

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-215592
(P2013-215592A)

(43) 公開日 平成25年10月24日(2013.10.24)

(51) Int.Cl.
A61M 37/00 (2006.01)

F I
A61M 37/00

テーマコード (参考)
4C167

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 72 頁)

(21) 出願番号 特願2013-120808 (P2013-120808)
(22) 出願日 平成25年6月7日(2013.6.7)
(62) 分割の表示 特願2010-214583 (P2010-214583)
の分割
原出願日 平成15年3月11日(2003.3.11)
(31) 優先権主張番号 60/363,022
(32) 優先日 平成14年3月11日(2002.3.11)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 304033971
アルテア セラピューティクス コーポレ
イション
アメリカ合衆国 ジョージア 30313
-2412, アトランタ, テクノロジ
ー サークル 387, エヌダブリュー
, スイート 100
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74) 代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者 ジョナサン エップステイン
アメリカ合衆国 ジョージア 30345
, アトランタ, ジャスミン コート
2844

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮薬物送達パッチシステム、このシステムを作製する方法およびこのシステムを使用する方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】薬物のような因子の経皮送達および血液成分のような分析物のモニタリングのための改善された方法およびデバイスを提供する。

【解決手段】アクチュエーター(外部本体、コントローラーボードおよびインターフェース結合ポートを備える)、ポレータアレイ(頂部表面、底部表面、伸長タブおよび剥離ライナーを備える)ならびに伸長タブに接着したリザーバーパッチ(このリザーバーパッチは、マイクロポレーション後に組織膜のマイクロポレーションされた領域に当てられる)を備える薬物送達パッチシステムを形成するための、経皮薬物送達デバイスを提供する。、このシステムを作る方法およびこのシステムを用いる方法を提供する。

【選択図】図17

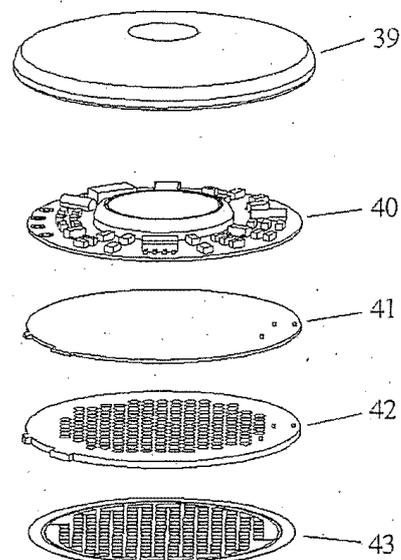


Figure 17

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書または図面に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

10

【背景技術】

【0002】

角質層は、皮膚の障壁特性を主に担う。従って、薬物または他の分子の体内への経皮フラックスおよび身体からの分析物の経皮フラックスに対する最大の障壁を示すのが、この層である。角質層（皮膚の外部の角質層）は、脂質ドメインにより分離される緻密な角化細胞残存物の複雑な構造である。口腔粘膜または胃粘膜と比較して、角質層は、身体の外

20

【0003】

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

30

【0004】

経皮薬物送達およびモニタリング適用について当該分野で公知の多くの技術が存在する。生物学的膜のより少ない痛みの穿刺についての当該分野における必要性の1つの周知例は、糖尿病モニタリングの分野である。糖尿病の患者のための現在の標準的なケアは、患者らの血中グルコースレベルを患者らにモニタリングさせるために、1日あたり3～5回の痛みを伴う指を突刺す血液引抜きを推奨を含む。最近数年間でランセットの相対寸法が減少した以外は、ランセットの使用、および結果として生じる指の感度および痛みは、長

40

【0005】

経皮薬物送達を増大させるために、薬物に対する皮膚の浸透性を増加させるための公知の方法が存在する。例えば、米国特許第5,885,211号は、生物学的膜に1つ以上のマイクロポアを形成するための熱的マイクロポレーション（microporation）技術およびデバイス、ならびに身体から外部への分析物のフラックス、または身体内への薬物の送達を選択的に増大させるための方法に関する。PCT WO 00/03758（2000年1月27日公開）は、人工的開口部形成のための方法および装置に関し、この方法および装置は、生物学的膜の選択された領域に、制御された様式で爆発を誘発されて、その結果微小爆発が生物学的膜において人工的開口部を所望の深さおよび直径に生成する、花火（pyrotechnic）要素を使用する。PCT WO 98/2913

50

4 (1998年7月9日公開)は、マイクロ波レーションおよび増強剤(例えば、音波エネルギー、電磁気エネルギー、機械的エネルギー、熱エネルギーまたは化学的増強剤)を使用して、生物学的膜(例えば、動物の皮膚)の浸透性を増大する方法を開示する。マイクロ波レーションを使用する送達またはモニタリングのための方法および装置はまた、PCT WO99/44637(1999年9月10日公開);米国特許第6,022,316号;PCT WO99/44508(1999年9月10日公開);PCT WO99/44507(1999年9月10日公開);PCT WO99/44638(1999年9月10日公開);PCT WO00/04832(2000年2月3日公開);PCT WO00/04821(2000年2月3日公開);およびPCT WO00/15102(2000年3月23日公開)に記載される。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開WO99/44637号公報

【特許文献2】米国特許第6,022,316号公報

【特許文献3】国際公開WO99/44508号公報

【特許文献4】国際公開WO99/44507号公報

【特許文献5】国際公開WO99/44638号公報

【特許文献6】国際公開WO00/04832号公報

【特許文献7】国際公開WO00/04821号公報

【特許文献8】国際公開WO00/15102号公報

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

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

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

本発明は、薬物送達パッチシステムを形成するための経皮薬物送達デバイスに関し、これは、以下：a)アクチュエーターであって、以下：i)アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、この外部本体が、キャピティを備える、外部本体；およびii)駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、このコントローラーボードが、このキャピティの中に位置している、コントローラーボード；およびiii)ポレータアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、このインターフェース結合ポートが、アノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポートを備える、アクチュエーター；b)ポレータアレイであって、以下：i)頂部表面であって、この頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、この頂部表面が、接着層の除去の際に、アノードおよびカソードにおいてインターフェース結合ポートを接触させるための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；ii)底部表面であって、この底部表面が、組織インターフェース膜を含み、この組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に含まれる少なくとも1つのポレータを有する基材をさらに備え、この底部表面は、このポレータアレイを組織膜に接着するための接着層をさらに備える、底部表面；ならびにiii)この底部表面に、側部にかつ取り外し可能に取り付けられた伸長タブであって、この伸長タブが、その底に塗られた接着剤を備え、これによりこの伸長タブが、このポレータアレイの除去の際にこの組織膜に残ることを可能にする、伸長タブ；およびiv)底部表面に取り外し可能に取り付けられた剥離ライナーを備える、ポレータアレイ；ならびにc)この伸長タブに取り付けられたリザーバパッチであって、このリザーバパッチが、ポレーション後の組織膜のマイクロ波レーションされた領域に当てられている、リザーバパッチを備える。

30

40

50

本発明は例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

薬物送達パッチシステムであって、以下：

a) アクチュエーターであって、以下：

i) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、該外部本体が、キャビティを備える、外部本体；

ii) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、該コントローラーボードが、該キャビティの中に位置している、コントローラーボード；および

iii) ポレータレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、該インターフェース結合ポートが、アノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポート

を備える、アクチュエーター；

b) 該ポレータレイであって、以下：

i) 頂部表面であって、該頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、該頂部表面が、接着層の除去の際に該アノードおよび該カソードで該インターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；

ii) 底部表面であって、組織インターフェース膜を備え、該組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に含まれる少なくとも1つのポレータレイを有する基材をさらに備え、該底部表面が、該ポレータレイを該組織膜に接着させるための接着剤層をさらに備える、底部表面；

iii) 該底部表面に、側部に、かつ除去可能に接着した伸長タブであって、該伸長タブが、その底に塗られた接着剤を備え、これにより該伸長タブが、該ポレータレイの除去の際に該組織膜に残ることを可能にする、伸長タブ；および

iv) 該底部表面に除去可能に接着した剥離ライナーを備える、ポレータレイ；および

c) 該伸長タブに接着されたリザーバーパッチであって、該リザーバーパッチが、マイクロポレーション後の該組織膜のマイクロポレーションされた領域に当てられる、リザーバーパッチ

を備える、薬物送達パッチシステム。

(項目2)

項目1に記載の薬物送達パッチシステムであって、ここで前記リザーバーパッチが、以下：

a) 頂部層

b) 前記膜に塗られる薬物または他の浸透性の組成物を備えるための少なくとも1つのキャビティを有する中間層；および

c) 底部層であって、該底部層が孔を含み、該孔を通して、該薬物が該組織膜に塗られ、該底部層が該リザーバーパッチを該組織膜の前記マイクロポレーションされた領域に接着するための接着剤を備える、底部層

をさらに備える、薬物送達パッチシステム。

(項目3)

項目2に記載の薬物送達パッチシステムであって、ここで前記リザーバーパッチが、前記底部層に接着されたカバー層をさらに備え、該パッチが前記組織膜に当てられるまで前記薬物を前記中間層中に保つ、薬物送達パッチシステム。

(項目4)

項目1に記載の薬物送達パッチシステムであって、ここで前記組織インターフェース層が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される材料を備える、薬物送達パッチシステム。

(項目5)

項目1に記載の薬物送達パッチシステムであって、ここで前記少なくとも1つのポレータ

10

20

30

40

50

ーが、プローブ要素であり、該プローブ要素が耐熱性要素である、薬物送達パッチシステム。

(項目6)

項目1に記載の薬物送達パッチシステムであって、ここで前記アクチュエーターが、前記膜のポレーションを開始するためのコントロールボタンをさらに備える、薬物送達パッチシステム。

(項目7)

統合されたモニタリングおよび送達システムであって、以下：

a) 送達および抽出パッチであって、以下：

i) 組織膜に塗られるための浸透性組成物を貯蔵するための第1の組織インターフェース層および第1のリザーバーを含む第1の部分であって、該第1の組織インターフェース膜が、基材をさらに備え、該基材上または該基材内に、第1のポレーターアレイが含まれる、第1の部分；

ii) 分析のために該組織膜から分析物を集めるための第2の組織インターフェース層および第2のリザーバーを含む第2の部分であって、該第2の組織インターフェース膜が、該基材上または該基材内に含まれる第2のポレーターを有する基材をさらに含む、第2の部分；

iii) 該パッチを該組織膜に接着させるための接着剤を備える、送達および抽出パッチ；

b) ポレーターアレイを作動させるコントローラーであって、これにより該組織膜においてマイクロポアを形成する、コントローラー。

c) 該分析物を分析するための装置であって、前記装置が、該分析物の濃度を決定し、かつ該分析物濃度に基づいて該浸透組成物の送達を制御するアルゴリズムを備える、装置を含む、統合されたモニタリングおよび送達システム。

(項目8)

項目7に記載の統合されたモニタリングおよび送達システムであって、ここで前記第1のポレーターアレイおよび前記第2のポレーターアレイが、同一のポレーターアレイである、統合されたモニタリングおよび送達システム。

(項目9)

項目7に記載の統合されたモニタリングおよび送達システムであって、ここで前記第1のポレーターアレイおよび前記第2のポレーターアレイが、異なるポレーターアレイである、統合されたモニタリングおよび送達システム。

(項目10)

項目7に記載の統合されたモニタリングおよび送達システムであって、ここで前記第1のポレーターアレイおよび前記第2のポレーターアレイが、プローブ要素、電子機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、熱エネルギーアプレーター、超音波エネルギーアプレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャーからなる群よりそれぞれ選択される、統合されたモニタリングおよび送達システム。

(項目11)

項目7に記載の統合されたモニタリングおよび送達システムであって、ここで前記第1のリザーバーおよび第2のリザーバーが、それぞれ以下：

a) 頂部層

b) 該第1のリザーバー中の前記膜に塗られる薬物または他の浸透性の組成物を備えるため、および該第2のリザーバー中の前記分析物を受けるための少なくとも1つのキャビティを有する中間層；および

c) 底部層であって、該底部層が孔を含み、該孔を通して、該薬物が該第1のリザーバー中の該組織膜に塗られ、そして該分析物が該第2のリザーバー中で抽出される、底部層をさらに備える、統合されたモニタリングおよび送達システム。

(項目12)

10

20

30

40

50

項目 7 に記載の統合されたモニタリングおよび送達システムであって、ここで前記基材が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される、統合されたモニタリングおよび送達システム。

(項目 1 3)

項目 7 に記載の統合されたモニタリングおよび送達システムであって、ここで前記第 1 のポレータレイおよび第 2 のポレータレイが、ワイヤ導体、機械加工された伝導性材料、レーザー切断された伝導性材料、接着性ホイル、電気めっきされた材料、形状記憶合金材料およびエッチングされた伝導性材料からなる群よりそれぞれ選択される、統合されたモニタリングおよび送達システム。

(項目 1 4)

フラックス増大デバイスであって、以下：

a) セルキャビティを規定する外部壁であって、該外部壁が該セルキャビティと境界を接し、マイクロポアを有する組織膜とインターフェースする縁を有し、該セルキャビティが少なくとも 1 つの端に開口部を有し、該開口部が該組織膜とインターフェースする、外部壁；

b) 内部キャビティを規定するリザーバーであって、該リザーバーが該セルキャビティ中に含まれており、該セルキャビティ中の該開口部に向かう開口部を有する、リザーバー；

c) 該リザーバーと該セルキャビティの該膜インターフェース端での該外部壁との間の間隔にわたる第 1 のしなやかな膜；および

d) 該リザーバーの壁、該外部壁および該第 1 のしなやかな膜によって規定される圧力チャンバーを形成する第 2 のしなやかな膜を備える、デバイス。

(項目 1 5)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、ここで前記外部壁が、形状において円形断面図および多角形断面図からなる群より選択される中空の円筒である、デバイス。

(項目 1 6)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、ここで前記リザーバーが、前記マイクロポアを經由して該組織膜に投与される浸透性組成物を含む、デバイス。

(項目 1 7)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、ここで前記リザーバーが、前記マイクロポアを經由して前記組織膜から抽出される分析物を受けるように適合されている、デバイス。

(項目 1 8)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、ここで前記リザーバーが、前記セルキャビティ中に取り外し可能に含まれている、デバイス。

(項目 1 9)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、ここで前記リザーバーが、前記セルキャビティの統合部分として形成されている、デバイス。

(項目 2 0)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、ここで前記第 1 のしなやかな膜が、粘着層を備え、前記組織膜との密着を促進する、デバイス。

(項目 2 1)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、ここで前記外部壁の前記縁および前記リザーバーの前記開口部が、粘着層を備え、前記組織膜との密着を促進する、デバイス。

(項目 2 2)

項目 1 4 に記載のフラックス増大デバイスであって、該デバイスが、前記セルキャビティ中の圧力を調節する第 1 の圧力ポートおよび前記内部キャビティ中の圧力を調節する第 2 の圧力ポートをさらに備える、デバイス。

10

20

30

40

50

(項目23)

項目14に記載のフラックス増大デバイスであって、該デバイスが、前記組織膜への浸透性組成物の送達、または該組織膜からの分析物の抽出を制御するためのコントローラーをさらに含む、デバイス。

(項目24)

それを必要とする患者に薬物を送達する方法であって、以下の工程：

a) ポレーションデバイスを該患者の組織膜に接触させる工程であって、該ポレーションデバイスが以下：

i) 該ポレーションデバイスの頂部を規定する、外部本体であって、該外部本体が、キャビティーを備える、本体；

ii) 駆動する電子機器およびバッテリーを含むコントローラーボードであって、該コントローラーボードが、該キャビティー中に位置している、コントローラーボード；および

iii) 動物の細胞膜を接触させるための組織インターフェース層であって、該組織インターフェース層が少なくとも1つのポレーターを含み、そして該組織インターフェース層が該ポレーションデバイスの底部を形成している、組織インターフェース層を備える、工程；

b) 該ポレーションデバイスを作動させて該組織膜に少なくとも1つのマイクロポアを形成する、工程；

c) 該ポレーションデバイスを該組織膜から除去する工程；および

d) リザーバー薬物パッチをマイクロポレーション後の該組織膜の該マイクロポレーションされた領域に当てる工程を包含する、方法。

(項目25)

項目24に記載の方法であって、ここで前記リザーバー薬物パッチが、以下：

a) 頂部層

b) 前記膜に塗られるべき薬物または他の浸透性組成物を収容するための少なくとも1つのキャビティーを有する中間層；および

c) 底部層であって、該底部層が孔を収容し、該孔を通して該薬物が該組織膜に塗られ、かつ該底部層が前記リザーバーパッチを該組織膜の前記マイクロポレーションされた領域に接着させるための接着剤を収容する、底部層を備える、方法。

(項目26)

項目25に記載の方法であって、ここで前記リザーバー薬物パッチが前記底部層に接着されたカバー層をさらに含み、該パッチが前記組織膜に当てられるまで前記中間層中に前記薬物を保つ、方法。

(項目27)

項目24に記載の方法であって、ここで前記組織インターフェース層が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される材料を含む、方法。

(項目28)

項目24に記載の方法であって、ここで前記少なくとも1つのポレーターが、プローブ要素、電子機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、熱エネルギーアプレーター、超音波エネルギーアプレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャーからなる群より選択される、方法。

(項目29)

項目28に記載の方法であって、ここで前記少なくとも1つのポレーターが、プローブ要素であり、該プローブ要素が耐熱性要素である、方法。

(項目30)

項目24に記載の方法であって、ここで前記組織インターフェース層が前記外部本体に取り外し可能に接着している、方法。

10

20

30

40

50

(項目31)

項目24に記載の方法であって、該方法が前記ポレーションデバイスの作動を開始するためのコントロールボタンをさらに備える、方法。

(項目32)

項目24に記載の薬物方法であって、ここで前記組織インターフェース層が前記ポレーションデバイスを前記組織膜に接着するための粘着層をさらに含む、方法。

(項目33)

それを必要とする患者に薬物を送達する方法であって、以下の工程：

a) ポレーションデバイスを該患者の組織膜に接触させる工程であって、該ポレーションデバイスが以下：

i) アクチュエーターであって、以下：

A) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、該外部本体が、キャビティを備える、本体；

B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、該コントローラーボードが、該キャビティ中に位置している、コントローラーボード；および

C) ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、該インターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポート

を備える、アクチュエーター；

ii) 該ポレーターアレイであって、以下：

A) 頂部表面であって、該頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、該頂部表面が、接着層の除去の際に該アノードおよび該カソードで該インターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；

B) 底部表面であって、組織インターフェース膜を備え、該組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に収容される少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに備え、該底部表面が、該ポレーターアレイを組織膜に接着するための接着層をさらに備える、底部表面；および

C) 該底部表面に取り外し可能に接着された剥離ライナー

を備える、ポレーターアレイ

を備える、工程；および

b) 該ポレーションデバイスを作動させて該組織膜に少なくとも1つのマイクロポアを形成する、工程；

c) 該ポレーションデバイスを該組織膜から除去する工程；および

d) リザーバー薬物パッチをマイクロポレーション後の該組織膜の該マイクロポレーションされた領域に当てる工程

を包含する、方法。

(項目34)

項目33に記載の方法であって、ここで前記リザーバー薬物パッチが、以下：

a) 頂部層

b) 前記膜に塗られるべき前記薬物または他の浸透性組成物を収容するための少なくとも1つのキャビティを有する中間層；および

c) 底部層であって、該底部層が孔を収容し、該孔を通して該薬物が該組織膜に塗られ、かつ該底部層が該リザーバーパッチを該組織膜の前記マイクロポレーションされた領域に接着させるための接着剤を収容する、底部層

をさらに備える、方法。

(項目35)

項目34に記載の方法であって、ここで前記リザーバーパッチが、前記底部層に接着されたカバー層をさらに含み、前記パッチが前記組織膜に当てられるまで前記薬物を前記中間層中に保つ、方法。

10

20

30

40

50

(項目36)

項目33に記載の方法であって、ここで前記組織インターフェース層が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される材料を含む、方法。

(項目37)

項目33に記載の方法であって、ここで前記少なくとも1つのポレーターが、プローブ要素であり、該プローブ要素が耐熱性要素である、方法。

(項目38)

項目33に記載の方法であって、ここで前記ポレーターが前記アクチュエーターに取り外し可能に接着している、方法。

(項目39)

項目33に記載の方法であって、ここで前記アクチュエーターが前記ポレーションデバイスの作動を開始するためのコントロールボタンをさらに備える、方法。

10

(項目40)

それを必要とする患者に薬物を送達する方法であって、以下の工程：

a) ポレーションデバイスを該患者の組織膜に接触させる工程であって、該ポレーションデバイスが以下：

i) アクチュエーターであって、以下：

A) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、該外部本体が、キャビティを備える、本体；

B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、該コントローラーボードが、該キャビティ中に位置している、コントローラーボード；および

20

C) ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、該インターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポート

を備える、アクチュエーター；

ii) 前記ポレーターアレイであって、以下：

A) 頂部表面であって、該頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、該頂部表面が、接着層の除去の際に該アノードおよび該カソードで該インターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；

30

B) 底部表面であって、組織インターフェース膜を含み、該組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に収容される少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに備え、該底部表面が、該ポレーターアレイを組織膜に接着するための接着層をさらに備える、底部表面；および

C) 該底部表面に、側部に、かつ取り外し可能に接着した伸長タブであって、該伸長タブが、その底に塗られた接着剤を備え、これにより該伸長タブが、該ポレーターアレイの除去の際に該組織膜に残ることを可能にする、伸長タブ；および

D) 該底部表面に取り外し可能に接着した剥離ライナー

を備える、ポレーターアレイ

を備える、工程；および

40

b) 該アクチュエーターを該ポレーターアレイから除去するための工程；

c) 該伸長タブを除去することなく該ポレーターアレイを該組織膜から除去する工程；および

d) リザーバー薬物パッチを該組織膜のマイクロポレーションされた領域に当てる工程であって、該リザーバー薬物パッチは、該伸長タブに接着されている、工程を包含する、方法。

(項目41)

項目40に記載の方法であって、ここで前記リザーバー薬物パッチが、以下：

a) 頂部層

b) 前記膜に塗られるべき前記薬物または他の浸透性組成物を収容するための少なくとも

50

も1つのキャビティを有する中間層；および

c) 底部層であって、該底部層が孔を收容し、該孔を通して、該薬物が該組織膜に塗られ、かつ該底部層が該リザーバパッチを該組織膜の前記マイクロポレーションされた領域に接着させるための接着剤を收容する、底部層をさらに備える、方法。

(項目42)

項目41に記載の方法であって、ここで前記リザーバ薬物パッチが、前記底部層に接着されたカバー層をさらに含み、前記パッチが前記組織膜に当てられるまで前記薬物を前記中間層中に保ち、該方法がさらに該カバー層を除去し、その後該薬物パッチを前記マイクロポレーションされた組織膜に当てる工程を包含する、方法。

(項目43)

項目40に記載の方法であって、ここで前記組織インターフェース層が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される材料を含む、方法。

(項目44)

項目40に記載の方法であって、ここで前記少なくとも1つのポレーターが、プローブ要素であり、該プローブ要素が耐熱性要素である、方法。

(項目45)

項目40に記載の方法であって、ここで前記アクチュエーターが、前記ポレーションデバイスの作動を開始するためのコントロールボタンをさらに備える、方法。

(項目46)

生物学的膜を横切るフラックスを増大させるための方法であって、以下の工程：

a) フラックス増大セルを前記生物学的膜に接着させる工程であって、該フラックス増大セルが該生物学的膜とインターフェースするしなやかな部分、中心部分およびリザーバを備える工程；

b) 圧力を該中心部分に加え、これにより該生物学的膜と関連付けられる組織を圧縮する工程；

c) 該中心部分を該生物学的膜から離して引っ張り、一方該生物学的膜に接着させて該フラックス増大セルを保つ工程；

d) 該リザーバから透過性組成物を誘導し、該生物学的膜中の孔を介して流す工程；

e) 該フラックス増大セルをその元の状態に戻す工程；

f) 該フラックス増大セルを該生物学的膜から除去する工程

を包含する、方法。

(項目47)

項目46に記載の方法であって、ここで前記フラックス増大セルが、接着剤、空気サクシオンデバイス、減圧、またはその組み合わせからなる群より選択される手段によって、前記引っ張り工程の間に前記生物学的膜上に保たれている、方法。

(項目48)

項目46に記載の方法であって、ここで前記しなやかな部分が、シリコーンゴム、ラテックス、ビニル、ポリウレタン、ポリエチレンからなる群より選択される材料から構築される、方法。

(項目49)

項目46に記載の方法であって、ここで前記透過性組成物が、薬物または他の治療学的に有効な薬剤である、方法。

(項目50)

項目46に記載の方法であって、前記方法の工程を実施するためにプログラムされたマイクロプロセッサを含むコントローラーで該方法を制御する工程をさらに包含する、方法。

(項目51)

生物学的膜を横切るフラックスを増大させるための方法であって、以下の工程：

a) フラックス増大セルを前記生物学的膜に接着させ、該フラックス増大セルが該生物学的膜とインターフェースするしなやかな部分、中心部分およびリザーバを備える工程

10

20

30

40

50

;

b) 圧力を該中心部分に加え、これにより該生物学的膜と関連付けられる組織を圧縮する工程；

c) 該中心部分を該生物学的膜から離して引っ張り、一方該生物学的膜に接着させて該フラックス増大セルを保つ工程；

d) 該リザーバー中の圧力を減少させ、これにより生物学的流体を誘導して該リザーバー中に流す工程；

e) 該フラックス増大セルをその元の状態に戻す工程；

f) 該フラックス増大セルを該生物学的膜から除去する工程

を包含する、方法。

10

(項目52)

項目51に記載の方法であって、ここで前記フラックス増大セルが、接着剤、空気サクシオンデバイス、減圧、またはその組み合わせからなる群より選択される手段によって、前記引っ張り工程の間に前記生物学的膜上に保たれている、方法。

(項目53)

項目51に記載の方法であって、ここで前記しなやかな部分が、シリコンゴム、ラテックス、ビニル、ポリウレタン、ポリエチレンからなる群より選択される材料から構築される、方法。

(項目54)

項目51に記載の方法であって、ここで前記透過性組成物が、薬物または他の治療学的に有効な薬剤である、方法。

20

(項目55)

項目51に記載の方法であって、前記方法の工程を実施するためにプログラムされたマイクロプロセッサを含むコントローラーで該方法を制御する工程をさらに包含する、方法。

(項目56)

患者から抽出された分析物をモニタリングし、かつ該患者に透過性組成物を送達する方法であって、以下の工程：

a) ポレーションデバイスを該患者の組織膜に接触させる工程であって、該ポレーションデバイスが以下：

i) アクチュエーターであって、以下：

30

A) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、該外部本体が、キャピティを備える、本体；

B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、該コントローラーボードが、該キャピティ中に位置している、コントローラーボード；および

C) ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、該インターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポート

を備える、アクチュエーター；

ii) 該ポレーターアレイであって、以下：

40

A) 頂部表面であって、該頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、該頂部表面が、接着層の除去の際に該アノードおよび該カソードで該インターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；

B) 底部表面であって、組織インターフェース膜および複数のリザーバーを含み、該組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に収容される少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに備え、該底部表面が、該ポレーターアレイを組織膜に接着するための接着層をさらに備える、底部表面；および

C) 該底部表面に除去可能に接着した剥離ライナー

を備える、ポレーターアレイ

を備える、工程；

50

b) 前記ポレーションデバイス中の少なくとも1つのポレーションアレイを用いて該組織膜のポレーションを作動させる、工程；

c) 分析物を、前記少なくとも1つのマイクロポアを經由して前記マイクロポレーションされた組織膜から第1の前記リザーバーに抽出する工程；

d) 前記分析物を分析して該組織膜中の該分析物の濃度が同じであると決定する工程；

e) 透過性組成物を第2の該リザーバーについての前記少なくとも1つのマイクロポアを經由して該組織膜に送達する工程

を包含する、方法。

(項目57)

項目56に記載の方法であって、該方法が、前記膜のポレーションを作動させるための第1のコントロールボタンをさらに備える、方法。

10

(項目58)

項目57に記載の方法であって、該方法が、透過性組成物の前記膜への送達または前記膜からの分析物の抽出を開始するための第2のコントロールボタンをさらに備える、方法。

(項目59)

項目58に記載の統合されたポレーションデバイスであって、ここで2つの前記さらなるリザーバーが、前記組織膜に塗られている異なる透過性組成物を備える、デバイス。

(項目60)

項目56に記載の方法であって、ここで前記基材が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される、方法。

20

(項目61)

その必要のある患者に組織膜を經由して2つ以上の生物学的に活性な化合物を送達する方法であって、該方法が以下の工程：

a) ポレーションデバイスと該組織膜とを接触し、前記ポレーションデバイスを活性化することにより前記組織膜中の少なくとも1つのマイクロポアを形成し、これにより、該少なくとも1つのマイクロポアを形成し、該ポレーションデバイスが以下：

i) アクチュエーターであって、以下：

A) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、該外部本体が、キャビティーを備える、本体；

B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、該コントローラーボードが、該キャビティー内に位置している、コントローラーボード；および

30

C) ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、該インターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポート

を備える、アクチュエーター；

ii) 該ポレーターアレイであって、以下：

A) 頂部表面であって、該頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、該頂部表面が、該接着層の除去の際に該アノードおよび該カソードでの該インターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；

40

B) 底部表面であって、該底部表面は、組織インターフェース膜を含み、該組織インターフェース膜が、前記基材上にまたは該基材内に収容される少なくとも1つのポレーターおよび複数のリザーバーを有する該基材をさらに備え、該底部表面が、該ポレーターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに含む、底部表面；および

C) 該底部表面に除去可能に接着した剥離ライナー

を備える、ポレーターアレイ

を備える、工程；

b) 前記ポレーションデバイスの第1の該リザーバー中に収容される第1の化合物を、該少なくとも1つのマイクロポアを經由して該組織膜に塗る、工程；

c) 該ポレーションデバイスの第2の該リザーバーに収容される第2の化合物を、該少

50

なくとも1つのマイクロポアを經由して該組織膜に塗る、工程を包含する、方法。

(項目62)

項目61に記載の方法であって、前記第1の化合物および第2の化合物が、前記組織膜に同時に塗られる、方法。

(項目63)

項目61に記載の方法であって、前記第1の化合物が、第1の生物学的に活性な薬剤であり、前記第2の化合物が、異なる生物学的に活性な薬剤である、方法。

(項目64)

項目61に記載の方法であって、前記第1の化合物が、生物学的に活性な薬剤であり、前記第2の化合物が、薬学的に受容可能な賦形剤である、方法。

10

(項目65)

項目61に記載の方法であって、前記第1の化合物および前記第2の化合物が、前記ポレーションデバイス内で混合され、その後前記組織膜に塗られる、方法。

(項目66)

組織膜を横切る生物学的化合物の経路を容易にする方法であって、該方法が以下の工程：

a) ポレーションデバイスと組織膜とを接触させ、前記ポレーションデバイスを活性化させることにより前記組織膜中の少なくとも1つのマイクロポアを形成し、これにより、該少なくとも1つのマイクロポアを形成し、該ポレーションデバイスが以下：

i) アクチュエーターであって、以下：

20

A) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、該外部本体が、キャピティを備える、本体；

B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、該コントローラーボードが、該キャピティ内に位置している、コントローラーボード；および

C) ポレターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、該インターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポート

を備える、アクチュエーター；

i i) 該ポレターアレイであって、以下：

30

A) 頂部表面であって、該頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、該頂部表面が、接着層の除去の際に該アノードおよび該カソードでの該インターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；

B) 底部表面であって、該底部表面が組織インターフェース膜を含み、該組織インターフェース膜が、基材上にまたは該基材内に収容される少なくとも1つのポレターおよび複数のリザーバーを有する基材をさらに備え、該底部表面が、該ポレターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに含む、底部表面；および

C) 該底部表面に除去可能に接着した剥離ライナー

を備える、ポレターアレイ

を備える、工程；

40

b) 前記ポレーションデバイスの第1の該リザーバー中に収容される第1の化合物を、該少なくとも1つのマイクロポアを經由して該組織膜に適用する、工程；および

c) 該組織膜由来の第2の化合物を抽出し、該ポレーションデバイス中の第2の該リザーバー中の該第2の化合物を貯蔵する、工程を包含する、方法。

(項目67)

項目66に記載の方法であって、前記第1の化合物を前記組織膜に適用する工程、および前記第2の化合物を前記組織膜から抽出する工程が、同時に実行される、方法。

(項目68)

項目66に記載の方法であって、ここで前記第2の化合物を前記組織膜から抽出する工程

50

が実施され、その後前記第 1 の化合物を該組織膜に適用する工程が実施される、方法。

(項目 69)

項目 68 に記載の方法であって、該方法が、前記第 2 の化合物を分析し、かつ該分析に基づいて前記第 1 の化合物を適用する工程をさらに包含する、方法。

(項目 70)

薬物送達パッチシステムを製造する方法であって、該方法が、以下の工程：

a) 以下の工程：

i) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体を形成する工程であって、該外部本体が、キャピティーを備える、工程；

ii) 駆動する電子機器およびバッテリーを含むコントローラーボードを組み立てる工程、および該キャピティー内に該コントローラーボードを配置させる工程；および

iii) ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートを調整する工程であって、該インターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを含む工程を包含する、アクチュエーターを組み立てる工程；

b) 以下の工程：

i) 取り外し可能な接着層を頂部表面に適用する工程であって、該頂部表面が、該接着層の除去の際に該アノードおよび該カソードで該インターフェース結合ポートを接触させるための、2つの同心円状の電気接触リングを備える、工程；

ii) 底部表面を形成する工程であって、該底部表面が、組織インターフェース膜を備え、該組織インターフェース膜が、該基材上に、または該基材内に収容される少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに包含し、該底部表面が、前記ポレーターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに含む、工程；および

iii) 該底部表面に側方にかつ取り外し可能に伸長タブを接着させる工程および接着層を該伸長タブの底部に適用し、これにより該伸長タブが該ポレーターアレイの除去の際に該組織膜上に残ることを可能にする、工程；および

iv) 剥離ライナーを該底部表面に除去可能に接着させる工程

を包含する、該ポレーターアレイを組み立てる工程；ならびに

c) リザーバパッチを前記伸長タブに接着させる工程であって、該リザーバパッチが、マイクロポレーション後、該組織膜の前記マイクロポレーションされた領域に適用されている、工程

を包含する、方法。

(項目 71)

項目 70 に記載の方法であって、ここで前記リザーバパッチが、以下：

a) 頂部層；

b) 前記膜に適用される薬物または他の浸透性組成物を収容するための少なくとも1つのキャピティーを有する中間層；および

c) 底部層であって、該底部層が、該薬物が該組織膜に適用される孔を備え、かつ該底部層が、該リザーバパッチを該組織膜の前記マイクロポレーションされた領域に接着させるための接着剤を備える、底部層

をさらに備える、方法。

(項目 72)

項目 71 に記載の方法であって、前記リザーバパッチが、前記底部層に接着されたカバー層をさらに備え、該パッチが前記組織膜に適用されるまで前記薬物を前記中間層中に保つ、方法。

(項目 73)

項目 70 に記載の方法であって、前記組織インターフェース層が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される材料を備える、方法。

(項目 74)

項目 70 に記載の方法であって、ここで前記少なくとも1つのポレーターが、プローブ要素であり、該プローブ要素が、耐熱性要素である、方法。

10

20

30

40

50

(項目75)

項目70に記載の方法であって、ここで前記アクチュエーターが、前記膜のポレーションを開始するためのコントロールボタンをさらに備える、方法。

(項目76)

患者から抽出された分析物をモニタリングし、そして該患者に透過性組成物を送達する方法であって、該方法が、以下の工程：

- a) 送達パッチおよび抽出パッチを該患者の組織膜に接触させる工程；
 - b) 該送達パッチおよび該抽出パッチにおいて、少なくとも1つのポレーションアレイを用いて該組織膜のポレーションを作動させる工程；
 - c) 分析物を、少なくとも1つのマイクロポアレイを経由して前記マイクロポレーションされた組織膜から抽出する工程；
 - d) 前記分析物を分析して該組織膜内の濃度が同じであると決定する工程；および
 - e) 透過性組成物を少なくとも1つのマイクロポアレイを経由して該組織膜に送達する工程
- を包含する、方法。

10

(項目77)

項目76に記載の方法であって、前記送達パッチおよび抽出パッチが、以下：

- a) 組織膜に適用される浸透性組成物を貯蔵するための第1の組織インターフェース層および第1のリザーバーを備える第1の部分であって、該第1の組織インターフェース膜が、基材上または該基材内に収容される、第1のポレーターアレイを有する基材をさらに備える、第1の部分；
 - b) 分析のために該組織膜から分析物を回収するための第2の組織インターフェース層および第2のリザーバーを備える第2の部分であって、該第2の組織インターフェース膜が、基材上または該基材内に収容される第2のポレーターアレイを有する該基材をさらに備える、第2の部分；および
 - c) 該パッチを該組織膜に接着させるための接着剤
- を備える、方法。

20

(項目78)

項目77に記載の統合された方法であって、前記第1のポレーターアレイおよび前記第2のポレーターアレイが、同一のポレーターアレイである、方法。

30

(項目79)

項目77に記載の方法であって、前記第1のポレーターアレイおよび前記第2のポレーターアレイが、異なるポレーターアレイである、方法。

(項目80)

項目77に記載の方法であって、ここで前記第1のポレーターアレイおよび前記第2のポレーターアレイが、プローブ要素、電子機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、熱エネルギーアプレーター、超音波エネルギーアプレーター、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットバンクチャラーからなる群よりそれぞれ選択される、方法。

40

(項目81)

項目77に記載の方法であって、ここで前記第1のリザーバーおよび前記第2のリザーバーが、それぞれ以下：

- a) 頂部層
 - b) 該第1のリザーバー中の前記膜に適用される薬物または他の浸透性組成物を貯蔵するための、かつ該第2のリザーバー中の前記分析物を受けるための少なくとも1つのキャピティを有する中間層；および
 - c) 底部層であって、該底部層が該薬物が該第1のリザーバー中の該組織膜に適用され、そして該分析物が該第2のリザーバー中で抽出されている孔を備える、底部層
- をさらに備える、方法。

(項目82)

50

項目 77 に記載の方法であって、前記基材が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される、方法。

(項目 83)

項目 77 に記載の方法であって、前記第 1 のポレータレイおよび前記第 2 のポレータレイが、ワイヤ導体、機械加工された伝導性材料、レーザー切断された伝導性材料、接着性ホイル、電気めっきされた材料、形状記憶合金材料およびエッチングされた伝導性材料からなる群よりそれぞれ選択される、方法。

(項目 84)

組織膜を横切って薬物を送達するための経皮薬物送達パッチシステムであって、該システムが、以下：

a) アクチュエーター；

b) 該アクチュエーターに除去可能に接続されたポレータレイであって、該ポレータレイが該アクチュエーターによって作動され、そして該組織膜中で少なくとも 1 つのマイクロポアを形成する、少なくとも 1 つのマイクロポレータレイを備える、ポレータレイ；および

c) リザーバパッチであって、該リザーバパッチが該ポレータレイから分離され、そして該組織膜に適用され、続いて該少なくとも 1 つのマイクロポアを形成する、リザーバパッチを備える、システム。

(項目 85)

項目 84 に記載の経皮薬物送達システムであって、該アクチュエーターが、以下：

a) 該アクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、該外部本体が、キャビティを備える、本体；

b) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラボードであって、該コントローラボードが、該キャビティ内に位置している、コントローラボード；および

c) ポレータレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、該インターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポートをさらに備える、システム。

(項目 86)

項目 84 に記載の経皮薬物送達システムであって、ここで前記第 1 のリザーバパッチが、以下：

a) 頂部層

b) 前記膜に適用される薬物または他の浸透性組成物を備えるための、少なくとも 1 つのキャビティを有する中間層；および

c) 底部層であって、該底部層が該薬物が該組織膜に適用される孔、および該底部層が該リザーバパッチを該組織膜の前記マイクロポレーションされた領域への接着のための接着剤を備える、底部層をさらに備える、システム。

(項目 87)

項目 86 に記載の経皮薬物送達パッチシステムであって、ここで前記リザーバパッチが、前記底部層に接着されたカバー層をさらに備え、該パッチが前記組織膜に適用されるまで前記薬物を前記中間層中に保つ、システム。

(項目 88)

項目 84 に記載の経皮薬物送達パッチシステムであって、前記組織インターフェース層が、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される材料を備える、システム。

(項目 89)

項目 84 に記載の経皮薬物送達パッチシステムであって、前記少なくとも 1 つのポレータレイが、プローブ要素であり、該プローブ要素が耐熱性要素である、システム。

10

20

30

40

50

(項目90)

項目84に記載の経皮薬物送達パッチシステムであって、前記アクチュエーターが、前記膜のポレーションを開始するためのコントロールボタンをさらに備える、システム。

【0009】

本発明の内容の別の実施形態は、統合されたモニタリングおよび送達システムに関し、このシステムは、以下：a)送達および抽出パッチであって、以下：i)組織膜に塗られるための浸透性組成物を貯蔵するための第1の組織インターフェース層および第1のリザーバーを含む第1のセクションであって、この第1の組織インターフェース膜が、基材上または基材内に含まれる、第1のポレータレイを有する基材をさらに含む、第1のセクション；ii)分析のためにこの組織膜から分析物を集めるための第2の組織インターフェース層および第2のリザーバーを含む第2のセクションであって、この第2の組織インターフェース膜が、基材上または基材内に含まれる第2のポレータレイを有する基材をさらに含む、第2のセクション；iii)このパッチをこの組織膜に接着させるための接着剤を備える、送達および抽出パッチ；b)このポレータレイを作動させるコントローラーであって、これによりこの組織膜においてマイクロポアを形成する、コントローラー；ならびにc)分析物を分析するための装置であって、この装置が、この分析物の濃度を決定し、かつこの分析物濃度に基づく浸透組成物の送達を制御するアルゴリズムを備える、装置を含む。

10

【0010】

本発明の内容のさらなる実施形態は、フラックス増大デバイスに関し、以下：a)セルキャビティーを規定する外部壁であって、この外部壁が、このセルキャビティーに結合し、マイクロポアを有する組織膜とインターフェースを有する縁を有し、このセルキャビティーが少なくとも1つの端に開口部を有し、この開口部がこの組織膜と相互作用する、外部壁；b)内部キャビティーを規定するリザーバーであって、このリザーバーがこのセルキャビティー中に含まれており、このセルキャビティー中の開口部に向かう開口部を有する、リザーバー；c)このセルキャビティーの膜インターフェース端において、このリザーバーとこの外部壁との間の間隔にわたる、第1のしなやかな膜；ならびにd)このリザーバーの壁、この外部壁およびこの第1のしなやかな膜によって規定される圧力チャンバーを形成する、第2のしなやかな膜を備える。

20

【0011】

本発明の内容のなおさらなる実施形態は、必要な患者に薬物を送達する方法に関し、この方法は、以下の工程：a)ポレーションデバイスをこの患者の組織膜に接触させる工程であって、このポレーションデバイスが以下：i)このポレーションデバイスの頂部を規定する、外部本体であって、この外部本体が、キャビティーを備える、本体；ii)駆動する電子機器およびバッテリーを含むコントローラーボードであって、このコントローラーボードが、このキャビティー中に位置している、コントローラーボード；およびiii)動物の細胞膜を接触させるための組織インターフェース層であって、この組織インターフェース層が少なくとも1つのポレータレイを含み、そしてこの組織インターフェース層が該このポレーションデバイスの底部を形成している、組織インターフェース層を備える、工程；b)このポレーションデバイスを作動させてこの組織膜中の少なくとも1つのマイクロポアを形成する、工程；c)このポレーションデバイスをこの組織膜から除去する工程；およびd)リザーバー薬物パッチをポレーション後のこの組織膜のマイクロポレーションされた領域に当てる工程を包含する。

30

40

【0012】

本発明の内容のなおさらなる実施形態は、必要な患者に薬物を送達する方法に関し、この方法は、以下の工程：a)ポレーションデバイスをこの患者の組織膜に接触させる工程であって、このポレーションデバイスが以下：i)アクチュエーターであって、以下：A)このアクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、この外部本体が、キャビティーを備える、本体；B)駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、このコントローラーボードが、このキャビティー中に位置している、コン

50

トローラーボード；およびC)ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、このインターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポートを備える、アクチュエーター；ii)ポレーターアレイであって、以下：A)頂部表面であって、この頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、この頂部表面が、粘着層の除去の際に、このアノードおよびカソードにおいてインターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；B)底部表面であって、組織インターフェース膜を備え、この組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に収容される少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに備え、この底部表面が、このポレーターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに備える、底部表面；およびC)この底部表面に取り外し可能に接着された剥離ライナーを備える、ポレーターアレイを備える、工程；ならびにb)このポレーションデバイスを作動させてこの組織膜中の少なくとも1つのマイクロポアを形成する、工程；c)このポレーションデバイスをこの組織膜から取り外す工程；ならびにd)リザーバー薬物パッチをポレーション後のこの組織膜のマイクロポレーションされた領域に当てる工程を包含する。

10

20

30

40

50

【0013】

本発明の内容のなおさらなる実施形態は、必要な患者に薬物を送達する方法に関し、この方法は、以下の工程：a)ポレーションデバイスをこの患者の組織膜に接触させる工程であって、このポレーションデバイスが以下：i)アクチュエーターであって、以下：A)このアクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、この外部本体が、キャピティを備える、本体；B)駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、このコントローラーボードが、このキャピティ中に位置している、コントローラーボード；およびC)ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、このインターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポートを備える、アクチュエーター；ii)ポレーターアレイであって、以下：A)頂部表面であって、この頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、この頂部表面が、接着層の除去の際に、このアノードおよびカソードにおいてこのインターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；B)底部表面であって、組織インターフェース膜を含み、この組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に収容される少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに備え、この底部表面が、このポレーターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに備える、底部表面；およびC)この底部表面に、側部にかつ取り外し可能に取り付けられた伸長タブであって、この伸長タブが、その底に塗られた接着剤を備え、これによりこの伸長タブが、このポレーターアレイの取り外しの際にこの組織膜に残ることを可能にする、伸長タブ；およびD)この底部表面に取り外し可能に接着した剥離ライナーを備える、ポレーターアレイを備える、工程；b)このアクチュエーターをこのポレーターアレイから除去する工程；c)この伸長タブを除去することなくこのポレーターアレイをこの組織膜から除去する工程；ならびにd)リザーバー薬物パッチをこの組織膜のマイクロポレーションされた領域に当てる工程であって、このリザーバー薬物パッチが、伸長タブに取り付けられている工程を包含する。

【0014】

さらに、本発明の内容は、生物学的膜を横切るフラックスを増大させる方法に関し、この方法は、以下の工程：a)フラックス増大セルをこの生物学的膜に接着させ、このフラックス増大セルが該この生物学的膜と相互作用するしなやかな部分、中心部分およびリザーバーを備える工程；b)圧力をこの中心部分に加え、これによりこの生物学的膜と関連する組織を圧縮する工程；c)この生物学的膜に接着したこのフラックス増大セルを維持しながら、この中心部分をこの生物学的膜から引き離す、工程；d)このリザーバーから浸透性組成物を誘導して、この生物学的膜中の孔を介して流す工程；e)このフラックス増大セルをその元の状態に戻す工程；f)このフラックス増大セルをこの生物学的膜から除去する工程を包含する。

【0015】

なおさらに、本発明の内容は、生物学的膜を横切るフラックスを増大させる方法に関し、この方法は、以下の工程：a) フラックス増大セルをこの生物学的膜に接着させる工程であって、このフラックス増大セルがこの生物学的膜と相互作用するコンプライアンスのある部分、中心部分およびリザーバーを備える、工程；b) 圧力をこの中心部分に加え、これによりこの生物学的膜と関連する組織を圧縮する工程；c) この生物学的膜に接着したこのフラックス増大セルを維持しながら、この中心部分をこの生物学的膜から引き離す、工程；d) このリザーバー中の圧力を減少させ、これにより生物学的流体を誘導してこのリザーバー中に流す工程；e) このフラックス増大セルをその元の状態に戻す工程；f) このフラックス増大セルをこの生物学的膜から除去する工程を包含する。

10

【0016】

なおさらに、本発明の内容は、患者から抽出された分析物をモニタリングし、かつこの患者に浸透性組成物を送達する方法に関し、この方法は、以下の工程：a) ポレーションデバイスをこの患者の組織膜に接触させる工程であって、このポレーションデバイスが以下：i) アクチュエーターであって、以下：A) このアクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、この外部本体が、キャピティを備える、外部本体；B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、このコントローラーボードが、このキャピティ中に位置している、コントローラーボード；およびC) ポレターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、このインターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポートを備える、アクチュエーター；ii) ポレターアレイであって、以下：A) 頂部表面であって、この頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、この頂部表面が、接着層の除去の際にこのアノードおよびカソードにおいてこのインターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；B) 底部表面であって、この底部表面が、組織インターフェース膜を含み、この組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に収容される少なくとも1つのポレターおよび複数のリザーバーを有する基材をさらに備え、この底部表面が、このポレターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに備える、底部表面；およびC) この底部表面に取り外し可能に接着した剥離ライナーを備える、ポレターアレイを備える、工程；b) このポレーションデバイス中の少なくとも1つのポレーションアレイを用いてこの組織膜のポレーションを作動させる、工程；c) 分析物を、このマイクロポレーションされた組織膜からこの少なくとも1つのマイクロポアアレイを経由して第1のリザーバーに抽出する工程；d) この分析物を分析してこの組織膜中のこの分析物の濃度を決定する工程；e) 浸透性組成物を第2のリザーバーについての少なくとも1つのマイクロポアアレイを経由してこの組織膜に送達する工程を包含する。

20

30

【0017】

本発明の内容はまた、必要な患者に組織膜を経由して2つ以上の生物学的に活性な化合物を送達する方法に関し、この方法が以下の工程：a) ポレーションデバイスをこの組織膜に接触させ、このポレーションデバイスを起動することによりこの組織膜中に少なくとも1つのマイクロポアを形成する工程であって、これにより、少なくとも1つのマイクロポアを形成し、このポレーションデバイスが以下：i) アクチュエーターであって、以下：A) このアクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、この外部本体が、キャピティを備える、外部本体；B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、このコントローラーボードが、このキャピティ中に位置している、コントローラーボード；およびC) ポレターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、このインターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポートを備える、アクチュエーター；ii) ポレターアレイであって、以下：A) 頂部表面であって、この頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、この頂部表面が、接着層の除去の際に、このアノードおよびカソードにおいて、このインターフェース結合ポートに接触するための2つの同心円状の電気接触リングを備え

40

50

る、頂部表面；B) 底部表面であって、組織インターフェース膜を含み、この組織インターフェース膜が、基材上にまたは該基材中に收容される少なくとも1つのポレーターおよび複数のリザーバーを有する基材をさらに備え、この底部表面が、このポレーターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに含む、底部表面；およびC) この底部表面に取り外し可能に接着した剥離ライナーを備える、ポレーターアレイを備える、工程；b) 前記ポレーションデバイスの第1のリザーバー中に收容される第1の化合物を、少なくとも1つのマイクロポアを經由してこの組織膜に塗る、工程；ならびにc) このポレーションデバイスの第2のリザーバーに收容される第2の化合物を、少なくとも1つのマイクロポアを經由してこの組織膜に塗る、工程を包含する。

【0018】

さらに、本発明の内容は、組織膜を横切る生物学的化合物の通過を容易にする方法に関し、この方法が以下の工程：a) ポレーションデバイスをこの組織膜に接触させ、このポレーションデバイスを起動することによりこの組織膜中に少なくとも1つのマイクロポアを形成する工程であって、これにより、この少なくとも1つのマイクロポアを形成し、このポレーションデバイスが以下：i) アクチュエーターであって、以下：A) このアクチュエーターの頂部を規定する外部本体であって、この外部本体が、キャピティーを備える、外部本体；B) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードであって、このコントローラーボードが、このキャピティー中に位置している、コントローラーボード；およびC) ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートであって、このインターフェース結合ポートがアノードおよびカソードを備える、インターフェース結合ポートを備える、アクチュエーター；ii) ポレーターアレイであって、以下：A) 頂部表面であって、この頂部表面に接着した除去可能な接着剤を有し、この頂部表面が、接着層の除去の際にこのアノードおよびカソードにおいてこのインターフェース結合ポートを接触させるための2つの同心円状の電気接触リングを備える、頂部表面；B) 底部表面であって、組織インターフェース膜を含み、この組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に收容される少なくとも1つのポレーターおよび複数のリザーバーを有する基材をさらに備え、この底部表面が、このポレーターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに含む、底部表面；およびC) この底部表面に取り外し可能に接着した剥離ライナーを備える、ポレーターアレイを備える、工程；b) ポレーションデバイスの第1のリザーバー中に收容される第1の化合物を、この少なくとも1つのマイクロポアを經由してこの組織膜に塗る、工程；c) この組織膜由来の第2の化合物を抽出し、このポレーションデバイス中の第2のリザーバー中のこの第2の化合物を貯蔵する、工程を包含する。

【0019】

さらに、本発明の内容は、薬物送達パッチシステムを製造する方法に関し、この方法は、以下の工程：a) アクチュエーターを組み立てる工程であって、以下の工程：i) このアクチュエーターの頂部を規定する外部本体を形成する工程であって、この外部本体が、キャピティーを含む工程；ii) 駆動する電子機器およびバッテリーを備えるコントローラーボードを組み立て、そしてこのコントローラーボードをキャピティー内に位置付ける工程；およびiii) ポレーターアレイを受けるためのインターフェース結合ポートを調製する工程であって、このインターフェース結合ポートが、アノードおよびカソードを備える、工程を包含する工程；b) このポレーターアレイを組み立てる工程であって、以下の工程：i) この頂部表面に除去可能な接着剤を塗る工程であって、この頂部表面が、接着層の除去の際に、アノードおよびカソードにおいてインターフェース結合ポートを接触させるための2つの同心円状の電気接触リングを備える、工程；ii) 底部表面を形成する工程であって、この底部表面が、組織インターフェース膜を含み、この組織インターフェース膜が、基材上にまたは基材中に含まれる少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに備え、この底部表面が、このポレーターアレイを組織膜に接着させるための接着層をさらに備える工程およびiii) この底部表面に、側部にかつ取り外し可能に伸長タブ取り付け、この伸長タブの底面に接着剤を塗り、これによりこの伸長タブが、このポレ

10

20

30

40

50

ーターアレイの除去の際にこの組織膜に残ることを可能にする、工程；ならびにi v) 底部表面に剥離ライナーを取り外し可能に取り付ける工程を包含する、工程；ならびにc) リザーバパッチをこの伸長タブに取り付ける工程であって、このリザーバパッチが、このリザーバパッチが、ポレーション後の組織膜のマイクロポレーションされた領域に当てられている、工程、を包含する。

【0020】

なおさらに、本発明の内容の好ましい実施形態は、患者から抽出された分析物をモニタリングし、そしてこの患者に浸透性組成物を送達する方法に関し、この方法は以下の工程：a) この患者の組織膜に送達および抽出パッチを接触させる工程；b) この送達および抽出パッチの少なくとも1つのポレーションアレイを使用してこの組織膜のポレーションを¹⁰作動させる工程；c) 分析物を、このマイクロポレーションされた組織膜からこの少なくとも1つのマイクロポアアレイを経由して抽出する工程；d) この分析物を分析してこの組織膜中のこの分析物の濃度を決定する工程；e) 浸透性組成物を少なくとも1つのマイクロポアアレイを経由してこの組織膜に送達する工程を包含する。

【0021】

本発明の内容の別の実施形態は、組織膜を横切って薬物を送達するための経皮薬物送達パッチシステムに関し、このシステムは、以下：a) アクチュエーター；b) このアクチュエーターに取り外し可能に接続されたポレーターアレイであって、このポレーターアレイが、少なくとも1つのマイクロポレーターを備え、このマイクロポレーターが、この²⁰アクチュエーターによって作動し、そしてこの組織膜に少なくとも1つのマイクロポアを形成する、ポレーターアレイ；およびc) リザーバパッチであって、このリザーバパッチが、このポレーターアレイから分離し、そして少なくとも1つのマイクロポアの形成に続いて、この組織膜に適用される、リザーバパッチを備える。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、薄膜組織インターフェイス(TFTI)デバイスの一般的な実施形態であり、1つの抵抗要素の拡大図を示す。

【図2】図2は、並列伝導ネットワークおよび抵抗要素の実施例を示す。

【図3】図3は、1つのワイヤ要素アクチュエーターの操作を例示する。

【図4】図4は、微小機械化された要素アクチュエーターを示す。³⁰

【図5】図5は、例示的实施形態の製造のための基礎として使用される混合網目状材料の拡大図である。

【図6】図6は、ワイヤ電導体に沿って抵抗要素を形成するスクリーン印刷された電導性トレースを有する図5で示した同じ網目状材料である。

【図7】図7は、例示的实施形態を製造するために使用される特有のスクリーン印刷技術を例示する。

【図8】図8は、製造の間、完成の間および活性化の後で示される例示的实施形態における1つのポレーション要素の拡大側面図である。

【図9】図9は、例示的实施形態において沈積されるタンタル製の並列電導ネットワークおよび抵抗要素である。⁴⁰

【図10】図10は、製造の間において示される例示的实施形態およびその最終形態における1つのポレーション要素の拡大側面図である。

【図11】図11は、製造の間において示される例示的实施形態およびその最終形態における1つのポレーション要素の拡大側面図である。

【図12】図12は、例示的实施形態のための基礎である多孔性ポリカーボネートシートを示す。

【図13】図13は、スクリーン印刷された電導性トレースを有する図12の多孔性シートを示す。

【図14】図14は、スクリーン印刷されたプラグ材料を有する図13の多孔性シートおよび電導性ネットワークを示す。⁵⁰

【図 15】図 15 は、スクリーン印刷された抵抗要素を有する図 14 のデバイスを示す。

【図 16】図 16 は、スクリーン印刷された皮膚をシールする接着層を有する最終形態の例示的实施形態を示す。

【図 17】図 17 は、統合デバイスの 1 つの実施形態の分解組立図である。

【図 18】図 18 は、1 つの浸透性チャンバーおよび組織インターフェースを有する統合デバイスの 1 つの実施形態を示す。

【図 19】図 19 は、完全に使い捨ての統合デバイスの 1 つの実施形態を示す。

【図 20】図 20 は、その成分の 1 つが再利用可能であり、その他の成分が使い捨てである統合デバイスの 1 つの実施形態を示す。

【図 21】図 21 は、1 つの細胞フラックス増加デバイスの 1 つの実施形態を示す。

【図 22】図 22 は、経皮的な薬物送達または分析物モニタリングへの適用のための機械的に起動する圧力調整デバイスの実施形態の断面図を示す。

【図 23】図 23 は、ポレーション要素の活性化の前後および圧力調節の始動後における圧力調節デバイスの断面図を示す。

【図 24】図 24 は、活性化前の 1 つの圧力調節マイクロセルの接写図を示す。

【図 25】図 25 は、多機能を有する閉鎖ループ送達およびモニタリングシステムを有する統合デバイスの実施形態を示す。

【図 26】図 26 は、タングステンフィルムを直接的レーザー加工することで組み立てられたマイクロポレーション要素の Actuated Planar アレイの顕微鏡写真を示す。

【図 27】図 27 は、タングステンフィルムを直接的レーザー加工することで組み立てられたマイクロポレーション要素の直列結合型 / 並列結合型プレーナーアレイの顕微鏡写真を示す。

【図 28】図 28 は、ポレーションデバイスのアクチュエーター部分を示す。

【図 29】図 29 は、ポレーションデバイスのマイクロポレーター部分を示す。

【図 30】図 30 は、ポレーションを達成した後で体組織に適用されるリザーバーパッチを示す。

【図 31】図 31 は、本発明の対象物質の実施形態における使用のための剥離ライナーの上面図を示す。

【図 32】図 32 は、適したポレーターアレイの底部を保護するための別の剥離ライナーの上面図を示す。

【図 33】図 33 は、ポレーターアレイの上面図を示す。

【図 34】図 34 は、ポレーターアレイの 1 つの実施形態の底面図を示す。

【図 35】図 35 は、ポレーション要素がロケータリングから取り除かれた後のポレーターアレイを示す。

【図 36】図 36 は、組織膜のポレーションされる領域に適用される薬物リザーバーパッチを示す。

【図 37】図 37 は、ポレーターアレイの残りの部分が取り除かれた後のリザーバーパッチを示す。

【図 38】図 38 は、1 つの部品の使い捨て可能なパッチの設計図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

(詳細な説明)

(定義)

本明細書中で使用される場合、「角質層」は、乾燥の種々の段階にある約 15 層 ~ 約 20 層の細胞層からなる、皮膚の最も外側の層をいう。角質層は、体内から外部環境への水分の損失および外部環境から体内への攻撃に対する障壁を提供する。

【0024】

本明細書中で使用される場合、「組織」は、細胞間物質を共に含み、構造的物質を形成する特定の種類の細胞の凝集体をいう。少なくとも 1 つの組織の表面は、デバイスが接近

10

20

30

40

50

可能でなければならない。好ましい組織は、皮膚である。本発明を用いる使用に適した他の組織としては、粘膜組織および軟性器官が挙げられる。

【0025】

本明細書中で使用される場合、用語「間質液」は、体内で細胞間の空間を占める清澄な流体である。本明細書中で使用される場合、用語「生物学的流体」は、生物学的生物体（血清または全血および間質液が挙げられる）から生じる流体として定義される。

【0026】

本明細書中で使用される場合、「ポレーション」、「マイクロポレーション」または任意のこのような同様の用語は、生物学的な膜（例えば、皮膚または粘膜、あるいは生体の外側の層）の中にまたは生物学的な膜を貫通して、小さな孔または間隙（本明細書中で「マイクロポア」として定義される）を形成し、それによって、この生物学的な膜の障壁特性、分析のための生物学的な膜の下由来の生物学的流体（例えば、分析物）の通過、選択される目的のための生物学的な膜内由来の活性浸透体または薬物の通過を弱めることを意味する。好ましくは、そのようにして形成された孔または「マイクロポア」は、直径がおよそ1~1000ミクロンであり、その下にある組織に有害な影響を与えることなく、角質層の障壁特性を破壊するために十分なほどに、生物学的な膜の中で拡張する。用語「マイクロポア」は、簡単さのために単数形で使用されるが、本発明のデバイスは、多数の人工的な開口部を形成し得ることが理解されるべきである。ポレーションは、選択される目的のため、あるいは特定の医療的手順または外科的手順のために、生物学的な膜の体内への障壁特性を低下し得る。本願の目的のためには、「ポレーション」および「マイクロポレーション」は、相互に交換可能に使用され、同じことを意味する。

10

20

【0027】

「マイクロポレーター」または「ポレーター」は、マイクロポレーションが可能なマイクロポレーションデバイスの成分である。マイクロポレーターまたはポレーターの例としては、生物学的な膜への直接的接触を介して、伝導的に熱エネルギーを伝達し、マイクロポアを形成するために十分なほどに深く、膜のいくらかの部位を剥離させることが可能な加熱プローブ要素が挙げられるが、これに限定はされない。この加熱プローブは、生物学的な膜を剥離させることが可能な電氣的に加熱される抵抗性要素または必要に応じて加熱される局所的な染料/吸収体層、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、マイクロニードルまたはランセットのレイ、音波エネルギーアプレーター、レーザー剥離システム、および高圧液体ジェットパンクチャーから構成され得る。本明細書中で使用される場合、「マイクロポレーター」はおよび「ポレーター」は相互に交換可能に使用される。

30

【0028】

本明細書中で使用される場合、「貫通」は、花火要素が爆発する場合に放出される熱エネルギーおよび運動エネルギーによって引き起こされる制御された細胞の除去を意味し、これらのエネルギーは、生物学的な膜の細胞およびおそらくいくつかの近接する細胞をその部位から「吹き飛ばす」。本明細書中で使用される場合、「可融性」および「ヒューズ」は、十分な量のエネルギーまたは熱がそれに適用された場合、自分自身を除去し得る要素および電気回路をいう。すなわち、これは、電氣的に作動する抵抗性ポレーション要素が、可融性要素として設計される場合、生物学的な膜の中にマイクロポアが形成される間またはその後で作動すると、要素が壊れ、それを通る電流が停止することを意味する。

40

【0029】

本明細書中で使用される場合、「貫通増強」または「浸透増強」は、薬物、分析物、あるいは他の化学的分子、化学的化合物、化学的粒子または化学的物質（または、「浸透体」とも呼ばれる）に対する生物学的な膜の浸透性の上昇を意味する。すなわち、生物学的な膜を通して分析物を取り出す目的または、生物学的な膜を通じた薬物の送達およびその下にある組織への薬物の送達の目的で、薬物、分析物、あるいは他の化学的分子、化学的化合物または化学的粒子が、生物学的な膜を浸透する速度を増大させることおよび、生物学的な膜を通るフラックスの増加を容易にすることを意味する。

【0030】

50

本明細書中で使用される場合、「増強剤」、「化学的増強剤」、「貫通増強剤」、「浸透増強剤」などは、浸透体、分析物、または生物学的な膜を通る他の分子の流れを増大するすべての増強剤を含み、機能性によってのみ制限される。換言すれば、すべての細胞エンベロープ無秩序化合物および溶媒、ならびに任意の他の化学的増強剤を含むことが意図される。さらに、すべての活性力増強技術（例えば、音波エネルギー、機械的吸着、圧力、または組織の局所的変形、イオン浸透またはエレクトロポレーションの適用が挙げられる。例えば、アンモニアは、本発明のデバイスの増強剤として使用され得る。この例において、アンモニアは、選択される組織構造（例えば、形成されたマイクロポアの近く）、またはマイクロポアからいくらかの距離延長する毛細血管壁の透過性を増加させ得る。1つ以上の増強技術が、連続的にまたは同時に組み合わせられ得る。例えば、アンモニア増強剤は、最初に毛細血管壁を浸透性にするために適用され、次いでイオン浸透または音波エネルギー場が、毛細管床の周囲の組織および毛細管床を含む組織に浸透体を能動的に駆動するために適用される。本発明の花火要素のデトネーションによって生じる衝撃波は、それ自体が音波浸透増強剤である。

【0031】

本明細書中で使用される場合、「経皮的な」または「経皮の」は、有効な治療血中の浸透体レベルまたは局所的組織の浸透体レベルを達成するために生物学的な膜の中へおよび膜を通じて浸透体を通過させること、または分析物分子が体外で収集され得るように体内に存在する分子または流体（分析物）を生物学的な膜を通じて外に通過させることを意味する。

【0032】

本明細書中で使用される場合、用語「浸透体」、「薬物」、「浸透組成物」、または「薬理学的活性因子」あるいは任意の他の類似の用語は、当該分野で以前に公知の方法および/または本発明において教示する方法による経皮的投与に適した任意の化学的または生物学的な材料または化合物を意味し、それらは、所望の生物学的効果または薬理学的効果を誘導する。このような効果として、以下が挙げられ得るが、これらに限定はされない：(1) 生体に対する予防的効果および所望でない生物学的効果（例えば、感染）を予防する効果、(2) 疾患によって引き起こされる状態を緩和する効果（例えば、疾患の結果として生じる痛みまたは炎症を緩和する効果）、ならびに/または(3) 生体由来の疾患を緩和する効果、軽減する効果、または完全に排除する効果のいずれかの効果。効果は、局所的（例えば、局所的な麻酔効果の提供）であり得、または全身的であり得る。そのような物質として、幅広い種類の通常、体内に送達される（体表面および膜（皮膚を含む）を通しての送達を含む）化合物が挙げられる。概して、これらには以下のものが挙げられるが、これらに限定はされない：抗感染薬（例えば、抗生物質および抗ウイルス薬）；鎮痛薬および鎮痛薬の組合せ；食欲抑制薬；駆虫薬；抗関節炎薬；抗喘息薬；抗痙攣薬；抗鬱薬；抗糖尿病薬；抗下痢薬；抗ヒスタミン薬；抗炎症薬；抗片頭痛調剤；制吐薬；抗新生物薬；抗パーキンソン病薬；止痒薬；抗精神病薬；解熱薬；抗痙攣薬；抗コリン作用薬；交感神経薬；キサンチン誘導體；心血管調剤（カリウムチャンネルブロッカーおよびカルシウムチャンネルブロッカー、 α -ブロッカー、 β -ブロッカー、ならびに抗不整脈薬が挙げられる）；抗高血圧薬；利尿薬および抗利尿薬；血管拡張薬（一般的に冠状動静脈、末梢血管、および大脳血管が挙げられる）；中枢神経系興奮薬；血管収縮薬；咳および感冒の調剤（うっ血除去薬を含む）；ホルモン（例えば、エストラジオールおよび他のステロイド（コルチコステロイドが挙げられる））；催眠薬；免疫抑制薬；筋弛緩薬；副交感神経遮断薬；精神刺激薬；鎮静薬；および精神安定薬。本発明の方法によって、イオン化薬物および非イオン化薬物の両方が、送達され得、同様に高分子量の薬物または低分子量の薬物のいずれでも送達され得る。さらに、微小粒子、DNA、RNA、ウイルス性の抗原または上に列挙した浸透体の任意の組合せが、本発明によって送達され得る。例としては、ポリペプチド（タンパク質およびペプチド（例えば、インスリン）が挙げられる）；放出因子（黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）が挙げられる）；および炭水化物（例えば、ヘパリン）が挙げられる。イオン化浸透体および非イオン化浸透体が、送達され得

、同様に任意の分子量の浸透体（50ダルトン未満から1,000,000ダルトンより大きい範囲の分子量を有する物質が挙げられる）が、送達され得る。

【0033】

本明細書中で使用される場合、薬理的活性のある薬剤の「有効」量は、任意の医療的処置に伴う妥当な利益/危険性の比において、所望の局所的なまたは全身的な効果および性能を提供するのに十分な化合物の量を意味する。本明細書中で使用される浸透増強剤または化学的増強剤の「有効」量は、所望の生物学的な膜の浸透性の増大、所望の浸透深度、所望の投与速度、および所望の送達薬物量を提供するように選択される量を意味する。

【0034】

本明細書中で使用される場合、「花火要素」は、適切に起爆された場合に爆発性の特徴を有する任意の化学物質、物質あるいは化学物質および/または物質の組合せを意味する。本発明の花火要素は、熱の発生およびさらに安定な材料（ガス）の形成を伴う非常に急速な分解（燃焼）を受ける。高温で生成された材料が膨張するため、この安定な材料は、圧力を生じ、それによって、短時間続く高い最大ピーク圧を有する衝撃波が生じる。従って、花火要素によって生じるエネルギーは、高温と高圧の両方を含む。本発明に適した花火要素の1つの例としては、ジルコニウム粉末および過塩素酸カリウムの化学量論的混合物で、化学量論的混合物100部につき1~5部のニトロセルロースバインダーと組み合わされた混合物（有機溶媒中の懸濁液）が挙げられる。別の例は、ゲル形態のニトログリセリンであり、これは経皮的送達の適用について、既に承認された薬物であるというさらなる利点を有している。

10

20

【0035】

本明細書中で使用される場合、「花火インク」は、液体の形状で適用され、後で硬化して、固体形状またはゲル形状の花火要素となる任意の花火要素を意味する。

【0036】

本明細書中で使用される場合、用語「生物学的な膜」または「組織膜」は、生体の1領域を別の領域と隔離する構造（例えば、毛細血管壁、生体をその外部環境から隔離する腸の管壁または生体の外層（例えば、上皮組織、皮膚、頬粘膜または他の粘膜））を意味する。皮膚の角質層もまた、生物学的な膜として挙げられ得る。

【0037】

本明細書中で使用される場合、「動物」または「生体」は、本発明が適用され得るヒトおよび他の生存している生体（植物を含む）をいう。

30

【0038】

本明細書中で使用される場合、「分析物」は、本発明において教示する技術、または以前から当該分野において公知である技術による生物学的な膜を通じた通過に適した任意の化学的または生物学的な材料または化合物であって、個体がその体内の濃度または活性を知ることが欲し得るものを意味する。グルコースは、皮膚を通じた通過に適した糖であるので、分析物の特別な例であり、個体（例えば、糖尿病を有する個体）は、自己の血中グルコースレベルを知ることが欲し得る。分析物の他の例としては、ナトリウム、カリウム、ビリルビン、尿素、アンモニア、カルシウム、鉛、鉄、リチウム、サリチラートなどの化合物が挙げられるが、これらに限定はされない。

40

【0039】

本明細書中で使用される場合、「経皮的なフラックス速度」は、個体（ヒトまたは動物）の皮膚を通して、任意の分析物が外に通過する速度、あるいは生体の皮膚の中へまたは皮膚を通して、任意の浸透体、薬物、薬理的活性因子、染料、または色素が通過する速度である。

【0040】

本明細書中で使用される場合、「人工的開口部」または「マイクロポア」は、それ（マイクロポアを含む）を通しての液体の送達または抽出に適したサイズである生物学的な膜の任意の物理的な裂け目を意味する。従って、「人工的開口部」または「マイクロポア」または任意のこのような類似の用語は、生物学的な膜に所望の深度になるようにまたは膜

50

を貫通するように作製された小さな孔、開口部または間隙をいう。開口部は、米国特許第 5, 885, 211号に記載されているように熱エネルギーの伝導によって、または機械的プロセスによって、または花火プロセスによって形成され得る。孔または細孔のサイズは、例えば、直径がおよそ1~1000ミクロンである。用語 マイクロポアは、簡単さのために単数形で使用されるが、デバイスおよび方法は複数の開口部または細孔を形成し得ることが理解されるべきである。

【0041】

本明細書中で使用される場合、「使用」または「単回使用」は、例えば、数秒から数日の間続き得る1回のデバイスの適用である。適用は、デバイスの組織インターフェースの組織への適用、ポレーションプロセス、送達工程または抽出工程、およびデバイスの組織インターフェースの組織からの取り外しを意味する。この「使用」または「単回使用」は、送達される浸透体、抽出される生物学的な液体、および所望のフラックス速度の性質に依存して、数秒間、数分間、または数日間続き得る。

10

【0042】

「イオン浸透」は、2つ以上の電極の使用による外部の電場の組織表面への適用および、イオン輸送に関連する水フラックスによって運ばれる（電気浸透）イオン化形態の薬物または非イオン化形態の薬物の組織内への送達または生物学的な液体または分析物の類似の抽出をいう。

【0043】

「エレクトロポレーション」は、電流によって細胞壁にマイクロポアよりも小さなオーダーの大きさの開口部を作製することをいう。エレクトロポレーションを使用して形成される開口部は、代表的には、任意の次元で、わずか数ナノメートルである。エレクトロポレーションは、浸透体がマイクロポアを通して生体の外側の層の下にある標的組織のより深い層へ通過した後で、選択される浸透体のその組織による細胞内への取りこみを容易にする上で有用である。

20

【0044】

「ソノフォレシス」または「ソニフィケーション」は、音波エネルギーをいい、この音波エネルギーには、通常は超音波（材料に交流電流を流すことによって、圧電性結晶または他の電気機械的要素を振動させることで生じる）として記載される周波数を含み得る。皮膚の薬物分子に対する浸透性を増大させるための音波エネルギーの使用が、ソノフォレシスまたはフォノフォレシスと呼ばれている。

30

【0045】

「統合デバイス」は、組織における人工的開口部の形成に適したデバイスおよび、さらに1つ以上のさらなる適用に適したデバイスを意味する。さらなる適用には、例えば、1つ以上の浸透体の組織内への（好ましくは、人工的開口部を通じた）送達、および必要に応じて、組織からの生物学的な流体を（好ましくは、人工的開口部を通じた）収集および必要に応じて、生物学的な流体の特徴を決定するためのその流体の分析がある。

【0046】

本明細書中で使用される場合、「非侵襲性」は、針、カテーテル、または他の体の部分に入る侵襲的医療装置の挿入を必要としないことを意味する。

40

【0047】

本明細書中で使用される場合、「最小限に侵襲的」は、角質層を侵襲して、その下の組織にかなりの実質的な損傷を引き起こすことなく、小さな孔またはマイクロポアを作製する機械的手段、水圧式手段、または電気的手段の使用をいう。

【0048】

本明細書において使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」は、その中に物質（例えば、薬学的に受容可能な薬物）が送達物として提供され得るキャリアをいう。薬学的に受容可能なキャリアは、当該分野において、例えば「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、Mack Publishing Company、Pennsylvania、1995（その開示

50

は、本明細書において参考として援用される) において、記載されている。キャリアとしては、例えば、水および他の水溶液、サッカリド、ポリサッカリド、緩衝液、賦形剤、ならびに生分解性ポリマー (例えば、ポリエステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、リボソームおよびそれらの混合物) が挙げら得る。

【 0 0 4 9 】

本明細書において使用される場合、「リザーバー」は、デバイス内の設計された領域またはチャンバをいい、ここで、そのデバイスは、生物学的な膜中の人工的開口部を通して生体中に送達されるための浸透体を含むように設計されており、または生物学的な膜中の人工的開口部を通して生体から抽出される生物学的な流体のサンプルを受け取るように設計され得る。リザーバーはまた、別々に含まれる生物活性のある浸透体の効果を増強する賦形剤化合物を含み得る。さらに、リザーバーは、抽出された生物学的な流体中の選択される分析物の測定または検出ができるように設計された反応性酵素または反応性試薬を含み得るか、またはそれらによって処置され得る。リザーバーは、開放容積空間、ゲル、平面空間 (これは、後の放出あるいは反応のために選択される化合物、あるいは浸透性の固体構造 (例えば、多孔性ポリマー) により、コーティングまたは処置がなされる) から構成され得る。

10

【 0 0 5 0 】

本発明は、痛みなしに微視的な孔 (すなわち、約 1 ~ 1 0 0 0 ミクロンの幅のマイクロポア) をヒトの皮膚の角質層に作製するためのデバイスおよび方法を含む。デバイスは、マイクロポアを作製するために、角質層と接触して保たれる熱エネルギー源、または熱プローブを使用する。熱マイクロポアは、短い時間スケール (1 ミクロ秒 ~ 5 0 ミリ秒) の熱エネルギーパルスを使用して、生物学的な膜の組織を剥離させることで作製される。本プロセスは、米国特許第 5 , 8 8 5 , 2 1 1 号において、詳細に説明されており、それは本明細書でもその全体を参考として援用される。

20

【 0 0 5 1 】

本発明は、急速で痛みの無い角質層の障壁機能を取り除く方法を容易にし、局所的に適用された場合に治療的物質の体内への経皮的な輸送を容易にし、または分析のために、体内の分析物に接近する。本方法は、小さな領域の熱源を角質層または他の選択される生物学的な膜の標的領域に接触適用することから始まる手順を使用する。

【 0 0 5 2 】

熱源は、以下の特徴を有する。第 1 に、熱源は、生物学的な膜との接触が小さな領域 (代表的には、直径が約 1 ~ 1 0 0 0 μm) に制限されるようなサイズにしなければならない。第 2 に、熱源は、接触点での角質層の温度を皮膚表面の周囲温度レベル (3 3) から 1 2 3 よりも高い温度 (好ましくは、4 0 0 よりも高温) に調節し、次いで、近接する生存組織へのそれに付随する傷害および被験体への知覚を最小限にするために、1 ミクロ秒 ~ 5 0 ミリ秒の範囲内である全サイクル時間後に、およそ皮膚の周囲温度に戻す能力を有しなければならない。この調節は、電氣的に、機械的に、または化学的になされ得る。

30

【 0 0 5 3 】

熱源が皮膚と接触され、周囲皮膚温度の初期点からおおよその周囲皮膚温度に対して 1 2 3 を超過するピーク温度までの、温度の一連の 1 以上の調整によって、サイクルされる。マイクロレーションプロセスの被験体の感覚知覚を最小化または排除するために、これらのパルスは、硬化を限定し、パルス間隔は、皮膚における生存組織層 (最も具体的には、衰弱皮膚組織) の冷却を可能にし、約 4 5 未満の平均温度を達成するのに十分長い。これらのパラメーターは、熱プローブと基底の真皮中の衰弱組織との間に配置された、生存上皮組織および皮膚組織の熱時定数 (おおよそ、3 0 ~ 8 0 ms) に基づく。パルス化熱エネルギーのこの適用の結果は、十分なエネルギーが、小さな標的スポット内の角質層に導電され、この標的スポット内では、組織のこの容積の局所温度が、組織結合揮発性成分 (例えば、角質層中の水および脂質) の沸点より十分高く上昇される。温度が、1 0 0 より上に上昇されるにつれて、この局在化スポット内の角質層のこれらの揮発性

40

50

成分（代表的に、角質層内に5%～15%を含む）は、非常に迅速に蒸発され、そして膨張され、この蒸発事象に対して近位に位置される角質層において、これらの角質細胞の蒸発駆動除去を引き起こす。米国特許第4,775,361号は、123の角質層温度は、この型のフラッシュ蒸発が生じる閾値を示すことを教示する。熱エネルギーの続いたパルスが適用される場合、マイクロポアが角質層を通り超えて上皮の次の層（角質層）まで形成されるまで、角質層のさらなる層が、除去される。上皮の1未満の熱時定数に対する熱パルスの遅延時間を制限し、そして任意の熱エネルギーを上皮に伝導し、十分長い時間散逸させることによって、上皮の生存層の温度の上昇は、最小である。これは、全マイクロポレーションプロセスを、被験体に対する知覚ならびに基底組織および周囲組織に対する損傷なしに引き起こし得る。

10

【0054】

本発明の1つの実施形態は、実用的低価格のThin Film Tissue Interface (TFTI) デバイスの作成に適した設計技術および製造技術に関し、このデバイスは、TFTIデバイスの抵抗要素ならびに製造操作および機能操作の方法による電流の通過によって発生される熱エネルギーを使用して、マイクロポアを作成する。TFTIデバイスは、広い範囲の生物学的膜上で1つ以上のマイクロポアを作成する。TFTIは、分析物モニタリングおよび浸透物（治療薬物または刺青色素）の送達の増大のためのヒト皮膚の熱マイクロポレーションを含む適用を有する。

【0055】

TFTIは、生物学的膜の表面に対してマイクロポアのパターンまたはアレイを迅速かつ十分に作成する能力によって特徴付けられる。パターンは、 0.2 mm^2 ごとに1つの孔程度の高い孔密度を有するマイクロポアの任意の幾何学的間隔であり得、 $\text{数 mm}^2 \sim \text{数 } 100\text{ cm}^2$ を超えるまでの範囲にわたる全ポア化領域を覆う。TFTIデバイスは、薄く可撓性の適合構造であるように設計され、この構造は、生物学的膜と組み込まれたデバイスの制御部分との間の界面を形成し、このデバイスは、各孔形成要素または電極あるいは他の活性成分（例えば、TFTI中の piezo 伝導体）に必要な電気信号を提供し、孔形成またはTFTIの他の機能（例えば、イオン浸透療法、ソノフォレシス、エレクトロポレーション、または接触組織のインピーダンス測定であるが、これらに限定されない）を実施する。TFTIは、可撓性であり、標的化された生物学的膜の形状に対して適合され得る。TFTIは、非常に薄く、軽重量であるように製造され、リザーバーと統合され、また、コントローラーに対して接続され、臍帯ケーブルを通る流れ供給源が、よりユーザーフレンドリーな構成になるようにする。1つ以上の制御可能な活性なさらなる流動増大特性が、TFTIに組み込まれ、この流動増大特性としては、例えば、圧力調節、機械的操作、イオン浸透療法、電気浸透法、ソノフォレシスまたはエレクトロポレーションであるがこれらに限定されず、このさらなる流動制御特性の活性化は、プログラムされた様式、コントローラーへの入力に対するユーザー制御様式、または自動の閉鎖ループ様式のいずれかにおいて、遠隔コントローラーモジュールによって制御され得、ここで、浸透剤の注入速度が、生物体内の選択された分析物の測定レベルまたは生物体の他の測定可能な特性の関数として調節される。他の測定可能な特性としては、心拍数、血圧、温度、呼吸および皮膚表面伝導性が挙げられ得る。例えば、生物体の間質液または血清中のグルコース濃度の実時間測定に基づくインスリン注入速度を制御するために非常に有用である場合。あるいは、生物体内のこの化合物の測定可能なレベルに基づいて注入速度を調節し、それによって、患者のボディマスまたは代謝に関わらず、所望される治療ウィンドウ内の薬物濃度を達成し、そして維持するための、非常に正確かつ自己適応性の方法を可能にすることは、いくつかの治療化合物を用い、特に、負の副作用が非常に不寛容になる場合に対する有効な薬物のレベルがいくらかを定義する、より狭い治療ウィンドウを用いることが所望され得る。TFTIの設計および製造において、TFTIを含む多くの伝導性トレースは、多くの機能を提供するために使用され得る。例えば、熱サイクリングを誘導するために抵抗孔形成要素に対する電流の短いパルスを送達するために使用されるトレースはまた、マイクロポアが形成された後、実施されるイオン浸透療法またはエレクトロポレーシ

20

30

40

50

ョンプロセスのための電極として働き得る。

【0056】

本発明は、マイクロポレーションデバイスに関し、このデバイスは、少なくとも1つのリザーバーおよび組織インターフェースを備え、この組織インターフェースは、少なくとも1つのマイクロポレーターおよび基材を備え、ここで、このマイクロポレーターは、基材上または基材内に位置される。1つの実施形態において、基材は、網目材料、フィルム、支持層およびシートからなる群から選択される。網目材料は、導電性線維および非導電性線維を含む。別の実施形態において、基材は、貫通孔を備える。

【0057】

マイクロポレーターは、生物学的膜に対する直接接触を介して熱エネルギーを導電的に送達し得、マイクロポアを形成するのに十分深い膜のいくらかの部分の剥離を引き起こすプローブ要素、電気機械アクチュエーター、微小ランセット、微小針または乱切刀のレイ、音波エネルギー剥離器、レーザー剥離システムおよび高圧流体ジェット穿刺器からなる群から選択され得；そしてプローブ要素は、生物学的膜を剥離し得る電氣的に加熱される抵抗要素、必要に応じて加熱される局所色素吸着体層および必要に応じて加熱される局所色素層からなる群から選択され得る。

10

【0058】

本発明のマイクロポレーションデバイスのいくつかの実施形態において、プローブ要素は、前もって形成されたワイヤ導電体、沈積された電導性材料、機械化された電導性材料、レーザーカッター導電性材料、吸着性ホイル、電気めっきされた材料、スクリーンプリントされた材料およびエッチングされた導電性材料からなる群から選択され得る。いくつかの実施形態において、プローブ要素が、破壊され、その一方で、生物学的膜を剥離する。

20

【0059】

本発明の実施形態において、少なくとも1つのマイクロポレーターは、複数のマイクロポレーターを備える。マイクロポレーションデバイスの別の実施形態において、複数のマイクロポレーターは、プローブ要素である。

【0060】

本発明のマイクロポレーションデバイスは、プローブ要素を活性化するために使用される電気回路を単離するためのダイオードを備え得る。マイクロポレーションデバイスは、2つ以上のプローブ要素を備え得、これらのプローブ要素は、並列回路配置または直列回路配置あるいはこれらの組み合わせで連結される。

30

【0061】

マイクロポレーションデバイスは、マイクロポレーターの近くに材料を備え、ここで、この材料は、発熱反応または吸熱反応を生じ得る。マイクロポレーションデバイスは、マイクロアクチュエーターを備え得る。マイクロアクチュエーターは、静電マイクロアクチュエーター、熱バイモルマイクロアクチュエーター、ピエゾ電気マイクロアクチュエーター、電磁マイクロアクチュエーター、磁気抵抗マイクロアクチュエーターおよび形状記憶合金マイクロアクチュエーターからなる群から選択され得る。

【0062】

マイクロポレーションデバイスは、電気回路および電源を備え得る。プローブ要素は、導電性ワイヤを備え得、基材は、非導電性構造を備え得る。導電性ワイヤは、非導電性構造中に組み立てられ得る。

40

【0063】

マイクロポレーションデバイスは、貫通孔にプラグ材料を備え得る。プラグ材料は、揮発性材料を備え得る。マイクロポレーションデバイスの1つの実施形態において、基材は、細工を施され得る。マイクロポレーションデバイスは、生物学的膜を横切る流体の膜貫通輸送または経皮輸送を増強するための増強材料を含み得る。

【0064】

マイクロポレーションデバイスは、複数のチャンバーを備え得る。この複数のチャンバ

50

ーは、種々の基材を備え得る。少なくとも1つの複数のチャンバーは、マイクロポレーションデバイスの一回の使用の後、配置され得る。複数のチャンバーは、少なくとも第1のチャンバーおよび第2のチャンバーを備え得、この第1のチャンバーは、第1の基材を備え、この第2のチャンバーは、第2の基材を備える。第1の基材および第2の基材は、第1の生体活性因子および第2の生体活性因子であり得る。第1の基材は、薬学的活性因子の乾燥処方物であり得、第2の基材は、薬学的に受容可能な液体処方物またはゲル処方物中に、これらの乾燥処方物を再構成するための希釈剤であり得る。

【0065】

マイクロポレーションデバイスは、第1のチャンバーにおいて物質の経皮送達を可能にし得るか、または第2のチャンバーに経皮的に分析物を回収することを可能にし得る。マイクロポレーションデバイスは、第1のチャンバーにおいて物質の同時経皮送達を可能にし得、そして第2のチャンバーに経皮的に分析物を回収することを可能にし得る。物質は、インスリンであり得、分析物は、グルコースであり得る。物質は、生体活性ペプチドまたはタンパク質、治療薬、ワクチン、疼痛薬、透過増強剤およびpH安定剤からなる群から選択され得る。異なる物質は、調節された量でマイクロポレーションデバイスによって送達され得る。少なくとも1つの種々の物質は、生物学的膜に受動的に拡散し得る。これらの物質は、同じであっても異なってもよく、同時にか、連続的にか、あるいはこれらの任意の組み合わせで送達され得る。種々の物質は、マイクロポレーションデバイスによって、生物学的膜の近くの位置の生物に送達され得、その結果、種々の物質は、一旦、これらが生物の組織マトリクス内にあると、合わされ得、そして混合し得る。

10

20

【0066】

マイクロポレーションデバイスは、分析物を検出または定量するためのアナライザーを備え得る。マイクロポレーションデバイスは、アナライザーによって検出された分析物の定量的量に基づいて、物質の送達を制御するための制御モジュールを備え得る。

【0067】

マイクロポレーションデバイスは、第1のチャンバーと第2のチャンバーとの間に配置される分割器または弁を備え得、これは、分割器が除去され得るまで、または弁が開放されるまで、第1の物質と第2の物質との混合を防止する。分割器は、膜であり得る。第1の物質は、薬学的活性因子であり得、第2の物質は、薬学的に受容可能なキャリアであり得る。

30

【0068】

マイクロポレーションデバイスは、流れ増大マイクロポレーションデバイスを備え得、ここで、流れ増大マイクロポレーションデバイスは、生物学的膜への物質の流量を増大する。流れ増大マイクロポレーションデバイスは、イオン浸透療法、エレクトロポレーション、ソノフォレシス、電気浸透法、および加圧からなる群から選択される技術によって、生物学的膜への流量を増大する。

【0069】

マイクロポレーションデバイスは、使い捨ての要素であり得るか、またはマイクロポレーションデバイスは、単回使用のためであり得、使用の後、マイクロポレーションデバイスは、捨てられ得る。使い捨て成分は、生物学的膜から回収された生物学的流体と反応する試薬で処理され、シグナルまたは生物学的流体中の分析物の量に予測的に関連し得る特性の測定可能な変化を生じ得る。使い捨て要素は、界面活性剤、親水性化合物または疎水性化合物の1つまたはこれらの任意の組み合わせで処理され得る。使い捨て成分は、抗菌生物剤化合物または抗凝固剤化合物あるいはプロテアーゼインヒビター化合物で処理され得る。使い捨て要素は、熱刺激、化学刺激または電気刺激によって放出され得る材料を含む刺激応答性ゲル部分を含み得る。使い捨て要素は、加熱される場合、化合物を放出する材料を含み得る。

40

【0070】

マイクロポレーションデバイスは、基材上または基材内に位置するミキサーを備え得、ミキサーは、生物学的膜への物質の経皮送達の前に、物質を混合し得る。マイクロポレー

50

ションデバイスは、閉鎖ループ送達およびモニタリングシステムを備え得、ここで、閉鎖ループ送達およびモニタリングシステムは、動物の特性の価値に基づいて生物学的膜を通る物質の経皮送達を調節し得る

本発明の別の実施形態は、マイクロポレーションデバイスを製造する方法であり、この方法は、基材を得る工程およびこの基材上に導電性ネットワークを形成する工程を包含し、ここで、この導電性ネットワークは、マイクロポレーターへの電氣的連結を提供する。この方法は、導電性ネットワーク上に吸着層を結合する工程を包含し得る。この方法は、貫通孔上に非導電性プラグを形成する工程を包含し得る。本方法は、リザーバーに導電性ネットワークを結合する工程を包含し得る。

【0071】

別の実施形態は、生物学的膜に開口部を形成するための方法であり、この方法は、生物学的膜のごく近傍にマイクロポレーションデバイスを配置する工程およびマイクロポレーションデバイスを生物学的膜に少なくとも1つの開口部を形成するようにトリガーする工程を包含し、このマイクロポレーションデバイスは、少なくとも1つのリザーバーおよび組織界面を備え、この組織界面は、少なくとも1つのマイクロポレーターおよび基材を備え、ここで、このマイクロポレーターは、基材上または基材内に配置される。トリガー工程は、熱を生物学的膜に移し得る。この開口部は、1~1,000ミクロンの直径を有し得る。開口部（すなわち、人工孔）は、局所的加熱、機械的穿刺、超音波エネルギー、圧力式穿刺、およびエレクトロポレーションからなる群から選択される方法によって形成され得る。この方法は、以下のいずれか1つ以上の工程を包含し得る：(a)開口部に増強剤を適用する工程；(b)この開口部に浸透剤を適用する工程；(c)この開口部から流体を回収する工程；(d)この流体中の分析物をモニタリングする工程；(e)この生物学的膜に物質を送達する工程；(f)物質を混合し、その後、この生物学的膜に物質を送達する工程；および(g)この生物学的膜に物質を送達し、この生物学的膜から流体を回収する工程。

【0072】

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

【0073】

本発明の別の目的は、フラックス増大デバイスであって、このデバイスは、セルキャビティーを規定する外側壁；ならびに内側キャビティーおよび出口を備える、リザーバーを備え、ここで、このリザーバーは、このセルキャビティー内に移動可能に収容される。このリ

10

20

30

40

50

ザーバーは、しなやかな膜で、外側壁に移動可能に連結され得る。フラックス増大デバイスは、マイクロポレーターを備え得る。そのマイクロポレーションデバイスまたはフラックス増大デバイスは、閉ループ送達およびモニタリングシステムを備え得、ここで、この閉ループ送達およびモニタリングシステムは、生物学的膜を通じての物質の経皮送達および該生物学的膜を通じての検体の経皮的回収をし得る。フラックス増大デバイスは、閉ループ送達およびモニタリングシステムを備え得、ここで、この閉ループ送達およびモニタリングシステムは、動物の特性の値に基づいて生物学的膜を通じての物質の経皮送達を調整し得る。

【0074】

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

10

【0075】

抵抗要素は、ほぼあらゆる形状を採り得るが、代表的には、高いアスペクト比の、直状の円柱またはバーであり、それぞれ1ミクロン~150ミクロンの範囲の直径または正方形断面、および100ミクロン~3000ミクロンの長さを有する。電流パルスが各要素に印加される場合に、このパルス化要素は、制御可能に迅速に、特定の高温(120~3000より高温の範囲(上限は、実際に、抵抗要素を構成する材料の融点により設定され、大部分のタンゲステン合金については、これは、3000を超える))となり得、このときに、この熱エネルギーが、接触している組織に送達されて、この組織の熱的ポレーションを実施し得る。

20

【0076】

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

30

$$P = \text{ワット} \times \text{秒}$$

$P = I^2 R / 1000 = (40 \times 40) \times (0.1) \times (0.001)$ 、すなわち1つのポレーション要素あたり $P = 160$ ミリワット。

【0077】

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

40

$P = I^2 (0.05) (0.001) = 50$ マイクロワット(1つのポレーション要素あたり)。

【0078】

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

50

【0079】

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

【0080】

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

10

【0081】

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

20

【0082】

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

【0083】

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

30

【0084】

図3の作動されるマイクロポレーターは、直状のタングステンワイヤ要素である。図3は、この直状のタングステンワイヤ要素が、加熱パルスの中に、このワイヤの熱膨張係数の結果として、このワイヤが代表的な熱的ポレーションサイクルの温度の劇的な変化を起こすにつれて、位置(7)から位置(8)へと、長さの有意な増加を起こすことを示す。このワイヤ要素のアノード側(4)およびカソード側(5)は、不動であり、そしてこのワイヤは、その熱的に誘導される長さの増加に適合するために、その要素の元々の中心線から離れて外向きに屈曲することによって、加熱パルスに反応する。このワイヤの動きの方向は、加熱されていない位置にある場合に、ポレーション要素の小さな初期屈曲を形成することによって、基材(6)から離れて方向付けられるように、設計され得る。作動されるTFTEデバイスのこの実施形態において、マイクロポアは、生物学的膜とポレーション要素との間で最初に密接に接触する必要なく、作製され得る。すなわち、ポレーション要素が加熱され、そして引き続いて、生物学的組織表面の方へと移動するよう作動される場合に、ポレーション要素と生物学的表面との間の必要な接触が、システムの形状およ

40

50

び作動の移動の量を、必要とされる物理的接触を保証するように設計することによって、確実にされ得る。ワイヤ要素の長さ、初期屈曲およびワイヤの温度の選択を使用して、生物学的膜において得られるポアの深さを同様に制御し得る。また、作動応答が温度に関連すると知ることによって、そしてまた抵抗性ポレーション要素のインピーダンスの変化が温度に関連すると知ることによって、ポレーション要素の温度と、得られる作動の量の両方を、動力学的にモニタリングし得る。同様に、一旦、標的生物学的膜との接触が確立されると、ポレーション要素に送達されたエネルギーの量と熱の変化との間の関係に、検出可能なシフトが生じ、なお別のレベルの動力学的に測定可能なパラメータをポレーションプロセスに追加し、これを使用して、各ポレーション要素における制御可能に反復可能なポアの形成を確実にすることを、補助し得る。これらの測定可能なパラメータを制御装置へのフィードバック入力として使用することによって、電流源、製造プロセスの許容範囲により生じ得る個々のポレーション要素のバリエーションもまた適合され得、より緩い許容範囲を受容し得ることによって、TFTIの製造プロセスにおけるさらなる費用削減を可能にする。

10

20

30

40

50

【0085】

本発明の作動されるマイクロポレーターの別の実施形態を、図4に示す。ここで、作動される要素は、タングステンまたは銅のような要素材料の薄いシート(9)から形成される。要素材料のいくらかは、レーザー微細機械加工のようなプロセスを使用して除去されて、図4に示す抵抗要素を生成する。このレーザー微細機械加工プロセスの間に、各ポレーション要素が形成されるにつれて、これらの要素のインピーダンスを動力学的にモニタリングすることが、可能である。この種の動力学的にモニタリングされる作製プロセスを使用することにより、ポレーション要素の並列または直列のアレイが形成され得、ここで、送達される電流パルスが、平衡した均一な様式で各個々の要素に分布することを、確実にし得る。この抵抗要素の形状は、加熱の間にシート材料の平面に対して垂直な方向の移動を生じるように、選択された。この構造の湾曲した部分(10)の物理的膨張は、この要素の先端部(11)を強制的に、シート材料の平面から離して持ち上げる。要素全体が高温に達するので、先端部(11)は、生物学的膜に押し込まれるにつれて、組織を切除する。得られるポアの深さは、この場合には、湾曲した部分(10)の円弧長さ、先端部領域(11)の長さ、および要素の温度により、制御される。

【0086】

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

【0087】

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

【0088】

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

【0089】

本発明の目的の好ましい実施形態は、動物の組織膜にマイクロポアを形成するための経皮薬物送達デバイスである。この経皮送達デバイスは、基材および少なくとも1つのポレーター（上記基材上または基材内に位置する）を備える組織インターフェイス層、少なくとも1つの、上記組織インターフェイス層に連絡しているリザーバー、および上記ポレーターによるマイクロポア形成を制御するためのコントローラーを備える。このポレーターは、耐熱性要素から構成され、この耐熱性要素は、加熱した場合に変形し、それによって耐熱性要素を上記組織膜に接触させ、組織膜を切除することによってマイクロポアを形成する。浸透体または検体は、リザーバーに貯蔵される。この基材は、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択される。好ましい実施形態において、コントローラーは、この耐熱性要素を変形することによってポアを形成するためのポレーターに刺激を与える。さらに、このポレーターは、ワイヤ導体、機械伝導性材料、レーザー切断伝導性材料、接着性のホイル、電気めっき材料、形状記憶合金材料およびエッチング伝導性材料からなる群より選択される。このデバイスはさらに、組織膜にデバイスを結合されるための接着層を備え得る。

10

20

30

40

50

【0090】

本発明の目的はまた、このような経皮薬物送達デバイスを用いる方法に関する。特に、本発明の目的は、動物の組織膜に、少なくとも1つのマイクロポアを形成する方法を企図する。この方法は、以下の工程を包含する：a) ポレーションデバイスを提供する工程；b) 組織膜と上記ポレーションデバイスとを接触させる工程；c) 少なくとも1つのポレーターにコントローラーによって刺激を提供し、それによって前記少なくとも1つのポレーターを加熱し、そしてそのポレーターの長さを伸ばして変形させ、少なくとも1つのポレーターが組織膜に接触するようにする、工程；d) 少なくとも1つのマイクロポアを形成する工程；ならびにe) ポレーターを冷却し、それによってこのポレーター長さを短くして元の形状に戻し、このポレーターがもはや組織膜に接触しないようにする、工程。このポレーションデバイスは、組織インターフェイス層、組織インターフェイス層に連絡した少なくとも1つのリザーバー；および上記少なくとも1つのポレーターによる、上記マイクロポアの形成を制御するためのコントローラーを備える。組織インターフェイス層は、基材および少なくとも1つのポレーターを備える。このポレーターは、上記基材上または基材内に配置され、これは、加熱された場合に変形する耐熱性要素から構成される。基材は、織布材料、フィルム、支持層およびシートからなる群より選択され得る。このポレーターは、ワイヤ導体、機械伝導性材料、レーザー切断伝導性材料、接着性のホイル、電気めっきされた材料、形状記憶合金材料およびエッチング伝導性材料からなる群より選択され得る。この方法はまた、リザーバーに貯蔵された透過性組成物をマイクロポアに塗布する工程、またはこのマイクロポアによって検体を抽出する工程およびリザーバー内に検体を貯蔵する工程を包含し得る。

【0091】

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

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

10

【0092】

本発明の目的の1実施形態は、動物の組織膜にマイクロポアを形成するための経皮薬物送達デバイスに関する。このデバイスは、組織インターフェイス、この組織インターフェイス層と連絡した少なくとも1つのリザーバー、およびポレーターによるマイクロポアの形成を制御するためのコントローラーを備える。この組織インターフェイス層はさらに、基材および少なくとも1つのポレーターを備え、ここで、上記ポレーターは、この基材上または基材内に配置され、そして上記ポレーターは、このポレーターが上記マイクロポアを形成する際に破壊される材料から構成される。透過体または検体は、リザーバーに貯蔵され得る。好ましい実施形態において、コントローラーは、上記ポレーターに刺激を与え、そしてこの刺激は、上記ポレーターによるポアの形成を開始させ、次いでこのマイクロポアの形成後にこのポレーターを破壊する。これらの刺激は、熱パルスまたは電気的パルスであり得る。

20

【0093】

本発明の目的のさらなる実施形態は、動物の組織膜に少なくとも1つのマイクロポアを形成する方法に関する。この方法は、以下の工程を包含する：a)ポレーションデバイスを提供する工程；b)組織膜と上記ポレーションデバイスとを接触させる工程；c)上記ポレーションデバイス内の上記ポレーターに、コントローラーによって熱パルスまたは電気的パルスを提供し、それによって組織膜に上記マイクロポアを形成する工程；ならびにd)上記ポレーターを破壊するのに十分な期間にわたって、熱パルスまたは電気的パルスを維持することによって、上記1つのマイクロポアを形成した後に上記ポレーターを破壊する工程。このポレーションデバイスは、組織インターフェイス層を備え、この組織インターフェイス層は、この組織インターフェイス層と連絡した少なくとも1つのリザーバー；および上記ポレーターによるマイクロポアの形成を制御するためのコントローラーを備える。上記組織インターフェイス層はさらに、基材および少なくとも1つのポレーターを備え、ここで、上記ポレーターは、この基材上または基材内に配置され、そしてこのポレーターは、上記マイクロポアの形成の際に破壊される材料から構成される。

30

40

【0094】

本デバイスおよび方法の別の好ましい実施形態において、この基材は、ポレーターの作動に起因して上昇した熱に暴露される場合、熱による凝縮を起こす材料から構成され、それによってこの熱による凝縮は、この基材に裂け目を生じさせ、そしてこのポレーターを破壊する。適切な加熱により凝縮する材料は、先に記載した。さらに、この基材は、割れ目を備えて形成され、この割れ目は、裂け目を形成し得る。

【0095】

本発明のTFTIデバイスはまた、ある種の物質を、ポレーション要素またはその近く

50

に追加することによって、増強され得る。このアプローチはまた、先に記載したような、可溶性の要素を用いる、特定の用途を有する。これらの物質の目的は、ポアの部位において、ポレーションプロセスの間に化学反応を生じさせることである。

【0096】

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

10

【0097】

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

【0098】

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

20

【実施例】

【0099】

(実施例1：織布材料のTFTEIデバイス)

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

30

【0100】

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

40

【0101】

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

【0102】

50

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

10

【0103】

織布TFTEデバイスのさらなる利点は、導体スレッドカウントの適切な選択が、TFTEの両側上に抵抗体を生じることである。これは、マイクロポアを作製すると同時に薬物リザーバーを裂くかまたは開口する、TFTEの任意の用途を生じる。導電性ネットワークで被膜された織物の部位は、次いで、薬物リザーバーからTFTEを通してマイクロポア内へ、送達可能な物質を通過させ得る。

【0104】

導電性ネットワークの織布織物への適用が一旦完了すると、TFTEのさらなる統合が起こり得、この統合は、薬物リザーバーへの結合、またはTFTEとポレーションされるべき生物学的膜との間の接触を保持するための接着層の付加を含み得る。この設計もまた、他の機能特徴(イオン泳動電極、フラックスエンハンサー放出要素、緩衝液放出要素、分析物アッセイ電極を含む)の統合を招く。分析物アッセイ過程もまた、選択された分析物濃度に応答した比色分析的な変化を探ることにより、任意の手段を介して達成され得る。

20

【0105】

本発明の主題は、動物の組織膜においてマイクロポアを形成するための、経皮薬物送達デバイスに関する。この経皮薬物送達デバイスは、組織インターフェース層(tissue-interface layer)を含む。この組織インターフェース層は、織布織物を含む基材をさらに含み、この織布織物は、上記で議論されたように、構造繊維と導電性繊維とを一緒に織り合わせて含む。この組織インターフェース層はまた、少なくとも1つのポレーターを含み、ここで、このポレーターは、基材の上と内部に位置し、熱抵抗性要素として作用する導電性繊維によって、形成される。この経皮薬物送達デバイスはまた、少なくとも1つのリザーバー(組織インターフェース層と、ポレーターによるマイクロポアの形成をコントロールするためのコントローラーとに連絡する)を含む。本実施形態の経皮薬物送達デバイスはまた、導電性トレースによって並列または直列に接続された導電性繊維も有し得、それによって導電性ネットワークを形成する。この導電性トレースは、箔、インク、樹脂、電気メッキ産物およびこれらの混合物からなる群から選択される。

30

【0106】

本発明の主題はまた、上記で示した詳細に従った、経皮薬物送達デバイスの製造方法にも関する。本方法は、以下の工程を包含する：導電性繊維を非導電性繊維の織物に織り込み、導電性織物を形成する工程：導電性トレースを、導電性織物の一端に適用し、導電性ネットワークを形成する工程：および導電性ネットワークを導電性ネットワークへの電気の適用をコントロールするコントローラーと連結する工程。

40

【0107】

別の実施形態において、本発明の主題は、動物の組織膜において少なくとも1つのマイクロポアを形成する方法を、含む。本方法は、以下の工程を包含する：穿孔デバイスを提供する工程、穿孔デバイスを組織膜と接触させる工程および穿孔デバイスを作動させ、組織膜においてマイクロポアを形成する工程。穿孔デバイスは、組織インターフェース層、この組織インターフェース層と連絡する少なくとも1つのリザーバーおよび上記少なくと

50

も1つのポレーターによる上記マイクロポアの形成をコントロールするためのコントローラー。この組織インターフェース層は、織布織物を含む基材をさらに含み、上記織布織物は、構造繊維および導電性繊維を共に織り合わせて含み、そして少なくとも1つのポレーターは、この基材上または基材内に位置する。このポレーターは、熱抵抗性要素として作用する導電性繊維によって、形成される。

【0108】

(実施例2：ワイヤーオーバーレイTFTEIデバイス)

このTFTEI設計は、独自のスクリーン印刷過程を利用する。この過程は、基材上にワイヤーをオーバーレイし、次いで導電性トレースをワイヤーに被せて印刷して、導電性ネットワークとの電氣的連絡と、ワイヤーの基材への結合の両方を形成する工程を包含する。この実施例の設計はまた、SMAワイヤーを抵抗性要素材料として使用し、ポレーション要素の最適化された作動を生み出す。このポレーション要素は、穿孔過程の間にその形態を変化させ、そして穿孔部位の上で直接的に薬物リザーバーを破るように設計される。

10

【0109】

図7で示すように、複数の長さのSMAワイヤー(15)(ニチノールなど)を、最終的なアレイにおいて所望の要素密度によって与えられる間隔で、フレーム(16)内にマウントする。SMAワイヤーの長さの間隔は、1.00mmを用いる。このフレームおよびマウントされたワイヤーを、次いで、薄膜基材(17)の上に置き、そして標準的スクリーン印刷技術を使用して、基材とSMAワイヤーとの組み合わせの上に導電性インク(18)を乗せ、電氣的ネットワークを作り出す。この適用のために選んだSMA材料は、ニチノールのような高融点を有するべきである。この基材材料は、非導電性であり、かつ、ポリエステルのような低融点を有しなければならない。よい候補導電性インクは、高導電性を有し、かつ、完全に硬化させた後は、銀/ポリマー導電性インクのような可撓性を有するべきである。

20

【0110】

製造過程の次の工程は、アレイを、それぞれのポレーション要素の位置でエンボス加工することである。図8aは、スクリーン印刷過程後でエンボス加工を行う前の、1つのポレーション要素の拡大側面図を示す。誘電層または接着層(19)は、導電性インクネットワークが、皮膚または他の生体膜と接触することを防ぐ。

【0111】

図8bは、エンボス加工された後の要素を示す。エンボス加工過程は、SMA材料が結晶構造中でアニールしたり変化を受けたりすることを引き起こさないことが、重要である。図8cに示すように、導電性ネットワークにより抵抗的に熱した場合、SMA材料がその原形(直線状)に戻ることを許容する。要素を熱すると、まず、要素は、皮膚の表面に密接な接触しているため、皮膚に穿孔を作製する。要素のさらに加熱するにつれ、SMA材料はその原形に戻り始め、そして新規に作製した穿孔からの撤退が生じる。一方、支持基材のエンボス化形状(20)の形成および開口を、同時に引き起こす。次いで、上述のように、基材の対向する側のリザーバーと微穿孔との経路を開き得る。TFTEIデバイスのいくつかの実施形態は、放電機械加工(EDM)、スパッタリング、スクリーン印刷、電気メッキおよび化学的蒸気堆積(CVD)(可撓性回路および電気産業で一般的である)によって堆積される抵抗性要素である。以下の章は、任意の上記の過程を使用して製造し得る、TFTEIデバイスを説明する。

30

40

【0112】

(実施例3：スパッター堆積TFTEIデバイス)

製造に含まれる第1工程は、スパッタリングによりタンタルなどの材料を堆積し、抵抗性要素および導電性ネットワークを、50 μ mポリアミドのような適切な基材上に形成することである。図9は、ポリアミド基材(22)上に堆積した、タンタルトレース(21)のパターンを示す。図示の目的のために並列の電気配置を用いるが、それぞれのポレーション要素に対し、単独で、または並列回路、直列回路、あるいは並列回路および直接回路の組み合わせでアドレスするように、導電性ネットワークを設計し得る。

50

【0113】

導電性ネットワークおよび抵抗性要素に用いた材料の特性に依存して、抵抗性要素それ自体を除くパターン上のあらゆるところに、追加の材料を堆積することが、所望され得る。追加の材料は、導電性材料と適合性の任意の他の型であり得、そして導電性ネットワークの抵抗を低減し、従って抵抗性要素のアレイを操作するために必要な電力全体を減少し、そしてアブレーション温度閾値への循環を受けるTFTIの部位を空間感覚 (spatial sense) においてより正確に限局する目的に、役立ち得る。図10は、製造プロセスの別々の時点での1つの抵抗性要素(23)の拡大側面図を、隣接する導電性ネットワーク連結(24)と共に示す。図10aは、最初の堆積および必要であれば追加の層を導電性ネットワーク(25)に被せた後の要素を示す。

10

【0114】

製造過程の次の工程は、図10bで示すように、抵抗性要素を覆うことなく、接着層(26)を、導電性ネットワークに被せて、配置するか、スクリーン加工 (screening) するか、または結合する工程である。接着層の目的は、皮膚などの生体膜をTFTIに結合して、抵抗性要素との密接な接触を確実にすることである。TFTIの製造の最終工程は、図10cで示すように、抵抗性要素の部位を、必要があればエンボス加工する工程である。エンボス加工の目的は、抵抗性要素を、TFTIの接着側(生体膜接触側)の近く、またはこれより突き出さえるように移動すること、そして抵抗性要素とマイクロレーションされるべき生物学的膜との間の密接な接触を確実にすることである。エンボス加工過程はまた、抵抗性要素の部位において、基材材料を薄くするためにも役立つ。これは、抵抗性要素が穿孔の間に基材材料を破るのを助け得、従って、薬物送達適用のために、物質が穿孔部位に導入される機構を提供する。任意のTFTI設計についてのエンボス加工の別の可能な利点は、抵抗性要素材料が、歪み硬化を受け、このようにして、要素の電気的および機械的特性を変える方法を提供する。特性の変更すること (tailoring) におけるさらなる可撓性は、エンボス化過程の間に材料の温度を変化させることにより、達成される。

20

【0115】

穿孔を作動する目的のために、多くの堆積技術が複雑な抵抗性要素ジオメトリの製造を招くこともまた、留意すべきである。一般に電気部品の大量生産において使用されるいくつかの技術は、 $0.5\ \mu\text{m}$ 以下の大きさの特性を有する構造を堆積し得る。

30

【0116】

TFTIデバイスのいくつかの実施形態は、材料の層またはシートからレーザーマイクロマシニング (laser micromachining) および実験的MEMSデバイスならびに電気産業に共通のフォトリソグラフィ技術の範囲のような過程によりエッチングするかまたは機械処理した抵抗性要素を、含む。以下の章は、マイクロマシニング過程を使用して製造したTFTIデバイスを、説明する。

【0117】

(実施例4：マイクロマシーン加工TFTIデバイス)

図11は、製造過程の別々の時点での、1つの抵抗性要素の拡大側面図を示す。製造過程の第一工程は、タングステンの $30\ \mu\text{m}$ シートのような抵抗性要素物質(27)の薄いフィルムを、銅(28)の $50\ \mu\text{m}$ シートのような支持層または抵抗性テ일러リング層に、堆積することである。図11aに示すように、これらの層を、次いで、レーザーを使用し、タングステン側からマイクロマシーン加工する。レーザー強度、繰り返し率、および切断速度を調節することにより、抵抗性要素(29)および導電性ネットワーク(30)は、支持層または抵抗性テ일러リング層を切り落とすことなく生成される。また、このレーザーマイクロマシニング加工の間、このレーザーエネルギーは、タングステンポレーション要素と抵抗性テ일러リング層との間の電気的結合を効率的に形成するために、使用し得る。

40

【0118】

図11bで示す次の工程は、図11aにおける構造のタングステン側をポリエステル

50

ような非導電層(31)と結合させることである。この堆積した構造を、次いで、銅側(28)からレーザーマイクロマシン加工する。この時点で、構造支持体として、銅はもはや必要ではない。この過程の結果として、銅材料を、導電性ネットワークのみに残し、抵抗性要素上を含む他の位置から除去する。非導電層(31)の切断を避けるため、レーザーパラメータの設定には注意が要る。この過程の次の工程は、接着層(32)を導電ネットワークに被せて結合することにより、図11cで示す構造を生じることである。製造過程の最終工程は、非導電層を図11dで示す抵抗性要素の位置でエンボス加工することである。

【0119】

(実施例5：単純スクリーン加工TFTIデバイス)

以下の実施例は、スクリーン印刷をほとんど全体に使用して、TFTIデバイスを形成する。20 μ mの厚みのポリカーボネートシート(33)を得、そして図12で示すように、約10~20 μ mの直径の穿孔(34)を、シートに作製する。穿孔(34)は、レーザー処理、機械的穴あけまたはシートを穿孔するための他の方法によって、作製され得る。穿孔は、1 μ m~数mmの範囲の、任意の形状であり得る。穿孔を、緊密な群で産生し、多数の緊密な群がより大きなアレイを形成する。次の工程は、図13で示すように、ポリカーボネートシート上に要素なしで、導電性ネットワーク(35)をスクリーン印刷する工程である。導電性ネットワークは、硬化処理した場合に可撓性になるキャリア中の銀導電性インクを使用し、硬化させることにより、形成され得る。次に、ワックスのような低融点非導電性プラグ材料(36)を、図14に示すように、穿孔に被せてスクリーニング加工し、これらを塞ぐ。次いで、追加の導電インク(37)をスクリーン加工し、図15で示すように、導電ネットワークの2つの側を繋ぐ材料の丈夫な架橋を、それぞれのワックスプラグを超えて形成する。これは、穿孔過程の間に熱せられる、抵抗性要素である。抵抗性ポレーション要素を形成するために使用された導電性インクは、導電性ネットワークを形成するために使用したインクと同じであり得るか、または、この設計の目的により適切にするため、別の材料(カーボン導電インクなど)から選択され得る。この設計は、最初にマイクロポアを作製し、次いでさらに、熱してプラグ材料を除去し(上述の融解過程または熱で切り裂くかまたは引き裂く過程による)、そしてマイクロポアとリザーバーとの間の経路を開口することにより、機能する。TFTI製造の最終工程は、図16に示すように、抵抗性要素それぞれとポレーションされるべき生物学的膜との間の密接な接触を確実にし、またデバイスの被験体への主な接着機構としても作用する、接着剤(38)をスクリーン加工する工程である。

【0120】

ここで議論した任意のTFTI設計は、抵抗性要素を個別にアドレス可能にするように、設計し得る。導電性ネットワークへのダイオードの付加は、個々のアレイ要素の流向性の隔離を許容する。この隔離は、2次元視覚的アレイにおいて個々のピクセルを如何にトグルし得るかと同様に、個々の要素が「ローコラム(row-column)」指向アプローチで活性化することにより、いくつかのスキームを支持する。それぞれのポレーション要素について別々のリザーバーを使用した、統合されたデバイス設計は、別々にアドレス可能なポレーション要素コントロールスキームからの利益を受け得る。このアプローチの別の利点は、TFTIを活性化するのに必要とされる、ピーク出力の全体的な減少である。穿孔を起こすために必要なピーク電流は、1つの要素が、一度に1つ活性化される場合より、小さい。また、ポレーション要素を含むそれぞれのセルを有することにより、そしてそれに伴うマイクロリザーバー(micro-reservoir)が本質的に別々の、独立したコントロールシステムである場合、一度にこれらのセルの特定の数だけを活性化するようにコントローラシステムをプログラムし得、薬物送達プロフィールにわたってより多くの調節を許容するか、またはセルが分析物のアッセイを行うために使用される場合、個々のアッセイが、時間内に選ばれた種々の時点で行われ得る。

【0121】

本発明のTFTI設計の特性は、大幅にスケールダウンする技術を許容する製造過程が

10

20

30

40

50

使用されることである。フォトリソグラフィのような技術は、高密度の非常に小さなポレーション要素を有するTFTE設計を産生し得る。ポレーション要素の大きさのスケールダウンは、強力である。穿孔のために必要とされるエネルギーの減少のような利点は、皮膚表面の治癒を改善し、そして患者の感覚を改善した。

【0122】

本発明のデバイスは、微小電気機械システム(MEMS)製造技術を使用して、製造され得る。微小製造技術は、コスト効率のよい大量生産に適切である。本発明のデバイスの他の実施形態において、TFTEデバイスに統合され、これと共に動く、微小機械(micro machine)が存在し得る。例えば、微小作動体(micro actuator)は、個々の穿孔微小注入器(micro injector)により、浸透剤を送達するために設計され得る。微小注入器は、抵抗性要素に対し統合的に作製され得、従って、微小注入器本体は、熱で組織を切除し、皮膚層内に伸張し、そして短い間隔の、顕微鏡レベルの高圧流体注入を送達する。

10

【0123】

TFTE設計に適用し得る微小システム技術の別の例は、刺青された部位の除去である。微小機械のレイは、皮膚の顕微鏡レベルのたるみを進行的に持ち上げ得、そして色素を有する組織を除去する。実際には、閉鎖性ループコントロールスキームは、統合された微小センサーが色素を有する組織の位置の場所を検出した場合、微小プロセッサが作用の最善の進路を決定するように使用され得る。

20

【0124】

同一のTFTEデバイスにおけるセンサーおよび作動体の使用は、非常に洗練された高性能の微小システムの創造を可能にする。1つのTFTEデバイスは、穿孔部位からの組織液の抽出および特定の分析物(グルコースなど)についてのアッセイ、および分析物測定の結果に基づく他の孔からの物質(インスリンなど)の送達を、構築し得る。

【0125】

(実施例6:統合された組織穿孔および薬物送達デバイス)

本発明の微小穿孔デバイスが、組織における小孔または穿孔あるいはマイクロポアの作製、マイクロポアを通る薬物または他の浸透剤の送達、マイクロポアからの生体流体の抽出、および抽出された生体流体または送達されるべき浸透剤における分析物のアッセイのための統合されたデバイスとして使用され得る。

30

【0126】

統合されたデバイスは、少なくとも1つの微小ポレーターおよび少なくとも1つのリザーバー、1つ以上の異なったリザーバー、電源、バッテリー、電子機器、ディスプレイ、ならびに箱体を含む、組織インターフェース層を備える多部品デバイス(multi-component device)である。図17は、本発明の、デバイスの外側体を形成する薄蓋(39)、駆動電子機器およびバッテリーを含むコントローラ基材(40)、送達のための浸透剤を含む室の上面および側面を形成する薄膜上板(41)およびリザーバー壁(42)を示す、一部品デバイスまたは多部品デバイスの実施形態を示す。最後に、TFTEデバイス(43)が、浸透剤室の底を形成する。この設計において、上板(41)、リザーバー壁(42)およびTFTEデバイス(43)は、互いに結合して送達のための浸透剤を収納する、本デバイスの使い捨て部分を形成する。使い捨て基材(41~43)およびコントローラ基材(40)は、薄蓋(39)の内部に、完全に適合するように設計されるTFTEが、本デバイスの下部表面に露出する。

40

【0127】

本デバイスの1実施形態は、1回きりの使い捨てユニットである。代替の実施形態は、使い捨て部分に統合された、構成部分のサブセットを有し、一方で、残りの構成部分は再利用可能である。本デバイスは、1つより多いバージョンで製造し得る。例えば、個人用バージョンまたは臨床用バージョン(僅かに違う様式だが、同様の機能を有する)。いくつかのバージョンは、より少ない構成部分および低減された機能を有し、効率的である。全てのバージョンは、別個であり、小さい(およそ0.5~10立方インチのオーダー)

50

。

【0128】

さらなる実施形態としては、動物組織の表面に穴を形成する、統合されたデバイスを含む。統合されたデバイスは、少なくとも1つのポレーターを作動させるために電源と連絡するコントローラ基材、組織との流体連絡する液体リザーバー；そして組織インターフェース層（この組織インターフェース層は、少なくとも1つのポレーターを含み、このポレーターは、組織と接触して穴を作製する）を含む。リザーバーおよび組織インターフェース層は、外部本体に取り外し可能に取り付けられ得る。なおさらなる実施形態において、この貯蔵パッチは、統合されたデバイスから別個であり、組織膜の穿孔される部位に適用され、次いでその穿孔が続く。

10

【0129】

別々の貯蔵パッチの場合、このパッチは、上層、中間層（膜に適用される、薬物または他の浸透組成物を含む少なくとも1つの穴を有する）、および下層（薬物が通って組織膜に適用される穴を含む）を、含み得る。この下層は、組織膜のマイクロポアされた部位への貯蔵パッチの接着のための、接着剤を含み得る。

【0130】

この組織インターフェース層は、以下のいくつかまたは全てを含む：組織の穿孔をもたらす要素、組織へのデバイスの接着のための接着剤、送達のための浸透剤を含むリザーバー、抽出された生体流体を保持するリザーバー、そして分析物のアッセイのための試薬。この組織インターフェース層はまた、液体浸透剤および集めた生体流体の動きをコントロールするための流量モディファイヤーとして作用する、親水表面処理および疎水表面処理も、含み得る。この組織インターフェース層はまた、敗血症を制御するための抗微生物剤、または浸透剤または抽出された生体流体の凝固を防ぐための抗凝固剤もしくは抗凝血剤を組み込み得る。この組織インターフェース層はまた、浸透増強剤またはpH安定化のための緩衝液で処理され得る。この組織インターフェース層は、刺激応答性ポリマーゲルセクションを含み得、このセクションは、有益な浸透剤で満たされ、熱刺激、化学的刺激または電氣的刺激により、この有益な浸透剤の放出の引き金を引き得る。この組織インターフェース層は、例えばポレーション要素や、組織インターフェース層上の他の同様の要素によって熱された場合、要求に応じて有益な浸透剤を放出し得る。組織インターフェース層は、組織内への音響性エネルギーの送達、または送達される浸透剤もしくは抽出された生体流体の送達のための圧電気要素を含み得る。この組織インターフェース層は、図18および図20において示されるように使い捨て部分になることを意図されるか、または図19において示されるように永久的に統合されたデバイスにマウントし得る。図18は、ポレーション要素44、要素45への導電性トレース、ポレーション要素44の下穴を有する接着層46および1つの浸透剤リザーバー47を示す、統合されたデバイスの1実施形態を示す。

20

30

【0131】

図19は、統合されたデバイスの1実施形態を示し、このデバイス全体は、使い捨てである。1回きりの使用を意図されるこの実施形態において、ポレーション要素、接着層および浸透剤リザーバー（全て48として表される）は、永久的にデバイス内に組み込まれる。この実施形態は、箱の上側表面上に、2つのコントロールボタン49を有する。1つのボタンを押すことが、穿孔プロセスおよび浸透剤の基礎送達を開始する。他のボタンを押すことは、さらなる前もって設定された量の浸透剤を送達する。

40

【0132】

図20は、再利用可能構成部分50および使い捨て構成部分51を有する、統合されたデバイスの1実施形態を示す。再利用可能構成部分50は、浸透剤リザーバー53および皮膚インターフェース部52を含む。バッテリーおよび回路は、再利用可能構成部分50に収められる。1回の使用後、使い捨て構成部分51は取り替えられ、それによって、浸透剤、ポレーション要素、および接着剤（全て皮膚インターフェース部52の部分である）を、置換する。

50

【0133】

ポレーション要素に加えて、他の導電性トレースまたはワイヤーは、組織インターフェース層に組み入れられ、電極のいくつかまたは全てとして、イオン流動で組織への浸透剤の送達を増強するエレクトロポレーションのためか、または1つ以上の分析物をモニターする目的の組織からの生体流体の抽出の拡大のために、作用する。これらの電極はまた、電気エネルギーの波動を組織内へ（電流経路内で選択された組織をエレクトロポレーションする目的で）送達し得る、電流経路の全てまたは一部分を提供するために使用され得る。これらの電極はまた、ポレーションが起きるインピーダンスの低下を通して感知するために使用される。電氣的に導電のポレーション要素それ自体は、イオン流動またはエレクトロポレーションあるいはインピーダンス感知のための電極の1つとして、使用され得る。

10

【0134】

この組織インターフェース層は、1つ以上のリザーバーを含む。多数のリザーバーの場合、これらのリザーバーは、異なった、そしておそらく共存不能な浸透剤を、別々に保つために使用され得る。リザーバーからの浸透剤の送達は、同時または連続であり得る。リザーバー壁は、代表的には下のリザーバー膜へ「穴をあけられ」、そして浸透剤の組織への送達を許容する。このリザーバーのポレーションは、組織をポレーションするために使用されるのと同じ型のポレーション要素によって達成される。このリザーバーを破裂する前には、このリザーバーは安定で、密閉され、そして浸透剤について無菌環境であり、一体型デバイスの使い捨て部分の全体が、効率的かつ経済的に、製造されおよび梱包され得る。リザーバーの破壊は、必要な場合、組織のポレーションの前、同時、もしくは後に起こり得る。さらに、特定のリザーバーからの組織への浸透剤のフラックス速度は、全ての他の因子（マイクロポア密度またはイオン流動電流）が同一である場合、そのリザーバーを生体膜に連結するマイクロ細孔の面積に比例する。あるリザーバーは、最初に空であるかまたは吸収剤を含み得、これによって抽出される生体流体の貯蔵場所として役立つ。生体流体中の分析物のアッセイのための試薬は、代表的には、抽出される生体流体貯蔵用リザーバーへの入り口に配置される。

20

【0135】

本デバイスをコントロールするための電子機器は、選考過程にを開始するために応答し、タイミングおよび送達される浸透剤の量を移動し、送達メカニズムの制限の実施、分析物アッセイおよび環境感知をデータ処理し、圧電気要素を制御し、そしてもしあればユーザーインターフェースを、制御する。

30

【0136】

環境感知としては、温度、湿度および圧力が挙げられ得る。これらの値、特に温度は、このデバイスによって実行するアッセイの結果に影響を及ぼし得る。エレクトロポレーションおよびイオン導入のための必要なバッテリー要件は、この組織が孔を開けられた場合に代表的に生じる抵抗の大きな急降下に起因して最小である。平坦なコイン電池のバッテリーは、十分に多様である。にもかかわらず、一体型デバイスの再利用可能な構成要素が頻繁に使用される臨床環境において、外部の電力源が使用され得る。いくつかの実施形態は、使用者に情報を提供することを必要とするか、またはこれによって助成される。これらの実施形態において、ディスプレイを、このケースの先端部に提供する。

40

【0137】

（実施例6A：受動的ワクチン送達デバイス）

デバイスの本実施形態を、臨床状況（患者が、何時間または何日にも渡ってマイクロ細孔を通じた拡散によりワクチンを送達する使い捨てのパッチを受ける）において使用する。この実施形態のための使い捨てのパッチは、簡潔で、小さくて、薄くて、そして安価である。この使い捨てのパッチは、その底に熱ポレーション要素および接着剤、ならびにその上部に電氣的な接触パッドを有する、薄いシールされたリザーバーからなる。この接触パッドは、熱ポレーション要素につながるトレースに取り付けられる。このリザーバーは、送達されるべきワクチンを含む。この使い捨てのパッチは、臨床状況において、このデバ

50

イスの再利用可能な構成要素へ挿入される。デバイス全体を、皮膚の表面に対して設置し、その結果、この接着剤が、使い捨てのパッチを皮膚の表面に固定する。熱ポレーション要素を起動し、皮膚の表面に孔を開け、そして同時にこのリザーバーの下部表面を破り、ワクチンが流れおちてミクロ細孔へ流れ込むことを可能にする。次いで、このデバイスの再利用可能な構成要素を使い捨て部分から取り外し、この使い捨て部分を皮膚表面に装着させたままにし、そして正確にミクロ細孔に印を残し、この使い捨て部分を取り外しそして廃棄するまでに、ワクチンを皮膚に受動的に拡散することを可能にする。ワクチン抗原を送達する本方法は、最良の抗体応答を誘導するように、抗原によって最適に標的化される自己免疫系の一部が、ランゲルハンス細胞または樹状細胞であるという特定の利点を有する。これらのランゲルハンス細胞または樹状細胞は、表皮（正確には、本送達の方法が、送達される浸透物を配置する組織）に存在する。

10

【0138】

（実施例6B：応需型鎮痛剤送達）

本実施形態のデバイスは、全体が使い捨てである。このデバイスは、ヒドロモルフォンまたは他の適切な鎮痛剤のためのリザーバー、熱ポレーション工程を支持するために必要な回路、ヒドロモルフォンのイオン導入での送達を支持するために必要な回路、このデバイスを皮膚表面に接着するための接着剤、熱ポレーション要素、送達を開始するためのボタンおよび抑えきれない痛みのために投薬するボタンを含む。このデバイスは、このデバイスが使用されている間皮膚と接触する少なくとも1つの対電極パッドを有する。このポレーション要素は、ポレーション工程後に送達電極として使用される。このデバイスを皮膚表面に配置し、その結果、接着剤がこのデバイスを皮膚表面に固定する。開始ボタンを押し、熱ポレーション要素が起動し、皮膚表面に孔を開けそして同時にリザーバーの下部表面を破り、ヒドロモルフォンが流れ落ちそして細孔へ流れ込むことを可能にする。基礎的な送達速度でのヒドロモルフォンのイオン導入送達を開始する。抑えきれない痛みのために、患者は、ヒドロモルフォンのバーストを送達するために一時的にイオン導入の電流を増加させる、デバイスの表面上にある他のボタンを押し。数時間または数日後、デバイス全体を取り外し、そして廃棄する。

20

【0139】

（実施例6C：複数のリザーバーの使用）

一体型のデバイスの本実施形態は、薬物用のリザーバー、NH₃のような毛細血管浸透性増強剤の別のリザーバー、およびpH中和化合物用の別のリザーバーを備える。このデバイスは、熱ポレーション要素、組織の熱ポレーションを支持するために必要な回路、リザーバー壁の熱ポレーションまたは吸断を支持するために必要な回路、浸透物のイオン導入送達を支持するために必要な回路、およびこのデバイスを皮膚表面に装着させるための接着剤を備える。このデバイスは、このデバイスが使用されている間、皮膚と接触する少なくとも1つの対電極パッドを有する。このポレーション要素は、ポレーション工程後に送達電極として使用される。このデバイスを、皮膚表面に配置し、その結果、接着剤が、このデバイスを皮膚表面に固定する。熱ポレーション要素が起動し、皮膚表面に孔を開けそして同時にNH₃を含むリザーバーの下部表面を破る。さらなるポレーション要素を、NH₃リザーバーを熱して、ガス状のNH₃および水を発生させるために使用する；しばらく待った後、薬物リザーバーを破断し、そして薬物を、イオン導入で送達する。イオン導入の電流は、組織のpHをゆっくりと変化させ、おそらくさらなるイオン導入送達を妨げ、かつ組織を刺激し、数分後pH中和リザーバーを破損し、かつ孔の境界面ゾーンを生理学的なpH7.2近くに戻すためにいくらかのpH中和剤を組織へ送達する。薬物およびpH中和剤の交互の送達は、所望の量の薬物を送達するために、必要に応じて継続される。

30

40

【0140】

（実施例7：圧力調整および流動増強剤）

本発明のマイクロポレーションデバイスを、圧力調整および流動増強剤と合わせて、一体型デバイスとして使用し得た。しかし、この圧力調整および流動増強剤は、独立デバイ

50

スとしてか、または任意の他のデバイス、好ましくは医療デバイスと合わせて使用され得る。

【0141】

本発明の圧力調整および流動増強剤は、膜中の1つ以上の細孔を通る膜貫通流動を増加させるために圧力調整を使用する。膜の基底にある組織マトリクスの強制圧縮、それに引き続く強制伸張を、外表面に接着したリザーバーの内部からの圧縮または吸引と共同作用的な形態で適用する。

【0142】

本発明の圧力調整およびフラックス増大デバイスの種々の実施形態を、流動増強を実行するために使用し得る。好ましくは、これらのデバイスは、少なくとも1つの流動増強セルを含み、そして特定の好ましい実施形態は、単一のアレイに結合された複数のセルを含む。複数のセルアレイにおいて、流動セルを、例えば、個々のアクチュエーターの同制御または複数のセルに作用するアクチュエーターの使用によって、同時に作用する（例えば、「平行」なセルの機能によって、複数のセルから浸透物を同時に送達する）ように配列し得る。このようはデバイスを、特に、多用量の浸透物が必要とされる場合に単一の浸透物を投与するか、または組み合わせた治療が望ましい場合に、異なる浸透物を投与するために使用し得る。あるいは、複数セルのデバイスを、種々のセルが非同期的に作用するか、または異なる機能を実行しさえするように配列し得る。例えば、複数セルのデバイスは、異なるスケジュールで投与される異なる薬物を有するセルを備え得るか、異なる機能を有するセルを備え得る（例えば、浸透物の送達のためのセルおよび組織マトリクスから流体をサンプリングするためのセルを備えるデバイス）。

【0143】

本発明のフラックス増大デバイスの単一セルの実施形態の構造を、図21中に示す。一般的に、単一の流動増強セルは、少なくとも一端が開放された空洞であるセル空洞(62)を規定する外壁または外部弁輪(61)を有する。この開放端は、デバイスの使用の間に細孔(73)を有する生物学的な膜(74)と接触する。この外壁は、代表的に、少なくとも1つの開放端を有する中空のシリンダーの形態であるが、多角形の切断面もまた企図する。この外壁は、実質的に垂直であり、そして空洞に端が結合する縁(63、「膜界面10縁」)を有する。内部空洞または中央部(65)を規定するリザーバー(64)を、この空洞内で移動可能に含む。浸透物の投与のために意図されるデバイスにおいて、このリザーバーは、浸透物(66)を含む。このリザーバーは排出口(67)を有し、この排出口は、この空洞の開放(膜界面)端方向に配向される。特定の実施形態において、しなやかな膜(68)は、空洞の膜界面端にて、リザーバーと外壁との間のギャップにまたがる。さらなるしなやかな膜(69)をも、リザーバー壁、外壁、およびこのしなやかな膜によって規定される圧力チャンバーを形成するために備え得る。生物学的な膜とのシールを促進するために、このしなやかな膜を、接着剤(70)でさらにコートし得る。他の実施形態において、この膜は、外壁のふちと接触し、そして排出口を有するリザーバーの端は、接着剤でコートされる。このリザーバーおよび外壁は、それぞれセル空洞内および内部空洞内の圧力が調製され得る、制御可能な圧力ポート(71、72)をさらに備え得る。細胞マトリクス(75)間の空隙中の細胞マトリクス(75)および生物学的流体(76)は、生物学的膜(74)の下部に存在する。

【0144】

本発明のフラックス増大デバイスを始動させる方法の原理を、類似性(皮膚組織が、その片側に結合した非孔性の可撓性の膜を有する孔性のスポンジによって置換される)によって説明し得た。この膜は、皮膚組織の境界層を示し、ヒト被験体におけるこの境界層は、角質層から構成される。小さな孔がこの膜中に形成され、次いで、液体リザーバーがこの上に配置される場合、確実に、この液体のいくらかは、スポンジの下に注入する。しかし、一旦スポンジが流体で十分に飽和状態(約90%の水分を含有するヒトの皮膚中の真皮に類似した状態)になった場合、この初期の流動は停止し、そして外部からスポンジへの任意のさらなる分子流動は、リザーバー中の流体とスポンジ中の流体との間での、選択

10

20

30

40

50

された化合物の濃度差異に起因する拡散のみによって駆動される。以前に記述したように動物（またはヒト）の皮膚の場合、スポンジは、開始する流体で十分に飽和され、細孔の作製および細孔上での流体リザーバーの配置は、その開口部を介した流動を、濃度勾配により駆動される受動拡散プロセスに起因する流動に限定する。

【0145】

本発明の1つの実施形態において、フラックス増大デバイスを、連続して図22中で示されるように操作する。図22aは、システム圧力調整サイクルの初期の「中立」ステージを示し、図22aは、フラックス増大デバイスの単一のセルを示し、このセルは、単一セルのフラックス増大デバイスまたは複数セルのフラックス増大デバイスであり得る。この単一セルを、接着剤によって生物学的膜の皮膚表面に接着させる。

10

【0146】

図22bは、圧力調整サイクルの軟白（blanching）ステージまたは第2ステージを示す。リザーバーにおける圧力が次第に増加する一方で、細孔周囲の生物学的膜の全領域は、中央部を押し下げるにより、下にある皮膚組織へ押し下げられる。中央部の押圧力が増大するにつれて、この力は、デバイスを強制的に円錐形にし、図22bにおいて示されるように、標的組織内へ圧迫する。これは2つの効果を生じる。第1に、生物学的膜上でデバイスを押し下げるにより、流体リザーバーと皮膚表面との間のシールはより強固になり、より高い圧力がこのリザーバー内で維持され、流体漏出の可能性を最小にするのを可能にする。第2に、皮膚組織の下の細胞マトリクスを圧縮し、流体の大部分を強制的に細胞間の細胞マトリクス内から近接領域へ閉じ込める。ヒト皮膚の場合、この第2の効果は、圧力を適用しそして急速に除去した場合の組織の「軟白」として容易に観察される。これを、指先を前腕の肉厚の裏面にしっかりと押し込み、次いで急速に離すことによって容易に証明し得た。最も新たに圧縮された部位は、ヒト被験体に関して周囲の皮膚より明らかに白い。

20

【0147】

図22cは、圧力調整サイクルの組織伸張ステージまたは第3ステージを示す。ここで、このデバイスの中央部を皮膚組織表面から引き離す一方で、しなやかな環状部を、適切な接着剤、穏やかな圧空式の吸引または減圧、あるいはこれらの方法のいくつかの組み合わせによって皮膚表面と接着したままにする。同時に、リザーバー中の圧力を、薬物ペイロードを保持する中央リザーバーから形成される漏出がないことを確認するために周囲のレベルまで低下させる。この時点で、細孔の直下にある、新たに軟白された皮膚細胞組織マトリクスの除圧された状態は、この孔を通して、薬物リザーバーから孔を開けられた表面の下部にあるこれらの皮膚組織へと流動させるように流体を誘導する。

30

【0148】

図22dは、圧力調整サイクルの中立ステージまたは第4ステージへの復帰を示す。ここで、細孔の周囲にあるデバイスの中央部を中立位置へ戻す一方で、漏出が生じないことを確認しつつ、同時にリザーバー内の圧力をわずかに増加させる。この時点で、前工程で細孔の直下にある細胞マトリクスへ流動した浸透物は、ここで、進入点から離れて大容量の周囲組織および最終的には毛細血管との接点へさらに流動するように誘導され、その際に、所望される場合、血流へ吸収され得た。このサイクルの繰り返しは、ますます多くの流体が組織へ汲み上げられることを可能にする。

40

【0149】

皮膚表面との接着のための適切な接着剤は、現在産生される絆創膏、包帯剤、および経皮パッチにおいて使用される、多数の従来医療用グレードの接着剤のいずれか1つを含み得る。3M、Avery、Specialty Adhesiveなどのような多くの製造者は、この種の適用のために特に設計された接着剤を確立している。好ましくは、選択された接着剤は、その有用な適用の程度について、このデバイスを組織表面に接着させるための十分な厚みを有し、この有用な適用の程度は、数分から数日の範囲であり得、そしてこの系が消費される時点での、痛みを伴わない除去をさらに可能にする。この接着工程において補助するために制御された吸引力の適用を組み合わせることによって、あまり

50

強力ではない、ヒトがより使用しやすい接着剤が使用され得る。接着工程を補助するために吸引を利用する場合、接着剤の貼付特性は重要ではなくなるが、圧空式のシールを形成し、吸引を含む能力がより重要になる。臨床研究は、吸引を接着剤と合わせて使用する場合、非常に低い性能の接着剤（例えば、3M製品「Post-Its」において使用される接着剤）でさえ有効に使用され得、この接着剤は、所望されるときはいつでも、完全に無痛で非外傷性の系の除去を支持することを実証した。

【0150】

組織表面と接触しそして接着するように設計されたデバイスのしなやかな部分を、化合物（例えば、シリコンゴム、ラテックス、ビニル、ポリウレタン、プラスチック、ポリエチレンなどが挙げられるが、限定されない）から形成し得る。デバイスの可撓性が少ない部分または硬い部分は、任意の適切な成形可能な物質（例えば、金属、プラスチック、セラミックなど）から作製される。好ましくは、成形され得る物質は、いくつかの製造上の利点を有し、従って、および最終産物の費用優位をも有する。いくつかの場合、例えば、シリコンゴム、ラテックス、ビニル、ポリウレタン、プラスチック、ポリエチレンなどの物質を用いて、必要に応じて可撓性および同様に必要な硬さを可能にするように、この構造の種々の部分の寸法を単に設計することによって、この系の可撓性部分および硬い部分の両方を同じ物質から作り上げ得る。この同じ一般的な方法で、積層工程を使用し得、ここで、ある領域内へはさらなる可撓性を、および他の領域内へはさらなる堅さを提供し、異なる「混合物」の境界での優良で繋ぎ目のない連結をなお提供するために、類似するがわずかに異なる化合物をこの型へ連続的に導入する。引張り特性におけるこの型の選択的バリエーションもまた、製造工程の間に、異なる速度および量で硬化エネルギーを全構造の異なる部分に選択的に適用することによって影響され得る。例えば、線または紫外線での照射によって、ポリマー化合物におけるより多くの架橋を形成し得、初めに単一の構成要素として形成した物質と同じ構成要素を超えて、劇的にその物質特性を変化させる。シリコンの単一の構成要素の片側に関しては非常に従順的かつ粘着的な性質ならばシリコンの単一の構成要素の他方の側に関しては非常に強く非粘着的な性質の両方を示す単純な構造の、市販される一例は、フット・ケア製品として「Dr. Scholl's」により製造されそして販売された「Corn Pads」である。

【0151】

この系の作用を協調させるために、前もってプログラムしたコントローラーは、所望に応じて何度でもこれらの異なる工程を通してこの系を循環させるために、制御信号の適切な系列を生成する。このコントローラーは、所望の系列においてこの系の異なる機能を可能にするために、制御信号の適切な系列を生成するマイクロプロセッサを備え得る。吸引または圧力を発生させる必要がある場合、小さいポンプ（例えば、小さいダイヤフラムポンプまたは蠕動ポンプ）を係合させ得る。あるいは、小さい圧力リザーバー（例えば、圧縮ガスの金属シリンダーもしくは金属ブラダーまたはプラスチックシリンダーもしくはプラスチックブラダー）、または閉鎖チャンバー内の液体の電気分解（ガスを生じる）によって產生された圧力を、圧力を供給するために使用し得た。必要に応じて、この系の連動の全局面にわたる制御は、リザーバーの圧力/吸引のマイクロプロセッサ制御を提供するための単純な弁調節性メカニズムにより協調された、および圧縮/除圧の間、この構造の外部分に対する中央のリザーバーの不可欠の連動を提供するための制御可能なアクチュエーターの作用で容易に達成し得た。適切なさらなる弁およびシールを用いて、皮膚表面からの中央部分の沈降/引っ込み、作用を提供するために、吸引供給源および圧力供給源を使用し得た。この方法で、適切な設計の異なるポンプ回路の押し流される領域、そして必要に応じて、適切なサイズの圧力ブリードポートおよび一方向弁を有する1つ以上の回路を有する単一の蠕動ポンプ機種は、前方向または逆方向のいずれかで係合して、必要に応じて圧力または吸引のいずれかを生成し得、必要な協調された配位された吸引、圧力および機械的な平行運動の系列を全て、単一の蠕動ポンプをベースにした可動部を有する系により実行し得た。蠕動ポンプが元来容積式の機構である場合、それらは非常に効率的である。あるいは、これらの原動力を、このデバイスのサイクルに対して連動を協調させ

10

20

30

40

50

るための適切なリンケージを有するマイクロプロセッサ制御下での小さいモーターまたはアクチュエーターにより容易に提供し得た。

【0152】

この系を組織表面に接着させるために適切に強力な接着剤を使用する場合、組織の圧縮 - 伸張の全系列は、大気圧（送達 - リザーバー / 抽出 - チャンバにおける圧力のみを提供する）を用いてデバイスの機械的な変形および接着した組織のみを使用することで達成し得た。この場合、圧縮サイクルを、周囲の大気圧を超えるように組織マトリクス内の十分に高い内部圧を生成するために使用し、それによって、孔を通して抽出チャンバへ分析物（例えば、間質液）が流出するのを誘導する。

【0153】

生体から分析物を抽出するためにこの発想を使用するために、間質液の流出を、孔を通して同じチャンバへ誘導するために、このリザーバーを減圧レベルで維持しながら、同じ基本的な一連の工程を適用することを必要とするのみである。従って、皮膚を除圧状態に膨張させる場合、細胞マトリクスを間質液で満たし、次いで、このサイクルの内向き圧縮部分が生じる場合、流体を捕捉したこのマトリクスは、最小抵抗の経路（このうちの1つは、サンプルチャンバにつながる細孔である）で組織の外に強制的に出される。関与するゾーンの外部のリーチで開始し、次いで、この孔に向かって内部へ圧力をもたらすことによって下向きの圧力を適用し得た場合、抽出適用に関する改善を行い得た。この定方向の圧力の増加は、流体を周辺の組織マトリクスへ逃すというより、細孔に向かって強制的により多くの流体を押し込む傾向にある。同様に、この急速に適用した圧力パターンの逆転を、以前に記載された送達形態を増強するために使用し得た。

【0154】

回収プロセスまたは送達プロセスを最適化するために、このプロセスの異なる相の相対的なタイミングおよび持続時間を変化させることが有益である。例えば、所定の被験体について、間質液で十分に満たされるためには、除圧サイクルにおいて、皮膚組織マトリクスの所定のピークの膨張に特定の時間量がかかる。この時間は、被験体の水分補給のレベル、その個々の皮膚組織の構成、間質液の粘性および他のあまり明らかではない因子（例えば、組織マトリクスの局所的な透水率、被験体の血圧など）に依存する。

【0155】

同様に、この下方への圧力が、デバイスの中心から連続的に適用され得る場合、送達リザーバーが、細孔およびその真下の組織への流体ペイロードのいくらかの部分を引き渡すことを可能にした後、この送達リザーバーが、流体を周囲の組織マトリクスへ流し出し、そして蠕動様式で細孔から離れる傾向があるように、送達を最適化することは、前もって記載された回収配列から、半径方向の圧力のバリエーションを反転させることを包含する。このデバイスはまた、下降しそして細孔を覆い、それによって細孔を密封するように設計したプランジャー機構を使用し得、この方向性のある強制を、より明白にさえる。これらの全ての特徴は、低コストの使い捨ての系において容易に含まれ得る。

【0156】

本発明のフラックス増大デバイスの全組み立てられた系の製造は、プラスチックまたはシリコンなどの単一の成形構成要素による。同様に、この系の規模の大きさは、直径でたった数百ミクロンの小さなアセンブリ内に図21において示されたような活性要素の全てを含み得る系から、スケールアップされたバージョン（これらの同じ機能要素が、直径10cmまでの領域を占め得る）の範囲まで幅広く変動し得る。このより小さなバージョンに関して、これは、皮膚を通して選択された数の孔に沿って配置するそれぞれの微圧調整の系を用いて、複数の流動増強セルを単一の一体化された系に組み込むために十分有用である。図23aおよび図23bは、それぞれのマイクロセルについて、皮膚との接触点で熱ポレーション要素をまた組み込む、複数のチャンバの、複数のセルアレイの断面図を示す。この複数チャンバのマイクロセルアレイは、図22(a~d)で例示した方法および原理により作動し得た。

【0157】

10

20

30

40

50

図24は、図23の複数チャンバのマイクロセルアレイからの単一のマイクロセルの拡大図を示す。この圧力調節起動リンクは、(a)人工的な開口部の近くにある中央部およびこのセルの外部環へ接続するリンクの別個の対への接続を示す。中央のリンクを外部リンクと関連して下方へ押すことにより、このサイクルの軟白相または圧縮相を達成する。逆に、外部リンクを被験体の皮膚へと下方へ押しながら、これらの中央リンクを引き戻すことにより、減圧相を形成する。浸透物リザーバーを、(b)パッチのしなやかな成形本体内で形成し、そして皮膚の変形サイクルが進行するにつれて、このチャンバ内の圧力を、周囲物質の相対変形により設定する。あるいは、これらのチャンバのそれぞれへの入り口は、リザーバー内の圧力の能動的かつ個々の制御を容易にするために、パッチ本体へと成型され得た。この入り口をまた、このリザーバーを選択した浸透物で満たすために、製造プロセスで使用し得た。薄いフィルムのパッキング(c)および導電性のトレース(d)の皮膚側に配置した接着剤は、皮膚表面への必要とされる接着を提供し得た。成型ベースの製造技術を使用することにより、たった数mmの厚みであるが、1~20平方cmの範囲の皮膚の領域を覆うように作られ得たパッチ様の系を、組み立て得た。これは、システムの総流動容量が、それぞれの選択された治療化合物について測られることを可能にする。また、複数の微少なリザーバー(それぞれは、互いから隔離され得る)を含む系は、複数の異なる薬物を、異なるがなおさらに制御可能で/プログラム可能な流動速度で送達し得る、針を必要としない送達系である。この流動速度を、以下を含むいくつかの手段により制御し得たか、または選択し得た：それぞれの薬物について、微圧調整セルの数を設定すること、異なる薬物を含む種々のセルの起動の速度および深さの両方を変動させること、それぞれのセルによって接近可能な孔の数を変動させることなど。

10

20

30

40

50

【0158】

本発明の主題の実施形態は、動物の組織膜中に細孔を形成するための経皮的な薬物送達デバイスであり、このデバイスは、組織境界層、組織境界層と連絡する複数のリザーバー、および少なくとも1つのポレーターによる細孔形成を制御するコントローラーを備える。この組織境界層は、基材および少なくとも1つのポレーターを含み、ここで、このポレーターは、この基材上またはその中に位置付けられる。複数のリザーバーは、少なくとも第1のリザーバーおよび第2のリザーバーを備え得る。この第1のリザーバーは、組織膜へ導入されるべき浸透物組成物を含み得る一方で、この第2のリザーバーは、組織膜のポレーション後にこの組織膜から抽出される分析物を含み得る。さらに、この第1のリザーバーは、第1の薬物または治療上活性な薬剤を含み得、そしてこの第2のリザーバーは、第2の薬物または治療上活性な薬剤を含み得るか、あるいはこの第1のリザーバーは、薬物または治療上活性な薬剤を含み得、そしてこの第2のリザーバーは、賦形剤またはこの薬物もしくは治療上活性な薬剤を、薬学的に受容可能な送達系内で再構成するための他の生物学的に安全な希釈剤を含み得る。この実施形態におけるポレーターは、本明細書中で考察されたような任意のタイプ、物質または形態であり得る。

【0159】

好ましい実施形態において、このポレーターは、複数のポレーターを含み、それによって、単一のポレーターは、単一のリザーバー(浸透物組成物または分析物を含むリザーバー)と関連する。

【0160】

本発明の主題の別の実施形態は、2つ以上の生物学的活性化合物を、組織膜を用いて必要に応じて患者に送達する方法に関する。方法は、以下：a)ポレーションデバイスを組織膜に接触させ、ポレーションデバイスを活性化させることにより、少なくとも1つのマイクロポアを組織膜に形成する工程、b)少なくとも1つのマイクロポアを用いてポレーションデバイスの第1のリザーバーに含まれる第1の化合物を組織膜に適用する工程、c)少なくとも1つのマイクロポアを用いてポレーションデバイスの第2のリザーバーに含まれる第2の化合物を組織膜に適用する工程、を包含する。第1および第2の化合物は、継続的にまたは同時に膜に投与され得る。第1および第2の化合物は、第1および第2の生物学的活性剤であっても、または第1の化合物は第1の生物学的活性剤であり、第2の

化合物は薬学的に認められた賦形剤であってもよい。さらに、第1および第2の化合物は膜に適用される前に混合され得る。

【0161】

本発明の主題のなおさらなる実施形態は、生物学的化合物の組織膜を横切る通過を容易にする方法に関し、該方法は、以下：a)ポレーションデバイスを組織膜に接触させ、ポレーションデバイスを活性化させることにより、少なくとも1つのマイクロポアを組織膜に形成する工程、b)少なくとも1つのマイクロポアを用いてポレーションデバイスの第1のリザーバーに含まれる第1の化合物を組織膜に適用する工程、c)組織膜から第2の化合物を抽出し、第2の化合物をポレーションデバイスの第2のリザーバーに貯蔵する工程、を包含する。第1の化合物を適用し、第2の化合物を抽出する工程は、同時に実施されても、あるいは組織膜から第2の化合物を抽出する工程を実施した後に、第1の化合物を組織膜に適用する工程を実施してもよい。さらに、この方法は、第2の化合物を分析し、分析に基づいて第1の化合物を適用する工程を包含し得る。

10

【0162】

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

20

30

40

【0163】

アコースティックストリーミングを引起す音波エネルギーのモードの、経皮フラックス増大方法としての使用は、この目的のための音波エネルギーに起因する従来のメカニズム

50

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

10

20

【0164】

(実施例7A：定圧送達)

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

30

40

50

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

【 0 1 6 5 】

(実施例 7 B : 定圧送達)

実施例 7 A の同じ基本的な手順を繰返すが、特定の寸法を、ここで以下のように変える。送達し得るマイクロポアについて、マイクロポアの実用密度は、1 ミリメートル中心上にポアを形成しなければならない。1 平方インチの全パッチ領域について、これは 25×25 のマトリクス中の 625 個のポアに等しい。従って、本発明者らの実験により、中～高分子量の薬物のフラックスは、ポアの間で破壊されていない皮膚を通して本質的に起こらず、領域全体を覆うリザーバーを構築することが無駄なようであるということが示された。代わりに、このことにより、各個のポアが直接このポア上に位置する非常に小さいマイクロリザーバーを有する様式でこのパッチが構築されることを、より良く理解し得る。好ましくは、パッチの底面が、皮膚への接着剤の接着が、角質層内に角質層を通して形成されたポアの端部まで縦貫するように形成される場合、これは、皮膚への接着剤の接着の最大の全面積を提供し、同時に付与される付近の定圧に曝される皮膚の全面積を最小化する。形成される各ポアの直径が 100 ミクロン (0 . 0039 インチ) である場合、圧力水頭に暴露される皮膚の全面積は、 $625 \times 3.142 \times (0.002)^2 = 0.0076$ 平方インチである。この数を以前の实验により示される面積である、1.0 平方インチと比較して、この面積を 130 : 1 の係数により縮小する。各マイクロポア / ミクロリザーバーについて、圧力水頭が同じ 1 p s i まで戻される場合、各ポア部位における皮膚上の最大力は、わずか 0 . 000012 ポンドであり、一方、第 1 の実施例において、皮膚は 1 ポンドの全力 (最大力の 80 , 000 倍) に供された。これらの条件下で、中間の定圧圧力水頭を使用して、約 20 分までの制限された時間の間、マイクロポアを通る流体フラックスを誘導することが可能であることが見出された。しかし、実施例 7 A においてでさえ、一旦、接着剤インターフェースの任意の剥離が起こり始めると、なだれ効果が作用し始め、ここで皮膚に与えられる最大圧力は、暴露される面積が増加するほど幾何的に増加し始め、そして漏出の失敗が起こったことが確認される。従って、接着面積を最大にすることおよびリザーバーおよびこのリザーバー内の圧力水頭に曝されるポレーションしていない皮膚の量を減少することに特に注意して、皮膚に対するパッチインターフェースの構造を単に再設計することにより、システムは構築され得、このシステムは、多くの適用に十分な時間の間、マイクロポアを介する制御された送達プロフィールを誘導する一定の圧力勾配の使用を可能にする。

【 0 1 6 6 】

(実施例 7 C : 調整された圧力送達)

上記の実施例 7 A および 7 B に記載される実験結果に基づいて、圧力付与の可能な全持続時間を増加するための方法が示唆された。基本的には、皮膚組織の粘弾性特性を試験した後で、実施例 7 B に示されたパッチ設計を使用する場合、規定時間を越えて安定的な一定の圧力を維持するよりも、周期的な圧力調整が、適用されるべきであることを決定した。この圧力を周期的にゼロまで下げることにより、2 つの明らかな利点が認められる。第 1 に、皮膚組織の連続的な伸びは、パルス性の伸びプロセスより皮膚組織に対するストレスがはるかに多い。単に比較的短いパルスの圧力を与えることにより、皮膚組織自体、より特定すると接着剤インターフェースは、分裂点を圧迫しない。第 2 に、圧力は、マイクロポアを通り下の生存組織マトリクスへ至る流体フローを誘導するため、周期的に圧力を低下させることにより、これらの組織内に灌流された流体はより大きな面積に広がり得、このことは次の圧力送達サイクルにおいて、より「多孔性」の組織マトリクスが存在する

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

【0167】

(実施例7D：調整された圧力送達)

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

【0168】

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

【0169】

(実施例8：送達とモニタリングを併用するデバイス)

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

10

20

30

40

50

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

10

20

40

50

【0170】

本発明の目的物の1つの実施形態は、送達および抽出パッチ、ポレータアレイを作動させ、それによって組織膜にマイクロポアを形成するコントローラー、ならびに分析物を分析するための装置を含む、統合されたモニタリングおよび送達システムである。この装置は、分析物の濃度を決定するため、および分析物の濃度に基づいて浸透体組成物の送達を制御するためのアルゴリズムを含む。この送達パッチおよび抽出パッチは、第1の組織インターフェース層および、組織膜に適用される浸透体組成物を貯蔵するための第1リザーバーを含む第1部分を、さらに含む。この第1の組織インターフェース膜は、基材上または基材内に含まれる第1のポレータアレイと共に、基材をさらに含む。この送達および抽出パッチはまた、第2の組織インターフェース層および、分析用に組織膜から分析物を集めるための第2のリザーバーを含む第2部分を含む。この第2組織インターフェース膜は、基材上または基材内に含まれる第2のポレータアレイと共に、基材を含む。必要に応じて、この送達および抽出パッチは、上記パッチを組織膜に接着させるための接着剤を含む。

【0171】

本発明の目的物の好ましい実施形態は、患者から抽出された分析物をモニタリングし、患者に浸透体組成物を送達する方法に係る。この方法は、以下：a) 送達および抽出パッチを患者の組織膜に接触させる工程；b) 送達および抽出パッチ中の少なくとも1つのポレーションアレイを使用して、組織膜のポレーションを作動させる工程；c) 少なくとも1つのマイクロポアレイを経由して、組織膜から分析物を抽出する工程；d) 分析物を分析し、組織膜中のその濃度を決定する工程；およびe) 少なくとも1つのマイクロポアレイを経由して、組織膜に浸透体組成物を送達する工程からなる。好ましい実施形態において、この送達および抽出パッチは、第1の組織インターフェース層（この第1の組織インターフェース膜は、基材上または基材内に含まれる第1のポレータアレイと共に、基材をさらに含む）および組織膜に適用される浸透体組成物を貯蔵するための第1のリザーバーを含む第1部分、第2の組織インターフェース層（この第2組織インターフェース膜は、基材上または基材内に含まれる第2のポレータアレイと共に、基材をさらに含む）および、分析用に組織膜から分析物を集めるための第2のリザーバーを含む第2部分、ならびにパッチを組織膜に接着させるための接着剤を含む。

【0172】

本発明の目的物は、前記の装置および方法の第1および第2のポレータアレイが、同じポレータアレイ、または異なるポレータアレイであることを意図する。各ポレータアレイは、プローブ要素、電気機械的アクチュエーター、微小ランセット、微小針または微小ランセットのアレイ、熱エネルギーアプレータ、超音波エネルギーアプレータ、レーザー切除システム、および高圧流体ジェットパンクチャーからなる群から選択される。さらに、各リザーバーは、以下：a) 上部層；b) 第1のリザーバー中の膜に適用される薬物および他の浸透体組成物を貯蔵するための少なくとも1つの空腔を有する中間層；c) 薬物が、第1リザーバーの組織膜に適用される際および分析物が第2のリザーバーで

抽出される際に通るポアを有する底部層をさらに含む。さらに、このポレーター材料は、本明細書中で教示したように、構築または生産され得る。

【0173】

(実施例9：ポレーション要素の平面アレイの直接レーザー機械加工)

図26および27は、ポレーション要素の機能性平面アレイが、本明細書中に記載される直接レーザー機械加工法を使用して製造され得る方法の2つの異なる設計の例を示す。図26において、ポレーション要素(82a~82d)は、よじれたループの形状で製造され得る。概して、このポレーション要素は、任意の要素の形状をとり得る(82a~82d)；しかし、説明の容易さのために、異なる形状が、同じ平面アレイ中に示されている。さらに、示した形状は単に例示の目的であり、制限を意味するものではないため、本明細書中に示されていない他の形状もまた、予想される。この形状は、このループに電流パルスを通過させることにより加熱された場合、この要素を支持基材からポレーションされる生物学的膜に向かって上に曲げる。導電性トレース(80および81)により、電流源は並列様式でポレーション要素(82)に送達され得、この図に示される3つの要素に同時に接続される。

10

【0174】

図27は、平面ポレーション要素(93)の同様のアレイを示すが、作動した設計ではない。伝導性トレース(90、91および92)は、一連の並列回路において、このアレイ内のポレーション要素を接続する。この様式において、8個全てのポレーション要素(93)は、伝導性トレース(90)から伝導性トレース(92)へ電流パルスを通過させることによって作動され得る。あるいは、中心伝導性トレース(91)に接続する4個の要素のいずれかのグループが、トレース(90)と(91)との間、または(91)と(92)との間のいずれかに電流を選択的に付与することによって、4個のグループとして作動され得る。これらのデバイス設計のこれらの顕微鏡写真に示される両方の例は、50ミクロン厚のタングステン合金の薄膜を用いて出発することにより製造され、これは次いで、直接レーザー機械加工プロセスにより、示される最終寸法に切断された。個々のポレーション要素はそれぞれ、50ミクロンの名目幅を有する。これらのデバイスに使用されるタングステン合金について、50ミクロン×50ミクロンのほぼ正方形の断面積を有するポレーション要素は、1アンペアの振幅および0.001~0.003秒の持続時間を有する方形波電流パルスがこの正方形に通過させることによって、1000より高くまで熱的に循環され得る。異なる材料には、他の寸法が予想される。例えば、銅性の抵抗性要素は、その伝導的特性に基づいて、異なる寸法を有し得る。

20

30

【0175】

(実施例10：使い捨てパッチシステム)

図28は、デバイスのアクチュエータ部分を示す。アクチュエータ部分100は、電気回路基材104を収容するケース102、アクチュエータボタン106、およびバッテリー(図示せず)を備える。このバッテリーは、平坦な硬貨形状の電池である。この電気回路は、ボタンが押される場合に、パルス化電流を提供する。アクチュエータ部分の底部表面は、2つの露出した電極(図示せず)を有する。

【0176】

図29は、デバイスのマイクロポレーター部分を示す。マイクロポレーター部分108の頂部表面は、2つの電氣的接触領域110および112を有する。これらの接触領域は、互いから電氣的に絶縁されている。この頂部表面はまた、アクチュエータ部分への接着、ならびにアクチュエータ部分の電極と接触領域110および112との間の接触を可能にするように、接着領域を有する。

40

【0177】

マイクロポレーター部分108の底部表面には、1平方インチの面積にわたって間隔を空けた、80個の抵抗要素114のアレイが存在する。抵抗要素のアレイは、電氣的エネルギーがアクチュエータ部分から抵抗要素の各々へと通るように、接触領域110および112に接続される。これらの要素は、これらが過剰の圧力なしで身体組織と密接に接触

50

され得るように、露出している。

【0178】

これらの要素は、組織に直接接触することによって、熱エネルギーを伝導的に送達し得、そして組織膜の部分の切除を引き起こすための加熱プローブとして働く。組織の切除は、皮膚に細孔を形成する。この形成される細孔は、約50ミクロンの直径および約50ミクロンの深さを有する。

【0179】

抵抗要素は、約625平方ミクロンの断面積を有するまっすぐな棒であり、そして450ミクロンの長さを有する。電流パルスが各要素に適用される場合、パルス化された要素は、急激に、約450の温度にされる。抵抗要素のアレイは、電流パルス源と平行に接続される。パルスの持続時間は、1～5ミリ秒である；マイクロポレーター部分の底部表面はまた、これらの抵抗要素を身体組織に密接に接触させて維持することを容易にするための、接着領域を有する。マイクロポレーター部分は、保護のために、頂部表面および底部表面の接着領域上に、カバーリリースライナーを有する。これらのカバーは、使用前に取り除かれる。

10

【0180】

図30は、ポレーションが完了した後の身体組織に適用される、リザーバーパッチ116を示す。このパッチは、頂部層118、薬物を収容するための空洞（単数または複数）122を有する中間層120、およびポレーションされた領域を覆って身体組織に取り付けるための底部接着多孔性層（図示せず）から構成される。このパッチは、さらに、保護のため、および薬物を多孔性層の後ろの空洞内に保持するための、底部多孔性層に取り付けられたカバー層を有する。このカバーは、使用前に取り除かれる。

20

【0181】

このデバイスを使用して、皮膚の領域をポレーションした後に、マイクロポレーター部分108は、アクチュエータ部分100とともに、ポレーションされた領域から取り除かれる。リザーバーパッチ116上のカバーが取り除かれ、そして薬物を収容するパッチ116が、皮膚組織のポレーションされた領域に適用される。この薬物は、パッチの多孔性層を通して移動し、そして外側の皮膚と接触する。次いで、薬物は、ある期間にわたって、組織のポレーションされた領域における細孔を通して体内へと拡散する。この期間は、特定の薬物およびその薬物に対する使用適応症に適切であるように、数分間または数日間であり得る。

30

【0182】

好ましい実施形態が、少なくとも1つのポレーターおよびアクチュエータを有するポレーターアレイを備えるポレーションシステムとして描かれる。このアクチュエータは、アクチュエータの頂部を規定して空洞を収容する外側本体、駆動電子機器およびバッテリーを備えるコントローラ基材（このコントローラ基材は、空洞内に配置されている）、ならびにポレーターアレイを受容するためのインターフェース接続ポートを備える。

【0183】

本発明の主題のさらなる実施形態は、上記のような、一体化されたポレーションデバイスである。この一体化されたポレーションデバイスは、アクチュエータ、ポレーターアレイ、およびリザーバーパッチを備える。このリザーバーパッチは、ポレーション後、組織膜のマイクロポレーションされた領域に適用される。このアクチュエータは、空洞を収容してアクチュエータの頂部を規定する外側本体、駆動電子機器およびバッテリーを備えて空洞内に配置されるコントローラ基材、ならびにポレーターアレイを受容してアノードおよびカソードを収容するためのインターフェース接続ポートをさらに備える。このポレーターアレイは、頂部表面を備え、除去可能な接着剤が、この頂部表面に付着されている。この頂部表面は、2つの同心円状の電気接触リングを備え、これらのリングは、接着層の除去の際に、アノードおよびカソードにおいて、インターフェース接続ポートと接触するためのものである。このポレーターアレイはまた、底部表面を備え、この底部表面は、組織インターフェース膜、およびそれに取り外し可能に取り付けられたリリースライナーを備

40

50

える。

【0184】

さらなる実施形態は、少なくとも1つのポレーターおよびアクチュエータを備えるポレーターアレイを備えるポレーションシステムとして描かれる。このアクチュエータは、アクチュエータの頂部を規定して空洞を収容する外側本体、駆動電子機器およびバッテリーを備えるコントローラ基材（このコントローラ基材は、空洞内に配置されている）、ならびにポレーターアレイを受容するためのインターフェース接続ポートを備える。

【0185】

組織インターフェース層は、基材の表面または内部に備えられる少なくとも1つのポレーターを有する基材をさらに備え、そして底部表面は、ポレーターアレイを組織膜に装着させるための接着層をさらに備える。

10

【0186】

さらに、リザーバパッチは、頂部層、膜に適用されるべき薬物または他の浸透剤組成物を収容するための少なくとも1つの空洞を有する中間層、および底部層をさらに備え、この底部層は、細孔を備え、この細孔を通して、薬物が組織膜に適用され、そしてこの底部層は、リザーバパッチを組織膜のマイクロポレーションされた領域に装着させるための接着剤を含む。リザーバパッチはまた、底部層に取り付けられるカバー層を備えて、パッチが組織膜に適用されるまで、中間層中の薬物を保持し得る。このデバイスは、組織膜のポレーションを開始するための、制御ボタンを備え得る。

【0187】

本発明の主題はまた、分析に基づいて、浸透剤組成物の分析および送達をモニタリングするために、上記デバイスを使用する方法として描かれる。この方法は、以下の工程を包含する：a) 上記デバイスを、患者の組織膜に接触させる工程；b) 送達および抽出パッチにおける少なくとも1つのポレーションアレイを使用して、組織膜のポレーションを開始する工程；c) 少なくとも1つの細孔アレイによって、マイクロポレーションされた組織膜から分析物を抽出する工程；d) この分析物を分析して、組織膜内の分析物の濃度を決定する工程；ならびにe) 少なくとも1つの細孔アレイによって、組織膜に浸透剤組成物を送達する工程。代替の実施形態において、このデバイスは、2つ以上の生物学的物質を、それを必要とする患者に送達するために使用され得る。

20

【0188】

なおさらなる実施形態において、本発明の主題は、上記ポレーションデバイスを製造する方法に関する。この方法は、以下の工程を包含する：a) 一体化されたポレーションデバイスの頂部を規定する外側本体を形成する工程であって、この外側本体は、空洞を収容する、工程；b) 駆動電子機器およびバッテリーを備えるコントローラ基材を組み立て、そしてこのコントローラ基材を空洞内に配置する工程；c) 頂部、側壁および底部を備えるリザーバを組み立て、そしてこのリザーバを空洞内に配置する工程であって、この頂部は、コントローラ基材の底部に当接する薄膜頂部プレートを備える、工程；ならびにd) 組織インターフェース層をリザーバの底部に沿って形成する工程であって、この組織インターフェース層は、動物の組織膜に接触し、そして少なくとも1つのポレーターを備え、そしてこの組織インターフェース層は、リザーバの底部および一体化されたポレーションデバイスの底部を形成する、工程。

30

40

【0189】

（実施例11：薬物送達リザーバを、浸透される皮膚の領域の上に配置するための、2工程ロケータ-整列システム）

高体積の製造環境において実施するために適切な技術を使用して、マイクロヒータの平坦アレイを形成し得ることは、有利である。低い単位原価を生じる技術が有利である。現在使用される多くの堆積技術、リソグラフィ技術、およびエッチング技術は、この適用の潜在的な候補である。いずれかの端部で支持されるが、キャリア基材（これは、他の位置で平坦アレイを支持する）と接触しない様式で、マイクロヒータを形成することが、有利であり得る。このことは、基材内への伝導熱の損失を減少させ、そしてヒータ要素と、

50

生物の外側の皮膚組織との間のインターフェースを規定する幾何学的構造を改善し、米国特許第6,022,316号に記載されるように、ヒータがエネルギーパルスを与えられる場合に皮膚組織に細孔が形成されるように、これらの皮膚組織にアレイが接触して配置される。

【0190】

可撓性の基材を使用することはまた、最終使用者の満足と製造効率との両方に対して有利であり得る。マイクロヒータの可撓性アレイは、上昇しているか否かにかかわらず、薄い可撓性基材（例えば、ポリエチレン、ポリカーボネート、シリコン、テフロン（登録商標）、カプトン、ウプシロン（upsilon）、またはこの種の他の適切な材料）で開始することによって形成され得る。電気トレースとして使用するために適切な伝導性材料（例えば、アルミニウム、銅、銀、金、炭素など）の層を適用する。本発明者らは、0.6ミクロン厚未満～18ミクロンより大きい厚さの銅の層を使用した。これらの材料（例えば、カプトン上の銅）は、市販の供給源（例えば、Sheldahl、DuPont、Rogers、Gould）から販売物品として容易に入手可能であり、代表的に、フレキシブル回路基材のための出発点として使用される。伝導性層の頂部に、抵抗材料（例えば、チタン、窒化チタン、タンタル、窒化タンタル、クロム、炭素化合物など）の層を適用する。最後のアレイにおいて、より低いインピーダンスの伝導性トレースが、電流パルスを、より高いインピーダンスのマイクロヒータ（主として、または抵抗性材料で形成される）に送達するために使用される。1）選択的に塗布されたエッチングレジスト（マスクを介して露出するフォトレジストが、この工程のために使用され得る）およびエッチング剤、または光学的機械加工ステーション、あるいは他の適切な微細機械加工技術（例えば、ダイヤモンドミリング、電子ビームエッチングなど）を使用して、伝導性層および抵抗性層の一部を選択的に除去し、フィーダートレースおよびレジスタのパターンを、アレイに作製する。レーザの使用は、1工程のみを必要とするので、いくつかの適用において有利であり得、そしてプログラムされたパターンを抵抗性層に迅速に形成するように設計され得る。なぜなら、この層は、代表的に、伝導性層より薄く、そして/またはより光吸収性であるからである。伝導性トレースは、代表的に、マイクロヒータより断面が数倍大きい。2）上昇したマイクロヒータの形成を可能にする最終工程は、化学物質を用いるアレイ全体のエッチング（これは、伝導性物質を除去するが抵抗性物質を除去しない）によって、達成され得る。このことは、抵抗性物質が、トレースの上の保護層として（フォトレジスト層のように）働くことを可能にする。エッチング時間は、トレースの間から全ての伝導性材料を除去し、そして比較的広い伝導性トレースのいくらかのアンダーカットを生じるために十分であるべきである。このアンダーカットは、エッチング剤が、伝導性材料を比較的狭いマイクロヒータの下から完全に除去することを可能にする。この様式で、伝導性層の厚さだけ基材から垂れ下がるマイクロヒータが、形成される。

【0191】

あるいは、またはさらに、基材は、フォトレジストパターンおよびプラズマを適用し、アレイの後面をエッチングすることによって、または適切なレーザ源を用いるレーザアブレーションによって、マイクロヒータ領域の下から除去され得る。このレーザは、標的材料によって十分に吸収され、すなわち基材を除去するが伝導性層を除去しない。次いで、伝導性層が、抵抗性層には影響を与えないエッチング剤によって除去され得る。

【0192】

伝統的なフォトレジストマスクの代替として、接着フィルムが任意の層に適用され得、そしてレーザ機械加工ステーションが、材料を除去してエッチングのためのマスクを形成するために、使用される。

【0193】

伝統的なフォトレジスト、シャドーマスクの代替として、接着フィルムが、任意の層に適用され得、そしてレーザ機械加工ステーションが、材料を除去して、マスクの露出した部分の下層に所望のパターンをエッチングするためのマスクを形成するために使用される。

10

20

30

40

50

【0194】

支持された上昇したフィラメントが、伝導性トレースを作製し、接着フィルム（例えば、カプトン）またはフォトレジスト層を適用し、そしてこのフィルムをレーザ機械加工ステーションでパターン化するか、または従来の露光現像方法を用いてフォトレジストをパターン化し、次いで、伝導性トレースにおけるギャップを架橋する小さいパッドが形成されるようにエッチングすることによって、形成され得る。次いで、フィラメントは、マスク全体に堆積され、その結果、このフィラメントは、これらのパッドと重なり、そしていずれかの面で、トレースに接触する。この技術は、アレイにおいて最も高い物品であるフィラメント、またはむしろ、アレイの表面からわずかに突出したフィラメントを生じる。

【0195】

支持されていない上昇したフィラメントは、伝導性トレースを作製し、接着フィルム（例えば、カプトン）またはフォトレジスト層を適用し、次いで、このフィルムをレーザ機械加工ステーションでパターン化するか、またはフォトレジスト層を従来の現像/エッチング方法を用いてパターン化し、これによって、伝導性トレースにおけるギャップを架橋する小さいパッドを形成することによって、形成され得る。次いで、フィラメントは、マスクを通して堆積され、その結果、これらのフィラメントは、これらのパッドに重なり、そしていずれかの面でトレースに接触する。次いで、フォトレジストパッドまたはフィルムパッドは、化学エッチングもしくはプラズマエッチングによって、またはCO₂レーザアブレーションによって、アレイの裏面から除去され得る。この技術は、アレイ上で最も高い物品であるフィラメント、またはむしろ、アレイの表面からわずかに突出したフィラメントを生じる。

【0196】

マイクロヒータは、所望の厚さの抵抗性材料を、シャドーマスク（例えば、銅箔またはモリブデン箔製）を通して、減圧チャンバ内でスパッタリングまたはエバポレートすることによって、伝導性層または予め形成されたトレースの上に形成され得る。

【0197】

マイクロヒータは、所望の厚さの抵抗性材料を、シャドーマスク（例えば、銅箔またはモリブデン箔製）を通して、燃焼沈澱技術（例えば、米国特許第6,013,318号に記載されるものであるが、これに限定されない）の使用によって堆積させることによって、伝導性層または予め形成されたトレースの上に形成され得る。

【0198】

マイクロヒータは、伝導性のインクまたは粉末によって、伝導性層または予め形成されたトレースの上に形成され得、そして直接レーザ配線技術、粉末のレーザ融合、電着、インクジェット沈着またはスクリーン印刷技術を使用して適用および形成され、これは、抵抗性層に硬化されて、高インピーダンスのヒータ要素を形成し得る。

【0199】

マイクロヒータは、ピックアンドブレースプロセスを使用することによって、伝導性層または予め形成されたトレースの上に形成され得、これは、個々の予め形成されたヒータ要素をアレイに配置し、次いで、これらのヒータを必要に応じて機械的および電氣的に結合する。このプロセスは、ヒータ要素のための種々の材料（先の3つのプロセスには容易には適合可能でないかもしれない）の使用を支持し、そしてまた、伝導性トレースから突き出て設置されたヒータ要素の形成を可能にする。

【0200】

以下の概念は、マイクロポレーターデバイスにおける材料の組成および熱構成要素の作製/製造に関する。これらの概念は、本願において議論される全てのマイクロポレーションおよびポレーションデバイスに関連する。1) 上記デバイスの材料組成は、バイメタル箔であり得、その結果、トレース材料は、マイクロポレーション要素とは異なる。2) この材料は、様々な金属（およびそれらの合金）であり得、銅、アルミニウム、ステンレス鋼、クロム、マンガン、タンタル、ニッケル、白金、エバノーム（evanohm）、タングステン、チタン、金、銀、窒化チタンが挙げられるが、これらに限定されない。3)

10

20

30

40

50

この材料は、MEMプロセスおよびその派生物（スパッタ、電気めっき、エバポレーション、CVD、CCVDなど）によって堆積された薄膜であり得る。4）この構成要素は、伝導性のインクまたは粉末から作製され得、そして直接レーザ配線技術、粉末のレーザ融合、電着、インクジェット型の堆積またはスクリーン印刷技術を使用して製造され得る。5）構成要素のための基材は、熱硬化性（thermoses）（フェノール、ポリエステル、エポキシ、ウレタン、シリコンなど）または熱可塑性（ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、PVC、ポリテトラフルオロエチレン、ABS、ポリアミド、ポリアミドなど）、セラミックあるいはステンレス鋼であり得る。6）この材料はまた、ワイヤの形態であり得る。7）この構成要素は、種々のMEMプロセス（レーザ、化学蒸着、物理蒸着、燃焼沈澱などが挙げられるが、これらに限定されない）を使用して製造され得る。

10

【0201】

（実施例12：図31～37のパッチシステム）

これらの形状および図は、整列または位置合わせの機構（これは、一体化されたポレーションデバイスまたはマイクロポレーションシステムの適用を容易にし、次いで、薬物リザーバーパッチを、細孔が形成された領域の上に適用する引き続く工程を容易にする）のための、これらの概念の1つの代表的なバージョンとして単に見られるべきである。このポレーションシステムは、熱的、機械的、光学的、化学的、電氣的、または音響的であり得る。

20

【0202】

さらに、ポレーターアレイおよび薬物リザーバーを構成する2つの構成要素は、同じ基材上に連結され得、ここで、折り畳みプロセスが利用されて、図38に関して以下で議論されるように、アクチベータの除去後に、薬物リザーバーを、ポレーションされた皮膚領域に接触させ得る。リザーバーが適所に押し付けられた後に、ロケータ構成要素および折り畳み機構が取り除かれ、薬物リザーバーのみを、最小に影響を受けた被験体の皮膚の領域の後に残す。

【0203】

図31は、適切なポレーターアレイの頂部を保護するためのリリースライナー130の上面図を示す。リリースライナー130の除去により、ポレーターアレイの頂部表面が露出し、これは、再使用可能なアクチュエータ/アクチベータユニット（図示せず）と連絡する。リリースライナー130は、ポレーターアレイをアクチュエータユニットと接触させる時点まで、ポレーターアレイの頂部の保護を提供する、任意の適切な材料から構築され得る。

30

【0204】

図32は、適切なポレーターアレイの底部を保護するためのリリースライナー132の上面図を示す。リリースライナー132の除去により、ポレーターアレイの底部表面が露出され、これが次いで、ポレーションされるべき組織膜に装着される。リリースライナー130の場合と同様に、リリースライナー132は、ポレーターアレイを組織膜に装着させる時点までポレーターアレイの底部の保護を提供する、任意の適切な材料から構築され得る。

40

【0205】

図33は、図31に示されるようなリリースライナーが除去された後の、ポレーターアレイ140の上面図を示す。ポレーターアレイ140の頂部は、アクチュエータユニット（図示せず）に物理的および電氣的に接続する。この図に見られ得るように、ポレーターアレイ140の頂部は、1対の同心円状の電気接触リング142および144を備える。電気接触リング142および144は、アクチュエータユニットとポレーターアレイ140との間の電氣的連絡を提供する。アクチュエータユニットは、その底部にアノード接触パッドおよびカソード接触パッドを備え、これらのパッドは、電気接触リング142および144と整列する。アクチュエータユニットからの電流は、電気接触リング142および144によって、ポレーターアレイ140に送達される。さらに、電気接触リング1

50

42および144は、ポレータアレイ140をアクチュエータユニットと物理的に整列させる際に補助する。

【0206】

図34は、ポレータアレイ140の1つの実施形態の底面図を示し、これは、ポレーションされるべき組織膜と接触する。ポレータアレイの底部表面は、組織膜のマイクロポレーションを行うための、熱ポレーション要素148を備える。この例において、ポレーション要素148は、より広い電流送達トレース150を接続する小さいフィラメントである。組織膜への適用後、アクチュエータユニット（図示せず）からの電流パルスは、ポレータアレイ140に送達され、ポレーション要素148を作動させ、そして組織膜に細孔を形成する。ポレータアレイ140はまた、ロケータリング152を備え、これは、ポレーション要素148を囲む材料に穿孔されたリングである。この例におけるポレータアレイ140の幾何学的形状は、説明の目的のみであり、そして他の幾何学的構成および材料が使用され得ることは、本発明の主題の範囲内であることが考慮される。

10

【0207】

組織膜のポレーションの際に、ポレーション要素148は、ロケータリング152に沿った引き裂きによって、組織膜から取り除かれる。図35は、ポレーション要素がロケータリング152から除去された後のポレータアレイ140を示す。ポレータアレイ140のこの残りの部分に適用された接着剤は、ポレーション要素が組織膜から引き戻される場合に、ポレータアレイ140の外側部分を適所に残すために十分な強度のものである。同様に、ポレーション要素を組織膜に保持する接着剤は、ロケータリング152に沿った穿孔を破りながらポレーション要素を皮膚から引き離すために十分である。

20

【0208】

図36は、組織膜のポレーションされた領域への、薬物リザーバパッチ160の適用を示す。見られ得るように、薬物リザーバパッチ、またはリザーバパッチ160は、ポレーション要素の除去に続いて、ポレータアレイ140に残される領域に嵌るような大きさに構築される。このリザーバパッチは、頂部層、膜に適用されるべき薬物または他の浸透剤組成物を収容するための少なくとも1つの空洞を有する中間層、および底部層から構成される。この底部層は、小さい穴または細孔および接着剤を備え、この穴を通して、薬物が組織膜に適用され、そしてこの接着剤は、組織膜のポレーションされた領域への、リザーバパッチの取り付けのためのものである。図37は、ポレータアレイの残りの部分の除去後の、リザーバパッチ160を示す。

30

【0209】

好ましい実施形態において、アクチュエータユニットは、空洞を収容しかつアクチュエータの頂部を規定する外側本体、駆動電子機器およびバッテリーを備えて空洞内に配置されるコントローラ基材、ならびにアノードおよびカソードを備えるインターフェース接続ポートを備えるポレータアレイを受容するためのインターフェース接続ポートを備える。

【0210】

（実施例13：図38のパッチシステム）

図38は、ポレーションアレイ170を一体化された様式で組み込む、1部品の使い捨てパッチ設計を示す。このポレーションアレイは、薬物リザーバパッチまたはリザーバパッチ172と位置合わせされて保持される。このシステムの使用は、アプリケーションの除去の際に、まずポレータアレイにアプリケーションデバイスまたは作動ユニット（図示せず）を適用し、一部品システムのポレータアレイ170部分がこのシステムの残りの部分から引き裂かれ、リザーバパッチおよび折り畳み伸長タブ174タブを被験体の皮膚上に残すことである。次いで、リザーバパッチ172は、伸長タブ170に予め形成された折り線180に沿って単に折り畳み、そしてポレーションされた部位にリザーバパッチ172を押し付けることによって、ポレータアレイが適用された面を覆って適用される。最終工程は、伸長タブ174の除去であり、これは、予め形成された穿孔引き裂き線176に沿ってリザーバパッチ172から引き裂き、リザーバパッチ172のみを被験体の皮膚上に残す。

40

50

【0211】

好ましい実施形態において、リザーバパッチ172は、頂部層、膜に適用されるべき薬物または他の浸透剤組成物を収容するための少なくとも1つの空洞を有する中間層、および底部層から構成される。この底部層は、小さい穴または細孔、および接着剤を備え、この穴を通して、薬物が組織膜に適用され、そしてこの接着剤は、リザーバパッチを、組織膜のポレーションされた領域に装着させるためのものである。

【0212】

さらに、始動ユニットまたは他の作動手段を使用することによる、組織膜におけるポレーションの形成は、本明細書中に記載される任意のデバイスによって達成され得、そしていずれの特定の始動ユニットにも限定されない。

10

【0213】

好ましい実施形態は、アクチュエータ、ポレータアレイ、および伸長タブに取り付けられたリザーバパッチを備える、薬物送達パッチシステムとして描かれる。このリザーバパッチは、ポレーション後の組織膜のマイクロポレーションされた領域に適用される。このアクチュエータは、アクチュエータの頂部を規定しかつ空洞を収容する外側本体、駆動電子機器およびバッテリーを備えて空洞内に配置されるコントローラ基材、ならびにポレータアレイを受容しかつアノードおよびカソードを備えるインターフェース接続ポートを備える。

【0214】

ポレーションアレイは、頂部表面、底部表面、伸長タブ、および底部表面に除去可能に取り付けられたリリースライナーをさらに備える。この頂部表面は、除去可能な接着剤を備え、そして接着層の除去の際にアノードおよびカソードにおいてインターフェース接続ポートを接触させるための、2つの同心円状の電気接触リングを備える。底部表面は、組織インターフェース膜を備え、この膜は、基材の表面または内部に含まれる少なくとも1つのポレータを有する基材を備える。この底部表面はまた、ポレータアレイを組織膜に取り付けるための接着剤層を有する。このポレータアレイはまた、底部表面に横方向に取り外し可能に取り付けられた、伸長タブを備える。この伸長タブは、その底部に適用された接着剤をさらに備え、これによって、ポレータアレイの除去の際に、この伸長タブが組織膜上に残ることを可能にする。

20

【0215】

本発明の主題はまた、薬物または他の浸透剤を、それを必要とする患者に投与するために、このようなデバイスを使用するための方法を包含する。

30

【0216】

このような経皮薬物送達パッチシステムを使用することの利点としては、以下が挙げられる：

1. その設計が、リザーバパッチと任意の密接な接触をするポレータアレイを有することに関する、あらゆる問題を排除する。
2. この設計はまた、ポレータアレイの適用後に、ポレーションされた皮膚領域を覆ったリザーバパッチの適切な位置合わせを確実にする。
3. 使用者の観点から、事実上2つの工程であるもの（最初にポレーションし、次いでリザーバパッチを適用する）が、ポレータアレイを適用する単一の工程になり、次いで、穿孔された線に沿って折り畳み、そして引き裂き、リザーバパッチを適所に残すことが、リザーバパッチをエンベロープに入れ、次いでフラップを折り畳んでこのパッチを密封することに非常に類似しており、1対の操作が非常に密接しているので、想像上では急激に単一のプロセスになる。
4. 市場の観点から、リザーバパッチの各適用が、ポレータアレイの使い捨て部品の1つの使用と、離れられないほど結び付けられる。
5. パッケージの観点から、単一のフォイルパックが、使い捨てポレータアレイ/リザーバパッチアセンブリの全体を収容するために使用され得る。
6. 製造のために、アセンブリ全体が形成され得、そして必要であればETH/O滅菌さ

40

50

れ得、次いで、薬物を（必要であれば無菌的に）充填され得、その後、ハーメチックホイールパック内に密封され得る。

【 0 2 1 7 】

本発明の主題が、このように記載されたので、本発明は、多くの様式で変動し得ることが明らかである。このようなバリエーションは、本発明の主題の精神および範囲から逸脱するとはみなされるべきではなく、そしてこのような全ての改変は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが意図される。

【 図 1 】

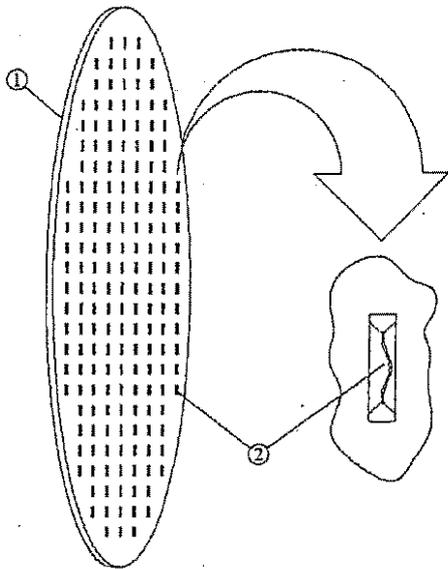


Figure 1

【 図 2 】

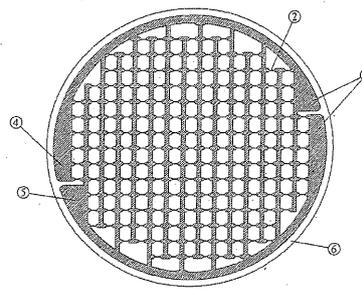


Figure 2

【 図 3 】

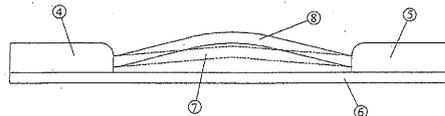


Figure 3

【 図 4 】

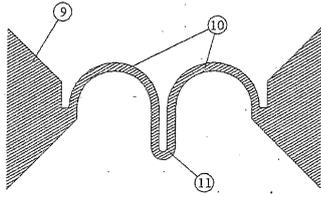


Figure 4

【 図 5 】

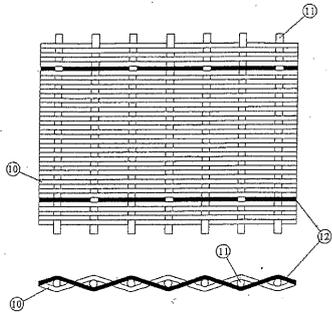


Figure 5

【 図 6 】

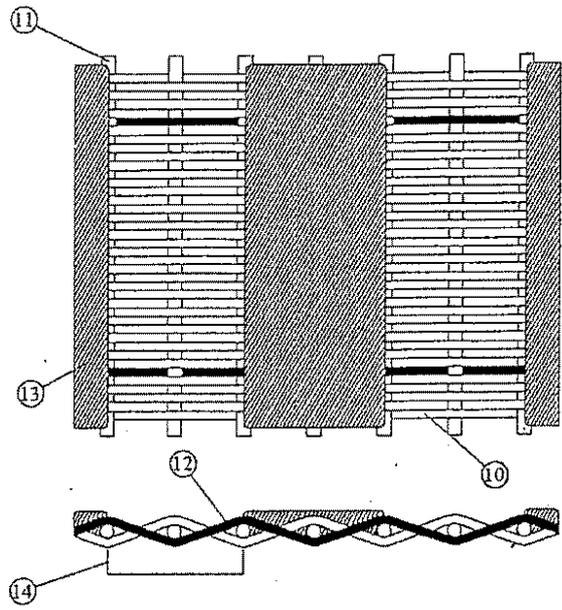


Figure 6

【 図 7 】

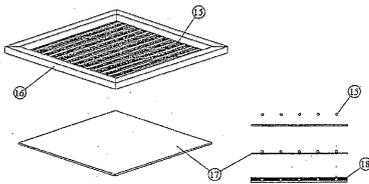


Figure 7

【 図 9 】

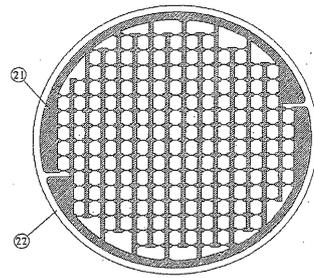


Figure 9

【 図 8 】

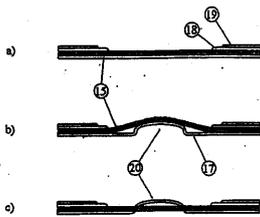


Figure 8 a, bおよびc

【 図 10 】

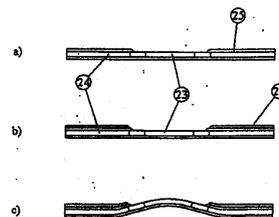


Figure 10a, bおよびc

【 図 1 1 】

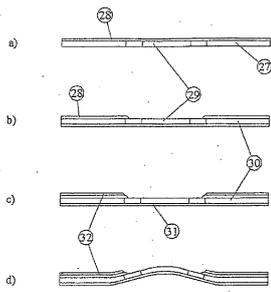


Figure 11

【 図 1 3 】

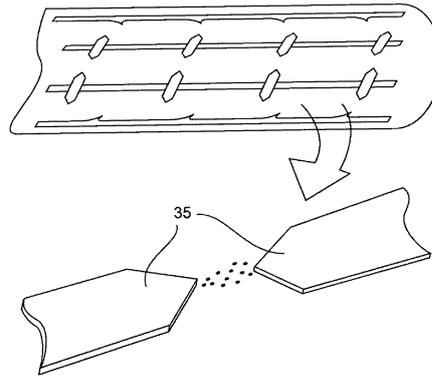


FIG. 13

【 図 1 2 】

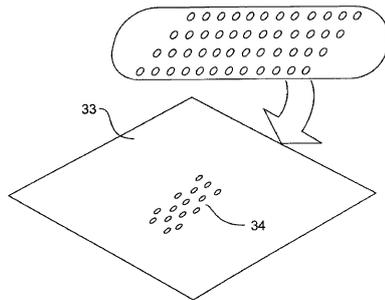


FIG. 12

【 図 1 4 】

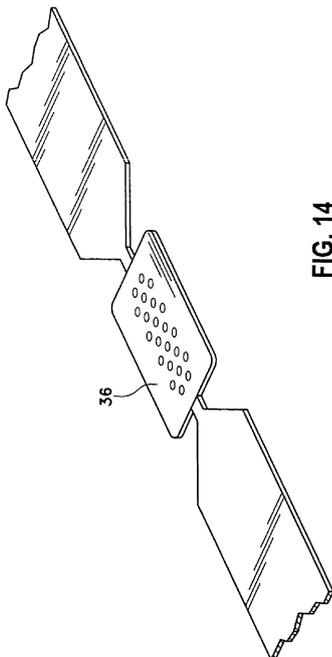


FIG. 14

【 図 1 5 】

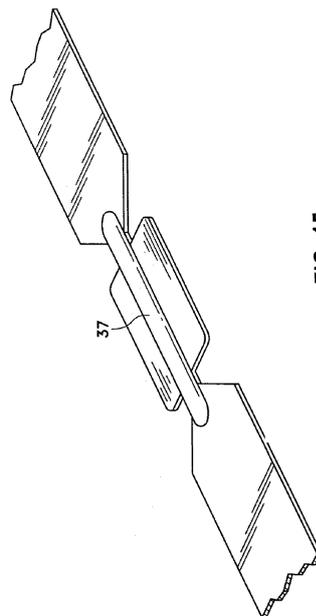


FIG. 15

【 図 1 6 】

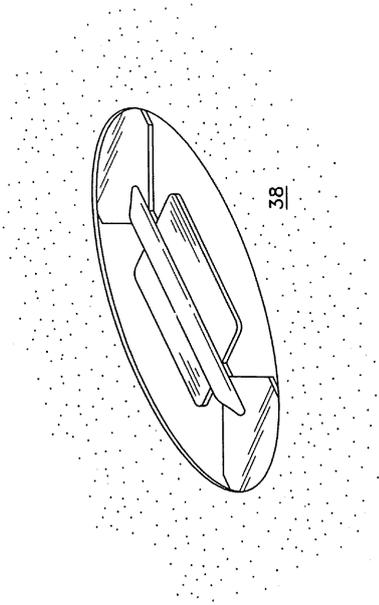


FIG. 16

【 図 1 7 】

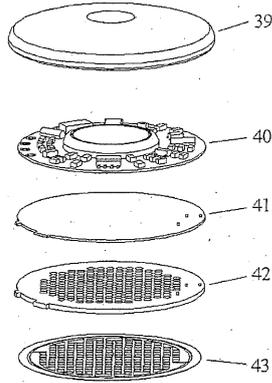


Figure 17

【 図 1 8 】

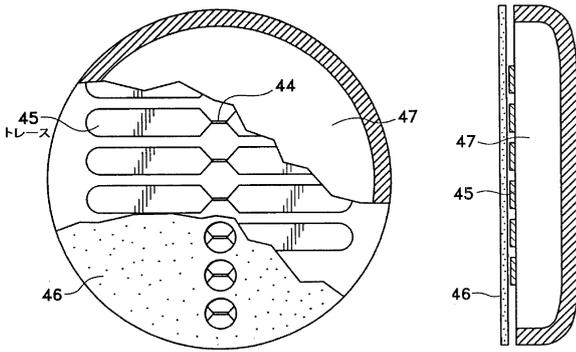


FIG. 18 a

FIG. 18 b

【 図 1 9 】

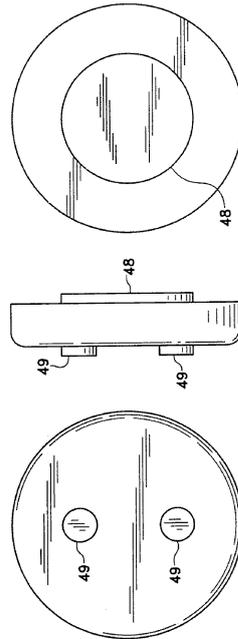


Fig. 19c

Fig. 19b

Fig. 19a

【図 20】

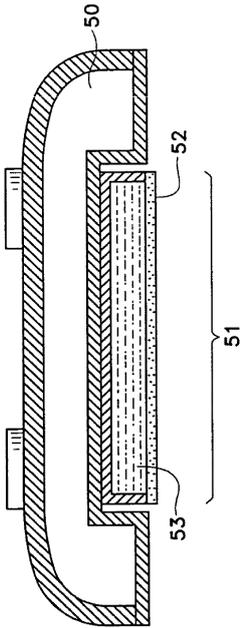


Fig. 20

【図 21】

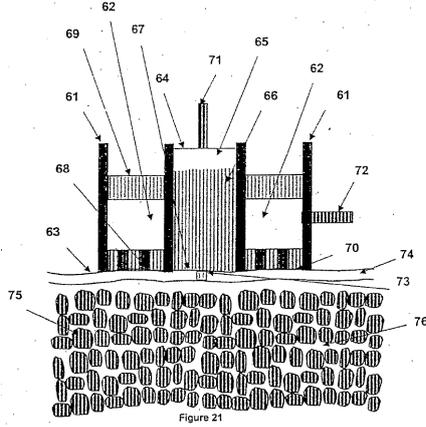
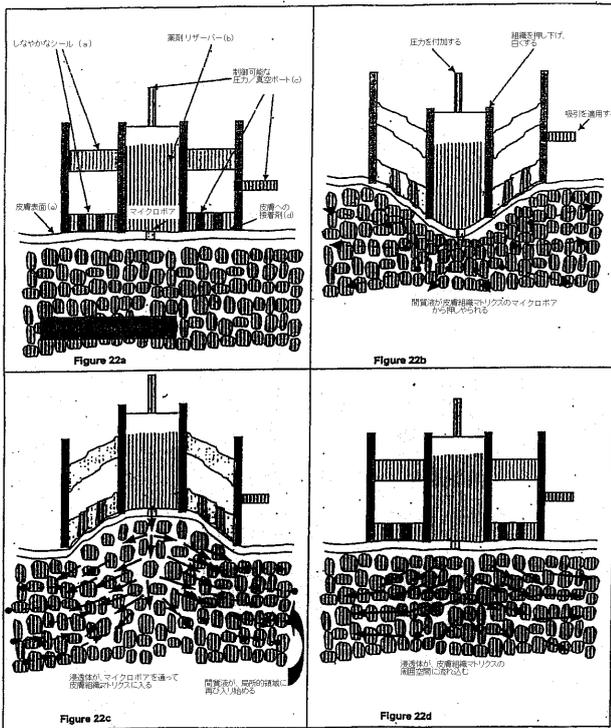


Figure 21

【図 22】



【図 23】

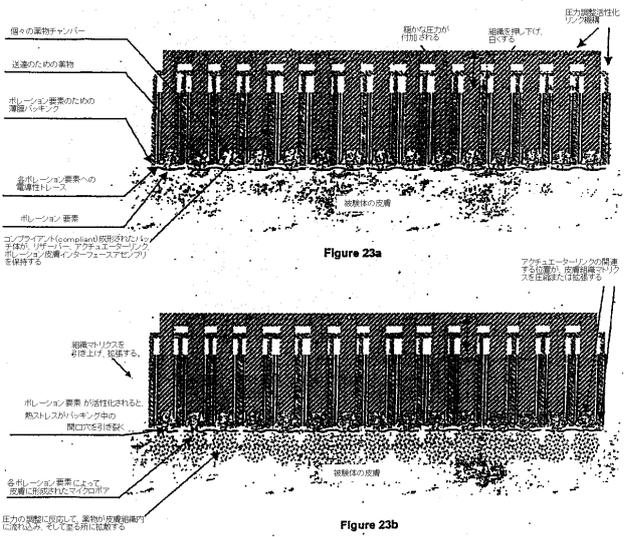


Figure 23a

Figure 23b

【 図 2 4 】

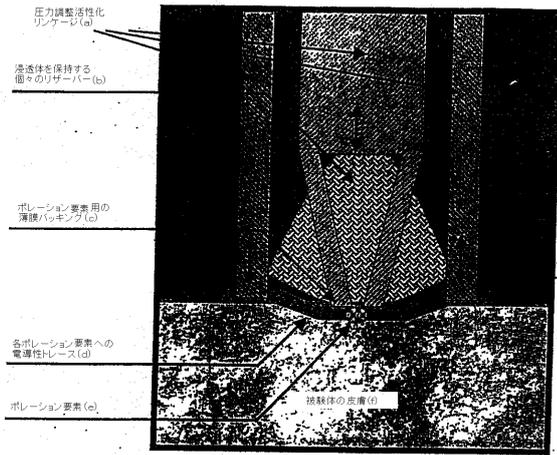


Figure 24

【 図 2 5 】

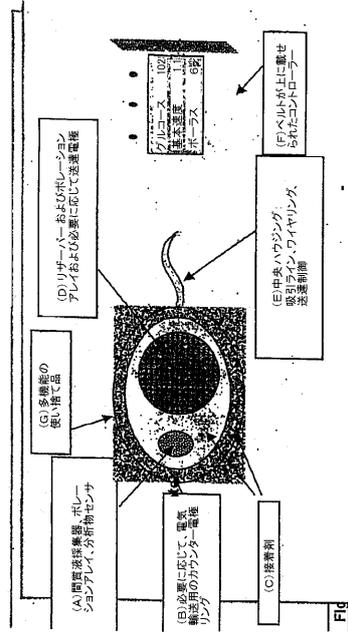


Figure 25

【 図 2 6 】

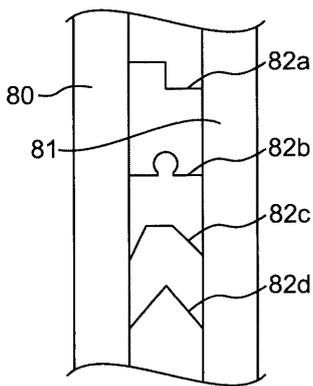


FIG. 26

【 図 2 7 】

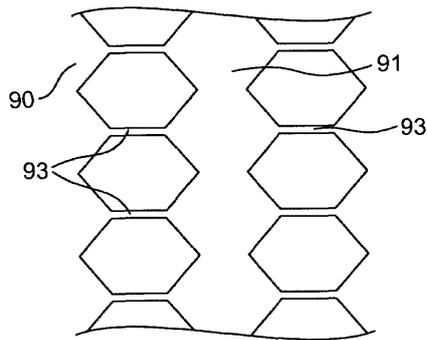


FIG. 27

【 図 2 8 】

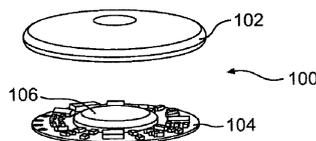


FIG. 28

【 図 2 9 】

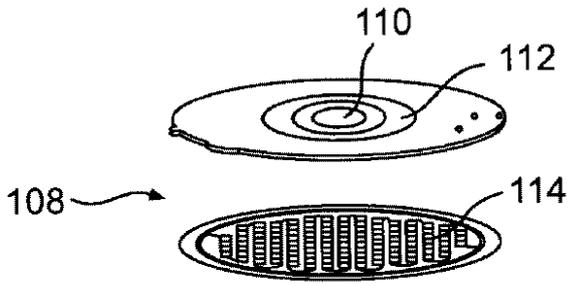


FIG. 29

【 図 3 0 】

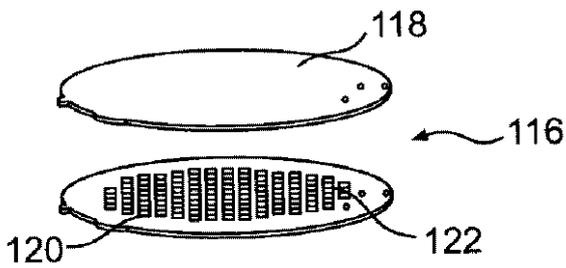
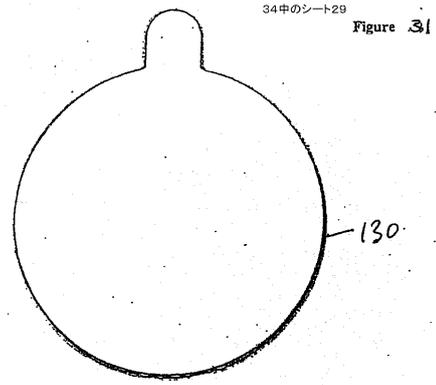


FIG. 30

【 図 3 1 】



【 図 3 2 】

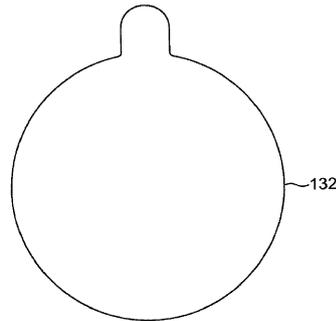


FIG. 32

【 図 3 3 】

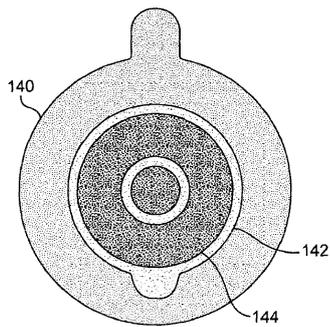


FIG. 33

【 図 3 5 】

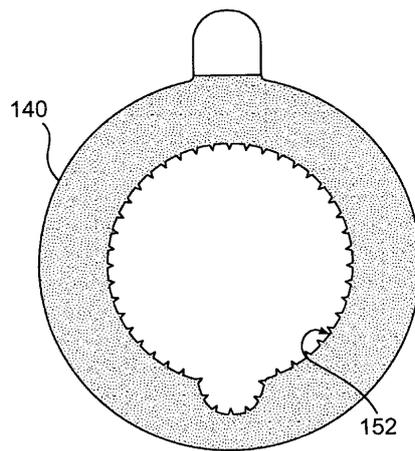


FIG. 35

【 図 3 4 】

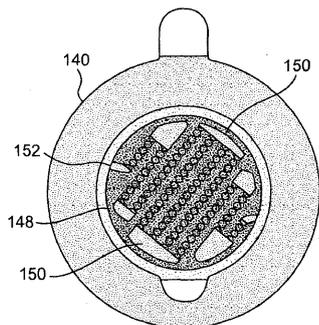


FIG. 34

【 図 3 6 】

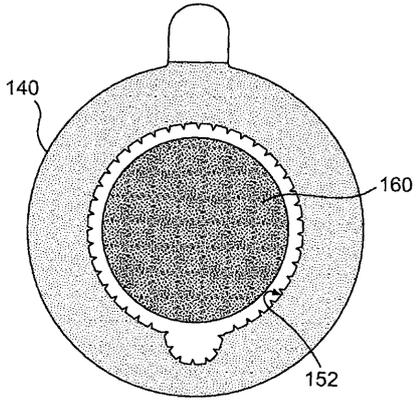


FIG. 36

【 図 3 7 】

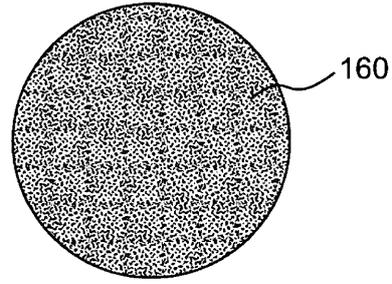


FIG. 37

【 図 3 8 】

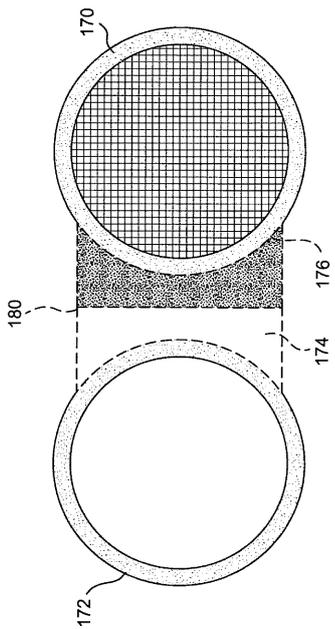


FIG. 38

フロントページの続き

(72)発明者 スチュアート マクレー

アメリカ合衆国 ジョージア 30033, アトランタ, モンテヴァロ サークル 1438

(72)発明者 アラン スミス

アメリカ合衆国 ジョージア 30305-2733, アトランタ, グリーンビュー アベニ
ュー エヌ. イー. 735

Fターム(参考) 4C167 AA72 BB02 CC01 HH08