(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103961792 A
(43)申请公布日 2014.08.06

(21)申请号 201410108393.8
(22)申请日 2008.12.17
(30)优先权数据
61/014,184 2007.12.17 US
61/023,972 2008.01.28 US
(62)分案原申请数据
200880126844.3 2008.12.17
(71)申请人 新世界药品有限公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 弗雷德里克·A·塞克斯汀
伊恩·艾瓦尔·苏尼
赛丁·赛丁卡亚
斯蒂芬妮·斯顾客尔斯
埃杜尔德·萨宗乌
(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 洪欣
(51)Int.Cl.
A61M 37/00(2006.01)
A61B 5/145(2006.01)

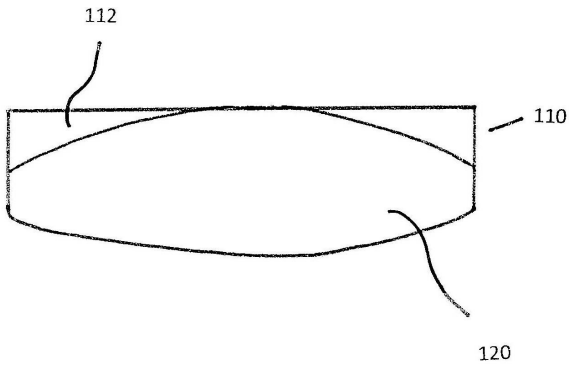
权利要求书3页 说明书19页 附图10页

(54)发明名称

整合的真皮内递送、诊断和通讯系统

(57)摘要

本申请公开了整合的真皮内递送、诊断和通讯系统。在一个实施方案中，IDDC系统利用了智能治疗剂递送系统和整合生物传感系统，该智能治疗剂递送系统包含含有治疗剂和/或诊断剂的一个“小室”，但更可能是“小室”的阵列；该生物传感系统设计为使用包括硬件元件和软件元件的多重传感器来采集和分析生物材料。所述软件元件包括为了分析复杂的液体混合物的生物医学信号处理和作为生物传感器、治疗递送元件和通讯系统的接口的微型控制器，微型控制器的目的是控制递送的治疗剂的量以及以有用的形式向有关各方提供关于治疗进展及对其依从性的信息。



CN 103961792 A

1. 真皮内递送系统，其包含：

至少一个微米 / 纳米尺寸的药物递送装置，其用于在角质层下真皮内递送药物，所述药物贮存在所述装置内的间隙内，所述装置具有引起所述装置的至少一部分选择性运动以在角质层下递送所述药物的促动器；

可编程控制器，其与至少一个所述装置保持通讯，用于控制所述促动器的促动；和

生物反馈装置，其与所述可编程控制器保持通讯，并且包括至少一个生物传感器，所述生物传感器测量患者的至少一项生物性能，

其中所述控制器是基于患者的需要进行编程以在规定的时间递送所述药物或者基于从所述生物反馈装置接收的信号进行编程。

2. 如权利要求 1 所述的系统，其中所述至少一个药物递送装置包含：

至少一个贮存小室，所述贮存小室具有至少一种贮存其中以用于给患者给药的物质，每个小室包括与其相关的第一促动元件；和

柳叶刀，其具有递送管道，所述递送管道由入口和出口所界定，所述出口界定在所述柳叶刀的锋利远侧末端，所述装置具有与其相关联的第二促动元件；

其中所述第一和第二促动元件的至少一个通过电源通电来引起所述第一和第二促动元件一起移动，导致所述柳叶刀被驱动朝向并穿过所述小室，以便于引起贮存在所述小室中的所述物质流入所述入口，通过所述柳叶刀到达所述出口，在所述出口处物质流出，进入患者角质层下的身体。

3. 如权利要求 2 所述的系统，其中所述第一和第二促动元件包含第一和第二磁性构件与第一和第二压电元件中的一个。

4. 如权利要求 1 所述的系统，其中所述至少一个药物递送装置包含：

第一促动元件，其沿着患者皮肤的靶位置放置；

植入装置，其具有底座部分包括柱和第二促动元件，以及用于植入到患者内的植入体，所述植入体可移动地连接在所述柱上，并且包括倒钩，及含有待真皮内递送到患者的物质；和

用于使所述第一和第二促动元件的至少一个通电的器件，以使所述植入装置被驱动进入患者身体，从而将所述植入体植入到所需要的位置和深度，当所述促动元件断电后所述底座部分和柱撤回时，所述倒钩防止所述植入体移除。

5. 如权利要求 4 所述的系统，其中所述第一和第二促动元件包含第一和第二磁性构件与第一和第二压电元件中的一个。

6. 如权利要求 1 所述的系统，其中所述至少一个药物递送装置包含：

植入装置，其具有基层和多个从其延伸的柱和多个植入体，所述植入体是可移动地连接在所述柱上且设计为用于植入患者，每个植入体包括倒钩并且含有待真皮内递送到患者的物质；和

胶材料保护层，当朝所述胶层的方向对所述基层施加足够的力时，所述胶材料保护层可以被所述植入体穿透。

7. 如权利要求 2 所述的系统，其中所述贮存小室包括有弹性的稳定的膜，所述膜容纳所述物质，且所述第一促动元件是沿着所述弹性膜的一个表面布置的磁性薄膜。

8. 如权利要求 2 所述的系统，其中所述柳叶刀具有底座部分，所述第二促动元件布置

在所述底座部分上，并位于锋利第二末端的对面以便于所述入口位于所述底座部分和所述第二末端之间。

9. 如权利要求 8 所述的系统，其中所述递送装置包括偏置构件，所述偏置构件连接到所述底座部分的底面，并且在所述入口上方与所述柳叶刀接触，当所述递送装置由于所述促动元件通电处于激活模式时，所述偏置构件设定为贮存能量，以及当所述促动元件断电时，所述偏置构件设定为释放其贮存的能量，并使所述柳叶刀从小室撤回。

10. 如权利要求 4 所述的系统，其中所述植入体由具有生物可吸收性质的多聚物基质构成。

11. 如权利要求 4 所述的系统，其中所述植入装置包括偏置构件，所述偏置构件连接到所述底座部分的底面，并且与所述柱接触，当所述植入装置由于所述促动元件通电而处于激活模式时，所述偏置构件设定为贮存能量，以及当所述促动元件断电时，所述偏置构件设定为释放其贮存的能量，并使所述底座部分和柱从患者撤回。

12. 如权利要求 1 所述的系统，其中所述药物递送装置包括 ：

植入装置，其具有基层和多个从其延伸的柱和多个植入体，所述植入体是可移动地连接在所述柱上且设计用于植入患者，每个植入体包括倒钩并且含有待经皮递送到患者的物质 ；和

胶材料保护层，当朝所述胶层的方向对所述基层施加足够的力时，所述胶材料保护层可以被所述植入体穿透。

13. 真皮内系统，其包含 ：

至少一个微米 / 纳米尺寸的装置，其设定用于在角质层下真皮内递送药物，以及抽取用于测试的体液，所述装置具有引起所述装置的至少一部分选择性运动以在角质层下递送所述药物或抽取所述体液的促动器 ；

可编程控制器，其与所述至少一个装置保持通讯，用于控制所述促动器的促动 ；和

生物反馈装置，其与所述可编程控制器保持通讯，并且包括测量患者的至少一项生物性能的至少一个生物传感器，其中所述生物反馈装置设定为不依赖于药物递送向所述控制器发送诊断信息，

其中所述控制器基于患者的需要进行编程以在规定的时间递送所述药物或者基于从所述生物反馈装置接收的信号进行编程。

14. 真皮内递送系统，其包含 ：

组合的微米 / 纳米尺寸的贮存小室和递送装置的阵列，每个贮存小室含有药物 ；

可编程控制器，其包括能量源，所述微米 / 纳米尺寸的贮存小室 / 递送装置组合的每个独自与所述能量源连接，所述控制器设定为根据患者的需要进行编程以在一段时间内有序地激发规定数目的递送装置，从而在规定的时间间隔和所述一段时间内递送所述药物 ；和

生物反馈装置，其与所述可编程控制器保持通讯，并且包括测量患者的至少一项生物性能的至少一个生物传感器，并且如果测量的生物性能落在可接受的范围外，就发送信号，从而导致所述生物反馈装置指示所述可编程控制器来促动所述能量源，所述能量源与一个或多个所述组合的微米 / 纳米尺寸的贮存小室 / 递送装置相关联。

15. 真皮内递送系统，其包含 ：

药筒，其包含 ：

弹性植入装置，其具有基层和多个从其延伸的支持物和多个植入体，所述植入体是可移动地连接在所述支持物上且设计用于植入患者，每个植入体包括倒钩并且含有待真皮内递送到患者的物质；和

胶材料保护层，当朝所述胶层的方向对所述基层施加足够的力时，所述胶材料保护层可以被所述植入体穿透；以及

敷料器，其具有容纳所述药筒的隔间，所述敷料器具有在其固定接口装置上形成的电子器件，包括控制器，所述控制器被设定为选择性地促动所述药筒用于递送选定数目的植入体到患者，并且使所述植入装置向前移动以便一些新的植入装置为递送做好准备。

整合的真皮内递送、诊断和通讯系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国专利申请第 61/014,184 号和第 61/023,972 号的权益，其中每一件申请在此特别通过引用的方式以全文并入。

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及整合的真皮内递送、诊断和患者接口系统，特别涉及具有微米 / 纳米特征的、适于在角质层下递送的经皮递送系统，涉及可以与经皮递送系统使用的整合生物传感系统、整合微型控制器和整合通讯系统。

[0004] 背景

[0005] 美国的健康护理产业带动每年健康相关花费约 2 万亿美元。商品和服务由药物、医疗设备和其他供给品的生产商以及护理的提供者 - 医生、医院、诊所、看护中心等提供，药物、医疗设备和其他供给品的生产商的联合收入为 3 千亿美元，护理的提供者的每年联合收入为 1.5 万亿美元。大部分健康护理的费用由私人健康保险公司和诸如 Medicare 和 Medicaid 的政府健康保险项目来资助，其中私人部门资助约每年 7 千亿美元，政府提供联合支付每年 1 万亿美元。在 1.5 万亿美元的护理提供者市场中，管理式健康护理 (Managed Healthcare) 部分占有约 3 千 5 百亿美元。

[0006] 这部分产业提供各种类型的健康保险计划，其设计中有为控制健康护理相关开销的费用的方法。主要产物包括健康维持组织 (health maintenance organizations, HMO’s)、优选医疗服务组织 (preferred provider organizations,PPO’s)、重点服务计划 (point of services plans) 和保障收益计划 (indemnity benefit plans)。

[0007] 该产业在过去的十年内得到扩张，其前提是递送健康护理的传统方法在财政上是浪费的。管理式护理公司试图从以下四方面控制费用 :通过向提供者和使用者提供财政刺激来最小化护理使用量，签订有折扣率的服务合同，审查开支来决定费用的合法性以及建立希望提供者能遵守的低费用治疗协议。它们是健康护理的提供者和使用者之间有效的、管理的中间媒介。

[0008] 在使用财政刺激来限制非必需的医疗护理之外，管理式健康护理公司使用“利用管理 (utilization management)”来审查和标准化护理。医生和管理人员委员会审查网络中使用的实际服务，来确定它们是否被合理使用，并且推荐希望医生和医院能遵守的护理的标准。委员会也确定药物处方表，所述药物处方表指定哪些药物用于治疗特定情况。为利用管理收集的统计信息也可用于风险管理和保险业，确定支付给提供者什么样的报酬和收取消费者什么样的保险费的过程。计算机化的信息和通讯系统对于管理式健康护理公司处理索赔和管理记录以及统计收集和分析是十分重要的。

[0009] 似乎还未开发的一系列机会是预防性护理和康复过程管理。根据普华永道 (PricewaterhouseCoopers)，预防性护理和疾病管理项目具有未开发的增强健康状况和降低费用的潜力，这对于管理式护理和消费者是有益的。

[0010] 递送护理涉及各种服务和产品的多学科的提供者之间复杂的相互关系。浪费的可

能性是普遍的。HealthCast2020 调查的受访者说，可持续性依赖于激励临床医生、医院、制药公司和支付者一起来整合护理和管理慢性病。本申请人相信在该复杂的一系列关系中有另一个关键组成部分，就是患者。健康、预防和治疗方案的依从性最终都是以患者开始并且以患者结束。在保持其治疗方案的依从性方面，患者是众所周知无效的。将递送、诊断和通讯有效整合到单一患者友好系统，预期能显著改善患者治疗结果，与此同时降低成本并改善健康护理提供者的收益性。

[0011] 用于达到上述功能性和技术的整合的最佳药物剂型是贴片或经皮系统。现有可用的贴片和经皮技术不具有这些性能，因此需要处理和克服这些缺陷的改进的产品。

[0012] 经皮药物递送系统是为了局部的或系统性分布，通过皮肤递送一定剂量的药物的系统。该系统经常能促进身体特定受伤区域的康复。与其他类型的药物递送系统相比，例如口服、局部用药等，经皮药物递送系统的优势在于提供了药物到患者的可控释放。种类广泛的药物可以通过经皮药物递送系统进行递送。

[0013] 一种常见的经皮药物递送系统是经皮贴片。典型的经皮贴片包括以下部分：(1) 在贮存时保护贴片的内衬，使用前被去掉；(2) 与释放内衬直接接触的药物溶液；(3) 用于将贴片的各部分粘合在一起以及将贴片粘到皮肤上的粘合剂；(4) 控制药物从贮存器和多层贴片中释放的膜；和 (5) 保护贴片免受外界环境影响的背衬。

[0014] 至少有四种不同类型的经皮贴片。一种类型是单层含药物的粘合剂，其中该系统的粘合层也含有药物。所述粘合层被临时的内衬和背衬所包绕。第二种类型是多层含药物的粘合剂，其中两个粘合层也负责药物释放；然而，在该系统中，加入了另一层含药物的粘合剂。该贴片也具有临时的内衬层和永久的背衬。第三种类型的贴片是具有单独药物层的贮存器型，所述单独药物层是由粘合层隔开的、含有药物溶液或悬液的液体或半固体隔间。第四种类型的贴片是具有含药物溶液或悬液的半固体基质药物层的基质系统。粘合层包绕药物层，部分覆盖它。

[0015] 这些被动系统的局限性在于通常只在递送以下物质时有效，(i) 低分子量 (<500Da) 化合物，(ii) 亲脂性化合物，和 (iii) 需要低剂量 (20-25mg) 发挥效力的化合物。

[0016] 概述

[0017] 按照本发明的一个实施方案，真皮内递送、诊断和通讯 (IDDC) 系统利用了智能治疗剂递送系统，该智能治疗剂递送系统包括含有治疗剂和 / 或诊断剂的至少一个“小室 (cell)”，但更可能是“小室”的阵列。所述 IDDC 系统也包括整合的生物传感系统，其被设计为采集和分析生物材料，从而测量和确定多个参数，包括但不限于：i) 临床或治疗标志物或其替代物，例如血压、血液或间质葡萄糖水平、组胺水平、胆固醇水平、甘油三酯水平等，ii) 治疗剂的循环水平，使用包含硬件部分和软件部分两者的多重传感器，其中所述软件部分包括用于分析复杂液体混合物等的生物医学信号处理和 / 或模式识别。所述 IDDC 系统还包括至少一个微型控制器，该微型控制器作为生物传感器、治疗递送元件和通讯系统的接口，其目的是控制递送的治疗剂的量以及以有用的形式向有关各方 (患者、医师、管理式护理组织) 提供关于治疗进展及对治疗依从性的信息。

[0018] 可以提供通讯系统来管理从以上系统到接收系统的信息的收集、储存和传输，所述接收系统可以包括普遍存在的通讯装置，例如手机、PDA's 和基础设施服务，例如 WiFi、WiMax、细胞塔 (cell towers) 等，通讯系统的另一个角色是治疗剂递送方案 (单位时间

的最大剂量等）的初始配置和进行中的修改。能量贮存和递送子系统（subsystem）作为IDDC系统的部分也包括在内，其目的是向装置的其他子系统提供储存在电池、电容器的电力，电力经由通讯线路传输，所述通讯线路包括但不限于，无线电线路、射频线路（RF(radio frequency)link）或以上的组合。联合上述元件的协同作用显著提高患者对于规定治疗的依从性的可能性、医师提供的护理的质量和时效性，同时降低向IDDC系统使用者提供有效健康护理的成本，因而提高利用本系统的管理式护理组织和制药公司的收益性。

[0019] 在一个实施方案中，真皮内递送、诊断和通讯（IDDC）系统包括含有药物的微米/纳米尺寸的小室，该小室在小室的膜内贮存至少一种药物，治疗剂等。所述小室还具有与其相关的磁性元件。所述系统还包括微米/纳米柳叶刀形式的药物递送装置，该柳叶刀具有药物递送通道，所述药物递送通道以入口和出口界定，出口界定在柳叶刀锋利远端。所述柳叶刀还具有促动器，例如与其相关联的磁性或压电元件。至少一个磁性或压电元件是通过电源通电的元件。对电磁或压电元件通电后，柳叶刀被驱动向前，通过含有药物的小室以使膜中的药物或治疗剂流入入口，经由柳叶刀到达出口，在出口处药物或治疗剂流出，进入患者角质层下的身体。成功递送药物或药剂后，对磁性元件或压电元件断电，可以移除柳叶刀。可选地，电磁或压电元件可以反向极性通电来撤回柳叶刀。

[0020] 在另一实施方案中，微米/纳米植入装置包括具有支撑柱和磁性或压电元件的主体。微米/纳米带有倒钩的植入体保持在支撑柱一个末端（磁性元件对面），该植入体具有掺入其中的药物或药剂。磁性薄膜沿着患者的皮肤放置，通过对磁性或压电元件通电，带有倒钩的植入体和支撑柱穿透角质层，所述植入体放置在皮肤下所需要的深度。磁性或压电元件断电时，所述装置可以从角质层撤回；然而，植入体的倒钩咬合在皮肤层，从而把植入体保留在患者皮肤下所需要的位置和深度。

[0021] 在另一个实施方案中，微米/纳米植入装置包括具有由基层第一侧面支持的支撑柱的主体。微米/纳米带有倒钩的植入体保持在支撑柱一个末端（基层对面），该植入体具有掺入其中的药物或药剂。倒钩是凹陷的或以其他方式包含在周围的柔性材料中。基层放置在使用者的皮肤上，倒钩和柔性材料面向皮肤。施加于基层的相对第二侧面的压力引起柔性材料的压缩，允许倒钩通过角质层植入到皮肤下所需要的深度，所述深度通常相当于倒钩从基层上下来的高度。基层移除后，倒钩仍留在皮肤中。倒钩随着时间被生物吸收。柔性材料可以掺入皮肤接触层，包括局部麻醉药，麻醉药可以来自以下药品，但并不限于此（苯佐卡因、氨苯丁酯、狄布卡因、利多卡因、奥布卡因、普莫卡因、丙美卡因（Alcaine）、丙氧间卡因和丁卡因（也称作阿美索卡因），麻醉药被掺入胶层，所述胶层可以由交联多聚物或其他材料，优选一些惰性物质例如二氧化硅，组成。胶层可以有粘性，以确保皮肤接触的合适表面，还允许根据需要进行无痛移除。

[0022] 在另一个实施方案中，具有通道的微型针安装在振荡的活动底座上。装置表面和皮肤之间的接触受到固定外壳的操纵以及限制。所述微型针以约0kHz至约3MHz（优选在约5kHz至约2MHz）的频率振荡，振幅为约0至约1000微米（优选在约5微米至约250微米）。振荡的振幅基于在角质层（SC）/表皮层/真皮层中的钻孔/打开通道和/或药物/血液/间质液的抽动/吸取而有所不同。振荡微型针（相对于固定装置铸件）在角质层产生具有规定性质的孔。微型针的设计基于具体要求有所不同，且取决于特定的应用。背压（back pressure）和/或角质层-装置界面压力驱动药物到真皮内空隙的靶水平。利用负

背压（差）从真皮内区域提取血液和/或间质液到适当的贮存器中，且与传感器接触。利用压力波动和运动控制将液体移入和移出贮存器，并与传感器接触和断绝接触。受压的贮存器使用同步化方案。为了最高性能，频率和工作循环以及同步化进行了优化。可以使用多种不同的技术来获得生物样品，包括当在装置内产生压力差异时，操纵装置以取出其中的样品。

[0023] 生物材料的生物传感可以通过使用电学/电化学的检测实现。系统可以利用以下的一种或多种：i）应用直流电压，测量直流电流响应（电流测定法（amperometry）），ii）应用直流电流，测量直流电压响应（电势测定法（potentiometry）），或者 iii）应用交流电压，测量交流电流响应（电容或阻抗）。在所有情况下，将三种电极：工作电极、参比电极和对电极并入真皮内递送、诊断和通讯装置。将这些电极尽可能紧密地放置在一起，分析物检测发生在工作电极上。理想情况下，设计电极以便于电压作用于工作和参比电极之间，而电流通过对电极检测。

[0024] 另外的实施方案包括使用电极阵列，有时被称作“电子舌”，用于扣除来自背景或来自目的分析物的干扰种类的信号。电子舌包括允许精确的经皮或真皮内检测血液中或间质液中分析物的硬件和软件。电子舌的硬件是传感器电极的阵列，在传感电极上可以获得清晰的电学/电化学信号。单独的电极用不同的材料构建，涂覆不同的膜，或者在其表面或附近固定有不同的生物分子。如上文所述，每个单独的传感器电极可以使用电流计的、电位计的、电容或电阻检测。对于电子舌，参比电极有时被多重工作电极所共享。这种类型系统的软件利用该电极阵列来识别目的分析物的相关模式。通过使用电极阵列，关于任何单独的电极，可以检测到对选择性问题更稳健的“模式（pattern）”。

[0025] 对于引发免疫应答的更大的分子，可以使用抗体电极来构建电化学免疫传感器，所述免疫传感器也可以受到来自目的分析物之外的其他种类的干扰。一些美国专利，包括美国专利第 7,241,628 号、第 7,241,418 号、第 6,815,217 号和第 5,356,785 号（每一个在此通过引用全部并入），描述了使用参考通道的方法以扣除在抗体、DNA 和核酸的传感器中干扰种类的影响；然而，所有这些方法受到来自非特异性相互作用和交叉反应性的干扰，因此，具有局限性和缺点。

[0026] 虽然这些专利讨论了使用参考抗体、核酸和 DNA 来扣除干扰种类的信号，但是所述专利讨论的是光学的，不是电学/电化学的方法，并且这些专利中没有一篇提及真皮内或经皮的应用。ULSI 传感器装置的使用允许针对背景扣除的更复杂精密的方法，包括用电化学传感器阵列构建的电子舌。

[0027] 电子舌的硬件还包括接口电路，该接口电路允许微型控制器和单独传感器之间的接口。接口电路允许来自阵列中的每个传感器的信号的单独读取，允许用于将信号水平转换到微型控制器可解释的水平的信号调节，以及允许传感器信号数字化用于通过软件元件进一步进行处理。

[0028] 电子舌的软件元件包括通过信号处理和模式识别运算法则，分析来自该传感器电极阵列的信号收集。模式识别方法应用于传感器阵列获得的信号，用于大量血液和/或间质液的样品。该巨大数据集进行离线分析以开发模式识别运算法则，所述模式识别运算法则通过合并的处理器或无线传输到外部的整合处理器识别以发现允许扣除来自每个传感器电极的背景或干扰种类的信号的模式，允许只检测到每个电极被设计所要检测的种类。

当抗体或氧化还原酶被固定到特定传感器电极或其附近时，该电极被设计来检测特定相应的分析物。通常情况下，电子舌也可以含有空白传感器电极，在使用模式识别运算法则时，该空白传感器电极只为背景扣除而存在。

[0029] 此外，模式识别可以通过合并的处理器或无线传输到外部的整合处理器来执行。可以使用监督模式识别运算法则，例如支持向量机 (support vector machines)、逻辑回归 (logistic regression)、神经式网络 (neural networks)，并包括预处理、特征提取和分类训练的步骤。巨大的数据集用于训练运算法则以识别复杂的模式。读出数据是通过板载电子控制器处理的。处理过的数据和说明通过无线通讯传输给患者、医师和 / 或健康护理提供者，或者从他们中传输出来。

[0030] 软件元件测量感兴趣的量 (生物标志物浓度)，所述感兴趣的量储存在内部或通过通讯子系统报告，或者确定感兴趣事件的存在 (例如上述的某生物标志物的正常浓度)，其可以触发治疗剂的递送或通过通讯子系统报告事件检测。如果是合并的处理器 (微型控制器) 上的本地处理和本地递送，处理器执行软件元件的运算法则，确定感兴趣事件的存在，并且如果需要的话，递送治疗剂。如果是通过生物传感器数据的软件元件进行的远程处理，微型控制器通过无线接口接收结果，然后做出递送的决定。可选地，感兴趣事件的检测情况传达给使用者，然后使用者做出治疗剂递送的决定，该决定通过无线接口传达给微型控制器。通过激活递送子系统，微型控制器开始药物递送。

[0031] 还应当意识到，可以使用带通道的微型针、微通道、具有控制的抽吸装置、阀、压力 / 运动促动器 (声学、电学等)、贮存器、转储位点 (贮存器)、传感器 (用于生物标志物等)、超声 (低和高频率)、超声渗透作用、震动 (弯曲波)、热 (热泳 (thermophoretic)、加热、燃烧、热振荡、热肤 / 渗透)、离子电渗疗法 (电场、极性分子迁移)、电脉冲 (电磁场)、电穿孔、磁泳 (磁场) 和化学渗透增强剂。

[0032] 当针的反复脉动在用于药物递送的真皮层的孔中产生高压场时，则实现了功能性，所述高压场是由于贮存器压力和 / 或惯性 / 动力效应。为提取血液 / 间质液，降低背压。贮存器压力随着针振荡而振荡和同步化，来提高抽吸作用。

[0033] 应当意识到，如本文所述，本发明的系统和装置可以用于递送多种不同类型 (类别) 的药物。例如，以下药物类别和药物是示例性的并能够按照本发明，掺入本文公开的一个或多个装置和 / 或方法 ：心血管药物和肌力药 (例如强心苷类)；抗心律失常药 (例如奎尼丁)；钙通道阻滞剂 ；血管扩张药 (例如硝酸盐类和周围血管扩张药)；抗肾上腺素药 / 交感神经阻滞药 (例如 β - 肾上腺素阻断剂，α / β -andrenergic 阻滞剂，抗肾上腺素药物 - 中枢作用，抗肾上腺素药物 - 外周作用，抗肾上腺素药物 - 外周作用 / α -1 肾上腺素阻断剂)；肾素血管紧张素系统拮抗剂 (例如血管紧张素转换酶抑制剂，血管紧张素 II 型受体拮抗剂)；抗高血压组合药 ；嗜铬细胞瘤药物 ；高血压危险药物 ；抗高血脂药物 (例如胆汁酸螯合剂，HGM 辅酶 A 还原酶抑制剂，纤维酸衍生物)；休克中使用的血管加压药 ；去钾树脂剂 ；依地酸二钠 ；心脏停搏液 ；动脉导管未闭药物 ；硬化剂 ；内分泌 / 代谢 ；性激素 (例如雌激素类，选择性雌激素受体调节剂，孕激素类，避孕激素类，排卵刺激剂，促性腺激素类，包括促性腺激素释放激素，促性腺激素释放激素拮抗剂，雄激素类，雄激素激素抑制剂，蛋白同化甾类)；子宫活性药剂 (例如堕胎药，宫颈成熟药)；双磷酸盐 ；抗糖尿病药 (例如胰岛素，高效能胰岛素，磺脲类，α - 葡萄糖苷酶抑制剂，双胍类，氯茴苯酸类，噻唑烷二酮类，抗

糖尿病组合产品）；葡萄糖升高药物；皮质激素（例如肾上腺类固醇抑制剂，促肾上腺皮质激素，糖皮质激素，糖皮质激素 / 皮质类固醇保留灌肠，糖皮质激素 / 皮质类固醇直肠内泡沫，盐皮质激素）；甲状腺药物（例如甲状腺激素类，抗甲状腺剂）；生长激素（例如后叶激素，醋酸奥曲肽 (octreotide acetate)）；伊米苷酶 (imiglucerase)；鲑鱼降钙素；伊米苷酶；苯丁酸钠；无水甜菜碱；半胱胺重酒石酸氢盐；苯甲酸钠 / 苯乙酸钠；甲磺酸溴隐亭；卡麦角林 (cabergoline)；痛风药（例如排尿酸药）；解毒剂（例如麻醉药拮抗药）；呼吸药物；支气管扩张药（例如拟交感神经药和稀释剂，黄嘌呤衍生物，抗胆碱药）；白细胞三烯受体拮抗剂；白细胞三烯形成拮抗剂；呼吸吸入剂产品；皮质甾类；鼻内甾类；黏液溶解药；肥大细胞稳定剂；呼吸道气体；鼻血管收缩药（例如芳香烷胺类 (arylalkylamines) 和咪唑啉类）；呼吸酶；肺表面活性剂；抗组胺药；烷基胺类，非选择性；乙醇胺，非选择性；吩噻嗪，非选择性；哌嗪，非选择性；哌啶，非选择性；杂萘酮 (phthalazinone)，外周选择性；哌嗪，外周选择性；哌啶，外周选择性；平喘组合药；上呼吸道组合药；咳嗽制剂；肾和生殖器药物；间质性膀胱炎药物。

[0034] 落入上述类别的一些合适的药物包括罗格列酮 (Rosiglitazone)、干扰素 α 2b、奥马珠单抗 (Omalizumab)（索雷尔，Xolair)、西替利嗪 (Cetirizine)、红细胞生成素 (EPO) 和美托洛尔 (metoprolol) 酒石酸盐。通常，多种不同的蛋白药物可以用本发明的系统递送。另外，依赖于感兴趣的药物，本发明的系统和装置可以使用多种不同的生物标志物。例如，一些感兴趣的生物标志物包括但不限于，葡萄糖丙氨酸、丙型肝炎病毒、免疫球蛋白 E、组胺、铁蛋白、转铁蛋白和 C 反应蛋白。因此，应当意识到，生物标志物的选择是鉴于所选择用于递送的药物或所选择进行监测的疾病。

[0035] 此外，本发明提供了显著优于常规系统的改善，包括使用电子舌，其中信号处理运算法则应用于电极的阵列来扣除背景或干扰信号。特别是，常规系统不使用固定在电极上的抗体，另外，常规系统不使用电容或阻抗检测，电容和阻抗两者涉及交流信号，而不是直流信号。

[0036] “电子鼻 (electronic nose)”的使用是已知的，它与上文中描述的电子舌概念相似。然而，电子鼻是设计用来检测气相种类。按照本发明，在使用者希望使用一个上文所述的装置基于来自周围环境的信号来控制生物应答和 / 或药物递送的情况下，气相或至少空气中传播的颗粒物的检测可以并入本系统。在此情况下，所述信号不会源自液体媒介，而是源自气体或大气媒介（例如来自于大气中的花粉的周围信号）。在此情况下使用的电极和电学的 / 电化学的方法是基于周围信号的发源位置（例如气体或大气媒介）进行选择和设计。

[0037] 附图简要描述

[0038] 从下面对本发明示例性实施方案的具体描述和附图中，本发明的前述和其他特征会更容易被理解。

[0039] 图 1 是按照一个实施方案的经皮递送系统，微米 / 纳米含有药物的膜或小室的侧视横截面图；

[0040] 图 2 是与图 1 中小室一起使用的微米 / 纳米药物递送装置的侧视横截面图；

[0041] 图 3 是药物递送前，接近小室的药物递送装置的侧视横截面图；

[0042] 图 4 是在接合小室给患者递送药物后，插入患者皮肤内的药物递送装置的侧视横

截面图；

[0043] 图 5 是按照另一个实施方案的经皮递送系统，微米 / 纳米植入体的侧视横截面图；

[0044] 图 6 是按照另一个实施方案的微米 / 纳米植入体的侧视横截面图；

[0045] 图 7 是按照另一个实施方案的微米 / 纳米植入体的侧视横截面图；

[0046] 图 8 是按照另一个实施方案的微米 / 纳米植入体的侧视横截面图；

[0047] 图 9 是作为经皮递送系统部分的微米 / 纳米药物递送装置的阵列的顶视平面图；

[0048] 图 10 是微米 / 纳米带倒钩的植入体的阵列的侧视横截面图；

[0049] 图 11 是生物反馈系统的原理图；

[0050] 图 12 是具有保护胶涂层的微米 / 纳米倒钩组合件的侧视横截面图；

[0051] 图 13 是敷料器的侧视横截面图，其与微米 / 纳米药物递送装置包括图 12 中的那个一起使用；

[0052] 图 14 是与图 1 中小室一起使用的供替换的微米 / 纳米药物递送装置的横截面图；

[0053] 图 15 是按照另一个实施方案的供替换的微米 / 纳米药物递送装置的横截面图；

[0054] 图 16 是按照另一个实施方案的供替换的微米 / 纳米针头的横截面图；

[0055] 图 17 是按照另一个实施方案的供替换的微米 / 纳米药物递送装置的横截面图；

[0056] 图 18 是按照另一个实施方案的替换的微米 / 纳米药物递送装置的横断面图，图中描述了振荡运动和相关的压力差异；

[0057] 图 19 是与生物传感器、控制系统硬件和通讯单元相连接的药物递送装置的原理图；

[0058] 图 20 是替换的微米 / 纳米药物递送装置的横截面图，图中描述了压力和运动促动器；

[0059] 图 21 是替换的微米 / 纳米药物递送装置的横截面图，图中描述了压电元件；

[0060] 图 22 是替换的微米 / 纳米药物递送装置的横截面图，图中描述了生物传感器与药物递送子单元和控制系统接口。

[0061] 优选实施方案的详细描述

[0062] 对于某些申请人来说，最佳的经皮递送系统是局部的贴片、凝胶、乳膏或可以被患者或护理者轻易地应用到方便但不明显的位置的相似应用的系统。该系统以可预测的和可设计的速率和吸收动力学递送其靶药物，所述靶药物可以是小分子或生物制剂。在一种形式中，该系统可以设计为递送药物以达到局部或区域作用。在其他实施方案中，该系统可以设计为实现静脉内输注的可预测性，而没有痛苦和具有安装端口的不便利性。该系统通过设计应该只产生贮存作用。另外，药物释放动力学不应该被正常使用所干扰，且应该难被故意扰乱。递送的持续时间和范围由释放位点、释放速率和表面积的组合所控制。目的是提供从一天应用到高达包括 10 天治疗的可控递送，来适应大部分抗生素处方方案。然而，应当意识并理解到，本文所述的递送系统的使用时间期限不同，其取决于需要处理的情况。例如，所述装置被设计用于慢性治疗的一部分，因此，取决于条件和应用，可以实现从一天直到人生命的结束的可控递送。因此，上述的时间期限和治疗长度仅仅是示例性的而不是限制。

[0063] 按照本发明的一个实施方案，以上目的通过图 1-4 所示的真皮内递送、诊断和通

讯系统100完成。系统100的类型是包括一个或多个药物贮存器或者贮存库，且包括用于向患者递送药物的器件。系统100包括至少一个含有药物的构件110，其贮存待递送的药物。构件110包括可以是磁性薄膜形式的促动器112，该磁性薄膜由磁性材料构成，和含有药物的小室120（可以使用其他促动器，例如基于压电的促动器，因此，本文对于磁性薄膜112的讨论有意涵盖一个实施方案，而不是限制本发明，因为促动器112可以是其他类型的促动器）。含有药物的小室120是有弹性的，但提供必需的稳定性来提供含有药物的小室，所述药物可以是药物溶液或悬液形式。含有药物的小室120因此解释为含有和贮存待递送药物的内部口袋（interior pocket）或隔间（compartment）。同时，本文使用了术语“药物”，应当认识到除了药物的其他物质可以贮存在小室中。例如，小室可以含有治疗剂、维生素等，并不限于根据适用的政府指南归类为“药物”的物质。

[0064] 如图1所示，磁性薄膜112布置在小室120上。小室110的形状和尺寸可以根据规定的应用进行设计，规定的应用包括待递送药物的类型和随着时间待递送的量。

[0065] 药物递送系统100还包括药物递送装置130，药物递送装置130与含有药物的构件110是互补的且设计为与构件110相匹配，以用于包含在小室120中的药物的可控递送。例如，药物递送装置130可以是机械稳健的微米或纳米柳叶刀等形式作为载体入口和小室密封装置。柳叶刀130包括第一末端132和相对的第二末端134。在第一末端132，柳叶刀130具有磁性接触器140。磁性接触器140可以是一个或多个垫或者其他类型结构形式。在所示实施方案中，柳叶刀130具有支持磁性接触器140的支持结构134（平坦表面）。

[0066] 柳叶刀130还具有拉长的中空体150，通过中空体150药物按照下文描述进行递送。中空体150可以是拉长的管状结构（圆筒形管），所述管状结构具有入口160（药物入口或孔），入口160在第一和第二末端132、134之间形成，且位于中空体150的一侧。换句话说，中空体150包括主孔152和与主孔152垂直形成的入口160。第二末端134代表中空体150的开口端，因此代表主孔152的远侧开口135。在末端134的远侧开口135作为药物递送孔或出口。应当意识到，柳叶刀130的第二末端134是锋利的末端，其允许柳叶刀穿入物体，例如患者的皮肤。第二末端134因此是锋利的斜切的边缘。

[0067] 柳叶刀130还包括放置在中空体150和支持结构134之间的偏置构件170。在来自小室120的药物递送后，偏置构件170相对于含有药物的构件110移动柳叶刀130。在所示实施方案中，偏置构件170是弹簧形式，例如板簧，所述弹簧连接在支持结构134的底部，且从外部压弯，与中空体150在大约邻近入口160的位置相接触，这样偏置构件170就不会阻碍药物流入入口160。

[0068] 当偏置构件170如图4所示和如下文所述被压缩时，该结构会因此贮存能量。如果需要的话，作为偏置元件的替代品，隔开的电磁体可以通电以具有吸引力并由此压缩其间的空隙，并且此后如果需要的话进行通电以相互排斥，由此恢复其间的空隙的尺寸。

[0069] 按照一个实施方案及图3所示，距离X大约相当于角质层，角质层是表皮的最外层（皮肤的最外层）。它主要由缺少核的死细胞组成。角质层的厚度按照身体的区域所需要的保护和握力程度而有所不同。例如，手是典型用于抓握物体的，需要手掌覆盖厚的角质层。相似地，足底容易受到伤害，因此被厚角质层所保护。通常，角质层含有15至20层死细胞。

[0070] 依照本发明的一种方法，使用系统100对患者进行一种或多种药物的给药的顺序如下：首先，根据患者的需要选择合适的含有药物的构件110，然后放置好，以便含有药物

的小室 120 面向且与待进行药物给药的患者皮肤的靶位置接触放置。因此，应当意识到，磁性薄膜 112 背向患者皮肤。然后药物递送装置 130 的放置使得第二末端 134 面向磁性薄膜 112。换句话说，如图 3 所示，柳叶刀 130 的锋利穿透的末端面向含有药物的构件 110，图 3 是在将药物对患者给药前本系统的图解。

[0071] 接下来，磁性元件，即磁性薄膜 112 和磁性接触器 140 使用常规技术通电。例如，微处理器可以包括用于给磁性薄膜通电的电路，或者其他的电元件（例如电容器）可以用于给这两个磁性元件通电。通电的磁性元件 112、140 关闭它们之间的空隙，导致柳叶刀 130 的锋利第二末端 134 首先穿入第一磁性薄膜 112，然后穿透小室或膜 120 的上表面和下表面两者。磁性元件 112、140 如图 4 所示互相接触，柳叶刀 130 的第二末端 134 正好位于小室 120 的底表面的下面。

[0072] 至少一个磁性元件是电磁体；另一个可以是永久磁体或永久磁体层。当有通电信号驱动两个电磁体时，或者当有通电信号驱动一个电磁体邻近永久磁体时，磁体系统通电。

[0073] 柳叶刀 130 的构建允许在小室 120 中的药物借此递送到患者，更具体地说，选择柳叶刀 130 和小室 120 的尺寸，以便当磁性元件 112、140 互相接触时（图 4），药物入口 160 位于小室 120 自身的内部，从而允许其中含有的药物流经入口 160，进入到主孔 152。然后药物沿图 4 中所示的箭头方向流动，从入口 160 流下至主孔 152，直到流出第二末端 134 的出口，进入患者。如上文提及的，选择柳叶刀 130 的长度，以便第二末端 134 位于所需要的穿透深度。

[0074] 因此，来自柳叶刀 130 的施加于含有药物的构件 110 的压力强迫小室 120 中的药物流入主孔 152，进入靶组织。

[0075] 同样，因为柳叶刀 130 刺入含有药物的构件 110，所以偏置构件 170（如果提供的话）压缩并贮存能量。

[0076] 至少磁性元件 112、140 中的一个可以断电以允许柳叶刀 130 不受约束，相对含有药物的构件 110 移动，也允许偏置构件 170 释放其能量，返回松弛状态。该过程导致柳叶刀 130 从角质层撤回。

[0077] 也应当意识到，磁性元件 110、140 可以多次通电，例如，连续地，这样会导致抽吸作用以确保有最佳量的小室 120 中的药物递送到患者皮肤内。

[0078] 整个系统 100 包括宏观尺度和微尺度元件。例如，安置在主体内的该系统的元件构建在微米 / 纳米尺度，以便于以不明显的方式给患者递送药物；然而，在某些实施方案中，有微尺度元件并入的结构，例如路径，是宏观尺度的。当系统 100 并入经皮贴片等时，将该系统与皮肤粘合的器件必须为低变应原性，并且基本上足够稳健以经受住正常的日常功能，包括卫生活动、参与运动、睡眠等。

[0079] 图 5 显示了按照另一个实施方案的真皮内药物递送系统 200。系统 200 与系统 100 相似，相似点在于系统 200 利用相似的柳叶刀设计来产生递送入患者的微米 / 纳米植入体。在该实施方案中，系统 200 包括植入装置 210，其包括在第一末端 214 具有底座 212 的支持结构和从底座 212 的底面向外延伸出的拉长的支撑柱 216。底座 212 可以由平坦表面构成，支撑柱 216 方向与底座 212 垂直。植入装置 210 泛指任何类型的可以植入患者的装置（例如能够真皮内安装的构件）。

[0080] 系统 200 还包括可以是磁片形式的磁性元件 220，磁性元件 220 连接到底座 212

上。例如，磁性元件可以是装在并连接到底座 212 的上表面的平坦薄层磁性材料。因此，磁性元件 220 代表植入装置 210 的一个末端。

[0081] 与系统 100 相似，植入装置 210 可以包括偏置构件 170。在所示实施方案中，偏置构件 170 为弹簧形式，例如板簧，所述弹簧连接在底座 212 的底面，向外部弯曲，并与支撑柱 216 相接触。可选地，可以按照上文所述使用磁性系统布置，在植入体放置到皮肤中之前和之后，压缩和恢复系统 200 的尺寸。

[0082] 系统 200 还包括药物携带元件 230，在此情况下，药物携带元件 230 是具有倒钩结构 232 的微米 / 纳米植入体形式。如图 5 所示，植入体 230 连接到支撑柱 216 的第二末端 215 上。植入体 230 具有一个或多个倒钩 232，且以锋利末端 234 为终点，所述锋利末端 234 为的是穿入患者皮肤。

[0083] 系统 200 还包括意图用于放置在患者皮肤上的磁性薄膜 240。因此，磁性薄膜 240 可以是平坦的磁性层（片），所述磁性层可以在待给药的靶位置靠在患者的皮肤上。为了保持磁性薄膜 240 在患者皮肤的位置，磁性薄膜 240 可以包括粘合剂等，例如用于暂时将磁性薄膜 240 粘在皮肤上的粘性边缘。

[0084] 应当意识到，在此设计中，植入体 230 是携带待对患者身体进行给药的药物的构件。植入体 230，包括倒钩 232，可以由许多不同材料构成，包括具有生物降解性质的聚合物基质。另外，植入体 230 放置在正确位置时应该感觉不到，且为非低变应原性，具有可预测的崩解时限，其中因为药物是并入植入体材料的，所以崩解速率控制药物释放速率。可选地，植入体 230 可以由可吸收的聚合物基质构成，其中释放速率不依赖于吸收速率，吸收发生在药物内容物递送以后。

[0085] 系统 200 按照以下方式操作来向患者递送药物。首先，磁性薄膜 240 放在患者的皮肤上，植入装置 210 按照图 5 所示放置，植入体 230 面向磁性薄膜 240。磁性元件 220 和磁性薄膜 240 通电，进而引起磁性元件 220、240 闭合之间的空隙，导致装置 210，包括支撑柱 216 和植入体 230，无痛地穿透角质层。偏置构件 170 压缩并贮存能量。

[0086] 当磁性元件 220、240 彼此邻近时，植入体 230 被递送到所需要的穿透深度。磁性元件 220、240 断电，释放植入装置 210，并允许偏置构件 170 释放其储存的能量，返回其松弛位置，从而从角质层撤回底座 212 和支撑柱 216。撤回时，植入体 230 的倒钩 232 咬合在皮肤表层，导致只有支撑柱 216 从患者中撤回。这导致植入体 230 被留在所需要的位置和所需要的深度。选择植入体 230 的尺寸和倒钩 232 的尺寸和位置来完成该过程，并使植入体 230 和其中的药物被留在患者身体中合适的位置。

[0087] 图 6 显示了带倒钩的植入体的另一个实施方案，更具体地说，显示的植入体 300 与系统 200 一起使用。植入体 300 与植入体 230 相似，相似点在于包括倒钩 302；然而，在该实施方案中，植入体 300 具有在其中形成的含有药物的贮存器 310。贮存器 310 可以是其中形成的简单的孔，该孔只开口于植入体 300 的第一（顶部）末端 304。

[0088] 植入体 300 和倒钩 302 是由生物可吸收材料制造，所述材料成形以包括贮存器 310，所述贮存器包括含有液体、半固体或固体的药物的材料。贮存器 310 用密封膜 320 密封来将药物密封在正确的位置，所述密封膜 320 延伸跨过主体 300 的开口端 304。密封膜 320 可以由渗透或溶解的材料构成。

[0089] 运载（小分子或大分子）的溶解速率，贮存器开口的表面积以及后膜的破裂 / 崩

解控制药物的释放速率。

[0090] 图 7 显示植入体 330，植入体 330 由固体或多孔基质构成，且包括用于容纳支撑柱 216（图 5）的支撑柱腔（孔）332。间质液中的基质的崩解 / 溶解控制释放速率。

[0091] 在任意以上实施方案中，倒钩的形状可以是任意的，只要允许感觉不到的穿透和具有足够的后侧面来防止倒钩从皮肤中退出来。

[0092] 图 8 显示另一个实施方案，其中植入体 340 具有在其中形成的含有药物的贮存器 350。贮存器 350 可以是在其中形成的简单的孔，该孔开口于植入体 340 的第一（顶部）末端 352 和植入体 340 的第二末端 354 或第二末端 354 的附近。贮存器 350 由第一密封膜 360 和第二密封膜 362 密封来将药物密封在贮存器 350 中正确的位置，其中第一密封膜 360 延伸跨过主体 300 的开口第一末端 352，第二密封膜 362 延伸跨过开口第二末端 354。密封膜 360、362 可以由渗透或溶解的材料构成。

[0093] 图 9 说明了药物递送系统 400，该系统为多个药物递送装置 410 的阵列形式，所述药物递送装置 410 可以由基于规定的时间或应答信号所激发 / 触发。例如，系统 400 可以连接到包括时间序列激发机制的能量源 420 上。换句话说，每一个单独的药物递送装置 410 连接在能量源 420 上，并且控制器（微处理器）可以根据患者的需要进行编程，以便在一段时间中顺序地激发规定数量的药物递送装置 410，从而在设定的时间间隔和该段时间内递送药物。也应当意识到，阵列可以包括多于一种的药物，其中一些药物递送装置 410 可以含有一种药物，而其他的含有其他药物。通过把每个药物递送装置 410 连接到能量源，就可以在不同时间、按照相互之间合适的顺序递送不同的药物。

[0094] 应当意识到，药物递送装置 410 可以是本文之前所述的系统中的一个。例如，药物递送装置 410 可以具有柳叶刀结构（图 1-4）或者带倒钩的植入体结构（图 5-7）。图 10 显示的阵列由柳叶刀结构形成。

[0095] 在图 11 所示的另一个实施方案中，任何前述的实施方案，包括阵列 400 可以连接到生物反馈系统 500 上来控制阵列 400 中的药物的递送，生物反馈系统 500 包括微处理器、可编程的输入端等。生物反馈系统 500 包括至少一个与生物反馈系统 500 保持通讯的传感器 510。在生物反馈期间，特殊的传感器 510 放在身体上或身体内，并且可以并入柳叶刀结构 130 或者支撑柱 216 中。这些传感器 510 测量用于检测、诊断、监测或显示对身体功能或者其替代物的调控的临床相关材料，所述身体功能或者其替代物的调控引起患者的问题症状，例如心率、血压、肌张力（肌电图或肌电图反馈）、脑波（脑电图或脑电图反馈）、呼吸和体温（热反馈）等，并且将信息递送到生物反馈系统 500，在那里信息被转化并作为可视的和 / 或可听的读数显示。任选地，生物反馈传感器可以是上文所述的经皮药物递送系统 100、200、300、400 的部分，或者可以是下文所述的递送系统中的一个。

[0096] 生物反馈系统 500 与控制器 520 保持通讯，控制器 520 与阵列 400 的每个药物递送装置 410 连接，并且被设定在特定时间点促动（通电）每个药物递送装置 410，或者利用生物反馈信息，仅促动一部分药物递送装置 410，而不是全部作为人的需要量相对于靶标值的函数。如上文所述，这允许药物到患者的可控释放，且既然它是生物反馈系统的部分，那么传感器 510 检测到的信息可以用于决定何时和怎样来触发药物释放。例如，如果传感器 510 正在测量患者血液的性质，且测量值落在可接受范围之外，传感器 510 会发送信号到生物反馈系统 500，生物反馈系统 500 又给控制系统 520 发信号来促动一个或多个装置 410，

所述装置 410 含有用于给药来校正和对抗检测出来的状况的特异性药物。来自生物反馈系统 500 的信息也可以发送到控制系统 520，在那里所述信息可以储存在存储器 531 中和 / 或显示出来 530 或者被传输后立刻或在合适的时间、以合适的方式显示给患者和 / 或其他人来展示治疗的效果和 / 或进程，所述其他人包括医师和 / 或管理式护理组织。存储器 531 可以是与主控制器 520 相连的内部存储器，或者它可以是位于远离真皮内递送装置的外部存储器，并且使用下文所述的通讯网络存取。

[0097] 提供了用于将信息从控制器 520 传送到另一个装置的通讯子系统 537，例如外部装置（例如通过网络与通讯子系统 537 连接的手提装置或电脑）。用于发送信息（通讯子系统 537）的器件包括使用无线电频率发射器或其他合适的机械装置。

[0098] 外部装置 539（普遍存在的装置）与子系统 537 保持通讯，从而允许信息和控制信号在真皮内装置（例如子系统 537）和外部装置 539 之间流通。因此外部装置 539 包括接收器、中央处理器 (CPU) 和接口软件，所述接收器可以被合并或者可以是独立装置，例如手提装置，例如手机、个人数字助理 (PDA)、媒体播放器（例如 I-POD）或者自身含有能量源的相似电子装置。换句话说，发送信息的器件由具有接收器的手提装置提供，它可以是由专用于执行本文所述功能的部件提供或者提供为另一装置例如手机的部分和特征。可选地，接收器 539 可以是常见通讯基础设施服务的部分，例如 WiFi、WiMax、手机通讯塔等。应当理解，接口应包括适于已述的健康维持组织、保险公司和 / 或管理式护理公司，以及患者和医师的信号传输。这样，信息能够通过使用外部通讯装置远距离容易地从真皮内递送装置传输到人。医师等因此可以通过外部装置 539 监测在真皮内递送装置上得到的测量值（生物性质），并且既然外部装置 539 与真皮内递送装置通讯，那么医师可以发送控制信号给控制器 520 来引起药物等的立即释放。

[0099] 再次，应当理解，本装置具有宏观尺寸和微米 / 纳米尺寸特征两者，特别，移入真皮内空间的特征（例如如本文公开的微型针、倒钩等）是微米 / 纳米的，而支持这些的结构（例如如本文公布的贴片或外壳）是宏观尺度的，因为该结构放在使用者的皮肤上。

[0100] 为了向需要动力的微型控制器 520 和任意其他的电子元件提供动力，提供了能源或能量子系统 541，例如电池。提供了用于给能源 541 充电或否则为能量子系统 541 提供动力的充电器或其他器件用于能量递送 543。

[0101] 还应当意识到，药物递送装置 410 的阵列可以是基于药筒的递送系统的部分，其中使用了敷料器。所述敷料器包括隔间，该隔间可移动地容纳阵列药筒，且相对于敷料器的电子元件合适地安放药物递送装置 410。所述电子元件，包括控制器、通讯子系统和能量子系统，可以是固定接口装置的部分，所述固定接口装置邻近容纳药筒的隔间（如通过将内芯插入穿过狭缝）。因此使用者简单地将药筒插入敷料器中，这样导致与激发机械装置的准确地成一直线，从而引起植入体选择性地和受控制地递送给患者，因为敷料器的控制器（微处理器）可以根据患者需要进行编程，来在一段时间中顺序地激发规定数目的药物递送装置 410，从而在设定的时间间隔和该段时间内递送药物。患者可以简单地每天 / 每星期 / 每月一次等插入新的阵列药筒。

[0102] 按照另一个实施方案，图 12 示例了经皮递送系统 600。系统 600 包括微米 / 纳米可移动倒钩组合件 610 和保护性胶层 620。特别的是，组合件 610 包括多个倒钩 612（可以按照阵列布置），倒钩 612 从弹性基底 614 延伸出来，且含有锋利尖端 616。倒钩 612 从基

底 614 突出且可以与之垂直。保护性胶层 620 安排在基底 614 的对面，因为保护性胶层 620 位于沿着倒钩 612 的尖端 616。

[0103] 倒钩构型的操作与上述倒钩构型方式相同，因为待递送的药物掺入倒钩结构（植入体）中。然而，在本实施方案中，植入体的力来自手动施加压力到弹性基底 614 的顶部表面或者通过使用敷料器施加的压力。保护性胶层 620 提供：微米 / 纳米结构的稳定保护环境；舒适的皮肤接触表面和掺入局部麻醉剂 / 抗微生物剂的能力以在倒钩插入时提供益处。

[0104] 当对弹性基底 614 的顶部平面施加力时，微米 / 纳米尺寸倒钩结构 612 穿透保护性胶层 620，且穿入 / 进入皮肤到达所需要的深度。因此选择倒钩 612 的尺寸，以便倒钩 612 递送到患者皮肤下所需要的位置。一旦施加到基底 614 的力被移除，倒钩 612 从支撑柱 216 分离，停留在所需要的位置，用于规定治疗的每个应用设计的溶解 / 崩解 / 再吸收。

[0105] 弹性基底 614 可以由多种不同材料构成，且可以具有多种不同构造。例如，弹性基底 614 可以由易弯曲材料构成，所述易弯曲材料可以由多个功能层组成，包括化学“惰性 (inert)”倒钩保护层，麻醉剂层和粘合层，其中各层可以彼此完全分开或可以组合配制。皮肤接触层包括局部麻醉剂，来自但不限于，（苯佐卡因、氨苯丁酯、狄布卡因、利多卡因、奥布卡因、普莫卡因、丙美卡因 (Alcaine)、丙氧间卡因和丁卡因（也称作阿美索卡因 (amethocaine)）。麻醉剂被掺入胶层，所述胶层由交联聚合物或其他材料组成，优选惰性物质例如二氧化硅。胶层可以具有粘附性能以确保与皮肤接触的合适的表面，并且也允许所要求的无痛移除。

[0106] 该类型的系统 600 可以用于药物或化妆品应用。

[0107] 图 13 说明了可以与系统 600 联合使用的敷料器 700。敷料器 700 具有含有内部隔间 720 的主体 710，所述内部隔间 720 包括第一供给节段 722 和第二节段 724。内部隔间 720 贮存含有待递送药物的药物递送装置的给料。例如，一卷微米 / 纳米可移动倒钩组合件 610 和保护性胶层 620 可以安置在转轴或齿轮 726 的周围，转轴或齿轮 726 允许倒钩 / 胶组合件的解开。主体 710 可以包括一个或多个导引构件 730，所述导引构件用于当倒钩 / 胶组合件未卷绕时，安排倒钩 / 胶组合件的顺序穿过内部隔间 720。

[0108] 沿着主体 710 的一个表面 712，形成了用于将含有药物的结构（倒钩 / 胶）递送给患者的敷料器窗口 730。安排倒钩 / 胶的卷，以便于其邻近窗口 730 通过，这样胶层 620 面向窗口，且倒钩的尖端面向窗口 730，允许它们植入患者。为了将倒钩 612 植入患者，可以促动敷料器来产生施加于基底 614 的力，从而引起倒钩 612 从窗口 730 中向前移动，如上文所述进入患者皮肤。

[0109] 植入预先确定数目的倒钩 612（例如从窗口 730 中可见的那些）后，操纵敷料器 700 使卷向前移动，且经过的微米 / 纳米倒钩 612 被转轴或齿轮 740 卷起。例如，敷料器 700 可以包括旋钮，当其旋转时，该旋钮可以引起倒钩给料的向前移动。同样可以使用其他装置。在主体 710 中安排倒钩 612 和胶层 620 的顺序，这样以引起倒钩 612 和胶层 620 突出表面 712 之外的方式提供给窗口 730，因此，当敷料器 700 被紧靠皮肤按住，使表面 712 和皮肤接触放置时，倒钩 612 被植入。可选地，敷料器可以具有某些类型的激发装置，该激发装置将力施加到基底 614 以使倒钩 612 被植入。

[0110] 也应当意识到，微米 / 纳米可移动倒钩组合件 610 和保护性胶层 620 的卷可以是

药筒的部分，因此，敷料器 700 可以是基于药筒的系统。敷料器 700 的电子元件，包括控制器等，位于更固定的接口装置上。患者简单地每天 / 每星期 / 每月一次等插入新的阵列药筒。

实施例

[0111] 药物递送系统的一个应用是人类耳朵。更具体地说，图 5-7 的带倒钩的植入体设计可以配置为抗感染植入体制剂，用于预防用药或在中耳感染中作为治疗剂。带倒钩的植入体与局部敷用物（例如与药签 (Qtip) 或薄膜相似）连接，且基于倒钩的制剂应用于鼓膜的外表面，以允许微米 / 纳米倒钩穿透膜，并进入中耳的区域，在那里放置带有抗感染剂（抗生素）的倒钩，用于预防或治疗已有的感染的耳腔。敷料器可以采取胶、喷雾或多层薄膜的形式，其可以包括局部麻醉剂以便于在神经已被致敏的区域的应用。

[0112] 实施例

[0113] 另一个实施例是图 5-7 的带倒钩的植入体设计可以配置为抗感染或抗过敏植入体制剂，用于预防用药或在鼻部感染或鼻炎中作为治疗剂。带倒钩的植入体与局部敷用物（例如与药签 (Qtip) 或薄膜相似，或喷雾）连接，且基于倒钩的制剂应用于鼻粘膜，以允许微米 / 纳米倒钩穿透膜，并进入中耳的区域，在那里放置带有抗感染剂（抗生素）、抗过敏剂（抗组胺等）的倒钩，用于预防或治疗已有的感染的鼻腔。敷料器可以采取胶、喷雾或多层薄膜的形式，其可以包括局部麻醉剂以便于在神经已被致敏的区域的应用。

[0114] 实施例

[0115] 另一个应用是用于肿瘤 / 器官包裹 (wrap)，所述肿瘤 / 器官包裹设定为直接输注持续释放药剂。所述包裹由“织物”或皱缩的多聚物皮肤构成，以驱动“倒钩 (barb)”打开入口，并允许药剂活性传递到靶组织。所述包裹可以腹腔镜下 (laproscopically) 通过喷雾或滚动应用。

[0116] 在另一个实施方案中，以上公开的经皮递送系统可以是提供视觉指示器的系统的部分，指示利用该系统药物应用到人是否成功。例如，可以构建敷料器和倒钩，这样当倒钩的释放（植入）到患者皮肤内时，发生颜色改变，因此提供视觉指示器或成功递送结果的确认。换句话说，当倒钩从支撑柱或其他支持结构中移除时，导致颜色改变。这可以通过使支撑柱远端由如下材料构成而发生 :当周围带倒钩的植入体卸下和暴露于空气时，所述材料改变颜色。可选地，支撑柱的末端可以具有开始时被带倒钩的植入体盖住的颜色，但是当将带倒钩的植入体植入患者时，该颜色暴露出来。

[0117] 该系统的使用者因此能够轻易地确定有多少带倒钩的植入体成功地递送到患者。例如，当带倒钩的植入体位于药签末端时，药签紧靠患者皮肤按住后，简单通过观察药签表面，可以轻易地显示出药签的什么区域成功地递送了带倒钩的植入体。使用者会看见表明植入体还是完整的无色（或第一种颜色）的区域和表明成功植入的另一种颜色的区域。

[0118] 另一个递送系统应用包括上文所述的系统，其中物质局部递送并在角质层下，且具有植入后会膨胀的成分，这样可以从表面下向角质层施加压力。该局部用药的一个应用是减少皱纹的出现或收紧皮肤表面。

[0119] 例如，本文公开的带倒钩的植入体可以是美容减皱系统的部分。通过轻易地、无痛地在角质层和生发层之间植入适当量的膨胀带倒钩的植入体，其中在角质层和生发层之

间，间质液会引起倒钩展开并施加适当的压力到角质层来填充导致皱纹的沟，该系统可以帮助希望减少或临时消除通常与衰老相关的面部皱纹（嘴、鼻、眼等周围）的任何人。带倒钩的植入体可以用身体内源性的材料和可以复合形成膨胀的水凝胶型基质的材料构成。与其他实施方案一样，带倒钩的植入体会被吸收和消除，而没有潜在的蓄积。

[0120] 现在参看图 14-22，其中说明了其他的实施方案。在图 14 中，作为微米 / 纳米经皮递送系统的部分的装置 800 包括至少一个、优选多个的微型针 810，微型针 810 中形成通道 820。微型针安装在振荡的活动的底座 830 上。装置 800 包括固定的外壳 802，外壳 802 沿其基底 804 开口。在所示实施方案中，固定的外壳 802 具有封闭住固定的外壳 802 的顶端部分 804。活动的底座 830 位于邻近顶端部分 804，并延伸跨过外壳 802 的侧壁 805。

[0121] 装置的表面（例如基底表面 807）与皮肤之间的接触受到固定的外壳 802 的控制以及限制。作为底座 830 活动的结果，微型针 810 的振荡频率在约 0kHz 至约 3MHz 之间（优选在约 5kHz 至约 2MHz 之间），振幅为约 0 至约 1000 微米（优选在约 5 微米至约 250 微米之间）。振荡的振幅对于在角质层 / 表皮层 / 真皮层中和 / 或药物 / 血液 / 间质液的抽动 / 吸取的钻孔 / 打开通道是不同的。振荡微型针 810（相对于固定装置外壳 802）在角质层产生具有确定特性的洞。微型针 810 的设计根据具体要求有所不同，且取决于特定的应用。背压和 / 或角质层 - 设备 800 界面压力间界面压力的产生驱动药物到真皮内空隙的靶水平。

[0122] 图 14 显示了基本装置 800，其用于药物的递送和液体的提取，例如血液和 / 或间质液。图 14 显示了在正常静止位置的装置 800，其中微型针 810 没有延伸到平面外递送或提取位置。图 15 显示在激活状态的装置 800，其中底座 830 已经相对于其在图 14 的位置振荡，这导致了微型针 810 移出平面外，这样微型针的 810 的远侧尖端 812 延伸到装置 800（外壳 802）的基底表面 807 的下面。图 14 和 15 显示了在其中形成的 2 个通道 820。通道 820 可以具有相同的构造，或者如所示含有不同的构造。因此图 15 显示了平面外振荡，其中远侧尖端 812 向前移动进入皮肤到达如本文所述的所需要的深度。

[0123] 在图 15 中，每个通道 820 包括流控装置 850、852（例如定向阀 / 泵），其被包括在各自的通道 820 中来控制通道 820 中需要控制的流动。流控元件 850、852 与装置 800 的主控制器 / 处理器保持通讯，以便依靠微型针 810 的精确应用和状态允许其控制。在装置中可以提供另外的流控装置，其位置远离实际的通道来控制装置内流体的流动。

[0124] 图 16 显示了装置 900，其包括很多不同类型的微型针构造，特别是通道构造。应当理解，所示的装置 900 可以包括一种类型的微型针构造或包括不同类型的微型针构造的组合。例如，图 16A 显示了具有被动自由流通道构造的微型针 810。特别是，微型针 810 包括单独的通道 820，通道 820 具有开口于微型针 810 顶部和底部的主要节段 822，以及包括开口是沿着微型针 810 的侧面、在远侧尖端 812 之前的侧面节段或次要节段 824。液体在通道内两个方向自由流动。图 16B 显示了不同构造的微型针 810，其中有具有流动控制的单一通道 820。特别是，单一通道 820 与图 16A 所示的通道相似，在通道 820 中，其具有开口于微型针 810 顶部和底部的主要节段 822，以及包括开口是沿着微型针 810 的侧面、在远侧尖端 812 之前的侧面节段或次要节段 824。在主要节段 822 的顶端或其附近，包括了为控制通道 820 中待控制的流动的定向阀 / 泵 850。流控元件 850 与装置 800 的主控制器 / 处理器保持通讯，以便依靠微型针 810 的精确应用和状态允许其控制。

[0125] 图 16C 显示了与图 16A 和 16B 中相似的微型针 810 ;然而,在该实施方案中,微型针 810 具有多通道构造。更具体地说,微型针 810 包括第一通道 820 和第二通道 821。第一通道 820 开口于顶端和开口于远侧末端。第二通道 821 开口于顶端和开口于沿着微型针 810 的侧面。在第一节段 820 和第二通道 821 的顶端或其附近,在各自的通道中包括定向阀 / 泵 850、852 以控制通道 820、821 中待控制的流动。流控元件 850 与装置 800 的主控制器 / 处理器保持通讯,以便依靠微型针 810 的精确应用和状态允许其控制。

[0126] 图 16D 显示了包括背压通道的微型针 810。更具体地说,微型针 810 包括具有顶端和底端的主要通道 815,所述底端开口于微型针 810 的远侧末端。在微型针 810 中提供了侧通道或背通道 831,这样侧通道 831 的一端沿着微型针 810 的侧面开口,另一端与主通道 815 通讯。在侧通道 831 和主通道 815 之间的连接点以上的位置,在各自的通道中包括了定向阀 / 泵 850 以控制通道中待控制的流动。流控元件 850 与装置 800 的主控制器 / 处理器保持通讯,以便依靠微型针 810 的精确应用和状态允许其控制。图 16D 中所示箭头反映了液体流动。

[0127] 图 17 显示了图 16D 的背压微型针实施方案,其安装在用于微米 / 纳米经皮递送系统中的装置中。在图 18 中,有 2 个流控元件 850,其允许流体在装置中流动时控制流体,例如当待递送的药物流入微型针 810 中时。在图 17 中,微型针 810 在正常静止位置,其中微型针 810 的远侧末没有延伸到装置(外壳)底部之外。图 18 显示在促动状态(振荡到平面外)的微型针 810,其中微型针 810 延伸到外壳外,导致微型针 810 的远侧末端驱动进入皮肤。

[0128] 图 19 显示了依照本发明构建的子单元 1000。单元 1000 包括具有含有药物的贮存器 1020 的主体 1010,所述贮存器 1020 包含在一对基层或层 1022 之间。层 1022 可以是促动器形式,所述促动器设定为选择性激发一个或多个微型针 810。例如,层 1022 可以由压电片构成,众所周知,压电片当被少量电流通电时改变形状。层 1022 可以是其他类型的促动器,例如压力促动器和 / 或运动促动器,在选定条件下,所述促动器以下文所述方式引起单元 1000 的变形,引起贮存器 1020 中含有的药物的可控释放。

[0129] 单元 1000 包括至少一个、优选多个与贮存器 1020 保持选择性通讯的微型针 810。贮存器 1020 和微型针 810 之间精确的结构和接口可以根据特定应用和其他考虑因素有所不同。例如,可以有与贮存器保持选择性通讯的主通道 1030,因为在主通道 1030 中或位于其末端提供了阀 / 泵 1040 来控制来自贮存器 1020 的药物的流动。主通道 1030 也与外部通道网络保持通讯,外部通道网络将来自贮存器的流体递送到很多通道,这些通道直接供给微型针 810 并允许药物通过微型针 810 的远侧末端流出。

[0130] 单元 1000 还包括与控制器 520 保持通讯的生物反馈系统 500,控制器 520 与阵列的每个药物递送装置(在此情况下是微型针 810)连接,且被设定在特定时间点促动(通电)每个微型针 810,或者利用生物反馈信息,仅促动一部分微型针 810,而不是全部作为人需要相对于靶标值的函数。如上文所述,这允许药物到患者的可控释放,并且既然它是生物反馈系统的部分,那么传感器 510 检测到的信息可以用于决定何时和怎样来触发药物释放。例如,如果传感器 510 正在测量患者血液的性质,且测量值落在可接受范围之外,传感器 510 会发送信号到生物反馈系统 500,生物反馈系统 500 转而给控制系统 520 发信号来促动一个或多个微型针 810,所述微型针 810 中含有用于给药来校正和对抗检测出的状况的

特异性药物

[0131] 来自生物反馈系统 500 的信息也可以发送到控制系统，在那里所述信息可以被储存和 / 或显示出来 530 或者被传输用于即刻或在合适的时间、以合适的方式显示给患者和 / 或其他人来展示治疗的效果和 / 或进程，所述其他人包括医师。发送信息的器件包括使用无线电频率发射器或其他合适的机械装置，通常如图 19 所示的通讯子系统 505。如上文涉及，接收器可以被合并或者可以是独立装置，例如手提装置，例如手机、个人数字助理 (PDA)、媒体播放器 (例如 I-POD) 或者自身包括能量源的相似电子装置，CPU 和接口软件。换句话说，发送信息的器件由具有接收器的手提装置内提供，并且它可以是专用于执行本文所述功能的装置提供或者可以提供为另一装置诸如手机的部分和特征。可选地，接收器可以是常见通讯基础设施服务的部分，例如 WiFi、WiMax、手机通讯塔等。应当理解，接口应包括适于已述的健康维持组织、保险公司和 / 或管理式护理公司，以及患者和医师的信号传输。

[0132] 还应当意识到，本文公开的生物反馈系统 500 不限于作为更大的药物递送装置的部分使用或与其相组合。代替的是，本文公开的所有药物递送装置可以进行变更，以至于不包括药物递送元件 (例如贮存器) 或者如果该元件存在，从反馈系统 400 到控制系统的通讯只用于诊断目的，并且不和与药物释放有关的信号或指令相联系。换句话说，生物反馈系统可以与控制系统通讯，所述控制系统可以储存和 / 或显示收到的信息，而与药物递送无关。

[0133] 现在参看图 20，其中显示了另一个子单元 1100。所述子单元 1100 包括固定外壳 802，固定外壳 802 包容了含有药物的贮存器 110、微型针 810 和其他元件。在所示实施方案中，贮存器 110 与至少一个促动器保持通讯。例如，可以提供一个或多个压力促动器 1110，用于施加选定的力到单元的局部区域。在所示实施方案中，压力促动器 1110 位于沿着贮存器 110 的顶部。另外，可以提供一个或多个运动促动器 1120，并且在所示实施方案中，多个运动促动器 1120 位于沿着贮存器 110 的底部并彼此隔开。运动促动器 1120 的定位使得不阻塞在微型针 810 中药物从贮存器 110 到主通道 821 的顶部的流动。这些促动器的组合提供了促动选定的微型针 810 以使微型针 810 向前移动 (“激发”) 进入患者皮肤和允许微型针恢复其正常撤回的静止位置的手段。

[0134] 至于其他实施方案，可以提供一个或多个阀 / 泵 1130，用于控制装置内流体的流动。例如，可以在贮存器 110 和传感器 510 之间的通讯连线中提供一个阀 / 泵 1130，并且可以在贮存器 110 和通道结构之间提供一个或多个阀 / 泵 1130。关于其他实施方案，微型针 810 可以延伸到外壳外，并且进入皮肤。

[0135] 图 21 显示了另一个子装置 1200。该实施方案与其他实施方案相似 ；然而，在该实施方案中，有沿着贮存器 110 的顶部和底部定位的压电片 1210。因此，片 1210 界定了贮存器 110 的内部。压电片 1210 的促动引起某些微型针 810 的选择性激发 (变形)。

[0136] 图 22 公开了供替换的微米 / 纳米药物递送装置 1300，其描述了生物传感器接口以及药物递送子单元和控制系统。装置 1300 包括图 21 所示的子单元 1200，还包括与控制器 520 通讯的生物反馈系统 500，控制器 520 与阵列的每个药物递送装置 (在此情况下是微型针 810) 连接，且被设定在特定时间点促动 (通电) 每个微型针 810，或者利用生物反馈信息，作为人需要量相对于靶标值的函数，仅促动一部分微型针 810，而不是全部。促动。

如上文所述，这允许药物到患者的可控释放，且既然它是生物反馈系统的部分，那么传感器510检测到的信息可以用于决定何时和怎样来触发药物释放。例如，如果传感器510正在测量患者血液的性质，且测量值落在可接受范围之外，传感器510会发送信号到生物反馈系统500，生物反馈系统500转而给控制系统520发信号来促动一个或多个微型针810，所述微型针810中含有用于给药来校正和对抗检测出来的状况的特异性药物。

[0137] 在所示实施方案中，传感器510接近（邻近）贮存器511布置，贮存器511与贮存器110通过管道或通道111保持选择性通讯。泵/阀850沿着管道111布置，以允许贮存器511、110之间的流动。其他泵/阀850布置为与微型针通道保持通讯，以便于选择性地允许流体在贮存器110和微型针810之间流动。提供了压力促动器1310，其位于邻近传感器510的贮存器511中。

[0138] 如图22所示，电子控制器520与装置的工作元件保持通讯，所述工作元件包括泵/阀850、传感器510、压力促动器1310等。

[0139] 来自生物反馈系统500的信息也可以发送到控制系统，在那里所述信息可以被储存和/或显示或者被传输用于即刻或在合适的时间、以合适的方式显示给患者和/或其他人来展示治疗的效果和/或进程，所述其他人包括医师。发送信息的器件包括使用无线电频率发射器或其他合适的机械装置。如上文涉及，所述接收器可以被合并或者可以是独立装置，例如手提装置。

[0140] 图14-22的装置被设定为执行多种不同的操作。例如，在一个实施方案中，利用负背压（差）从真皮内区域提取血液和/或间质液到适当的贮存器内（例如图22中511），且与传感器510接触。利用压力震荡和运动控制（例如使用公开的促动器，压电片等）将流体移入和移出贮存器511，并与传感器510接触和断绝接触。受压的贮存器使用同步化方案。为了最高性能，频率和工作循环以及同步化进行了优化。生物样品可以使用如上文所述多种不同的技术获得。

[0141] 生物材料的生物传感可以通过使用电学的/电化学的/质量(mass)检测来实现。系统可以利用以下的一种或多种：i)应用直流电压并测量直流电流响应（电流测定法），ii)应用直流电流，测量直流电压响应（电势测定法），或者iii)应用交流电压，测量交流电流响应（电容或阻抗）。在所有情况下，将三种电极：工作电极、参比电极和对电极并入真皮内递送、诊断和通讯装置。这些电极尽可能紧密地放置在一起，分析物检测发生在工作电极上。理想情况下，设计电极以便于电压作用于工作和参比电极之间，而电流通过对电极检测。功能化表面的质量沉积可以通过基于惯性的方法检测，例如由于质量变化的悬臂的共振频率偏移。

[0142] 实施例

[0143] 以下是一个图14-22中的装置如何用于药物递送应用的大体描述。第一步，升高背压或背压与微型针运动异相振荡。这样导致角质层在工作循环（以频率、振幅或持续时间来界定）中被啄出，以及产生角质层中的多个孔。由于（振荡）背压运动，大药物分子强迫通过角质层。随后的步骤中，“啄出运动(pecking motions)”停止，保持（静止的）背压直到角质层的孔关闭/愈合。

[0144] 按照一个实施方案，操作诊器模式包括，降低背压（或背压与针头运动异相振荡）；在工作循环中啄出角质层（频率、振幅和持续时间）；从而在角质层中产生多个孔。由

于（振荡）负背压，这迫使血液 / 组织液从这些孔通过角质层进入含有药物的传感器贮存器。

[0145] 啄出运动停止，背压升高到内部体压，直到角质层的孔关闭 / 愈合。本发明的装置和方法可以实现很多优势，包括但不限于以下：需要与角质层顶部接触的时间非常短（微秒，因为操作时间量程短 (kHz-MHz)）；不需要与角质层顶部长期接触，因为当建立接触时，装置就可以被激活；只需要与角质层接触的很短时间（即微秒）；大分子可以通过角质层中的“大孔”进行递送（由于微型针尺寸）；由于贮存器 / 传感器的模块化的设计和快速操作，多药物递送是可能的；由于微秒的操作和数小时的使用（休息）时间，提供给角质层愈合的时间；最低限度侵害性；快速血液 / 流体提取实现多重测试 / 监测；大量的控制参数（振幅、频率、持续时间等）在装置的设计、操作和使用中提供灵活性；由于操作时间短，非常快速的实时剂量改动（如果需要的话）是可能的；可以编程用于连续的、模式化的、按需的或者受反馈控制的药物递送 / 监测；可以整合新的微型针设计，这样在递送设计和利用方案中提供更好的灵活性；由于大量的控制参数，活动进程控制是可能的；操作时间短使能量消耗最小化；模块化设计允许化学渗透增强剂的分散和热 / 超声 / 电学增强元件的整合。

[0146] 应当理解到，图 14-22 中所示的元件，包括传感器和药物递送装置，适合在图 11 中大体说明的系统中使用。

[0147] 尽管结合某些实施方案描述了本发明，但是能够以其他形式并且使用其他的材料和结构来实施本发明。因此，本发明由后附的权利要求中的陈述以及其等同物来限定。

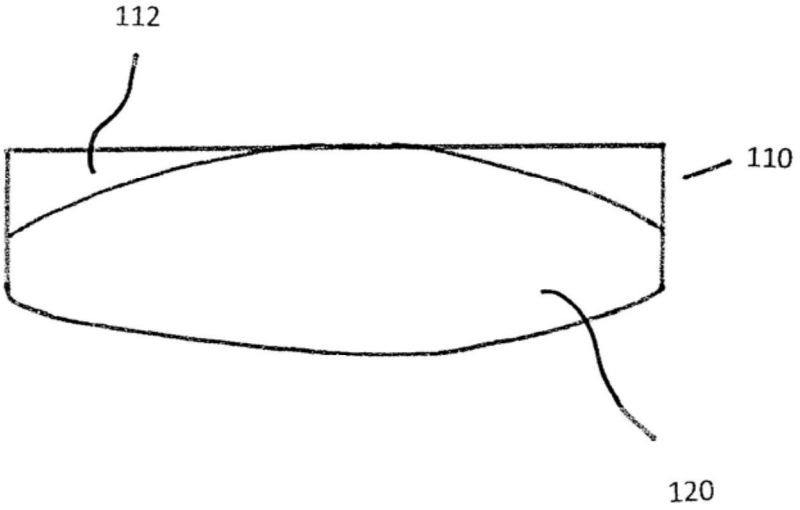

112
110
120

图 1

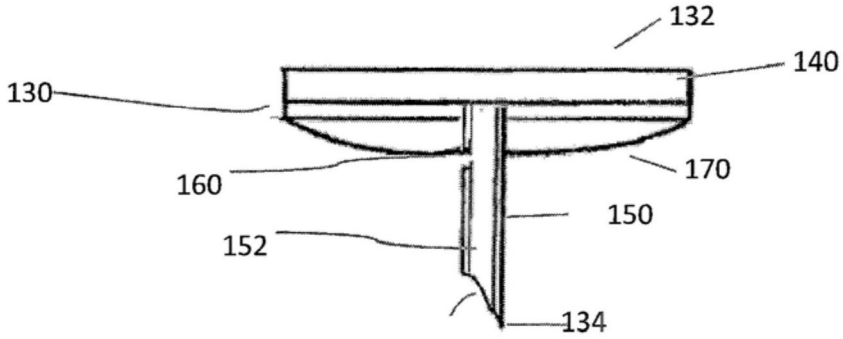

132
140
130
160
170
150
152
134

图 2

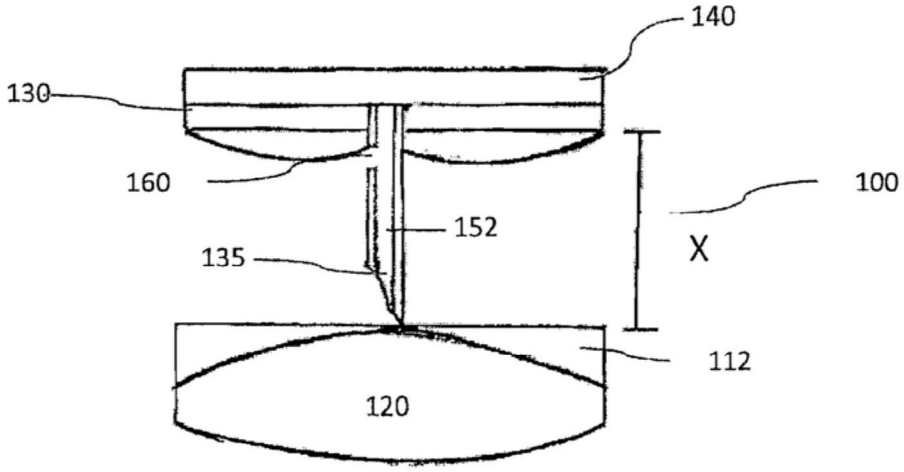

140
130
160
100
152
X
135
112
120

图 3

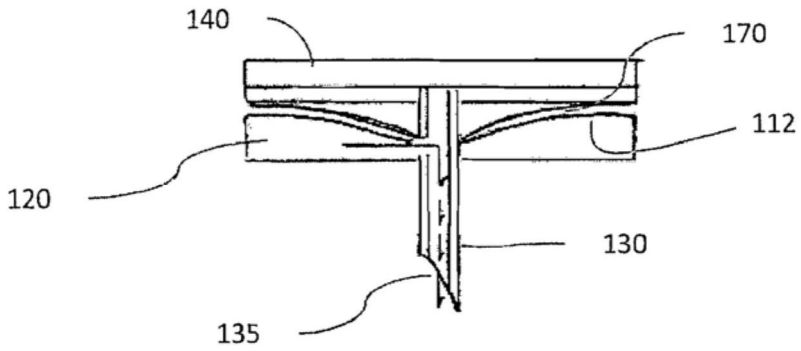

140
170
112
120
130
135

图 4

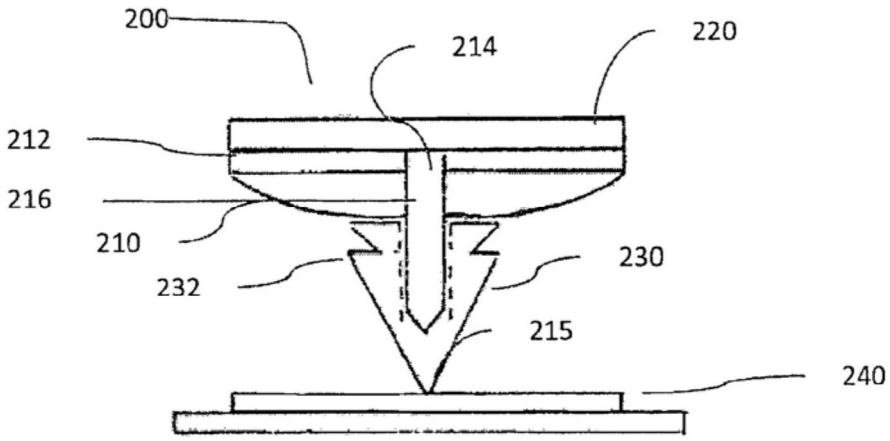

200
214
220
212
216
210
230
232
215
240

图 5

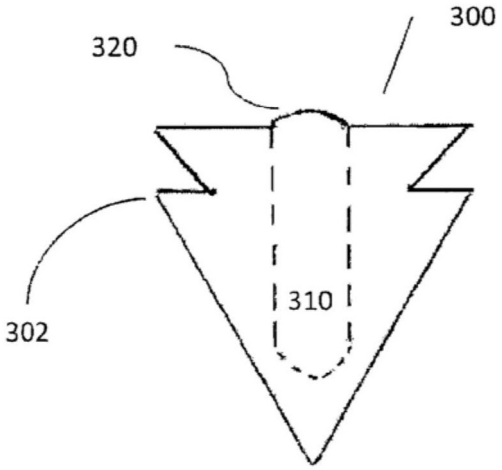

300
320
310
302

图 6

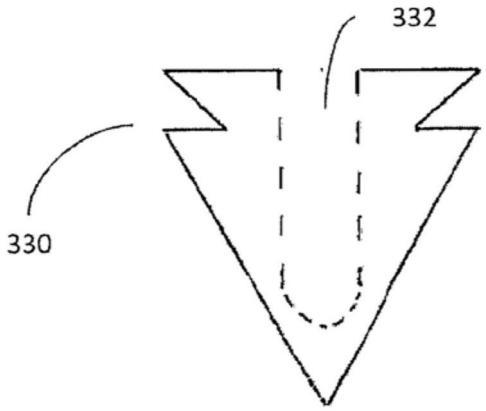

332
330

图 7

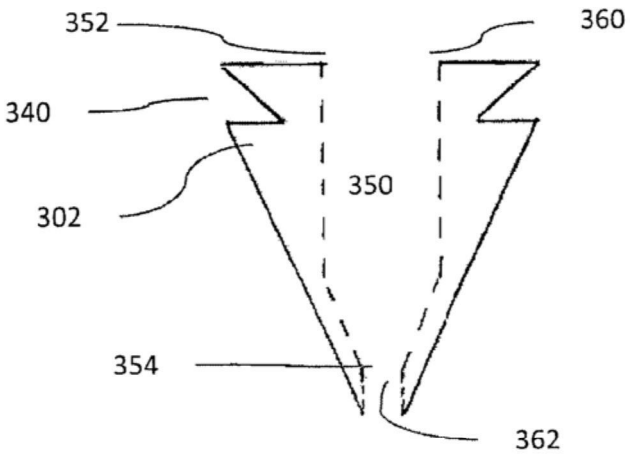


图 8

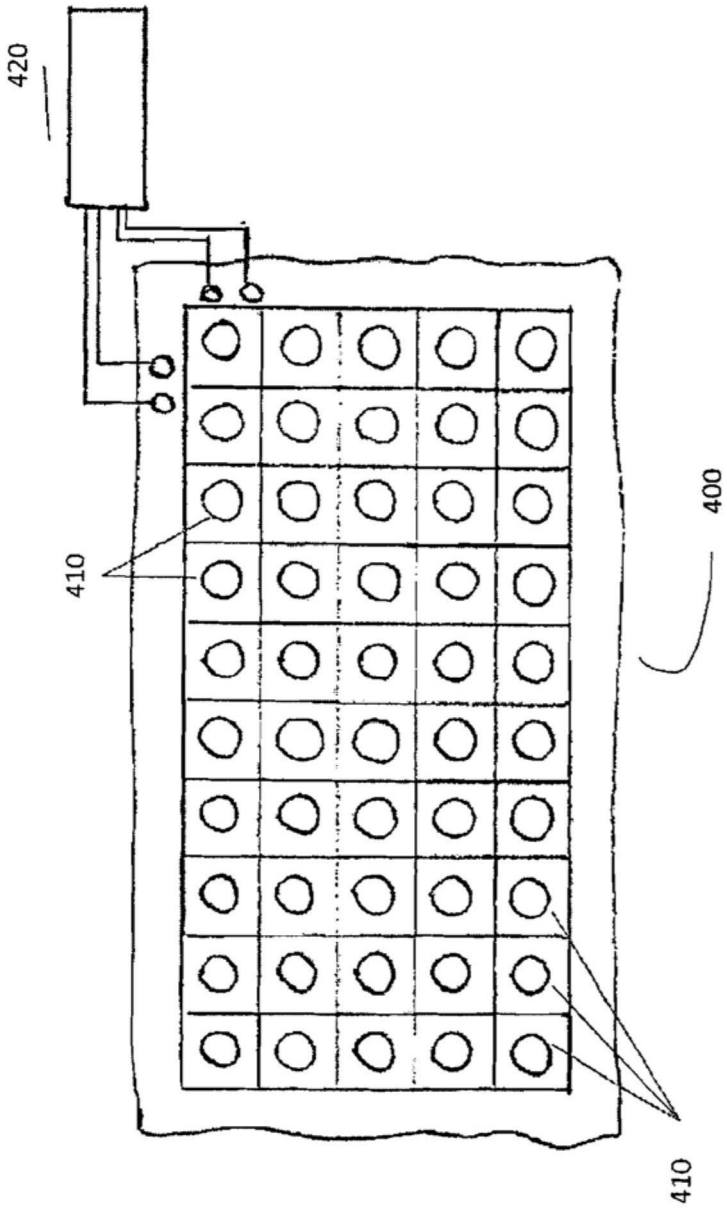


图 9

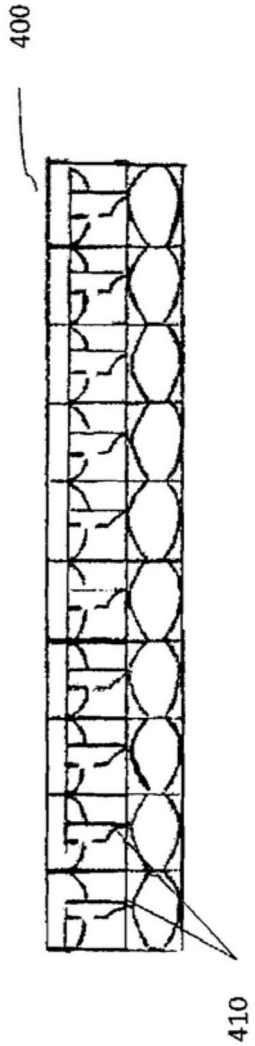


图 10

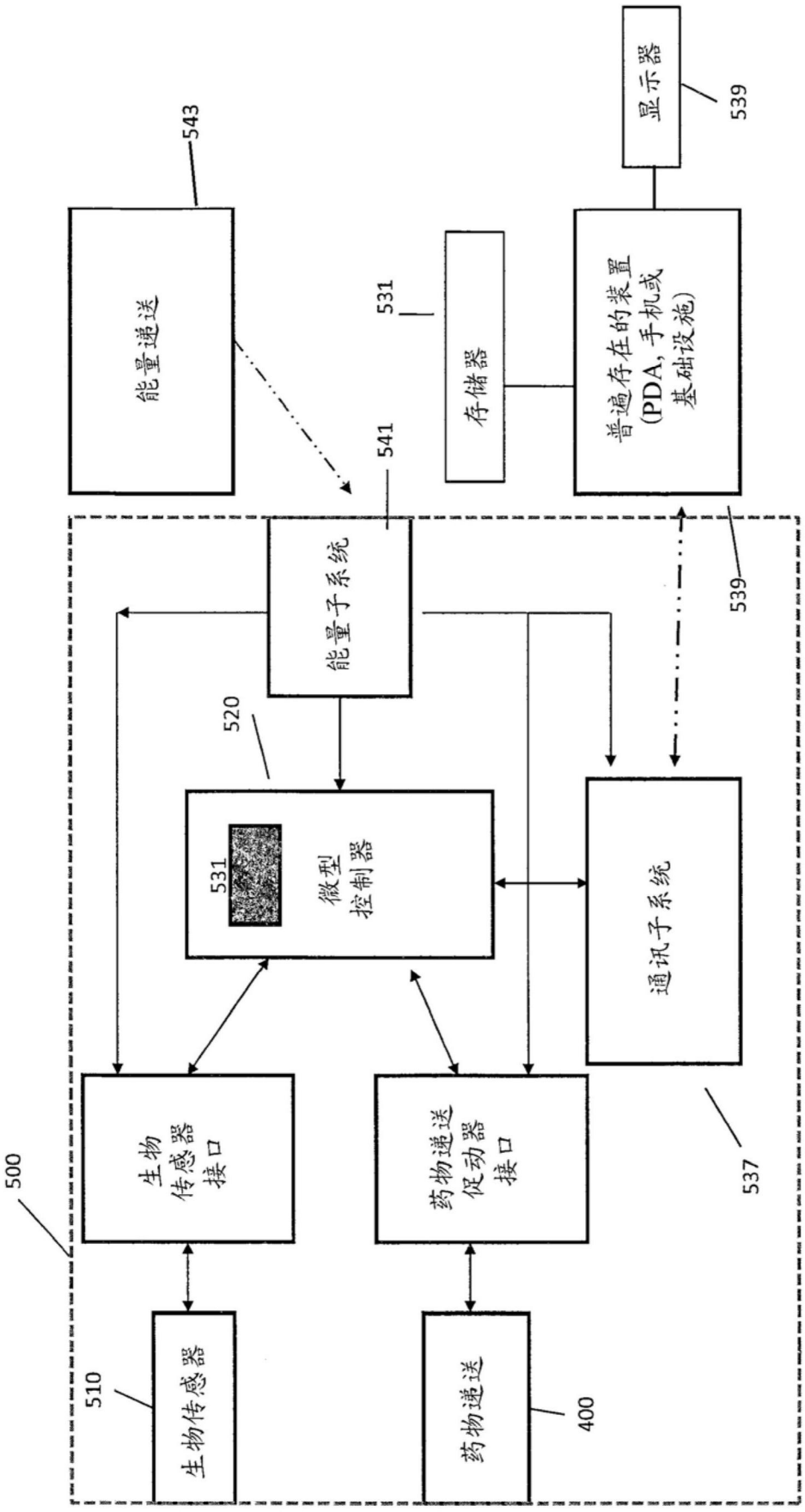

显示器
539
543
能量递送
531
存储器
普遍存在的装置
(PDA,手机或
基础设施)
541
能量子系统
539
520
531
微型
控制器
通讯子系统
生物
传感器
接口
药物递送
促动器
接口
537
500
510
生物传感器
药物递送
400

图 11

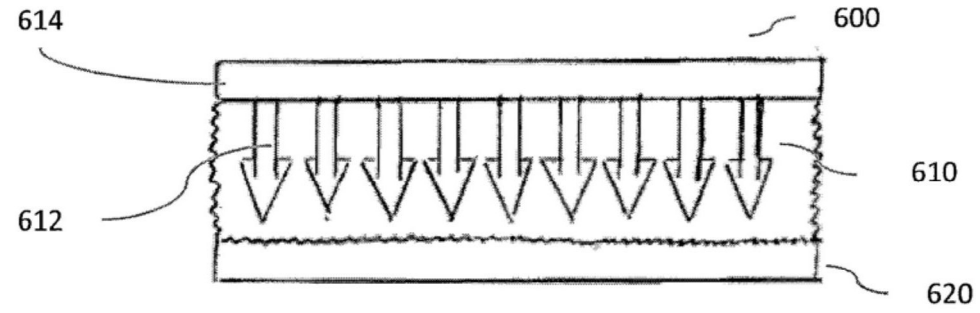

614
600
610
612
620

图 12

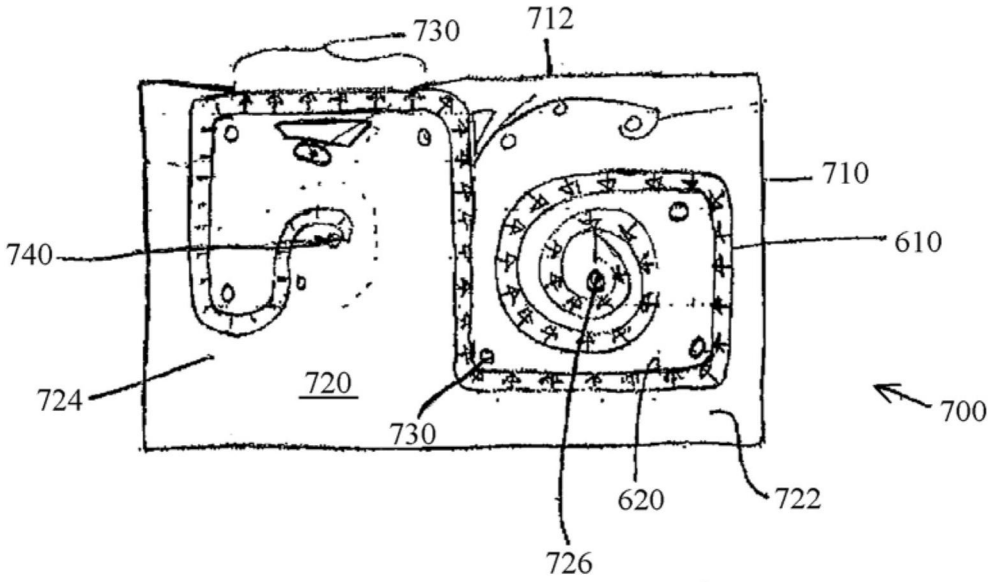

730
712
710
740
610
720
724
700
730
620
722
726

图 13

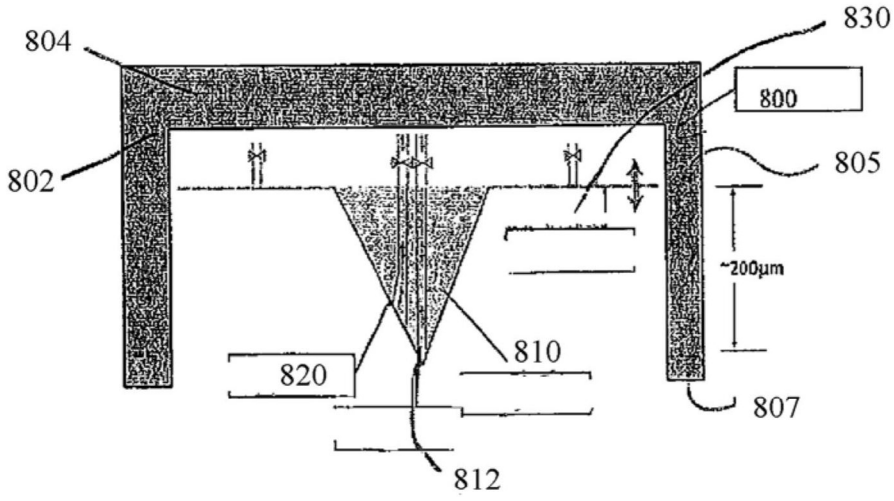

804
830
800
802
805
~200μm
810
820
807
812

图 14

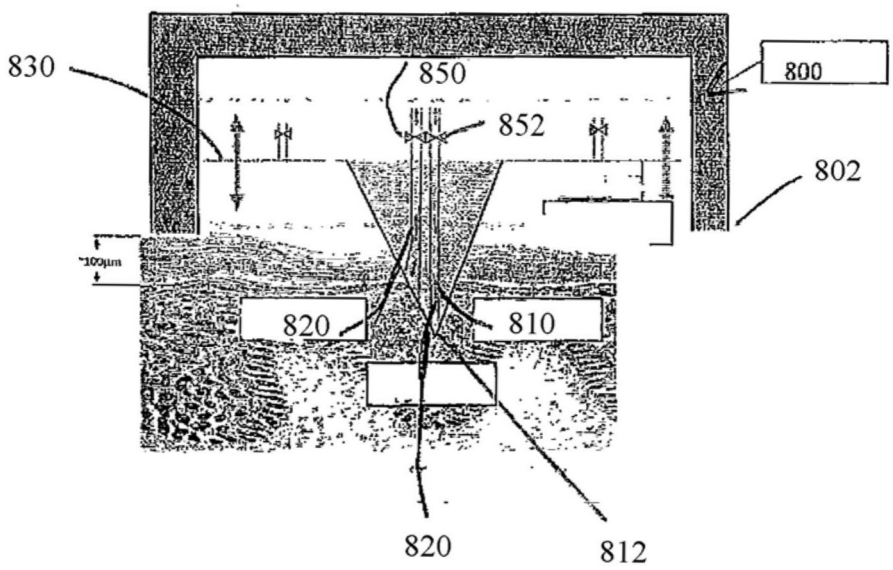

830
850
800
852
802
820
810
820
812

图 15

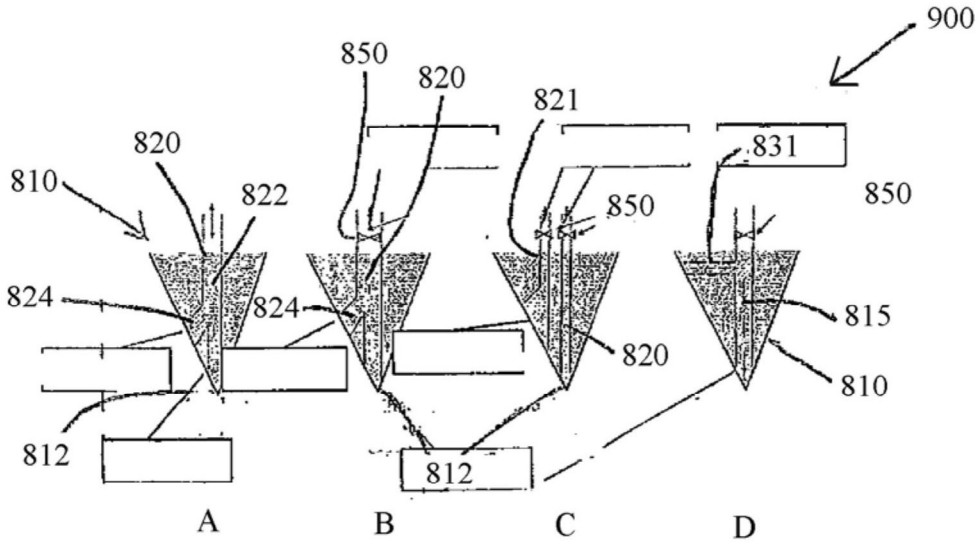

900
850
820
821
820
831
810
822
850
850
824
824
815
820
810
812
812
A
B
C
D

图 16

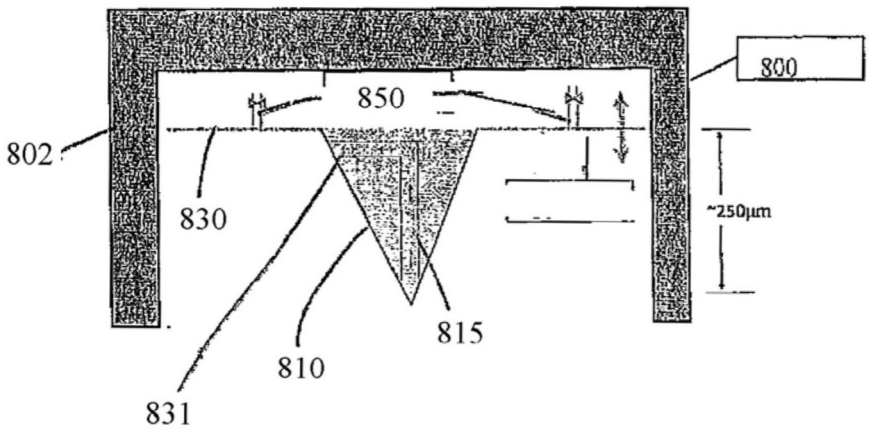


图 17

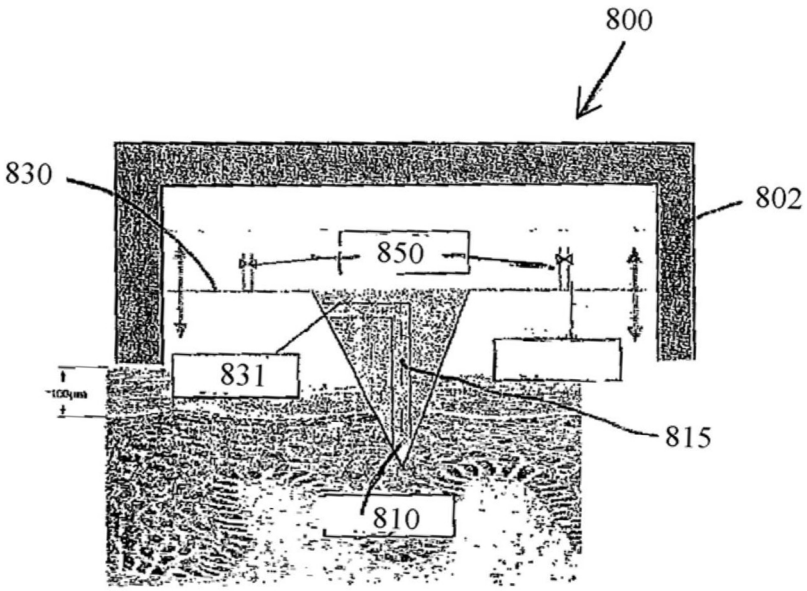


图 18

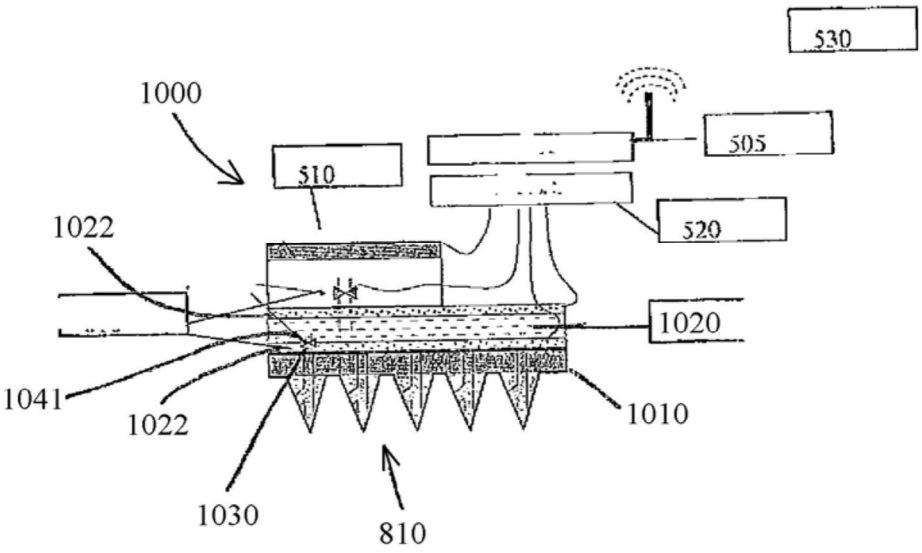

530
1000
505
510
520
1022
1020
1041
1022
1010
1030
810

图 19

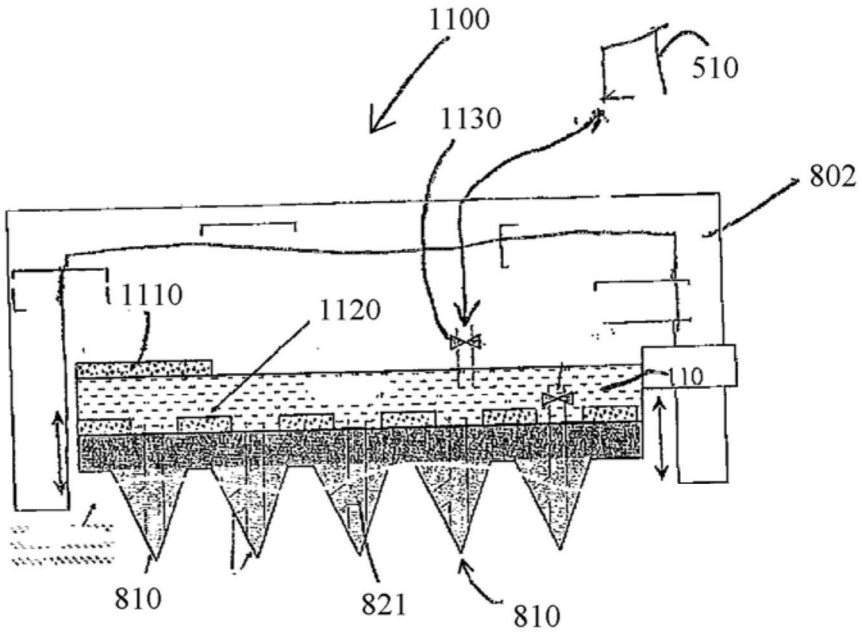

1100
510
1130
802
1110
1120
110
810
821
810

图 20

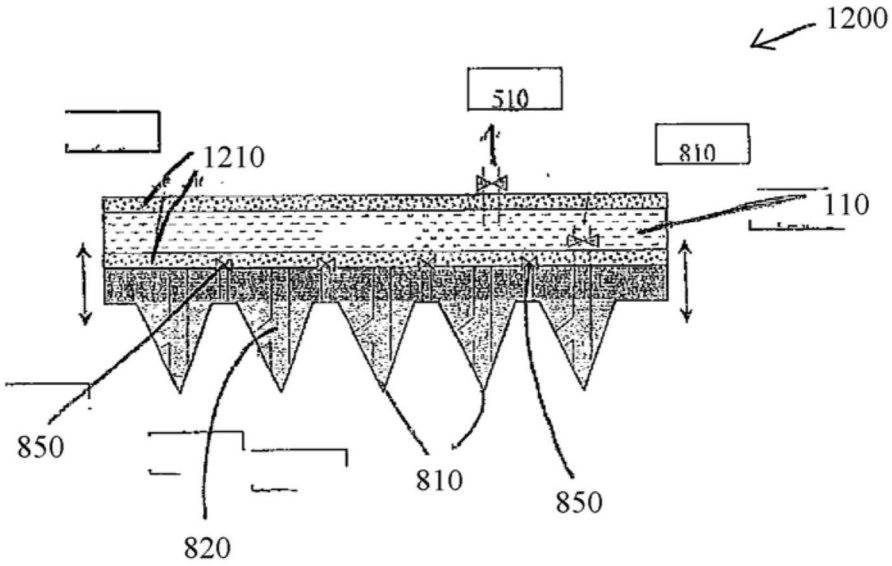

1200
510
810
1210
110
850
810
850
820

图 21

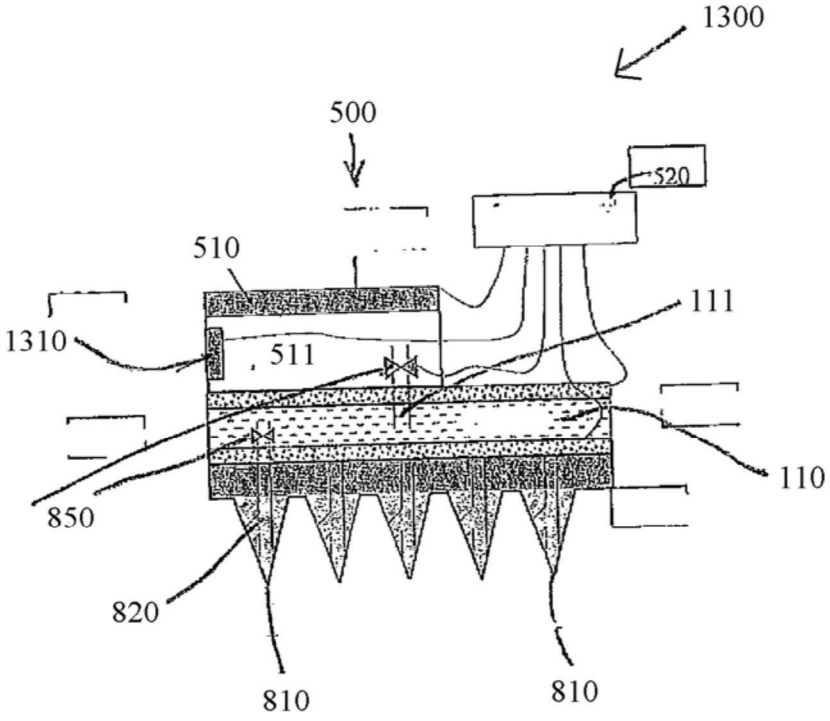

1300
500
520
510
111
1310
511
110
850
820
810
810

图 22

Abstract

The invention discloses an integrated intra-dermal delivery, diagnostic and communication system. In one embodiment, an IDDC system utilizes an intelligent therapeutic agent delivery system comprised of one, but more likely an array of 'cells' containing therapeutic agent(s) and/or diagnostic agents(s); an integrated bio-sensing system designed to sample and analyze biological materials using multiple sensors that include both hardware and software components. The software component involves biomedical signal processing to analyze complex liquid mixtures and a microcontroller(s) acts as interface to the biosensors, to the therapeutic delivery elements, and to a communications system(s) for the purpose of controlling the amount of therapeutic agent to deliver and also to provide information in a useful form to interested parties on the progress of therapy and compliance thereto.