로필렌, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리스티렌, 폴리에틸렌, 폴리서마이드, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리메틸메타크릴레이트, 아크릴로니트릴-부타디엔 스티렌, 폴리카르보네이트, 및 이들의 블렌드를 포함한다. 강성은 마이크로니들 어레이에 대한 지지를 제공할 수 있으며, 인가 에너지의 전달에 도움을 줄 수 있다. 금속, 세라믹, 및 당업자에게 명백할 다른 재료를 비롯한 다른 재료가 또한 고려된다. 소정의 실시예에서, 어레이 캐리어는 마이크로니들 어레이의 마이크로니들과 동일한 재료로 구성된다.

[0044] 소정의 실시예에서, 어레이(152) 및/또는 어레이 캐리어(151)가 노출된 표면 상에 고유 식별자를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 바코드가 열 전사, 잉크 젯, 레이저 새김, 또는 다른 바코드 인쇄 방법을 사용하여, 어레이 또는 어레이 캐리어 상에 인쇄될 수 있다. 다른 실시예에서, 바코드는 예컨대 접착 테이프 상에 인쇄되어, 어레이 또는 어레이 캐리어의 표면에 접착될 수 있다. 이러한 바코드 또는 다른 유형의 식별 마킹은 어레이 및/또는 어레이 캐리어에 관한 정보에 신속하게 접근하는 데 사용될 수 있다. RFID 태그, 2-차원 광학 검출가능 코드 등이 또한 고유 식별자로서 사용될 수 있다. 이러한 고유 식별자는 전달 시스템의 개별 구성요소의 추적가능성을 개선할 수 있다.

[0045] 캐리어 조립체(150)는 부착 기구(158)를 통해 마이크로니들 어레이(152) 반대편의 어레이 캐리어(151)의 표면에 결합되는 가요성 멤브레인(140)을 포함할 수 있다. 가요성 멤브레인(140)은 벨로우형 높이(bellowed height)(142)를 갖는 챔버를 포함한다. 벨로우형 높이(142)는 바람직하게는 캐리어 조립체(150)가 공동(116) 내에 수용될 때 저장 에너지 장치(130)의 일부분과 접촉하거나 그에 매우 근접하게 보유되도록 한다. 가요성 멤브레인(140)은 바람직하게는 저장 에너지 장치를 통한 캐리어 조립체(150)로의 힘의 인가 전에 벨로우형 높이(142)를 유지할 수 있다. 예를 들어, 멤브레인은 미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 컴퍼니(3M Company)로부터 입수가능한 코트란(CoTran) 9701 폴리우레탄 필름으로 구성될 수 있다. 벨로우형 높이를 유지할 수 있는 다른 중합체 필름이 또한 멤브레인으로서 사용하기에 적합하다. 소정의 실시예에서, 가요성 멤브레인은 살균가능하고 그리고/또는 살균 장벽을 유지하는 재료를 포함한다.

[0046] 가요성 멤브레인(140)은 통기되거나 비-통기될 수 있다. 전달 시스템(100)이 피부 표면 상에 배치될 때, 피부 표면, 접착제(160), 멤브레인/어레이 조립체, 및 잠재적으로는 하부 하우징(112)의 일부분 사이에 공기의 챔버가 형성될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 멤브레인은 그것이 챔버 외부로의 유체의 유동을 허용하기 위한 의도적인 개구 또는 채널을 포함할 때 "통기"된다. 소정의 바람직한 실시예에서, 멤브레인의 적어도 일부는 비-통기되는데, 즉 유체가 챔버 외부로 유동하기 위한 임의의 의도적인 수단을 포함하지 않는다. 비-통기식 멤브레인은 놀랍게도 어레이 전체에 걸쳐 더 일관적인 침투 수준을 제공할 뿐만 아니라, 마이크로니들의 보다 우수한 피부 침투 깊이를 제공할 수 있다. 또한, 비-통기식 멤브레인은 캐리어 조립체가 사전-살균되고 경피 전달을 위해 의도된 제제가 사전-로딩되어 제공될 수 있게 할 수 있다.

[0047] 캐리어 조립체(150)는 가요성 멤브레인(140)의 부착을 통해 공동(116) 내에 고정될 수 있다. 예를 들어, 가요성 멤브레인(140)의 소정의 길이는 부착 기구(145)를 통해 개방부(115)에 근접한 하부 하우징(112)의 부분에 고정될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 챔버는 캐리어 조립체(150)가 하우징 내로 간단히 가압될 수 있도록 공동(116)과의 역지 끼워맞춤을 생성하는 크기로 설정될 수 있다.

[0048] 캐리어 조립체(150) 또는 그의 일부는 또한 저장 에너지 장치(130)에 결합되거나 해제가능하게 결합될 수 있다. 예를 들어, 저장 에너지 장치(130)는 하나 이상의 개구를 포함할 수 있고, 어레이 캐리어(151)는 개구 내

에 수용될 수 있는 하나 이상의 긴 돌출부를 포함할 수 있다. 일단 이와 같이 수용되면, 돌출부는 저장 에너지 장치(130)에 지지될 수 있다. 다른 실시예에서, 캐리어 조립체(150)는 접촉체 또는 본 명세서에 기술된 다른 부착 수단을 통해 저장 에너지 장치(130)에 고정될 수 있다.

[0049] 캐리어 조립체가 스프링을 포함하는 저장 에너지 장치에 부착되거나 해제가능하게 부착되는 실시예에서, 마이크로니들 어레이의 이동은 스프링의 이동에 결부된다. 인가 에너지의 활성화 및 전달(즉, 스프링에 저장된 위치 에너지의 방출 및 이에 이은 캐리어 조립체의 일부 부분과의 접촉) 후에, 스프링 및 캐리어 조립체 둘 모두는 협동하여 인가된 힘의 방향으로 피부 표면을 향해 이동할 것이다. 또한, 피부 표면에서의 조립체의 충돌로 인해 피부가 인가된 힘의 방향으로 이동하게 될 것이다. 활성화 후 일부 시점에서, 스프링은 최대 연장 지점에 도달하고, 피부로부터 멀어지는 방향으로 이동하기(즉, 되돌아오기(recoil)) 시작할 것이다. 그러나, 피부의 표면은 인가된 힘의 방향으로 계속하여 이동할 수 있다. 스프링의 이동에 결부되어 있기 때문에, 마이크로니들은 뚫고 들어가는 것을 중단하거나 심지어 피부에서 뽑힐 수 있으며, 이에 의해 더 낮은 그리고/또는 더 깊은 비일관적인 침투 깊이로 이어진다.

[0050] 본 발명의 예시적인 일 실시예에서, 저장 에너지 장치(130)는 캐리어 조립체(150)에 부착되거나 달리 고정되지 않는다. 따라서, 피부에서의 충돌 후, 저장 에너지 장치(130)는 상방으로 자유롭게 되돌아올 수 있으며, 캐리어 조립체/마이크로니들 어레이의 이동에 달리 영향을 주지 않고서 진동할 수 있다. 캐리어 조립체(150)가 활성화 후에 저장 에너지 장치(130)에 부착되지 않기 때문에, 캐리어 조립체는 저장 에너지 장치(130)의 되돌아오기에 구애받지 않고서, 피부의 이동과 함께 계속하여 자유롭게 전방으로 이동한다. 이러한 독립적인 이동은 마이크로니들이 뚫고 들어가는 것을 중단하게 되거나 피부로부터 뽑히게 되는 경향을 감소시킬 수 있다. 마이크로니들의 증가된 깊이 및 더 일관적인 침투로 인해 피부 각질층에 걸친 전달이 개선될 수 있다.

[0051] 캐리어 조립체(150)는 또한 가요성 멤브레인(140)의 사용없이 그리고 저장 에너지 장치(130)에 대한 부착 없이, 하우징(110) 또는 공동(116)에 결합될 수 있다. 예를 들어, 어레이 캐리어는 최소한의 힘의 인가 시에 캐리어 조립체의 해체를 허용하는 역치 끼워맞춤을 제공하는, 내부 리지 또는 홈 상에 안착되는 돌출부를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 예시적인 실시예에 더하여, 당업자는 저장 에너지 장치(130)에 대한 결합없이, 하우징 내에서 캐리어 조립체를 일시적으로 고정시키기 위한 추가적인 수단을 인식할 것이다.

[0052] 완전히 조립되고 그리고/또는 피부에 전달될 체제로 코팅된 전달 시스템(100)이 의사 또는 사용자에게 제공될 수 있다. 다른 실시예에서, 캐리어 조립체는 하우징과는 별도로 제공된다. 소정의 바람직한 실시예에서, 저장 에너지 장치는 로딩된 구성으로 제공되지만, 저장 에너지 장치가 수령 후 또는 사용 직전에 프라임링되는 것이 또한 가능하다.

[0053] 본 발명은 마이크로니들 어레이를 환자의 피부 표면에 전달하는 방법을 추가로 제공한다. 비결합된 전달 시스템(100)을 사용하여 마이크로니들 어레이를 전달하는 하나의 방법이 도 5a 내지 도 5c에 도시되어 있다. 먼저 도 5a 보면, 부착 표면(117)이 환자의 피부 표면(190)에 근접하게 배치된다. 일단 배치되고 선택적으로 접촉체 층을 통해 고정되면, 액추에이터(120)의 손가락 맞물림가능 부분(122)에 힘이 인가될 수 있다. 이 힘은 전형적으로 부착 표면(117) 및 어레이의 주 평면에 대체로 평행한 방향(200)으로 인가된다. 인가된 힘은 웨지(126)(도면에 추가)를 저장 에너지 장치에 대해 이동시켜, 저장 에너지 장치(130)의 주 평면에 직교하는 힘을 인가하게 된다. 이러한 힘의 인가로 인해 에너지(즉, 활성화 에너지)가 저장 에너지 장치(130)로 전달된다. 활성화 에너지가 미리설정된 임계치를 초과할 때, 저장 에너지 장치는 그의 위치 에너지를 방출하여, 장치(130)의 일부분을 캐리어 조립체(150)를 향해 가속시킨다. 소정의 실시예에서, 저장 에너지 장치의 위치 에너지를 방출하는데 요구되는 힘은 15 N 이하, 일부 실시예에서는 8 N 이하, 그리고 일부 실시예에서는 5 N 이하, 그리고 또 다른 실시예에서는 1 N 이하이다. 소정의 환경에서, 요구되는 힘은 2 N 이상 5 N 이하인 것이 바람직할 수 있다. 활성화 힘을 감소시키거나 최소화시키는 것이 유리할 수 있지만, 활성화 힘은 사용자가 전달 시스템의 사용을 준비하기 전에, 저장 에너지 장치의 예기치 않은 발사를 방지하기에 충분히 높아야 한다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0054] 그의 위치 에너지를 방출함에 있어서, 저장 에너지 장치(130)의 적어도 일부분은 피부 표면의 방향으로 이동한다. 저장 에너지 장치(130)는 캐리어 조립체(150)에 접촉하여, 마이크로니들 어레이(152)의 주 평면에 대체로 직교하는 방향(220)으로 힘을 인가할 것이다. 소정의 실시예에서, 저장 에너지 장치에 의해 인가되는 에너지는 0.3 J 이하, 일부 실시예에서는 0.2 J 이하, 그리고 일부 실시예에서는 0.15 J 이하, 그리고 또 다른 실시예에서는 0.1 J 이하이다. 소정의 실시예에서, 저장 에너지 장치에 의해 인가되는 에너지는 0.006 J 이상, 일부 실시예에서는 0.01 J 이상, 그리고 일부 실시예에서는 0.05 J 이상이다. 소정의 환경에서, 인가된 힘은 0.013 J

이상 0.12 J 이하인 것이 바람직할 수 있다. 이러한 인가 에너지의 전달은 멤브레인(140)을 포함하는 캐리어 조립체(150)를 피부의 방향으로 가속시키며, 이때 조립체는 궁극적으로 개방부(115)를 통해 나오게 된다. 소정의 실시예에서, 인가 에너지는 활성화 에너지의 적어도 2배, 다른 상황에서는 활성화 에너지의 적어도 5배, 다른 실시예에서는 활성화 에너지의 적어도 10배, 또 다른 실시예에서는 활성화 에너지의 적어도 20배, 그리고 또 다른 실시예에서는 활성화 에너지의 적어도 30배이다.

[0055] 도 5b는 마이크로니들 어레이(152)가 피부에 충돌하고 소정 시간 후의 전달 시스템(100)을 도시한다. 인가 에너지의 전달 후, 저장 에너지 장치(130)의 이동은 캐리어 조립체(150)의 이동에 비해 느려지고, 측정가능한 간극(230)이 이들 사이에 형성될 수 있다. 저장 에너지 장치, 캐리어 조립체 및 피부의 물리적 특성에 따라, 이 간극은 저장 에너지 장치, 캐리어 및 피부가 멈추기 전에 1회 이상 형성 및 폐쇄될 수 있다. 충돌 후에, 마이크로어레이, 피부 및 멤브레인은 인가력의 방향(220)으로 계속하여 이동한다. 그러나, 이동은 비결합되기 때문에, 캐리어 조립체(150)는 피부의 최대 연장 지점까지 피부와 함께 자유롭게 이동한다.

[0056] 소정의 실시예에서, 멤브레인은 저장 에너지 장치(130)에 의해 인가되는 에너지로 인해 캐리어 조립체가 이동하게 되는 것보다 먼 거리를 이동할 수 있다. 따라서, 공동(116) 내에 수용된 멤브레인(140)의 길이, 및 결과적인 벨로우형 높이(142)는 멤브레인(140)이 실질적으로 하우스징(110)의 부착 표면(117)을 지나 연장될 수 있도록 설계될 수 있다.

[0057] 결국, 피부 및 캐리어 조립체(150)는 되돌아오고 약화되기 시작할 것이다. 도 5c에 도시된 바와 같이, 캐리어 조립체는 공동(116) 내에 안착될 수 있으며, 이때 마이크로니들을 제외한 그의 실질적으로 어떠한 부분도 개방부(115)로부터 나오지 않는다. 도시된 실시예에서, 멤브레인(140)은 그의 원래 벨로우형 높이(142)로 복귀하지 않으며, 이로써 "발사된" 저장 에너지 장치에 대한 공동(116) 내의 공간이 남겨지고, 마이크로니들이 원하는 침투 깊이에 유지될 수 있게 된다. 다른 실시예에서, 어레이 캐리어(151)의 적어도 일부분이 하우스징으로부터 나올 수 있다.

[0058] 사용자가 피부의 표면에 본질적으로 평행한 방향으로 힘(200)을 제공하기 때문에, 전달 시스템(100)은 현저한 피부 뒨을 생성하지 않고서, 그리고 피부를 실질적으로 늘리거나 달리 표면을 교란시킴이 없이, 활성화될 수 있다. 소정의 바람직한 실시예에서, 전달 시스템은 피부 뒨을 생성하거나 피부를 늘리지 않는다. 저장 에너지 장치를 활성화시키기 위해 피부에 직교하는 방향으로의 작은 활성화 힘이 필요할 수 있지만, 피부 표면에 대해 수직하게 발생하는 힘들은 하우스징(110) 내에서 본질적으로 서로에 대해 반작용된다. 따라서, 피부의 평면에 수직한 방향으로 피부에 실제로 인가되는 힘은 0 또는 거의 0이다. 또한, 이러한 실시예에서 피부의 평면에 평행한 방향으로 발생하는 힘은 웨지(126)가 저장 에너지 장치의 표면을 가로질러 활주함에 따라, 저장 에너지 장치에 적어도 상당하게 전달된다. 따라서, 액추에이터의 평행 활주 이동의 효능은 가능하게는 활성화 동안 사용자가 피부에 수직한 방향으로 장치를 밀지 않아도 되게 하여, 적용의 일관성을 추가로 증가시킬 것이다.

[0059] 또한, 큰 기계적 이점을 가진 부착 표면에 대체로 평행한 방향으로 이동가능한 액추에이터의 사용은 저장 에너지 장치의 활성화 힘이 더 높은 수준으로 설정될 수 있도록 할 수 있고, 동시에 사용자에게 의해 인가되도록 요구되는 힘을 비교적 낮게 유지할 수 있다. 이는, 높은 활성화 힘이 특정 전달 시스템을 작동할 수 있는 환자 집단을 제한할 수 있기 때문에, 특히 유용할 수 있다. 액추에이터의 평행 이동은 충돌 시에 어레이의 속도에 있어서의 가변성을 추가로 감소시킬 수 있다.

[0060] 도 8 내지 도 11은 본 발명에 따른 전달 시스템의 추가의 구현예, 특히 대안적인 액추에이터를 특징으로 하는 구현예를 도시한다. 하기 단락에서 기술되는 것을 제외하고, 전달 시스템(800, 900)은 전술된 장치(100)와 실질적으로 동일하며, 결과적으로 유사한 태양의 설명은 반복할 필요가 없다.

[0061] 도 8 및 도 9에 도시된 바와 같이, 전달 시스템(800)은 저장 에너지 장치(830) 위에 위치되는 회전가능한 액추에이터(820)를 특징으로 한다. 회전가능한 액추에이터(820)는 어레이(852)의 주 평면에 대체로 수직한 회전축(821)을 중심으로 회전한다. 본 명세서에 도시되지 않은 다른 실시예에서, 액추에이터(820)는 축(821)으로부터 각도적으로 오프셋되어 있는 축을 중심으로 회전하도록 구성된다. 회전가능한 액추에이터(820)는 액추에이터의 외부 표면 상의 나선형 나사부(823) 및 파지가능한 리지(822)를 포함한다. 상부 하우스징(811)은 공동(816) 위에 위치한 개구(870) 및 저장 에너지 장치(830)를 포함한다. 개구(870)는 액추에이터(820) 상의 나선형 나사부에 대응하는 나선형 홈(873)을 포함하는 하나 이상의 측벽 부분을 구비한다. 축(821)을 중심으로 한 액추에이터(820)의 회전은 맞물림 표면(824)을 저장 에너지 장치(830)에 더욱 가깝게 한다. 따라서, 액추에이터(820)는 맞물림 표면(824)이 저장 에너지 장치(830)와 접촉할 때까지 사용자에게 의해 회전될 수 있으며, 이로써 궁극적으로는 피부에 인가되는 실질적인 수직력 없이, 저장 에너지 장치(830)의 주 평면에 직교하는 미리설정된 활성화

힘을 인가하게 된다.

- [0062] 도 10 및 도 11은 상이한 회전가능한 액추에이터를 특징으로 하는 마이크로니들 전달 시스템(900)을 도시한다. 액추에이터(920)는 축(921)을 중심으로 회전가능한 캠(cam)을 포함한다. 액추에이터(920)의 회전은 저장 에너지 장치(930)의 주 평면 및/또는 마이크로니들 어레이(952)에 직교하는 힘을 전달한다. 전달 시스템(800, 900)은 또한, 동일한 힘과 반대의 힘이 장치 내에서 반작용하여 활성화 동안 피부에 수직하게 인가되는 힘이 존재하지 않거나 본질적으로 존재하지 않기 때문에, 전술된 바와 같은 잠재적인 이점을 제공할 수 있다.
- [0063] 전달 시스템의 대안적인 실시예가 도 12 내지 도 14에 도시되어 있다. 전술된 전달 시스템과 마찬가지로, 전달 시스템(1000)은 내부에 한정된 공동(1016)을 갖는 하우징(1010); 공동 내에 수용되거나 공동에 근접하게 위치하는 저장 에너지 장치(1030); 및 어레이 캐리어(1051)에 결합되는 마이크로니들 어레이(1052)를 포함하는 캐리어 조립체를 포함한다. 상부 하우징 부분(1011)은 중심 개구(1019) 내에 수용되는 부착 캡(1070)을 포함한다. 부착 캡(1070)은 해제가능한 또는 다른 접촉제, 억지 끼워맞춤, 또는 당업자에게 공지되어 있는 다른 수단을 통해 상부 하우징에 고정될 수 있다. 부착 캡에 적합한 재료는 열가소성 탄성중합체, 실리콘, 고무, 및 당업자에게 공지된 다른 재료를 포함한다.
- [0064] 부착 캡(1070)은 어레이 캐리어(1051)의 긴 아암 부분(1053)의 원위 단부를 수용한다. 소정의 실시예에서, 긴 아암 부분의 단부는 부착 캡(1070) 없이 개구(1019) 내에 압입 끼워맞춤된다. 아암 부분(1053)은 또한 저장 에너지 장치(1030)의 중심 내의 개구를 통해 연장된다. 소정의 실시예에서, 아암 부분(1053)은 저장 에너지 장치 개구(1032)의 주변부와 맞물리지 않은 상태에서(즉, 개구의 치수가 아암 부분(1053)의 원위 단부의 치수보다 큼), 부착 캡(1070) 내에 압입 끼워맞춤될 수 있도록 설계된다. 다른 실시예에서, 아암 부분(1053)의 근위 단부는 개구(1032)와 억지 끼워맞춤되도록 구성될 수 있어서, 부착 캡에 대한 필요성을 제거한다. 다른 실시예에서, 부착 캡 및 캐리어와 저장 에너지 장치 사이의 억지 끼워맞춤이 사용될 수 있다.
- [0065] 액추에이터(1020)는 대체로 평탄한 기부(1021)로부터 연장되는 하나 이상의 포스트(1022)를 포함한다. 포스트(1022)는 상부 하우징 내의 개구(1013)를 통해 저장 에너지 장치(1030)에 근접하거나 이와 접촉하는 공동(1016) 내로 연장된다. 기부(1021)는 또한 부착 캡(1070) 및/또는 아암 부분(1053)과 맞물리도록 설계되는 중심 받침대(1024)를 포함한다. 액추에이터(1020)는 하우징(1010)에 이미 수용된 채로 또는 별도의 구성요소로서 제공될 수 있다.
- [0066] 전달 시스템(1000)을 사용하는 하나의 잠재적인 방법이 도 14에 도시되어 있다. 사용자는 상부 하우징(1011) 내의 개구 내에 액추에이터(1020)를 배치한다. 이어서, 기부(1021) 및 부착 표면(1017)에 수직한 방향(1080)으로 힘이 인가된다. 힘이 기부(1021)에 인가될 때, 중심 받침대(1024)는 부착 캡이 상부 하우징(1011)으로부터 해제되고 하우징(1010)과는 독립적으로 자유롭게 이동하는 지점까지 하방으로 부착 캡(1070)을 누른다. 이어서, 포스트(1022)는 저장 에너지 장치(1030)와 맞물려서 활성화 에너지를 저장 에너지 장치에 전달한다. 포스트(1022)의 길이는 먼저 부착 캡(1070)(또는 아암 부분(1053))이 해제되고, 이어서 저장 에너지 장치(1030)에 에너지가 전달되도록 설계될 수 있다. 다른 실시예에서, 부착 캡(1070) 또는 아암 부분(1053)이 해제되고, 본질적으로 이와 동시에 저장 에너지 장치(1030)가 활성화된다. 또 다른 실시예에서, 캐리어 조립체에 전달되는 인가 에너지는 부착 캡(1070)으로부터 아암 부분(1053)을 제거하거나, 하우징으로부터 부착 캡(1070)을 제거하기에 충분하다. 대안적으로, 부착 캡(1070)의 부분들은 압력의 인가 시에 받침대(1024)를 통해 연장될 수 있으며, 이로써 부착 캡(1070)이 본질적으로 제위치에 남아 있는 동안 아암 부분(1053)을 해제시킨다.
- [0067] 활성화되면, 저장 에너지 장치(1030)는 캐리어 조립체(1050)와 접촉할 것이며, 이로써 마이크로니들 어레이(1052)의 주 평면에 대체로 직교하는 방향(1080)으로 힘을 인가한다. 이러한 인가 에너지의 전달은 피부의 방향으로 캐리어 조립체를 가속시키고, 이때 조립체는 궁극적으로 하우징(1010)의 저부 상의 개방부를 통해 나오게 된다. 소정의 실시예에서, 중심 받침대(1024)는 아암 부분(1053)을 피부를 향해 계속하여 누를 수 있으며, 이로써 잠재적으로는 증가된 침투 깊이를 얻게 된다.
- [0068] 액추에이터(1020)의 기하학적 형상은 기부(1021)의 저부 면이 저장 에너지 장치가 작동될 때에 상부 하우징의 상부 면과 거의 접촉하도록 조정될 수 있다. 이러한 실시예에서, 하우징(1010)이 피부로부터 멀어지는 방향으로 다시 튀어오를 수 있는 총 거리는 사용자가 손가락으로 액추에이터(1020)를 밀어 내림으로써 제한된다. 대안적으로, 액추에이터(1020)는 기부(1021)의 저부 면과 작동 시의 상부 하우징의 상부 사이에 간격을 제공하도록 설계될 수 있으며, 이는 저장 에너지 장치(1030)가 그의 위치 에너지를 방출함에 따라 하우징(1010)이 피부로부터 멀어지는 방향으로 소정 거리를 이동할 수 있도록 할 것이다.

- [0069] 본 발명에 사용하기에 적합한 마이크로니들 어레이는 다양한 경피 전달로 피부를 통해, 또는 백신 접종과 같은 피내 또는 국소 처치를 위해 피부로 (임의의 약리학제 또는 약리학제들을 포함하는) 약물을 전달하는 데 사용될 수 있다.
- [0070] 일 태양에서, 큰 분자량을 갖는 약물이 경피적으로 전달될 수 있다. 약물의 분자량 증가는 전형적으로 무지원 경피 전달의 감소를 야기한다. 본 전달 시스템에 사용하기에 적합한 마이크로니들 어레이는 통상적으로 수동적 경피 전달에 의한 전달이 곤란한 큰 분자의 전달에 대해 유용성을 갖는다. 이러한 큰 분자의 예는 단백질, 펩티드, 뉴클레오티드 시퀀스, 단일 클론 항체, DNA 백신, 다당류, 예컨대 헤파린, 및 항생제, 예컨대 세프트리아손을 포함한다.
- [0071] 다른 태양에서, 본 발명에 사용하기에 적합한 마이크로니들 어레이는, 그렇지 않을 경우 수동적 경피 전달에 의해 전달하기에 곤란하거나 불가능한 작은 분자의 경피 전달을 향상시키거나 허용하는 데에 유용성을 가질 수 있다. 이러한 분자의 예는 염 형태; 이온 분자, 예컨대 비스포스포네이트, 바람직하게는 소듐 알렌드로네이트 또는 파메드로네이트; 및 수동적 경피 전달에 도움이 되지 않은 물리화학적 특성을 갖는 분자를 포함한다.
- [0072] 다른 태양에서, 본 전달 시스템에 사용하기에 적합한 마이크로니들 어레이는 피부에 대한 분자의 전달을 향상시키는 데에, 예컨대 피부과적 처치, 백신 전달에서, 또는 백신 보조제의 면역 반응을 향상시키는 데에 유용성을 가질 수 있다. 일 태양에서, 약물은 마이크로니들 어레이를 적용하기 전 또는 후에 (예컨대, 피부 표면에 바르는 크림으로서 또는 피부 표면을 닦는 용액 형태로) 피부에 적용될 수 있다. 다른 태양에서, 약물 또는 유체는 마이크로니들에 직접 적용될 수 있다.
- [0073] 다른 태양에서, 전달 시스템은 피부에 미세돌출부를 생성하기 위해 사용될 수 있다.
- [0074] 전달 시스템은 즉각적인 전달을 위해, 즉 이들 시스템이 적용되고 적용 부위로부터 즉시 제거되는 경우에 사용될 수 있으며, 또는 이들 시스템이 수분에서 1주일만큼 긴 기간에 이를 수 있는 연장된 시간 동안 제위치에 남아 있을 수 있는 경우에 사용될 수 있다. 일 태양에서, 연장된 전달 시간은 적용하자마자 즉시 제거하여 얻을 수 있는 것보다 약물의 더 완전한 전달을 가능하게 하기 위해 1 내지 30분에 이를 수 있다. 다른 태양에서, 연장된 전달 시간은 약물의 지속적인 방출을 제공하기 위해 4시간 내지 1주일에 이를 수 있다.
- [0075] 본 발명의 목적 및 이점은 하기의 예에 의해 추가로 예시되지만, 이들 예에서 언급된 특정 재료 및 그의 양뿐만 아니라 다른 조건 및 상세 사항도 본 발명을 부당하게 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 달리 지시되지 않는 한, 모든 부 및 백분율은 중량 기준이다.
- [0076] 예
- [0077] 마이크로니들 어레이 전달 시스템
- [0078] 도 1 내지 도 5a - 도 5c에 기술된 그리고 하나의 분기 스프링을 포함하는 설계의 완전하게 조립된 전달 시스템을 제조하였다. 전달 시스템의 하우징 구성요소를 스테레오리소그래픽 공정을 이용하여 아쿠라(ACCURA60) 플라스틱(미국 사우스캐롤라이나주 로크 힐 소재의 쓰리디 시스템즈(3D Systems))으로부터 제조하였다. 외부 하우징 치수는 34.0 mm(직경) × 9.4 mm(전체 높이)였다. 어레이를 위한 하우징 내의 개방부는 직경이 16.0 mm였다.
- [0079] 분기 스프링은 301 풀-하드(full-hard) 스테인레스강으로부터 제조된 4-레그형 돔형 스프링(미국 콜로라도주 윈저 소재의 스패트론)이었다. 도 6에 도시된 바와 같이, 스프링은 연속적인 원호로서 형성화된 4개의 동등하게 이격되고 크기설정된 절결부 섹션을 갖는 원형 형상을 가졌다. 스프링의 직경(L1)은 20.2 mm였다. 절결부에 의해 형성된 4개의 레그 영역 각각은 레그의 외부 에지(L2)를 따라 측정시 4.4 mm였다. 가장 좁은 지점에서 스프링의 중심을 가로질러 이를 통과하는 거리(L3)는 15.0 mm였다. 3.2 mm 직경의 구멍을 스프링의 중심에 위치시켰다. 분기 및 컨디셔닝 전 돔형 스프링의 높이는 2.3 mm였다. 형성 전 돔형 스프링의 스톡 두께는 0.20 mm였다.
- [0080] 조립체에 배치하기 전에, 스프링을 분기시켰으며, 활성화 에너지 수준을 하기 스프링 컨디셔닝 공정에 의해 설정하였다. 분기 후 최대 3000 g의 변위력에 이를 때까지, 스프링의 중심을 그의 안착하는 기하학적 형상으로부터 분기 지점을 통해 0.1 mm/초의 속도로 변위시켰다. 인가된 부하를 방출하기 전에, 스프링을 최대 변위력으로 30초 동안 유지하였다. 1-스프링 시스템의 목표 저장 위치 에너지는 0.059 J이었다.
- [0081] 스프링 컨디셔닝 절차는 350 내지 400 g의 총 목표 활성화 힘을 생성하는 스프링을 제공하도록 설계하였다.

- [0082] 전달 시스템 내의 가요성 멤브레인은 직경이 약 25.2 mm였고, 2 밀(mi)의 초기 필름 두께를 갖는 코트란 9701 폴리우레탄 필름(미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 컴퍼니)으로부터 구성하였다. 필름 신장 절차를 이용하여 벨로우형 멤브레인을 생성하였다. 쓰리엠 더블 코티드 메디컬 테이프(3M Double Coated Medical Tape) 1513(미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 컴퍼니)의 연속적인 코팅을 사용하여 어레이 캐리어 및 (미조립 장치의) 하부 하우징 둘 모두에 멤브레인을 부착하였다. 하부 하우징은 그의 주연부에서 간단히 지지시켰고, 어레이 캐리어를 0.5 mm/초의 속도로 12 mm의 거리만큼 변위시키고 그의 최대 변위에서 30초 동안 유지함으로써 멤브레인 필름을 신장시켰다. 나머지 구성요소들을 부착하고 어레이 캐리어가 하우징의 공동 내에 부착된 상태로 벨로우형 멤브레인을 위치시킴으로써 전달 시스템의 조립을 완료하였다.
- [0083] 렉산(LEXAN) HPSIR-1125 폴리카르보네이트(PC)(미국 매사추세츠주 피츠필드 소재의 지이 플라스틱스(GE Plastics)) 또는 벡트라(VECTRA) MT 1300 열가소성 액형 중합체(LCP)(미국 켄터키주 플로렌스 소재의 티코나 엔지니어링 폴리머즈(Ticona Engineering Polymers))를 사용하여 어레이 캐리어의 일체형 부분으로서 마이크로니들 어레이를 성형하였다. 마이크로니들 어레이는 약 500 마이크로미터의 높이를 갖는 4-면형 피라미드 형상의 마이크로니들을 특징으로 하였다. 각각의 마이크로니들을 약 167 마이크로미터의 기부 폭 및 약 10 마이크로미터의 팁 폭을 갖도록 형성하였다. 개개의 마이크로니들들 사이에 약 550 마이크로미터(팁에서 팁까지 측정됨)의 동등한 간격을 두고서 약 471개의 마이크로니들의 8각형 형상의 패턴으로 마이크로니들을 배향시켰다. 어레이 캐리어는 직경이 13.4 mm인 원 형상의 패턴을 특징으로 하였다.
- [0084] 작동 후, 마이크로니들 어레이의 기부의 최종 안착 위치는 하부 하우징의 기부를 0.11 mm의 거리만큼 지나 연장되었다.
- [0085] 마이크로니들 침투 깊이 연구
- [0086] 요크셔 크로스 집 돼지(Yorkshire cross domestic pig)(미국 미네소타주 기번 소재의 미드웨스트 리서치 스완(Midwest Research Swine))의 피부 표면에 생체내 적용시, 어레이의 마이크로니들의 침투 깊이(DOP)를 결정하기 위한 연구를 수행하였다. 적용에 앞서, 3-단계 코팅 공정을 이용하여, 마이크로니들 어레이를 로다민 B로 코팅하였다. 단계 1에서, 미코팅 어레이를, 90%(중량/체적) 에틸 알코올 중에 1.0 mg/ml 폴리비닐 알코올(80% 가수분해)(미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)) 및 67 µg/ml 트윈(Tween)(등록상표) 80(미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마-알드리치) 50 µl를 함유한 용액으로 플러드 코팅하였다. 코팅된 어레이를 20분 동안 35°C에서 건조시켰다. 단계 2에서, 어레이를 33.3 mg/ml 황산 알루미늄 칼륨(미국 뉴저지주 리빙스턴 소재의 펜타 제조(Manufacturing))의 수용액 60 µl로 플러드 코팅한 후 30분 동안 35°C에서 건조시켰다. 단계 3에서, 프라이밍된 어레이를 0.08%(중량/체적) 로다민 B(미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마-알드리치)의 수용액 60 µl로 플러드 코팅한 후, 30분 동안 35°C에서 건조시켰다.
- [0087] 돼지의 허벅다리 영역을 적용 부위로 선택하였다. 먼저, 허벅다리 영역을 전동 클리퍼(clipper)로 손질한 다음 면도기 및 면도 크림으로 면도하였다. 이어서, 허벅다리를 탈이온수로 세정하고, 70/30 아이소프로판올 물로 와이핑하였다. 아이소플루레인 가스로 동물을 마취시켰으며, 실험 내내 마취 상태를 유지하였다.
- [0088] 전술된 바와 같이 완전하게 조립된 전달 시스템을 쓰리엠 더블 코티드 메디컬 테이프 1513로 돼지의 허벅다리 영역 상의 피부에 적용하였다. 전달 시스템을 작동시켜, 15분 동안 동물에 그대로 유지시킨 후 제거하였다.
- [0089] 마이크로니들의 팁으로부터, 피부 내로의 적용 후에 마이크로니들로부터 로다민 B 코팅이 와이핑되거나 용해된 곳까지의 거리를 측정함으로써, 돼지 피부 내로의 침투 깊이를 간접적으로 결정하였다. 이미지-프로(등록상표) 플러스(Image Pro® Plus) 디지털 이미지 분석 소프트웨어(미국 메릴랜드주 베더스다 소재의 미디어 사이버네틱스(Media Cybernetics))를 구비한 100X 배율의 니콘(Nikon) LV-100 현미경(미국 뉴욕주 멜빌 소재의 니콘 인스트루먼트즈(Nikon Instruments))을 사용하여 측정을 수행하였다. 각각의 마이크로니들 어레이 유형(PC 또는 LCP)에 대해, 3종류의 동물을 실험하였다. 각각의 어레이로부터 72개의 마이크로니들의 서브셋을 샘플링하여 평균 DOP를 결정하였다. 각각의 어레이 패턴을 4개의 사분면으로 나누고, 비교적 동일한 수의 마이크로니들 각각의 사분면으로부터 샘플링하였다. 표 1에, 마이크로니들 DOP 연구에 따른 결과가 보고되어 있다.

표 1

웨이 피부 내로의 마이크로니들 침투 깊이

마이크로니들 어레이의 조성물	평균 마이크로니들 침투 깊이 (마이크로미터)	표준 편차 (마이크로미터)	%RSD
PC	113	14	12%
LCP	141	42	30%

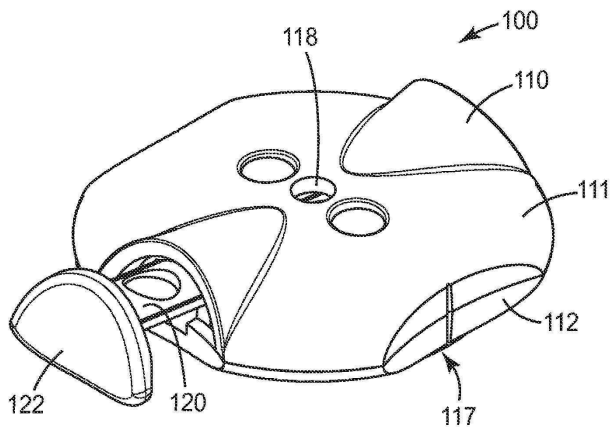
[0090]

[0091]

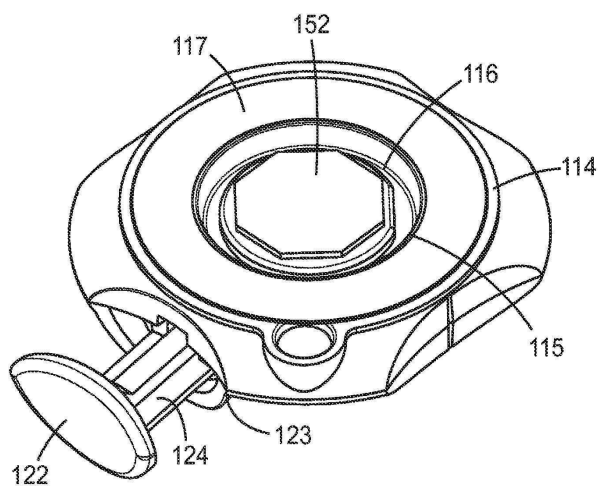
본 명세서에 인용된 특허, 특허 문헌, 및 공보의 전체 개시 내용은 각각 개별적으로 포함된 것처럼 그들 전체적으로 참고로 포함된다. 본 발명의 범주 및 사상으로부터 벗어남이 없이 본 발명에 대한 다양한 변형 및 변경이 당업자에게 명백하게 될 것이다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 예시적 실시예 및 예로 부당하게 제한하고자 하는 것이 아니며, 그러한 예 및 실시예는 단지 예시의 목적으로 제시되고, 본 발명의 범주는 이하의 본 명세서에 개시된 특허청구범위로만 제한하고자 함을 이해하여야 한다.

도면

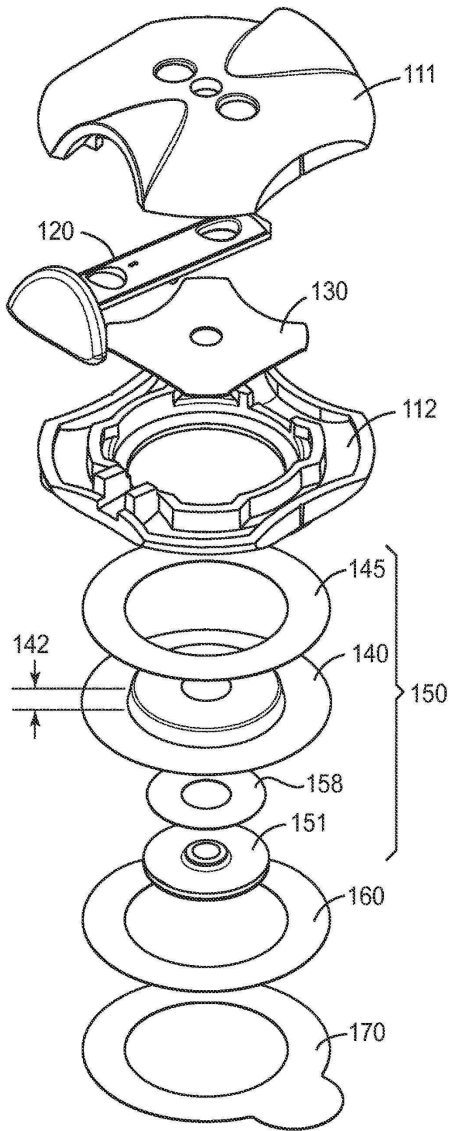
도면1



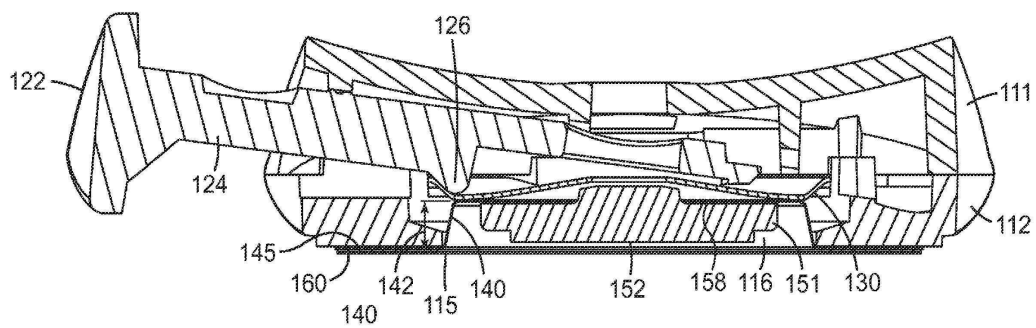
도면2



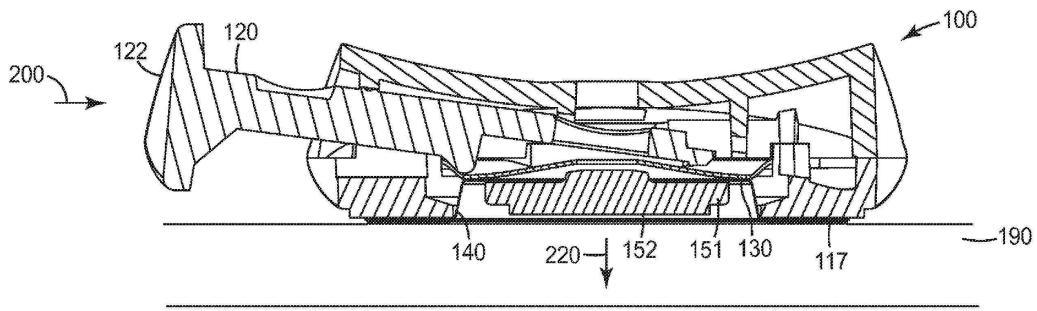
도면3



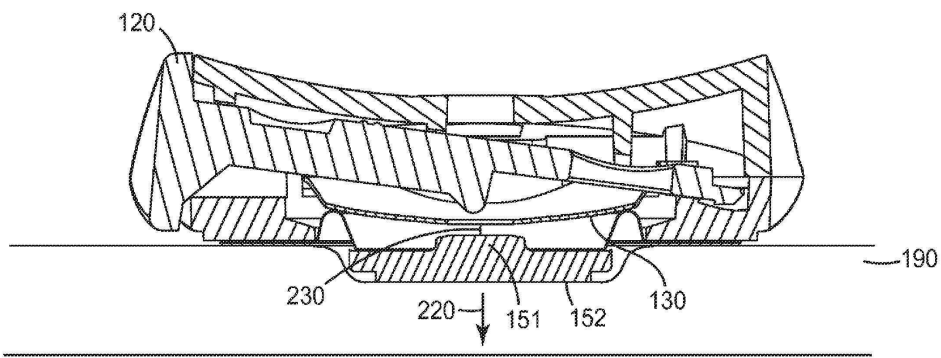
도면4



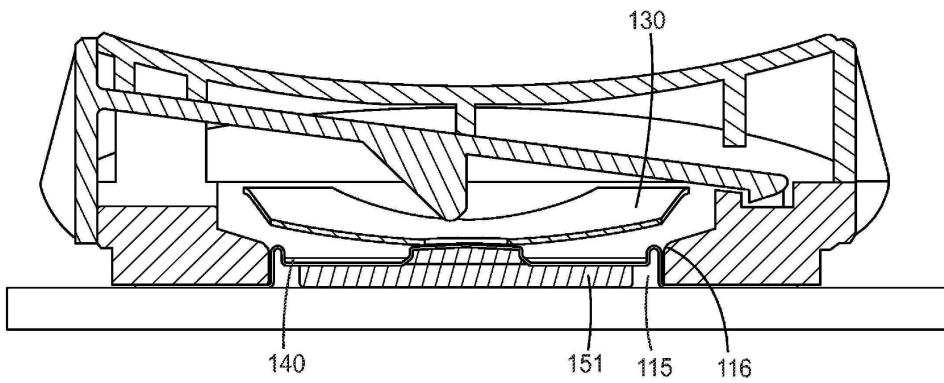
도면5a



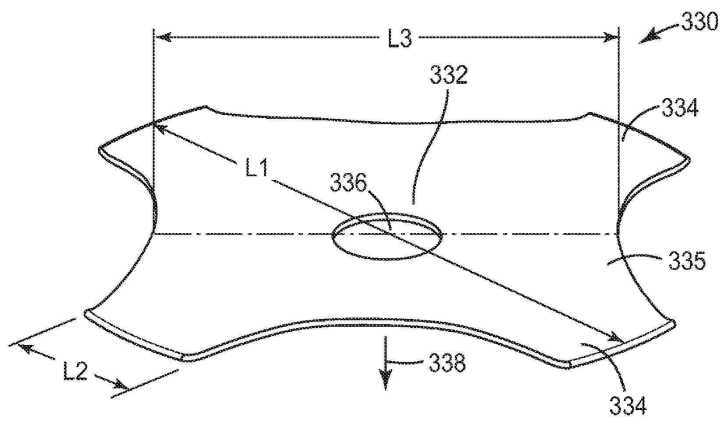
도면5b



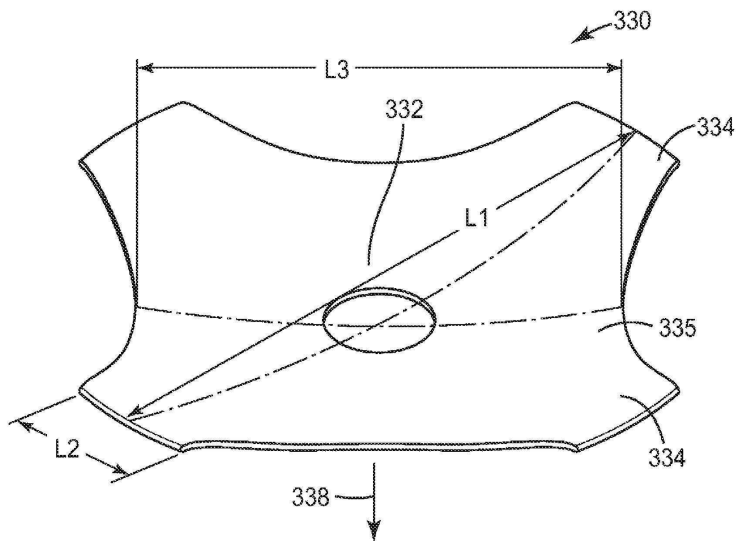
도면5c



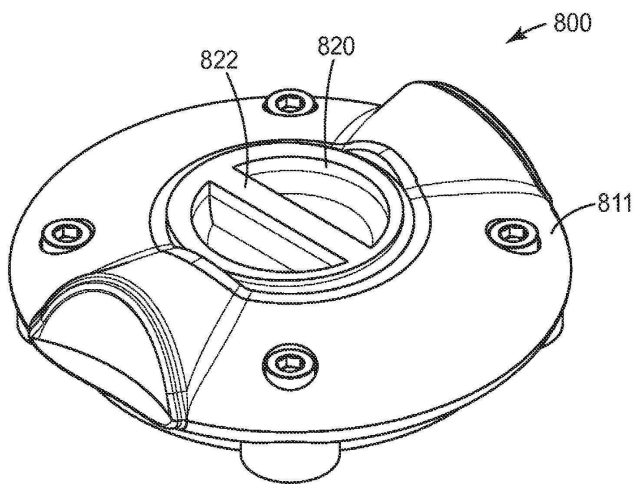
도면6



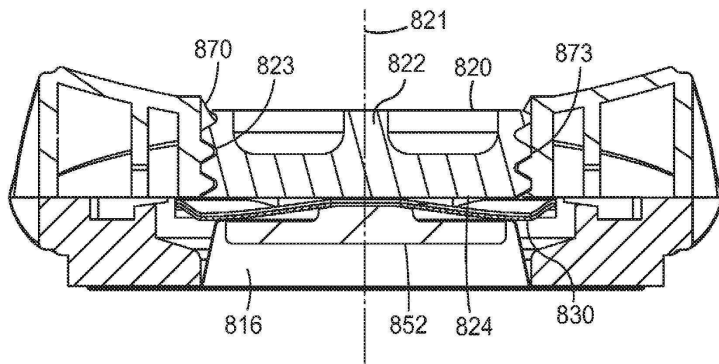
도면7



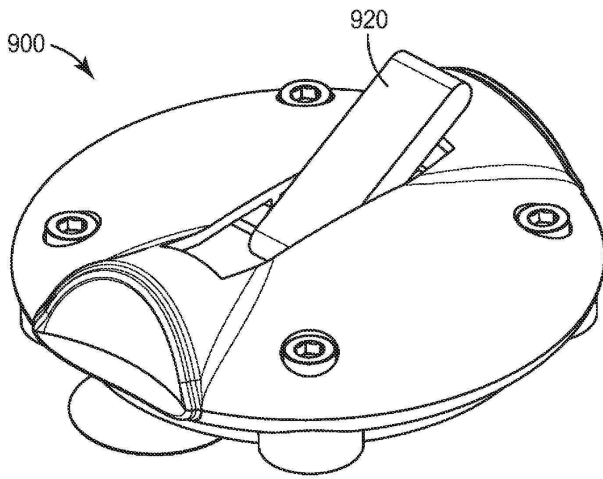
도면8



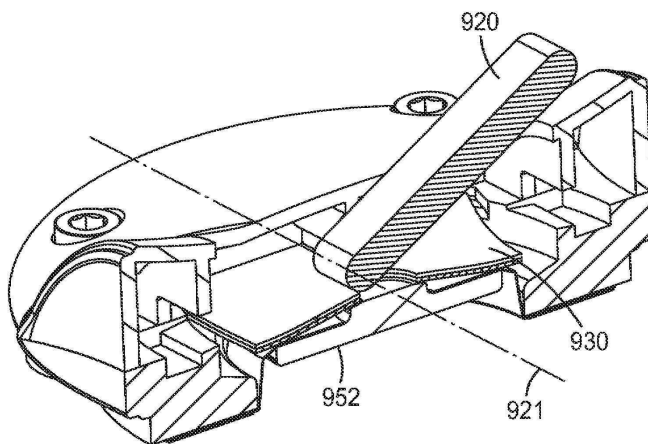
도면9



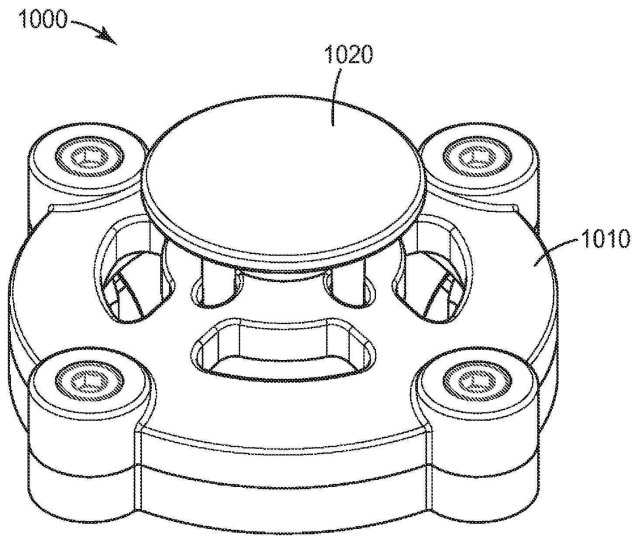
도면10



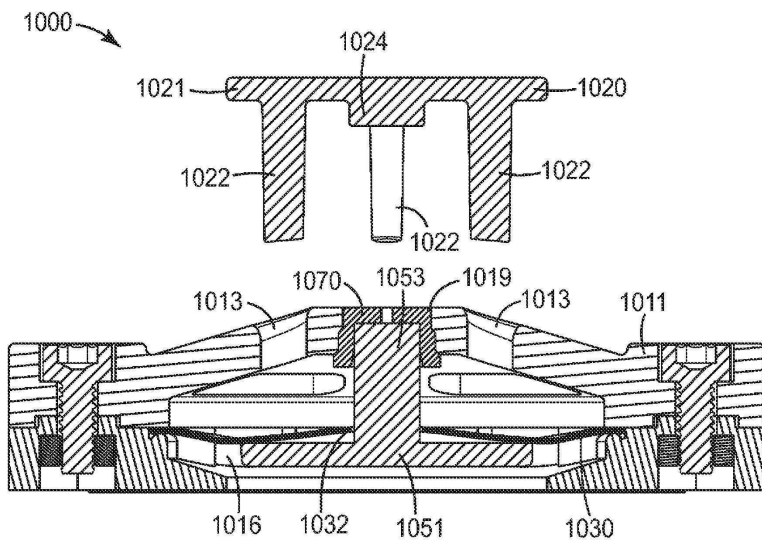
도면11



도면12



도면13



도면14

