(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106232159 B
(45)授权公告日 2021.10.08

(21)申请号 201580021930.8
(22)申请日 2015.04.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106232159 A
(43)申请公布日 2016.12.14
(30)优先权数据
61/983,593 2014.04.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.01
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/027672 2015.04.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/164840 EN 2015.10.29
(73)专利权人 佐治亚科技研究公司
地址 美国佐治亚州
(72)发明人 德文·麦卡利斯特
马克·普劳斯尼茨
塞巴斯蒂安·亨利 郭新东
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 汤慧华 郑霞
(51)Int.Cl.
A61M 5/158(2006.01)
(56)对比文件
CN 102553064 A,2012.07.11
CN 102325563 A,2012.01.18
US 2006084942 A1,2006.04.20
CN 102458559 A,2012.05.16
US 2002082543 A1,2002.06.27
WO 2013166162 A1,2013.11.07
CN 1986011 A,2007.06.27
CN 102958555 A,2013.03.06
WO 2013082427 A1,2013.06.06
审查员 张景磊

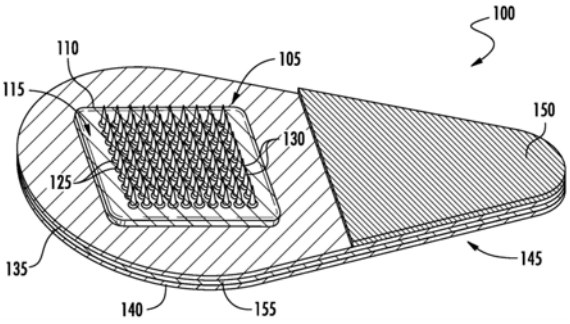
权利要求书6页 说明书27页 附图13页

(54)发明名称

微针和其制造方法

(57)摘要

本发明提供一种用于将药物或其它物质施用至生物组织中的微针阵列。所述阵列包括基础衬底;从所述基础衬底的一侧延伸出的初级漏斗部分;和两个或更多个从所述初级漏斗部分延伸出的实心微针,其中所述两个或更多个微针包括感兴趣的物质。还提供用于制造微针阵列的方法。所述方法可包括提供无孔且透气的模具,所述模具具有两个或更多个腔体,每个腔体界定微针;用流体材料填充所述腔体,所述流体材料包括感兴趣的物质和液体媒介物;干燥所述流体材料,以移除所述液体媒介物的至少一部分,并且形成多个包括所述感兴趣的物质的微针,其中填充是借助施加在所述模具的相对表面之间的压力差进行。



CN 106232159 B

1.一种用于将感兴趣的物质施用至生物组织中的微针阵列,所述阵列包括:

具有微针侧和相对背侧的基础衬底;

从所述基础衬底的所述微针侧延伸出的初级漏斗部分;和

两个或更多个从所述初级漏斗部分延伸出的实心微针,其中两个或更多个实心微针包含感兴趣的物质,

其中所述初级漏斗部分围绕所述两个或更多个实心微针中的每一个的中轴径向地延伸。

2.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述两个或更多个实心微针中的每一个还包括从所述初级漏斗部分延伸出的次级漏斗部分。

3.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述初级漏斗部分包括笔直渐缩侧壁。

4.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述初级漏斗部分包括半球形侧壁。

5.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述初级漏斗部分包括阶梯式侧壁。

6.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述感兴趣的物质包含活性药物成分。

7.根据权利要求1至6中任一权利要求所述的微针阵列,其中所述两个或更多个实心微针是由包含分散有所述感兴趣的物质的水溶性基质材料的组合物形成。

8.根据权利要求7所述的微针阵列,其中所述初级漏斗部分是由包含所述水溶性基质材料的组合物形成。

9.根据权利要求8所述的微针阵列,其中所述水溶性基质材料包括聚乙烯醇、羧甲基纤维素或糖中的一种或它们的组合。

10.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述初级漏斗部分的高度与所述两个或更多个实心微针中的每一个的高度的比值为0.3至4。

11.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述两个或更多个实心微针具有200μm至1200μm的长度。

12.根据权利要求2所述的微针阵列,其中所述次级漏斗部分包括笔直渐缩侧壁。

13.根据权利要求2所述的微针阵列,其中所述次级漏斗部分包括半球形侧壁。

14.根据权利要求2所述的微针阵列,其中所述次级漏斗部分包括阶梯式侧壁。

15.根据权利要求2所述的微针阵列,其中所述次级漏斗部分与所述初级漏斗部分形成一体。

16.根据权利要求15所述的微针阵列,其中所述次级漏斗部分是由包含水溶性基质材料的组合物形成。

17.根据权利要求1所述的微针阵列,其中所述初级漏斗部分与所述两个或更多个实心微针形成一体。

18.一种微针贴片,所述微针贴片包括:

根据权利要求1至17中任一权利要求所述的微针阵列;

粘合剂层;和

附接至基础衬底的处理层,其中所述处理层包括突片部分,所述突片部分从两个或更多个实心微针延伸出并使人能够用手握住所述突片部分,以操纵所述微针贴片,而无需接触所述两个或更多个实心微针。

19.一种用于制造微针阵列的方法,所述方法包括:

(a)提供具有上表面、相对下表面和所述上表面上的开口的模具,其中所述开口通向接近所述上表面的第一腔体和在所述第一腔体下方的第二腔体,其中所述第一腔体界定初级漏斗部分,且其中所述第二腔体界定两个或更多个微针;

(b)通过所述模具的开口使用第一材料填充至少所述第二腔体,所述第一材料包含溶解或悬浮在第一液体媒介物中的感兴趣的物质;

(c)干燥所述模具中的第一材料,以移除至少一部分所述第一液体媒介物,以在所述第二腔体中形成微针的至少尖端部分,其中所述尖端部分包含感兴趣的物质;

(d)如果步骤(b)和(c)后所述第一腔体和所述第二腔体中的任一个未占满,通过所述模具中的开口用第二材料填充所述第一腔体和所述第二腔体,所述第二材料包含溶解或悬浮在第二液体媒介物中的基质材料;

(e)干燥所述模具中的所述第二材料以移除至少一部分所述第二液体媒介物,以形成(i)初级漏斗部分,和(ii)两个或更多个微针在步骤(b)和(c)后未形成的任何部分,其中所述初级漏斗部分包含所述基质材料;和

(f)从所述模具移除所述两个或更多个微针连同与之连接的所述初级漏斗部分,

其中更多的所述感兴趣的物质位于所述两个或更多个微针中而不是位于所述初级漏斗部分中,和

其中所述初级漏斗部分围绕所述两个或更多个微针中的每一个的中轴径向地延伸。

20.根据权利要求19所述的方法,其中步骤(e)中的基质材料另外形成连接至所述两个或更多个微针远侧的所述初级漏斗部分的基础衬底。

21.根据权利要求19所述的方法,其中所述模具为两部分模具,其中第一部分包括第一腔体,且第二部分包括第二腔体。

22.根据权利要求19所述的方法,其中所述第一材料还包括基质材料。

23.根据权利要求19所述的方法,其中所述第二材料不包括所述感兴趣的物质。

24.根据权利要求19所述的方法,其中所述第一液体媒介物和/或所述第二液体媒介物包括水。

25.根据权利要求19所述的方法,其中所述模具的所述第一腔体和所述第二腔体是由平均表面粗糙度小于10微米的表面界定。

26.根据权利要求19所述的方法,其中所述模具是无孔且透气的。

27.根据权利要求26所述的方法,其中所述模具是由聚二甲基硅氧烷制成。

28.根据权利要求19所述的方法,其中步骤(b)和/或步骤(d)的填充是借助施加在所述模具的上表面和下表面之间的压力差进行。

29.根据权利要求28所述的方法,其中所述模具可透气的,且将亚大气压施加在所述模具的下表面。

30.根据权利要求28或29所述的方法,其中将超大气压施加在所述模具的上表面。

31.根据权利要求19所述的方法,其中步骤(b)和/或步骤(d)的填充包括向所述模具施加振动、超声波、离心、电磁场或它们的组合。

32.根据权利要求19所述的方法,所述方法在步骤(c)之后在步骤(d)之前还包括漂洗步骤,其中向所述第一腔体添加一定量不含感兴趣的物质的溶剂,以溶解存在于所述第一腔体中的任何残余感兴趣的物质的至少一部分,并将这类溶解的感兴趣的物质携带到所述

第二腔体中，此后，使大部分或全部所述溶剂挥发并从所述模具移除。

33.根据权利要求19所述的方法，其中步骤(b)和/或步骤(d)的填充包括覆盖填充、直接液滴沉积、真空填充或加压填充。

34.根据权利要求19所述的方法，其中步骤(b)和/或步骤(d)的填充包括使用包括海绵或辊的填充头。

35.根据权利要求19所述的方法，其中在步骤(b)的填充中，所述第一材料的体积小于或等于所述第一腔体和所述第二腔体的体积总和，且大于所述第二腔体的体积。

36.根据权利要求35所述的方法，其中步骤(d)中的所述第二材料的体积大于步骤(b)中的所述第一材料的体积。

37.根据权利要求20所述的方法，所述方法还包括在步骤(e)之后且在步骤(f)之前，在基础衬底的背侧，将粘合背衬附接到所述基础衬底。

38.根据权利要求19所述的方法，其中所述模具是具弹性的，且步骤(f)包括使所述模具弹性变形，以促进所述模具与所述初级漏斗部分和所述两个或更多个微针分离。

39.根据权利要求19所述的方法，其中步骤(e)的干燥为部分干燥，使得所述两个或更多个微针在步骤(e)结束时处于橡胶状态。

40.根据权利要求39所述的方法，所述方法还包括在步骤(f)后干燥所述两个或更多个微针，以将所述两个或更多个微针从橡胶状态转化为操作状态。

41.根据权利要求40所述的方法，其中步骤(f)后的进一步干燥出现在封装所述两个或更多个微针之后。

42.根据权利要求19所述的方法，其中步骤(e)的干燥有效使所述两个或更多个微针处于操作状态。

43.根据权利要求19所述的方法，其中步骤(c)和/或步骤(e)的干燥包括向所述模具施加热；将所述第一材料和/或所述第二材料暴露于减压或干燥气体；或它们的组合。

44.根据权利要求19所述的方法，其中所述两个或更多个微针中的至少一个微针还包括从所述初级漏斗部分延伸出的次级漏斗部分。

45.根据权利要求19所述的方法，其中所述初级漏斗部分与所述两个或更多个微针形成一体。

46.一种用于制造微针阵列的方法，所述方法包括：

(a)提供具有上表面、相对下表面和所述上表面上的多个开口的无孔且透气的模具，其中每个开口通向界定微针的腔体；

(b)通过所述开口用流体材料填充所述腔体，所述流体材料包括溶解或悬浮在液体媒介物中的感兴趣的物质；

(c)干燥所述模具中的所述流体材料，以移除至少一部分所述液体媒介物，并形成多个包含感兴趣的物质的微针；

(d)从所述模具移出多个微针；和

(e)用第二流体材料填充所述腔体的至少一部分，所述第二流体材料包含溶解或悬浮在第二液体媒介物中的基质材料，

其中步骤(b)的填充是借助施加在所述模具的上表面和下表面之间的压力差进行，

其中所述基质材料形成连接至一个或多个漏斗部分的基础衬底，所述一个或多个漏斗

部分又连接至所述多个微针，其中所述一个或多个漏斗部分中的漏斗部分被连接至所述多个微针中的两个或更多个微针，和

其中所述一个或多个漏斗部分的所述漏斗部分围绕所述多个微针的所述两个或更多个微针中的每一个的中轴径向地延伸。

47.根据权利要求46所述的方法，其中将亚大气压施加在所述模具的下表面。

48.根据权利要求46或47所述的方法，其中将超大气压施加在所述模具的上表面。

49.根据权利要求46所述的方法，其中所述模具是由聚二甲基硅氧烷制成。

50.根据权利要求46所述的方法，其中所述一个或多个漏斗部分的所述漏斗部分与所述多个微针的所述两个或更多个微针形成一体。

51.一种用于制造微针阵列的方法，所述方法包括：

提供具有上部部分和下部部分的两部分模具，所述上部部分具有上表面、相对下表面和贯穿其的开口，所述上部部分上的所述开口界定上部腔体，所述下部部分具有上表面、相对下表面和在所述上表面中的开口，所述下部部分上的所述开口与所述上部腔体流体连通，且通向下部腔体，所述下部腔体界定微针，其中所述上部部分和所述下部部分可分离地固定在一起；

通过所述上部部分上的所述开口用第一材料填充至少所述下部腔体，所述第一材料包含溶解或悬浮在第一液体媒介物中的感兴趣的物质；

干燥所述模具中的第一材料，以移除至少一部分所述第一液体媒介物，以形成包含所述感兴趣的物质的微针；

从所述模具移出所述微针，

其中所述模具的下部部分包括两个或更多个界定微针的下部腔体的阵列，且所述上部腔体通向两个或更多个腔体，和

其中所述上部腔体界定初级漏斗部分，且所述干燥步骤得到两个或更多个从所述初级漏斗部分延伸出的微针，和

其中所述初级漏斗部分围绕两个或更多个微针中的每一个的中轴径向地延伸。

52.根据权利要求51所述的方法，其中所述上部腔体在填充所述下部腔体期间充当漏斗。

53.根据权利要求51所述的方法，其中所述模具的上部部分在从所述模具移出所述微针之前与所述模具的下部部分分离。

54.根据权利要求51所述的方法，其进一步包括：

用第二材料填充至少所述上部腔体，所述第二材料包含溶解或悬浮在第二液体媒介物中的基质材料，

其中所述干燥还包括干燥所述第二材料，以从所述基质材料移除至少一部分所述第二液体媒介物，以形成(i)所述微针的远侧部分，(ii)初级漏斗，(iii)一个或多个次级漏斗，(iv)基础衬底，(v)(i)、(ii)和(iv)的组合，或(vi)(i)至(iv)的组合。

55.根据权利要求51所述的方法，所述方法还在填充所述下部腔体之后包括漂洗步骤，其中向所述上部腔体添加一定量不含感兴趣的物质的溶剂，以溶解存在于所述上部腔体中的任何残余感兴趣的物质的至少一部分，并将这类溶解的感兴趣的物质携带到所述下部腔体中，此后，使大部分或全部所述溶剂挥发并从所述模具移除。

56.根据权利要求51所述的方法，其中所述上部腔体在填充所述下部腔体期间充当填充盖。

57.根据权利要求51所述的方法，其中所述初级漏斗部分与所述两个或更多个微针形成一体。

58.一种用于将感兴趣的物质施用至生物组织中的微针阵列，所述阵列包括：

具有微针侧和相对背侧的基础衬底；

从所述基础衬底的微针侧延伸出的初级漏斗部分；和

两个或更多个从所述初级漏斗部分延伸出的实心微针，

其中两个或更多个实心微针包含感兴趣的物质和基质材料，

其中更多的所述感兴趣的物质位于所述两个或更多个实心微针中，而不是位于所述初级漏斗部分中，和

其中所述初级漏斗部分围绕所述两个或更多个实心微针中的每一个的中轴径向地延伸。

59.根据权利要求58所述的微针阵列，其所述初级漏斗部分包括0％至40％所述感兴趣的物质，所述物质存在于所述两个或更多个实心微针和延伸出所述两个或更多个实心微针的初级漏斗部分的组合中。

60.根据权利要求58所述的微针阵列，其中所述基质材料包括聚乙烯醇、羧甲基纤维素或糖中的一种或它们的组合。

61.根据权利要求58所述的微针阵列，其中所述两个或更多个实心微针中的每一个还包括从所述初级漏斗部分延伸出的次级漏斗部分。

62.根据权利要求58所述的微针阵列，其中所述初级漏斗部分与所述两个或更多个实心微针形成一体。

63.一种用于将两种或更多种感兴趣的物质施用至生物组织中的微针阵列，所述阵列包括：

具有微针侧和相对背侧的基础衬底；

从所述基础衬底的微针侧延伸出的第一漏斗部分，其中所述第一漏斗部分沿与所述基础衬底平行的方向延伸；和

从所述第一漏斗部分延伸出的两个或更多个实心微针的第一阵列，其中所述第一阵列的微针包含第一感兴趣的物质；

从所述基础衬底的微针侧延伸出的第二漏斗部分，其中所述第二漏斗部分沿与所述基础衬底平行的方向延伸；和

从所述第二漏斗部分延伸出的两个或更多个实心微针的第二阵列，其中所述第二阵列的微针包含第二感兴趣的物质，所述第二感兴趣的物质不同于所述第一感兴趣的物质，

其中所述第一漏斗部分围绕所述第一阵列的所述两个或更多个实心微针中的每一个的中轴径向地延伸，和

其中所述第二漏斗部分围绕所述第二阵列的所述两个或更多个实心微针中的每一个的中轴径向地延伸。

64.根据权利要求63所述的微针阵列，其中所述第一漏斗部分与所述第一阵列的两个或更多个实心微针形成一体，和所述第二漏斗部分与所述第二阵列的两个或更多个实心微

针形成一体。

65.一种微针贴片,所述微针贴片包括:

根据权利要求58至64中任一权利要求所述的微针阵列;

粘合剂层;和

附接至基础衬底的处理层,其中所述处理层包括突片部分,所述突片部分从两个或更多个实心微针延伸出并使人能够用手握住所述突片部分,以操纵所述贴片,而无需接触所述两个或更多个实心微针。

微针和其制造方法

技术领域

[0001] 本申请要求2014年4月24日提交的第61/983,593号美国临时专利的优先权，所述申请通过引用并入本文中。

背景技术

[0002] 本申请通常属于用于将治疗分子、诊断分子、化妆品分子、生物分子或其它分子运进、运出或透过皮肤或其它组织屏障的微针领域。

[0003] 微针尺寸较小，使它们能精确地靶向浅表组织层(例如，皮肤)，且在这样做时相对无痛。然而，它们的小尺寸可能阻碍对其功能和/或制造来说重要的其它因素。在生产用于透皮给药的微针贴片的情况中尤其如此。

[0004] 例如，因为微针的长度相比于形成或附接所述微针的基部或背衬较短，所以可能难以插入组织。这是由于目标组织(例如，皮肤)的弹性性质造成的，因为在将它们施用至皮肤时，许多施加的力被用于使整个微针贴片下的皮肤变形，以便使微针充分接触并刺入组织。因此，成功插入微针所需的贴片施加力比单独插入微针的力更大。这导致了通过压紧将微针贴片施加至皮肤的复杂和主动式施用装置的研发。从而增加了成本和复杂性，是不可取的。

[0005] 常规模塑方法通常不太适合以简单、快速、高度可再现且准确的方式制造微针阵列。例如，微针的小尺寸限制了在制造期间可负载到它们身上的材料的量(在给药的情况中)或者可取样/提取的材料的量(在分析物取样/监测的情况中)。微针的体积有限，所述体积及与制造所述微针的模具腔类似。这限制了可负载到微针中的材料的量。更具挑战的是，事实上，许多感兴趣的分子在水(制造过程中优选的载体溶剂之一)和其它溶剂中的溶解度有限。

[0006] 制造小型实心微针也可能会因使用常规流体分配系统和常规模具造成不准确性。这些不准确性可能源自沉积到微针腔体的滴剂与及多变的填充体积间的失调。微针模具腔体的小尺寸使得其难以用直接沉积技术靶向，特别是在大量制造期间。靶沉积区域是由模具中微针腔体的开口(极小)界定。微针体积也极小，通常为约10纳升，难以在大量制造环境中利用微升和纳升分配系统可再现地沉积。仍然需要快速、可再现、准确地填充微针模具。

[0007] 总之，仍然需要改善微针设计以更好地插入组织，以及改善微针生产方法，尤其是此类改善的设计。

发明内容

[0008] 已经研发出了解决前述需求中的一种或多种的改善的微针阵列和给药贴片、以及改善的制造微针阵列的方法。

[0009] 在一个方面，提供微针阵列来将感兴趣的物质施用到生物组织中。在一个实施方案中，所述阵列包括具有微针侧和相对背侧的基础衬底；至少一个从所述基础衬底的所述微针侧延伸出的初级漏斗部分；和两个或更多个从所述至少一个初级漏斗部分延伸出的实

心微针，其中所述两个或更多个实心微针包含感兴趣的物质。在一个实施方案中，所述两个或更多个实心微针中的每个还包括从至少一个初级漏斗延伸出的次级漏斗部分。

[0010] 在另一个方面，提供微针贴片来将感兴趣的物质施用到生物组织中。在一个实施方案中，所述装置包括具有微针侧和相对背侧的基础衬底；从所述基础衬底的所述微针侧延伸出的初级漏斗部分；和一个或多个从所述初级漏斗部分延伸出的实心微针，其中所述一个或多个实心微针包含感兴趣的物质和一种或多种基质材料，且其中更多的感兴趣的物质位于所述一个或多个实心微针中，而不是位于所述初级漏斗部分中。

[0011] 在另一方面，提供微针贴片来将两种或更多种感兴趣的物质施用至生物组织中。在一种情况中，贴片包括具有微针侧和相对背侧的基础衬底；从所述基础衬底的所述微针侧延伸出的第一漏斗部分，其中所述第一漏斗部分在与所述基础衬底平行的方向上是细长的；和从所述第一漏斗部分延伸出的两个或更多个实心微针的第一阵列，其中所述第一阵列的微针包含第一感兴趣的物质；从所述基础衬底的所述微针侧延伸出的第二漏斗部分，其中所述第二漏斗部分在与所述基础衬底平行的方向上是细长的；和从所述第二漏斗部分延伸出的两个或更多个实心微针的第二阵列，其中所述第二阵列的微针包含第二感兴趣的物质，所述第二感兴趣的物质不同于第一感兴趣的物质。

[0012] 在另一方面，提供用于制造微针阵列的方法。在一个实施方案中，所述方法包括(a)提供具有上表面、相对下表面和所述上表面上的开口的模具，其中所述开口通向接近所述上表面的第一腔体和在所述第一腔体下方的第二腔体，其中所述第一腔体限定初级漏斗部分，且其中所述第二腔体限定至少一个微针；(b)通过所述模具的所述开口用第一材料至少填充所述第二腔体，所述第一材料包含溶解或悬浮在第一液体媒介物中的感兴趣的物质；(c)干燥所述模具中的所述第一材料，以移除所述第一液体媒介物的至少一部分，以在所述第二腔体中形成微针的至少尖端部分，其中所述尖端部分包含所述感兴趣的物质；(d)如果步骤(b)和(c)后所述第一腔体和所述第二腔体任一个未占满，通过所述模具的所述开口用第二材料填充，所述第二材料包含溶解或悬浮在第二液体媒介物中的基质材料；(e)干燥所述模具中的所述第二材料以移除所述第二液体媒介物的至少一部分，以形成(i)初级漏斗部分，和(ii)至少一个微针在步骤(b)和(c)后未形成的任何部分，其中所述初级漏斗部分包含所述基质材料；和(f)从所述模具移除至少一个微针连同与之连接的所述初级漏斗部分，其中更多的感兴趣的物质位于所述至少一个微针中而不是位于所述初级漏斗部分中。

[0013] 在另一方面，提供一种制造微针阵列的方法，所述方法包括(a)提供无孔且透气的模具，所述模具具有上表面、相对下表面、和所述上表面上的多个开口，其中每个开口通向限定微针的腔体；(b)通过所述开口用流体材料填充所述腔体，所述流体材料包含溶解或悬浮在液体媒介物中的感兴趣的物质；(c)干燥所述模具中的所述流体材料，以移除所述液体媒介物的至少一部分，并形成多个包含所述感兴趣的物质的微针；和(d)从所述模具移出多个微针，其中步骤(b)的填充是借助施加在所述模具的所述上表面和下表面间的压力差进行。

[0014] 在另一方面，提供一种制造微针阵列的方法，所述方法包括提供具有上部部分和下部部分的两部分模具，所述上部部分具有上表面、相对下表面、和贯穿其的开口，所述开口限定上部腔体，所述下部部分具有上表面、相对下表面、和所述上表面上的开口，所述开

口与所述上部腔体流体连通，且通向下部腔体，所述下部腔体限定微针，其中所述上部部分和所述下部部分可分离的固定在一起；通过所述上部部分上的所述开口用第一材料填充至少所述下部腔体，所述第一材料包含溶解或悬浮在第一液体媒介物中的感兴趣的物质；干燥所述模具中的所述第一材料，以移除所述第一液体媒介物的至少一部分，以形成包含所述感兴趣的物质的微针；和从所述模具移出所述微针。

[0015] 其它方面将部分阐述于以下描述中，并且部分将从描述中显而易见，或者可以通过下文所述方面的实践而得知。下文所述的优点将通过随附权利要求书中具体指出的元素和组合而实现和达成。需要了解的是，上文的一般描述和下文的详细描述仅具示例性和说明性，且不具限制性。

附图说明

[0016] 图1-12示出包括漏斗部分的微针阵列、微针贴片和微针结构的各种实施方案。

[0017] 图13-16、18-21和25-27示出制造如本文所述的微针阵列的各种方法、模具和系统。

[0018] 图17和22-24示出利用如本文所述的一些方法和系统生产的微针阵列的一些示例性实施方案和其性质。

具体实施方式

[0019] 已经研发了改良的微针阵列和制造方法。在一些实施方案中，微针包括活性药物成分或其它感兴趣的物质，且这些微针的阵列尤其适合用作/用于给药贴片，诸如用于施加至患者的皮肤。

[0020] 在一些实施方案中，微针阵列有利地包括在基础衬底与微针本身之间的一个或多个漏斗部分。添加漏斗部分(本文有时称为“漏斗”、“漏斗部分”、“初级漏斗部分”、“次级漏斗部分”或“漏斗引入(lead-in)”)赋予其用途、其制造或者其用途和制造某些优点。

[0021] 第一，组织插入困难可通过将漏斗并入微针贴片而减轻，因为它们将所述微针抬离基部或背衬层，从而使所述微针更容易接触并刺入靶组织—无需使所述微针变长。这增加微针插入效率(例如，微针刺入成功率)，并减少成功施加微针贴片所需的力量。即，较多数量的微针集合刺穿组织(例如，贴片中大于或等于80％或90％或95％的微针)或每个微针的较大部分刺入皮肤(例如，平均大于或等于贴片中微针的50％或75％或80％或90％或95％的长度或体积)。这些微针刺入成功率的标准中的任一者的最终结果为较大部分通过微针施用的感兴趣的物质递送至组织。

[0022] 这种微针设计方法也留有余地，允许在施加最小力后插入微针时，漏斗插入极少或不插入。即，具有漏斗的微针的最终插入深度对在施加贴片期间施加的过度力较不敏感，因为漏斗部分快速膨胀阻止插入，且导致最多插入到微针-漏斗界面。如此能只通过简单拇指压力、借助指示已经施加需要的最小力的机械装置的拇指压力、或不依赖压紧的较简单的弱主动式施用装置插入微针。例如，如果将较长微针阵列压在皮肤上，可以只部分地插入微针，允许它们依旧浅浅地刺入。然而，微针插入的实际深度极难控制，因为需要的最小力会因个体(例如，皮肤类型)和施加位置(例如，患者身体上的位置)间的差异而变化。因此，部分插入较长微针阵列的插入力将有所不同，且通过施加过小或过大的力将导致不当的微

针插入深度。当使用具有漏斗引入的微针时，这个问题得到缓解，因为漏斗部分快速膨胀限制了插入深度。如果施加了最小力(或更大)，插入深度是一致的。

[0023] 第二，通过将漏斗纳入微针装置，可显著减少负载和填充限制，因为漏斗增加了在制造期间可负载至微针中的感兴趣的物质的量。在包括漏斗的模塑工艺中，可负载的物质的量大于微针腔体的体积乘以负载溶液中的物质的浓度。负载的量可以与微针和漏斗体积加起来乘以填充溶液/悬浮液的浓度再乘以填充步骤的数量一样大。漏斗体积通常比微针体积大许多倍，从而显著增加可负载到微针中的量。

[0024] 第三，通过添加漏斗，可显著减少制造挑战，因为漏斗在模具填充步骤期间从微针腔体中展开大大增加目标面积。与不含漏斗的模具(其中目标区域将是微针-基部界面)相比，这个较大面积的靶(即，漏斗-基部界面)大大放宽沉积/填充系统所要求的准确性。此外，用漏斗填充微针的体积可比微针本身大许多倍，从而也减少这种约束。

[0025] 本说明书的其余地方描述了已经研发的微针阵列设计和制造方法的其它优点和益处。某些改善的制造方法可应用在包括漏斗部分的微针阵列、以及不包括漏斗部分的微针阵列。

[0026] 除非本文下文在本说明书的其余地方另有定义，否则本文所用的所有科技术语具有本公开所属领域的普通技术人员一般所理解的含义。还应该理解本文所使用的术语仅用于描述特定实施方案而不意在限制。在描述和要求本发明实施方案时，将根据下文所列出的定义使用以下术语。

[0027] 如在本说明书和随附权利要求书中所使用，单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数的指示对象，除非所述内容另有明确说明。因此，例如，提到“组分”可包括两种或更多种组分的组合；提到“缓冲剂”可包括缓冲剂混合物，等等。

[0028] 如本文所用，术语“约”指示给定量的值可包括介于所述值的10％内，或在所述值的5％内，或在一些实施方案中在所述值的1％内变动。

[0029] 1.具有漏斗部分的微针阵列

[0030] 微针阵列包括基础衬底以及两个或更多个从所述基础衬底的表面延伸出的微针。每个微针具有直接或通过一个或多个漏斗部分间接附接至基础衬底的近侧端部、和尖锐且有效刺入生物组织的远侧尖端。微针在近侧端部与远侧端部之间具有渐缩侧壁。

[0031] 漏斗部分可与微针形成一体。漏斗部分的外表面可通过限定结构的不同部分的表面的角度的独特变化/扩张与突出结构的微针部分区别开来，可看做当从微针的远侧端部朝近侧端部行进时至少一个维度(例如，径向)上的快速扩张。漏斗部分的基部端部比它的微针端部宽。这个扩张可经过设计，以使得极少或没有漏斗部分会插入靶组织层或空间。

[0032] 在一个优选的实施方案中，提供一种微针阵列来将药物或其它感兴趣的物质施用到生物组织如皮肤中，其中所述阵列包括具有微针侧和相对背侧的基础衬底；从所述基础衬底的所述微针侧延伸出的初级漏斗部分；和一个或多个从所述初级漏斗部分延伸出的实心微针，其中所述一个或多个实心微针包含感兴趣的物质和基质材料，且其中更多的感兴趣的物质位于所述一个或多个实心微针中，而不是位于所述初级漏斗部分中。例如，初级漏斗部分可包括0％至20％感兴趣的物质，所述物质存在于一个或多个实心微针和延伸出所述一个或多个实心微针的初级漏斗部分的组合中。这个实施方案有利地避免了浪费漏斗部分中的药物。

[0033] 在一个实施方案中，提供一种微针阵列来将药物或其它感兴趣的物质施用到生物组织如皮肤中，其中所述阵列包括具有微针侧和相对背侧的基础衬底；至少一个从所述基础衬底的所述微针侧延伸出的初级漏斗部分；和两个或更多个从所述至少一个初级漏斗部分延伸出的实心微针，其中所述两个或更多个实心微针包含感兴趣的物质。所述两个或更多个实心微针中的每个还可包括从所述至少一个初级漏斗延伸出的次级漏斗部分。

[0034] 图1-2示出微针阵列105作为微针贴片100的一部分的一个实例，其中每个微针130都从漏斗部分125延伸出。微针阵列105包括具有微针侧115和相对背侧120的基础衬底110。漏斗部分125从基础衬底110的微针侧115延伸出。微针阵列105通过设置在其间的粘合剂层135粘贴至处理层140。处理层140包括从微针阵列延伸出的突片部分145。突片部分145使人能够用手握住和操纵微针贴片100，而无需接触微针130。将粘合剂覆盖件150粘贴至粘合剂层135的叠在处理层140上的突片部分145的一部分。粘合剂覆盖件150使人能够用手握住和操纵微针贴片100，而无需接触粘合剂层135。

[0035] 将任选地机械力指示器155设置在粘合剂层135与处理层140之间。机械力指示器可用来在使用期间向人指示施加至贴片的力和/或压力的量。例如，在一个实施方案中，指示器被配置为在人施加至贴片的力满足或超过预定阈值时提供信号(在将贴片施用至患者皮肤，以将一个或多个微针插入患者皮肤的过程中)。预定阈值为将特定微针贴片有效施用至患者皮肤所需的最小力或某一大于最小力的量。即，需使得微针能适当，例如，完全插入患者皮肤所需的力。

[0036] 漏斗部分和微针的结构特征

[0037] 可将漏斗部分制成各种不同构形。漏斗部分可具有渐缩壁(陡峭或平缓)、'阶梯式'壁、先渐缩后垂直壁、半球形壁、或它们的组合。漏斗部分可为对称或不对称的。这些构形中的一些示出在图3A-3F中所示横截面图中。图3A示出具有笔直渐缩侧壁和由此延伸出的微针300的锥形漏斗部分310。图3B示出具有阶梯式侧壁和由此延伸出的微针300的漏斗部分320。图3C示出具有有渐缩部分和非渐缩(垂直)部分的侧壁和由此延伸出的微针300的漏斗部分330。图3D示出轴不对称漏斗部分340，其具有在漏斗部分的一侧341上以不同于所述漏斗部分的另一(例如，相对)侧342的角度渐缩的侧壁、以及由此延伸出的微针301。图3E示出的具有笔直渐缩侧壁和由此延伸出的微针300的浅锥形漏斗部分350。图3F示出的具有弯曲侧壁和由此延伸出的微针300的半球形漏斗部分360。

[0038] 单个微针阵列或贴片可具有有两个或更多个不同几何形状的漏斗部分。例如，阵列可包括一行具有第一尺寸或形状的漏斗部分的微针和第二行具有第二尺寸或形状的漏斗部分的微针。例如，所述差异可有益地设计用于递送两种不同感兴趣的物质。

[0039] 制造和使用考虑因素也驱使筛选漏斗部分的几何形状。例如，阵列内微针和漏斗的密度(即，间距)也可以与微针/漏斗几何形状相平衡，以允许单纯地插入针，插入极少或不插入漏斗(即，因为间隔越紧密的微针通常越难插入)。又如，在制造期间，将一定体积溶液沉积在模具的漏斗部分中，且在干燥/固化时，溶质大体上迁入模具的微针和其尖端部分。在一个实施方案中，漏斗形状经过设计来促进和最大化这种溶质迁移。

[0040] 微针的长度(L_{MN})可在约50μm与2mm之间。在多数情况下，微针在约200μm与1200μm之间，且理想地在约500μm与1000μm之间。漏斗的长度(高度)(L_{FUN})可在约10μm与1cm之间。在多数情况下，漏斗在约200μm与2000μm之间，且更优选地在约500μm与1500μm之间。比例

L_{FUN}/L_{MN}可在约0.1与10之间，更典型地在约0.3与4之间，且更优选地在约0.5与2之间或在约0.5与1之间，但在约1与2之间的比例亦可。比例L_{FUN}/L_{MN}可小于约1或可大于约1。总和$L_{MN}+L_{FUN}$可在约60um与1.2cm之间，更典型地在约300um与1.5mm之间，更优选地在约700um与1.2mm之间。$L_{MN}+L_{FUN}$可大于约1mm，或大于约1.2mm或大于约1.5mm。

[0041] 微针体积(V_{MN})可在约1nl与100nl之间。在多数情况下，微针体积在约5nl与20nl之间。漏斗体积(V_{FUN})可为约1nl至20,000nl，更典型地在约5nl与1000nl之间，更优选地在约10nl与200nl之间。比例V_{FUN}/V_{MN}可在约0.1至100之间，更典型地在约0.5与20之间，更优选地在约1与10之间或在约2与5之间。

[0042] 微针与漏斗接触处的横截面积(A_{MN-FUN})在约300μm^{2}与800,000μm^{2}之间。在多数情况下，所述横截面积在约10,000μm^{2}与500,000μm^{2}之间，且更优选地在约50,000μm^{2}与200,000μm^{2}之间。漏斗-基部界面的横截面积($A_{FUN-BASE}$)在约301μm^{2}与$8x10^7$μm^{2}之间，更典型地在约10,000μm^{2}与$5x10^6$μm^{2}之间，更优选地在约100,000μm^{2}与$2x10^6$μm^{2}之间。比例$A_{FUN-BASE}/A_{MN-FUN}$总是大于1，因为漏斗从微针扩展。比例$A_{FUN-BASE}/A_{MN-FUN}$在约1.1至2500之间，更典型地在约1.5与100之间，更优选地在约2与10之间。

[0043] 一个或多个微针可以任何合适密度布置在基础衬底上。例如，多个微针可在阵列中布置成均匀或交错行，其中每个微针以约等于微针高度的距离与其最邻近微针分隔开。

[0044] 微针-漏斗界面处的宽度(W_{MN-FUN})在约20μm与1000μm之间。在多数情况下，所述宽度在约100μm与500μm之间，且更优选地在约200μm与400μm之间。漏斗-基部界面处的宽度($W_{FUN-BASE}$)在约30μm与1cm之间，更典型地在约300μm与1500μm之间，更优选地在约500μm与1000μm之间。比例$W_{FUN-BASE}/W_{MN-FUN}$总是大于1，因为漏斗从微针扩展。比例$_{FUN-BASE}/W_{MN-FUN}$可在约1.1与50之间，更典型地在约1.5与10之间，更优选地在约2与5之间。

[0045] 漏斗部分从其连接至微针的位置在至少一个维度上扩展。在多数情况下，其径向扩展。小角度α位于从漏斗-微针界面延伸至漏斗部分接触基部处的线与从相同点延伸且与微针的中轴垂直的线之间，如图4A-4C中所示。所述角度α小于约90°，但大于约10°。在多数情况下，所述角度在约30°与75°之间，更优选地在约45°与约60°之间。

[0046] 每个微针可与一个漏斗相联，且每个漏斗与一个微针相联。或者，一个微针可与超过一个漏斗相联。或者，一个漏斗可与超过一个微针相联。一般来说，按贴片算，微针数量≥漏斗数量。然而，当漏斗串联使用时，漏斗数量可超过微针数量。每个贴片的微针数量通常在1与10,000之间，且在多数情况下在约20与1000之间，更优选地在约50与500之间。每个贴片的漏斗数量通常在约1与10,000之间，且在多数情况下在约5与500之间，更优选地在约10与500之间。漏斗与微针的比例在约0.01至10之间，更典型地在约0.05与4之间，且更优选地在0.1与1之间。在一些情况下，漏斗与微针的比例为约1。在其它情况下，漏斗与微针的比例为约2或更大。在一些情况下，全部在一行的多个微针与同一漏斗相联。在一些情况下，一些微针与漏斗相联，且其它微针不与漏斗相联。在一些情况下，贴片内每个微针联接的漏斗的数量对于所有微针或所有漏斗而言并不相同。

[0047] 漏斗也可以串联使用，即一堆漏斗，其中第一漏斗(即，初级漏斗部分)(基部端部)供给几个其它的漏斗(即，次级漏斗部分)。例如，每个微针可具有自己的漏斗，且贴片的一行或一部分微针和漏斗可连接至更大的细长漏斗。当出于某种理由(例如，活性物质彼此不相容，针对稳定性和/或释放动力学进行有差异地配制)用多种活性物质填充微针贴片时，

这是尤其有益的。例如，一些微针可快速释放活性物质，从而提供即时激增，迅速将活性物质的血液水平上升到治疗范围内，且其它微针可经过设计来缓慢释放活性物质，以在长时间内将活性物质的血液水平维持在治疗范围内。或者，单个大型漏斗可连接至整个微针(它们有或没有自己独立的漏斗)贴片。这对于填充单种活性物质是有用的。

[0048] 图5-8示出包括多个具有一个漏斗部分的微针的微针阵列的各种实施方案。

[0049] 在一个实施方案中，如图5和6中所示，微针阵列505包括具有微针侧515和相对背侧520的基础衬底510。微针阵列505还包括三组微针530，每组具有一个从基础衬底510的微针侧515延伸出的漏斗部分525。如图所示，微针尖端部分包括感兴趣的物质，但漏斗部分525和基础衬底部分510含极少或不含感兴趣的物质。每个漏斗部分425在与基础衬底510平行的方向(D)上是细长的。在这个实施方案中，所有三个细长漏斗部分525的微针530包含相同感兴趣的物质。

[0050] 在其它实施方案中，微针阵列的不同部分可包含不同感兴趣的物质和/或赋形剂，例如，如图7和8中所示。微针阵列705包括具有微针侧715和相对背侧720的基础衬底710。微针阵列705还包括三组包含第一感兴趣的物质的微针730a和三组包含第二感兴趣的物质的其它微针730b，其中每组具有一个从基础衬底710的微针侧715延伸出的漏斗部分725。每个漏斗部分725在与基础衬底710平行的方向(D)上是细长的。

[0051] 图9-12示出包括多个具有两个漏斗部分(初级漏斗部分和次级漏斗部分)的微针的微针阵列的各种实施方案。

[0052] 在一个实施方案中，如图9和10中所示，微针阵列905包括具有微针侧915和相对背侧920的基础衬底910。微针阵列905还包括三组微针930，每组具有从基础衬底910的微针侧915延伸出的初级漏斗部分925和从初级漏斗部分925延伸出的次级漏斗部分935。每个初级漏斗部分925在与基础衬底910平行的方向(D)上是细长的。在这个实施方案中，微针930和漏斗部分925、935分别包含相同感兴趣的物质和赋形剂。

[0053] 在其它实施方案中，微针阵列的不同部分包含不同感兴趣的物质和/或赋形剂，例如，如图11和12中所示。微针阵列1105包括具有微针侧1115和相对背侧1120的基础衬底1110。微针阵列1105还包括三组包含第一感兴趣的物质的微针1130a和三组包含第二感兴趣的物质的其它微针1130b，每组具有从基础衬底1110的微针侧1115延伸出的初级漏斗部分925和从初级漏斗部分1125延伸出的次级漏斗部分1135。每个漏斗部分1125、1135在与基础衬底1110平行的方向(D)上是细长的。

[0054] 如上所述的微针贴片也可以通过自动拾-放型制造制造，其中贴片的每个含不同制剂的独立区域分开模塑，然后在粘合垫或背衬上组装。

[0055] 微针贴片可包括例如含不同材料组合物的不同微针，所述组合物包含不同活性物质和/或赋形剂和/或其它材料。含相同材料组合物的微针可连接至共同漏斗。除不同微针、行或负载有不同材料的区域以外，微针和漏斗本身可具有不连续材料层。不连续层可如图15中所示显示为堆叠或条状形式，或者不连续层可以为如图16中所示从模具中腔体的侧壁开始的壳体层形式。

[0056] 感兴趣的物质/活性药物成分

[0057] 可配制众多物质来借助本发明微针和方法递送至生物组织。如本文所用，术语“感兴趣的物质”包括活性药物成分、过敏原、维生素、化妆剂、药妆品、诊断剂、标记物(例如，有

色染料或放射性染料或标记物)和其它期望引入生物组织中的材料。本文有时将“感兴趣的物质”称为“活性物质”。在一个优选的实施方案中,生物组织为人类或其它哺乳动物的组织,包括(但不限于)人类或其它哺乳动物的皮肤。在一个替代性实施方案中,生物组织为植物组织。

[0058] 在一个实施方案中,感兴趣的物质为可用于医疗或兽医应用中的预防剂、治疗剂或诊断剂。在一个实施方案中,感兴趣的物质为预防性或治疗性物质,本文可称为API。在某些实施方案中,API选自合适蛋白质、肽和其片段,可以是天然存在的、合成的或重组生产的。用于递送的API的类型的代表性实例包括抗体、抗病毒剂、止痛药、麻醉剂、抗组胺药、抗炎剂、抗凝剂、过敏原、维生素、抗肿瘤剂。

[0059] 在一个实施方案中,感兴趣的物质包括疫苗。疫苗的实例包括用于感染性疾病的疫苗、用于癌症、神经病、过敏、和戒烟或其它成瘾的治疗疫苗。当前和未来用于预防以下各项的疫苗的一些实例:炭疽热、子宫颈癌(人乳头瘤病毒)、登革热、白喉、埃博拉病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、b型流感嗜血杆菌(Hib)、HIV/AIDS、人乳头瘤病毒(HPV)、流行性感冒(季节性和大流行性)、日本脑炎(JE)、莱姆病、疟疾、麻疹、脑膜炎、猴痘、腮腺炎、百日咳、肺炎球菌、小儿麻痹症、狂犬病、轮状病毒、风疹、带状孢疹(herpes zoster)、天花、破伤风、伤寒、肺结核(TB)、水痘(chickenpox)、西尼罗河病毒和黄热病。

[0060] 在另一个实施方案中,感兴趣的物质包括治疗剂。治疗剂可选自小分子和较大的以生物技术生产或纯化的分子(例如,肽、蛋白质、DNA、RNA)。治疗剂的实例(可包括它们的类似物和拮抗剂)包括(但不限于)胰岛素、类胰岛素生长因子、insultropin,甲状旁腺素、醋酸普兰林肽、生长激素释放激素、生长激素释放因子、美卡舍明、因子VIII、因子IX、抗凝血酶III、蛋白C、蛋白S、β-葡糖脑苷脂酶、阿糖苷酶-α、拉罗尼酶、艾度硫酸酯酶(idursulphase)、加硫酶(galsulphase)、阿加糖酶-β、α-1蛋白酶抑制剂、乳糖酶、胰腺酶、腺苷脱氨酶、集合免疫球蛋白、人血清白蛋白、红细胞生成素、达贝泊汀-α、非格司亭、聚乙二醇非格司亭、沙格司亭、奥普瑞白介素、人类卵泡刺激素、人类绒毛膜促性腺素、促黄体素-α、干扰素(α、β、γ)、阿地白介素、阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶、尿激酶、因子VIIa、屈曲可净-α、鲑降钙素、艾塞那肽、奥曲肽、代勃特明-α、重组人类骨形态形成性蛋白7、醋酸钴瑞林、帕利夫明、贝卡普勒明、胰蛋白酶、奈西立肽、肉毒杆菌毒素(A型和B型)、胶原酶、人类脱氧核糖核酸酶I、透明质酸酶、木瓜蛋白酶、l-天冬酰胺酶、peg-天冬酰胺酶、拉布立酶、来匹卢定、比伐卢定、链激酶、阿尼普酶、贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、阿来组单抗、利妥昔单抗、曲妥单抗、阿巴西普、阿那白滞素、阿达木单抗、依那西普、英利昔单抗、阿法赛特、依法珠单抗、那他珠单抗、依库丽单抗、抗胸腺细胞球蛋白、巴利昔单抗、达利珠单抗、莫罗单抗-CD3、奥玛珠单抗、帕里珠单抗、恩夫韦地、阿西单抗、培维索孟、野百合碱多价fab(绵羊)、地高辛免疫血清fab(绵羊)、兰尼单抗、地尼白介素、替坦异贝莫单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、托西莫单抗、I-托西莫单抗、抗恒河猴(rh)免疫球蛋白G、去氨加压素、加压素、去氨[Val4、D-Arg8]精氨酸加压素、生长激素抑制剂、生长激素、缓激肽、硫酸博莱霉素、木瓜凝乳蛋白酶、胰高血糖素、依前列醇、肠促胰酶肽、催产素、促肾上腺皮质激素、前列腺素、喷替吉肽、胸腺素α-1、α-1抗胰蛋白酶、芬太尼、利多卡因、肾上腺素、舒马曲坦、甲磺酸苄托品、利拉鲁肽、黄达肝素、肝素、二氢吗啡酮、高三尖杉酯碱、醋酸普拉林肽、促甲状腺素-α格隆溴铵、甲磺酸双氢麦角毒碱、硼替佐米、双羟萘酸曲普瑞林、替度鲁肽、溴化甲基纳曲酮、帕

瑞泰、盐酸昂丹司琼、氟哌利多、(己)曲安奈德(triamcinolone(hex)acetonide)、阿立哌唑、戊酸雌二醇、硫酸吗啡、奥氮平、盐酸美沙酮、和甲氨蝶呤。

[0061] 在又另一实施方案中，感兴趣的物质为维生素、香草、或本领域中已知的饮食补充剂。非限制性实例包括5-HTP(5-羟色氨酸)、巴西莓、乙酰基-L-肉毒碱、活性碳、芦荟汁、α-硫辛酸、苹果醋、精氨酸、明日叶、南非醉茄、虾青素、大麦、蜂花粉、β-丙氨酸、β-胡萝卜素、β-葡聚糖、生物素、苦瓜、黑樱桃、黑升麻、黑醋栗、红茶、支链氨基酸、菠萝蛋白酶(bromelin)、钙、茨酮、甘菊、圣洁莓、壳聚糖、小球藻、叶绿素、胆碱、软骨素、铬、肉桂皮、胞磷胆碱、椰子汁、辅酶Q10、共轭亚油酸、冬虫夏草、蔓越莓、肌酸、D-甘露糖、达米阿那、鹿茸、DHEA、DMSO、紫锥花、EDTA、接骨木、鸵鸟油、月见草油、葫芦巴、野甘菊、叶酸、毛喉素、GABA(γ-氨基丁酸)、明胶、姜、银杏、高丽参、甘氨酸、葡萄糖胺、硫酸葡萄糖胺、谷胱甘肽、雷公根、葡萄籽提取物、绿咖啡、瓜拉纳、印度古蒿、武靴叶、山楂、木槿、圣罗勒、淫羊藿、菊粉、铁、磷虾油、L-肉毒碱、L-瓜氨酸、L-色氨酸、乳杆菌、镁、木兰、水飞蓟、MSM(二甲基砜)、烟酸、橄榄、Ω-3脂肪酸、乌龙茶、牛至、西番莲、果胶、苯丙氨酸、磷脂酰丝氨酸、钾、益生菌、黄体酮、槲皮黄酮、核糖、红曲米、灵芝、白藜芦醇、玫瑰果、藏红花、SAM-e、塞润楠、五味子、沙棘、硒、番泻叶、榆树、圣约翰草、大荨麻、茶树油、茶氨酸、刺蒺藜、姜黄(姜黄色素)、酪胺酸、缬草、维生素A、维生素B12、维生素C、维生素D、维生素E、维生素K、乳清蛋白、金楼梅、黄原胶、木糖醇、育亨宾和锌。

[0062] 微针贴片可包括单一感兴趣的物质或可包括两种或更多种感兴趣的物质。在后一情形中，可将不同物质一起提供在其中一个微针内，或者微针阵列中的一些微针包含一种感兴趣的物质，而其它微针包含另一种感兴趣的物质。

[0063] API宜提供在稳定制剂或组合物(即，其中的生物活性材料在储存时基本上保持其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物活性的制剂或组合物)中。可在选定温度下测量稳定性达到选定的时间。在材料实际储存达到所述时间之前，可使用趋势分析来估算预期储存寿命。

[0064] 在一些实施方案中，提供固体的感兴趣的物质，所述物质是“干燥的”或已经过“干燥”来形成一个或多个微针，并在将微针插入患者生物组织中后在体内溶解。如本文所用，术语“干燥”或“经过干燥”是指已经移除相当一部分水以产生组合物的固相的组合物。所述术语无需完全没有水分(例如，API可具有约0.1重量％和约25重量％的含水量)。

[0065] 感兴趣的物质可与一种或多种赋形剂和其它添加剂一起包括在制剂中，如下文的详细描述。

[0066] 基质材料/赋形剂

[0067] 基质材料形成微针、漏斗部分和背衬层的本体。基质材料通常只包括生物相容性聚合材料或其与其它材料的组合。在一些实施方案中，至少微针的基质材料是水溶性的。在某些优选的实施方案中，基质材料包括聚乙烯醇、葡聚糖、羧甲基纤维素、麦芽糖糊精、蔗糖和其它糖中的一种或它们的组合。如本文所用，当指代在干燥并形成微针、漏斗和基础衬底期间不挥发的任何赋形剂时，术语“基质材料”和“赋形剂”可互换使用。

[0068] 本文所述的用于模具填充过程中的流体溶液可包括各种赋形剂中的任一种。赋形剂可以是那些广泛用于药物制剂中的赋形剂或新颖的赋形剂。在一个优选的实施方案中，赋形剂是FDA批准的药品中的赋形剂(在http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/

iig/index.Cfm参见Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products)。可使用来自以下赋形剂类别中的零种、一种或超过一种:稳定剂、缓冲剂、膨胀剂或填料、佐剂、表面活性剂、崩解剂、抗氧化剂、增溶剂、冻干保护剂、抗微生物剂、抗粘剂、颜料、润滑剂、粘度促进剂、助流剂、防腐剂、用于延长或控制递送的材料(例如,生物可降解聚合物、凝胶、储存形成材料等等)。而且,单种赋形剂可发挥超过一种制剂作用。例如,糖可用作稳定剂和膨胀剂,或缓冲剂可用于缓冲pH和防止活性物质氧化。赋形剂的一些实例包括(但不限于)乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、海藻糖、果糖、半乳糖、右旋糖、木糖醇、麦芽糖醇、棉子糖、葡聚糖、环糊精、胶原、甘氨酸、组氨酸、碳酸钙、硬脂酸镁、血清白蛋白(人类和/或动物来源)、明胶、壳聚糖、DNA、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚乳酸共乙醇酸(PLGA)、聚乙二醇(PEG、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 3350、PEG 4000)、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素、阿拉伯树胶、卵磷脂、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、普朗尼克F-68、三油酸山梨坦(span 85)、EDTA、羟丙基纤维素、氯化钠、磷酸钠、乙酸铵、磷酸钾、柠檬酸钠、氢氧化钠、碳酸钠、Tris碱-65、Tris醋酸盐、Tris HCl-65、柠檬酸盐缓冲液、滑石粉、硅石、脂肪、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、硒、维生素(A、E、C、棕榈酸视黄酯、和硒)、氨基酸(甲硫氨酸、半胱氨酸、精氨酸)、柠檬酸、柠檬酸钠、苄醇、氯丁醇、甲酚、苯酚、硫柳汞、EDTA、丙酮硫酸氢钠、抗坏血酸柠檬酸酯、抗坏血酸盐、蓖麻油、棉籽油、明矾、氢氧化铝、磷酸铝、骨粉、石蜡油、角鲨烯、Quil A、IL-1、IL-2、IL-12、弗氏完全佐剂、弗氏不完全佐剂、杀死的百日咳博代氏杆菌(Bordetella pertussis)、牛结核分枝杆菌(Mycoobacterium bovis)和类毒素。可选择一种或多种选定的赋形剂来改善感兴趣的物质在干燥和储存微针装置期间的稳定性,以及为微针阵列提供体积和/或机械性质。

[0069] 2.微针贴片

[0070] 上述微针阵列可与一种或多种组件组合来产生微针贴片,诸如可手动施加至患者皮肤的贴片。例如,微针阵列可与粘合剂层组合,所述粘合剂层可用于帮助在施用感兴趣的物质期间将贴片固定至患者皮肤。可另外包括背衬或处理层来促进处理如上所述和图1和2中所示贴片。

[0071] 所述背衬层可由各种材料制成,且可与突片部分相同或不同。在一些实施方案中,所述背衬层可为复合材料或包含具有各种性质的材料的多层材料,以提供期望的性质和功能。例如,背衬材料可为柔性、半刚性或刚性,这取决于特定应用。又如,所述背衬层可为实质上不可透过的,保护一个或多个微针(或其它组件)免于水分、气体和污染物。或者,所述背衬层可基于期望的保护水平具有其它渗透度和/或孔隙度。可用于所述背衬层的材料的非限制性实例包括各种聚合物、弹性体、发泡体、基于纸的材料、基于箔的材料、金属化膜、和非织造材料和织造材料。

[0072] 在使用前,可将微针贴片储存在保护性包装中。在一种情况下,微针贴片与储存托盘组合。可将一个或多个托盘放置在柔性容器(例如,小袋)和/或刚性容器(例如,盒子)中。在一些实施方案中,可将盖子置于托盘上,以在使用前保护微针贴片。此类盖子可以是与托盘相同或不同的材料,并且可以密封托盘周边(即,利用热封、冷封或压敏粘合剂)。在一个实施方案中,可在凹入区域或放置托盘的柔性或刚性容器中提供干燥剂。另选地或作为补充地,干燥剂可为托盘本身的一部分。例如,干燥剂材料可纳入(例如,分散于或涂布在)形

成托盘结构的材料。例如，托盘可由本领域中已知的干燥剂聚合物形成。干燥剂可在微针从生产模具移出后对其进行完全干燥。

[0073] 在一个实施方案中，微针贴片包括若干个微针，例如，10至1000个微针的阵列。在一个优选的实施方案中，微针为包含感兴趣的物质，诸如活性药物成分(API)的实心微针，所述物质在将微针插入生物组织，例如插入患者皮肤后在体内溶解。例如，可将感兴趣的物质混入水溶性基质材料，从而形成从基础衬底延伸出的实心微针。将本文称为“可溶解的”感兴趣的物质提供于制剂中。在其中感兴趣的物质和所述感兴趣的物质分散其中的基质材料形成微针结构的实施方案中，基质材料还优选地可在体内溶解，使得整个微针在体内溶解。

[0074] 在一个实施方案中，给定贴片中的微针全部包含相同的活性物质和赋形剂。然而，微针阵列的每个微针、不同行的微针、或部分/区域中的活性物质和/或赋形剂可以不同。设计具有此类分离的微针贴片的可能原因为：i)不同活性物质彼此不相容，ii)不同活性物质需要不同稳定赋形剂，和iii)单种活性物质或不同活性物质期望具有不同释放曲线(例如，快速大剂量接着持续释放的组合)。图5-12中描述不同阵列和贴片的实例。

[0075] 3.制造微针阵列的方法

[0076] 使用本文所述制造方法的实施方案制造一般描述的微针阵列，所述阵列包括基础衬底和一个或多个从所述基础衬底延伸出的微针。一般来说，所述方法包括模塑过程，有利地，所述过程高度规模化。所述过程需要提供合适模具；用合适的流化材料填充所述模具；干燥所述流化材料以形成微针、漏斗部分(如果包括)和基础衬底；然后从所述模具移出所形成的部件。这些填充和干燥步骤在本文中可称为“浇注”。

[0077] 图13示出包括两次浇注的模塑过程的一个实施方案。在这个实施方案中，提供模具1301，然后用第一流化材料1302进行填充，随后干燥第一流化材料1302，从而形成微针阵列1306的微针。此后，用第二流化材料1304填充模具1301，随后干燥第二流化材料1304，从而形成微针阵列1306的每个微针的相应漏斗部分。然后从模具1301移出微针阵列1306。在一个优选的实施方案中，第一流化材料1302包括药物或其它感兴趣的物质，且第二流化材料1304不包括药物或其它感兴趣的物质。图25中以方框流程图示出一种制造如本文所述的微针阵列的方法的工艺流程图。

[0078] 在一个优选的实施方案中，提供一种制造微针阵列的方法，所述方法包括(a)提供具有上表面、相对下表面和所述上表面伤的开口的模具，其中所述开口通向接近所述上表面的第一腔体和在所述第一腔体下方的第二腔体，其中所述第一腔体限定初级漏斗部分，且其中所述第二腔体限定至少一个微针；(b)通过所述模具的所述开口用第一材料填充至少所述第二腔体，所述第一材料包含溶解或悬浮在第一液体媒介物中的感兴趣的物质；(c)干燥所述模具中的所述第一材料，以移除所述第一液体媒介物的至少一部分，以在所述第二腔体中形成微针的至少尖端部分，其中所述尖端部分包含所述感兴趣的物质；(d)如果步骤(b)和(c)后所述第一腔体和所述第二腔体任一个未占满，通过所述模具上的所述开口用第二材料填充所述第一腔体和所述第二腔体，所述第二材料包含溶解或悬浮在第二液体媒介物中的基质材料；(e)干燥所述模具中的所述第二材料以移除所述第二液体媒介物的至少一部分，以形成(i)初级漏斗部分，和(ii)至少一个微针在步骤(b)和(c)后未形成的任何部分，其中所述初级漏斗部分包含所述基质材料；和(f)从所述模具移除至少一个微针连同

与之连接的所述初级漏斗部分，其中更多的感兴趣的物质位于所述至少一个微针中而不是位于所述初级漏斗部分中。步骤(e)中的基质材料可另外形成连接至至少一个微针远侧的初级漏斗部分的基础衬底。在一个优选的实施方案中，位于至少一个微针中的感兴趣的物质的百分比为至少50％，更优选地60％，更优选地70％，更优选地80％，且更优选地90％。通常，这个百分比代表微针贴片内负载感兴趣的物质的微针之间的平均百分比。

[0079] 在另一个优选的实施方案中，提供一种制造微针阵列的方法，所述方法包括(a)提供无孔且透气的模具，所述模具具有上表面、相对下表面、和所述上表面上的多个开口，其中每个开口通向限定微针的腔体；(b)通过所述开口用流体材料填充所述腔体，所述流体材料包含溶解或悬浮在液体媒介物中的感兴趣的物质；(c)干燥所述模具中的所述流体材料，以移除所述液体媒介物的至少一部分，并形成多个包含感兴趣的物质的微针；和(d)从所述模具移出多个微针，其中步骤(b)的填充是借助施加在所述模具的所述上表面和下表面间的压力差进行。这可有利地以有效速率填充尤其粘性材料。例如，可向上表面施加大于大气压的压力，向下表面施加小于大气压的压力或两者的组合来实现压力差。

[0080] 在另一个实施方案中，提供一种制造微针阵列的方法，所述方法包括提供具有上部部分和下部部分的两部分模具，所述上部部分具有上表面、相对下表面、和贯穿其的开口，所述开口限定上部腔体，所述下部部分具有上表面、相对下表面、和所述上表面上的开口，所述开口与所述上部腔体流体连通，且通向下部腔体，所述下部腔体限定微针，其中所述上部部分和所述下部部分可分离的固定在一起；通过所述上部部分中的所述开口用第一材料填充至少所述下部腔体，所述第一材料包含溶解或悬浮在第一液体媒介物中的感兴趣的物质；干燥所述模具中的所述第一材料，以移除所述第一液体媒介物的至少一部分，以形成包含所述感兴趣的物质的微针；和

[0081] 从所述模具移出所述微针。

[0082] 制造微针阵列和贴片的方法优选地在最低ISO 5(100)工艺、ISO 7工艺或ISO 8工艺下进行。当已证实灭菌方法与活性物质的相容性时，可利用最终灭菌。

[0083] 模具

[0084] 在一些实施方案中，用于制造微针阵列的模具包括作为待生产的微针和任何漏斗部分的负相的腔体。在一些实施方案中，模具包括只是用于增加微针内负载，然后在加工整个微针阵列之前被移除的漏斗部分。在那些实施方案中，模具可为两部分模具或包括独立的填充模板。一些制造本文所述微针的新颖方法可用于制造从基础衬底延伸出且不包括漏斗部分的微针。

[0085] 模具可由单个部分或多个部分形成。在一个实施方案中，两部分模具由具有一个或多个限定漏斗部分的腔体的上部模具部分和具有一个或多个限定一个或多个微针的腔体的下部模具部分组成。模具部分可永久或可逆地彼此固定。由两个或更多个部分组成的模具可彼此对齐，并可逆或不可逆地通过施加压力(例如，气动、机械力或夹紧)、粘合剂、磁荷/电荷、表面张力、化学键结(即，共价、非共价)或真空彼此连接。

[0086] 图14-16的横截面图中示出各种模具的实例。图14示出具有上表面1405和下表面1410的单部分模具1400的实施方案。上表面1405具有开口1415，其中每个开口1415通向接近上表面1405的第一腔体1420和从第一腔体1420开始在远离上表面1405的方向上延伸出的第二腔体1425。第一腔体1420限定初级漏斗部分1430，且第二腔体1425限定微针1435。图

15和16示出两部分模具的实施方案。图15示出具有可分离地固定至下部部分1502的上部部分1501的两部分模具1500的一个实施方案。上部部分1501包括上表面1505、相对下表面1506和贯穿其的开口1515，其中所述开口1515限定上部腔体1520。下部部分1502包括上表面1509、相对表面1510、和上表面1509上的开口1522。开口1522与上部腔体1520流体连通，且每个开口1522通向限定微针1535的下部腔体1525。

[0087] 图16示出具有可分离地固定至下部部分1602的上部部分1601的两部分模具1600的另一个实施方案。上部部分1601包括上表面1605、相对下表面1606和贯穿其的开口1615，其中每个开口1615限定上部腔体1620。下部部分1602包括上表面1609、相对表面1610、和上表面1609上的开口1622。每个开口1622与相应上部腔体1620流体连通，且通向限定微针1635的下部腔体1625。

[0088] 在一个实施方案中，上部腔体在填充下部腔体期间充当填充盖。即，上部腔体不被配置为漏斗，而是配置为可用于在干燥过程中将液体材料维持在开口上方的适当位置，至少直到材料充分固化而不会流走的结构。填充盖可在形成微针后丢弃。

[0089] 模具可重复使用或是一次性的。对于传统模塑工艺，模具昂贵，且通常由硬化钢组成，可一次又一次地用于产生例如上百万部件。因为模具/工具成本分散到许多部件中，该工艺仍然是经济的。然而，低成本一次性模具也受到关注。例如，通过浇注或直接加工技术(例如，激光烧蚀)制造的由弹性体制成的模具造价便宜。还有，相对于刚性模具材料，它们的弹性性质允许较温和地从模具移出微针阵列。通常一次性制造工具在药物和/或无菌制造中是优选的，因为从无菌和清洁度的角度看，它们是有优势的(例如，没有严格清洁方法或清洁验证来确保在制造批次之间完全移除活性物质)。

[0090] 模具的几何形状通常为待生产的微针阵列的反转。模具基本上具有与上文针对微针和漏斗所述的几何形状相同的几何形状(呈反转形式)。

[0091] 一般来说，模具可为开放式(即，没有顶部部分)用于浇注或相似类型的填充过程，或者它们可具有与压力驱动或注塑类填充工艺相容的独立顶部部分。可调整模具尺寸来生产继而可组装成贴片的个别微针(即，单个腔体)、超过一个微针的片状或板状阵列(即，多个腔体)、或多个微针阵列。在一种情况下，模具可为通过连续的卷轴对卷轴工艺进给的柔性辊形式，其实施方案示于图19中。

[0092] 图19为用于连续填充工艺中的系统的一个实例的横截面图。所述图示出包括隔开的微针腔体阵列1902的柔性模具1901的环的一部分。模具1901由辊或卷轴1907通过包括压力/填充头1904的固定填充站进给。压力/填充头1904包括含流体1905的贮存器1904，所述流体在压力驱使下进入阵列1902的腔体。固定板1906接触模具1901的背(“下”)侧，并将模具固定/稳定在被填充的腔体阵列1902的附近，提供作用于模具的反向力，以在压力/填充头1904与模具1901之间提供不透流体的界面。在一些实施方案中，固定板1906可为真空板，在模具底部提供拉力来补充模具顶部的推力。然后将填充过的微针阵列移动至下游的其它位置，以供进一步加工。

[0093] 模具可由各种材料制成，包括(但不限于)金属、聚合物、陶瓷、弹性体、复合物等或这些材料的组合或其它材料。模具可以为固体，可以包含离散孔/空隙，和/或可渗透气体但对液体如感兴趣的加工溶剂(液体媒介物)具有极低或没有渗透性。合适加工溶剂的实例包括水和有机溶剂，诸如聚合物模塑领域内已知的挥发性有机溶剂。

[0094] 在一个实施方案中，模具由硅氧烷(例如，聚二甲基硅氧烷，PDMS)制成，其可渗透空气，但不太可渗透水和其它溶剂。这允许空气通过模具壁，经由从模具腔体内部(高)到模具外部(低)的压力梯度从模具的微针/漏斗腔体被移除。有利地，与例如如文献中所述在整个系统周围施加真空相比，这个过程更可规模化且适合无菌环境。有利地，PDMS不含像多孔金属或多孔陶瓷模具一样的互连离散孔。这些离散孔可被干燥赋形剂堵塞而关闭，并被更换和/或主动清洁。PDMS模具也具有弹性，不同于刚性模具材料，这有益地提供极其温和的脱模过程，不需要脱模剂/涂层。在利用刚性模具时，微针尖端可能在脱模过程中在模具中断裂。这将生产出劣质微针，且将需要在重新使用之前主动清洁模具。借助合适的有弹性(例如，PDMS)模具，微针断裂的概率较低，且如果需要，可以廉价地制造模具，使它们成为一次性模具。

[0095] 在特定实施方案中，模具对空气的渗透性大于对水或其它液体溶剂的渗透性(使得它们被配置为/有效地在微针制造期间通过横跨模具壁的压力梯度移除模具的空气)，且缺少互连多孔结构。在特定实施方案中，模具由柔性/弹性材料制成(使得它们被配置为/有效地在不使用脱模剂/涂层的情况下模塑和脱模，以通过使模具变形来实现脱模，和/或使具成本效益的一次性模具成为可能)。

[0096] 模具优选地由不产生或产生最少沥滤或灰尘的材料制成。构造模具的材料经过选择以与感兴趣的物质、赋形剂、消毒剂(例如，乙醇、异丙醇)、一种或多种常见灭菌方法(例如，加热、蒸汽、环氧乙烷、照射、化学品、UV光)、和用于形成微针阵列的其它加工材料相容。

[0097] 在任选的实施方案中，用充当脱模剂的材料涂布模具，使得微针阵列/贴片较容易从模具移出。模具可具有脱模销或类似机械结构来帮助移出微针阵列/贴片。

[0098] 在一个优选的实施方案中，模具表面，例如，腔体的与微针和漏斗接触并限定微针和漏斗，应该是光滑的。最小表面粗糙度有助于更清洁的填充过程(即，与漏斗侧壁相比，更多活性物质转移至微针和它的尖端)，使微针贴片从模具脱模，和减少插入微针期间的摩擦力(即，光滑壁模具产生在插入期间具有比具有粗糙表面的微针更少摩擦损耗的光滑壁微针)。表面粗糙度平均值(Ra)应小于10微米，优选地小于1微米，且更优选地小于0.1微米。

[0099] 模具可通过碾磨、铣削(例如，常规铣削、微铣削、纳米铣削)、钻探、激光加工(例如，烧蚀、钻探)、放电加工(例如，EDM、microEDM)、湿和/或干蚀刻、3D打印、电铸、光刻(例如，UV、立体光刻)等制造。在一个优选的实施方案中，模具通过制造主结构的铸件而形成。主结构可利用本文所述的技术或本领域中已知用于制造模具的技术加工。主结构的几何形状可与本文针对微针所述的几何形状相同。

[0100] 虽然上述模具和模塑浇注过程可参照制造单个微针贴片进行描述，但所述模具可被配置以形成多个微针贴片。例如，在实施方案中，模具可被配置成生产6个或更多个贴片、12个或更多个贴片等等。

[0101] 填充

[0102] 填充溶液的组合物通常反映最终微针阵列的期望材料，除了可在工艺期间基本上被移除的溶剂。

[0103] 在一个优选的实施方案中，感兴趣的物质优选地负载到微针和它们的尖端内，而不是漏斗部分内。感兴趣的物质是转移到模具中的填充材料的一部分。填充材料还可包括液体媒介物。填充材料可为以下形式：颗粒的溶液、浆液、悬浮液、熔体、粉末或颗粒、或任何

这些形式的组合。这些形式中的一种或多种可用于多步骤填充工艺中。这种“填充材料”在本文可称为“溶液”或“流体材料”。

[0104] 在各种填充步骤中，填充材料可包括液体媒介物。术语“液体媒介物”在本文可称为“溶剂”或“载体流体”。在各种实施方案中，填充材料可包括(1)只有溶剂，(2)无溶剂，(3)只有基质材料，(4)溶剂与基质材料的组合，无感兴趣的物质，(5)只有溶剂与感兴趣的物质的组合，或(6)溶剂、感兴趣的物质和基质材料的组合。溶剂可为水、有机溶剂如挥发性有机溶剂或它们的组合。一些实例为第3类溶剂，包括乙酸、庚烷、丙酮、乙酸异丁酯、苯甲醚、乙酸异丙酯、1-丁醇、乙酸甲酯、2-丁醇、3-甲基-1-丁醇、乙酸丁酯、甲基乙基酮、甲基叔丁基醚、异丁基酮、二甲基亚砜、2-甲基-1-丙醇、乙醇、戊烷、乙酸乙酯、1-戊醇、乙基醚、1-丙醇、甲酸乙酯、2-丙醇、甲酸和乙酸丙酯。

[0105] 微针和漏斗腔体可被完全填充、部分填充或过度填充。在发生填充步骤后，通常接着干燥或固化步骤。干燥步骤可通过加热或减小压力(例如，蒸发溶剂)，通过冷却或提升压力(固化基质材料)、暴露至光(例如，由于暴露紫外光而聚合)或它们的组合实现。这个干燥或固化步骤可使沉积的材料完全、基本上或只部分干燥或固化。一般来说，当粘度低时，溶液将更多活性物质转移至微针和其尖端，溶液在漏斗中具有高表面能量，且活性物质没有饱和(即，活性物质在溶剂中高度可溶)。然而，这三种特性中没有一种是需要的，它们通常只是更优选地负载微针和它们的尖端。

[0106] 在一个优选的实施方案中，使用两步骤填充工艺，其中第一填充步骤包含感兴趣的物质，所述物质在干燥/固化过程中基本上迁移到微针和它的尖端。这以后接着第二填充步骤和后续干燥/固化过程。这个第二填充步骤包含赋予微针和漏斗机械结构，且可过度填充来产生基础衬底或基础衬底的部件的基质材料。

[0107] 在其它实施方案中，可使用单个填充步骤或超过两个填充步骤。例如，如果活性物质廉价，且可浪费漏斗和基部中过量活性物质，单个填充步骤是合适的。可能需要超过两个填充步骤来进一步增加活性物质在微针中的负载，增幅大于且远超漏斗的增加，进一步靶向微针和它们的尖端内的活性物质，将多种活性物质或赋形剂沉积在微针内的不连续层中，将多种活性物质或赋形剂沉积在给定微针贴片内的不同针或针节段内和/或赋予微针贴片进一步的功能性(例如，插入快速溶解或可断裂层，微针在所述层接触漏斗，以允许快速分离微针，从而显著减少所需的施用时间)。

[0108] 包括超过两个填充步骤的工艺的一个实施方案如下：可用含活性物质(以及可能赋形剂)的第一溶液填充模具，然后干燥。再次用相同溶液填充模具并干燥。可以重复这个操作，知道将期望量的活性物质负载到微针中。此后接着一个或多个最终填充步骤，其中用赋形剂(它们可以为与如先前填充操作中相同或不同的赋形剂)填充模具而无活性物质，一旦干燥后，将为微针提供机械结构。

[0109] 包括超过两个填充步骤的工艺的另一个实施方案如下：虽然漏斗允许优先使用活性物质(以及可能的赋形剂)填充微针，但一些活性物质可能沉积在漏斗的侧壁上。当溶液在干燥工艺期间变得更为粘滞和/或过饱和时，这种情况更为明显。因此，可将一个或多个‘漂洗’步骤插入所述工艺中，这将把活性物质进一步向下带到微针中(即，朝向微针尖端)。漂洗步骤将包含活性物质的溶剂或载体(以及可能的赋形剂)，但不含活性物质。当溶剂或载体填充漏斗时，它重新溶解或‘激起’活性物质，并在其迁入微针腔体时将活性物质转移

至微针中。此后接着最终填充步骤，其中用赋形剂(它们可以为与如先前填充操作中相同或不同的赋形剂)填充模具而无活性物质，一旦干燥后，将为微针提供机械结构。

[0110] 在一个实施方案中，填充工艺包括第一填充，其使用体积实质上等于或小于微针加漏斗腔体的体积且优选地大于微针腔体体积的溶液。这个填充工艺最适合填充指定体积的液滴。微针+漏斗的体积为在填充工艺之时全部被填充的微针腔体的体积和连接至这些被填充的微针腔体的漏斗的体积的总和。在一个实施方案中，填充工艺包括第二填充，其使用体积实质上等于或大于微针+漏斗腔体的体积的溶液。填充工艺可组合如本段落上文中所述的这第一和第二填充步骤。

[0111] 在一些实施方案中，填充步骤包括一个或多个相对于漏斗部分增强优先将流体或感兴趣的物质负载到微针中的特征结构或子步骤。设想以下实施方案的组合。

[0112] 在一个实施方案中，漏斗部分具有相对陡的漏斗角。通过较陡漏斗角，允许重力(或外加压力梯度)进一步影响溶液在干燥时向下(即，朝向微针尖端)流到模具侧壁。为此，微针和模具几何形状可包括陡漏斗角。此处和本公开的其他地方提到运动“向下”并不一定是指相对于重力的取向，而是指相对于模具的取向，所以“向下”是指朝向微针尖端的运动。

[0113] 在一个实施方案中，模具腔体的至少漏斗部分具有光滑侧壁。通过光滑侧壁，有助于溶液在干燥时迁入微针。溶液不太可能卡在裂缝和裂隙中，且对通过重力、表面张力、压力驱使的对流、振动、电泳/电渗透和其它力驱动的流将具有较少摩擦阻力。

[0114] 在一个实施方案中，模具的微针部分具有比漏斗部分中更低的表面张力。通过漏斗部分中的相对较高表面张力和微针部分中的相对较低表面张力，溶液将更容易且干脆地从漏斗向下迁移并进入模具的微针部分。表面张力可受到溶液性质和模具表面的影响。因此，可通过选择和使用表面活性剂、油、模具表面粗糙度、涂层等改变表面张力。

[0115] 在一个实施方案中，提供具有低粘度的填充溶液。具有相对低粘度的填充溶液更容易流动，且在干燥时可更容易向下流到微针中。在溶液包含活性物质的实施方案中，一般优选地，溶液粘度少于约100cp，更优选地少于约50cP，更优选地少于约10cP，或更优选的少于约5cP。

[0116] 在一个尤其有效且优选的实施方案中，填充工艺包括漂洗步骤。这个“漂洗(rinse down)”或“漂洗(rinse)”步骤可用于进一步优先负载微针和它们的尖端。在漂洗步骤中，填充活性物质并干燥/固化后，模具可重新用溶剂/载体填充，以重新溶解或激起活性物质，并将其向下带到微针腔体中，活性物质可在其中重新沉降。漂洗步骤漂洗掉漏斗壁上的活性物质并将其转移到微针中。因此，在一个实施方案中，模塑工艺包括至少三个呈以下次序的浇注工艺：将活性物质沉积在模具中的浇注工艺，将活性物质进一步向下“漂洗”到模具中的工艺(即，目的是从模具的漏斗部分移除活性物质，并将其移到模具的微针部分和/或微针部分的尖端)，使在干燥后为微针提供机械结构的赋形剂沉积的浇注工艺。

[0117] 在一个实施方案中，向模具施加振动或超声波，以促进活性物质在干燥期间从漏斗向下并朝向微针移动。振动将帮助更多溶液/活性物质找到模具中的最低能量点(即，微针和它们的尖端)。

[0118] 在一个实施方案中，填充步骤包括向填充材料施加电磁场或其组合。例如，可使用电泳、电渗透、磁导入或电场和磁场介导的其它机制。

[0119] 在一个实施方案中，向流体施加压力，以进一步帮助溶液朝微针腔体迁移并进入

微针腔体。可施加流动无菌空气/氮气形式的压力(即,鼓风机)或类似方法来产生压力梯度,以在干燥时帮助驱动溶液向下。

[0120] 在一个实施方案中,向模具底侧面施加真空,其中模具包括离散孔,或其中模具可渗透空气。此类真空可在干燥时帮助将溶液向下拉到微针腔体中。

[0121] 在一个实施方案中,向模具顶侧面施加正压力,其中模具包括离散孔,或其中模具可渗透空气。此类正压力可在干燥时帮助将溶液向下推到微针腔体中。

[0122] 在一个实施方案中,可使用离心机或类似装置使模具旋转,以产生进入模具的法向力,从而产生在干燥/固化时驱动溶液向下进入微针的重力。这个工艺也可以有助于驱动较大分子(例如,活性物质)向下进入微针和它们的尖端,同时填充流体仍处于溶液状态。术语"较大分子"用于意指比液体媒介物或溶剂的分子大的分子,且还可以包括纳米颗粒、微粒和由许多分子组成的其它颗粒。

[0123] 在各种实施方案中,微针模塑工艺在任何或全部模具填充步骤之前、期间和/或之后包括一个或多个以下步骤:施加振动、超声波、压力、真空、电磁场和离心。

[0124] 在一个实施方案中,控制活性物质在微针中沉淀,而不在漏斗部分中沉淀。在溶液仍在漏斗中时通过将活性物质维持在溶液中将导致较少的活性物质沉积在漏斗侧壁上。为此,模具需填充活性物质未饱和化的溶液。溶液应在干燥到仅占据微针腔体体积的时候达到饱和。在这个时候,活性物质将析出溶液,并进一步迁移到微针腔体中。

[0125] 可使用各种方法填充模具。实例包括覆盖微针贴片的整个区域和/或直接填充各个漏斗。

[0126] 模具内的微针腔体的尖端是封闭的。如果将溶液浇注到整个模具或漏斗等的顶部上,空气将留在微针/漏斗腔体内。需要移除这些空气,以用材料填充模具并正确地复制微针。可使用各种方法来移除这些空气,包括(但不限于):1)在真空下填充溶液(即,微针/漏斗腔体中开始就没有空气),2)在沉积溶液后施加真空,这将导致裹入的空气膨胀并上升通过并离开溶液,3)施加横跨可透气的模具的压力梯度(例如,从模具下侧施加真空、对模具顶侧面施加压力或两者并举),以使得空气自己从模具排出,4)使模具承受离心,以驱使溶液进入模具,5)从模具底侧面或顶侧面利用超声处理或其它物理方法,以排出模具腔体的气泡,和/或5)这些方法的组合。

[0127] 因为需要沉积的目标尺寸小(例如,导致对不准和漏掉模具中的个别微针贮存器)且体积小(例如,极小沉积体积将导致沉积的体积变动增加),所以难以利用常规微针模具进行逐个微针填充。这在大量制造中变得越发困难。然而,逐个漏斗(即,将填充材料沉积在各个漏斗模具腔体中)和'覆盖'填充(即,覆盖模具表面面积,包括多个个别微针/漏斗模具腔体)简单得多,因为目标面积比个别微针腔体的开放面积大许多倍。借助逐个漏斗填充,填充体积(即,微针和漏斗的体积)和目标面积(即,漏斗-基部界面的面积)有利地比只有微针的填充体积和目标面积大许多倍,所以这样可大大减少所沉积体积的变动(例如,5nl±1nl为5nl±20%,且100nl±1nl为100nl±1%--在这一假设下绝对变动为20倍差异)和液滴-目标对不准。借助覆盖填充,整个区域覆盖有溶液,从而进一步减少体积和位置约束。通过覆盖方法所沉积的体积可小于、等于或大于微针和漏斗的组合体积。一旦填充微针和漏斗腔体后,移除任何过量溶液(例如,擦拭、空气清洗)。

[0128] 沉积到微针模具中的溶液体积可通过模具内腔体的体积(即,用溶液完全填充腔

体，然后清洁表面)或填料(即，分配或负载控制体积、质量等)控制。对于通过多个填充步骤生产的微针阵列，可同时使用这些体积控制方法。例如，将含活性物质的溶液覆盖涂布到整个表面上，填充微针和漏斗腔体，清除模具表面的溶液，干燥溶液，以通过填料控制的量沉积第二溶液，干燥第二溶液等。

[0129] 当填充没有漏斗的微针模具时，沉积在微针中的活性物质的量等于微针模具腔体的体积乘以填充溶液中活性物质的浓度。可通过增加填充溶液中活性物质的浓度来增加微针中活性物质的量。这将受到溶解度、悬浮性和其它因素的影响。可通过增加微针模具腔体体积来增加微针中活性物质的量。这将受到微针大小的限制，所述大小仍可实现其预期功能，例如，插入皮肤或其它组织，无痛应用等。向微针模具设计加入漏斗有效有利地增加微针模具在填充期间的体积，而不会改变微针本身在使用期间的体积。这是因为，由于制造工艺设计，模具的微针和漏斗部分可一起填充，溶解、悬浮或以其它方式与填充溶液相关的材料可在干燥时优先沉积在模具的微针部分。然而，当将微针贴片施加至皮肤或其它组织时，只有微针部分大体上刺入皮肤，而漏斗部分大体上不会插入皮肤，从而使其有效成为贴片的基部部分的一部分。

[0130] 因此，本文提供微针阵列，其在微针中包含一定量活性物质(称为量A)(和/或从微针施用一定量活性物质，称为量A')，所述量大于贴片中微针的总体积乘以填充溶液在一个或多个制造期间采用的填充步骤中的每个步骤中活性物质的平均浓度再乘以制造期间采用的填充步骤的数量(称为量B)。常规微针模具填充(没有漏斗)无法达到这个量的活性物质(即，通常A或A'≤B)。使用漏斗使得可达到这个量的活性物质(A或A'≥B)。例如，A或A'≥1.5B;或者A或A'≥2B;或者A或A'≥3B;或者A或A'≥5B。

[0131] 在不将填充溶液过量置于模具腔体中的覆盖填充或其它方法期间，可能损失留在模具表面上的填充溶液。在欲将填充溶液过量置于模具腔体中的方法期间，可能损失留在模具表面上的填充溶液，因为填充工艺不准确，未成功将填充溶液过量置于模具腔体中。模具腔体顶部具有较大面积使得过量填充模具腔体较容易，因为沉积方法将能够较容易地将材料选择性地沉积在具有较大开口的模具腔体中。使用漏斗允许模具腔体开口大于微针的基部。使用不包括漏斗的常规模具的微针的基部在微针与模具基部的界面处。因此，微针的基部限定了模具腔体的开口的尺寸。相比之下，使用包括漏斗的模具的微针的基部在微针与漏斗的界面处，且模具腔体的开口的尺寸在漏斗与模具基部的界面处。这样，微针基部的尺寸和模具腔体开口的尺寸可至少部分分离。上文在微针和模具的几何形状部分描述了这些界面的几何形状。

[0132] 在另一个实施方案中，提供制造微针阵列的方法，其中将一种或多种填充溶液施加至模具，使得大体上所有填充溶液沉积在模具腔体(即，在模具的漏斗和微针部分)，且几乎没有填充溶剂沉积在模具表面。填充溶液具有这种选择性沉积的能力是通过具有大型模具腔体开口实现，大型模具腔体开口是通过使用漏斗实现。更具体地，纳入漏斗部分可得到如下方法，其中一种或多种沉积在模具腔体(即，在模具的漏斗和微针部分)中的活性物质的量与沉积在模具上的量的比例为≥80％，更优选地≥90％，更优选地≥95％，更优选地≥98％，更优选地≥99％。在一些实施方案中，贴片的漏斗和微针部分内的一种或多种活性物质的量与在整个贴片(即，包括背衬)中找到的量的比例为≥80％，更优选地≥90％，更优选地≥95％，更优选地≥98％，更优选地≥99％。

[0133] 在一些实施方案中，提供制造微针贴片的方法，其中每个微针腔体通过单独填充溶液液滴填充(平行和/或串联)，且其中液滴的体积大于微针的体积(即，模具的微针部分)。填充溶液液滴的绝对体积可与上文针对微针贴片和模具的微针和漏斗部分的组合体积确定的体积相同。微针体积(即，微针贴片中微针的体积或模具的微针部分的体积)与液滴体积的比例可等于微针体积与上述微针和漏斗体积的总和(或模具的微针和漏斗部分的总和)的比例。更具体地，液滴体积与微针体积的比例可为>1，更优选地≥1.5，更优选地≥2，更优选地≥3，更优选地≥5。“液滴体积”可视为施加至相同模具腔体的多滴液滴在实质上发生干燥之前的体积总和，因为有可能不用单滴液滴而是用多滴液滴填充每个模具腔体。

[0134] 可使用其它填充方法来提供贴片和针内的选择性填充，包括：施加局部选择性压力梯度来只填充期望位置，改变模具的表面性质(例如，表面张力、特异性和非特异性结合位点)，以选择性填充期望位置，如果用微通道填充，可分开微通道，以只覆盖并填充贴片的期望部分，或可使用多种溶液，它们是非混溶或混溶的，但在低雷诺数流动(极少混合或不混合)只填充期望位置。

[0135] 在一个实施方案中，使用本领域中已知能够将溶液沉积到模具上的流体处理/分配技术/系统。其中一些适合‘覆盖’涂布(局部或全部贴片)、靶向沉积或两者。流体处理/分配系统的一些实例为：注射器或耦接分配头的泵(Tecan/Cavro,Gilson,Hamilton)、自动移液系统(Tecan,Biotek,Eppendorf)、丝网印刷或其它掩膜和清洁型系统、狭缝式涂布或类似系统、喷墨印刷系统(MicroFab)、针或毛细管阵列分配技术、主动毛细管系统(Innovadyne所造的Nanodrop)、基于气溶胶或喷涂的系统、浸渍、刷涂、冲压、表面化学控制沉积(PRINT-非润湿性模板粒子复制技术)、基于声学的系统(Picoliter,Inc.)、和这些沉积技术的任何组合(例如，BioDot所造的BioJet，一种注射器泵-喷墨混合体)。填充头可为自动且移动，模具可移动，或两者都可移动，以将溶液沉积在期望位置。这可以是单腔体模具、多腔体模具模板形式、或连续卷轴对卷轴工艺。我们公开了填充微针模具的方法，其中所有微针腔体和漏斗大体上同时填充，或其中不同微针腔体和漏斗在不同时间填充。这可以利用选择性施加至个别微针腔体和漏斗或其子组的填充溶液液滴来实现。这可以通过“覆盖”填充模具的选定区域来实现。

[0136] 在一个实施方案中，使用真空填充。可在将溶液沉积到模具上之前施加真空。这样就在填充模具之前移除大部分空气。也可以在将溶液沉积到模具上之后施加真空。这样就通过使空气膨胀并上升通过沉积溶液并离开模具而移除腔体的空气。可将真空施加至整个模具或施加至模具的选定区域，以流过透气/多孔模具或二者。诸如，微针腔体和漏斗的顶侧面或底侧面或者子组，诸如选择性地用填充溶液填充那些微针腔体和模具。

[0137] 在一个尤其优选的实施方案中，通过施加穿过透气模具的真空填充模具。例如，可只将真空施加至模具的下侧面，以产生横跨模具的压力差(例如，在模具的上部开放表面与模具的下部封闭表面之间)。用于实现此类真空填充的真空装置的一个实例示于图18中，所述图示出具有上表面的真空板1800，在上表面的底侧面上放置与真空板的透气/多孔表面配合的透气模具1802，从而将模具抽真空。模具的上表面具有进入微针形腔体的开口阵列。通过使用具有离散孔/开口的模具或固体但高度透气(空气、氮气等)的模具，微针/漏斗贮存器可简单地通过覆盖一个漏斗、多个漏斗的开口或整个模具用溶液填充，然后从模具下

侧面施加真空。这样就将空气抽出模具，并产生压力梯度来将溶液吸入腔体。参见图8。此类工艺可有利地消除用于将整个模具放入真空室中的转移步骤。

[0138] 用于此工艺中的模具可由任何合适的透气材料制成，所述材料大体上不渗透液体。优选地，其为没有可被堵塞的互连孔的无孔材料。在一个优选的实施方案中，模具由弹性体材料，如硅氧烷，例如，聚二甲基硅氧烷制成。

[0139] 已发现，移除空气并用溶液填充模具的时间不受溶液粘度的强烈影响，所以对于低粘度溶液和高粘度溶液都适合。利用这种方法，填充时间可例如为两分钟至四分钟。有利地，真空工艺可高度规模化，因为所述工艺可平行地完成。

[0140] 在另一个可任选地与前述真空填充实施方案组合使用的尤其优选的实施方案中，填充透气模具是通过向溶液上侧面(模具的腔体开口侧)施加超压进行。通过借助压力将溶液注射至模具或模具腔体中，可迫使空气自己离开模具，如果模具具有离散孔/空隙或为由透气或高度透气但不太渗透液体的材料(例如，硅氧烷/PDMS)制成的固体模具。例如，已显示，向溶液施加适量压力(65psi，即约50psi的压力差)迫使溶液向下进入腔体，并迫使空气离开PDMS模具或在20秒内进入溶液本身。用溶液填充模具的时间不受粘度的强烈影响。参见实施例9。这可以通过给模具上的室加压完成。这个室可通过空气直接加压，或通过气体移动阻隔材料(例如，活塞或膜)而加压，以给溶液直接加压。也可以类似于传统注塑类工艺施加压力。可通过挤压可移动阻隔件(例如，活塞或膜)或直接以板或辊形式挤压溶液本身机械地施加压力。

[0141] 因此，在某些实施方案中，通过向模具顶侧面施加压力填充模具，可包括只向模具顶侧面施加压力。在其它实施方案中，通过只向模具下侧面施加真空填充模具。在其它实施方案中，通过向模具顶侧面施加压力和向模具下侧面施加真空的结合方式填充模具。所施加的压力梯度可在1与1000psi之间，且优选地在10与100psi之间。

[0142] 术语‘压力差’和‘压力梯度’可在本文中互换使用。所述术语是指用于通过例如使用泵在模具的上侧或下侧上产生亚大气压或超大气压而产生穿过模具厚度的至少一部分的驱动力的压力差异。这个“压力差”不包括凭借模具上表面位于模具下表面上或者流体头(例如，浇注溶液)在模具顶部，由重力所引起的大气压或流体压力的内在小差异。

[0143] 在一个实施方案中，使用直接液滴沉积填充模具。通过喷墨或其它技术、气溶胶或窄流体流沉积小液滴，可直接填充微针和漏斗，而无需供应外部压力或真空，因为它们能够从下往上填充微针/漏斗腔体(即，微针尖端往上通过漏斗-基部界面并超过漏斗-基部界面)。液滴或流的尺寸规模明显小于微针/漏斗腔体的尺寸规模(即，液滴/流宽度比腔体宽度)，它们全部的尺寸规模明显小于模具腔体的尺寸。如果没有漏斗，可能难以将液滴施加至微针模具，因为来自沉积装置的液滴可大于微针-基部界面宽度。这是使用漏斗的优点，其中漏斗-基部界面的宽度大于微针-漏斗界面的宽度。使用漏斗允许使用较大的液滴。因此，在一个实施方案中，制造工艺包括用宽度小于漏斗-模具界面的宽度，且可能大于漏斗-微针界面宽度，或具有小于漏斗-微针界面宽度的液滴填充模具。

[0144] 在另一个实施方案中，填充方法包括将离散封盖结构、薄膜微毛细管和/或半连续表面微通道置于模具上，用溶液进行填充，然后通过使用压力梯度填充微针/漏斗腔体。可如已经描述的施加压力梯度(即，从模具下侧面施加真空和/或在盖/通道内给溶液加压)。参见实施例6。溶液也可通过其它机制流过这些结构，诸如毛细管流、电渗透和/或微流体领

域内已知的其它机制。在此类实施方案中，使用从模具侧面施加的填充溶液填充微针模具腔体，所述填充溶液在大体上垂直于腔体的中心轴的方向上流动。这与常规填充方法形成对比，常规填充方法用从模具上方施加，在大体上平行于腔体的中心轴的方向上流动(通过空气)的填充溶液填充微针模具腔体。

[0145] 在一个实施方案中，使定制填充头接触模具的开放侧并与之流体密封，从而加入压力梯度来使溶液被迫进入和/或被拉进模具中。填充头包含溶液贮存器，所述贮存器可包含等于、大于且优选地远大于待填充的微针/漏斗模具腔体的体积。贮存器也可以在加工过程中重新填充，在加工过程外重新填充(例如，移除、填充、重新安装)或是一次性的，其中用新的满的单元替换贮存器或贮存器和填充头。填充头可为具有细小和/或圆化边缘的管，或可具有O形环、垫圈或其它密封材料，因此可与模具充分接触，以形成流体密封。填充头的正面也可以具有多孔材料，其中孔隙度(孔尺寸和数量)和表面化学受到控制，以使它不会在没有外加压力梯度下分配溶液。可将填充头滑到下一微针阵列(例如，维持其流体密封，面密封件)，或者可收回溶液，且可从模具拿掉填充头，并重新定位到下一微针阵列。填充系统和方法可使用超过一个填充头。填充头可以为细长狭槽或一些不同于管状且较适合同时将溶液填充到许多微针贴片腔体上的其它几何形状。在一个实施方案中，面密封件填充头有益地从填充的腔体上的模具表面移除过量溶液。

[0146] 图27示出包括使用填充头的系统和填充方法的一个实施方案。系统2700包括具有三个微针腔体阵列2708a、2708b和2708c的透气模具2704(示出每个阵列具有三个微针腔体)，其中每个阵列在模具2704的上表面2705上具有开口。填充头2702包含填充材料2706，并与模具2704的上表面2705配合，且示出在填充微针腔体阵列2708b的位置。水平箭头示出填充头2702横穿模具2704的上表面2705，以用填充材料2706依次填充腔体阵列的运动，所述运动通常借助横跨模具的压力差(即，压力辅助和/或真空辅助)。

[0147] 另一种排出模具腔体的空气并允许沉积溶液进入的方法为向模具施加物理能量，以使气泡向上通过或进入溶液而排出。例如，可从模具底侧面施加超声处理，以使空气从腔体排出，或者可将超声处理施加在模具顶侧面上和用于填充腔体的溶液中。而且，可以从模具底侧面施加冲击，以排出腔体空气。或者可利用拉伸弹性体模具来排出空气。通过拉伸弹性模具，可封闭腔体，从而排出空气，可施加溶液，允许模具返回到它的原始状态，并用溶液填充腔体。

[0148] 可通过将饱和或部分饱和(具有填充溶液)填充头压向微针/漏斗腔体将海绵(例如，發泡體、织物或其它吸收材料)填充头用于填充模具。可将填充头压向模具，并保持在适当位置一次或多次。当将含沉积溶液的海绵压向模具时，海绵变形并排出溶液，迫使(例如，通过压力)溶液进入微针/漏斗腔体，从而填充腔体并通过模具壁将空气排出腔体。填充后，释放力，海绵松弛，然后可用于‘擦干’或清洁表面的任何残余溶液。可有超过一个海绵填充头。海绵填充头也可以辊的形式呈现。海绵填充头可通过将溶液分配给它们在加工过程中补充溶液。或者部分海绵可与供应贮存器一直接触，以便海绵的溶液饱和水平保持相对恒定。

[0149] 干燥

[0150] 整个制造工艺期间可使用多种干燥和/或固化方法。可以分批工艺施加热量，但优选地整合进半分批或连续工艺。一些干燥方法(通过蒸发移除溶剂使溶液硬化)包括施加：

1)热-通过对流、传导(即,热板或加热表面)、和/或辐射(热灯、IR或NIR光),2)对流-干燥(dry)、干燥(desiccated)、无菌空气或氮气鼓风机,3)真空-暴露至减压,4)常压干燥,5)干燥,6)冻干或冷冻干燥,7)介电干燥(例如,rf或微波),8)超临界干燥,和7)一种或多种干燥方法的组合。

[0151] 通过电子束、加热、或化学添加剂/反应引出多种固化方法(由聚合物链的聚合/交联或可逆聚合/交联导致物质硬化)。固化触发因素可包括时间紫外线辐射(例如,UV光)、压力、加热等。

[0152] 在一个实施方案中,水性溶液可在环境温度下干燥约30分钟至约一周的时间段,以形成干燥实心微针(例如,约45分钟至约一周,约一小时至约一周,约一小时至约一天等)。在一个实施方案中,水性溶液可利用背侧真空进行真空干燥约3分钟至约6小时,约3分钟至约3小时,约3分钟至约1小时,或约3分钟至约30分钟。虽然可采用各种温度和湿度水平来干燥水性溶液,但制剂优选地在1℃至60℃(例如,15℃至约45℃,约25℃至约45℃,或在大约环境温度下)和0至40%、0至20%、0至10%或在环境相对湿度下干燥。

[0153] 如本文所用,术语“干燥(drying)”、“干燥的(dried)”或“干燥(dry)”在指模具中的材料(例如,基质材料和/或感兴趣的物质)时是指所述材料至少变得部分硬化。在一些实施方案中,微针可在完全干燥之前移出模具。在一个实施方案中,微针是在微针干燥至操作状态后移出模具。然而,在一个优选的实施方案中,微针是在微针处于橡胶状态但强度足以从模具中拉出或剥出时移出模具。已发现,这可以改善脱模而不会使微针断裂。如本文所用,术语“操作状态”意指微针的刚性足以用于其预期用途,例如,刺入皮肤。如本文所用,术语“橡胶状态”意指微针不处于操作状态,因为它们太柔软且易弯曲,不能刺入其预期目标组织,例如皮肤。例如,微针(诸如一个由基体/基质材料(包括聚乙烯醇和糖)组成的微针)在经历干燥工艺时将进入橡胶状态,因为其含水量减少,然后进入操作状态。

[0154] 脱模和铸造产品

[0155] 微针贴片可利用各种方法移出模具。非限制性实例包括1)将粘合垫或背衬粘附到微针阵列的背侧,并使组装的微针贴片从模具脱模,2)将微针阵列移出模具,并利用拾-放自动化技术(通过吸盘或小夹子拾取)将其粘附至粘合垫或背衬,3)利用出柸杆或类似于传统注塑工艺的其它机械技术从模具射出。

[0156] 另外的工艺步骤

[0157] 在一些实施方案中,微针贴片是由利用充模方法制造的贴片的第一部分和并非利用相同充模方法制造的第二部分组成。具体地,贴片的第二部分可在制造贴片的第一部分之前制造。贴片的第二部分可在用于制造贴片的第一部分的充模工艺期间或之后的某个时间与贴片的第一部分组合。贴片的第一部分可为微针、漏斗和基部,且包含一种或多种活性物质。贴片的第二部分可为附接至模塑基部的顶侧面的背衬。

[0158] 微针贴片可在封装之前进行检查,以确保它们符合规格。机械视觉产业已经研发出多种适用这种用途的技术。可使用多种联机且非接触式自动检查系统(数码检查镜(Keyence)、彩色共焦成像(Nanovea)和基于反射的系统)。

[0159] 然后包装符合规格的贴片。在一个优选的实施方案中,包装使微针贴片和其内容物(即,活性成分)免受机械损伤、水分、光、氧气和/或污染(例如,微粒、微生物)。可将单个微针贴片附接至盖,或可将多个微针贴片附接至托盘。盖或托盘可由塑性材料、金属材料

(铝)、金属化塑性材料或其它材料形成。此类微针贴片盖子和托盘的实例描述在Georgia Tech Research Corporation的PCT专利申请公开WO/2015/048777中。

[0160] 4.使用微针阵列的方法

[0161] 本文提供的微针阵列和贴片可为自己施用或借助另一个体(例如,父母、监护人、最低培训的卫生保健工作者、熟练的训练有素的卫生保健工作者和/或其他人员)。不同于现有技术的微针系统,本文提供的微针贴片可由人施加贴片直接处理和施用,而无需使用施用装置来施用所需力/压力,从而允许有极简单低调(即,薄且贴片样)微针贴片(例如,总贴片厚度(包括任何施用助件)不超过2cm,更优选地1.5cm,更优选地1cm,且更优选地0.5cm)。

[0162] 因此,本文所提供的实施方案另外包括借助微针贴片施用感兴趣的物质的简单有效方法。所述方法可包括识别施加位点,和优选地给所述区域消毒(例如,利用酒精棉),然后施加微针贴片。如果需要,可允许先干燥施加位点,然后施加微针贴片。然后将贴片施加至患者皮肤/组织,并通过施加足以将一个或多个微针插入患者皮肤/组织的压力手动压入患者皮肤/组织(例如,利用拇指或手指)。施用完成后,可如下移除患者皮肤/组织的贴片:通过手动抓住突片部分(例如,拇指与手指之间),从患者皮肤/组织剥除贴片,并丢弃贴片。

[0163] 在一些实施方案中,施用本文所述微针贴片将一种或多种感兴趣的物质(例如,疫苗、治疗剂、维生素)递送至身体、组织、细胞和/或器官。在一个实施方案中,施用微针将活性物质递送至皮肤中,方式为插入微针穿透角质层(皮肤外部10至20微米,为透皮转运的屏障),并进入活性表皮和真皮。微针的小尺寸使得它们导致极少疼痛或无疼痛,并靶向真皮内空间。真皮内空间高度血管化,且富含免疫细胞,并提供施用疫苗和治疗剂的吸引人的路径。微针优选地可溶解,且一旦进入真皮内空间后,它们溶解在间隙液体中,并将活性物质释放到皮肤中。一旦微针完全溶解后(通常需要几分钟(例如,<20分钟)),可移除贴片并作为非尖锐废物丢弃,因为微针溶解掉了。可改变微针来提供较快速释放或较快从贴片分离。它们也可以经过配制来在长时间内释放活性物质。或者,微针可经过设计来从贴片快速分离,但是随后缓慢溶解。这些释放特征结构的组合可容纳在单个微针贴片中,以提供药剂所期望的释放曲线。

[0164] 在一个实施方案中,提供一种用于将感兴趣的物质施用至患者的方法,所述方法包括提供本文所述的一种微针阵列;和将所述阵列的微针施加至患者组织表面,其中所述阵列的微针是手动插入皮肤,而无需使用独立或内在施用装置。在这个特定语境中,术语“施用装置”是自己提供力的机械装置,例如,通过弹簧作用等,所述装置充当驱动微针阵列面向组织表面的原动力,不同于使用者在握持装置和/或微针压向组织表面时赋予的任何力。

[0165] 5.实施例

[0166] 可参考以下非限制性实施例进一步理解本发明。

[0167] 实施例1:制造微针阵列模具

[0168] 在2.0-mm厚PDMS片材上利用通用激光系统(Universal Laser systems)(VLS 3.50)制备基于聚二甲基硅氧烷(PDMS,Sylgard 184,Dow Corning,Midland,MI)微针阵列模具的激光工程化漏斗。微针阵列模具包括多个腔体,其中每个腔体包括第一腔体和第二腔体。第一腔体限定高度为300-700μm且最宽处直径为500-1000μm的初级漏斗部分。第二腔

体限定高度为600-900μm，最宽处直径为250-300μm且末端半径为约10μm的圆锥形微针。

[0169] 实施例2：制造微针阵列模具

[0170] 通过在真空、-91kPa和195℃下将熔融PLA丸粒(L-PLA，1.0dL/g，Birmingham Polymer，Pelham，AL)浇注到在实施例1中制造的PDMS多腔体模具上1h制造聚乳酸(PLA)微针主结构。此后，通过在37℃下使PLA主结构顶部上的PDMS固化制造PDMS多腔体模具复制件。

[0171] 实施例3：制造微针阵列

[0172] 用聚乙烯醇(PVA)(MW 2000，ACROS Organics，Geel，Belgium)和蔗糖(Sigma-Aldrich，St Louis，MO)，以1:1质量比制备微针基质材料。将八克PVA分配到15ml 25℃的DI水中，然后加热至90℃1小时溶解，以形成PVA溶液。此后，添加6.0g蔗糖，并与PVA溶液均匀混合。然后加热所得混合物2小时，然后以2000x g离心30分钟，以移除混合物中的气泡，以形成微针基质材料。然后在使用之前将微针基质材料冷却至4℃。

[0173] 在去离子水中用磺酰罗丹明(Sulforhodamine)B(MW 559Da，Molecular Probes Eugene，OR)制备模型药物溶液，所述磺酰罗丹明B为一种水溶性红色荧光染料，激发/发射峰为565/586nm。然后将模型药物溶液移到PDMS多腔体模具的上表面上，以覆盖所有腔体，然后在室温下抽真空至-91kPa达3分钟。抽真空后，移除PDMS多腔体模具的上表面上的残余药物溶液，并回收以备重复使用。然后在室温下，在3000x g离心下干燥PDMS多腔体模具5分钟。此后，通过Scotch胶带(3M，St.Paul，MN)移除附接至PDMS多腔体模具上表面的干燥磺酰罗丹明B。

[0174] 然后将约200μL微针基质材料施加至PDMS多腔体模具上表面，以覆盖所有腔体。此后，在室温下将PDMS多腔体模具抽真空至-91kPa达3分钟，随后在室温下以3000X g离心5分钟以移除气泡。

[0175] 然后用冻干器(VirTis Wizerd 2.0冷冻干燥器，Gardiner，NY)冷冻干燥填充有磺酰罗丹明B和微针基质材料的PDMS多腔体模具约24小时。冷冻干燥步骤是如下进行：将模具冷冻至-40℃达1小时，然后在2.67Pa和-40℃下抽真空10小时。当压力保持恒定(2.67Pa)，使温度逐渐斜线上升至0℃达1小时，上升至20℃达1小时，并上升至25℃达另外10小时。冻干后，利用双面胶带(444双面聚酯膜胶带，3M，St.Paul，MN)从PDMS模具移出最终微针阵列。如实施例中所公开制备各种微针阵列。下表汇总每个微针阵列的结构参数。

[0176]

微针阵列	微针			漏斗部分					总体积(nL)
	高度(μm)	基部直径(μm)	体积(nL)	高度(μm)	顶部直径(μm)	基部直径(μm)	基角	体积(nL)	
1	700	300	16	300	300	1030	40°	115	131
2	700	300	16	300	300	800	50°	76	92
3	700	300	16	300	300	650	60°	56	72
4	700	300	16	400	300	965	50°	137	153
5	700	300	16	500	300	1150	50°	230	246
6	600	300	14	650	300	1050	60°	257	271
7	750	300	18	650	300	1050	60°	257	275
8	900	300	21	650	300	1050	60°	257	278

[0177] 图17为如这个实施例中所公开而制备的微针阵列的显微图像。如图17中所示，模型药物磺酰罗丹明B主要位于最终微针阵列的微针中(即，更多的感兴趣的物质位于微针中

而非位于漏斗部分中)。

[0178] 实施例4:微针阵列中的药物负载容量和效率

[0179] 在室温下,在不同容器中将如实施例2中所述制备的六个不同微针阵列分别溶解到10mL去离子水中1小时,每个阵列包含不同药物浓度(即,0.1mg/mL、1.0mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、15mg/mL和20mg/mL)。然后将每个溶解的微针阵列转移到96-孔板中,并通过在微板读数器(多模式微板synergy™MX,Biotek)中测量,并用Gen5™软件(Biotek)分析。这个实验的基础是测量磺酰罗丹明B的发射/激发光谱,其与0.001μg/mL至1μg/mL范围内的磺酰罗丹明B浓度成线性比例。使用每个微针阵列的信号的平均值测定封装在微针阵列的微针和漏斗中的药物的总量(A_{MN+F})。图22中示出六个微针阵列中的每个的药物负载。图23中示出六个微针阵列中的每种药物的药物负载效率。

[0180] 实施例5:评估微针阵列的药物递送效率

[0181] 开展研究来测量微针阵列的药物递送效率,方式是通过利用猪尸体皮肤(Pel-Freez,Rogers,AR)进行体外测试。首先将最开始冷冻的猪尸体皮肤解冻至室温,然后利用一次性剃刀(Dynarex,Orangeburg,NY)剃刮移除所有毛发。随后通过解剖刀(Feather,Osaka,Japan)移除猪尸体皮肤的皮下脂肪。

[0182] 将如实施例2所述制备的微针阵列分别手动插入到猪尸体皮肤5秒、30秒、1分钟、2分钟、10分钟和20分钟,每个微针阵列具有不同尺寸的腔体(含磺酰罗丹明B的初级漏斗部分和微针)。对于每个插入时间,每个微针阵列子组有6个平行测定。每次微针插入后,微针阵列在显微镜(Olympus SZX16,Pittsburgh,PA)下进行显微成像,以确定微针是否未能插入(弯曲)或插入了,溶解在猪尸体皮肤中的微针量,和是否初级漏斗部分溶解在猪尸体中。还利用显微镜观察猪尸体皮肤上的插入位点,以确定药物是否递送在猪尸体中。然后将粘合胶带(3M,St.Paul,MN)施加至猪尸体皮肤的插入位点,以除去留在皮肤表面上的残余药物。

[0183] 每个插入时间后,在室温下将胶带和插入后微针阵列置于有10mL去离子水的独立容器中溶解1小时。然后将溶解胶带和溶解微针阵列的样品转移到96-孔板中,并通过在微板读数器(多模式微板synergy™MX,Biotek)中测量,并用Gen5™软件(Biotek)分析。这个实验的基础是测量磺酰罗丹明B的发射/激发光谱,其与0.001μg/mL至1μg/mL范围内的磺酰罗丹明B浓度成线性比例。使用每个溶解胶带样品的信号的平均值测定留在皮肤上的药物总量(AF),并使用每个溶解微针阵列的信号平均值测定微针阵列样品的微针和漏斗中封装的药物总量(A_{MN+F})。

[0184] 图24描绘每个插入时间使用两个含1.0mg/mL药物且具有以下结构参数的微针阵列递送至皮肤的药物的量:每个腔体的微针阵列具有275nL的总体积,第一腔体限定高度为650μm,最宽处直径为1050μm,体积为257nL,且基角为60度的初级漏斗部分,且第二腔体限定高度为750μm,基部直径为300μm,且体积为18nL的基部直径。利用以下等式测定递送至皮肤中的药物的量(A_{MN}):

[0185] $A_{MN}=A_F-A_{MN+F}$

[0186] 其中:A_F=留在皮肤上和漏斗中的药物的量

[0187] A_{MN+F}=包含在微针阵列中的药物的总量

[0188] 将每个微针阵列的药物递送效率定义为:

[0189] $\left(\frac{A_{MN}}{A_{MN+F}}\right)\times 100$

[0190] 其中：A_{MN}＝递送至皮肤的药物的量

[0191] A_{MN+F}＝包含在微针阵列中的药物的总量

[0192] 实施例6：利用微通道结构制造微针阵列

[0193] 形成微针阵列，其中模具填充是利用微通道结构完成。图26示出耦接到薄膜单元微通道结构2604且顶部被薄聚合物盖2606封闭的多腔体PDMS模具2602的横截面图。微通道结构2604由薄粘合剂层制成，且包括连接在模具2602表面上隔开的多个微针腔体阵列的微通道2608。图26中仅展示一个微针腔体阵列2610。通过通道2608供应(通过充当泵的注射器)模型药物溶液(磺酰罗丹明)(如图左侧中所示)，并向模具2602下侧面施加(通过真空板)真空10分钟(以Hg真空计为27)，引起将染料溶液拉入模具2602的腔体(如图右侧中所示)。染料溶液流过通道的方向将可视化，并进/出页面。然后，用空气吹扫留在通道2608的染料溶液，形成微针阵列的微针。

[0194] 使染料干燥，然后将鱼明胶和蔗糖溶液浇注在模具上。像之前一样施加真空30分钟，并使微针阵列干燥，且接着脱模。使贴片溶解于去离子水中且分析荧光。结果证实染料负载到微针上。

[0195] 实施例7：制造微针阵列

[0196] 通过3D打印形成微针多腔体模具。将微针模具的某些部分3D打印成渐缩截锥体(阶梯式侧壁)，每个截锥体的高度为1.0mm，且最宽处的直径为2.0mm，以形成漏斗部分(正相)。然后用PDMS浇注3D打印结构，以产生漏斗基部的模具。然后使用通用激光系统(VLS 3.50)在PDMS的漏斗部分(负相)中央形成微针部分(负相)，以产生微针多腔体模具。

[0197] 接着将模型药物溶液沉积到所得微针多腔体模具的顶表面上，然后干燥。接着将熔融增量聚合物浇注在所得微针多腔体模具上且接着冷却/固化。然后将所得微针阵列从微针腔体模具移出。

[0198] 实施例8：真空辅助填充模具

[0199] 设计、建造并评估用于接收多腔体模具的真空板。图18中示出真空板和模具。

[0200] 由聚二甲基硅氧烷(PDMS)(DC Sylgard 184)制成的模具与真空板联用。模具厚2mm。制备各种粘度的溶液，并在模具顶表面上施加为薄层。溶液为水和0.4％染料、40重量％聚乙烯吡咯烷酮(PVP)溶液、60重量％PVP溶液、以及羧甲基纤维素钠(CMC)和海藻糖(1:1)的溶液(25％固体)。向模具的下侧面施加-13.8psi的真空压力达各种时间段。然后评估是否实现微针腔体填充。

[0201] 结果示于下表中，且一般说明，通过施加穿过模具下侧面的真空可在3分钟内填充微针模具，并且移除空气和用溶液填充模具的时间不受在考虑范围内的溶液粘度的强烈影响。

[0202]

溶液	近似粘度(cP)	时间(分钟)	成功填充?
水/染料	1	1	否
水/染料	1	2	否
水/染料	1	3	是
40％PVP	100	3	是

60％PVP	1000	3	是
CMC:海藻糖	∞	3	是

[0203] 实施例9:压力辅助填充模具

[0204] 评估微针模具的压力辅助填充。由PDMS(DC Sylgard 184)制造模具,且所述模具为2mm厚。制备各种粘度的溶液,并在模具顶表面上施加为薄层。溶液为水和0.4％染料、40重量％聚乙烯吡咯烷酮(PVP)溶液、以及60重量％PVP溶液。向模具上侧面施加50psi或65psi的压力(对于35或50psi的跨模具压力差,给予约15psi的大气压)达各种时间段。然后评估是否实现微针腔体填充。

[0205] 结果示于下表中,且一般说明,通过向溶液施加适量压力,可以迫使溶液向下进入腔体,并迫使空气排出模具或在20秒内进入溶液本身。结果还说明,移除空气和用溶液填充模具的时间不受研究条件下的溶液粘度的强烈影响。

[0206]

溶液	近似粘度(cP)	ΔP(psi)	时间(秒)	成功填充?
水/染料	1	35	20	否
水/染料	1	35	30	是
40％PVP	100	35	30	是
60％PVP	1000	35	30	是
40％PVP	100	50	20	是
60％PVP	1000	50	20	是

[0207] 虽然已参考本发明的具体实施方案详细描述本发明,但是将了解,本领域技术人员在理解上述内容时可易于构想这些实施方案的变更、变化及等效例。因此,本发明的范围应该作为所附权利要求及其任何等同物的范围来估计。

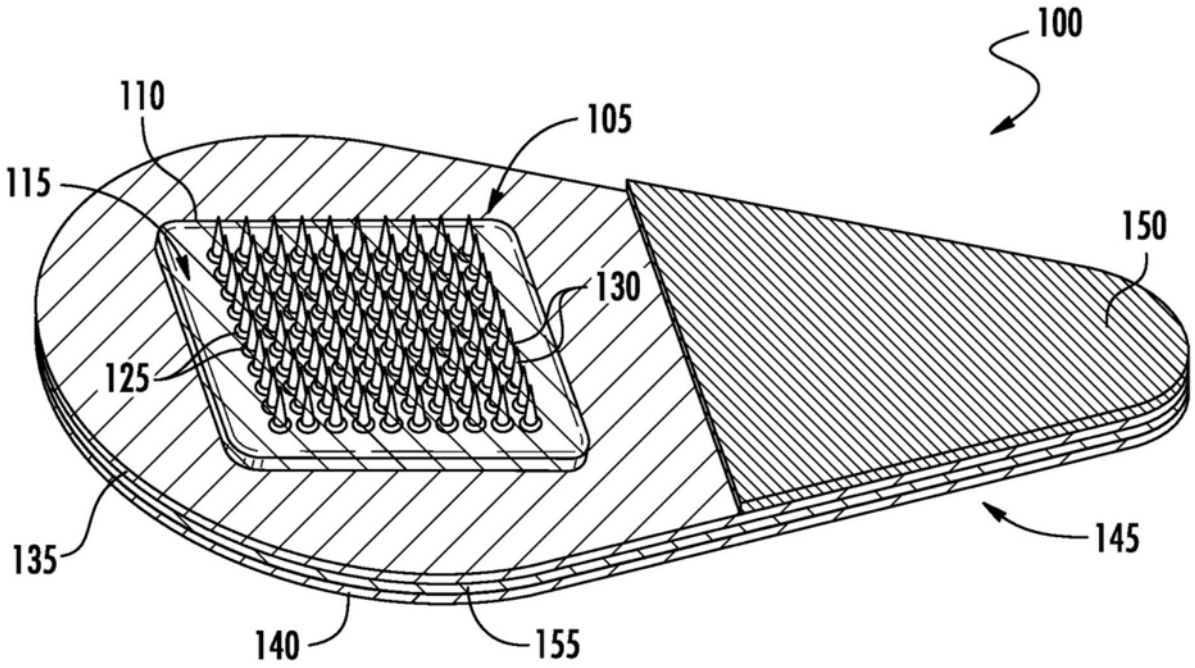

100
110
105
115
150
130
125
135
145
140
155

图1

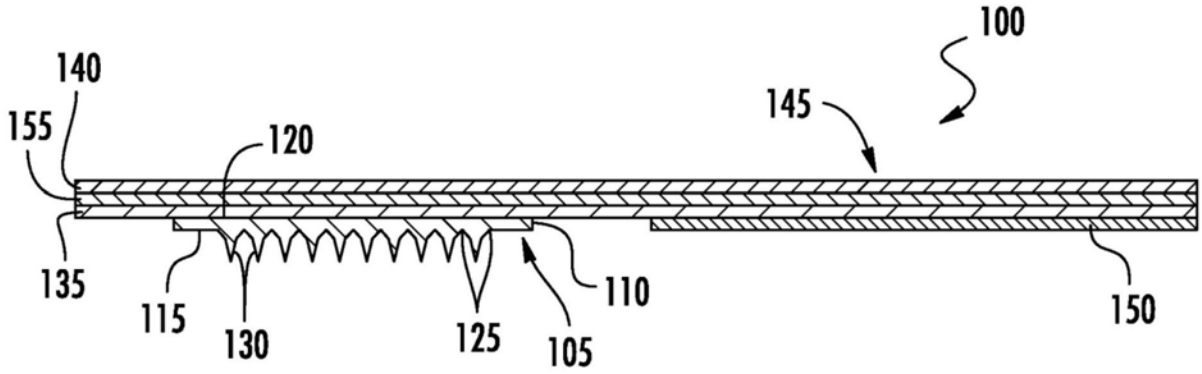

100
140
145
155
120
135
115
130
125
105
110
150

图2


310
300

图3A

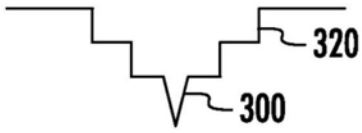


图3B

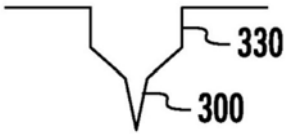


图3C

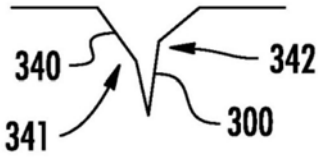


图3D



图3E



图3F

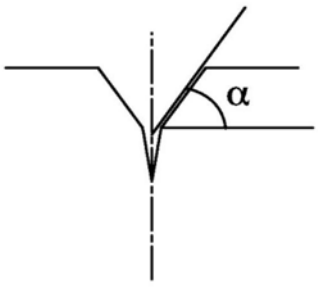


图4A

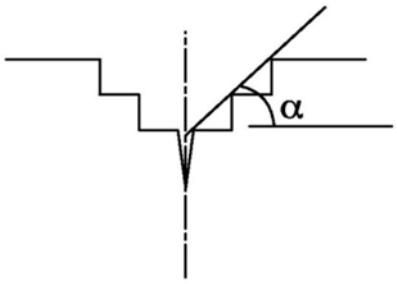


图4B

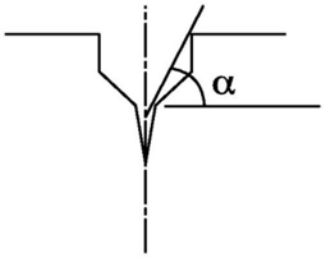


图4C

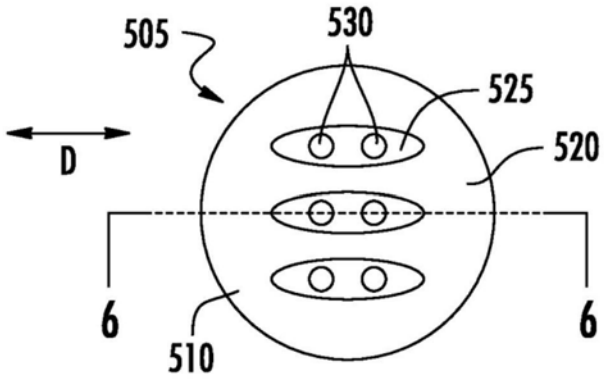


图5

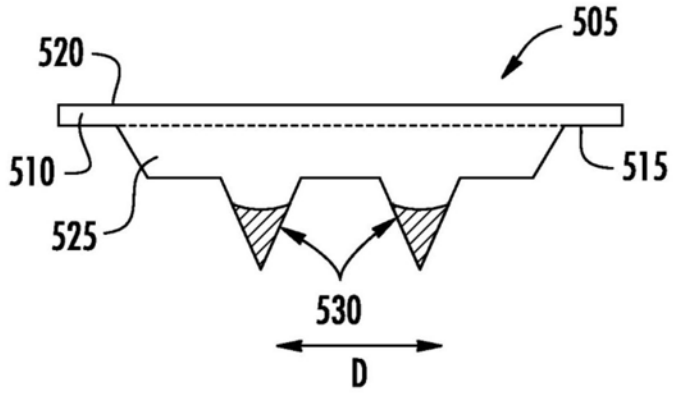

505
520
510
515
525
530
D

图6

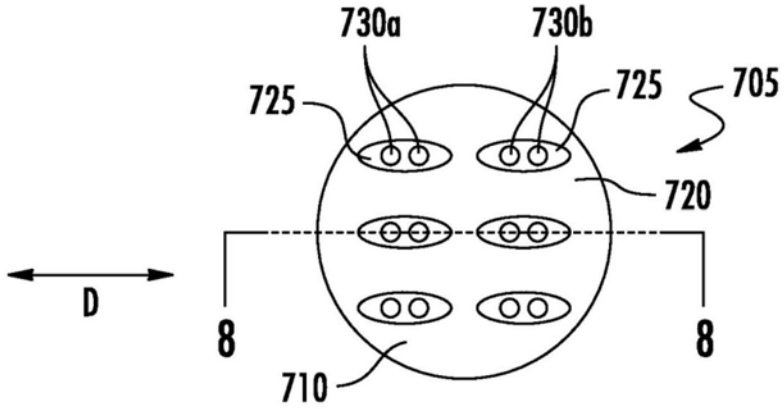

730a
730b
725
725
705
720
D
8
8
710

图7

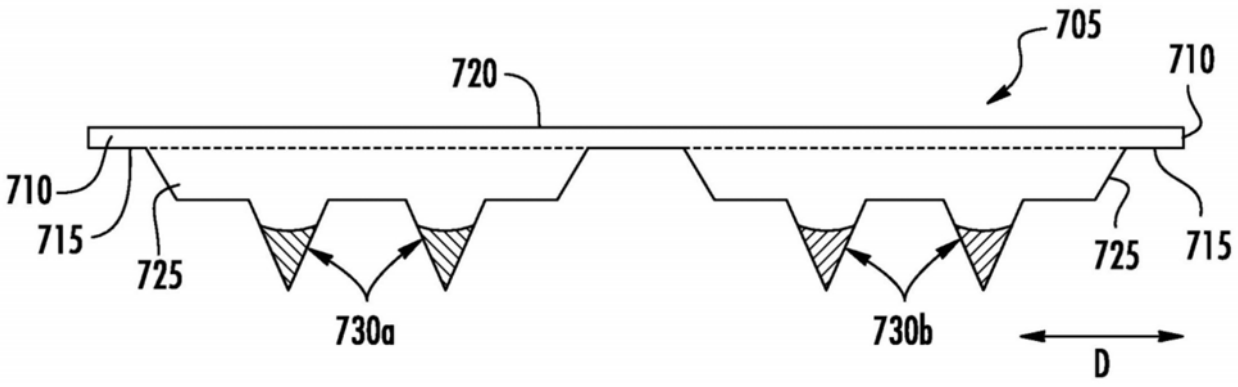

705
710
720
710
715
725
730a
730b
725
715
D

图8

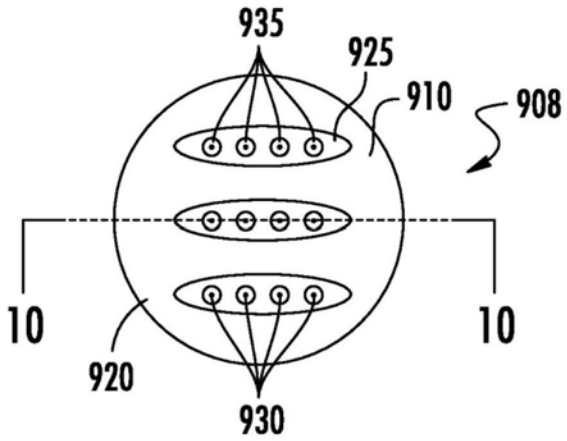

935
925
910
908
10
10
920
930

图9

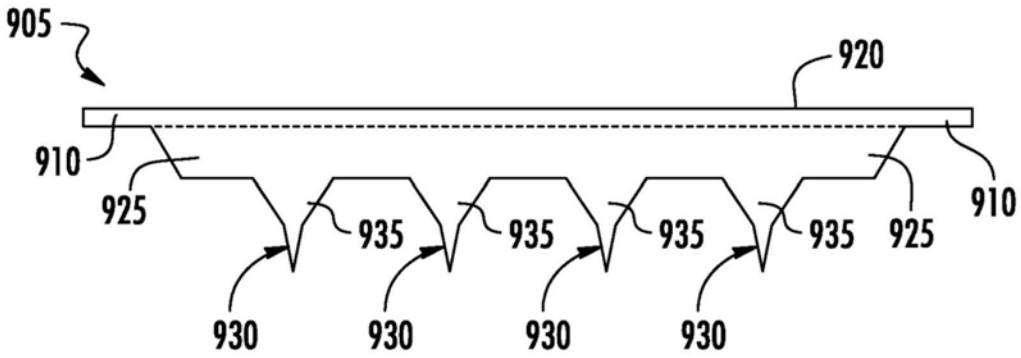

905
920
910
925
935
935
935
935
925
910
930
930
930
930

图10

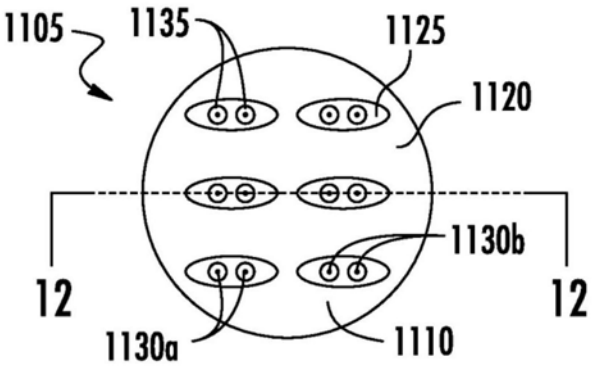

1105
1135
1125
1120
1130b
12
12
1130a
1110

图11

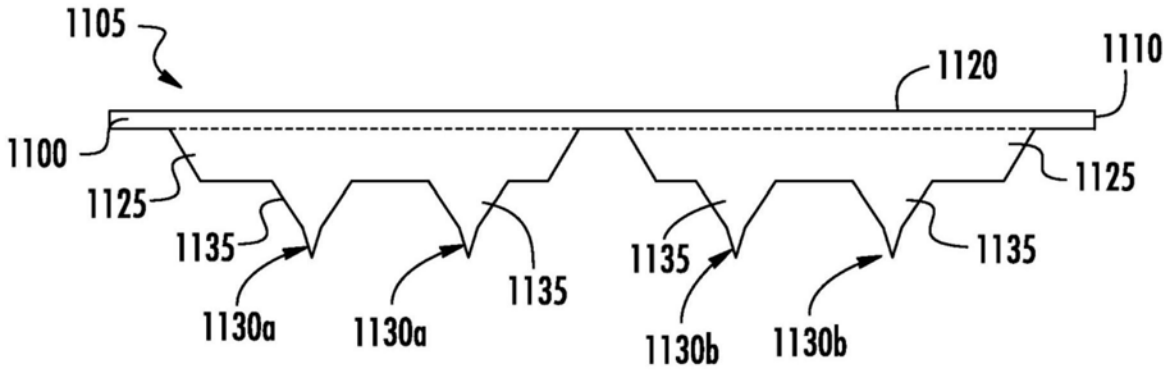

1105
1120
1110
1100
1125
1125
1135
1135
1135
1135
1130a
1130a
1130b
1130b

图12

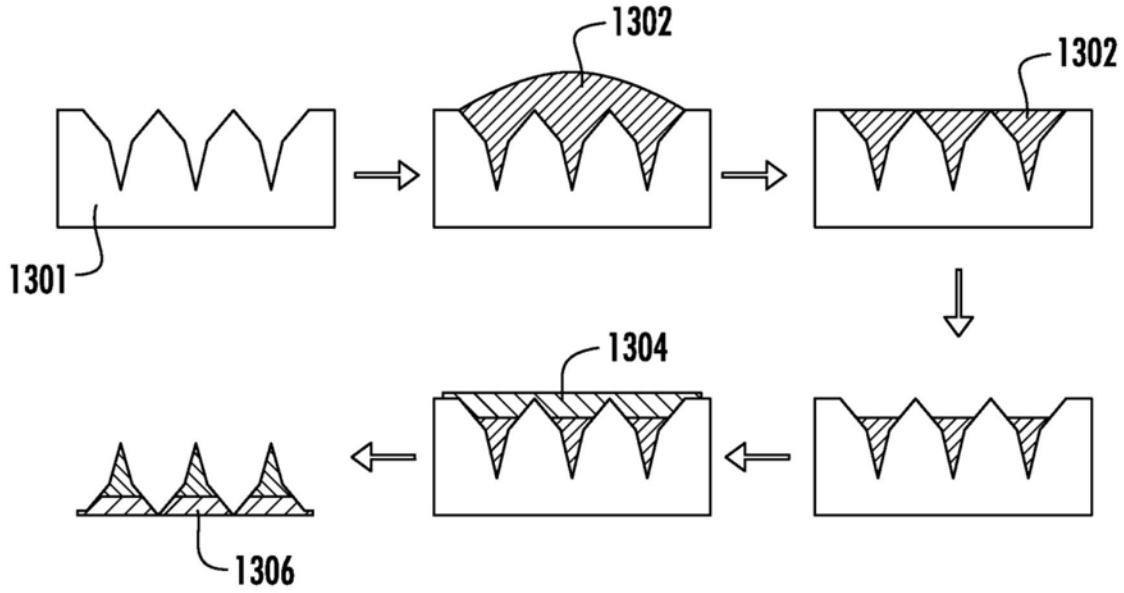

1302
1302
1301
1304
1306

图13

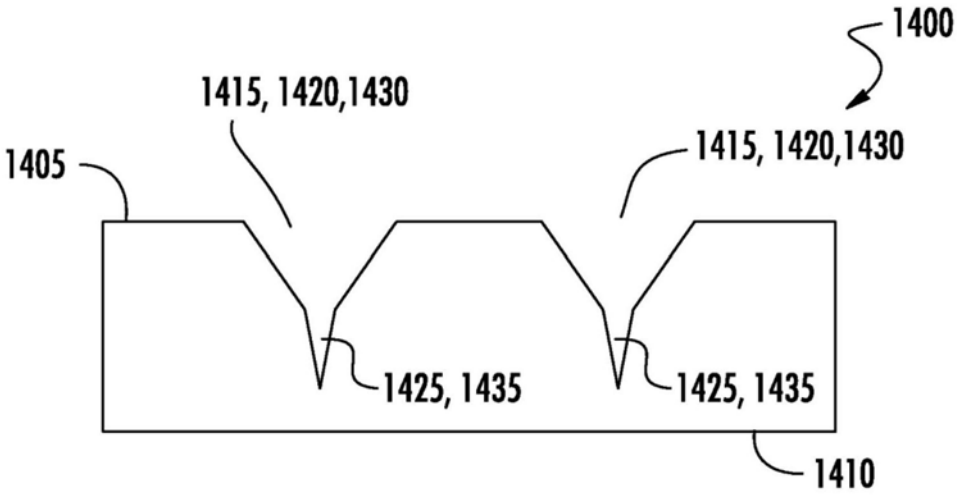

1400
1415, 1420,1430
1405
1415, 1420,1430
1425, 1435
1425, 1435
1410

图14

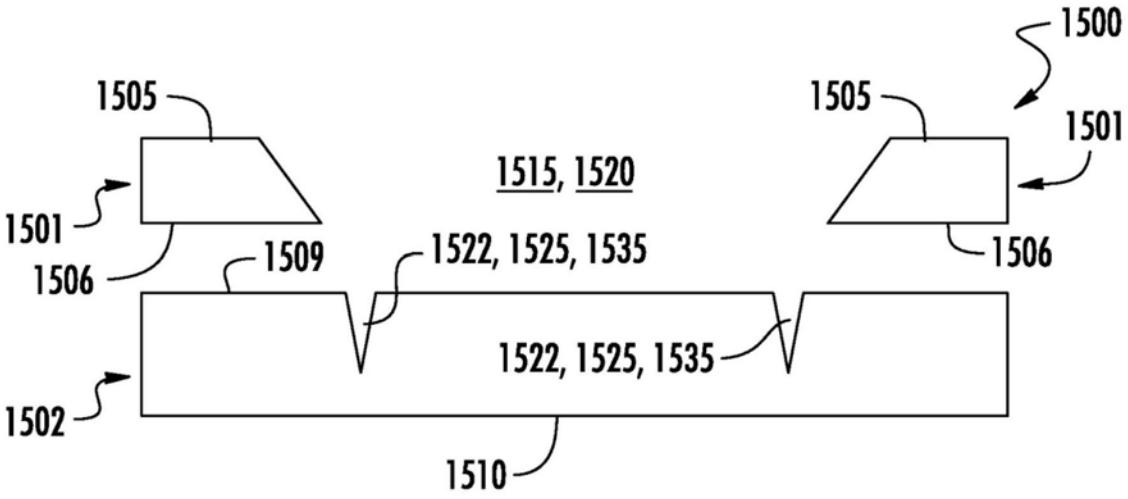

1500
1505
1505
1501
1515, 1520
1501
1506
1509
1522, 1525, 1535
1506
1522, 1525, 1535
1502
1510

图15

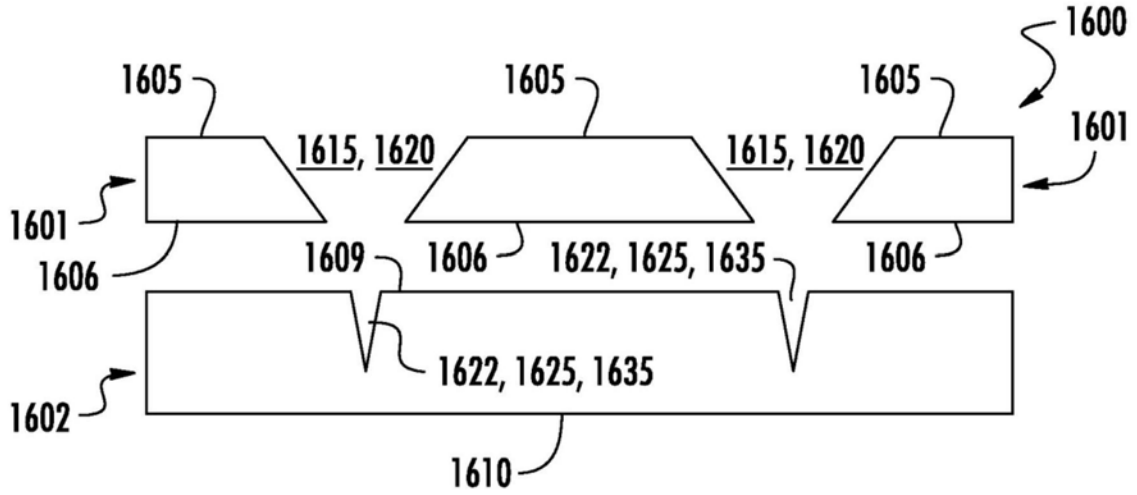

1600
1605
1605
1605
1601
1615, 1620
1615, 1620
1601
1606
1609
1606
1622, 1625, 1635
1606
1622, 1625, 1635
1602
1610

图16

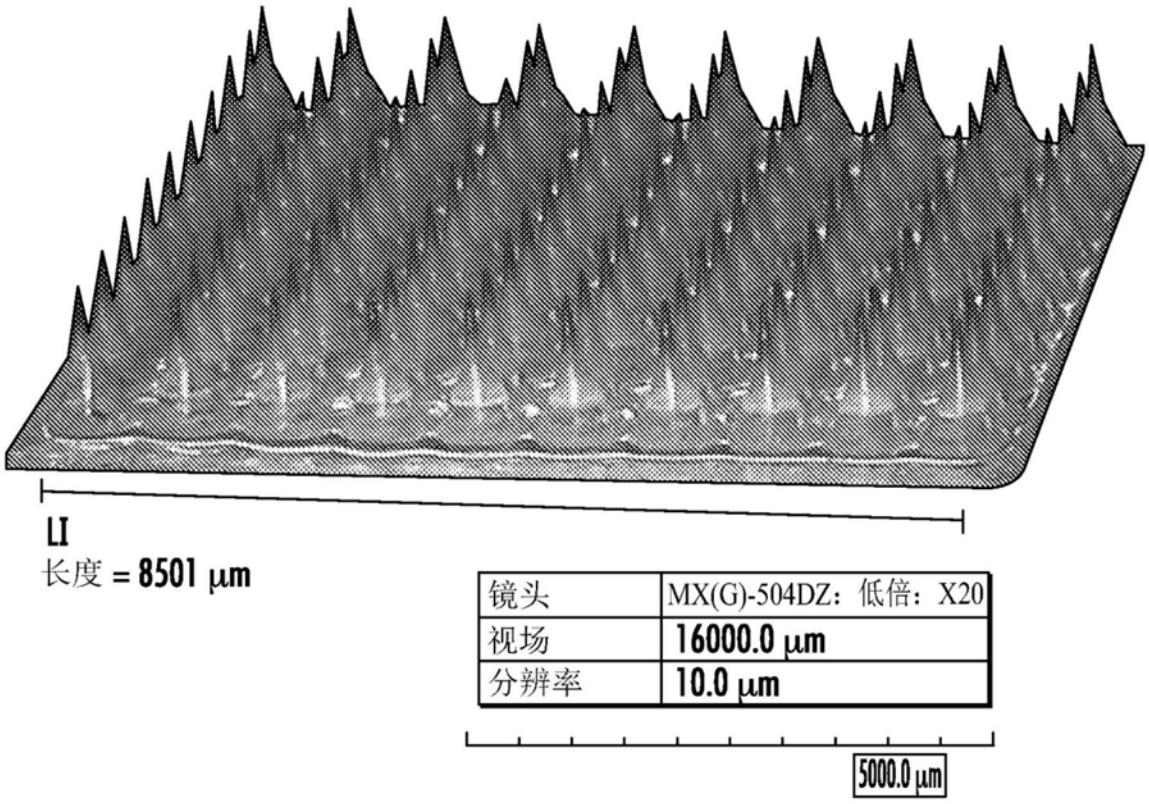

LI
长度 = 8501 μm
镜头
MX(G)-504DZ：低倍：X20
视场
16000.0 μm
分辨率
10.0 μm
5000.0 μm

图17

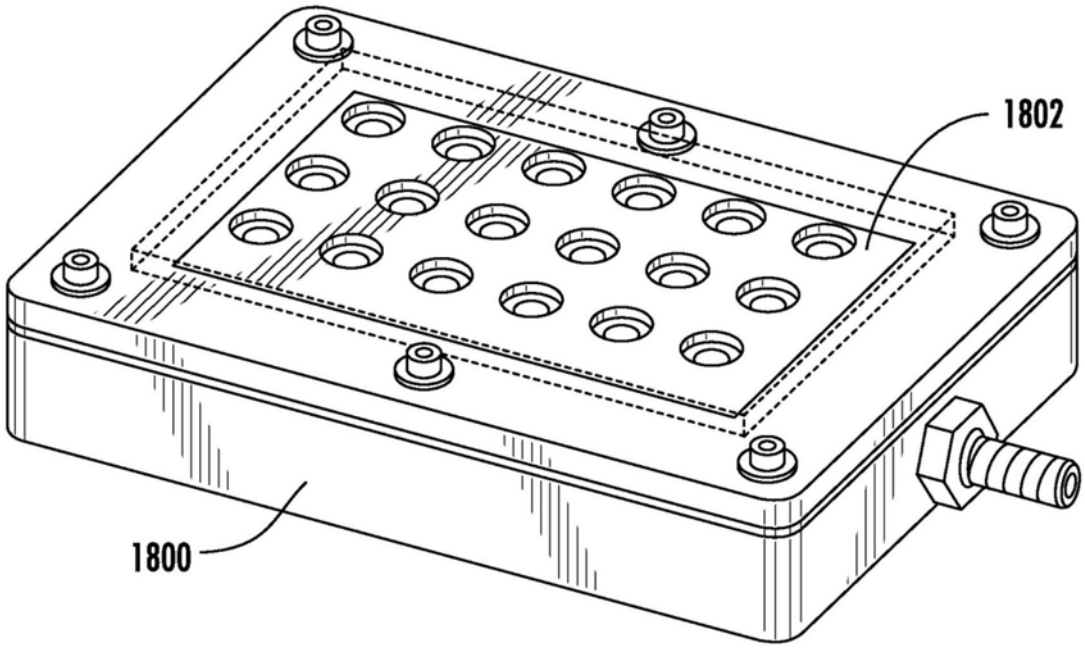


图18

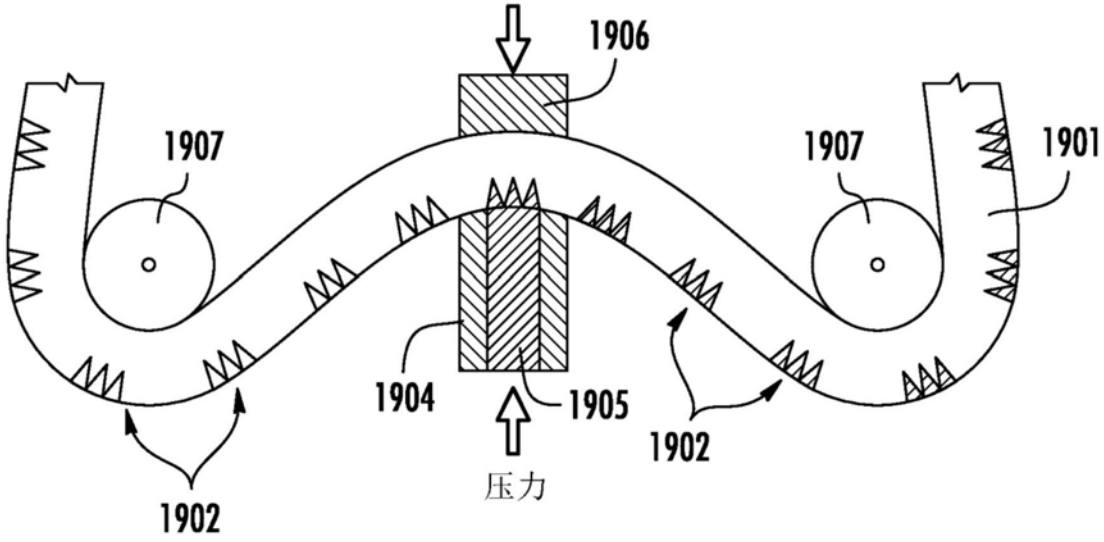


图19

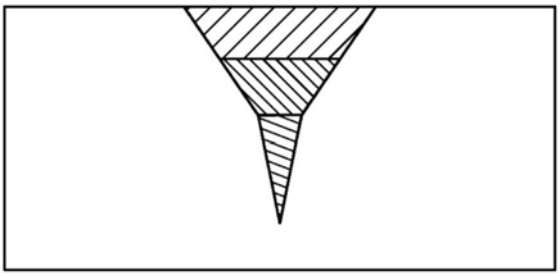


图20

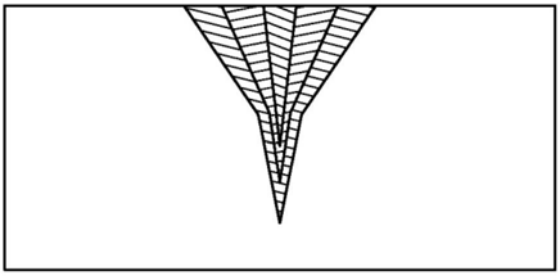


图21

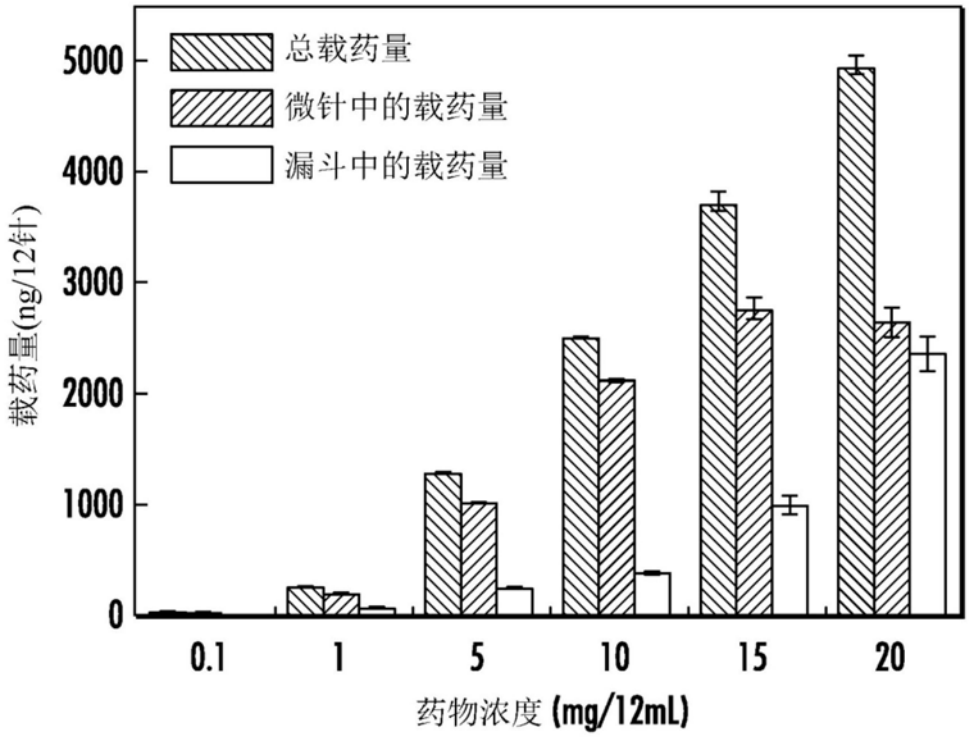

总载药量
微针中的载药量
漏斗中的载药量
载药量(ng/12针)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
5
10
15
20
药物浓度 (mg/12mL)

图22

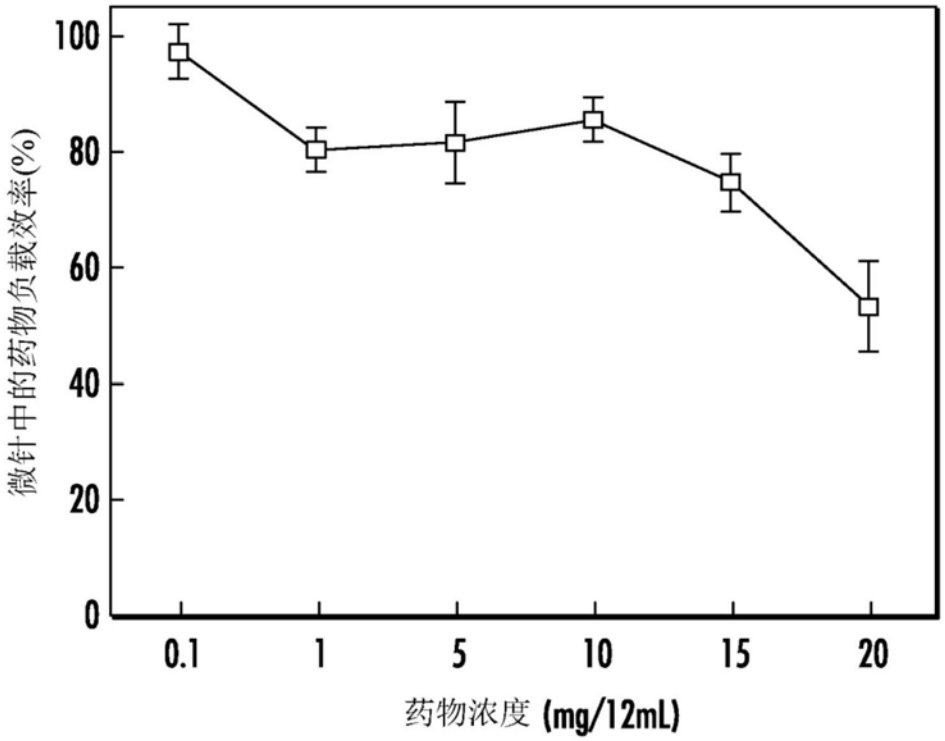

微针中的药物负载效率(%)
100
80
60
40
20
0
0.1
1
5
10
15
20
药物浓度 (mg/12mL)

图23

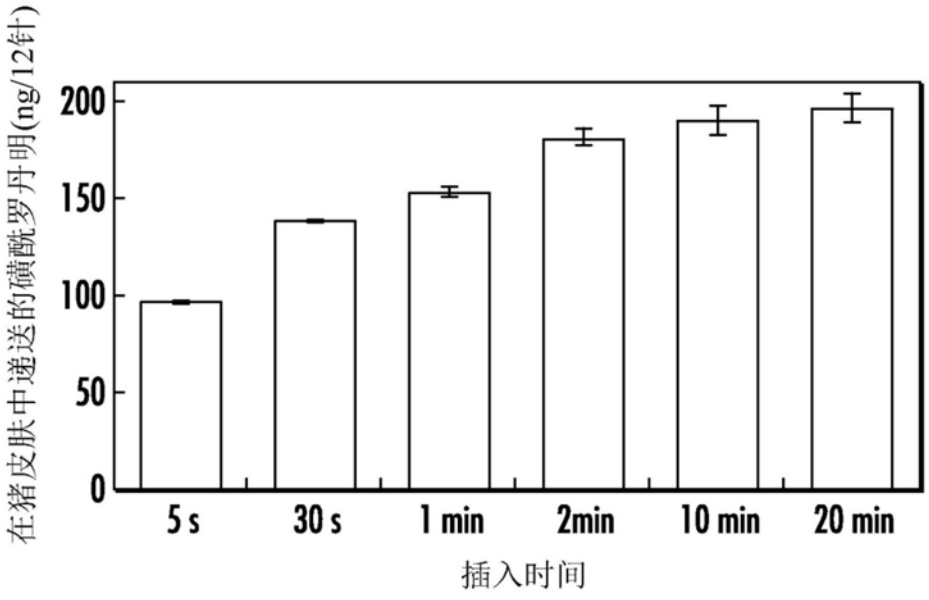

在猪皮肤中递送的磺酰罗丹明(ng/12针)
200
150
100
50
0
5 s
30 s
1 min
2min
10 min
20 min
插入时间

图24

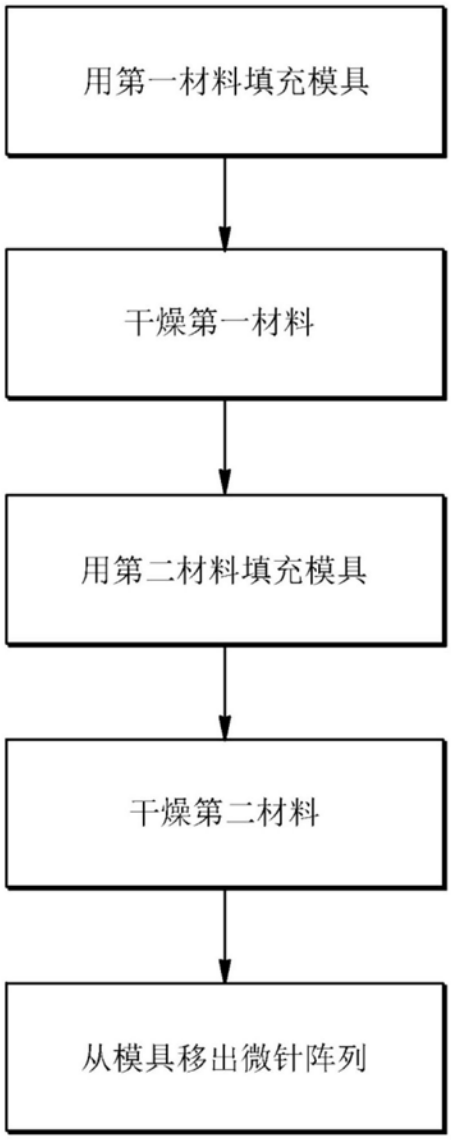

用第一材料填充模具
干燥第一材料
用第二材料填充模具
干燥第二材料
从模具移出微针阵列

图25

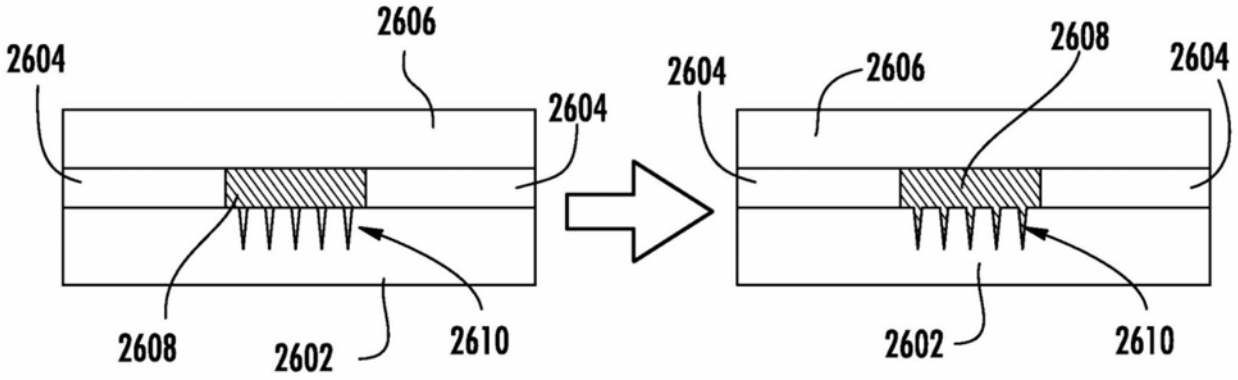

2604
2606
2604
2608
2602
2610
2604
2606
2608
2604
2602
2610

图26

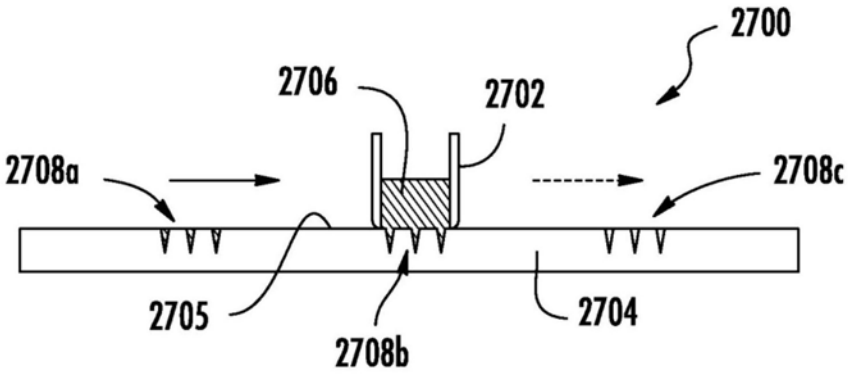


图27