

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-516858
(P2004-516858A)

(43) 公表日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int. Cl.⁷

A61M 5/145

F I

A61M 5/14 485D

テーマコード(参考)

4C066

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 68 頁)

(21) 出願番号 特願2001-581886(P2001-581886)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月8日(2001.5.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年11月8日(2002.11.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/014916
 (87) 国際公開番号 W02001/085233
 (87) 国際公開日 平成13年11月15日(2001.11.15)
 (31) 優先権主張番号 60/202,818
 (32) 優先日 平成12年5月8日(2000.5.8)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/223,630
 (32) 優先日 平成12年8月8日(2000.8.8)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 09/672,456
 (32) 優先日 平成12年9月29日(2000.9.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

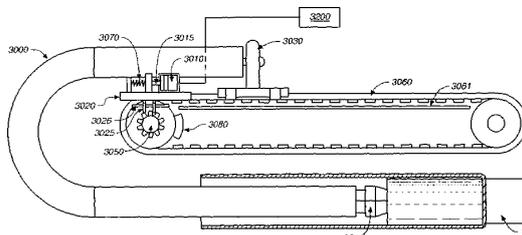
(71) 出願人 502113552
 スターリング メディヴェイションズ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ジョージア州 30071 ノークロス ユニティ ドライブ 6025 エイ
 (74) 代理人 100072051
 弁理士 杉村 興作
 (72) 発明者 ジョエル ダグラス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94022 ロス アルトス ヒルズ ラロマ ドライブ 25285

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ注入投薬装置

(57) 【要約】

注入ポンプは複数個の突起を有し、これら突起は、患者の皮膚の皮下領域に突入し、各突入部を包囲する皮膚によって漏れを封鎖する角質層に裂傷を生じさせる無痛手段をなし、薬剤の基底注入及び濃縮塊注入のための流路を形成するよう構成する。ポンプは、薬物を収容する薬物リザーバを有する。ポンプはマイクロアクチュエータ(3010)と、開閉して薬剤容器を投薬モード位置に挿入及び支持することができる基台又は蓋を有するハウジングとを有する。マイクロアクチュエータを使用してローラ又はピストン(25)を薬剤容器(10)に連通するよう前進させる。マイクロアクチュエータには、薬剤容器へのアクセスにともなって移動する装置を取り付ける。この装置は、薬剤を分注するのに使用する薬剤容器の割り出しを行う。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬剤を分注するための装置において、
基礎と、

第 1 部分及びこの第 1 部分から離れた第 2 部分を有し、第 1 部分を第 2 部分に対して接近
しまた離れるよう把持方向に移動自在にしたグリッパと、

励起信号に応答して長さを変化する第 1 アクチュエータであって、部分的に前記基礎に固
定し、かつ前記グリッパの第 1 部分に隣接配置し、把持方向に指向させて前記グリッパの
第 1 部分に配置し、第 1 アクチュエータに対する励起信号に応答して長さが変化するとき
把持方向に沿って前記グリッパの第 1 部分を移動させる第 1 アクチュエータと、

10

励起信号に応答して長さを変化する第 2 アクチュエータであって、部分的に前記基礎に固
定し、かつ前記グリッパの双方の部分のうち一方に隣接配置し、把持方向に指向させて
前記グリッパの前記一方の部分に配置し、第 2 アクチュエータに対する励起信号に
応答して長さが変化するとき把持方向とは異なる方向に沿って前記グリッパの前記一方の部分を
移動させる第 2 アクチュエータと

を具えたことを特徴とする薬剤分注装置。

【請求項 2】

前記第 1 アクチュエータ及び第 2 アクチュエータのうち少なくとも一方を圧電アクチュ
エータとした請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記第 1 アクチュエータ及び第 2 アクチュエータを圧電アクチュエータとした請求項 1 記
載の装置。

20

【請求項 4】

励起信号に応答して長さが変化する第 3 アクチュエータを設け、この第 3 アクチュエータ
は、部分的に前記基礎に固定し、かつ前記グリッパの双方の部分のうち他方に隣接配置
し、把持方向に指向させて前記グリッパの前記他方の部分に配置し、第 2 アクチュエータ
に対する励起信号に
応答して長さが変化するとき把持方向とは異なる方向に沿って前記グ
リッパの前記他方の部分を移動させるものとして構成した請求項 1 記載の装置。

【請求項 5】

前記基礎に釈放自在に取り付け、中空バレルと、開放端部と、この開放端部とは反対側の
出口を有する薬剤カートリッジと、

30

前記バレルに摺動自在に配置したプランジャと、

前記プランジャに隣接させて前記バレル内に摺動自在に配置し、前記グリッパの前記第 1
部分と第 2 部分との間に延在する部分を有するピストンと

を具え、前記グリッパの前記第 1 部分が前記把持方向に沿って前記グリッパの第 2 部分に
向かって移動するとき前記グリッパの第 1 部分が前記ピストンに掛合するよう前記ピスト
ン及び前記グリッパの第 1 部分を寸法決め、位置決め、また形状形成した請求項 1 記載の
装置。

【請求項 6】

基礎に釈放自在に取り付け、第 1 側壁及び出口を有する薬剤バッグと、

40

前記基礎に摺動自在に取り付けたピストンであって、前記グリッパの第 1 部分と第 2 部分
との間に延在する部分を有するピストンと、

前記ピストンに取り付け、また前記薬剤バッグの側壁に直ぐ隣接して配置したローラと
あ具え、前記グリッパの前記第 1 部分が前記把持方向に沿って前記グリッパの第 2 部分に
向かって移動するとき前記グリッパの第 1 部分が前記ピストンに掛合するよう前記ピスト
ン及び前記グリッパの第 1 部分を寸法決め、位置決め、また形状形成した請求項 1 記載の
装置。

【請求項 7】

薬剤を分注するために使用する装置において、

中空バレル、開放端部、この開放端部とは反対側の出口を有する薬剤カートリッジと、

50

前記バレル内に摺動自在に配置したプランジャと、
前記プランジャに隣接させて前記バレルに配置し、また前記摺動方向に沿って前記バレル内を移動自在のスライドと、
励起信号に応答して長さが変化する第1アクチュエータであって、前記スライドに部分的に固定し、前記スライド方向に指向させ、励起信号に応答して長さが変化するとき、前記スライド方向に沿ってスライドを移動させる第1アクチュエータと、
励起信号に応答して長さが変化する第2アクチュエータであって、前記スライドに部分的に固定し、前記スライド方向に指向させ、励起信号に応答して長さが変化するとき、バレルの内面に掛合しかつバレル内で前記スライドを保持する第2アクチュエータと
を具えたことを特徴とする薬剤分注装置。

10

【請求項8】

前記スライドは、前記第1アクチュエータ及び第2アクチュエータを部分的に取り付けた第1部分と、前記スライドの第1部分に対して摺動方向に移動自在の第2部分を設け、更に、励起信号に応答して長さが変化する第3アクチュエータを設け、この第3アクチュエータは、前記スライドの第2部分に部分的に固定し、また摺動方向に指向させて、励起信号に応答して長さが変化するとき、バレルの内面に掛合しかつバレル内で前記スライドの第2部分を保持するものとして構成した請求項7記載の装置。

【請求項9】

薬剤を分注するのに有用な薬剤分注装置において、
U字状の可撓性シャフトと、
第1位置と第2位置との間で移動自在のソレノイドと、
前記ソレノイドに連結したつめと、
歯を有するピニオンであって、ピニオンの歯間に前記つめを配置したピニオンと、
このピニオン上のベルトと、
前記ベルト及び前記可撓性シャフトに取り付けたアームと
を具え、前記第1位置と前記第2位置との間でソレノイドが移動することによってつめを移動させ、このつめが前記ピニオンを回転させ、このピニオンが前記ベルトを移動させ、このベルトがアームを移動させ、このアームが前記可撓性シャフトを移動させる構成としたことを特徴とする薬剤分注装置。

20

【請求項10】

中空バレル、開放端部、この開放端部とは反対側の出口を有する薬剤カートリッジと、
前記カートリッジのバレル内のプランジャと
を具え、前記可撓性シャフトを前記カートリッジのバレル内に突入させ、かつ前記プランジャに掛合させる構成とした請求項9記載の装置。

30

【請求項11】

液体を分注するための装置において、
複数個のニードルであって、各ニードルには鋭利端部と、この鋭利端部に隣接する湾曲部を設けたニードルと、
ニードルを少なくとも部分的に挿入する孔を有し、これら孔が貫通する環状空間を設けたベースと、
前記ベースに封鎖可能に取り付け、かつ前記ベースとともにプレナム空間を形成するキャップであって、前記プレナム空間には前記ベースの環状空間の一部を設け、前記キャップには前記プレナム空間に流体連通する流路を設けたキャップと
を具えたことを特徴とする液体分注装置。

40

【請求項12】

更に、中心孔を有する環状部材を設け、前記中心孔に前記ベースを位置決めした請求項11記載の装置。

【請求項13】

更に、前記ニードルの湾曲部に位置決めするリングを設け、前記ニードルを前記リングと前記環状部材との間に位置決めし、前記ニードルの鋭利端部を前記リングに通過させた請

50

求項 1 2 記載の装置。

【請求項 1 4】

前記ニードルの鋭利端部を約 0.5 ~ 約 3.0 mm の間の距離にわたり前記リングに通過させた請求項 1 3 記載の装置。

【請求項 1 5】

前記ニードルの鋭利端部を、約 1° ~ 約 25° の範囲の角度にわたり曲げた請求項 1 1 記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の分野]

本発明は、患者に薬剤を皮下に注入する方法及び装置に関するものである。特に、本発明は、薬剤を患者に投与するための予めパッケージにした容器に使用し、容器から患者の皮下領域にカテーテル又はニードルによって送給し、またニードルアレイ装置に注入する注入ポンプに関する。

【0002】

[関連技術の簡単な説明]

注入セット及びポンプは種々の溶液を患者の皮下に投与するのに使用される。経皮的に（皮膚を通して）液状薬剤を投与し、長い期間皮下に存在させるには多くの医療条件がある。例えば、糖尿病は、毎日、又はより頻繁にインスリンを注射することによって管理する。ナショナル・インスティテュート・オブ・ヘルス（NIH）は、糖尿病合併症及び管理トライアル（DCC T）として知られている糖尿病患者に対して長期間の研究を行い、糖尿病の適正な管理は、1日あたり4回以上のインスリン注射を必要とすると結論している。しかし、現行の装置では、患者にとって便利ではなく、無痛ではなく、取り扱いが容易でもない。シリンジ及びインスリンペンはすべて、患者自身が注射することを必要とし、便利ではなく、薬剤投与を行うのに周囲に対して目立つ機構である。

【0003】

経皮注射は痛みを伴いかつ面倒であるため、また各注射毎に感染症を招く恐れがあり、注射はできるだけ人から距離をおいて行い、血流における薬剤のピーク（山）濃度及びバレー（谷）濃度に影響し、又は薬剤を要求する人体部位において薬剤投与直後にピーク濃度があり、次の注射の投与直前に低（即ち、バレー）濃度がかかるようにする。この投与方法は患者に対してピークレベルにおける過剰投与、またバレーレベルでの投与不足を生ずる可能性があったが、よりよい代替案がないため長年標準的方法とされていた。

【0004】

近年、カテーテルを半永久的に患者に埋め込み、患者の人体の経皮部位にアクセスするシステムが開発され、これは液状薬剤をカテーテルからリザーバに供給するものである。しかし、多くの患者は、単独のポイントで注入することから炎症を引き起こし、注入部位に赤い注入斑ができることを確認している。濃縮塊注入又は任意の特定部位に注入する薬剤量を減らすことによる薬剤注入はこのような炎症を軽減する。

【0005】

インシグラー（Insigler）氏及びカーツ（Kirtz）氏は（ディアベティクス、28号、p. 196 ~ 203、1979年において）、携帯用インスリン投与調整装置について記載しており、この装置は電氣的駆動のインスリンリザーバを有するミニポンプを使用し、定期的に所定単位（U）のインスリンを分注するものである。小さい電子的制御ボックスを使用し、0.2 U ステージに対して0.4 U / 時間の基本量にセットする。スイッチを使用し、1時間の期間中により高い投与量の注入を行うプログラムをトリガし、この後システムは基本量に自動的に戻るようにしている。

【0006】

1976年6月15日に発行されたトーマス（Thomas）氏らの米国特許第3,963,380号には、圧電ディスクプレングにより駆動するマイクロポンプが記載されている。このポンプは僅かな流れのみを吸引するが、ポンプを駆動するのに約100ボルトの

10

20

30

40

50

電圧を必要とする。

【0007】

タンボーラン (Tamborlane) 氏は、[ザ・ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (The New England Journal of Medicine) , 300巻, p. 573 ~ 578 , 第11号, 1979年3月15日発行] において、携帯用皮下インスリン投与システムについて記載しており、このシステムはバッテリー駆動のシリンジポンプを使用するものである。この装置は容積が大きくかつ重量が重いものである。

【0008】

蠕動モータ駆動ポンプはアルピッサー (Alpbisser) 氏らにより記載された (Med . Progr . Technol . 5 : 187 ~ 193 [1978年]) 。このポンプは524gの重さがあり、最大ポンプ吐出量で60ミリワットの電力を消費する。このシステムは連続したデューティサイクルを有する。しかし、容積が大きくかつ重量が重く、相当大きな電力を消費する。

【0009】

更に、インスリン、薬物又は他の物質を人及び動物に投与するための数多くの装置が開発された。或る物質、例えばインスリンの自己投与に関して共通することは、操作が簡単であり、信頼性が高く、しかも正確に自己投与できるように設計することが重要である。患者が入手できる現行装置としては、シリンジ、ポンプ又は注射ペンがある。しかし、これらの各装置は、使用に便利で容易であり、薬剤注入に目立たない手段であるとはいえない。患者は公衆の面前で自分自身で注射したり、効果でかさばる装置を使用しなければならない。

【0010】

従来技術における注入ポンプの異なるタイプとしては、溶液を可撓性容器、例えば、バルーンから患者投与のためのチューブに絞り出す弾性ポンプがある。シリンジで負荷をかけるポンプによって溶液容器又はリザーバを加圧するものも提案された。米国特許第4,741,736号に記載されたポンプのように、注入ポンプには可撓性コンパートメントを内蔵するカートリッジが設けられ、溶液を排出する圧力ローラによって絞り出すものも提案された。しかし、これらのタイプの注入ポンプは特別な容器を必要とし、溶液を収容する標準の予充填単一投与容器に適用できない。

【0011】

注入ポンプが標準の予充填単一投与容器を使用できない場合、大きなびんから薬剤を個別に容器に詰める必要がある。薬剤をカートリッジ、バルーン、リザーバ、及び他の特製容器に移し替えるのは、糖尿病のような慢性疾患をかかえてブドウ糖を適正に処理するためインスリンを摂取しなければならない人々にとっては困難で問題のあるプロセスである。従って、このタイプの既存ポンプの限界及び欠点を克服し、また肘の予充填単一投与容器に適用できる注入ポンプシステムに対する必要性が認識されていた。

【0012】

更に、薬剤を皮下注入する現行の入手可能な装置は、患者にとって皮膚から皮下領域にニードル又は可撓性カテーテルを挿入する必要がある。このことは、患者にとって痛みを伴い、不便であり、又は極めて侵襲性が高いものである。この結果、大部分の患者は、シリンジによって定期的に注射することよりなる従来の注射治療よりも大きな利点があるポンプ及び注入セットを使用しない結果となった。

【0013】

形態学的に見て、皮膚の複合的なエピセリウム層、いわゆる表皮は、異物貫入に対するバリアを付与された皮膚部分であり、4層からなっている。これらの層は角質層と称される最外層と、3つの下層即ち、表皮顆粒層、表皮マルピギー層及び表皮胚芽層である。角質層は、平坦で、比較的乾燥しており、ケラチン状の細胞の不均一な層であり、この下層には稠密ないわゆるハニ－層がある。過去において、このハニ－層は外部の異物が人体内に侵入するのを防ぐバリアとして作用すると一般的に考えられていた。例えば、インベスト

・ダーマツト (Invest. Dermat.) , 第 50 巻 , p . 19 ~ 26 , 1968 年を参照されたい。現在は、角質層及び個別ではない細胞層が人体への異物侵入のバリアとして機能すると考えられている。角質層全体は、それに含まれている化学的にケラチン状の燐脂質複合体であり、人体への異物侵入に対するバリアとしてのハニエ層と一緒に作用するため、バリアとしてみなされる。本発明の目的にとっては、角質層全体は、異物侵入に対する天然バリアとしてみなす。インベスト・ダーマツト (Invest. Dermat.) , 第 50 巻 , p . 371 ~ 379 , 1968 年、及びイビッド (ibid) , 第 56 巻 , p . 72 ~ 78 , 1971 年を参照されたい。

【0014】

乾燥しているときには約 15 ミクロン、完全に含水したときには約 48 ミクロンの厚さを有する角質層は、極めて多種多様な化合物に対するバリアとして作用する。このバリアは高分子化合物、機能グループで代用される化合物、難溶解性分子、非電解質等で維持される。インベスト・ダーマツト (Invest. Dermat.) , 第 52 巻 , p . 63 ~ 70 , 1969 年を参照されたい。化合物が、例えば、外科的に角質層を剥がすことによって角質層を通過できるようにしたとき、残存する表皮又は真皮への侵入に対する大きな防御にはならない。この後には、化合物は毛細管現象によって循環系統に侵入する。プログレス・イン・ザ・バイオロジカル・サイエンシズ・イン・リレーション・トゥ・ダーマトロジー (Progress in the Biological Sciences in Relation to Dermatology) , 第 2 版 , p . 245 , 1964 年、ケンブリッジ大学出版、及びジャーナル・オブ・ドラッグ・アンド・コズメティック・インダストリーズ (J. of Drug and Cosmetic Industries) , 第 108 巻 , 第 2 号 , p . 152 ~ 154 , 1971 年を参照されたい。

【0015】

上述のことからみて、例えば、本発明薬物投与装置を使用して薬物を角質層に貫通させた後には、皮膚の残りの層への侵入は容易に進行する。しかし、インスリンのような薬物は、皮膚領域、即ち、表層管状網構造及び深層管状網構造との間に投与して、人体への均一で一定の吸収を確実にしなければならない。角質層以外への侵入なしに薬物を角質層に吸収させるのは保留とされ、経皮的な侵入ではない。

【0016】

他の従来装置及び方法としては、米国特許第 3,964,484 号、同第 4,235,234 号、同第 4,969,871 号、同第 6,083,196 号、同第 6,050,988 号、同第 5,587,326 号、同第 6,022,316 号、同第 4,883,472 号、同第 4,865,591 号、同第 4,973,318 号、同第 5,017,190 号、同第 5,279,586 号、同第 4,856,340 号、同第 4,313,439 号、同第 5,640,995 号、同第 5,327,033 号に記載のものがあり、これらを参考のために本明細書に掲げた。

【0017】

ポンプ及びリニア運動装置を含む種々の機構を駆動するための種々のマイクロアクチュエータが開発された。これらの装置の開発は、薬剤投与のための小型、低コスト、かつ目立たない解決法をもたらすものではない。薬剤を予充填カートリッジから押し出す現行技術を見渡しても、これら装置は大型でかさばるものであることがはっきりしている。

【0018】

米国特許第 5,644,177 号には、微細機械加工技術を使用して 1 又は 2 ミリメートルの範囲の物質で形成される流体の流れを制御する目的で動作することができる微細加工構造について記載している。この米国特許には、ギャップを有する磁気コアをサブストレートに固定し、プランジャを、固定コアのギャップに生ずる磁束に応答してサブストレートに平行に移動させるようばねによって取り付けられている。微細機械的流体制御ユニットとしては、サブストレート上に電氣的堆積によって形成した金属フレーム構造があり、このフレームの内壁には隔壁を収容するよう形成した溝孔を設け、この隔壁によってフレーム内部を個別のチャンバに分割し、フレーム及び隔壁の頂部にカバーを取り付けてチャンバ

をシールしている。プランジャアクチュエータはフレーム内に取り付け、固定コア部分をこのフレームの壁に貫通させ、マンドレル及びコイルをフレームの外側で固定コア部分に掛合させ、ギャップに磁束を発生させ、シールしたエンクロージャ内でプランジャを動作させる。

【0019】

米国特許第5,914,507号は、強誘電性薄フィルムセラミック材料、例えば、PZTの圧電特性、焦電気特性、電気ひずみ特性に基づく微細機械的装置又はマイクロアクチュエータについて記載している。マイクロ装置は、デバイスサブストレートと偏向可能コンポーネントとを有する。偏向可能コンポーネントはデバイスサブストレート上に偏向させるために取り付け、センサ/アクチュエータを有する。センサ/アクチュエータは、第1電極及び第2電極と、第1電極と第2電極との間に配置した圧電薄フィルムとを有する。薄フィルムはPZTとすると好適である。センサ/アクチュエータはセンサ/アクチュエータサブストレート上に配置する。センサ/アクチュエータサブストレートは、フッ化水素酸蒸気による浸食に抵抗性を示すものから選択した材料により形成する。

10

【0020】

[発明の概要]

本発明の第1の発明によれば、薬剤を分注するための装置において、基礎と、第1部分及びこの第1部分から離れた第2部分を有し、第1部分を第2部分に対して接近しまた離れるよう把持方向に移動自在にしたグリッパと、励起信号にตอบสนองして長さを変化する第1アクチュエータであって、部分的に前記基礎に固定し、かつ前記グリッパの第1部分に隣接配置し、把持方向に指向させて前記グリッパの第1部分に配置し、第1アクチュエータに対する励起信号にตอบสนองして長さが変化するとき把持方向に沿って前記グリッパの第1部分を移動させる第1アクチュエータと、励起信号にตอบสนองして長さを変化する第2アクチュエータであって、部分的に前記基礎に固定し、かつ前記グリッパの双方の部分のうち一方に隣接配置し、把持方向に指向させて前記グリッパの前記一方の部分に配置し、第2アクチュエータに対する励起信号にตอบสนองして長さが変化するとき把持方向とは異なる方向に沿って前記グリッパの前記一方の部分の部分を移動させる第2アクチュエータとを具えたことを特徴とする。

20

【0021】

本発明の第2の発明によれば、薬剤を分注するために使用する装置において、中空バレル、開放端部、この開放端部とは反対側の出口を有する薬剤カートリッジと、前記バレル内に摺動自在に配置したプランジャと、前記プランジャに隣接させて前記バレルに配置し、また前記摺動方向に沿って前記バレル内を移動自在のスライドと、励起信号にตอบสนองして長さが変化する第1アクチュエータであって、前記スライドに部分的に固定し、前記スライド方向に指向させ、励起信号にตอบสนองして長さが変化するとき、前記スライド方向に沿ってスライドを移動させる第1アクチュエータと、励起信号にตอบสนองして長さが変化する第2アクチュエータであって、前記スライドに部分的に固定し、前記スライド方向に指向させ、励起信号にตอบสนองして長さが変化するとき、バレルの内面に掛合しかつバレル内で前記スライドを保持する第2アクチュエータとを具えたことを特徴とする。

30

【0022】

本発明の第3の発明によれば、薬剤を分注するのに有用な薬剤分注装置において、U字状の可撓性シャフトと、第1位置と第2位置との間で移動自在のソレノイドと、前記ソレノイドに連結したつめと、歯を有するピニオンであって、ピニオンの歯間に前記つめを配置したピニオンと、このピニオン上のベルトと、前記ベルト及び前記可撓性シャフトに取り付けたアームとを具え、前記第1位置と前記第2位置との間でソレノイドが移動することによってつめを移動させ、このつめが前記ピニオンを回転させ、このピニオンが前記ベルトを移動させ、このベルトがアームを移動させ、このアームが前記可撓性シャフトを移動させる構成としたことを特徴とする。

40

【0023】

本発明の第4の発明によれば、液体を分注するための装置において、複数個のニードルで

50

あって、各ニードルには鋭利端部と、この鋭利端部に隣接する湾曲部を設けたニードルと、ニードルを少なくとも部分的に挿入する孔を有し、これら孔が貫通する環状空間を設けたベースと、前記ベースに封鎖可能に取り付け、かつ前記ベースとともにプレナム空間を形成するキャップであって、前記プレナム空間には前記ベースの環状空間の一部を設け、前記キャップには前記プレナム空間に流体連通する流路を設けたキャップとを具えたことを特徴とする。

【0024】

本発明の目的は、予充填単一投与容器に適用でき、また複数個のマイクロ突起からなるカテーテル又は一体構成皮膚インターフェイス装置を直接ポンプに取り付けて使用することができる新規で改良した注入ポンプを得るにある。

10

【0025】

本発明の他の目的は、多数の中空突起によって角質層に裂け目を付け、表皮管状網構造を越える深さに達するが、深層管状網構造までは達しない深さで皮膚に貫入する一体構成皮膚インターフェイス装置を有するポンプを得るにあり、このインターフェイス装置は、薬剤をほぼ一定に注入し、又は要求に応じて濃縮塊注射をすることができるマイクロ注入装置に連結するものとする。この装置によれば、患者は、注入が一層快適になり、また注入プロセスにおける刺激を軽減することができる。

【0026】

更に、本発明の他の目的は、カテーテルに取り付けるとき個別に薬剤を注入又は注射することができる注入及び注射装置を小型かつコンパクトにすることにある。

20

【0027】

本発明の他の目的は、ポンプに使用する容器に薬剤を個別に移し替える必要性を排除し、またこれによりコストがかかり困難な準備ステップを軽減する注入ポンプを得るにある。

【0028】

また、本発明の他の目的は、制御した圧力でかつ制御した時間にわたり、薬剤を正確に分注し、またマイクロ突起皮膚インターフェイス装置を使用することができる注入ポンプを得るにある。

【0029】

更に本発明の他の目的は、安全性が高く、低コストであり、かつ寸法がコンパクトな機械的駆動装置を設けることができる注入ポンプを得るにある。

30

【0030】

更にまた本発明の他の目的は、薬剤を一次容器から移し替えることによる薬剤汚染の危険性を低減又は回避し、ポンプと共存でき、また溶液が完全に患者に投与できない場合にはアラームを発生することができる、健康に役立つ注入ポンプを得るにある。

【0031】

本発明の目的は、目立つことなく薬剤注入を行えるよう寸法が小さい注入ポンプを得るにある。

【0032】

また、本発明の他の目的は、制御した圧力で、また制御した時間にわたり薬剤を正確に分注する注入ポンプを得るにある。

40

【0033】

更に、本発明の他の目的は、基礎量投与及び濃縮塊投与の双方を行うことができる制御システムを有する注入ポンプを得るにある。

【0034】

本発明の更に他の目的、特徴、及び付随する利点は、当業者であれば、添付図面につき詳細に説明したところから明らかであろう。

【0035】

[好適な実施例の説明]

図面において同一素子又は対応素子には同一の参照符号を付して説明する。

【0036】

50

本発明によるポンプは、標準のカテーテルに使用するか、又は皮膚の角質層に貫入する複数個の突起を有する投薬機構に一体に組み込んで使用することができる。

【0037】

第1の実施例においては、ポンプは一体型注入装置として構成し、多くの事例において複数個の突起によって角質層に裂傷を形成するように構成する。これら突起は、患者の皮膚の皮下領域に突入し、各突入部を包囲する皮膚によって漏れを封鎖する角質層に裂傷を形成する無痛手段をなし、薬剤の基底注入及び濃縮塊注入のための流路を形成する。

【0038】

第2の他の実施例においては、ポンプを通常のカテーテルに取り付け、このカテーテルを患者の皮膚の皮下領域に挿入し、ポンプを患者に装着又は取り付けて薬剤の基底注入及び濃縮塊注入を行うようにする。代案として、ポンプを接続チューブに取り付け、本発明の投薬装置を使用して患者内に薬剤を注入する。

10

【0039】

本発明の第3の実施例においては、ポンプ駆動装置に、ラックと2個のピニオンギヤとを使用してポンプピストンを割り出すソレノイドを設ける。割り出し距離は、1時間以下とすることができる時間間隔にわたり分散させる場合に1時間あたりの最小投与に対応する割り出しを行うよう選択する。この実施例は、上述の同時継続出願第09/672,103号に記載のU字状駆動ピストンを使用する。

【0040】

局所的な又は系統的な循環システムに薬物を通過させることは、本発明で投与した薬物経皮的貫入の継続的な結果と見なすことができる。本明細書で使用される用語「経皮的」は、刺入、擦過、又は角質層の切り込みによって局所的又は系統的な循環システムに皮膚から貫入することを意味し、皮膚の内部層まで達する刺入、擦過又は切り込みを意味するものではない。

20

【0041】

本発明の他の発明の第1実施例は、多数のルーメンを有する突起により角質層に裂傷を生ぜしめる皮膚インターフェイス装置を使用し、好適には、要求に応じて比較的一定量の薬剤注入又は濃縮塊注入を行うことができるマイクロ注入装置に接続する。このような装置としては、上述の同時継続出願第09/672,103号に記載されている。本発明の皮膚インターフェイス装置は、酸化珪素、金属、若しくはプラスチック製のサブストレート、又はステンレス鋼製の小さいニードルのアレイを使用した微細機械加工(micro-machined)コンポーネントから形成する。ニードル又はマイクロ突起は、僅かな曲がり又は湾曲を設けると好適である。皮膚内に挿入するとき、湾曲した又は曲がった突起は、この突起が挿入された皮膚に小さいポケットを形成する。このポケットは、注入した薬剤の予形成した間質性リザーバをなし、薬剤注入による皮膚の刺激を軽減する。突起は、ニードル先端で曲げるか、又はニードルのシャフトに沿って曲げるか、両者の組み合わせにし、突起の周囲に適当なポケットを生ずるようにする。このようにして形成される代表的なポケットは、容積が0.00001~0.001ミリリットルの範囲である。このポケットは、注入される薬剤に対して抵抗が少なく、通常の入力カテーテルの周囲に生ずる赤い刺入斑が少なくなる。

30

40

【0042】

突起は短く、しかも流体送給圧力が小さいため、装置は、寸法に起因する患者の痛み、侵襲性の貫入又はうっとうしさを排除する。更に、角質層の表面から1~3ミリメートル程度のみ人体内に進入するため、挿入するときの痛みはほとんどない。人体の腹部に最低で1ミリメートルかつ3ミリメートルを越えない深さまで進入することにより、突起は痛みを生ずることがない。即ち、人体のこの領域の皮膚内には圧力感知神経のみが存在するだけであるからである。更に、貫入深さは、現行の注入プロセス及び注射プロセスで人体の薬剤吸収を一定にする上で十分な深さであり、患者及び病状を管理する健康管理専門家は通常の治療を再調整する必要はない。

【0043】

50

本発明においては、マイクロ突起システムと一体ポンプ又は注射投薬装置とを組み合わせることにより、患者の体の皮下に薬剤を注射又は注入する、目立たず利便性のよい手段をもたらす、現行の装置に関連する問題を解決する。ポンプ機構と、薬剤容器と、マイクロ突起との間で開閉する連通路を設けることによって、患者は、痛みがない深さに皮膚内に薬剤を投与することができる極めて小さい、また目立たない注入又は注射システムをもたらす、又は現行の注入治療に対して新しい注入方法の標準をもたらす。

【0044】

マイクロ突起は、流体送給通路に連通する小さい突起を形成することによって皮膚の天然バリアに打ち勝つことができる。これら突起の貫入は、皮膚の天然バリアに裂傷を付けて貫入する。これら天然バリアには、形態学的組織及び巨大分子組織の双方がある。曲がったニードルによって生ずる小さいポケットは、周囲の皮膚に対する注入刺激を減少する。本発明装置の小さい寸法で目立たない性質は、患者に対する薬剤をより頻繁にかつより僅かな投与量で投与することを容易にすることによって改善した治療法をもたらす。

10

【0045】

本発明によるマイクロ突起は多くの方法で形成することができる。例えば、これに限定するものではないが、以下の特許文献に記載のプロセスを使用して本発明のマイクロ突起を形成することができる。(例えば、特許文献1、及び特許文献2及び非特許文献1参照)

【0046】

【特許文献1】

米国特許第5,391,250号明細書

20

【特許文献2】

米国特許第5,437,999号明細書

【0047】

マイクロ突起の形成に関しては、チェニー(Cheney)II氏らの米国特許第5,391,250号明細書である特許文献1において、皮下的に又は経皮的にブドウ糖を測定するのに使用するため、薄いフィルム状の電気化学的センサを製造する方法について教示している。このようなセンサを製造するには、剛性サブストレート上に絶縁材料を薄いフィルム状のベース層として堆積する。次に、接触マスクによるフォトリソグラフィ及び薄フィルムカバー層を使用してベース層上にセンサのための導体素子を形成する。

30

【0048】

ディーボルド(Diebold)氏らの米国特許第5,437,999号明細書である特許文献2は、生物学的用途に好適である薄フィルム電気化学的装置を、電極領域の画定するのにフォトリソグラフィを使用して製造する方法について記載している。上述の各特許文献の明細書を電気加工方法に関して参考として掲げた。

【0049】

電子的コンポーネントを製造するための材料及びプロセスに関する優れた文献として非特許文献1がある。

【0050】

【非特許文献1】

チャールズ・A・ハーパー(Charles A. Harper)著、「ハンドブック・オブ・マテリアル&プロセス・フォー・エレクトロニクス(Handbook of Materials and Processes for Electronics)」,(米国),1984年ライブラリー・オブ・ kongress (議会図書館)蔵カードNo.7695803

40

【0051】

この非特許文献1は、本発明に利用できる厚いフィルム、薄いフィルム、及びフォトレジストプロセスに関する詳細なプロセス情報について記載している。

【0052】

センサのための半導体プロセスの使用は文献に共通しているが、注入カニューレ又は皮膚

50

を突き破るマイクロ突起を形成するには使用されなかった。特許文献1及び2の双方に記載されている技術は、本発明に記載の注入カニューレ又は微細加工素子を形成するのに使用することができる。

【0053】

上述の同時継続出願第09/672,103号に記載されている機械的注射又は注入装置のためU字状駆動ピストンは、このU字状ピストンを小型のソレノイドに連結し、またラック&ピニオンドライブで割り出し操作をすることによって注入及び注射を自動化することもできる。この同時継続出願第09/672,103号に記載の駆動機構のコンパクトな形状は、パルス状の又は濃縮塊状の投薬に極めて好適である。U字状ピストンは占有面積が小さく、また可撓性シャフトの設計も仕上がりが装置の厚さを減少することができる。

10

【0054】

本発明によれば、従来技術に対する多くの改良をもたらす。湾曲したニードルから形成した小さいマイクロ突起及び本発明のマイクロポンプを使用することにより、連続的にする必要なく、又は苦痛と不快感を与えることなく、集中治療計画に従うのを確実にする患者用の分離手段をももたらす。

【0055】

微細加工ニードル又はマイクロニードルは、流体送給通路に連通する小さい突起を形成することによって皮膚の天然バリアに打ち勝つことができる突起を形成する。これらの突起の貫入は、皮膚の天然バリアに裂傷を付けて貫入し、また集中した一つの部位にすべての薬剤を注射することなく、制御した状態でかつ均等な薬剤注入を行うことができる。本発明によれば、更に、制御した状態でインスリン吸収を確実にするため十分な深さまで達し、かつ角質層のみに裂傷を付ける現行の皮下プロセスにする従来技術に比較して改善した注入プロセスをもたらすことができる。このことは、患者に対してより快適な注入を与え、また注入プロセスからくる刺激を軽減する。

20

【0056】

以下、図面を参照して本発明の特徴を説明する。

【0057】

図1～図5には、本発明の3つの実施例を示す。図5は、本発明の好適な実施例の注入ポンプを示す。

【0058】

図1には、注入ポンプ1の実施例を示し、この注入ポンプ1は標準的な予充填カートリッジ10を使用し、小さい輪郭のポンプ1で薬剤を患者に注入することができる注入システムをもたらす。この注入ポンプ1は、ピストン案内85内で案内されるピストン80を有する。ピストン80は、マイクロアクチュエータ36,60,70に取り付けた割り出しグリッパ35,30によって把持する。予充填カートリッジ10はホルダ15,20に保持し、また出口/ニードル/カニューレ90をカートリッジに取り付ける。予充填カートリッジ10は、カートリッジ10のパレル内に配置したプランジャ25を有する。マイクロアクチュエータ36を、基礎50に摺動自在に保持したスライド45上に配置する。マイクロアクチュエータ60は基礎50に配置し、マイクロアクチュエータ70を基礎2に配置する。基礎2には閉鎖可能な蓋を設け、装置1の内部素子を保護し、またアクセスされないよう遮蔽するとともに、カートリッジ交換のためにアクセスできるようにする。

30

40

【0059】

本発明の幾つかの実施例によるマイクロアクチュエータは、米国特許第5,644,177号及び同第5,914,507号に記載されている。

【0060】

割り出しグリッパ30,35は本発明の多くの実施例のうちの一つの形式とすることができる。例えば、これに限定しないが、上方グリッパ35は、ピストン80に対して上下動するクランプのジョーの形式とすることができる。この上方グリッパ35が下方位置にあるとき、グリッパ35はピストン80の外面に掛合する。下方グリッパ30は静止グリッパとし、上方グリッパ35によって保持されるピストンのベースとして作用する。本発明

50

の他の実施例によれば、双方のグリッパ30, 35は、ピストン80のほぼ両側に掛合する可動のクランプジョーとして形成することができる。双方のグリッパ30, 35が可動である場合、個別のマイクロアクチュエータ36によって、これらマイクロアクチュエータ36にコントローラ200からの同一の制御信号が相互に作用して移動することができるようにする。代案として、単独のマイクロアクチュエータ36を使用し、双方のグリッパ30, 35を互いにクランプする構体により結合し、どちらか一方を移動させることができる。当業者であれば、このようなグリッパ30, 35を互いに連結するのに有用な構体は容易に気づくであろう。

【0061】

流体は、予充填カートリッジ10から、図2に示すようにして押し出される。このプロセスは、ステップ&リピートプロセスであり、従って、薬剤の脈動的注入を行うことができる。この脈動は、用途に応じて必要であれば、種々の流れ減衰技術を使用して滑らかに行われるようにすることができる。ステップ&リピートプロセスは制御プロセッサ200によって開始し、刺激、好適には、電氣的刺激をマイクロアクチュエータ36に与え、アクチュエータの長さを変化させ、割り出しグリッパ35, 30を開閉させる。刺激は圧電変化又は磁気変化のいずれかとするすることができる。この刺激によって、マイクロアクチュエータ36は端部37が固定されており、またマイクロアクチュエータを動作させるとき端部38が移動するため、割り出しグリッパは閉じる。これにより、グリッパ35を押しやっ

10

【0062】

制御プロセッサ200は、次に励起信号をマイクロアクチュエータ60, 70に送り、これらアクチュエータが長さを変更してピストン80を前方に押しやる。マイクロアクチュエータを伸縮させるこの励起信号によりは、圧電変化、電氣的变化、又は磁気変化のいずれかとするすることができる。この励起信号はピストン80を前方に移動させ、これはマイクロアクチュエータ60, 70が端部62, 71で固定されており、マイクロアクチュエータが動作するとき端部63, 72が移動するからである。端部63, 72は割り出しグリッパに取り付け、この割り出しグリッパを長手方向に前後に移動させる。アクチュエータ60, 70の前進移動によりピストン80をプランジャ24に押し付け、これにより距離100にわたり移動させ、流体を出口90から押し出す。次に、制御プロセッサはマイクロアクチュエータ36を不作動にし、このマイクロアクチュエータ36を距離101にわ

20

30

【0063】

マイクロアクチュエータは、マイクロ素子マシニングを含む種々のプロセスから製造することができる。圧電励起、電氣励起、又は温度励起のいずれかでオン・オフするときに伸縮することができるマイクロ・エレクトロメカニカル・システム(MEMS)構造を形成する。更に、本発明は、適当な電氣的又は磁氣的又は圧電的励起を加えることによって動作するミニチュア電氣機械的ソレノイドを使用するよう構成することもできる。これらのうちの任意のものによって、1サイクルで割り出しを完了する必要性に応じた安全な作動装置を得ることができる。

40

【0064】

薬剤投与の用途に関連する問題点は、注入/注射プロセスを制御することができないという問題に集約される。本発明の実施例においては、1サイクルを達成するオン・オフ個別信号を必要とすることによって、この問題を解決する。装置を制御するプロセッサ又は機械的手段が1個の信号モードでロックしたら、最悪の場合、1回の割り出し量に対応する

50

1回の注入サイクルのみを行う。

【0065】

図3及び図4は、注入ポンプ1の他の実施例を示し、この実施例はポンプ1で薬剤を患者に注入することができる注入システムであり、側壁11a、11bを有し、また小さい輪郭を有する標準的な予充填バッグ11を使用する。注入ポンプ1はピストン案内85内で案内されるピストン80を有し、このピストン80をローラ25に取り付ける。ピストン80は割り出しグリップ35、30によって把持され、これら割り出しグリップ35、30はマイクロアクチュエータ36、60、70に取り付ける。予充填バッグ11はホルダ15、20に保持し、出口91をバッグに取り付ける。マイクロアクチュエータ36をスライド45に配置し、このスライド45を基礎50に保持する。マイクロアクチュエータ60はプラテン又は基礎50に配置し、マイクロアクチュエータ70はプラテン又は基礎2に配置する。

10

【0066】

流体は、図4に示すように、予充填バッグ11から押し出される。プロセスはステップ&リピートプロセスであり、薬剤の脈動注入を行う。脈動は用途の必要性に応じて種々の流れ減衰技術を使用して円滑に行われるようにすることができる。ステップ&リピートプロセスは制御プロセッサ200によって開始し、マイクロアクチュエータ36に励起信号を供給し、アクチュエータが長さを変化し、ピース35、30よりなる割り出しグリッパを閉じる。この励起信号は、圧電的、電気的又は磁気的変化とすることができる。制御プロセスは図1に示した実施例で使用したものと同一とすることができる。ローラはバッグ11の長さに沿って一方の側壁に沿って押されて出口80からバッグの内容物を押し出す。

20

【0067】

図5は、注入ポンプ1の好適な実施例であり、この実施例はポンプ1で薬剤を患者に注入することができる注入システムであり、小さい輪郭の標準的な予充填カートリッジ10を使用する。注入ポンプ1は、ピストン案内85内で案内されるピストン80を有する。ピストン80はマイクロアクチュエータ60、70によって形成される割り出しグリッパ、及びピストン80内に配置した割り出しアクチュエータ36によって割り出しを行う。マイクロアクチュエータ36、60、70は電気的に制御プロセッサ200に接続する。予充填カートリッジ10をホルダ15、20に保持し、出口90をカートリッジに取り付ける。予充填カートリッジ10は、このカートリッジ10内に配置したプランジャ25を有する。マイクロアクチュエータ36は、ピストン30の内面に保持したスライド45に配置する。マイクロアクチュエータ60及びマイクロアクチュエータ70は、これらアクチュエータの遊端が予充填カートリッジ10のパレルの内面の内側寸法に掛合して把持することができるように配置する。

30

【0068】

マイクロアクチュエータ70、60、36を交互に動作させることによって、予充填カートリッジ10から流体を押し出す。このプロセスはステップ&リピートプロセスであり、これにより薬剤の脈動注入を行う。脈動は用途の必要性に応じて種々の流れ減衰技術を使用することにより円滑に行われるようにすることができる。ステップ&リピートプロセスは制御プロセッサ200によって開始し、マイクロアクチュエータ60に励起信号を供給し、アクチュエータが長さを変化してマイクロアクチュエータ60とともにピストン80の端部を膨張させ、カートリッジ10の内側寸法を把持するようにする。励起信号は、圧電的又は磁気的変化とすることができる。励起信号は割り出しグリッパを開放し、これは、マイクロアクチュエータ60の中心が固定されており、マイクロアクチュエータが動作するとき端部63及び62が移動するからである。このことにより、圧はカートリッジ10を把持することができる。制御プロセッサ200は次に励起信号をマイクロアクチュエータ36に供給し、アクチュエータの長さを変化させて内部のスライド45をピストン80内で前方に押しやる。この励起信号は圧電的、電気的、又は磁気的変化とすることができる。この励起信号によりピストン80を前方に移動し、これはマイクロアクチュエータ36の中心を固定し、マイクロアクチュエータが動作するとき端部35、37を移動する

40

50

からである。このことにより、ピストン 80 をプランジャ 25 に押し付け、このプランジャ 25 が流体を出口 90 から押し出す。

【0069】

この後、制御プロセッサ 200 は励起信号をマイクロアクチュエータ 70 に供給し、アクチュエータの長さを変化させ、マイクロアクチュエータ 70 とともにピストン 80 を膨張させ、カートリッジ 10 の内部寸法に掛合させる。この励起信号は圧電的又は磁気的变化とすることができる。この励起信号により割り出しグリッパを開放させ、これはマイクロアクチュエータ 70 の中心を固定し、マイクロアクチュエータが動作するとき端部 71, 71 を移動するからである。このことによりアクチュエータはカートリッジ 10 のパレルの内面を把持することができる。次に、制御プロセッサ 200 がマイクロアクチュエータ 60 を不作動にし、このマイクロアクチュエータを通常の長さに復帰させ、カートリッジ 10 からグリッパを離脱させる。次に制御プロセッサはマイクロアクチュエータ 36 を不作動にし、このマイクロアクチュエータを通常の長さに復帰させ、ピストン 80 の後方端部を前方に押しやる。このプロセスは、出口 80 から薬剤を押し出すピストンの前方に割り出すのに必要なだけ繰り返すことができる。マイクロアクチュエータは、図示しないセンサを組み込み、プロセスの適正な制御を確実にするようにすることもできる。更に、随意に、アクチュエータからのフィードバック電圧、電流等を使用し、アクチュエータの制御のためのアクチュエータ状態を表示するようにすることができる。薬剤がカートリッジ 10 から空になったとき患者がケーブル 50 を引っ張ってピストンを後退させる。

10

20

【0070】

すべての実施例におけるポンプは、加圧状態で溶液をほぼ一定流量で、指定された時間にわたり分注し、また既存のポンプよりも一層無菌状態の環境をもたらす。更に視覚的表示及び音声アラームを設け、プロセスをモニタすることができる。注入ポンプは、患者が使用できる比較的コンパクトかつ軽量なものにすることができる。

【0071】

図 6 は、皮膚インターフェイス装置の微細加工突起の側面図を示す。突起は半導体材料又は微小なステンレス鋼製ニードルから形成する。ニードルを半導体材料から製造するとき、フォトレジストを適用し、ウェハを形状エッチングするか、又は図 11 に示すように小さいステンレス鋼ニードルのアレイを使用することによって製造する。微細加工突起は、ガス放電メッキ又はスパッタリング操作を行い、またフォトレジストを加えて層に対してジオメトリエッチングを行って突起に材料を付加し、任意の長さに形成することができる。

30

【0072】

微細機械加工（マイクロマシン）突起 2000 は、一連のエッチング及び堆積ステップによって形成し、流体送給孔 2001 を有するカニューレ形状のマイクロ突起 2000 を形成する。プレナム空間 2002 は、プレナム空間 2015 及び供給ポート 2020 を有するエッチング部分 2010 を取り付け、またカニューレホルダ 2025 に例えば、接着剤 2030 で取り付けることによって形成する。供給ポートは、カテーテル接続チューブ 2035 に取り付け、又は直接ポンプ 2040 に取り付ける。皮膚インターフェイス装置 2050 を製造するのに使用することができる材料としては、これに限定されるものではないが、酸化珪素（シリコンオキサイド）、金、銀、カーボン、又は半導体方法又は化学的方法で堆積したり、加工したりすることができる他の任意の材料がある。

40

【0073】

図 7 は、本発明ポンプ 2100 を示し、このポンプに直接連通する皮膚インターフェイス装置 2105 を設ける。

【0074】

図 8 は、可撓性シャフト 3000、及び薬剤カートリッジ 10 内に配置したプランジャ 25 を駆動するミニチュアソレノイド 3010 を使用した本発明によるポンプを示す。可撓性シャフト 3000 は上述の同時継続出願第 09/672, 103 号に記載した可撓性シャフトとすることができる。ミニチュアソレノイド 3010 は、ソレノイドプッシュロツ

50

ド3015を有し、アーム3030を割り出すラック3020を押圧する。ラック3020の底部に取り付けたつめ3025は、ラック3020に取り付けたつめ3025に加わる力によって生ずるオーバーランニングモーメントによってロックされる。このことにより、ピニオンギヤ3050(図8では反時計方向に)割り出し、支持体3061上を通過する割り出しベルト3060を駆動し、可撓性シャフト3000を押しやり、この可撓性シャフト3000がプランジャ25を押す。

【0075】

ソレノイド3010が動作するとき、プッシュロッド3015を伸張させ、割り出しベルト3060を駆動する。つめ3025は可撓性を有するものとするか、又はラック3020にヒンジ連結する。ソレノイド3010が不作動状態になることによってつめが引き戻されるとき、つめは後退し、ギヤ(ピニオン)3050の一部であるカム3026上で曲がったり、又は撓んだり、又は回動したりする。本発明の実施例によれば、カム3026は溝孔付きプレートによって形成することができ、このプレートにつめ3025を貫通させ、ラック3020がプレートと一緒に移動するようにする。ラックの移動方向に延在する溝孔、及び溝孔の一方の端部で溝孔に貫通するつめによって、つめは一方向に撓むのを阻止され、他方向(長手方向)に自由に撓みかつ移動する。ソレノイド3010が不作動状態になるとき、プッシュロッド3015はばね3070によって逆方向に駆動され、ラック3020に取り付けたつめ3025は撓んで、ピニオン3050の歯上に乗って移動し、従って、ピニオンギヤ3050はラック3020の逆方向移動の際には回転しない。つめの後退力は摩擦ブレーキ3080によって反作用を受ける。ソレノイド3010の各割り出しは、所要の時間あたり最小量の薬剤を押し出すのに等しい。ポンプソレノイド3010はマイクロプロセッサ3200によって、タイマー設定に基づいて作動し、ソレノイドの行程あたり送給される量によって分割される選択して投与量の送給を行う。これに限定されるものではないが、ある実施例においては、1時間あたり最小で0.5単位また最大で30単位のインスリン投与を行うよう設計したポンプの場合、ソレノイド3010の行程は、各行程につきカートリッジ10から0.5単位を押し出すようにする。ソレノイドは、1時間あたり0.5単位の注入を行うには1時間あたり1回作動し、また、1時間あたり30単位の注入を行うには1時間あたり60回作動する。

【0076】

多くの患者は、注入部位に赤い刺入斑を生じ、単独ポイントにおける注入は炎症を生ずることを経験する。濃縮塊注射をするか、又は任意の特定部位に注入する薬剤量を減少するか of いずれかによる薬剤注入は、この炎症を軽減する。本発明によれば、多数のマイクロ突起によって形成した注射装置を提供し、これにより、従来技術よりも大幅に改善された3つの効果が得られる。第1に、1箇所への薬剤注入による炎症斑を生ずる患者の減少及び排除という効果。第2に、患者の皮膚における注入部の腫れを減少するという効果。この効果により、患者にはより快適で個別のパッケージをもたらす。第3の効果は、注入装置を挿入するときに患者が感ずる苦痛を減少するという効果である。

【0077】

小さいマイクロ突起2500は、貫入方向に僅かに湾曲させて形成することができる(図9参照)。このことは、注入による炎症量を減少するという利点が付加され、これは、図9及び図10に示すようにカニューレにおける湾曲によって小さいポケットが皮膚内に形成されるからである。同様の有利な効果は、通常のニードルを使用し、この通常ニードルに湾曲部を設けるか、又は先端2505を調整し、シャフトに対して 1° ~ 25° 、好適には、 10° の角度を形成することによっても得られる。

【0078】

図11~図17には、マイクロ(例えば、ステンレス鋼製の)ニードル4001のアレイ4000を使用する本発明装置を示し、このアレイ4000は図11に示すように直接的に、又は図16及び図17に示すように接続チューブ4021を介してポンプ/注入装置4020に接続するハブ4010に固定する。ニードル4001は、装置の使用する挿入部位に基づいて0.5~3mmの挿入長さを有する。ニードルに湾曲部を設ける場合には

、この湾曲は、やはり、微細機械加工技術によってシャフトが曲がったもの、又は曲がった先端を有するように設計し、図14及び図15に示すように、皮膚内に内部ポケットを形成するようにする。ニードル4001はアレイ内に配置し、全体の占有面積を小さく、従って、サイズが小さくなるようにする。アレイに使用するニードル4001の数は、注入する薬剤の量、湾曲ニードル4001で皮膚内に形成する内部ポケットの大きさに依存する。

【0079】

プレナム空間4030は、円錐形のキャップ4040及びディスク状のベース4045を有する円錐形パターンに形成することにより、流出ニードル4001に均一な流れを生ずるよう設計する。薄い断面のプレナム空間4030及び円錐形形状は流れの均衡をとり、従って、プレナム空間4030に連通する各ニードル4001の流れはほぼ均一になる。ベース4045は、半径方向に延在する複数個の孔4047をモータ、これら孔4047にニードル4001の鋭利ではない端部をすく部分的に挿入する。孔4047は、半径方向内方の端部で環状空間4051に開口させ、この環状空間4051の中心にコーン又は截頭円錐体4049を配置する。ベース4045をキャップ4040に組み合わせたとき、コーン4049はキャップの底部の突起に掛合し、上述したように、シールしたプレナム空間を形成する。

【0080】

ニードル4001は環状部材4065の底面側から0.5~3mm突出する。本発明の実施例によれば、各ニードル4001は直径0.005~0.030インチ(0.127~0.762mm)とし、流体を分注することができる設計とする。ニードル4001は、ベース4045を環状部材4065のホルド4069に配置した状態でリング4060を環状部材4065に配置することにより曲がることのできる。リング4060は、リング4060の外面に形成した湾曲チャンネル4005の周りでニードル4001の端部を移動又は曲げ、これらチャンネル4005はニードル4001を保持する。ポンプ4020は流路貫通キャップ4040によってアレイ4000に直接連通させ、ポンプ4020の出口からの薬剤の流れが接続チューブ(図示せず)を介してプレナム空間4030に直接流入するようにする。接着テープ4100を設け、ポンプ4020及びニードルアレイ4000を患者に確実に取り付けようにする。

【0081】

図14にはシャフト4003に曲げ部4002を形成したステンレス鋼製のニードル4001を示し、このニードルはアレイ4000に組み込んで注入装置を形成するようにする。図15は、先端4005が患者の皮膚に注入ポケットを形成するよう曲げ部4004を形成したニードル4001の実施例を示す。

【0082】

上述の実施例につき本発明を詳細に説明したが、特許請求の範囲から逸脱することなく種々の変更を加えたり、等価のものを使用することができることは当業者には明らかである。本明細書に記載した各刊行文献は参考として説明したに過ぎない。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明によるピストン型注入ポンプの実施例の側面図である。

【図2】図1に示す本発明によるピストン型注入ポンプの実施例の液体を出口から押し出す動作を行う状態の側面図である。

【図3】本発明によるローラ型注入ポンプの側面図である。

【図4】図3に示す本発明によるローラ型注入ポンプの液体を出口から押し出す動作を行う状態の側面図である。

【図5】本発明による割り出しピストン型注入ポンプの側面図である。

【図6】皮膚インターフェイス装置のマイクロ機械加工突起列の縦断面図である。

【図7】皮膚インターフェイス装置に直接連通するよう取り付けられた本発明ポンプの説明図である。

【図8】本発明注入装置の小型ソレノイド駆動機構の説明図である。

【図 9】シャフトが湾曲したカニューレの説明図である。

【図 10】ニードル先端に注入ポケットを形成する湾曲部の説明図である。

【図 11】マイクロ突入装置として構成した小さいステンレス鋼製ニードルアレイの斜視図である。

【図 12】マイクロ突入装置として構成した小さいステンレス鋼製ニードルアレイの分解斜視図である。

【図 13】マイクロ突入装置として構成した小さいステンレス鋼製ニードルアレイの断面図である。

【図 14】シャフトが湾曲した状態を示すカニューレの説明図である。

【図 15】注入ポケットを形成するよう設計したニードル先端の湾曲部を示す説明図である。 10

【図 16】マイクロ突入装置として構成した小さいステンレス鋼製ニードルアレンの斜視図である。

【図 17】マイクロ突入装置として構成した小さいステンレス鋼製ニードルアレンの断面図である。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

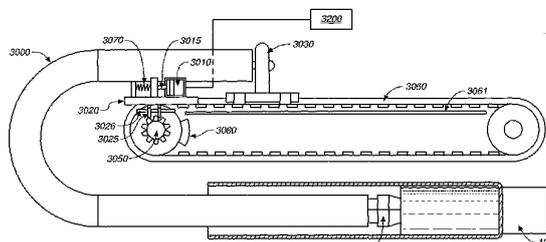
(10) International Publication Number
WO 01/85233 A2

- (51) International Patent Classification: A61M 5/142
- (74) Agents: DILLAHUNTY, T, Gene et al.; Burns, Doane, Swecker & Mathis, LLP, P.O. Box 1404, Alexandria, VA 22313-1404 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/14916
- (22) International Filing Date: 8 May 2001 (08.05.2001)
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
 - 60/202,818 8 May 2000 (08.05.2000) US
 - 60/223,630 8 August 2000 (08.08.2000) US
 - 09/672,456 29 September 2000 (29.09.2000) US
 - 09/845,256 1 May 2001 (01.05.2001) US
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): **STERLING MEDIVATIONS, INC.**, [US/US]; 180 Ferndale Road South, Wayzata, MN 55391 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DOUGLAS, Joel** [US/US]; 25285 LaLoma Drive, Los Altos Hills, CA 94022 (US); **HUGO, Robert** [US/US]; 1923 St. Andrews Circle, Gilroy, CA 95020 (US).

Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MICRO INFUSION DRUG DELIVERY DEVICE



(57) Abstract: An infusion pump includes a plurality of projections configured so that they enter the subcutaneous region of the patient's skin and provides a painless means of creating a breach in the stratum corneum which is sealed against leakage by the skin surrounding each projection and provides a flow path for either a basal and bolus injection of medication. The pump includes a drug reservoir containing a drug. The pump includes a microactuator and includes a housing having a foundation or lid which opens and closes so that the medication container can be inserted and supported in a delivery mode position. A microactuator is used to advance either a roller or a piston in communication with the medication container. Attached to the microactuator is a device that is mounted for movement along the access of the medication container. The device indexes along the medication container that is used to dispense the medication.



WO 01/85233 A2

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-1-

MICRO INFUSION DRUG DELIVERY DEVICE

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

5 This invention relates in general to methods and apparatus for infusing medications into a patient subcutaneously. In particular, the invention relates to an infusion pump that is adapted for use with prepackaged containers for delivering medications to patients from the container to the subcutaneous region of the patient via a catheter or needle, and to infusion needle array devices.

Brief Description of the Related Art

10 Infusion sets and pumps are used to deliver various types of solutions subcutaneously to patients. There are many medical conditions that require the administration of liquid medicaments transcutaneously (through the skin) and subcutaneously for prolonged periods. Diabetes, for example, may be controlled by daily, or more frequent, injections of insulin. The ability to administer numerous
15 small dosages of insulin has been proven to be the best way to insure tight glucose control for a patient. The National Institute of Health (NIH) conducted a long-term study of people with diabetes known as the Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) where it was determined that the proper management of diabetes requires 4 or more injections of insulin per day. However, current devices either are
20 not convenient, painless enough, or easy to use by patients. Syringes and insulin pens all require the patients to inject themselves and do not provide a convenient or discreet mechanism to accomplish medication delivery.

Since transcutaneous injections are painful and troublesome, and since each injection represents a possibility for infection, injections are spaced at intervals as
25 far apart as possible, resulting in peak and valley concentrations of the medicament in the bloodstream or at the site in the body requiring the medicament, the peak

-2-

concentrations occurring shortly after the administration of the medicament and the low, or valley, concentrations occurring shortly before the administration of the next injection. This method of administration exposes the patient to the possibility of overdose at peak levels and underdose at valley levels, but was nevertheless the standard method for many years in the absence of a better alternative.

5 Recently, systems have been developed in which a catheter is semi-permanently implanted in a patient to provide access to a transcutaneous site in a patient's body, and a liquid medicament is supplied to the catheter from a reservoir. However, many patients find that the infusion site forms small red marks that are the result of irritation from the infusion at a single point. Infusing the medication 10 either by bolus injection or reducing the amount of medication infused at any one specific site relieves this irritation.

Insigler and Kirtz (*Diabetics*, 28: 196-203, 1979) describe a portable insulin dosage regulating apparatus which uses an electrically driven mini-pump 15 with an insulin reservoir to periodically dispense a predetermined number of insulin units (U). A small electronic control box is used to set the basal rate of 0.4 U/hr in stages of 0.2 U each. A switch is used to trigger a program that infuses a higher dose for a period of one hour, after which the system automatically goes back to the basal rate.

20 Thomas et al. U.S. Pat. No. 3,963,380, issued June 15, 1976, describes a micropump driven by piezoelectric disk benders. Although the pump draws only a small current, it requires a voltage of about 100 volts to drive the pump.

Tamborlane et al. (*The New England Journal of Medicine*, 300: 573-578, No. 11, Mar. 15, 1979) describe a portable subcutaneous insulin delivery system 25 which uses a battery driven syringe pump. The apparatus is bulky and heavy.

A peristaltic motor driven pump has been described by Albisser et al. (*Med. Progr. Technol.* 5: 187-193 [1978]). The pump weighs 525 g. and consumes 60 milliwatts at maximum pumping rates. This system has a continuous duty cycle. It is bulky and heavy and consumes a relatively large amount of power.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-3-

Additionally, a number of devices have been developed for administering insulin, drugs, or other substances to persons and animals. As self-administration of certain substances, such as insulin, is common, it is important that devices designed for self-administration be simple to operate, reliable, and accurate. The current
5 devices available for the patient include syringes, pumps, or injection pens. Each of these devices do not provide for both a convenient, easy to use, and discreet means of injecting medication. The patients must inject themselves either in public, or use expensive bulky devices.

The different types of infusion pumps in the prior art include elastomeric
10 pumps which squeeze the solution from flexible containers, such as balloons, into tubing for delivery to the patient. Spring loaded pumps have also been provided to pressurize the solution containers or reservoirs. Infusion pumps have also been provided with cartridges containing flexible compartments that are squeezed by pressure rollers for discharging the solutions, such as the pump shown in U.S. Pat.
15 No. 4,741,736. These types of infusion pumps, however, require special containers and are not adaptable for using standard pre-filled single dose containers for solutions.

Where infusion pumps cannot use the standard pre-filled single dose containers, it is necessary to separately fill the containers with the medication from
20 larger vials. The transfer of medication to the cartridges, balloons, reservoirs and other specialized containers is a difficult and problematic process for people with chronic illnesses such as diabetes who must take insulin to adequately process their glucose. The need has therefore been recognized for an infusion pump system which obviates the limitations and disadvantages of existing pumps of this type, and which
25 is adapted for use with standard pre-filled single dose containers

Additionally, the currently available devices for infusing medication subcutaneously require the patient to insert a needle or flexible catheter through the skin into the subcutaneous region. Patients find this either painful, inconvenient, or very invasive. The result is that the majority of patients do not utilize pumps and

-4-

infusion sets which have a major advantage over traditional injection therapy consisting of periodic injections with syringes.

Morphologically, the composite epithelial layer of the skin, also called the epidermis, is the part of the skin endowed with the barrier against penetration, and it consists of four layers. These layers are an outermost layer called the stratum corneum and three underlying layers, called the stratum granulosum, the stratum malpighii, and the stratum germinativum. The stratum corneum is a heterogeneous layer of flattened, relatively dry, keratinised cells with a dense underlying layer commonly called the horny layer. In the past, it was generally held that this horny layer acted as the barrier to the penetration of external substances into the body. See J. Invest. Dermat., Vol 50, pages 19 to 26, 1968. Now, it is generally held that the whole stratum corneum and not a discrete cellular layer functions as a barrier to the penetration of substances into the body. The whole stratum corneum is considered to be a barrier because of a chemical keratin-phospholipid complex that exists in the stratum corneum and acts along with the horny layer as a barrier to the penetration of substances into the body. For the purposes of the present invention, the whole stratum corneum is considered as the natural barrier to penetration. J. Invest. Dermat., Vol 50, pages 371 to 379, 1968; and, *ibid*, Vol 56, pages 72 to 78, 1971.

The stratum corneum, which is about 15 microns thick when dry and about 48 microns thick when fully hydrated, acts as a barrier for an extremely large variety of compounds. The barrier is maintained for compounds with large molecular volumes, for compounds substituted with functional groups, for small soluble molecules, for non-electrolytes, and the like. See J. Invest. Dermat., Vol 52, pages 63 to 70, 1969. Once a compound is made to pass through the stratum corneum, for example, by surgically stripping the stratum corneum, there is no major hindrance to penetration of the remaining epidermal layers or the dermis. After this, the compound enters into the circulation via the capillaries. See Progress in the Biological Sciences in Relation to Dermatology, 2nd Ed., pages 245, 1964, Univ. Press, Cambridge; and, J. of Drug and Cosmetic Ind., Vol 108, No. 2, pages 36 to 39 and 152 to 154, 1971.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-5-

In view of the above presentation, once a drug has penetrated through the stratum corneum, for example with the aid of the drug delivery device of the present invention, penetration through the remaining layers of the skin proceeds readily. However, drugs such as insulin must be delivered into the dermal area, that is, between the superficial vascular plexus and the deep vascular plexus, to insure uniform and consistent absorption by the body. Absorption of a drug into the stratum corneum with no further penetration is considered retention and not percutaneous penetration.

Other prior devices and methods include U.S. Patent No. 3,964,484, U.S. Patent No. 4,235,234, U.S. Patent No. 4,969,871, U.S. Patent No. 6,083,196, U.S. Patent No. 6,050,988, U.S. Patent No. 5,587,326, U.S. Patent No. 6,022,316, U.S. Patent No. 4,883,472, U.S. Patent No. 4,865,591, U.S. Pat. No. 4,973,318, U.S. Patent No. 5,017,190, U.S. Patent No. 5,279,586, U.S. Patent No. 4,856,340, U.S. Patent No. 4,313,439, U.S. Patent No. 5,640,995, and U.S. Patent No. 5,327,033, the contents of each of the which is incorporated herein by reference in their entirety.

Various micro actuators have been developed to drive a variety of mechanisms including pumps and linear motion devices. The development of these devices does not provide a small enough or low cost discrete solution to medication delivery. From a review of the current art for expelling medication from a prefilled cartridge it is clear that the devices are of substantial size and bulky.

U.S. Pat. No. 5,644,177 discloses micromechanical structures capable of actuation for purposes such as fluid flow control which are formed on substrates in sizes in the range of one or two millimeters or less using micromechanical processing techniques. A magnetic core having a gap therein is fixed on the substrate, and a plunger is mounted by a spring for movement parallel to the substrate in response to the flux provided to the gap of the fixed core. An electrical coil wound around a mandrel is engaged to the fixed magnetic core such that flux is induced in the core when current is supplied to the coil, driving the plunger against the force of the spring. A micromechanical fluid control unit includes a metal frame structure formed by electrodeposition on a substrate with the inner wall of the frame

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-6-

having slots formed therein to admit a separator wall which divides the interior of the frame into separate chambers, with a cover secured over the top of the frame and the separator wall to seal the chambers. A plunger actuator can be mounted within the frame with fixed core sections extending through the walls of the frame, and
5 with the mandrel and coil engaged to the fixed core sections outside of the frame to provide magnetic flux to a gap to actuate the plunger within the sealed enclosure.

U.S. Pat. No 5,914,507 discloses a micromechanical device or microactuator based upon the piezoelectric, pyroelectric, and electrostrictive properties of ferroelectric thin film ceramic materials such as PZT. The microdevice
10 has a device substrate and a deflectable component. The deflectable component is mounted for deflection on the device substrate and has a sensor/actuator. The sensor/actuator has first and second electrodes and a piezoelectric thin film disposed between the first and second electrodes. The thin film is preferably PZT. The sensor/actuator is disposed on a sensor/actuator substrate. The sensor/actuator
15 substrate is formed of a material selected for being resistive to attack by hydrofluoric acid vapor.

SUMMARY OF THE INVENTION

According to a first aspect of the invention, a system useful for dispensing medication comprises a foundation, a gripper including a first portion and a second
20 portion spaced from the first portion, the first portion being movable toward and away from the second portion along a gripper direction, a first actuator which changes length in response to a stimulus, the first actuator partially secured to the foundation and positioned adjacent to the gripper first portion, the first actuator oriented relative to the gripper direction and positioned relative to the gripper first
25 portion so that when the first actuator changes length in response to a stimulus the first actuator moves the gripper first portion along the gripper direction, a second actuator which changes length in response to a stimulus, the second actuator partially secured to the foundation and positioned adjacent to one of the gripper portions, the second actuator oriented relative to the gripper direction and positioned

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-7-

relative to said one of the gripper portions so that when the second actuator changes length in response to a stimulus the second actuator moves said one of the gripper portions along a direction different from the gripper direction.

According to a second aspect of the invention, a system useful for dispensing medication comprises a medication cartridge including a hollow barrel, and open end, and an outlet opposite the open end, a plunger slidably positioned in the barrel, a slide positioned in the barrel adjacent to the plunger and movable in the barrel along a slide direction, a first actuator which changes length in response to a stimulus, the first actuator partially secured to the slide, the first actuator oriented relative to the slide direction and so that when the first actuator changes length in response to a stimulus the first actuator moves the slide along the slide direction, and a second actuator which changes length in response to a stimulus, the second actuator partially secured to the slide, the second actuator oriented relative to the slide direction so that when the second actuator changes length in response to a stimulus the second actuator engages the barrel inside surface and holds the slide in the barrel.

According to a third aspect of the invention, a system useful for dispensing medication comprises a U-shaped flexible shaft, a solenoid movable between first and second positions, a pawl connected to the solenoid, a pinion having teeth and positioned with the pawl between the pinion teeth, a belt on the pinion, an arm attached to the belt and to the flexible shaft, wherein movement of the solenoid between the first and second positions moves the pawl, the pawl rotating the pinion, the pinion moving the belt, the belt moving the arm, the arm moving the flexible shaft.

According to a fourth aspect of the invention, a device useful for dispensing a liquid comprises a plurality of needles, the needles each including a sharpened end and being bent adjacent to the sharpened end, a base including bores in which the needles are at least partially inserted, the base including an annular space to which the bores extend, and a cap sealingly mounted to the base and forming a plenum

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-8-

space with the base, the plenum space including a portion of the base annular space, the cap including a fluid passageway in fluid communication with the plenum space.

5 It is a general object of the invention to provide a new and improved infusion pump which is adapted for use with pre-filled single dose containers and configured for use with a catheter or integrated skin interface device configured from a plurality of micro projections attached directly to the pump.

10 Another object of the invention is to provide a pump with an integrated skin interface device that breaches the stratum corneum with multiple hollow projections that penetrate the skin to the a depth that goes beyond the superficial vascular plexus but not as deep as the deep vascular plexus and is connected to a micro infusion device that is capable of providing a relatively constant infusion of medication or bolus injections on demand. This also provides a less painful infusion because the depth control of infusion devices of this invention do not penetrate as deep and disrupts the pain sensors in the skin. This also provides the patient a more comfortable infusion and minimizes the irritation from the infusion process

15 Another object of the invention is the formation of the small and compact infusion or injection system that is capable of being used separately to infuse or inject medication when attached to a catheter.

20 Another object is to provide an infusion pump which eliminates the need for the patients to separately transfer the medications into containers used with the pump, and thereby minimize costly and difficult preparation steps.

Another object is provide an infusion pump which accurately dispenses the medication at a controlled pressure and for a controlled period of time which enables the use of a micro projection skin interface device.

25 Another object is to provide an infusion pump which can include a mechanical drive system that is safe, low cost, and compact in size.

Another object is to provide an infusion pump which can achieve health benefits by lowering or obviating the risk of contaminating the medication by transferring the medication from a primary container to one which is compatible

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-9-

with the pump and providing an alarm in the case where the solution is not completely delivered to the patient.

Another object is to provide an infusion pump that is small in size to permit discrete infusion of medication.

5 Another object is to provide an infusion pump which accurately dispenses medication at a controlled pressure and for a controlled period of time.

Another object is to provide an infusion pump which includes a control system with is capable of supporting both basal rate delivery and bolus delivery.

10 Still other objects, features, and attendant advantages of the present invention will become apparent to those skilled in the art from a reading of the following detailed description of embodiments constructed in accordance therewith, taken in conjunction with the accompanying drawings.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

15 The invention of the present application will now be described in more detail with reference to preferred embodiments of the apparatus and method, given only by way of example, and with reference to the accompanying drawings, in which:

Fig. 1 illustrates an elevation view illustrating a piston version of an infusion pump in accordance with one embodiment of the invention.

20 Fig. 2 illustrates an elevation view illustrating a piston version of an infusion pump in accordance with one embodiment of the invention showing the pump in FIG. 1 with the action positioned to expel fluid from the outlet.

Fig. 3. illustrates an elevation view illustrating a roller version of an infusion pump in accordance with one embodiment of the invention

25 Fig. 4 illustrates an elevation view illustrating a roller version of an infusion pump in accordance with one embodiment of the invention showing the pump in FIG. 3 with the action positioned to expel fluid from the outlet.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-10-

Fig. 5 illustrates an elevation view of an indexing piston version of an infusion pump in accordance with one embodiment of the invention.

Fig.6 illustrates an elevation view of the micro-machined projections of the skin interface device.

5 Fig. 7 illustrates a drawing on a pump of the present invention which has a skin interface device mounted in direct communication

[0001] Fig. 8 illustrates a miniature solenoid drive mechanism for an infusion device of the present invention.

Fig. 9 illustrates the cannula including the bend in the shaft.

10 Fig. 10 illustrates the bend in the needle point to form an infusion pocket.

Fig. 11 illustrates a perspective view of an array of small stainless steel needles configured in a microprotrusion device.

Fig. 12 illustrates an exploded view of an array of small stainless steel needles configured as a microprotrusion device.

15 Fig. 13 illustrates a cross-sectional view of an array of small stainless steel needles configured as a micro protrusion device.

Fig. 14 illustrates a cannula showing the bend in the shaft.

Fig. 15 illustrates shows the bend in the needle point designed to form an infusion pocket.

20 Fig. 16. illustrates a perspective view of an array of small stainless steel needles configured as a micro protrusion device; and

Fig. 17 illustrates a cross-sectional view of an array of small stainless steel needles configured in a microprotrusion device.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

25 Referring to the drawing figures, like reference numerals designate identical or corresponding elements throughout the several figures.

Pumps in accordance with the present invention can be used with either a standard catheter or integrated into a delivery mechanism that has a plurality of projections for penetrating the stratum corneum.

-11-

In a first embodiment the pump is constructed with an integrated infusion device configured to breach the stratum corneum in multiple instances from a plurality of projections. These projections are configured so that they enter the subcutaneous region of the patient's skin and provides a painless means of creating a
5 breach in the stratum corneum which is sealed against leakage by the skin surrounding each projection and provides a flow path for either a basal and bolus injection of medication.

In a second, alternate embodiment, a pump is attached to a traditional catheter that is inserted into the subcutaneous region of the patients skin and the
10 pump is worn or attached to the patient to provide either a basal and bolus injection of medication. Alternatively, the pump is attached to a connecting tube and a drug delivery device of the invention is used to infuse the medication into the patient.

A third embodiment of the invention the pump drive system includes a solenoid that indexes the piston of the pump utilizing a rack and two pinion gears.
15 The index distance is selected such that the index corresponds to the minimum dose per hour when distributed over a time interval which can be less than one hour. This embodiment also utilizes a U-shaped drive piston that is described in the aforementioned co-pending application 09/672,103.

The passage of the drug into local or systemic circulation is considered as
20 a further or continuing result of percutaneous penetration of drug administered according to the present invention. As used herein, the term "percutaneous" means penetration through the skin to the local or systemic circulatory system by puncturing, scraping, or cutting the stratum corneum, but not puncturing, scraping, or cutting to a substantial extent, the interior layers of the skin.

A first embodiment of another aspect of the invention utilizes a skin
25 interface device which breaches the stratum corneum with multiple lumen-containing projections and is preferably connected to a micro infusion device that is capable of providing a relatively constant infusion of medication or bolus injections on demand. Once such device is described in the aforementioned co-pending
30 application 09/672,456. The skin interface device of the present invention is

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-12-

configured from either micro-machined components utilizing either silicon oxide, metal, or plastic substrate or small stainless steel needles arranged in an array. The needles or micro projections are preferably constructed so as to provide a slight bend or curve in the projection. When inserted into the skin the curved or bent protrusion forms a small pocket in the skin where the projection has been inserted. This pocket provides a pre-formed interstitial reservoir for the infused medication that reduces the irritation of the skin from the infusion of medication. The protrusion can either be bent at the needle tip or along the shaft of the needle or a combination of both to achieve the appropriate pocket surrounding the protrusion. Typical pockets formed in this manner range from 0.00001 to 0.001 milliliters in volume. The pockets also provide less resistance to the infused medication and therefore minimize the red marks surrounding traditional infusion catheters.

Because the projections are short and the associated fluid delivery plenum small the device eliminates the perception by the patient of pain, invasive penetration or inconvenience due to size. Additionally the device produces significantly less pain when inserted because it only enters the body between 1 and 3 millimeters from the surface of the stratum corneum. By entering the body in the abdominal area a minimum of 1 millimeter but no deeper than 3 millimeters, the projections do not cause pain due to the presence of only pressure sensing nerves in the skin in that region of the body. Additionally the depth of penetration is significant enough to insure the absorption of medication by the body is consistent with the current infusion and injection processes so that the patient and health care professionals managing the disease condition does not have to readjust the traditional therapies.

In the present invention, the combination of a micro projection system and an integrated pump or injection drug delivery device provides the patient with a discrete and convenient means of injecting or infusing medication subcutaneously into the body and solves problems associated with the current devices. By providing a close and closed communication path between the pumping mechanism, medication container and micro projection infusion device, the patient has a very

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-13-

small and discrete infusion or injection system capable of delivering the medication to a depth in the skin which is neither painful or presents a new infusion standard to the current infusion therapies.

5 The micro projections are capable of overcoming the skin's natural barrier by the formation of the tiny projections that are in communication with the fluid delivery pathways. These penetrations breach the skin's natural barriers to penetration. These include both its morphological and macromolecular organization. The small pockets created by the bend needles minimize the infusion irritation of the surrounding skin. The small size and discrete nature of the device of
10 this invention facilitate improved treatment therapy by making it easier for the patient to administer more frequent and smaller doses of medication.

Microprojections in accordance with the present invention can be made by numerous methods. By way of example and not of limitation, the processes described in the following documents are usable to form the microprojections of the
15 present invention.

With respect to the formation of the micro-projections, U.S. Pat. No. 5,391,250, to Cheney II et al., teaches a method of fabricating thin film electrochemical sensors for use in measuring subcutaneous or transdermal glucose. Fabrication of the sensors comprises placing a thin film base layer of insulating
20 material onto a rigid substrate. Conductor elements for the sensors are formed on the base layer using contact mask photolithography and a thin film cover layer.

U.S. Pat. No. 5,437,999, to Diebold et al., teaches a method of fabricating thin film electrochemical devices that are suitable for biological applications using photolithography to define the electrode areas. The disclosures of
25 each of the above patent specifications are incorporated herein by reference in their entirety specifically for the electro-machining methods described in their disclosures.

An excellent reference on materials and process for fabricating electronic components is Charles A. Harper, Handbook of Materials and Processes for
30 Electronics, 1984, Library of Congress card number 76-95803. It provides detail

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-14-

process information on thick film, thin film, and photo resist processes usable in the present invention.

5 The use of semiconductor processes for sensors is common in the literature but have not been used to form infusion cannula or skin disrupting micro penetrations. The techniques found in both US 5,391,250 and 5,437,999 can be used to define infusion cannula as described in this invention or micro machined elements.

10 The U-shape drive piston which is described in the aforementioned co-pending application 09/672,103, for a mechanical injection or infusion device, can also be configured such that it can provide an automated infusion or injection by connecting the U-shaped piston to a miniature solenoid and indexing a rack and pinion drive. The compact shape of the drive mechanism found in the co-pending application 09/672,103 can be well-suited for delivering a pulsating or bolus medication delivery. The U-shaped piston presents a small footprint and the design
15 of the flexible shaft can be fashioned to minimize the thickness of the resulting device.

The present invention provides numerous improvements over the existing art. The use of a small micro projections formed from curved needles and a micropump of the invention also provides a discrete means for a patient to insure
20 that they comply with an intensive medication therapy protocol without having to be indiscreet or incur pain and discomfort.

Micro machined or micro-needles form projections which are capable of overcoming the skin's natural barrier by the formation of the tiny projections which are in communication with the fluid delivery pathways. These penetrations breach
25 the skins natural barriers to penetration and allow for a controlled and even infusion of medication without injecting all the medication into one concentrated location. The present invention also provides an improved infusion process compared to the prior art which goes to a sufficient depth to insure that the insulin is absorbed in a controlled manner and consistent with the current subcutaneous process which the

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-15-

devices that only breach the stratum corneum. This gives the patient a more comfortable infusion and minimizes the irritation from the infusion process.

Turning now to the drawing figures, aspects of the present invention will now be described.

5 In the drawings FIGS. 1-5 illustrate three exemplary embodiments of the invention. Figure 5 illustrates an infusion pump according to a preferred embodiment of the invention.

10 Figure 1 shows an embodiment of an infusion pump 1 which provides an infusion system which enables a patient to infuse medication with a pump 1 that uses a standard prefilled cartridge 10 and has a small profile. Infusion pump 1 includes a piston 80 guided in piston guide 85. The piston 80 is gripped by index gripper 35 and 30 that are attached to micro actuators 36, 60 and 70. The prefilled cartridge 10 is restrained in holders 15 and 20 and an outlet/needle/cannula 90 is attached to the cartridge. The prefilled cartridge 10 has a plunger 25 positioned in
15 the barrel of the cartridge 10. Micro actuator 36 is positioned on a slide 45 that is slidably held in a foundation 50. Micro actuator 60 is positioned on foundation 50 and micro actuator 70 is position on foundation 2. Foundation 2 can also include a closeable lid so that the internal elements of the device 1 can be protected and shielded from access, while permitting access to the cartridge for replacement.

20 Microactuators according to some embodiments of the present invention are described in U.S. Patent Nos. 5,644,177 and 5,914,507.

Index grippers 30, 35 can take one of numerous forms in the present invention. By way of example and not of limitation, upper gripper 35 can be in the form of a jaw of a clamp which is moved up and down relative to the piston 80.
25 When in its lower position, gripper 35 engages the outer surface of the piston 80. Lower gripper 30 can be relatively stationary, and acts as a base against which the piston is held by the upper gripper 35. According to another embodiment, both grippers 30, 35 are formed as movable jaws of a clamp which engage substantially opposite sides of the piston 80. When both grippers 30, 35 are movable, they can be
30 moved by separate microactuators 36 which act together and using the same control

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-16-

signal from controller 200. Alternatively, a single microactuator 36 can be used, and the grippers 30, 35 are joined together by structure which causes both grippers to clamp together when either one is moved. The skilled artisan is well-aware of structures useful for connecting together grippers 30, 35 in this last manner.

5 The fluid is expelled from the prefilled cartridge 10 as show in Figure 2. The process is a step-and-repeat process which therefore results in a pulsating infusion of medication. The pulsation can be smoothed out using various flow damping techniques if that is required for the application. The step-and-repeat process begins by the control processor 200 providing a stimulus, preferably an
10 electrical stimulus, to microactuator 36 such that the actuator changes length, closing the index gripper including pieces 35 and 30. The stimulus can either be piezoelectric or magnetic change. The stimulus causes the index gripper to close because micro actuator 36 is fixed at end 37 and allows end 38 to move when the micro actuator is activated. This pushes and closes gripper 35 against the cartridge
15 10 and lower gripper 30.

 The control processor 200 then provides a stimulus to micro actuators 60 and 70 such that the actuators change length, pushing the piston 80 forward. The stimulus to cause the micro actuators to expand and contract can either be
20 piezoelectric, electric, or magnetic change. The stimulus causes the piston 80 to move forward because micro actuator 60 and 70 are fixed at ends 62 and 71 and this allows ends 63 and 72 to move when the micro actuator is activated. Ends 63 and 72 are attached to the index grippers and move the index grippers longitudinally forward and backward. Forward movement of the actuators 60, 70 pushes the piston 80 against the plunger 25 which moves a distance 100, pushing the fluid out outlet
25 90. The control processor then deactivates micro actuator 36 causing it to move distance 101 and return to normal length, which opens index gripper 35 and 30. The control processor then deactivates micro actuators 60 and 70 causing them to return to normal length, pulling the index grippers 35 and 30 back. The process can be repeat as often as need to index the piston forward to expel medication out of
30 outlet 90. The Microactuators can also be configured with to include or be used as

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-17-

sensors to insure that adequate control of the process can be had, such as by using the sensors to feed back a control signal.

The microactuators can be manufactured from various processes, including micro element machining to form Micro Electro-Mechanical Systems (MEMs) structures that are capable of expanding and contracting when either a piezoelectric, electric, or thermal stimulus is turned on or off. In addition the invention can be configured to use of miniature electro-mechanical solenoids that are actuated by applying the appropriate electrical, magnetic or piezoelectric stimulus. Any of these will result in a safe operating device due to the need to complete one full cycle to achieve an index.

The problems associated with medication delivery applications focus on the problem of not controlling the infusion/injection process. By requiring an On then Off discrete signal to achieve one cycle, as in embodiments of the present invention, the issue is resolved. If the processor or mechanical device controlling the device becomes locked in one signal mode the result can, in the worst case, only cause one infusion cycle corresponding to one index amount.

Figure 3 and 4 show an alternate embodiment of Infusion pump 1 provides an infusion system which enables a patient to infuse medication with a pump 1 that uses a standard prefilled bag 11 having sidewalls 11a, 11b, and has a small profile. Infusion pump 1 includes a piston 80 guided in piston guide 85 which is attached to roller 25. The piston 80 is gripped by index gripper 35 and 30 that are attached to micro actuators 36, 60 and 70. The prefilled bag 11 is restrained in holders 15 and 20 and an outlet 91 is attached to the bag. Micro actuator 36 is position on slide 45 that is held in foundation 50. Micro actuator 60 is positioned on platen or foundation 50 and micro actuator 70 is position on platen or foundation 2.

The fluid is expelled from the prefilled bag 11 as show in Figure 4. The process is a step and repeat process and therefor results in a pulsating infusion of medication. The pulsation can be smoothed out using various flow damping techniques if that is required for the application. The step and repeat process begins by the control processor 200 provides a stimulus to micro actuator 36 such that the

-18-

actuator changes length closing the index gripper comprised of piece 35 and 30. The stimulus can either be piezoelectric, electric or magnetic change. The control process is similar to that used by embodiment shown in figure 1. The roller is pushed along the length of the bag 11 along one of the sidewalls, pressing the contents of the bag out of the outlet 90.

5 Figure 5 shows that a preferred embodiment of Infusion pump 1 provides an infusion system which enables a patient to infuse medication with a pump 1 that uses a standard prefilled cartridge 10 and has a small profile. Infusion pump 1 includes a piston 80 guided in piston guide 85. The piston 80 is indexed by an index gripper formed by micro actuators 60 and 70 and indexing actuator 36 which are positioned inside piston 80. The micro actuators 36, 60 and 70 are electrically connected to control processor 200. The prefilled cartridge 10 is restrained in holders 15 and 20 and an outlet 90 is attached to the cartridge. The prefilled cartridge 10 has a plunger 25 positioned in the cartridge 10. Micro actuator 36 is positioned on slide 45 that is held inside of piston 80. Micro actuator 60 and micro actuator 70 are positioned such that their free ends can engage and grip the inner dimensions of the inner surface of the barrel of the prefilled cartridge 10.

The fluid is expelled from the prefilled cartridge 10 by alternately activating the micro actuators 70, 60 and 36. The process is a step-and-repeat process and therefor results in a pulsating infusion of medication. The pulsation can be smoothed out using various flow damping techniques if that is required for the application. The step-and-repeat process begins by the control processor 200 providing a stimulus to micro actuator 60 such that the actuator changes length causing the end of piston 80 with micro actuator 60 to expand and grip the inner dimension of cartridge 10. The stimulus can either be piezoelectric or magnetic change. The stimulus causes the index gripper to open because micro actuator 60 is fixed at the center of the actuator which allows ends 63 and 62 to move when the micro actuator is activated. This allows the actuator to grip against the cartridge 10. The control processor 200 then provides a stimulus to micro actuators 36 such that the actuator change length pushing the internal slide 45 in piston 80 forward. The

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-19-

stimulus can either be piezoelectric, electric or magnetic change. The stimulus causes the piston 80 to move forward because micro actuator 36 is fixed its center, which allows ends 35 and 37 to move when the micro actuator is activated. This pushes the piston 80 against the plunger 25 that pushes the fluid out outlet 90.

5 The control processor 200 then provides a stimulus to micro actuator 70 such that the actuator changes length, causing the end of piston 80 with micro actuator 70 to expand and grip the inner dimension of cartridge 10. The stimulus can either be piezoelectric or magnetic change. The stimulus causes the index gripper to open because micro actuator 70 is fixed at the center of the actuator which allows
10 ends 71 and 72 to move when the micro actuator is activated. This allows the actuator to grip against the inner surface of the barrel of cartridge 10. The control processor 200 then deactivates micro actuator 60 causing it to return to normal length which disengages the gripper from the cartridge 10. The control processor then deactivates micro actuators 36 causing it to return to normal length pulling the
15 rear end of the piston 80 forward. The process can be repeated as often as need to index the piston forward to expel medication out of outlet 90. The microactuators can also be configured with sensors (not illustrated) to insure adequate control of the process. Further optionally, the feedback voltage, current, or the like from the actuator can be used as an indication of the state of the actuator for control of the
20 actuators. The piston is retracted when the medication has been emptied from cartridge 10 by the patient pulling on cable 50.

The pump in all embodiments dispenses solution under pressure at a relatively constant flow rate for designated periods of time, and provides a more sterile environment than existing pumps. Visual indicators and audible alarms can
25 further optionally be provided so that the process can be monitored. The infusion pump is also relatively compact and lightweight so that it can be used by any patient.

Figure 6 is an elevation view of the micro-machined projections of a skin interface device. The projections are formed from either semiconductor materials or micro stainless steel needles. When manufacturing the needles from semiconductor
30 materials, one fabricates them by applying photo resist and etching the

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-20-

configurations into the wafer or by using an array of small stainless steel needle as shown in FIG. 11. The micro-machined projections can be made any length by adding material to the projections by plating gas discharge or sputtering operations and reapplying a photo resist to etch the geometries into the layers.

5 The micro machinc projections 2000 are built up from a series of etching and deposition steps that form the camula shape micro projection 2000 with the fluid delivery hole 2001. The plenum 2002 is formed by attaching an etched part 2010 that is has the plenum 2015 and the feed port 2020 and attaching it to the cannula holder 2025, such as with adhesive 2030. The feed port is then attached to a
10 catheter connecting tube 2035 or directly to the pump 2040. The materials which can be used to fabricate the skin interface device 2050 include, but are not limited to, silicon oxide, gold, silver, carbon, or any other material which is capable to be deposited or machined with semiconductor or chemical methods.

15 Figure 7 is a drawing on a pump 2100 of the present invention which has a skin interface device 2105 mounted in direct communication

20 Figure 8 illustrates a pump of the present invention that utilizes a flexible shaft 3000 and miniature solenoid 3010 to drive the plunger 25 positioned in the medication cartridge 10. The flexible shaft 3000 can be a flexible shaft such as that described in the aforementioned '103 application. The miniature solenoid 3010 includes a solenoid push rod 3015 that pushes on a rack 3020 which indexes arm 3030. The pawls 3025 attached to the bottom of the rack 3020 are locked due to the overturning moment created by the force on the pawls 3025 attached to rack 3020. This indexes pinion gear 3050 (counterclockwise in the illustration of Figure 8) which drives the indexing belt 3060 riding on support 3061 and pushes on the
25 flexible shaft 3000 which pushes on the plunger 25.

30 When the solenoid 3010 is energized it extends push rod 3015 which drives the indexing belt 3060. Pawls 3025 are flexible or are hinged to the rack 3020. When the pawls are pulled back by the deactivation of the solenoid 3010, the pawls retract and bend, flex, or hinge over cams 3026, which are part of pinion 3050. According to an exemplary embodiment of the present invention, cams 3026

-21-

can be formed by a slotted plate through which the pawls 3025 extend, the rack 3020 moving with the plate. With the slots extending in the direction of motion of the rack, and the pawls extending through the slots at one end of the slots, the pawls are prevented from flexing in one direction, and being free to flex and move in the other (longitudinal) direction. Thus, when the solenoid 3010 is de-energized the push rod 3015 is driven in reverse by spring 3070 and the pawls 3025, attached to rack 3020, are flexed and displaced to ride over the teeth of the pinion 3050, and therefore pinion gear 3050 is not rotated upon reverse movement of the rack 3020. The pawls' retraction force is counteracted by a friction brake 3080. Each index of solenoid 3010 equates to expressing the minimum volume of medication per time period desired. The pump's solenoid 3010 is activated by the microprocessor 3200 base on a timer set to deliver the selected dosage rate divided by the dose delivered per solenoid stroke. By way of example and not of limitation, if the pump was designed to deliver a minimum of 0.5 units of insulin per hour and a maximum of 30 units per hour the stroke of solenoid 3010 would result in a 0.5 units being expelled from cartridge 10 for every stroke. The solenoid would activate once per hour for a infusion rate of 0.5 units per hour and 60 times an hour for an infusion rate of 30 units per hour.

Many patients find that the infusion site forms small red marks that are the result of irritation from the infusion at a single point. Infusing the medication either by bolus injection or reducing the amount of medication infused at any one specific site relieves this irritation. The present invention also provides an injection device that is formed from numerous micro projections that can result in three significant improvements over the prior art. The first is the reduction and elimination in certain patients of irritation marks from the infusion of medication to one site. The second is the reduction in the bulk of the infusion hub at the patient's skin. This results in a more convenient and discrete package for the patient. The third benefit is the reduction in pain felt by the patient when inserting the infusion device.

-22-

The small micro projections 2500 can be formed such that they have a slight curve in the direction of penetration (see Figure 9). This has added benefit by reducing the amount of irritation from the infusion because a small pocket in the skin is formed by the curve in the cannula as shown in FIG. 9 and FIG. 10. The same beneficial affect can be achieved when using traditional needles and forming either a curve in them or adjusting the point 2505 so it forms an angle with the shaft between 1 and 25 degrees, preferably 10 degrees.

Figures 11-17 illustrate a device of this invention that uses an array 4000 of micro (e.g., stainless steel) needles 4001 that are fixtured in a hub 4010 which is connected to a pump/infusion device 4020, either directly as illustrated in Figure 11 or, as illustrated in Figures 16 and 17, through a connecting tube 4021. The needles 4001 have an insertion length which is from 0.5 to 3 mm, depending on the insertion location which the device is designed to be used on. The bending of the needles, if provided, is similar in design to those fabricated with electro machining techniques having either a bent shaft or bent tip to form an interstitial pocket in the skin, as shown in Figures 14 and 15. The needles 4001 are positioned in an array so as to minimize the overall footprint but also minimize the size. The number of needles 4001 used in the array is dependent on the amount of material to be infused and the size of the interstitial pocket formed by the bent needles 4001 in the skin.

A plenum 4030 is designed to provide uniform flow to the outflow needles 4001 by being formed in a conical pattern with a conical cap 4040 and disk-shaped base 4045. The thin cross section of plenum 4030 and conical shape balance the flow so that each needle 4001 in communication with the plenum 4030 flow is essentially uniform. The base 4045 includes a number of radially extending bores 4047 into which the blunt ends of the needles 4001 are at least partially inserted. The bores 4047 open at their radially inner ends to an annular space 4051 in the center of which is positioned an upstanding cone or frustocone 4049. Cone 4049, when the base 4045 is assembled with the cap 4040, engages with projections on the bottom of the cap to form a sealed plenum as described above.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-23-

The needles 4001 extend from the bottom side of an annular member 4065 from 0.5 to 3 mm. According to one embodiment of the present invention, each needle 4001 is between 0.005 to 0.030 inches in diameter and designed to be compatible with the fluid being dispensed. The needles 4001 can be bent by placing
5 a ring 4060 over the annular member 4065 with the base 4045 in the hold 4069 in the annular member 4065. The ring 4060 displaces or bends the ends of the needles 4001 around curved channels 4005 formed in the outer surface of the ring 4060, which channels then hold the needles 4001. The pump 4020 is therefore in direct communication with the array 4000 through a fluid passage through cap 4040 such
10 that the medication flows from the outlet of the pump 4020 directly into the flow plenum 4030 through a connecting tube (not illustrated). Adhesive tape 4100 may be provided to insure that the pump 4500 and needle array 4000 stay attached to the patient.

Figure 14 illustrates a stainless steel needle 4001 that is formed with a
15 bend 4002 in the shaft 4003 and is further formed to be incorporated in an array 4000 to form an infusion device. FIG. 15 illustrates the bend 4004 in the needle 4001 point 4005 designed to form an infusion pocket in the skin of a patient.

While the invention has been described in detail with reference to preferred
20 embodiments thereof, it will be apparent to one skilled in the art that various changes can be made, and equivalents employed, without departing from the scope of the invention. The disclosures of each of the aforementioned published documents are incorporated herein by reference in their entirety.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-24-

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A system useful for dispensing medication comprising :
 - a foundation;
 - a gripper including a first portion and a second portion spaced from the
 - 5 first portion, the first portion being movable toward and away from the second
 - portion along a gripper direction;
 - a first actuator which changes length in response to a stimulus, the first
 - actuator partially secured to the foundation and positioned adjacent to the gripper
 - first portion, the first actuator oriented relative to the gripper direction and
 - 10 positioned relative to the gripper first portion so that when the first actuator changes
 - length in response to a stimulus the first actuator moves the gripper first portion
 - along the gripper direction;
 - a second actuator which changes length in response to a stimulus, the
 - second actuator partially secured to the foundation and positioned adjacent to one of
 - 15 the gripper portions, the second actuator oriented relative to the gripper direction and
 - positioned relative to said one of the gripper portions so that when the second
 - actuator changes length in response to a stimulus the second actuator moves said one
 - of the gripper portions along a direction different from the gripper direction.
2. A system in accordance with Claim 1, wherein at least one of the first
- 20 actuator and the second actuator comprise piezoelectric actuators.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-25-

3. A system in accordance with Claim 1, wherein the first actuator and the second actuator comprise piezoelectric actuators.
4. A system in accordance with Claim 1, further comprising:
a third actuator which changes length in response to a stimulus, the third
5 actuator partially secured to the foundation and positioned adjacent to another of the gripper portions, the third actuator oriented relative to the gripper direction and positioned relative to said another of the gripper portions so that when the third actuator changes length in response to a stimulus the third actuator moves said another of the gripper portions along a direction different from the gripper direction.
- 10 5. A system in accordance with Claim 1, further comprising:
a medication cartridge releasably mounted to the foundation, the medication cartridge including a hollow barrel, and open end, and an outlet opposite the open end;
a plunger slidably positioned in the barrel;
15 a piston slidably positioned in the barrel adjacent to the plunger, the piston including portions extending between the gripper first portion and the gripper second portion;
the piston and the gripper first portion sized, positioned, and configured so that when the gripper first portion moves along the gripper direction toward the
20 gripper second portion, the gripper first portion engages the piston.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-26-

6. A system in accordance with Claim 1, further comprising:

a medication bag releasably mounted to the foundation, the medication bag including a first sidewall and an outlet;

5 a piston slidably mounted to the foundation, the piston including portions extending between the gripper first portion and the gripper second portion;

a roller attached to the piston and positioned immediately adjacent to the medication bag sidewall;

10 the piston and the gripper first portion sized, positioned, and configured so that when the gripper first portion moves along the gripper direction toward the gripper second portion, the gripper first portion engages the piston.

7. A system useful for dispensing medication comprising:

a medication cartridge including a hollow barrel, and open end, and an outlet opposite the open end;

a plunger slidably positioned in the barrel;

15 a slide positioned in the barrel adjacent to the plunger and movable in the barrel along a slide direction;

20 a first actuator which changes length in response to a stimulus, the first actuator partially secured to the slide, the first actuator oriented relative to the slide direction and so that when the first actuator changes length in response to a stimulus the first actuator moves the slide along the slide direction;

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-27-

a second actuator which changes length in response to a stimulus, the second actuator partially secured to the slide, the second actuator oriented relative to the slide direction so that when the second actuator changes length in response to a stimulus the second actuator engages the barrel inside surface and holds the slide in the barrel.

8. A system in accordance with Claim 7, wherein the slide includes a slide first portion to which the first actuator and the second actuator are partially attached, and the slide including a slide second portion movable relative to the slide first portion along the slide direction, and further comprising:

10 a third actuator which changes length in response to a stimulus, the third actuator partially secured to the slide second portion, the third actuator oriented relative to the slide direction so that when the third actuator changes length in response to a stimulus the third actuator engages the barrel inside surface and holds the slide second portion in the barrel.

15 9. A system useful for dispensing medication comprising:

a U-shaped flexible shaft;

a solenoid movable between first and second positions;

a pawl connected to the solenoid;

a pinion having teeth and positioned with the pawl between the pinion

20 teeth;

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-28-

a belt on the pinion;
an arm attached to the belt and to the flexible shaft;
wherein movement of the solenoid between the first and second positions
moves the pawl, the pawl rotating the pinion, the pinion moving the belt, the belt
5 moving the arm, the arm moving the flexible shaft.

10. A system in accordance with Claim 9, further comprising:
a medication cartridge including a hollow barrel, and open end, and
an outlet opposite the open end;
a plunger in the cartridge barrel;
10 the flexible shaft extending into the cartridge barrel and engaging the
plunger.

11. A device useful for dispensing a liquid comprising:
a plurality of needles, the needles each including a sharpened end and
being bent adjacent to the sharpened end;
15 a base including bores in which the needles are at least partially
inserted, the base including an annular space to which the bores extend;
a cap sealingly mounted to the base and forming a plenum space with
the base, the plenum space including a portion of the base annular space, the cap
including a fluid passageway in fluid communication with the plenum space.

WO 01/85233

PCT/US01/14916

-29-

12. A device in accordance with Claim 11, further comprising:
an annular member having a center hole, the base positioned in the
center hole.
13. A device in accordance with Claim 12, further comprising:
5 a ring positioned against the needle bends, the needles positioned
between the ring and the annular member, the needle sharpened ends extending past
the ring.
14. A device in accordance with Claim 13, wherein the needle sharpened
ends extend past the ring a distance between about 0.5 mm and about 3.0 mm.
- 10 15. A device in accordance with Claim 11, wherein the needle sharpened
ends are bent between at and angle between about 1 degree and about 25 degrees.

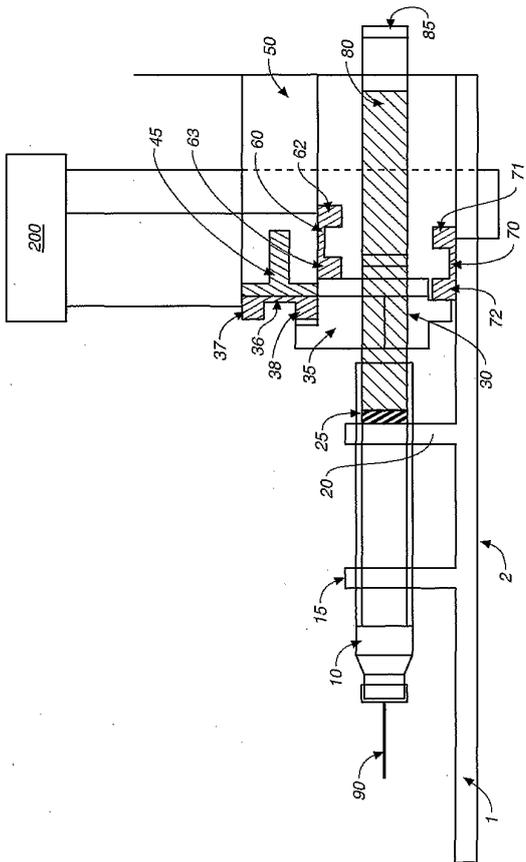


FIG. 1

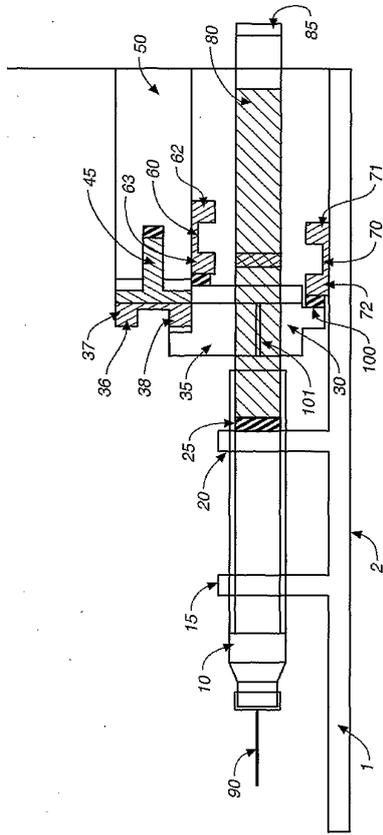


FIG. 2

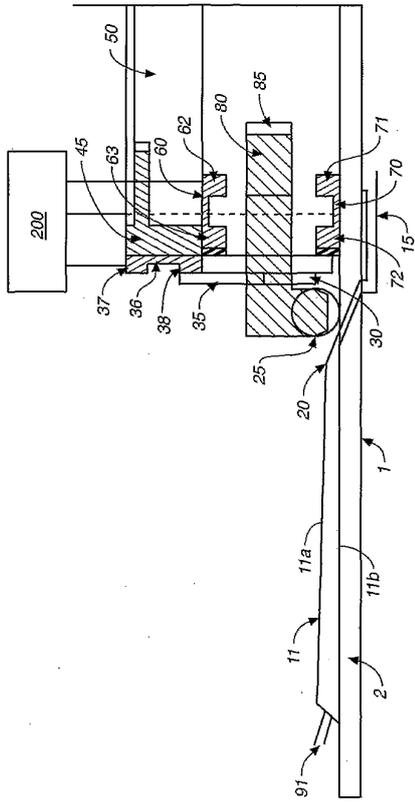


FIG. 3

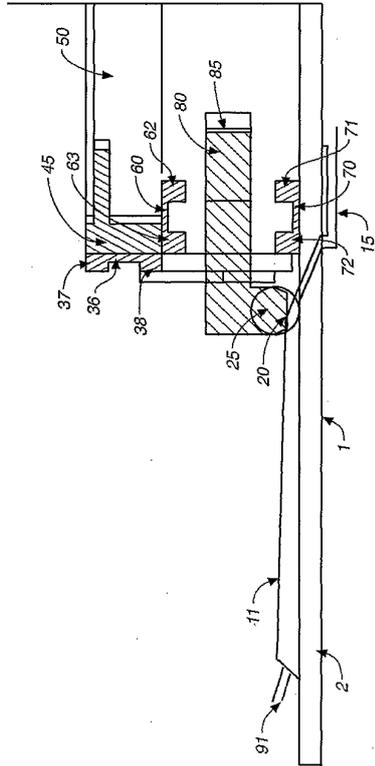


FIG. 4

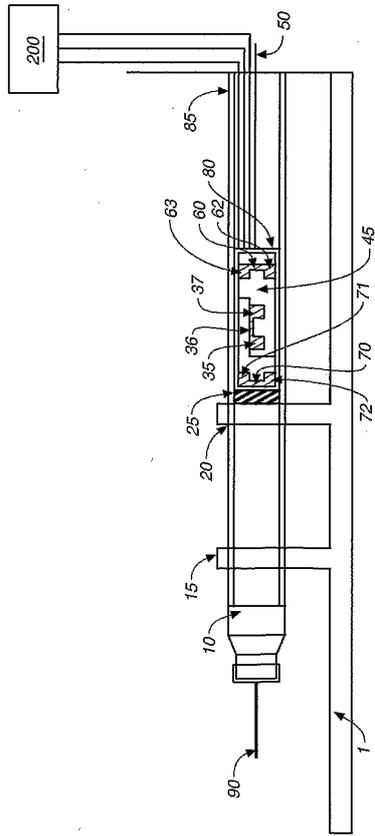


FIG. 5

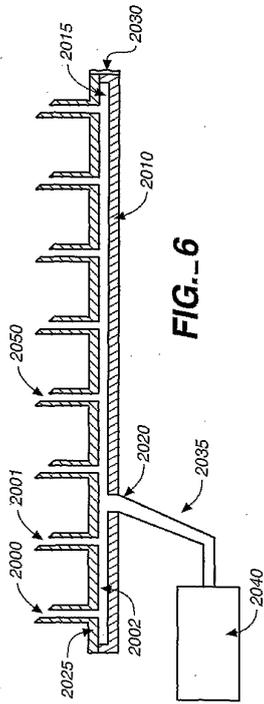


FIG. 6

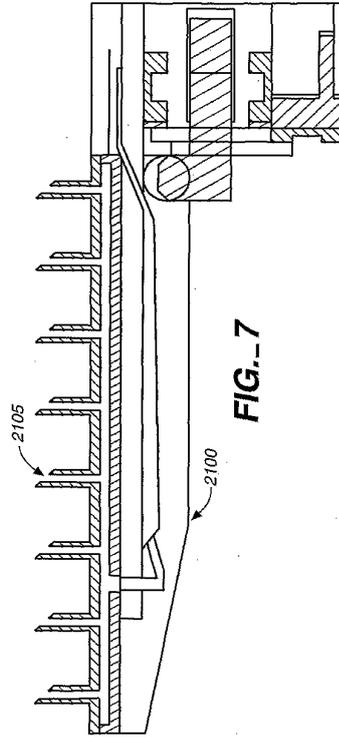


FIG. 7

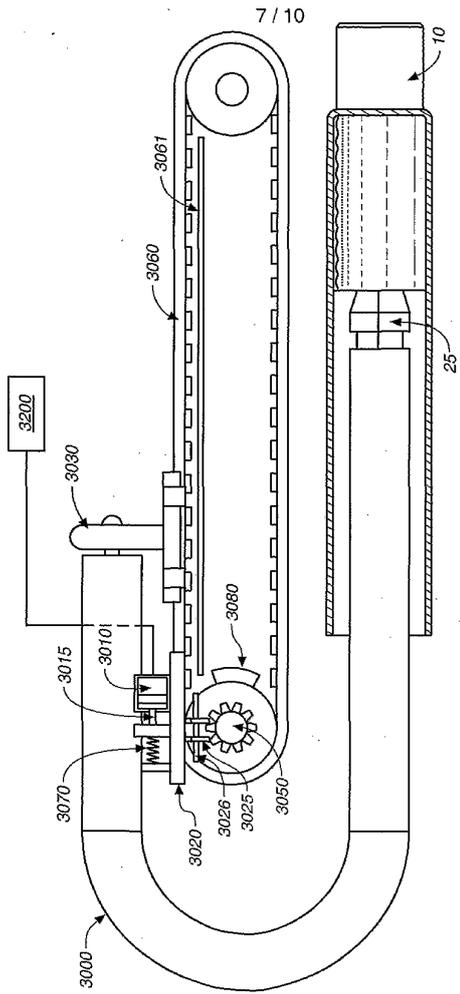


FIG.-8

WO 01/85233

PCT/US01/14916

8 / 10

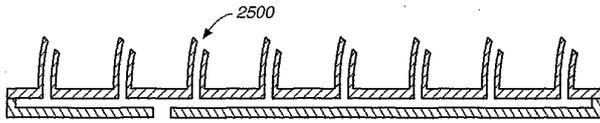


FIG._9

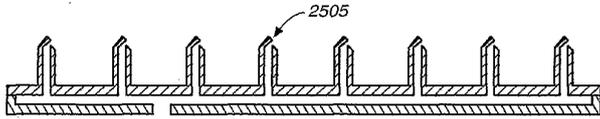


FIG._10

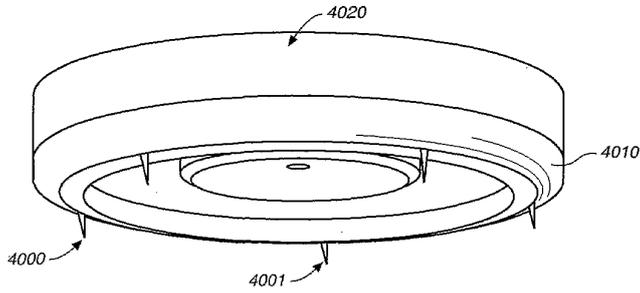


FIG._11

WO 01/85233

PCT/US01/14916

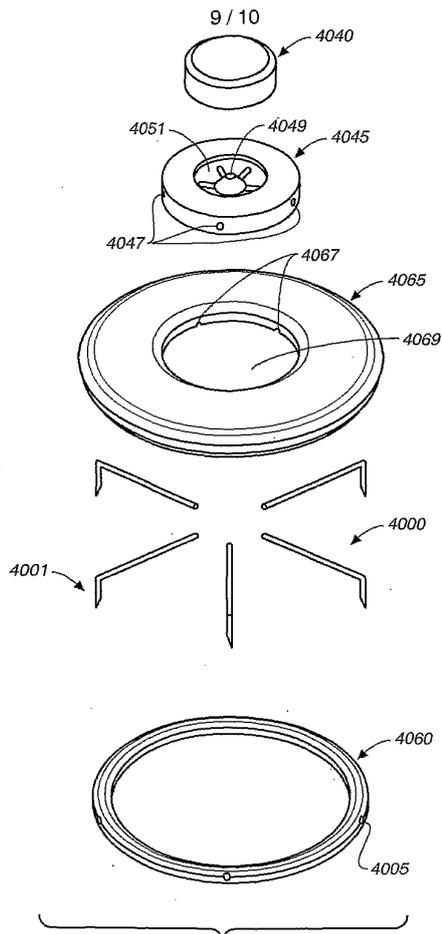
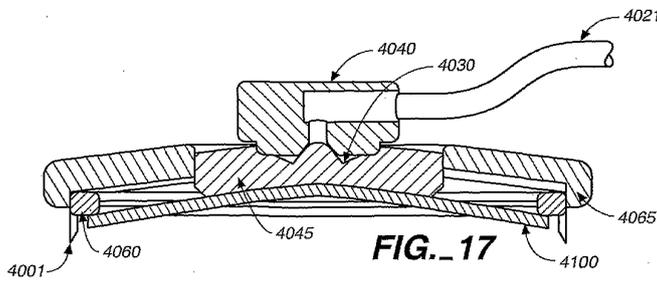
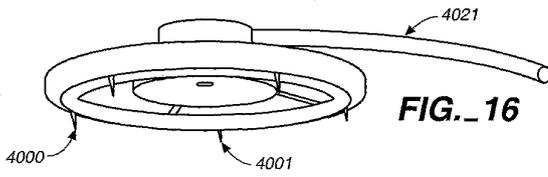
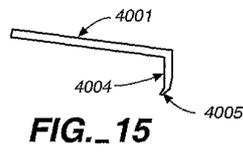
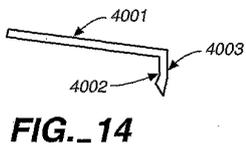
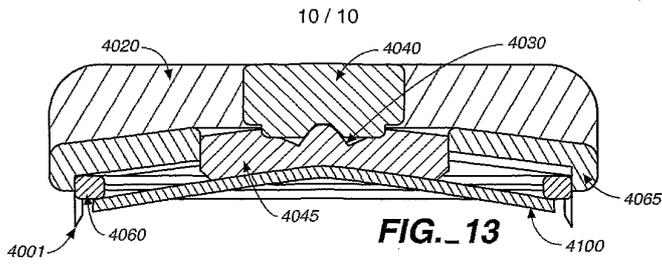


FIG. 12

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 01/85233

PCT/US01/14916



【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2001 (15.11.2001)

PCT

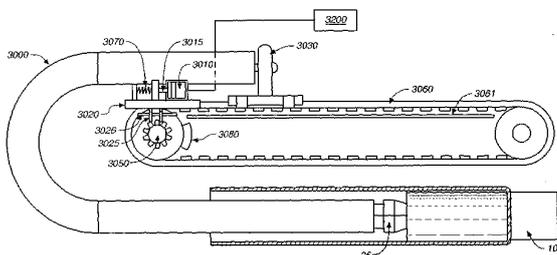
(10) International Publication Number
WO 01/85233 A3

- (51) International Patent Classification: A61M 5/142, 5/145, 5/148, A61B 17/20, A61M 37/00
- (74) Agents: DILLAHUNTY, T. Gene et al.; Burns, Doane, Swecker & Mathis, LLP, P.O. Box 1404, Alexandria, VA 22313-1404 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/14916
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 8 May 2001 (08.05.2001)
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
 - 68/202,818 8 May 2000 (08.05.2000) US
 - 60/223,630 8 August 2000 (08.08.2000) US
 - 09/672,456 29 September 2000 (29.09.2000) US
 - 09/845,256 1 May 2001 (01.05.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): STERLING MEDIVATIONS, INC. [US/US]; 180 Ferndale Road South, Wayzata, MN 55391 (US).

- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): DOUGLAS, Joel [US/US]; 25285 LaLoma Drive, Los Altos Hills, CA 94022 (US); HUGO, Robert [US/US]; 1923 St. Andrews Circle, Gilroy, CA 95020 (US).
- Published:
 - with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

[Continued on next page]

(54) Title: MICRO INFUSION DRUG DELIVERY DEVICE



(57) Abstract: An infusion pump includes a plurality of projections configured so that they enter the subcutaneous region of the patient's skin and provides a painless means of creating a breach in the stratum corneum which is sealed against leakage by the skin surrounding each projection and provides a flow path for either a basal and bolus injection of medication. The pump includes a drug reservoir containing a drug. The pump includes a microactuator (3010) and includes a housing having a foundation or lid which opens and closes so that the medication container can be inserted and supported in a delivery mode position. A microactuator is used to advance either a roller or a piston (25) in communication with the medication container (10). Attached to the microactuator is a device that is mounted for movement along the access of the medication container. The device indexes along the medication container that is used to dispense the medication.



WO 01/85233 A3

WO 01/85233 A3



(88) **Date of publication of the international search report:** 6 June 2002
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US 01/14916

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 295 075 A (HYPOGUARD UK LTD) 14 December 1988 (1988-12-14) column 11, line 31-52 column 12, line 37 -column 13, line 57; figures 2-4 ---	1,7
A	EP 0 323 321 A (GODEFROY ALAIN JEAN ROBERT) 5 July 1989 (1989-07-05) column 2, line 10 -column 3, line 33; figures 2-7 ---	1,7
A	US 5 330 431 A (HERSKOWITZ GLENN) 19 July 1994 (1994-07-19) abstract ---	6
A	EP 0 916 353 A (JAPAN SERVO ;JMS CO LTD (JP)) 19 May 1999 (1999-05-19) column 10, line 56 -column 18, line 43; figures 9A-21B abstract ---	7
Y	WO 97 36623 A (JEFFREY PETER) 9 October 1997 (1997-10-09) the whole document ---	9,10
Y	WO 95 09021 A (NOVONORDISK AS ;POULSEN JENS ULRIK (DK); LJUNGGREEN HENRIK (DK); E) 6 April 1995 (1995-04-06) page 6, line 9 -page 8, line 4; figures 1,2 ---	9,10
A	US 4 493 704 A (BEARD ROBERT W ET AL) 15 January 1985 (1985-01-15) column 2, line 50 -column 6, line 25; figures 1-5 ---	9,10
A	US 5 637 095 A (NASON CLYDE K ET AL) 10 June 1997 (1997-06-10) abstract; figures 1,2,8 ---	9,10
A	WO 93 17754 A (ELAN MED TECH) 16 September 1993 (1993-09-16) page 2, line 33 -page 3, line 2; figures 1-3 page 5, line 6 -page 6, line 16 page 9, line 24 -page 10, line 15; figures 6-7D ---	11
A	US 6 050 988 A (ZUCK MICHAEL G) 18 April 2000 (2000-04-18) column 4, line 39 -column 7, line 38; figures 1-8,15 column 9, line 21 -column 10, line 5; figures 9-13 --- -/--	11

2

Form PCT/ISA216 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/14916

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 64580 A (GEORGIA TECH RES INST) 16 December 1999 (1999-12-16) page 1, line 1 -page 13, line 9; figure 1 -----	11
A	US 5 716 343 A (KAZEMZADEH FARHAD ET AL) 10 February 1998 (1998-02-10) column 21, line 44-47; figure 30B column 24, line 13-23 abstract; figure 31 -----	11
A	EP 0 937 475 A (BECTON DICKINSON CO) 25 August 1999 (1999-08-25) abstract; figures 5,6 -----	11

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 01/14916
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
see additional sheet	
1. <input checked="" type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.	
2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	
<input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

International Application No. PCT/US 01 14916

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-6

System for dispensing medication comprising foundation, gripper with two portions the first of which is movable towards and away from the second in the gripper direction, first actuator to move first portion in gripper direction and second actuator to move one of gripper portions in a direction different to the gripper direction.

2. Claims: 7-8

System for dispensing medication comprising medication cartridge, plunger, slide, first actuator to move slide in slide direction, second actuator to engage barrel inside surface and to hold slide in barrel.

3. Claims: 9-10

System for dispensing medication comprising u-shaped flexible shaft, solenoid and linked pawl, pinion, belt, and arm.

4. Claims: 11-15

Device for dispensing a liquid comprising plurality of needles, base and cap

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/US 01/14916	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0561122	A	22-09-1993	DE 4208483 C1	11-02-1993	
			AT 126710 T	15-09-1995	
			DE 59300494 D1	28-09-1995	
			EP 0561122 A1	22-09-1993	
FR 2628636	A	22-09-1989	FR 2628636 A1	22-09-1989	
US 5914507	A	22-06-1999	US 5536963 A	16-07-1996	
EP 0295075	A	14-12-1988	AT 70195 T	15-12-1991	
			AU 598679 B2	28-06-1990	
			AU 1747088 A	15-12-1988	
			DE 3866790 D1	23-01-1992	
			DK 170141 B1	06-06-1995	
			EP 0295075 A1	14-12-1988	
			FI 882771 A	13-12-1988	
			JP 63318952 A	27-12-1988	
			NO 882568 A	13-12-1988	
			NZ 224861 A	26-04-1990	
			US 4865591 A	12-09-1989	
US 4936833 A	26-06-1990				
EP 0323321	A	05-07-1989	FR 2625102 A1	30-06-1989	
			DE 3869371 D1	23-04-1992	
			EP 0323321 A1	05-07-1989	
US 5330431	A	19-07-1994	NONE		
EP 0916353	A	19-05-1999	JP 10192401 A	28-07-1998	
			JP 10192402 A	28-07-1998	
			JP 10192397 A	28-07-1998	
			JP 3184862 B2	09-07-2001	
			JP 10192398 A	28-07-1998	
			JP 3158066 B2	23-04-2001	
			JP 10192399 A	28-07-1998	
			JP 10192400 A	28-07-1998	
			EP 0916353 A1	19-05-1999	
			US 6179569 B1	30-01-2001	
			WO 9830260 A1	16-07-1998	
WO 9736623	A	09-10-1997	AU 2172997 A	22-10-1997	
			CA 2250159 A1	09-10-1997	
			EP 0897307 A1	24-02-1999	
			WO 9736623 A1	09-10-1997	
WO 9509021	A	06-04-1995	AU 7739494 A	18-04-1995	
			WO 9509021 A1	06-04-1995	
			EP 0721358 A1	17-07-1996	
			JP 9502900 T	25-03-1997	
			PL 313699 A1	22-07-1996	
			RU 2142822 C1	20-12-1999	
US 5957889 A	28-09-1999				
US 4493704	A	15-01-1985	AU 570418 B2	17-03-1988	
			AU 2145283 A	07-06-1984	
			CA 1227391 A1	29-09-1987	
			DE 3367166 D1	04-12-1986	
			EP 0110687 A1	13-06-1984	

Form PCT15A(210) (patent family annex) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/14916

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 4493704	A	JP 1739828 C	15-03-1993	
		JP 4011228 B	27-02-1992	
		JP 59146659 A	22-08-1984	
US 5637095	A	10-06-1997	NONE	
WO 9317754	A	16-09-1993	US 5279544 A	18-01-1994
			AT 156375 T	15-08-1997
			AU 3632593 A	05-10-1993
			CA 2131794 A1	16-09-1993
			DE 69312916 D1	11-09-1997
			DE 69312916 T2	08-01-1998
			WO 9317754 A1	16-09-1993
			EP 0630276 A1	28-12-1994
			JP 7508427 T	21-09-1995
			US 5527288 A	18-06-1996
			US 5848991 A	15-12-1998
			ZA 9301775 A	30-09-1993
			US 6050988	A
AU 739616 B2	18-10-2001			
AU 1997599 A	28-06-1999			
CN 1281376 T	24-01-2001			
CN 1281377 T	24-01-2001			
EP 1037686 A1	27-09-2000			
EP 1035889 A1	20-09-2000			
JP 2001525231 T	11-12-2001			
JP 2001525232 T	11-12-2001			
WO 9929364 A1	17-06-1999			
WO 9929365 A1	17-06-1999			
US 6083196 A	04-07-2000			
WO 9964580	A	16-12-1999	US 6334856 B1	01-01-2002
			AU 4561699 A	30-12-1999
			EP 1086214 A1	28-03-2001
			WO 9964580 A1	16-12-1999
US 5716343	A	10-02-1998	US 5656032 A	12-08-1997
			US 5419771 A	30-05-1995
			US 5336188 A	09-08-1994
			US 5279558 A	18-01-1994
			US 5205820 A	27-04-1993
			US 5169389 A	08-12-1992
			US 5019047 A	28-05-1991
			US 5019047 A	11-05-2000
			AU 719528 B2	11-12-1996
			AU 5933696 A	15-06-1999
			BR 9608893 A	28-11-1996
			CA 2222214 A1	08-04-1998
			EP 0833678 A1	25-05-1999
			JP 11505753 T	28-11-1996
			WO 9637253 A1	30-05-2000
			US 6068613 A	25-05-1999
			US 5906592 A	25-05-1999
			AU 7841394 A	18-04-1995
			EP 0746380 A1	11-12-1996
			WO 9509026 A1	06-04-1995
US 5569236 A	29-10-1996			
US 5545139 A	13-08-1996			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/14916

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 5716343	A	US 5720729 A	24-02-1998		
		AU 700421 B2	07-01-1999		
		AU 6808498 A	16-07-1998		
		AU 694432 B2	23-07-1998		
		AU 6951394 A	20-12-1994		
		BR 9406694 A	16-01-1996		
		CA 2163997 A1	08-12-1994		
		CN 1127478 A	24-07-1996		
		EP 0702578 A1	27-03-1996		
		JP 9500291 T	14-01-1997		
		RU 2136326 C1	10-09-1999		
		WO 9427669 A1	08-12-1994		
		US 5374256 A	20-12-1994		
		US 5468226 A	21-11-1995		
		US 5492533 A	20-02-1996		
		US 5693019 A	02-12-1997		
		AU 697117 B2	24-09-1998		
		AU 6949394 A	12-12-1994		
		BR 9406808 A	23-07-1996		
		CN 1126950 A	17-07-1996		
		EP 0700308 A1	13-03-1996		
		JP 8510658 T	12-11-1996		
		RU 2131273 C1	10-06-1999		
		WO 9426348 A1	24-11-1994		
		US 5620420 A	15-04-1997		
		US 5411480 A	02-05-1995		
		US 5649910 A	22-07-1997		
		AU 683831 B2	27-11-1997		
		AU 3238993 A	18-11-1993		
		EP 0937475	A	US 5957895 A	28-09-1999
				EP 0937475 A2	25-08-1999
				JP 11313889 A	16-11-1999
				US 6074369 A	13-06-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 09/845,256

(32)優先日 平成13年5月1日(2001.5.1)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ロバート ヒューゴ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95020 ギルロイ セント アンドリュース サークル
1923

Fターム(参考) 4C066 AA10 BB01 CC01 DD12 EE14 FF01 FF05 HH04 HH30 KK03
QQ11 QQ81