

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61N 1/30 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037504.4

[43] 公开日 2008 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 101304782A

[22] 申请日 2006.9.19

[21] 申请号 200680037504.4

[30] 优先权

[32] 2005.9.19 [33] US [31] 11/228,461

[86] 国际申请 PCT/US2006/036438 2006.9.19

[87] 国际公布 WO2007/035710 英 2007.3.29

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.9

[71] 申请人 传导医药制品公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 罗伯特·W·埃瑟里奇

丹尼斯·I·戈尔德贝格

菲利普·M·弗里登

约翰·S·彼德森

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

代理人 张敬强

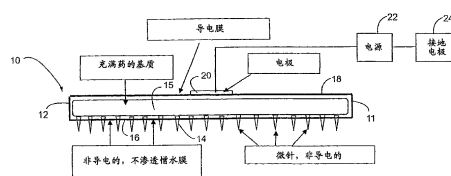
权利要求书 6 页 说明书 10 页 附图 7 页

[54] 发明名称

动电输送系统及用于它的方法

[57] 摘要

动电药物输送系统包括至少一个施药器，该施药器具有承载在施药器非导电表面上的非导电微针。相对表面由非导电材料形成，用于与有源电极连接。施药器包括基质，该基质包括在相对表面之间的药物或用于其的载体。当施药器通过穿透皮肤的微针施加于个体皮肤时，通过电源、有源电极、药物、或用于其的导电载体、目标治疗位置、个体皮肤、接地电极和电源而使得电路完整，从而，将药物通过非导电微针动电驱入目标治疗位置。



1. 一种用于将药物输送到个体皮肤层下面的治疗位置的装置，该个体皮肤层比治疗位置的皮肤层具有更高电阻层，该装置包括：

施药器，用于覆盖治疗位置和电阻皮肤层，所述施药器具有从其第一表面突出的、用于穿透个体皮肤的电阻层的多个针，所述针和所述表面由非导电材料形成；

基质，由所述施药器承载，用于包含药物或药物和用于药物的电载体，所述针具有与包含在基质中的药物或药物和用于其的电载体连通的一个或多个孔、以及在与基质间隔开的位置用于将药物输送给治疗位置的开口；

所述施药器具有由导电材料形成的第二表面。

2. 根据权利要求1所述的装置，其中，所述表面位于施药器的分别相对的侧，并且封装药物或药物和用于其的载体。

3. 根据权利要求1所述的装置，其中，所述针包含非导电微针。

4. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述针包含非导电微针，所述第一表面包括承载所述微针的不渗透的非导电膜，所述第二表面包括位于所述施药器自所述第一表面的相对侧上的导电不渗透的膜，所述施药器的边缘至少部分由非导电材料形成。

5. 根据权利要求1所述的系统，其中，由施药器承载的所述针的密度在每平方厘米1至1000个的范围内。

6. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述针包括微针，并且每个针在针的基部长度与宽度比在大约0.5至2.0的范围内。

7. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述针包括微针，通过针的每个孔的直径在25至200微米的范围内。

8. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述施药器和所述第一电极可相互分离。

9. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述施药器由挠性材料形成，用于适应个体皮肤轮廓的变化。

10. 一种用于将药物输送给个体皮肤的电阻层下面的治疗位置的系统，该

系统包括:

一片不连续的施药器,其可选择地相互分离,以使一个或多个施药器位于治疗位置和电阻皮肤层的上面,每个所述施药器具有从其一侧突出的用于穿透个体皮肤电阻层的多个针;

基质,由每个所述施药器承载,用于包含药物或药物和用于其的电载体,每个施药器的针具有与包含在基质中的药物或药物和用于其的电载体连通的一个或多个孔、以及在与基质间隔开的位置用于将药物输送给治疗位置的开口;

第一电极,由每个施药器承载,用于与电源电连接;

从而,当一个或多个施药器施用于覆盖治疗位置的个体皮肤、并且连接于电源和与电源电连接的第二电极,以使通过一个或多个第一电极、一个或多个施药器的药物或用于其的电载体、一部分个体身体、第二电极和电源而完成电路时,该系统能够使电流流动,以通过疏通个体皮肤电阻层,用于将药物或药物和用于其的电载体通过一个或多个施药器的针孔动电驱入治疗位置。

11. 根据权利要求 10 所述的系统,其中,所述针包括非导电微针。

12. 根据权利要求 10 所述的系统,其中,所述针由热塑性材料形成。

13. 根据权利要求 10 所述的系统,其中,每个施药器和由其承载的第一电极可相互分离。

14. 根据权利要求 10 所述的系统,其中,一个或多个施药器由用于适应个体皮肤轮廓的挠性材料形成。

15. 根据权利要求 10 所述的系统,其中,所述针包括微针,所述微针由金属形成并具有非导电涂层。

16. 根据权利要求 10 所述的系统,其中,所述针包括由熔结材料形成的微针。

17. 根据权利要求 10 所述的系统,其中,所述施药器包括承载所述针的不渗透的、非导电膜。

18. 根据权利要求 17 所述的系统,其中,所述针由非导电材料形成。

19. 根据权利要求 18 所述的系统,其中,所述施药器包括在施药器远离不渗透膜的一侧上的导电膜。

20. 一种用于将药物输送给个体皮肤的电阻层下面的治疗位置的方法，该方法包括以下步骤：

将多个微针施加于个体皮肤，以穿透个体皮肤的电阻层；以及

通过疏通个体皮肤电阻层，将药物或药物和用于药物的电载体通过微针动电驱入治疗位置。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，该方法包括在不连续的施药器里设置微针，设置用于各施药器的一个或多个电极以及连接于电源并连接于一个或多个所述电极的一个或多个通道，以在与个体皮肤的由施药器覆盖的区域基本相应的大的分配区域内动电驱动所述施药器中的药物或用于药物的载体

22. 根据权利要求 20 所述的方法，该方法包括设置承载一片不连续施药器中的施药器的微针，每个施药器具有至少一个电极，该方法还包括从所述一片的施药器中分离至少一个施药器，以覆在治疗位置上面。

23. 根据权利要求 20 所述的方法，该方法包括在不连续施药器里设置多个微针，设置至少一个电极用于每个施药器并电连接电极和电源。

24. 一种用于将药物输送给哺乳动物的病人皮肤的电阻层下面的治疗位置的装置，其中皮肤电阻层比治疗位置的第二皮肤层具有更高的电阻，所述装置包括：

排列的施药器，适于被放置在皮肤电阻层和治疗位置上面；

每一个所述施药器还包括药物基质以及从施药器突出以穿透皮肤电阻层的至少一个针；

多个第一电极，每个电极电连接于一个或多个施药器，其中每个第一电极连接于至少一个施药器而不是所有的施药器，以及

控制器，与第一电极电连通，该控制器分别将电流施加于每个电极，其中施加于一个所述电极的电流与施加于另一个所述电极的电流不同。

25. 根据权利要求 24 所述的装置，其中，施加于这些电极的电流与施加于这些电极中的每一个的电流不同。

26. 根据权利要求 24 所述的装置，其中，施加于这些电极的电流与施加于这些电极中的每一个的电流的顺序不同。

27. 根据权利要求 24 所述的装置，其中，第一电极是有源电极，并且所

述装置还包括分别从排列的施药器施加到病人的对电极。

28. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 每一个所述第一电极可与单独一个施药器电连接。

29. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 每一个所述第一电极可电连接于多个施药器。

30. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 排列的施药器设置为多排, 所述每排施药器具有一个电极, 并且每个电极电连接于与所述电极相应的排中的所有施药器。

31. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 所述控制器为多通道控制器, 并且每个通道控制施加于一个所述电极的电流。

32. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 所述控制器为微处理器、可编程逻辑阵列或其它集成电路中的至少一个。

33. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 从每个施药器突出的至少一个针为从施药器突出的多个针。

34. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 从每个施药器突出的至少一个针还包括与基质中的药物连通的孔, 并且所述孔包括位于在与基质间隔开的位置用于将药物输送给治疗位置的开口。

35. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 每个针由非导电材料形成。

36. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 所述基质可释放地安装于所述施药器。

37. 根据权利要求 24 所述的装置, 其中, 电载体包括有基质中的药物。

38. 一种用于将药物输送给哺乳动物的病人皮肤的电阻层下面的治疗位置的装置, 其中皮肤的电阻层比治疗位置所在第二皮肤层具有更高的电阻, 所述装置包括:

排列的施药器, 适于置于皮肤电阻层和治疗位置上面, 每一个所述施药器具有邻接皮肤电阻层设置的第一表面和接合有源电极的相对表面;

每一个所述施药器还包括药物基质和从药物基质突出穿过第一表面以穿透皮肤电阻层的至少一个针;

多个有源电极, 每个有源电极电连接于一个或多个施药器, 其中每个有源

电极连接于至少一个施药器而不是所有的施药器；

控制器，与第一电极电连通，该控制器分别将电流施加于每个有源电极，其中，施加于一个所述有源电极的电流与施加于另一个所述有源电极的电流不同，以及

接地电极，其连接于病人，并用于建立施加于有源电极、通过病人并到达接地电极的电流的电路径。

39. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，施加于这些电极的电流与施加于每一个电极的电流不同。

40. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，施加于这些电极的电流与施加于每一个电极的电流的顺序不同。

41. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，所述第一电极是有源电极，并且所述装置还包括从排列的施药器分别施加于病人的对电极。

42. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，所述每一个第一电极电连接于单独一个施药器。

43. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，所述每一个第一电极电连接于多个施药器。

44. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，所述排列的施药器设置为多个排，所述每一排具有一个电极，并且每一个电极电连接于与该电极相应的该排中的所有施药器。

45. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，所述控制器为多通道控制器，并且每个通道控制施加于一个所述电极的电流。

46. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，所述控制器为微处理器、可编程逻辑阵列或其它集成电路中的至少一个。

47. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，从每个施药器突出的至少一个针为从施药器突出的多个针。

48. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，从每个施药器突出的至少一个针还包括与基质中的药物连通的孔，并且所述孔包括位于在与基质间隔开的位置用于将药物输送给治疗位置的开口。

49. 根据权利要求 38 所述的装置，其中，每个针由非导电材料形成。

50. 根据权利要求 38 所述的装置, 其中, 所述基质可释放地安装于所述施药器。

51. 根据权利要求 38 所述的装置, 其中, 电载体包括有基质中的药物。

52. 一种用于将药物输送给皮肤电阻层下面的治疗位置的方法, 该方法包括:

应用多个微针, 以穿透皮肤电阻层; 以及

将药物通过微针动电驱入治疗位置, 其中, 施加于第一组微针的电流与施加于第二组微针的电流不同。

53. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中, 施加于第一组的电流与施加于第二组的电流的顺序不同。

54. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中, 所述电流通过第一有源电极施加于第一组并且通过第二有源电极施加于第二组。

55. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中, 每一组微针设置在各个施药器中, 并且每个施药器包括有源电极以将电流施加于药物。

56. 根据权利要求 55 所述的方法, 其中, 所述施药器以多排方式设置为排列的施药器, 每排施药器具有一个有源电极, 并且每个所述电极电连接于与所述电极相应的所述排中的所有施药器。

57. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中, 施加于第一组和施加于第二组的电流由多通道控制器控制, 并且来自控制器的每个通道控制施加于所述第一组和第二组中的一个组中的电流。

58. 根据权利要求 57 所述的方法, 其中, 所述控制器为微处理器、可编程逻辑阵列或其它集成电路中的至少一个。

59. 根据权利要求 52 所述的方法, 其中, 还包括电流施加后释放包括药物和针的施药器的步骤。

动电输送系统及用于它的方法

技术领域

本发明总体涉及进入组织的物质和/或从组织提取的物质的动电物质输送，并且特别涉及用于输送物质，例如药物，到治疗位置的装置和方法。

背景技术

用于局部穿过个体皮肤应用药物的药物的动电输送是已知的。一种类型的动电输送机理是电离子透入疗法，即将电场施加于皮肤以增强皮肤的渗透性并将各种离子剂，例如可溶盐的离子或其它药品输送进皮肤里。在某些情况中，电离子渗入疗法的经皮或经粘膜的输送技术已经不需要用于许多药物的皮下注射，从而消除给个体造成外伤、疼痛和感染危险的伴生问题。其它类型的动电输送机理包括电渗透、电穿孔、电迁移、电泳和内渗透，这些中任何一个或全部通常称为电迁移方法、带电分子分离法传送器或电离子渗入疗法的方法。

近几年，用于动电输送物质例如药物到治疗位置的各种装置例如包括如与本发明为共同受让人的美国专利 6,792,306 中所公开的用于自施药物的触指安装动电输送系统，该专利公开内容在此引入作为参考。该系统包括电源，有源电极和接地电极以及包含基质的药物，由此，当有源电极应用到治疗位置时，从电源通过药物或由此用于治疗位置、个体的身体的传导载体以及接地电极建立电路以将药物驱入治疗位置。2005 年 5 月 17 日授权的美国专利 6,895,271；2004 年 5 月 11 日授权的美国专利 6,735,470；2002 年 11 月 5 日授权的美国专利 6,477,410，和 2002 年 7 月 23 日再公告的 RE37796 美国再公告专利中说明了其它动电输送装置，这些专利的公开内容也在此引入作为参考。

虽然已经发现这些系统是有效，但要意识到个体皮肤由许多不同层，例如表皮和真皮，形成，这两个层都位于皮下细胞组织的上面，并且这两个层的每层依次由各种子层形成。尤其重要的是表皮，该表皮没有血管并且由包括具有各种下面子层的角质层的复层上皮组成。这些层给将物质通过皮肤动电驱入目标层的渗透提供各种电阻。例如，外角质层给通过该层进入下面子层的物质的

动电输送提供非常高的电阻。高电阻阻止了物质到目标位置的动电输送。穿过个体皮肤输送的药量部分取决于电流密度。电离子渗入疗法的治疗面积扩张时，总电流增加以保持所规定的电流密度。例如，如果规定 $250\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电流密度用于特定药物输送，并且电离子渗入疗法输送系统的面积为 4cm^2 ，则总电流为 $4 \times 250\mu\text{A}$ 或 1mA 。如果电离子渗入疗法输送系统的面积增加到 100cm^2 ，则总电流将必须为 25mA 以保持电流密度。该电流的量的使用存在损坏病人皮肤的潜在危险。

用于动电驱动物质通过皮肤的另一个重大问题包括多通道电极 (multi-channel electrode) 的使用，即单个电极的排列，每一个电极连接于药物的分离的供者的位置，从而产生单独控制的用于药物的较大面积动电应用到皮肤的电场。例如，当存在例如药物或导电性凝胶的导电液体并且该液体横贯电极之间的情况下，多通道电极装置与皮肤接触时，可能发生短路，危害多通道装置。如果产生了统一场，并且如果存在低电阻区域，则存在这种可能：电流将导入该低电阻区域，可能烧到个体皮肤。在通过个体皮肤大面积动电应用物质方面，这已经成为一个限制因素。因此，需要提供一种以下列方式便于个体皮肤较大面积动电渗透的系统和方法，该方式为不受皮肤的高电阻层不利影响，同时在物质通过皮肤动电传送到目标位置时，可最小化或消除电流的短路。

发明内容

根据本发明实例实施方式，提供了用于渗透皮肤的高电阻层(例如角质层)以直接在有源电极之间产生通过装满药的基质进入目标位置(例如表皮层)的电连接并用于疏通高电阻皮肤层的系统和方法。可以知道，角质层下面的皮肤的表皮层具有高流体内容物，该高流体内容物也是导电的，其提供比例如角质层的高电阻层更大的用于供应物质的受体(receptor)区域。为了渗透一个或多个高电阻层，以将药物提供给下面的一个目标层或多个目标层，设置衬垫或施药器，其具有表面排列的针，优选为沿施药器一侧或一面的微针。当施药器应用于个体皮肤时，该针由施药器的非导电性膜支撑，并且从该膜突出足够穿透高电阻层的距离。由于非常高的密度的针，优选为高密度的微针，所以通过刺穿高电阻层，产生多个低电阻区域。也就是说，针形成了通过更高电阻层的多个通道，即微通道。针在皮肤里有效地产生通道。针的长度和密度以及包括

通过针的孔直径的针的厚度或直径能够根据皮肤表面下面的目标治疗位置而改变。针可由非导电材料,例如塑料形成,或者可由非导电材料涂敷的金属材料形成。针可以是具有用于输送活性微粒或熔化微粒(熔结)的精确的孔的单片电路,该单片电路提供具有以更多弯曲设计的许多液体输送路径的弯曲网络的多孔针。这种熔结材料避免了角质层组织的针眼堵塞流体通道的问题。应当理解这种材料包括在压力下被连接以产生多孔针结构的丝、微粒、人造短纤维、金属丝或其它形式的针材料。针也可由导电材料构成,并涂有非导电层。针也可由非导电金属间玻璃构成。针也可由包含分子溶解或分散为分离相的药或其它活性成份的生物可吸收聚合物形成。当针聚合物由皮肤里的间隙流体腐蚀和/或溶解时,活性成份被动电输送给皮肤。聚合物,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚酯(丙交酯-乙交酯)的共聚物、聚原酸酯、聚乙烯醇等,以及天然产品,例如糖、淀粉和这些的接枝共聚物。来自针的衬垫的相对侧可包含和有源电极和电源接触的导电膜。

微针可附接于挠性基体,以提供用于皮肤界面的依从系统。由于角质层和真皮下层的依从性,微针不可能穿透表皮达到针高度的整个范围。另外,皮肤是在负载下机械地松弛的粘弹性体。这造成刺穿期间使该基体离开针。通过针阵列提高刺穿一致性的一个方法是利用电离子透入疗法补片(patch)强制使皮肤向上移动。补片可包括围绕微针阵列的刚性边界,应用时该微针阵列能够使由边界围绕的皮肤对准其自身,即,以使邻近补片的皮肤到达微针阵列为满意。在另一个实施方式中,为了提供皮肤穿透,微针阵列附接于背面附接于电离子透入疗法补片的稍微凹形弹性体,并且用作吸盘。当由使用者致动时,目标皮肤区域被注药到凹形中并抵靠附接于更刚性背材的微针。因此使得微针穿透皮肤,而不受下面更适应的真皮层的干涉。

系统还包括包含有源电极和接地电极以及电源的装置。优选地,施药器和该装置相互可分离,从而施药器为使用后即可抛弃的并且该装置可与新的施药器再使用。可选择地,该装置和施药器可构成一体的一次性装置或可再使用装置。

在本文的另一实施方式中,成组的施药器可提供在例如片状材料上,从而施药器例如由通过该片材的穿孔线是可分离的。因此,覆盖治疗位置上的施药

器的相关区域能够改变尺寸。多通道电极阵列因此被连接于施药器,从而施药器的区域范围能够被个性化定制为目标治疗位置的尺寸。应当意识到,施药器的形成能够改变为例如圆形、矩形、六角形或任何其它形状。这样,针提供通过高电阻层的多个非常低的电阻路径,能够例如使微处理器通过多通道电极阵列将设置在基质中的药物或用于其的载体穿过皮肤直接驱动给目标治疗位置。

如前面所述,包含针的施药器可结合有输送装置。例如,美国专利6,792,306和6,735,470中公开的触指安装装置可设置有已选定尺寸和结构以穿透皮肤的高电阻层给目标治疗位置提供药物的针的施药器。可选择地,美国专利RE37796中公开的装置可同样使用这里所描述类型的施药器。在一切情况下,通过形成多个通过一个或多个皮肤高电阻层的低电阻孔或路径,物质能够疏通一个或多个高电阻皮肤层,而从供应基质通过针直接驱动给目标位置。

使用本输送系统的优势包括能够通过减少物质穿过皮肤输送阻力增加输送的物质的数量。提供多个路径(例如微孔)能够输送大量药(例如大分子的缩氨酸、封装有憎水药的脂质体、或其它封装的不能通过动电过程(特别是电离子透入疗法)立即输送的配方药)。进一步,通过控制针的长度,物质可在不同皮肤深度被输送给目标位置。例如,如果刚刚穿透角质层,表皮下面的层被用作物质储存器,装载有物质的区域能够疏通角质层并能够进行施用物质。而且通过针渗透能够接近血液供给,该血液供给使进行过适用于输送系统药物的动电过程的物质能够进行系统给药。而且,通过靠近血液供给定位物质供给,该物质能够在更连续基础上迅速清除其进行物质输送的入口点。

在本发明的优选实施方式中,提供一种用于将药剂输送给个体皮肤电阻层下面的治疗位置的装置,该装置包括其用于覆盖治疗位置和电阻皮肤层的施药器,该施药器具有多个从其第一表面突出以穿透个体皮肤电阻层的针,针及该表面由非电导体材料形成;由施药器承载用于包含药物或药物和用于其的电载体的基质,针具有与包含在基质中的药物或药物和用于其的电载体连通的一个或多个孔,和位于与基质间隔开的位置、用于将药物输送给治疗位置的开口;施药器具有由导电材料形成的第二表面。

在又一个优选实施方式中,提供一种用于将药剂输送给个体皮肤电阻层下面的治疗位置的系统,该系统包括用于覆盖治疗位置和电阻皮肤层的施药器,

施药器具有从其一侧突出、用于穿透个体皮肤电阻层的多个针；基质，其由施药器承载，用于包含药物或药物和用于其的电载体，针具有与包含在基质中的药物或药物和用于其的电载体连通的一个或多个孔，和位于与基质间隔开的位置、用于将药物输送给治疗位置的开口；第一电极用于与电源电连接；从而，当施药器施用于覆盖治疗位置的个体皮肤，并且连接于电源和用于与电源电连接的第二电极，以使得通过第一电极、药物或用于其的电载体、一部分个体身体、第二电极和电源的电路完整时，该系统能够使电流流动，用于将药物或药物和用于其的电载体通过针孔疏通个体皮肤电阻层而动电驱入治疗位置。

在再一个优选实施方式中，提供一种用于将药物输送给个体皮肤电阻层下面的治疗位置的系统，该系统包括电源；用于覆盖治疗位置和皮肤电阻层的施药器，施药器具有从其一侧面出、用于穿透个体皮肤电阻层的多个针；基质，由所述施药器承载，用于包含药物或药物和用于其的电载体，针具有与包含在基质中的药物或药物和用于其的电载体连通的一个或多个孔，和位于与基质间隔开的位置、用于将药剂输送给治疗位置的开口；第一电极由施药器承载，用于与电源电连接；与电源电连接的第二电极；从而，当施药器施用于覆盖治疗位置的个体皮肤、并且连接于电源和用于与电源电连接的第二电极，以使得通过第一电极、药物或用于其的电载体、一部分个体身体、第二电极和电源的电路完整时，该系统能够使电流流动，疏通个体皮肤电阻层，以将药物或药物和用于其的电载体通过针孔动电驱入治疗位置。

本发明的另一优选实施方式包括用于将药物输送给个体皮肤电阻层下面的治疗位置的系统，该系统包括一片不连续的施药器，其选择地可相互分离，能够使一个或多个施药器位于治疗位置和电阻皮肤层上面，每个施药器具有从其一侧突出、用于穿透个体皮肤电阻层的多个针；基质，由每个施药器承载，用于包含药物或药物和用于其的电载体，每个施药器的针具有与包含在基质中的药物或药物和用于其的电载体连通的一个或多个孔，和位于与基质间隔开的位置、用于将药剂输送给治疗位置的开口；第一电极由施药器承载，用于与电源电连接；从而，当一个或多个施药器施用于覆盖治疗位置的个体皮肤、并且连接于电源和用于与电源电连接的第二电极，以使得通过一个或多个第一电极、一个或多个施药器的药物或用于其的电载体、一部分个体身体、第二电极

和电源的电路完整时,该系统能够使电流流动,通过疏通个体皮肤电阻层,以将药物或药物和用于其的电载体通过一个或多个施药器的针孔动电驱入治疗位置。

在这里的再一个实施方式中,提供一种将药物输送给个体皮肤电阻层下面的治疗位置的方法,该方法包括将多个微针施加于从体皮肤以穿透个体皮肤电阻层的步骤;和通过疏通个体皮肤电阻层,将药物或药物和用于其的电载体通过微针动电驱入治疗位置。

附图说明

图 1 为根据本发明优选实施方式的动电物质输送施药器的示意图;

图 2 为在微处理器控制下的多通道电极阵列的示意图,并示出了多个施药器,每一个施药器包括多个针;

图 3 为与图 2 相似的视图,示出了本发明的另一实施方式;以及

图 4 为用于更大覆盖面积的并排设置的一对施药器的示意图;

图 5 为具有一个或多个孔、尺寸和位置的各种微针结构的示意图;

图 6 为示出了具有渗透个体皮肤不同部位的微针的施药器的局部放大图;

图 7 为示出了使用微针和离散电极通道组件的施药器的下侧的局部透视图;以及

图 8 为根据本发明的一个实施方式的特定施药器的示意图。

具体实施方式

参考附图,特别参考图 1,图 1 示出了用于将药物输给个体皮肤的一个或多个高电阻层下面的治疗位置的系统。该系统,总体标为 10,包括施药器 11,施药器 11 包括容纳包含药物(例如无环岛苷或用于其的载体)的基质 14 的壳体 12。术语药物在更宽的意义上用作术语物质的同义词,并且因此包含天然或同种疗法的产品,该产品可能超出药物的标准定义,例如墨水和用于纹身颜料,并且更通常包括用于例如诊断或治疗目的的多种目的能够通过皮肤或黏膜皮肤薄膜动电输送到治疗位置或从治疗位置动电输送的任何物质。因此,药剂意思是在诊断治疗、或疾病预防、或其它异常情况或整形情况、或为了缓解疼痛、或为了控制、诊断、测量解毒、或为了改善任何心理或病理状况时作为助剂的可能用在人类或动物上或给人类或动物服用的任何化学或生物物质。由于

使用本发明的主要应用是用于将药物施于治疗位置，所以术语“药物”被全文使用并包括更通用的术语“物质”。治疗位置意思是任何目标组织，例如在个体皮肤、影响皮肤的或黏膜皮肤的薄膜下面或通过其暴露用于物质的提取或施用的患病的组织或诊断/解毒位置。而且，某些药物不是电导体。为了动电驱动这些药物，给药剂提供导电载体以将药剂载入治疗位置。

施药器 11 包括从壳体 12 的一侧突出的多个针 14，优选为微针。针 14 由沿施药器表面的非导电不渗透的优选为憎水膜 16 承载，并通过膜 16 渗透，施药器表面相对于皮肤及由此的治疗位置以覆盖关系被施用。通过优选使用憎水膜，在界面的液体运动被阻止并且另外其可用作桥接单独通道。非导电不渗透膜 16 沿同样为非导电和不渗透的施药器的边具有边缘。施药器 11 的相对面由导电膜 18 形成。装满药的基质 15 夹在不渗透膜 16 和导电膜 18 之间，使得基质和其中包含的药与针 14 的基部邻接，以及尤其是通过针的孔将在下面描述。第一或有源电极 20 示出为与导电膜 18 和电源 22 电连接。而且连接于电源的是应用于与目标治疗位置间隔开的个体身体另一个部分的第二或接地电极 24。接地电极 24 使得用于连接到如下所述的目标治疗位置的药物动电输送的电路完整。

针 14 优选为由非导电材料，例如热塑性材料，形成的微针，所述热塑性材料例如为聚碳酸酯、聚酯、聚甲基丙烯酸甲酯或刚性足够以当施用于皮肤时能渗透皮肤的其它材料。微针也可由例如环氧树脂、聚亚安酯和硅树脂的热固材料形成。微针也可由外部和内部都涂敷有非导电材料的金属材料形成，非导电材料例如热塑性塑料，并且其可为天然或无机聚合物，例如氧化层。微针 14 具有每平方厘米大约 1-1000 个针的密度的范围，并优选具有每平方厘米大约 150-250 个针的密度的范围。针 14 从非导电膜 16 突出的高度可在 100 至 800 微米的范围内。微针优选为成圆锥形或锥体形状，并具有等于基部直径大约两倍的高度。基部可以标称为高度的一半至大约高度的两倍。因此，例如，400 微米高度的针可有大约 200 微米的基部。对于同样的针，通过针的孔可有 25-200 微米的直径。与优选的圆锥形或锥体形状相比，微针也可有贯穿其长度的恒定的宽度。因此，每一个微针可有小于 1 毫米的长度，用于渗透组织的最上层，例如个体皮肤的角质层，其可包括用于组织脉间隙区之间的液体通过

的一个或多个导管，并且药物或输送药的装置可包含有或涂覆有非导电材料，以允许离子通过微针动电传输。

参考图 5，示意性示出了形成施药器部分的各种微针结构。例如，微针 14a 可有沿微针长度位于其中心的孔 17。微针 14b 包括位于偏离微针轴心的多个孔 19。孔 19 可单独与装满药的基质 15 连通或与基质 15 连通的单个通道连通。微针 14c 可包括偏离中心的多种高度孔 21 和 23，并且因此，通过单个微针的方式，药物输送可发生在个体皮肤的不同深度。位于中心、偏离中心以及多种高度或深度组合的孔也可设置在单个微针中。微针 14d 可包括具有多个微孔 25 的多微孔结构。微针 14d 可由熔结材料组成，以产生与装满药的基质 15 连通的弯曲通道网。图 5 公开的各种类型微针的组合也可用在单个施药器中。

在图 1 中，施药器 11 可从例如上述专利所公开的施药器装置分离，或者为所述施药器装置为一体的部件。因此，在一个实施方式中，施药器 11 可形成该装置的一次性部分，而电极、电源、接地电极和其它电子设备可形成可再使用装置的一部分。例如，施药器 11 可包含在美国专利 6,792,306 的图 8 和图 9 的触指安装装置或美国专利 6,477,410 和 RE37796 的手持式笔状和其它装置中的包含药剂的基质。

在本发明的示例性实施方式中，例如，为了将药物供给皮肤的一层或多层，例如角质层，下面的目标治疗位置，施药器选择具有适当尺寸和结构（例如长度、宽度、孔深度和孔尺寸）的针 14，以通过使每一个针的尖部暴露于目标层中而穿透角质层。因此，目标层能够是角质层下面的任何子层，即表皮的任何层或真皮或下面的任何层。例如并参考图 6，施药器 11a 可有用于穿透表皮并从而将药物浅层输送入表皮的较短的微针 14a。图 6 示出的其它施药器 11b 可具有用于较深层输送药物（例如在真皮的开始位置）的较长的微针 14b。在图 6 的两个施药器中，药物由示出了输送方向的箭头注明，并且小黑点示出了药物由施药器 11a 和 11b 动电驱入的表皮和真皮的各个区域。因此，将选择包含适当针尺寸和结构以将药物直接供给在皮肤暴露表面下面的预定深度处的预期治疗位置的施药器。应当意识到，所述针形成穿过皮肤的选定的一层或多层的多个非导电路径，并且提供从充满药物的基质 15 通过针孔到达治疗位置（即目标层）的与药物或其载体直接连通，从而动电装置的致动作用驱动药物

从基质通过针进入目标层。也就是说,接地电极在与治疗位置间隔开的位置与个体电接触并且电源处于“接通”状态,此时从电源 22 通过有源或第一电极 20 和与其接触的导电膜 18、基质 15 中的药物或用于其的载体、个体的身体以及接地电极 24 从而使得电路完整。因此,产生电流流动,从而动电驱动药物进入目标治疗位置。

为了提供药物的较宽区域范围,并同时避免通过最小电阻的电流路径的电流短路问题,例如可以片状形式设置多个施药器 11。施药器是能够分离的,以为所选择的区域范围提供成组的施药器。施药器 11 的覆盖区域为由治疗位置的区域和单个施药器 11 自身的区域所确定的总和。例如,参考图 2,每个施药器可为六角形形式并且多个六角形施药器可设置为片状形式,每个施药器由孔 30 分隔。连接于微处理器 42 的多通道电极阵列(例如电极 32、34、36、38 和 40)给施药器提供电流。例如,每个电极可与一个施药器电接触或者与成排的施药器 11 对准,如图 2 所示。因此,一个电极可控制一个施药器或者多个施药器。在微处理器控制下,单个施药器或成排的施药器(例如列或者行)可被同时按顺序或任意地供电。在后一种情况下,不是所有施药器同时接收电,通过施用位置的电流总量立刻降低。当电流通过心脏时,这将允许使用大表面区域的多通道应用。微处理器也可使供给电极的电流按照时间的函数向上和/或向下倾斜。通过使每个施药器中的多个针提供通过皮肤的一个或多个高电阻层并主要疏通高电阻层的低电阻通道,药物可沿多个低电阻路径被动电驱动进目标位置,从而防止各路径中电流短路。因此,通过使用覆盖在治疗位置上的多个施药器 11 组成的大区域衬垫以及通过多通道电极阵列供给电流,疏通较高电阻的一个或多个皮肤层,药物被动电驱动进目标治疗位置。

尽管典型实施方式使用微处理器控制供给电极的电流,但是可使用其它类型的处理装置,例如专用集成电路、可编程逻辑阵列等。

参考图 3,示出了该系统的又一实施方式,其中施药器 11 形成为矩形 50,优选正方形,并且通过多通道电极阵列成直线与微处理器连接。应当意识到,施药器 11 的形状除了六角形、矩形或正方形可以设置为例如圆形。图 3 的系统类似于图 2 将药物输送到目标位置。应当意识到,可以集合任何数量的施药器以形成大面积施药器衬垫,并因此可以是适应于目标治疗位置的任何尺寸或

结构。

图4是可形成图2和/或图3施药器片部分的多个施药器的示意图。两个施药器11示出为并排关系,并形成动电药物输送系统的大面积阵列的一部分。每个施药器11示出为具有分离的有源电极20,该有源电极与一次性施药器相比可形成可再使用装置的一部分。例如,在多个有源电极设置在动电装置尖端上的情况下,所述装置例如美国专利6,792,306的触指安装装置或美国再公告专利(reissue patent)RE37796的手持式笔状装置,施药器被定向使得当其附接于这些装置时,有源电极与多通道电极阵列的单个电极电连接。因此,施药器可只在一个能够完成该电连接的方向被附接于装置。例如,通过使得施药器周边的尺寸和结构设定为与所述装置的周边结构相同,有源电极(即多通道电极)自动地分别与施药器的导电膜对准。而且,一次性施药器可有导向连接器的一体蚀刻电极,该连接器插入或接收来自容纳微处理器的控制装置的插塞,该微处理器控制流过每个电极和施药器的电流。

参考图7,并如前述所示,微针14设置在基体43承载的组41中。每个组的微针14设置有单个电极通道,用于嵌入到基体43中的电极给组中的每个针提供电流。

参考图8,施药器11可以是挠性的,用于适应治疗位置处的个体皮肤的轮廓。施药器60可包括覆盖在无纺或机织纤维64上的挠性电极62,无纺或机织纤维64容纳例如浸透药物。在机织或无纺材料下面是例如由硅形成的基体。微针68由基体承载,所述基体具有与机织或无纺材料中的药物或用于其的导电载体连通的微针的孔。如图所示,微针68可有通过微针侧面开口的偏置孔70,或者该孔可容纳相对于图5所描述和示出的尺寸和/或结构的微针中的任一个。图8施药器的挠性特征使其能更容易地施用于沿个体皮肤的轮廓表面,并且例如,如前面所述的可被提供为单个施药器或片状形式的多个施药器。可操作图8的施药器以将药物动电输送到治疗位置,这与前面实施方式所描述的相似。

虽然描述了本发明及目前考虑为最实用并优选的实施方式。应当理解本发明不限于所公开的实施方式,相反,本发明意图覆盖所附权利要求的精神和范围中所包括的各种修改和等价配置。

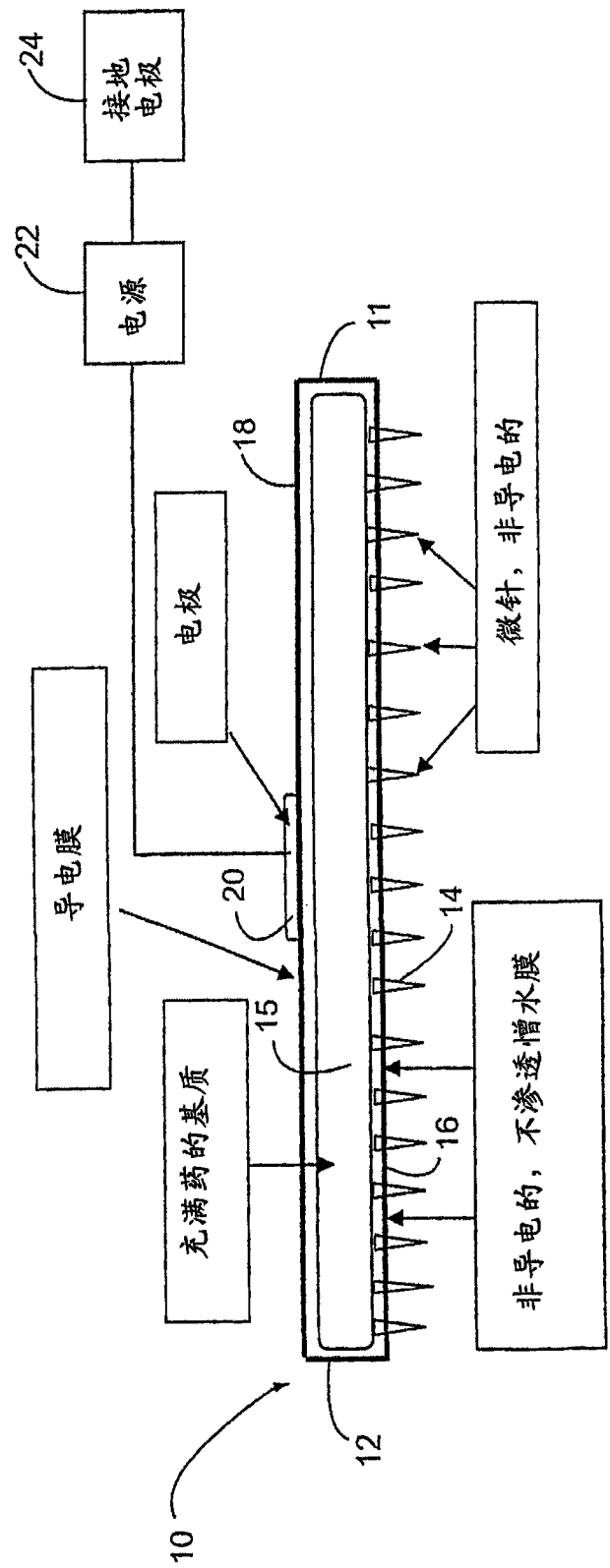


图 1

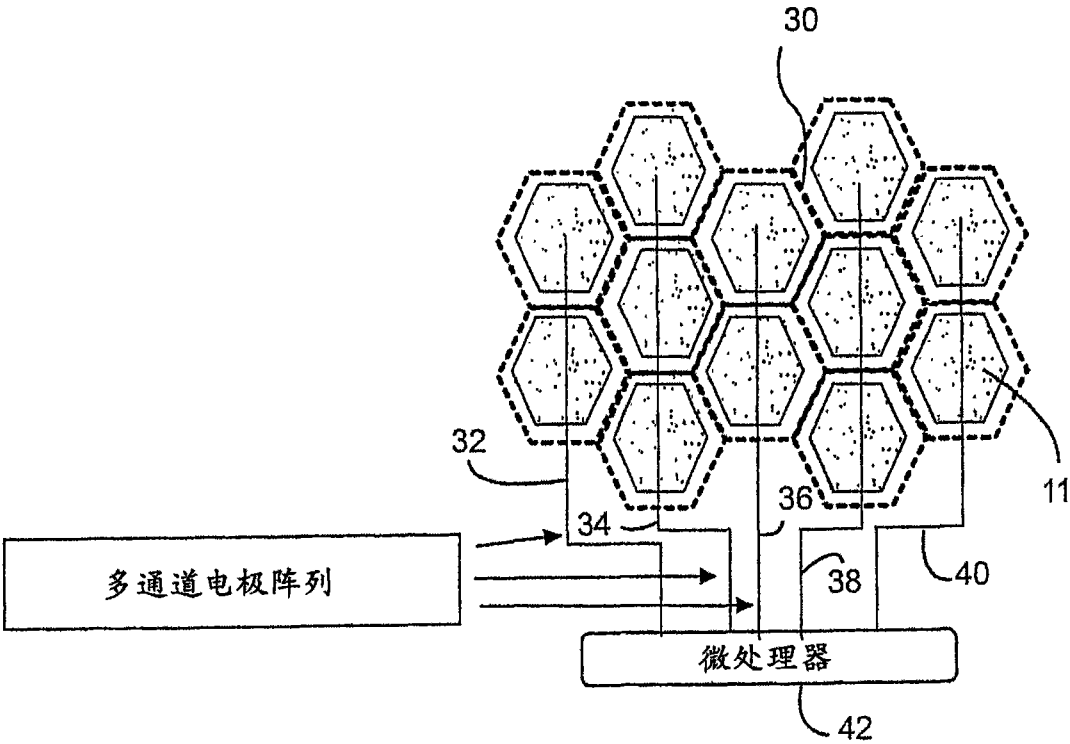


图 2

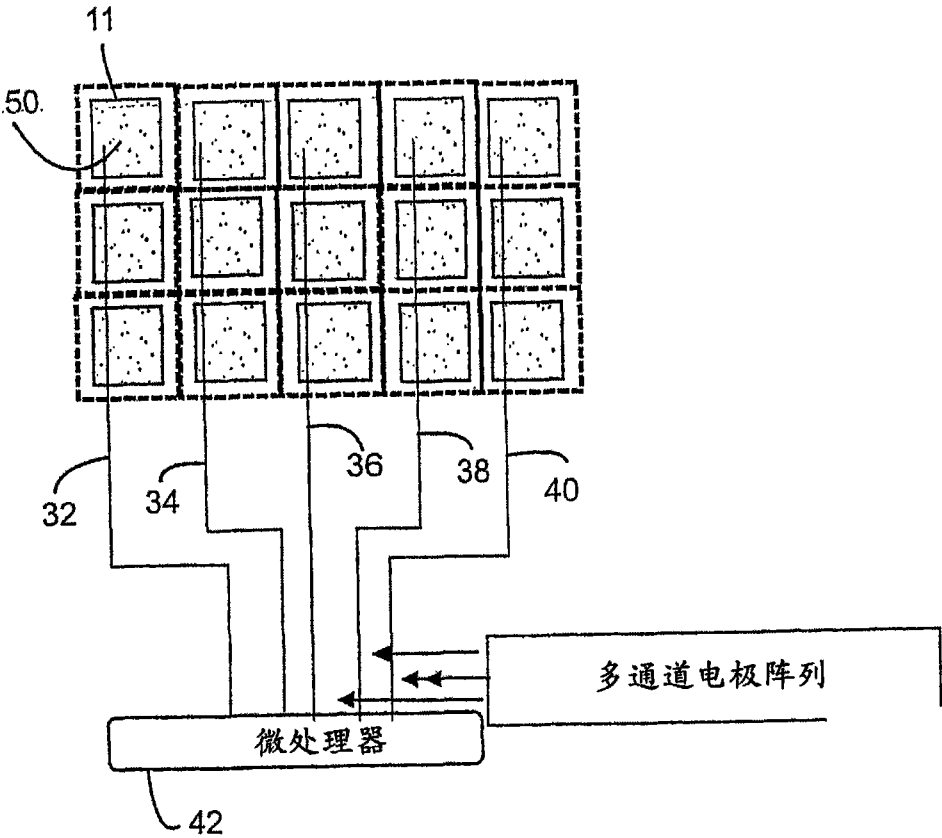


图 3

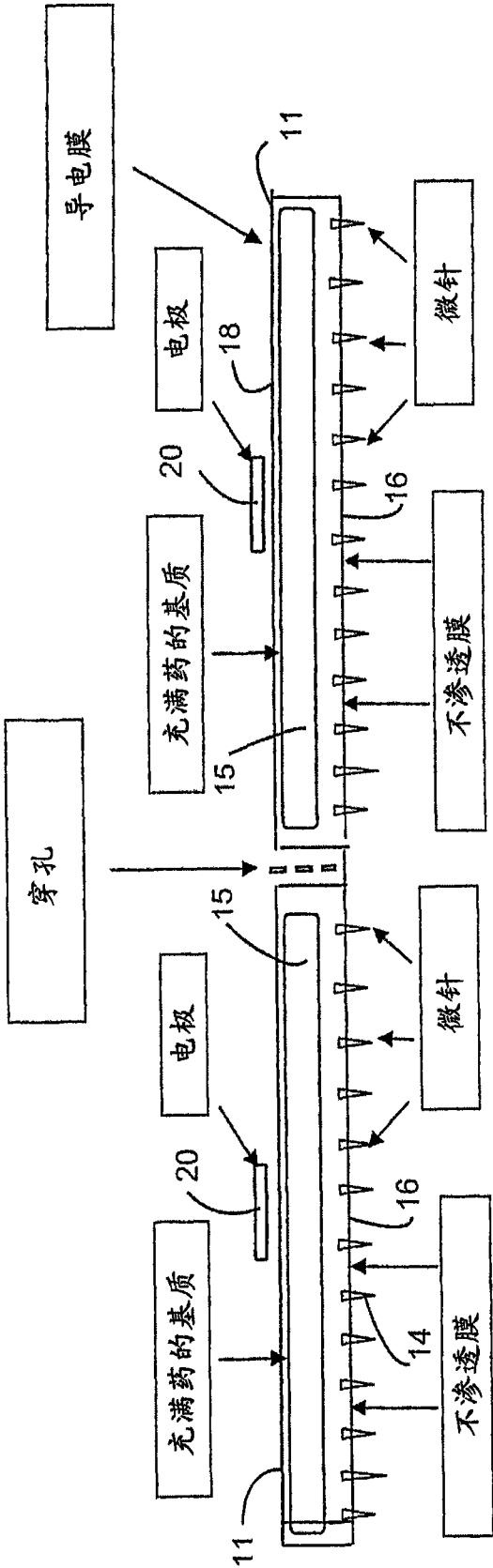


图 4

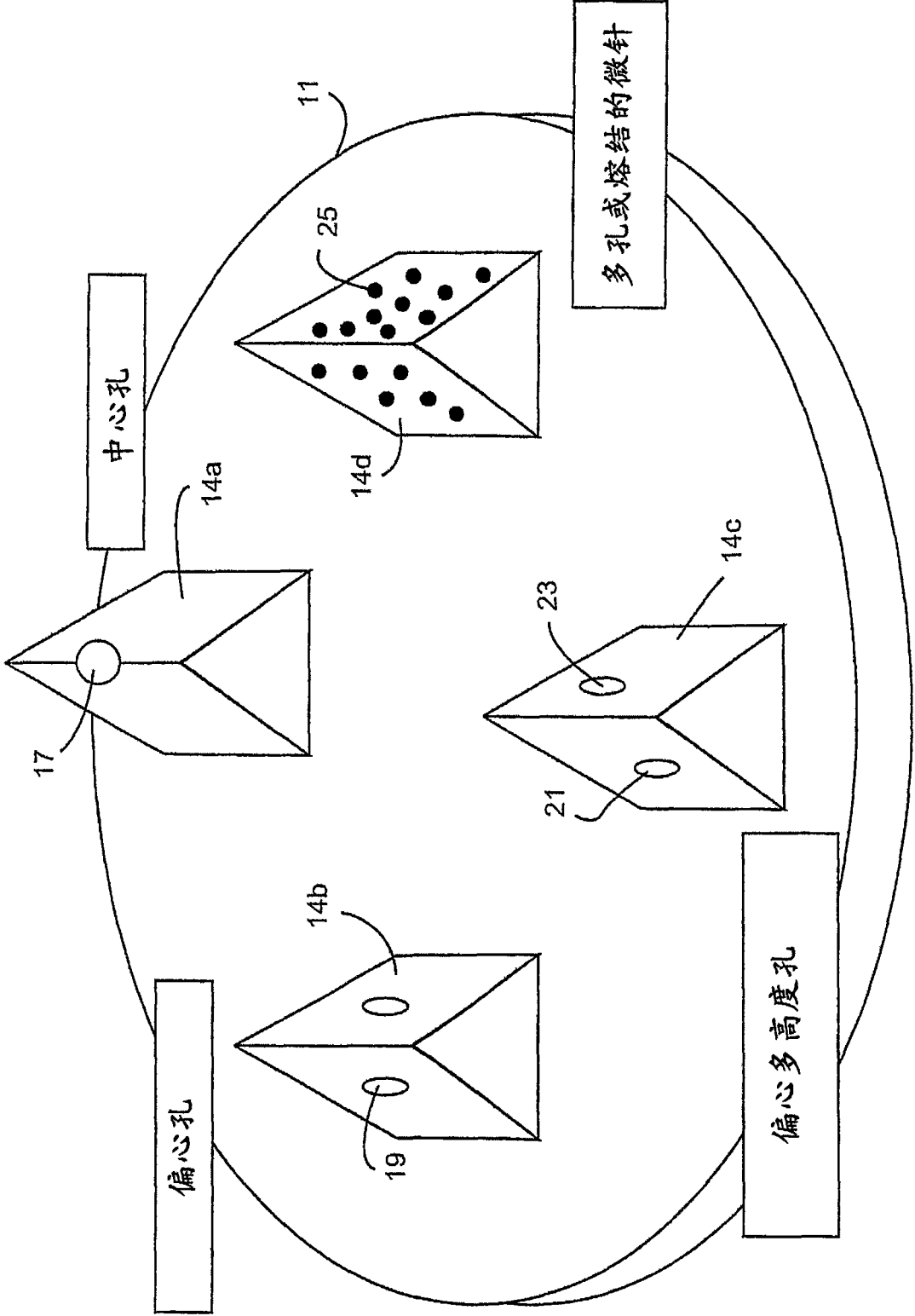


图 5

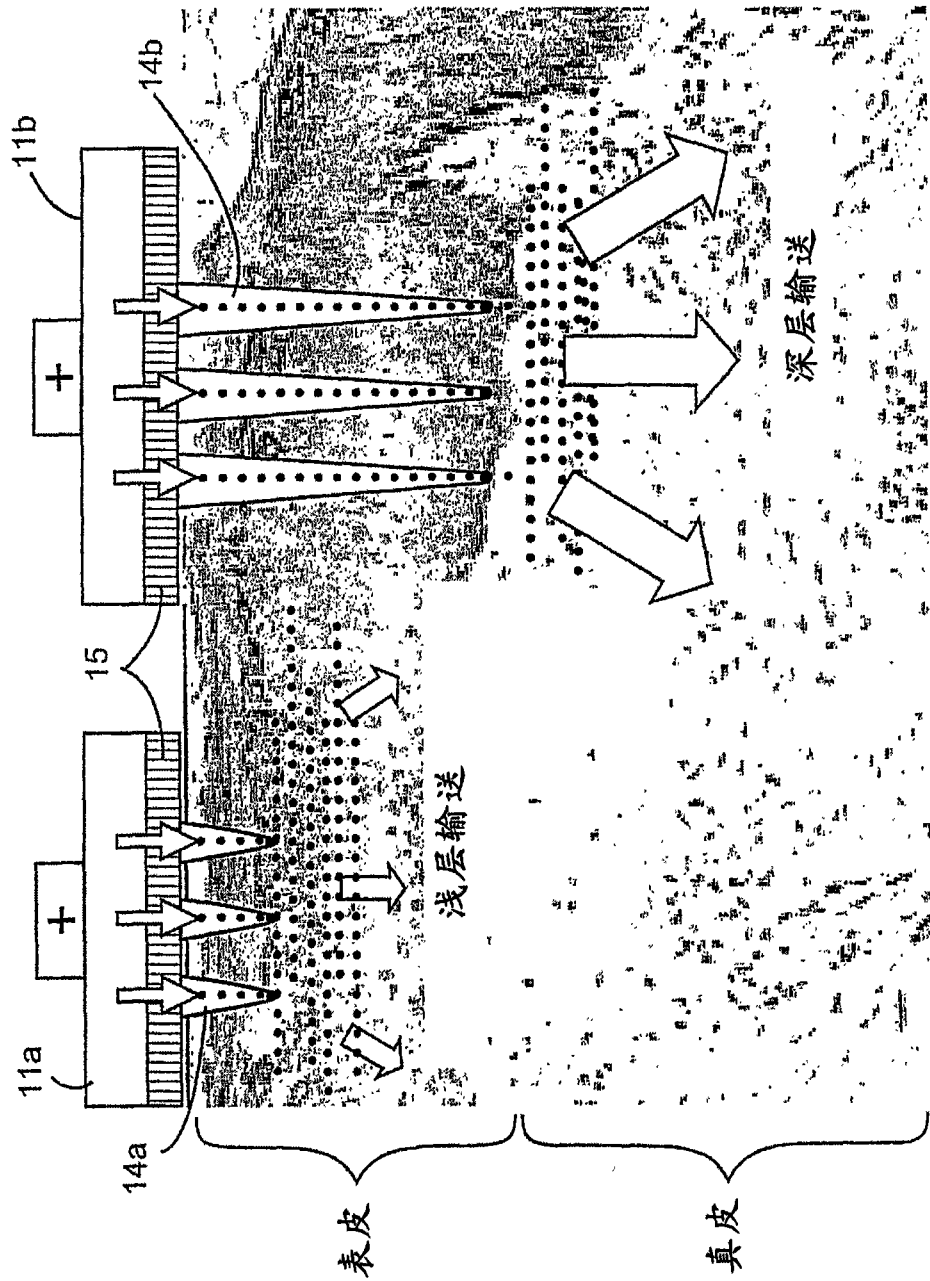


图 6

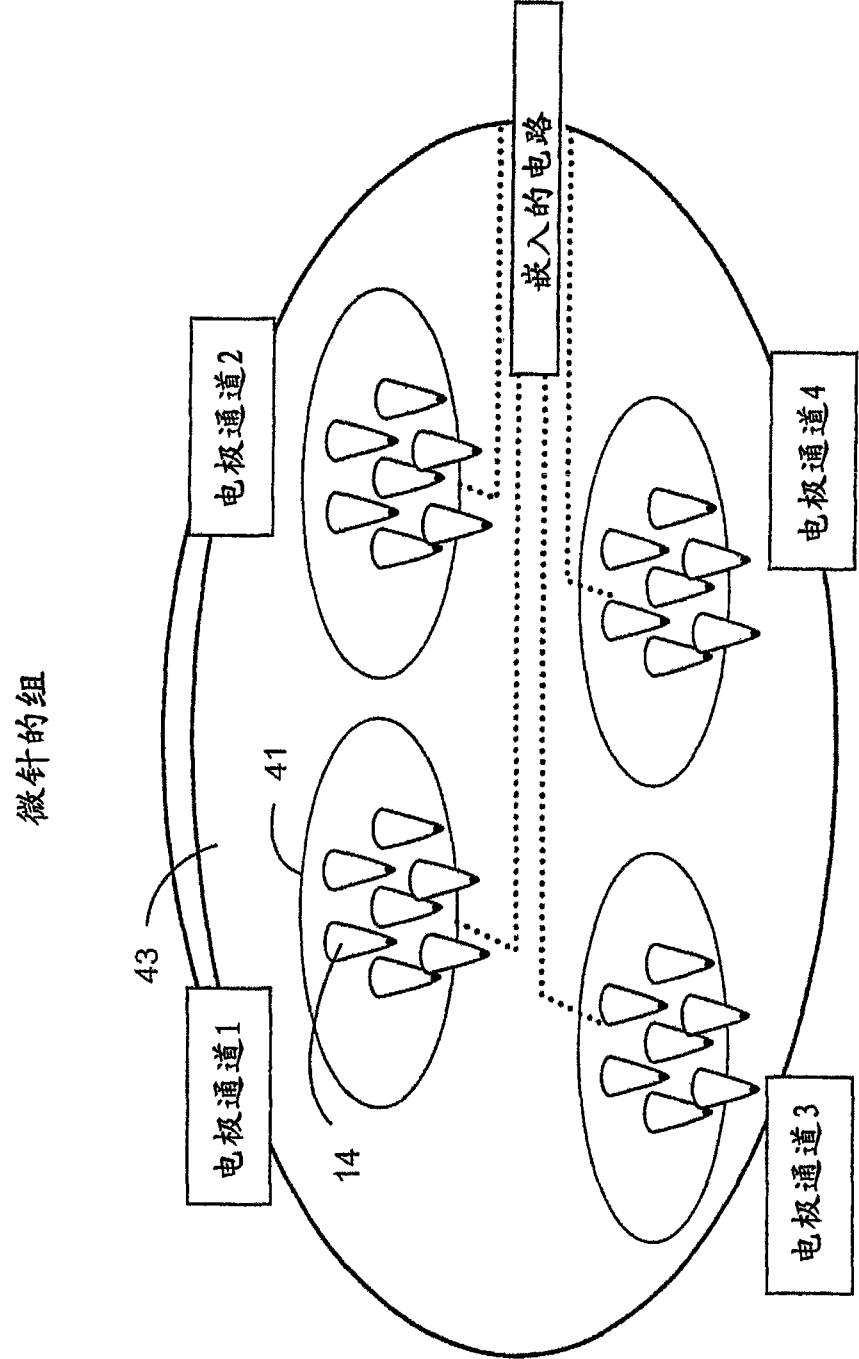
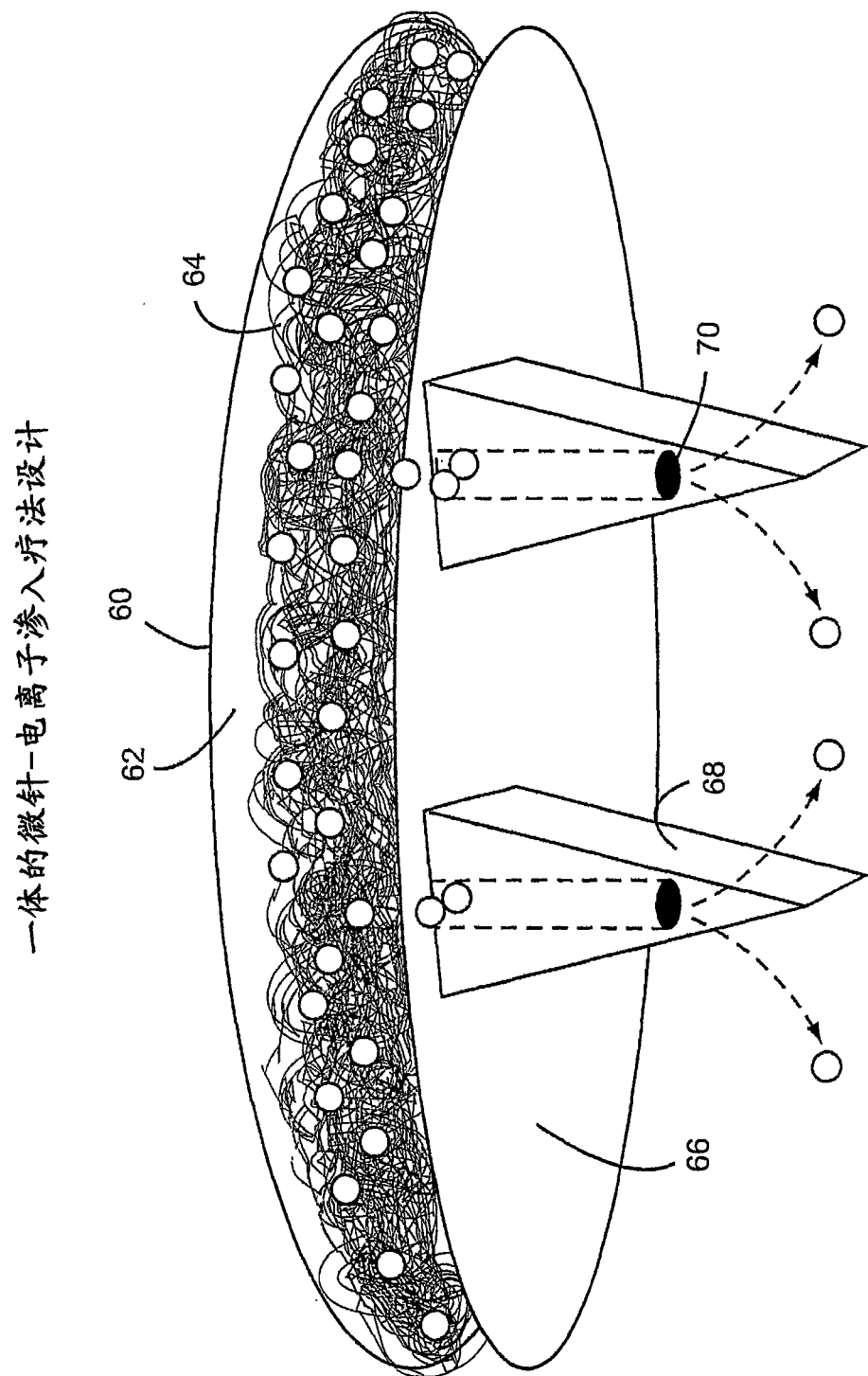


图 7



8