



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101060883 B

(45) 授权公告日 2010.06.23

(21) 申请号 200580039628.1

(22) 申请日 2005.11.18

(30) 优先权数据

60/629,215 2004.11.18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.05.18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/041854 2005.11.18

(87) PCT申请的公布数据

W02006/055795 EN 2006.05.26

(73) 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 亚当·S·坎托

富兰克林·L·弗雷德里克森

彼得·R·约翰逊

特德·K·林斯雷德

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 梁晓广 陆锦华

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2001/0044606 A1, 2001.11.22, 全文.

US 6537242 B1, 2003.03.25, 全文.

US 6743211 B1, 2004.06.01, 图 18A-18、和说明书第 11-12 栏.

审查员 路凯

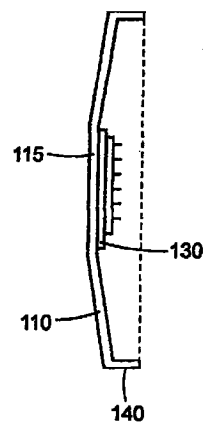
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 6 页

(54) 发明名称

低轮廓微针阵列施放器

(57) 摘要

一种用于将微针阵列 (10) 施放到哺乳动物的施放器 (100)。具体地, 一种用于将微针装置 (120) 施放到皮肤表面的施放装置, 包括: 具有附着在微针装置上的凸起中心区 (115) 的弹性片 (110), 以及在该弹性片外缘处或附近的支撑元件, 其中弹性片构造在与该片的主平面正交的方向上进行阶跃运动。



1. 一种用于将微针装置施放到皮肤表面的施放装置,包括:具有附着在所述微针装置上的凸起中心区的弹性片,以及在该弹性片外缘处或附近的支撑元件,其中所述弹性片构造在与该片的主平面正交的方向上进行阶跃运动,从而将所述微针装置施放到所述皮肤表面。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述弹性片构造为可释放地附着在所述微针装置上。
3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述阶跃运动将所述中心区移动接近皮肤表面。
4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述支撑元件包括附着在所述弹性片外缘的间隔器。
5. 根据权利要求1所述的装置,其中需要预定的最小量的力来引起所述阶跃运动。
6. 根据权利要求1所述的装置,还包括用于将所述支撑元件粘贴在皮肤表面的粘合剂。
7. 根据权利要求4所述的装置,还包括附着在所述间隔器上的保护面。
8. 根据权利要求7所述的装置,其中所述保护面可滑动地附着到所述间隔器上。
9. 一种用于将微针装置施放到皮肤表面的施放装置,包括:具有凸起中心区的弹性片,以及在该弹性片外缘处或附近的支撑元件,其中该凸起中心区在与该弹性片的平面正交的方向上的阶跃运动驱动该微针装置抵住皮肤。
10. 根据权利要求1或9所述的装置,其中通过在与所述弹性片的主平面正交的方向上施加力来触发与该弹性片的主平面正交的方向上的阶跃运动。
11. 根据权利要求1或9所述的装置,其中通过在与所述弹性片的主平面平行的方向施加力来触发与该弹性片的主平面正交的方向上的阶跃运动。
12. 根据权利要求1或9所述的装置,其中所述微针装置包括微针阵列。
13. 根据权利要求12所述的装置,其中所述微针装置包括围绕所述微针阵列的皮肤接触粘合剂。
14. 根据权利要求1或9所述的装置,其中所述微针装置在阶跃运动的至少部分期间具有超过 4m/s 的速度。
15. 根据权利要求14所述的装置,其中所述微针装置在阶跃运动的至少部分期间具有超过 6m/s 的速度。

低轮廓微针阵列施放器

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2004 年 11 月 18 日提交的序号为 60/629,215 的美国临时申请的优先权,其全文在此引入作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于对哺乳动物施放微针阵列的施放器。本方法还涉及对哺乳动物施放微针阵列或塞片(patch)的方法。

背景技术

[0004] 即便与良好的化学增强器一起使用,表明有医疗价值的分子也很少能够通过皮肤传送。分子通过皮肤传送的主要障碍是角质外层(皮肤最外层)。

[0005] 包括有时称作微针或微钉的较小结构阵列的装置,已经被公开用于将治疗剂和其他物质通过皮肤和其他表面的施放。该装置通常压在皮肤上以刺穿角质外层,以便治疗剂和其他物质能够通过角质外层进入下面的组织。

[0006] 已知的与施放微针有关的问题包括有效地将针头插入到皮肤理想的深度的能力和在施放到皮肤之前保护精密微针的能力。

发明内容

[0007] 本发明提供用于将微针装置施放到皮肤表面的施放装置,它包括具有凸起中心区的弹性片,其中凸起中心区在与弹性片的平面正交的方向的运动驱动微针装置抵住皮肤。这样可以使施放器易于操作,使用简单,费用低,并适于包括在一次性装置中。它还能够是低轮廓设计。

[0008] 在另一个实施例中,本发明提供一种用于将微针装置施放到皮肤表面的施放装置,包括:具有附着在微针装置上的凸起中心区的弹性片,以及在弹性片外缘处或附近的支撑元件,其中弹性片设置成使得其在该片的主平面正交的方向上进行阶跃运动。

[0009] 在另一个实施例中,本发明提供一种用于将微针装置施放到皮肤表面的施放装置,包括:具有凸起中心区的弹性片,其构造成可释放地附着在微针装置上,以及在弹性片外缘处或附近的支撑元件,其中弹性片设置成在该片的主平面正交的方向上进行阶跃运动。

[0010] 在另一个实施例中,本发明提供一种用于将微针装置施放到皮肤表面的施放装置,包括:具有凸起中心区的弹性片,其中凸起中心区在与弹性片的平面正交的方向上的运动驱动微针装置抵住皮肤。

[0011] 在另一个实施例中,本发明提供一种使用上述任何一种的施放装置的方法,该方法用于将微针阵列施放到皮肤表面,其中将施放装置放在皮肤表面并对装置施加力,该力足以造成该装置的弹性片相对皮肤表面从凸变到凹的定向,从而驱动微针阵列抵住皮肤。

[0012] 如这里使用的,特定术语应理解具有下列意义:

[0013] “阵列”是指在此描述的医疗装置包括一个或多个能够刺穿角质外层的结构，以便于治疗剂经皮传送或流体样本通过或进入皮肤。

[0014] “微结构”，“微针”或“微阵列”是指与阵列相关联的特定的精微结构，其便于治疗剂经皮传送或流体样本通过或进入皮肤。作为举例，微结构可包括针头或针头样结构以及能够刺穿角质外层的其它结构。

[0015] 本发明的特征和优点可通过优选实施例的详细描述和所附的权利要求书而得到更好的理解。本发明的这些和其它特征和优点可联系本发明的各种说明性实施例在下面描述。本发明的上述简述不是意在描述每个公开的实施例或本发明的实施方式。接下来的附图和详细描述在将更具体地描述说明性实施例。

附图说明

[0016] 现参照附图更详细地描述本发明的优选实施例，其中：

[0017] 图 1A 是施放装置的一个实施例的示意性平面图。

[0018] 图 1B 是施放装置的一个实施例的示意性截面图。

[0019] 图 2A 是在微针装置施放之前，施放装置抵放在皮肤表面的一个实施例的示意性截面图。

[0020] 图 2B 是已经将微针装置施放在皮肤表面的示意性截面图。

[0021] 图 2C 是微针装置留在皮肤表面位置的示意性截面图。

[0022] 图 3 是塞片微针装置的示意性透视图。

[0023] 图 4A, B 是施放装置的另一个实施例的示意性截面图。

[0024] 图 5A, B 是施放装置的另一个实施例的示意性平面和截面图。

[0025] 图 6A, B 是在操作中的图 5A, B 的施放装置的示意图。

[0026] 图 6C 是图 6B 的插入部分的放大示图。

[0027] 图 7A 是施放装置的另一个实施例的示意性平面图。

[0028] 图 7B 是施放装置的一个实施例的示意性截面图。

[0029] 图 8A 是在微针装置施放之前，图 7A, B 所示的施放装置抵放在皮肤表面的实施例的示意性截面图。

[0030] 图 8B 是已经将图 8A 的微针装置施放在皮肤表面的示意性截面图。

[0031] 图 8C 是微针装置留在皮肤表面位置的示意性截面图。

[0032] 图 9A, B 是施放装置的另一个实施例的示意性平面和侧视图。

[0033] 图 10 是在使用施放装置的一个实施例期间位移作为速度函数的曲线图。

[0034] 图 11 是在使用施放装置的另一个实施例期间位移作为速度函数的曲线图。

[0035] 虽然上述标识的附图阐明了本发明的几个实施例，但还可以预期在论述中提到的其它实施例。在所有情况下，本公开表示本发明的代表而非限制。应该理解，本领域普通技术人员作出若干其它的改进和实施例，都将落在本发明原理的范围和精神内。附图可能没有按比例绘制。图中所有相同的部分使用相同的附图标记。

具体实施方式

[0036] 图 1A 和图 1B 示出微针施放装置的一个实施例。施放装置 100 包括具有凸起中心

区 115 的弹性片 110。该片包括主平面,该平面在微针装置 120 施放期间通常与皮肤表面平行定向(如图 2A 所示)。弹性片设置成当在与片的主平面正交的方向施加足够的力时,使得弹性片在与片的主平面正交的方向阶跃(stepwise)运动(如图 2B 所示)。这种阶跃运动是向皮肤表面移动微针装置 120 的方向的突然运动,它是凸起弓形向上的中心区快速挠曲并反转变为压缩弓形向下的中心区的结果。这种阶跃运动在弹性片从凸起的方向(如图 2A 所示)向凹陷方向(如图 2B 所示)移动时伴随咔哒或劈啪的声音。与阶跃运动有关的声音可用于指示患者或医护人员微针施放装置已经击发并且微针装置已插入皮肤。期望的是,需要引起阶跃运动所需的预定最小量的力,由此使将微针装置 120 施放到皮肤表面 150 所使用的力大小一致。

[0037] 微针装置 120 可以通过任何适合的附着装置附着到弹性片 110 上。如图 1 所示,附着装置是粘合剂 130,它可以是粘合剂连续涂层,压花涂层,或不连续部分的形式。在一方面,粘合剂附着可以是非永久的,即,在微针装置 120 施放后,弹性片 110 可从皮肤表面移除(如图 2C 所示)。可替换的,弹性片可以留在皮肤表面上并作为微针装置的保护衬背。其它适合将微针装置 120 和弹性片 110 连接的附着装置包括搭扣配合连接件、钩环(例如 Velcro™)固定件、磁固定件、热连接、焊接,或本领域普通技术人员公知的任何其它适合的传统附着方法。在一个实施例中微针装置可形成或注塑成与弹性片为整体的部分。

[0038] 如图 1B 所示,施放装置 100 具有支撑元件用于以间隔器 140 的形式将微针装置悬置在皮肤表面,该间隔器 140 是环绕弹性片 110 整个外缘的环,其允许施放装置 100 在将微针插入皮肤之前放在皮肤上(如图 2A 所示)。间隔器 140 可替换地是多个腿或任何合适的突起的形式(如图 9A,B 所示),在微针装置插入之前其可支撑弹性片处在与皮肤表面隔开的位置。支撑元件应该具有足够的刚性以使其将微针装置支撑或悬置在皮肤上,直到对凸起中心区 115 施加足够的力导致凸起中心区被压下。

[0039] 如图 1A 所示的微针装置 120 具有六边形的形状,但多种形状和尺寸中的任何一种都适合用于本发明的施放装置。

[0040] 本发明的施放装置 100 的另一个实施例在图 4A-B 中示出。在这个实施例中,凸起的中心区 115 具有气泡或水泡形,可以如图所示被压下。凸起中心区内存在的固有曲率可增强把微针装置 120 释放地附着到弹性片 110 的能力。如图所示,在环绕微针装置 120 外围的附着点处用例如粘合剂把微针装置附着到薄片部件。在如图 4B 所示插入皮肤时,弹性片 110 与微针装置 120 之间的这些附着点在微针装置 120 插入皮肤之后被分离。

[0041] 本发明的施放装置 100 的另一个实施例在图 5A-B 中示出。这个实施例与图 1A-B 所示的类似,除了保护面 160 附着到间隔器 140 并设计为抵着皮肤放置。保护面 160 可用于更好地扩散施放到施放装置的力从而防止或最小化在施放期间间隔器不舒适地按压进皮肤表面。保护面 160 还可用于当把压力施放到施放装置的凸起中心区时阻止皮肤表面过度弓曲。在图 5A 中保护面的区域示意为暗影区域。保护面 160 的开口应当具有足够大的尺寸从而允许微针装置 120 容易地通过并接触皮肤表面。这个实施例在图 6A, B 中以使用状态示出。如图,保护面 160 与间隔器 140 和弹性片 110 整体地形成单个单元。这些也都可以形成彼此连接的单独部件。进一步有利的是,如图 6C 放大视图所示,在保护面 160 与间隔器 140 之间具有可移动的连接 600。该可移动的连接可以是将两部分保持在一起的弹性连接件或滑动件的方式。如图 6C 中以放大比例所示的,这种可移动的连接允许间隔器

的下端在远离微针装置的方向上自由运动并允许保护面保持平坦和在施放后稳定地抵着皮肤表面。

[0042] 在图 7A-B 中示出了本发明的施放装置 200 的另一个实施例。施放装置 200 包括具有凸起中心区 215 的弹性片 210。该片包括在施放微针装置 220 期间大致平行于皮肤表面（如图 8A 所示）定向的主平面。弹性片 210 具有构造为在使用期间与皮肤表面接触的间隔元件 240。施放装置 200 还具有连接到弹性片 210 的凸起侧面 250 并且其与间隔元件 240 反向。弹性片构造为当在与薄片平行的方向上（图 8A,B 所示）向凸起的侧面 250 施加足够的力时能在与薄片的主平面正交的方向上进行阶跃运动。这种阶跃运动是一种在微针装置 220 朝向皮肤表面移动的方向上的突然运动，并且由凸起的、向上弓曲的中心区转变为凹陷的向下弓曲的中心区的快速弯曲和反转来实现。这种阶跃运动可以与当弹性片从凸起方位（图 8A 所示）移动至凹入方位（图 8B 所示）时的咔哒或劈啪声关联。与阶跃运动相关联的声音可以用于向患者或医护人员指示微针施放装置已经被触发和微针装置被插进皮肤。期望的是，需要预定的最小量的力产生阶跃运动，由此导致利用一致量的力把微针装置 220 施加到皮肤表面 260。

[0043] 本发明的弹性片可由任意适合的材料制作，包括金属，例如铝、例如不锈钢的钢、或锡，和塑料，例如聚苯乙烯、聚碳酸酯、和聚丙烯。具有凸起中心区的弹性片可以是单个的、整体部件。或者可把凸起中心区连接到外部环，并可由同样的或不同的材料制作。

[0044] 使用本发明的施放装置施加微针装置的方法包括使微针装置达到期望的可有效使微针刺入皮肤的速度。期望的速度控制为限制或防止刺激下面的神经组织。根据本发明，微针装置获得的撞击皮肤时的最大速度通常为 20 米每秒 (m/s) 或更小，潜在地为 15m/s 或更小，并且可能地为 10m/s 或更小。在一些情况中，最大速度可以是 8m/s 或更小。在速度范围的低端，微针装置获得的撞击皮肤时的最小速度通常为 2m/s 或更大，潜在地为 4m/s 或更大，并且可能地为 6m/s 或更大。

[0045] 由于皮肤位置的变化，施放装置可设计为这样，即，微针装置以一个速度或高于期望的最小速度在足以适应皮肤位置相对施放装置变化的距离上行进。例如，施放装置中的微针装置可以以最小期望的速度或更高的速度在一毫米或更多的距离上运动。

[0046] 达到期望速度所需要的力量可根据微针施放装置的质量和形状而变化，尤其是弹性片和微针装置的质量和形状。可控制或选择微针施放装置的质量以减少在输送处下面的神经组织被充分地刺激从而导致疼痛感觉的可能性。例如，优选的是，微针施放装置的质量约为 6 克或更少，更优选地约 4 克或更少。

[0047] 在一个实施例中，如图 1 和 2 中的 120 示意性地示出的微针装置可以是图 3 中更详细示意的塞片形式。图 3 示意了微针装置，包括以阵列 22、压敏粘合剂 24 和背衬 26 组合的形式的塞片 20。一部分的阵列 22 示意微针 10 从微针基底表面 14 伸出。可以在整个微针基底表面 14 上以任意期望的图案布置或随机地分布微针 10。如图，微针 10 以均匀间隔排的方式布置。在一个实施例中，本发明的阵列具有大于约 0.1cm^2 并小于约 20cm^2 的面向远端的表面面积，优选地大于约 0.5cm^2 并小于约 5cm^2 。如图，塞片 20 的基底表面 16 的一部分是未形成图案的。在一个实施例中，未形成图案的表面具有面向患者皮肤表面的装置表面总面积的大于约 1% 并小于约 75% 的面积。在一个实施例中，未形成图案的表面具有大于约 0.10 平方英寸 (0.65cm^2) 至小于约 1 平方英寸 (6.5cm^2) 的面积。在另一个实施

例中（未示出），把微针布置在阵列 22 的基本整个表面区域上。

[0048] 在可替换的实施例中（未示出），施放器自身在其周边、皮肤接触表面上包括粘合剂，以便在致动之后整个施放器可粘接在适当位置同时使微针以期望的时间进入皮肤。

[0049] 用在本发明的各种实施例中的微针装置包括任意的各种构造，例如那些在下述专利和专利申请中描述的那样，其公开的内容在此通过引用结合入本文。微针装置的一个实施例包括在美国专利申请公开 No. 2003/0045837 中公开的结构。在前述专利申请中公开的微构造是具有锥形构造的微针形式，该锥形构造包括形成在每个微针外表面内的至少一个沟槽。微针可以有在一个方向上延伸的基部。在具有延伸基部的微针内的沟槽可以从延伸基部的一个末端向微针的尖端延伸。沿微针侧面形成的沟槽可选地在不到微针尖端处终止。微针阵列还可包括在其上设有微针阵列的基底表面上形成的导管构造。微针内的沟槽可与导管构造流体连通。微针装置的另一个实施例包括在 2003 年 7 月 17 日提交的共同待审的美国专利申请、序号为 10/621,620 中公开的构造，该申请描述了具有截顶锥形和受控纵横比 (aspect ratio) 的微针。微针装置的再另一个实施例包括美国专利 No. 6,091,975 中公开的构造，该专利描述了刺破皮肤的刀片状微凸起。微针装置的再另一个实施例包括美国专利 No. 6,313,612 (Sherman 等人) 中公开的构造，该专利描述了具有中空中央沟槽的锥形构造。微阵列的再另一个实施例包括在国际公开 No. W000/74766 (Garstein 等人) 中公开的构造，该公开描述了具有至少一个纵向刀片位于微针尖端顶面的中空微针。

[0050] 适于用在本发明的微针装置可用于把药物（包括任意药剂或多个药剂）以改变经皮输送的方式输送通过皮肤，或输送到皮肤用于皮内或局部治疗，例如接种疫苗。

[0051] 在一个方面，大分子量的药物可以经皮地输送。增加药物的分子量典型地导致无助的经皮输送的下降。适于用在本发明的微针装置具有输送通常由被动经皮输送难以输送的大分子的用途。这种大分子的范例包括蛋白质、缩氨酸、核苷酸序列、单克隆抗体、DNA 疫苗、例如肝磷脂的多聚糖、和例如头孢曲松的抗生素。

[0052] 在另一个方面，适于用在本发明的微针装置具有增强或允许由其他的被动经皮输送难以或不可能输送的小分子经皮输送的用途。这种分子的范例包括盐形；离子分子，例如双磷酸，优选地为阿伦磷酸钠 (sodium alendronate) 或帕米膦酸二钠 (pamedronate)；和具有无助于被动经皮输送的物理化学属性的分子。

[0053] 在另一个方面，适于用在本发明的微针装置具有增强分子输送至皮肤的用途，例如在皮肤病治疗、疫苗输送方面，或在增强疫苗佐药的免疫反应方面。在一个方面，在施放微针装置之前可把药物施加至皮肤（例如以溶液的形式拭抹到皮肤表面上或像膏状物一样擦到皮肤表面）。

[0054] 微针装置可用于即时输送，即施加它们并立即从施加部位移开，或可把它们在一段延长的时间里留在适当位置，该时间范围可从若干分钟至长达 1 周。在一个方面，输送的延长时间可从 1 至 30 分钟以实现比基于施加并立即移开能获得的输送更加彻底的药物输送。在另一方面，输送的延长时间可以从 4 小时至 1 周从而提供药物的持续释放。

[0055] 例子

[0056] 例 1

[0057] 检测如图 9A, B 大致示意的装置从而确定施加微针装置的速度和位移。弹性片部件的直径约为 4.5cm。凸起的中心区的直径约为 1.8cm。间隔器包括 16 个约高为 0.5cm 和

宽为 0.75cm 的单独鳍。每个相邻的鳍之间的缝隙约为 1mm。把一小片糙面精整反射带施加到凸起的中心区的下侧从而实施速度 / 位移测量,但是实际上微针装置将被附着到凸起中心区的下侧。弹性片部件和间隔器包括厚度约为 0.3mm 的钢。把该装置对着附着到激光测量装置(激光振动计控制器,型号 OFV-3001,和激光光纤干涉计,型号 OFV-502, Polytec 公司, Tusin, California) 的固定设备放置并对准,由此激光可从糙面精整反射带反射回来。在图 9A 的箭头 A 方向手工地推动凸起的中心区并产生作为凸起中心区位移的函数的速度,如图 10 所示。整个位移约为 1.45mm 并且记录的最大速度为 3.40m/s。应当知道的是,约为 0.2mm 的初始位移是由于在凸起中心区被反转时引起的阶跃运动之前弹性片部件的变形。同样,在这个初始位移期间中心区的速度依赖于施加的手工力量并且可以每次使用时都不同。

[0058] 例 2

[0059] 根据图 7 和 8 所示的一般模式的操作来检测实施例 1 的装置。即,凸起的中心区被初始压下并把一小片糙面精整反射带施加到凸起的中心区与间隔器相反的侧面。把该装置对着附着到激光测量装置(激光振动计控制器,型号 OFV-3001,和激光光纤干涉计,型号 OFV-502, Polytec 公司, Tusin, California) 的固定设备放置并对准,由此激光可从糙面精整反射带反射回来。在平行于弹性片部件平面(如图 8A 所示)的方向手工地推动间隔器并产生作为凸起中心区位移的函数的速度,如图 11 所示。整个位移约为 1.44mm 并且记录的最大速度为 7.06m/s。

[0060] 已经参照若干实施例描述了本发明。前述详细的说明和实例仅仅用于清楚地理解,从其中将不会理解为不必要的限制。对本领域那些熟练人员来说显然的是,可对描述的实施例进行很多改变而不脱离本发明的精神和范围。因此本发明的范围不应限制为在此描述的组成和构造的精确细节,而是由下面的权利要求的文字所限定。

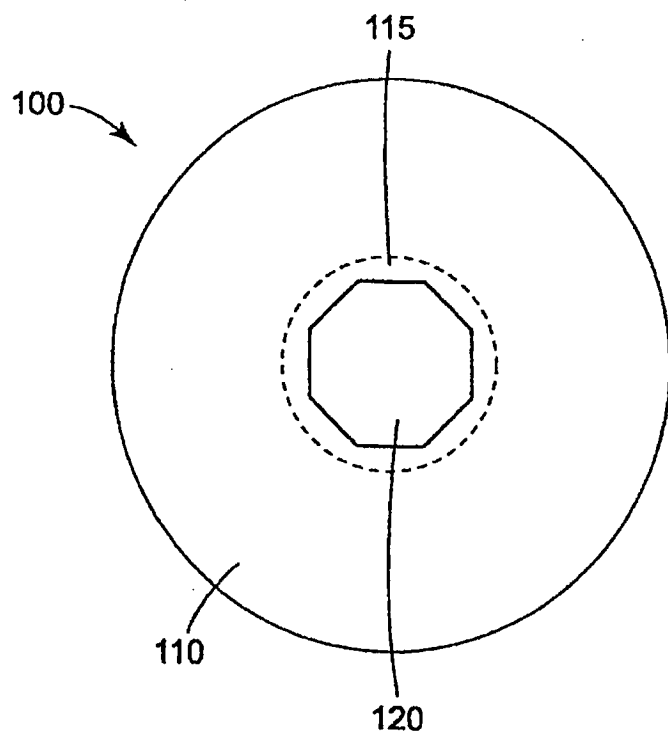


图 1A

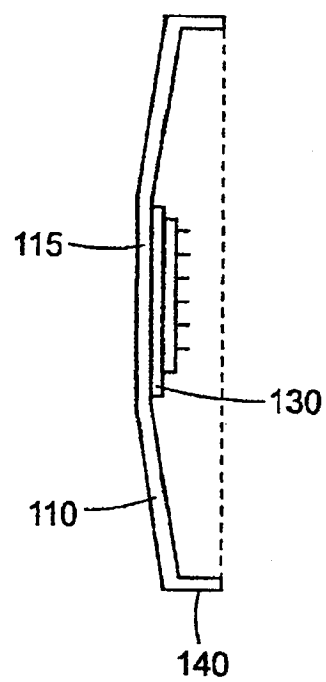


图 1B

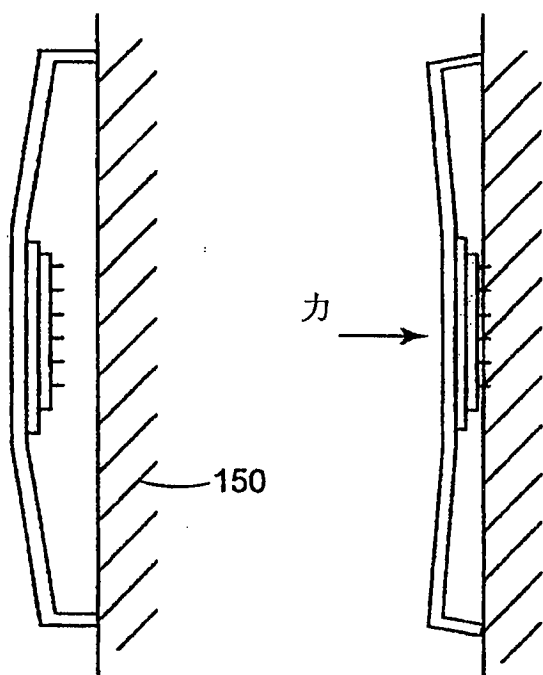


图 2A

图 2B

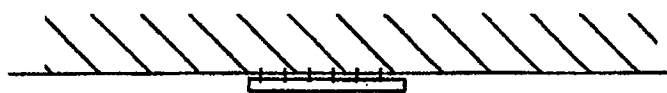


图 2C

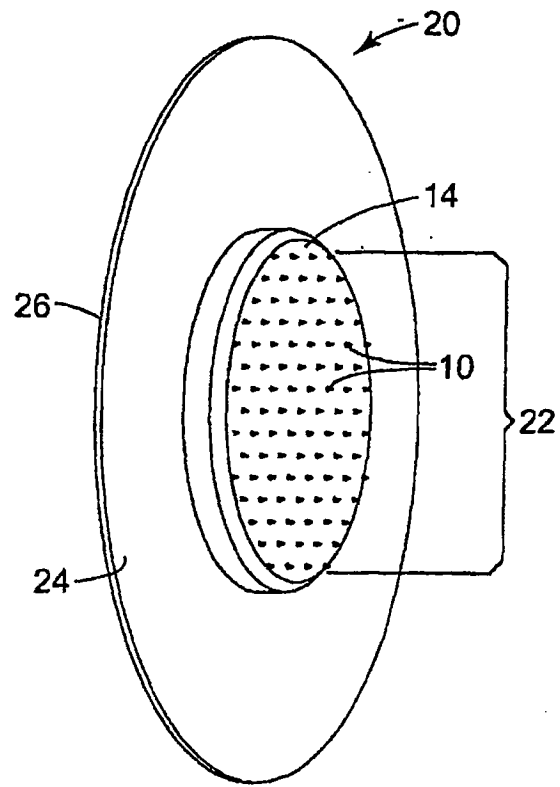


图 3

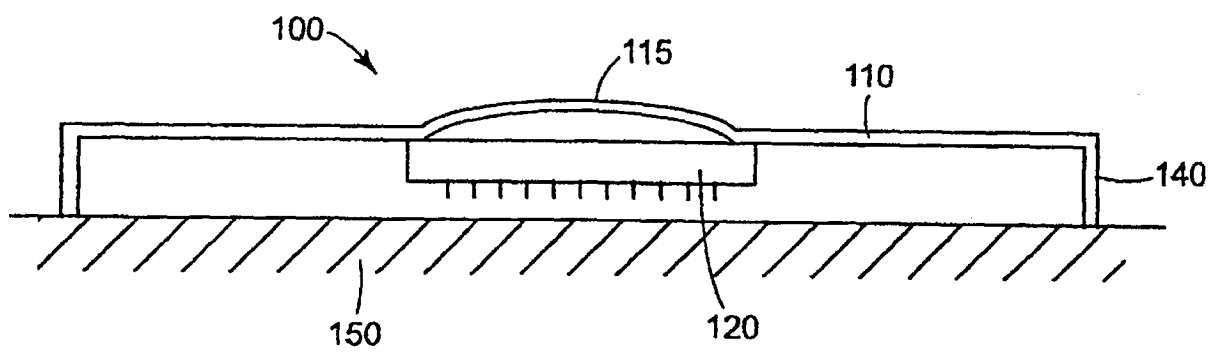


图 4A

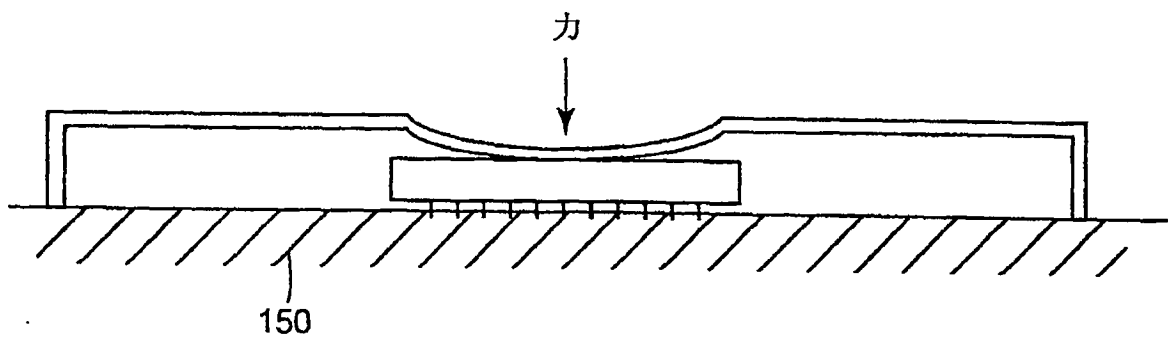


图 4B

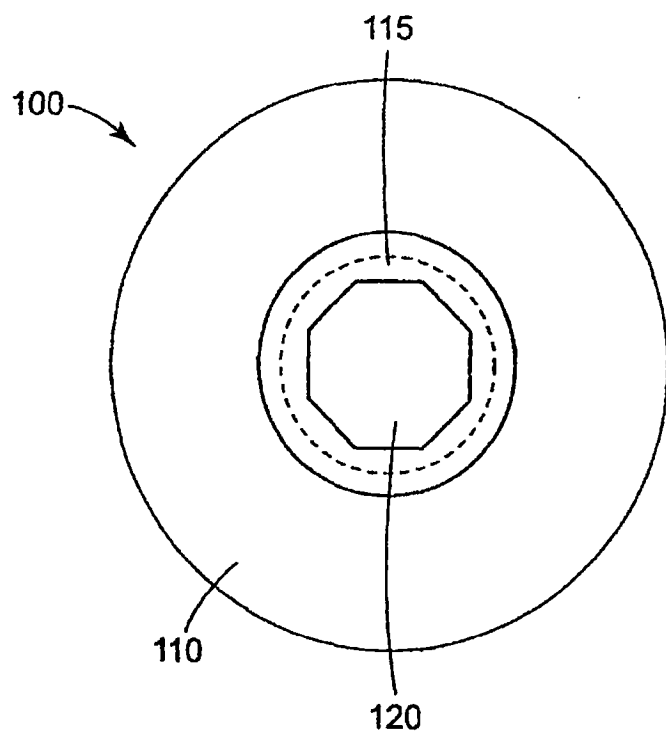


图 5A

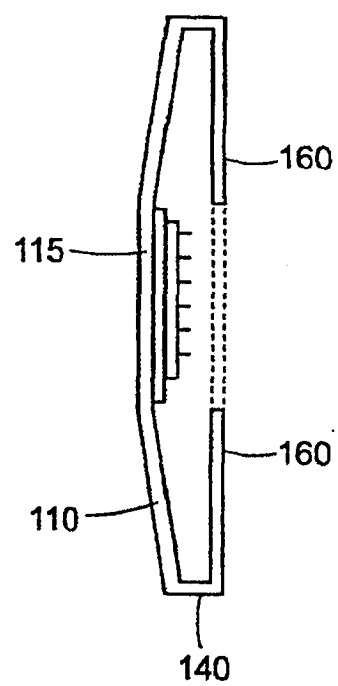


图 5B

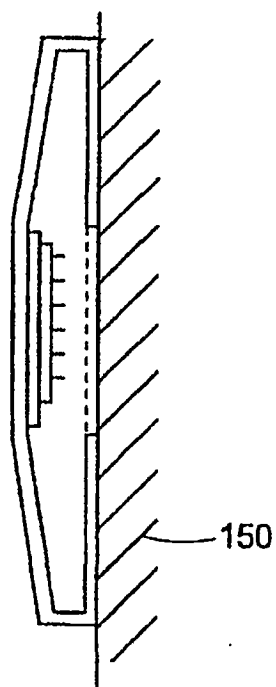


图 6A

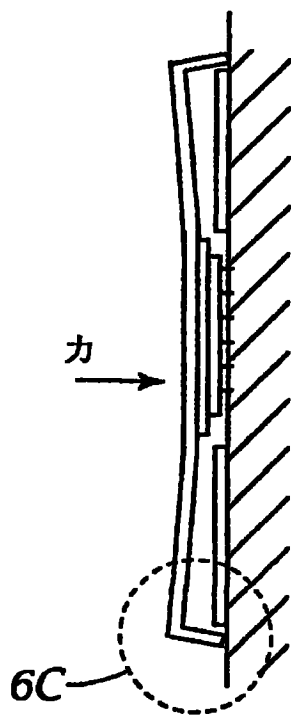


图 6B

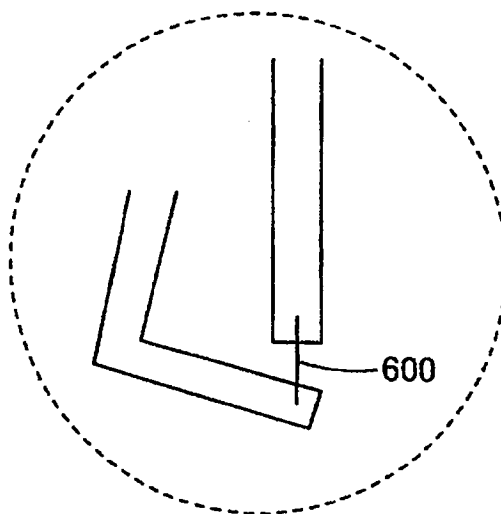


图 6C

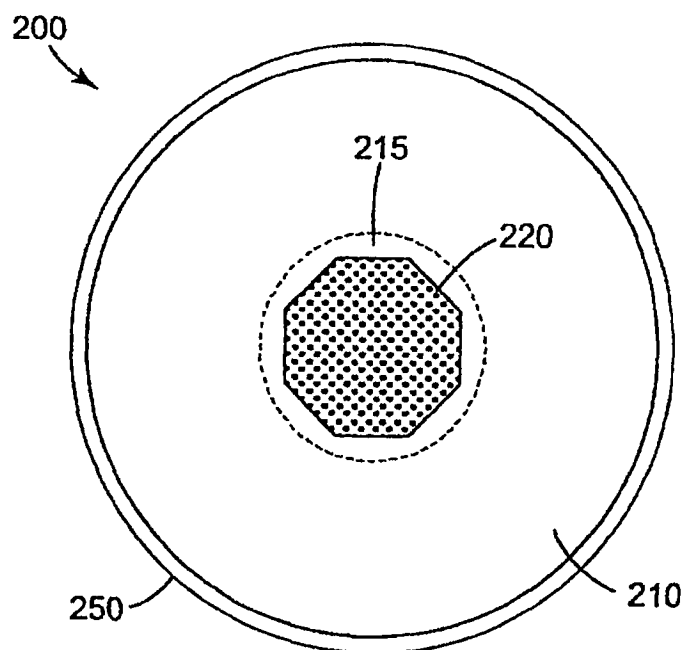


图 7A

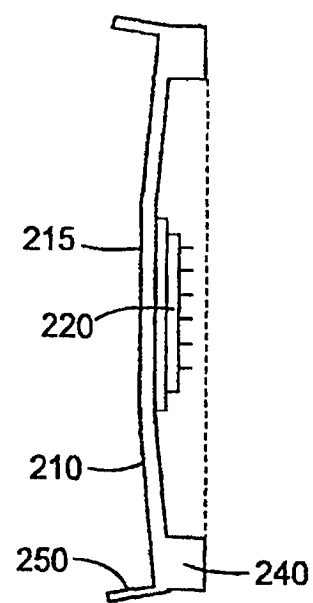


图 7B

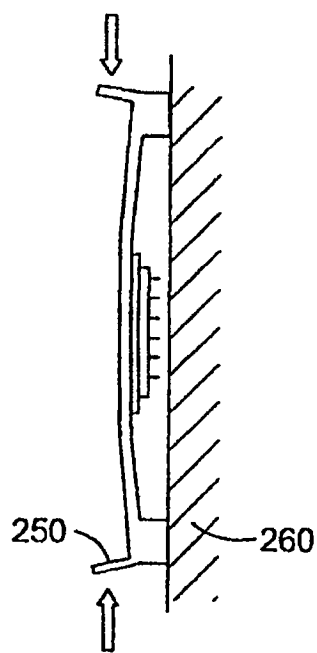


图 8A

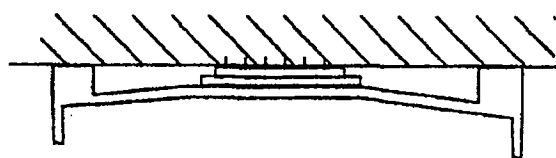


图 8B

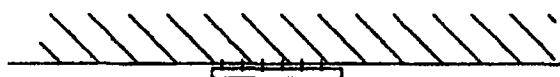


图 8C

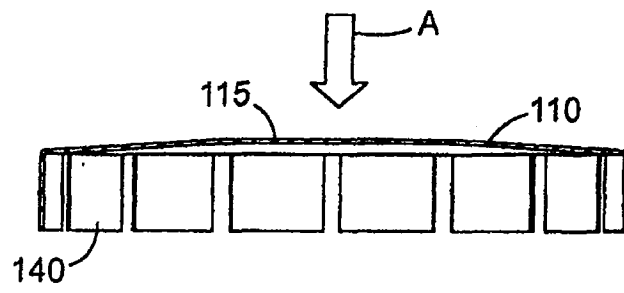


图 9A

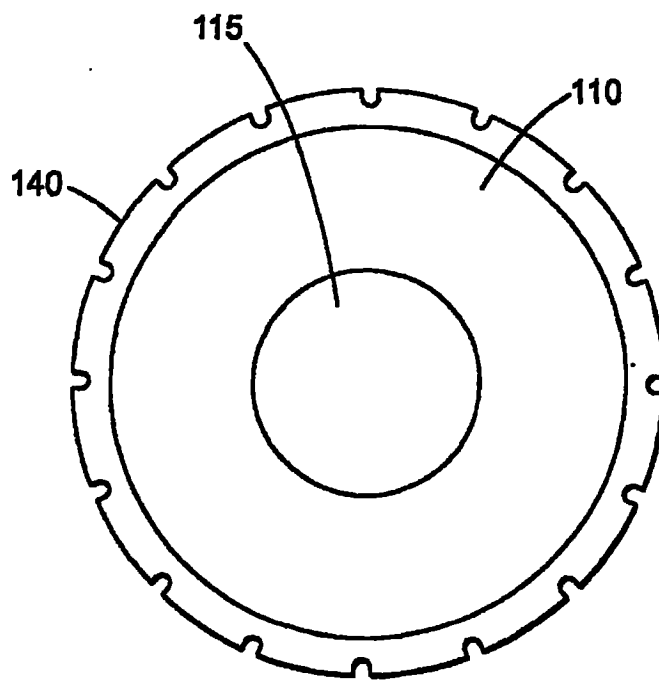


图 9B

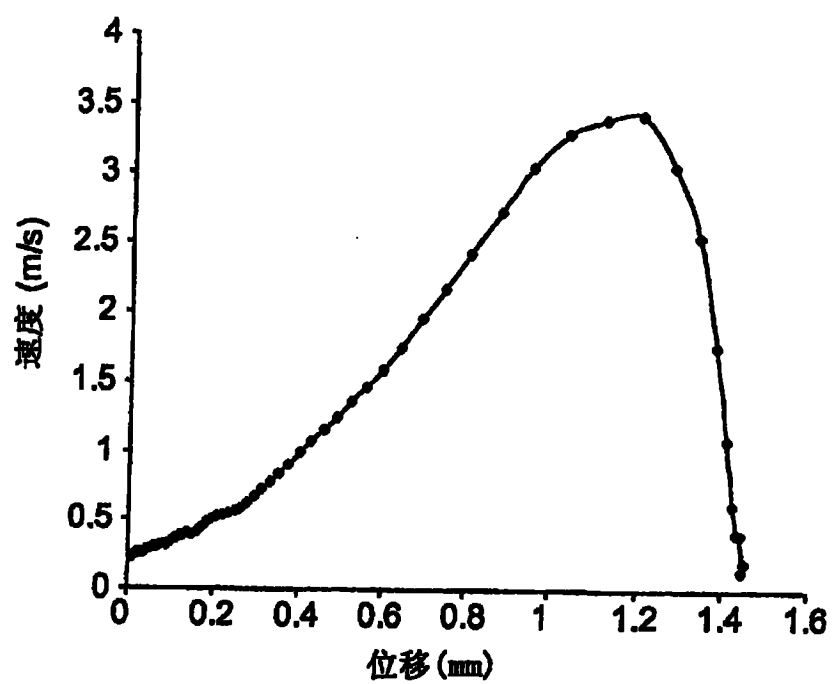


图 10

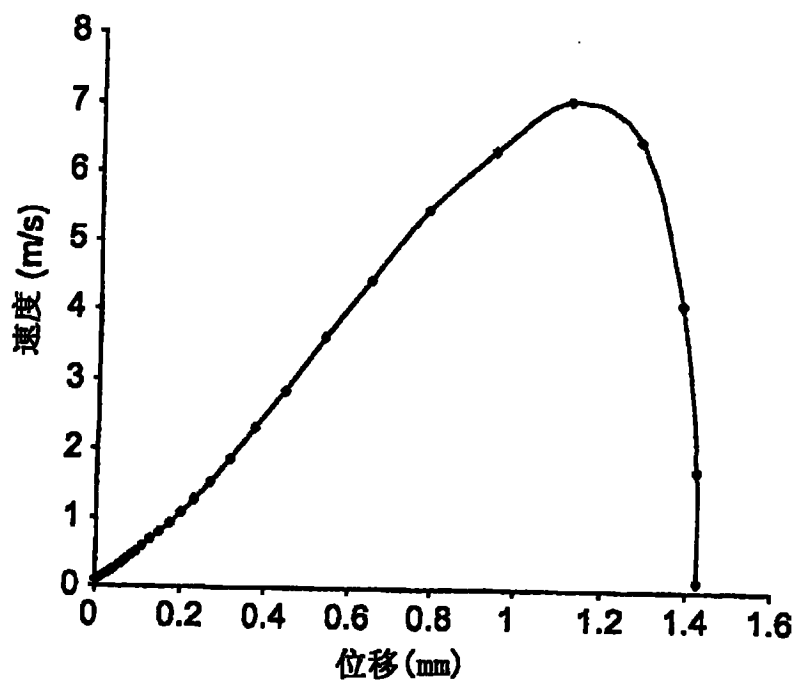


图 11