

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00810514.6

[51] Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100402105C

[22] 申请日 2000.6.8 [21] 申请号 00810514.6

[30] 优先权

[32] 1999.6.8 [33] US [31] 60/138,050

[86] 国际申请 PCT/US2000/015979 2000.6.8

[87] 国际公布 WO2000/074767 英 2000.12.14

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.17

[73] 专利权人 奥尔蒂治疗学公司

地址 美国佐治亚

[72] 发明人 乔纳森·爱波斯坦

迈克尔·R·哈奇 约瑟夫·帕普

[56] 参考文献

WO98/00193A1 1998.1.8

审查员 谢 岗

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 孙 征

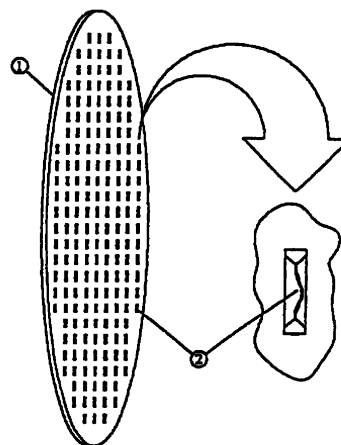
权利要求书 5 页 说明书 49 页 附图 27 页

[54] 发明名称

采用薄膜组织界面装置在生物膜中制作微孔
的设备和方法

[57] 摘要

本发明提供一种经过改进的装置及方法，该装置及方法的目的是在生物膜中形成通路并将一种物质透过该生物膜而递送进入动物体内进行治疗，或是透过该生物膜从动物体内抽取一种物质以进行监控或其它诊断，该装置及方法还用来增加跨膜流量。



1. 一种微孔制作装置(1)，该装置包括：

至少一个容器；以及

一个组织界面，该组织界面包括至少一个微孔制作器(2)及一个基底(6)；

其中所述微孔制作器包括一个薄膜组织界面，从而在与生物膜直接接触的过程中，所述微孔制作器能够去除所述膜足够深度的一部分来形成一个微孔；并且所述微孔制作器是一个探头元件，该探头元件能够通过热传导递送热能使该生物膜的某一部分烧蚀足够的深度以形成一个微孔。

2. 如权利要求1的装置，其特征在于，所述基底具有孔洞。

3. 如权利要求1的装置，其特征在于，所述探头元件是能够烧蚀生物膜的电阻加热元件。

4. 如权利要求3的装置，其特征在于，所述探头元件选自一个组群，该组群包括：一种预成形的金属丝导电体、一种镀覆的导电材料、一种机械加工的导电材料、一种激光切割的导电材料、一种粘贴的箔材、一种电镀材料、一种丝网印刷材料、一种蚀刻导电材料，和一种薄膜双金属层叠物，其中一层用于形成所述阻抗元件而另一层用于形成向所述阻抗元件供应电流的导电网格。

5. 如权利要求3的装置，其特征在于，所述探头元件在烧蚀生物膜的同时便破坏掉。

6. 如权利要求4的装置，其特征在于，所述薄膜双金属层叠物由影印石版术和蚀刻而制成。

7. 如权利要求1的装置，其特征在于，两个或多个所述探头元件连成并联电路配置或是串联电路配置或是串、并联复合电路配置。

8. 如权利要求1的装置，该装置还包括一种材料，该材料位于所述微孔制作器附近，该材料能够产生一种放热或吸热反应。

9. 如权利要求1的装置，该装置还包括一种微型致动器。

10. 如权利要求 9 的装置，其特征在于，所述微型致动器选自一个组群，该组群包括：静电微致动器、热双晶微致动器、压电微致动器、电磁微致动器、磁致伸缩微致动器、及形状记忆合金微致动器。

11. 如权利要求 1 的装置，该装置还包括一个电子电路和电源。

12. 如权利要求 2 的装置，该装置还包括一种堵塞材料，该堵塞材料位于所述孔洞上。

13. 如权利要求 12 的装置，其特征在于，所述堵塞材料包括一种挥发性材料。

14. 如权利要求 1 的装置，其特征在于，所述基底是压有凸起的。

15. 如权利要求 1 的装置，该容器还包括一种增强因子材料，该材料的用途为对一种穿过生物膜的流体的跨膜传输进行增强。

16. 如权利要求 1 的装置，其特征在于，所述至少一个容器包括多个腔室。

17. 如权利要求 16 的装置，其特征在于，所述多个腔室包括至少第一和第二腔室，所述第一腔室包括一个第一基底，所述第二腔室包括一个第二基底。

18. 如权利要求 17 的装置，其特征在于，所述第一及第二基底是第一及第二生物活性剂。

19. 如权利要求 16 的装置，其特征在于，所述装置能够经皮递送第一腔室中的物质或是经皮地将一种分析物抽入第二腔室。

20. 如权利要求 16 的装置，其特征在于，所述装置能够同时经皮递送第一腔室中的物质并经皮地将一种分析物抽入第二腔室。

21. 如权利要求 20 的装置，该装置还包括一个分析器，该分析器的用途为对所述分析物进行检测或量化。

22. 如权利要求 21 的装置，该装置还包括一个控制模块，该控制模块的用途为根据所述分析器所检测到的所述分析物的量化值来控制所述物质的递送。

23. 如权利要求 21 的装置, 其特征在于, 所述物质是胰岛素而所述分析物是葡萄糖。

24. 如权利要求 17 的装置, 该装置还包括一个分隔器或阀, 该分隔器或阀设置在所述第一腔室和第二腔室之间, 该分隔器或阀的用途为防止所述第一及第二物质在该分隔器去除或该阀开启之前相混合。

25. 如权利要求 24 的装置, 其特征在于, 所述分隔器是一个膜片。

26. 如权利要求 25 的装置, 其特征在于, 所述第一物质是一种病理学活性剂, 而所述第二物质是一种病理学允许载体。

27. 如权利要求 16 的装置, 其特征在于, 所述多个腔室包括不同的物质。

28. 如权利要求 27 的装置, 其特征在于, 一个或多个所述物质选自一个组群, 该组群包括: 生物活性肽或蛋白质、治疗药物、疫苗、治疼痛药、渗透性增强剂、及 pH 稳定剂。

29. 如权利要求 27 的装置, 其特征在于, 所述不同物质是由该装置以经过调制的量来递送的。

30. 如权利要求 29 的装置, 其特征在于, 至少有一个所述不同物质是无源地扩散进入生物膜的。

31. 如权利要求 29 的装置, 其特征在于, 所述物质的递送是以同时地、先后地、交替地、或以上述方式的任何组合的方式进行的。

32. 如权利要求 1 的装置, 该装置还包括一种流量增强装置, 其中该流量增强装置使一种进入生物膜的物质的流动速率增加。

33. 如权利要求 32 的装置, 其特征在于, 所述流量增强装置使一种进入生物膜的物质的流动速率增加所使用的技术选自一个组群, 该组群包括: 离子电渗、电造孔、电渗、声泳、和增压。

34. 如权利要求 16 的装置, 其特征在于, 至少一个所述多个腔室是在该装置一次使用后即于抛弃的。

35. 如权利要求 1 的装置, 该装置是在一次使用后即于抛弃的。

36. 如权利要求 1 的装置, 该装置还包括一种一次性使用部件。

37. 如权利要求 36 的装置, 其特征在于, 所述一次性使用部件是用一种反应物处理过的, 该反应物与从生物膜内抽取的生物流体反应后产生一种信号或可测量的性能改变, 该信号或性能改变和生物流体中的一种分析物的量有着可预测的关连。

38. 如权利要求 36 的装置, 其特征在于, 所述一次性部件是用表面活性剂、亲水性化合物或疏水性化合物中的一种或它们的任何组合物处理过的。

39. 如权利要求 36 的装置, 其特征在于, 所述一次性部件是用抗微生物药、或抗凝血药、或蛋白酶抑制剂化合物处理过的。

40. 如权利要求 36 的装置, 其特征在于, 所述一次性部件包括刺激响应聚合物凝胶部分, 这种聚合物凝胶部分中包括一种会在热、化学、或电的刺激下释放出来的材料。

41. 如权利要求 36 的装置, 其特征在于, 所述一次性部件包括一种加热时会放出一种化合物的材料。

42. 如权利要求 1 的装置, 该装置还包括一种混合器, 该混合器位于基底之上或之中, 该混合器能够在一种物质被经皮递送进入生物膜之前对该物质进行混合。

43. 如权利要求 26 的装置, 其特征在于, 所述第一物质是一种干性成分的病理学活性剂, 而所述第二物质是一种用来将干性成分重构到病理学允许的液体或凝胶部分中去的稀释剂。

44. 如权利要求 27 的装置, 其特征在于, 该装置将所述不同物质分别递送到生物膜相近地方的机体内, 致使这些不同的物质一旦进入机体的组织基体内便可以结合及混合起来。

45. 一个制造根据权利要求 1 的微孔制作装置 (1) 的方法, 该方法包括:

在一个基底 (6) 上或之内形成至少一个微孔制作器 (2);
形成包括所述至少一个微孔制作器和所述基底的组织界面;
提供与所述组织界面流体连通的一个容器。

46. 如权利要求 45 的方法，其特征在于，所述基底选自一个组群，该组群包括：织造材料、薄膜、支承层、及板。

47. 如权利要求 46 的方法，其特征在于，所述基底包括孔洞。

48. 如权利要求 45 的方法，其特征在于，所述探头元件选自一个组群，该组群包括：一种预成形的金属丝导电体、一种镀覆的导电材料、一种机械加工的导电材料、一种激光切割的导电材料、一种粘贴的箔材、一种电镀材料、一种丝网印刷材料、一种蚀刻导电材料，和一种薄膜双金属层叠物，其中一层用于形成所述阻抗元件而另一层用于形成向所述阻抗元件供应电流的导电网格。

49. 如权利要求 45 的方法，其特征在于，所述探头元件是一个能够烧蚀生物膜的电阻加热元件。

50. 如权利要求 45 的方法，该方法还包括将粘结剂层结合到所述组织界面上。

51. 如权利要求 46 的方法，该方法还包括在所述孔洞上形成一种非导电的堵塞。

52. 如权利要求 45 的方法，该方法还包括将所述组织界面结合到所述容器上。

53. 如权利要求 45 的方法，其特征在于，所述微孔制作器在与生物膜直接接触的过程中能够去除或移走足够深度的所述膜的一部分来形成一个微孔，并且其中所述微孔制作器是一个探头元件，该探头元件能够通过热传导传递热能使该生物膜的某一部分烧蚀足够的深度以形成一个微孔。

采用薄膜组织界面装置在生物膜中制作微孔的设备与方法

交叉参考的相关专利申请

本专利申请要求享受 1999 年 6 月 8 日申请的美国临时专利申请 No.60/138,050 的优先权，这里引入该专利申请公开的全文以作参考。

技术领域

本发明涉及：在诸如皮肤表层或粘膜层等生物膜中形成细小通孔或小洞或微孔的装置及方法，透过该微孔来递送药物或其它渗透物，透过该微孔来抽取生物流体，装置内部的集成方法及所抽取的生物流体中所选定分析物的检测分析方法，以及通过压强调制、微孔组织及邻近组织的机械操纵或扭变、电传输、电渗、离子电渗疗法及声能等一个或多个途径来增加透过该微孔的流量。

背景技术

角质层在皮肤的阻挡性能中起了主要作用。因此，对药物或其它分子的经皮进入体内及分析物的离开身体来说该角质层是最大的屏障。角质层，皮肤的外角质层，是致密的角质形成细胞残存物被脂质区域分割而成的复杂构造。对进入体内或离开身体的分子来说角质层的透过性比口腔及胃粘膜要小得多。角质层是由角质形成细胞形成的，它主要包括表皮细胞，这种细胞失去它的细胞核后成为角质细胞。这种由死去的细胞构成角质层，其厚度仅约 10 到 30 微米，并且如上所述，它是一种非常不透水的膜，该膜保护身体不为外界物质所侵入并防止体内的流体及所溶解的分子向体外迁移。随着脱屑时角质细胞的脱落和角质形成过程中新角质细胞的形成，角质层不断的得到更新。

在以前，药物都是用注射的方法来送入皮肤的。这种投药方法既不方便又不舒服，并且不适用于一般公众自身用药使用，此外，

所使用的针头在用后还会继续形成公害。因此特别需要提供一种经皮的向体内递送药物的方法。

本专业中有许多已知的技术可供经皮药物递送及监测应用。多尿症监测领域是本专业中要求采用痛苦较小的生物膜穿刺技术的有名例子。多尿症病人的现行护理标准中有一条要求就是每天进行 3 到 5 次疼痛的手指戳刺取血以监测病人的血糖水平。但是在最近几年中除了刺血针的相对尺寸有所减小以外，刺血针的使用以及由此而引起手指敏感及疼痛的情况却长期没有改变。

为了增强药物的经皮递送，已经存在几个公知的提高皮肤的药物渗透性的方法。例如，美国专利 No. 5,885,211 中叙述了在生物膜中形成一个或多个微孔的微孔热制作技术及装置以及有选择地使从体内向外流的分析物或递送进入体内的药物的流量加大的方法。2000.1.27 公开的 PCT WO 00/03758 叙述了在生物膜的一个选定区域中形成人工通道的方法及设备，该方法及设备采用了一个烟火元件，该烟火元件触发后以受控的方式爆炸，这种微型爆炸在生物膜中所产生的人工通道具有符合要求的深度和直径。1998.7.9 公开的 PCT WO 98/29134 公开了一个增强诸如动物皮肤这样的生物膜的渗透性的方法，该方法采用了微孔制作技术和一种诸如声能、电磁能、机械能、热能或化学能等增强因子。利用微孔制作来进行物质递送或监测的方法和装置还在 1999.9.10 公开的 PCT WO 99/44637、美国专利 No. 6,022,316、1999.9.10 公开的 PCT WO 99/44508、1999.9.10 公开的 PCT WO 99/44507、1999.9.10 公开的 PCT WO 99/44638、2000.2.3 公开的 PCT WO 00/04832、2000.2.3 公开的 PCT WO 00/04821、以及 2000.3.23 公开的 PCT WO 00/15102 中有所叙述。

经由皮肤进行药物等物质的递送和血液成分等分析物的监测的方法及装置仍然有必要进行改进。

发明内容

本发明涉及经由诸如一个人等动物的生物膜来输送物质，具体地涉及一种装置及方法，该装置及方法是用来在包括人类在内的动物的生物膜中形成通道以透过该生物膜向其体内递送物质进行治

疗，或是透过该生物膜从动物体内抽取物质以进行监测或其它诊断。

本发明针对一种装置，该装置由下述几部分组成：用来显著增加皮肤或其它组织表面的渗透性的机构，对穿过该表面的渗透物或生物流体的流量进行控制的机构，用来储存及释放渗透物的机构，以及备选的或作为替代物用的对从组织内采集到的生物流体中的某些分析物进行量化的机构，以及根据分析器检测到的分析物的量化值来对渗透物的递送进行控制的机构。

本发明的一个目的为提供一种制作微孔的装置，该装置包括至少一个容器和一个组织界面，该组织界面包括至少一个微孔制作器及一个基底，其中该微孔制作器位于该基底之上或之内。在本发明的一个实施例中，该微孔制作器选自下述组群，该组群包括：一种热探头，该探头能够通过直接与生物膜直接接触而将热能传导给它并将一部分生物膜烧蚀足够深而形成微孔；机电致动器；微型刺血针；微型针头或刺血针阵列；声能烧蚀器；激光烧蚀系统；和高压射流穿刺器。

具体地说，根据本发明提供了一种微孔制作装置，该装置包括：至少一个容器；以及一个组织界面，该组织界面包括至少一个微孔制作器及一个基底；其中所述微孔制作器包括一个薄膜组织界面，从而在与生物膜直接接触的过程中，所述微孔制作器能够去除所述膜足够深度的一部分来形成一个微孔；并且所述微孔制作器是一个探头元件，该探头元件能够通过热传导递送热能使该生物膜的某一部分烧蚀足够的深度以形成一个微孔。

本发明的另一个目的为提供一种微孔制作装置的制造方法，该方法包括获得一种基底以及在该基底上形成一个导电网格，其中该导电网格成为通向微孔制作器的连接电路。

具体地说，根据本发明提供了一种制造上述微孔制作装置的方法，该方法包括：在一个基底上或之内形成至少一个微孔制作器；形成包括所述至少一个微孔制作器和所述基底的组织界面；提供与所述组织界面流体连通的一个容器。

本发明的另一个目的为提供一种在生物膜中形成通道的方法，该方法包括将一个微孔制作装置紧靠在生物膜附近并触发该微孔制

作装置以在生物膜中形成至少一个通道，该微孔制作装置包括至少一个容器以及一个组织界面，该组织界面包括至少一个微孔制作器及一个基底，其中该微孔制作器位于该基底之上或之内。

本发明的另一个目的为提供增加穿过如皮肤那样的生物膜的物质流量的装置及方法。具体地说就是在生物膜中形成一个或多个微孔，然后对微孔处及其周围的组织施加压强调制及机械操纵以增加经皮流量。本发明的装置及方法可以用于穿过一个生物膜来递送药物或其它化合物，或其可以用于从有机体中获得一种生物样本（例如一种间质流体样本）。

本发明的另一个目的为提供一种流量增强装置，该装置包括一个外壁及一个容器，该外壁确定一个腔室，该容器包括一个内腔及一个出口，其中该容器包容在该腔室之内并可从中取出。

附图说明

图 1 所示为一个薄膜组织界面（TFTI）装置的一般性实施例，图中展示了一个单个的电阻元件的放大图。

图 2 所示为一个并联的导电网格及电阻元件的实例。

图 3 所示为一个单根金属丝元件致动器的运作。

图 4 所示为一个微型切削加工成的元件的致动器。

图 5 所示为一个用来制造一个典型实施例的基底的混纺织造材料的放大图。

图 6 所示的织造材料与图 5 所示材料相同，同时该材料上带有丝网印刷导电印迹并与导电丝一起形成了电阻元件。

图 7 所示为一种用来制造一个典型实施例的独特的丝网印刷技术。

图 8 所示为所述典型实施例中的单个造孔元件的侧示放大图，图中展示其制造时、制成后以及触发后的情况。

图 9 所示为一个典型实施例中的镀钽并联导电网格及电阻元件。

图 10 所示为所述典型实施例中的单个造孔元件的侧示放大图，图中展示其制造时的情况及最终形状。

图 11 所示为所述典型实施例中的单个造孔元件的侧示放大图，图中展示其制造中的情况及最终形状。

图 12 所示为一个开孔的聚碳酸酯板，此板用作一个典型实施例的基底。

图 13 所示为图 12 中的开孔的聚碳酸酯板带有丝网印刷的导电印迹的情况。

图 14 所示为图 13 中的带有导电网格的制作了孔的聚碳酸酯板带有丝网印刷的堵塞材料的情况。

图 15 所示为图 14 中的装置带有丝网印刷的电阻元件的情况。

图 16 所示为一个带有丝网印刷的皮肤密封粘接层的典型实施例的最终形式。

图 17 所示为一个集成装置的实施例的分解图。

图 18 所示为一个带有一个渗透物腔及一个组织界面的集成装置的实施例。

图 19 所示为一个整体一次性使用集成装置的实施例。

图 20 所示为一个集成装置的实施例，该装置中的一个部件是可重复使用的而其余部件是一次性使用的。

图 21 所示为一个单室流量增强装置的实施例。

图 22 所示为一个机械驱动压强调制装置的实施例的横切面图，该装置用于经皮的药物递送或分析物监测。

图 23 所示为一个压强调制装置分别在造孔元件触发之前、造孔元件触发之后而且压强调制起作用时的横切面图。

图 24 所示为一个单个的压强调制微单元触发前的特写图。

图 25 所示为一个集成装置的实施例，该集成装置具有一个多功能的闭环的递送监测系统。

图 26 所示为微孔制作元件的一个驱动平面阵列 (Actuated Planar array) 的显微照片，该阵列是由钨膜片以直射激光加工而成的。

图 27 所示为微孔制作元件的一个串/并联内连平面阵列的显微照片，该阵列是由钨膜片以直射激光加工而成的。

具体实施方式

定 义

这里所用“角质层”一词是指皮肤的最外层，这是由约 15 到 20

层处于不同干燥阶段的细胞组成。角质层提供了一个屏障，该屏障阻挡水分从体内流失到外部环境并且阻挡外部环境对体内的冲击。

这里所用“组织”一词是指由一种特定细胞的集合与细胞间物质一起构成的结构材料。组织的至少一个表面必须是装置可接近的。优选的组织是皮肤。本发明所适用的其它组织包括粘膜组织及软器官。

这里所用“间质流体”一词是指占据体内细胞之间空间的清洁流体。这里所用“生物流体”一词定义为一种源自生物机体的流体，包括血清或全血以及间质流体。

这里所用“造孔”、“微孔制作”或任何相似的词汇是指在诸如皮肤、粘膜、或机体的外层等生物膜中或透过这些生物膜形成小孔或小洞以减小该生物膜的阻挡性能，以形成诸如分析物等生物流体从生物膜下面流出的通道以便于分析，或形成活性渗透物或药物从生物膜外渗入的通道以达到预定的目的。优选的是，这样形成的小孔或“微孔”的直径约为1到1000微米并向生物膜内延伸足够的深度以破坏该生物膜层的屏障特性而又不对下层组织产生不利作用。应该理解，这里所用“微孔”一词为了简单起见是单个形式的孔，但是本发明装置可以形成多个人造通道。造孔可以降低体内生物膜的屏障特性以达到预定的目的，或用于某种医疗或外科程序。

“微孔制作器”是指一个能够制作微孔的微孔制作装置的一个部件。微孔制作器的例子包括但不限于：一种热探头，该探头能够通过直接与生物膜直接接触而将热能传导给它并引起足够深度的生物膜烧蚀而形成微孔；一种机电致动器；一种微型刺血针；一种微型针或刺血针阵列；一种声能烧蚀器；一种激光烧蚀系统；和一种高压射流穿刺器。所述热探头可包括可以使生物膜烧蚀的电加热电阻元件或光学加热的局部模具(dye)/吸收层。

这里所用“穿透”一词是指当烟火元件爆发时产生的热能及动能释放所引起的细胞的受控迁移，这种迁移使得生物膜的细胞以及可能的某些邻近细胞从其位置上被“吹掉”。

这里所称“易熔的”和“熔断”是指当对一个元件施加足够的能

量或热量时该元件可以将自己从一个电路上迁移掉。当将一个电阻性的电触发造孔元件设计成一个易熔元件时这意味着元件触发后当生物膜中的微孔形成时或形成后该元件便破坏,通过该元件的电流便停止。

这里所用“穿透增强”或“渗透增强”二词是指生物膜对药物、分析物、或其它化学分子、化合物、颗粒或物质(也称作“渗透物”)的渗透性的增加,这意味着一种药物、分析物、或其它化学分子、化合物、或颗粒透过生物膜的流量/流率的增加,亦即便于透过生物膜抽出分析物或透过生物膜向下层组织递送药物的流量增加。

这里所用“增强因子”、“化学增强因子”、“穿透增强因子”、“渗透增强因子”之类的词汇是指所有的使穿过生物膜的渗透物、分析物、或其它分子的流量增加的增强因素,而对其进行限定的仅是官能度而已。换一种说法,这些词汇将包括所有的能使细胞被膜紊乱的化合物、溶剂、及任何其它化学增强剂。此外,所有有源的强迫增强因子技术,诸如施加声能、机械抽吸、压强、局部的组织变形、离子电透或电造孔技术都包括在内。例如,氨可以用作本发明装置的增强因子。此时,氨可以使指定部位的诸如所形成的微孔附近及周围某个距离内的组织内的毛细血管壁等组织构造的渗透性增加。可以先后或同时地复合使用一项或多项增强因子技术。例如,可以首先施加氨来使毛细血管壁成为可渗透的,然后可以再加上一个离子电渗或声能场来有源地或主动地驱使渗透物进入毛细血管床及周围组织内。本发明的烟火元件起爆所产生的冲击波本身就是一种声能渗透增强因子。

这里所用“透皮”或“经皮”二词是指一种渗透物进入并通过生物膜以使该渗透物在血液或局部组织中的浓度达到有效治疗的水平,或是体内的一种分子或流体(分析物)通过生物膜到达体外而可以被收集起来。

这里所用“渗透物”、“药物”、或“药理学活性剂”或任何其它的类似术语的意义是指适于以上述本专业公知的方法和/或本发明教导的方法透皮用药的任何化学或生物材料或化合物,该化学或生物

材料或化合物包括所需的生物学或药理学效果，这些效果可以包括但不限于：1) 使机体具有预防效果以及防止产生诸如感染之类的不希望产生的生物效应，2) 缓和病情，例如缓和由疾病所引起的疼痛或发炎，和/或 3) 使机体的疾病缓和、减轻、或完全消除。这些效果可以是局部的，诸如具有局部麻醉效应，也可以是全身的。这类物质包括广泛门类的通常通过体表或体膜包括通过皮肤输入体内的化合物。通常，这些物质包括但不限于：诸如抗生素及抗病毒剂等抗感染药；止痛药及止痛药组合；减食欲药；抗蠕虫药；抗关节炎药；镇喘剂；抗惊厥药；抗抑郁药；降糖剂；止泻药；抗组胺药；消炎药；抗偏头痛制剂；止恶心药；抗肿瘤药；抗帕金森病药；止痒药；精神抑制药；解热药；解痉药；抗胆碱能药；拟交感神经药；黄质宁衍生物；心血管病制剂包括钾及钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、 α -阻滞剂、及抗心律失常药；抗高血压药；利尿药及抑制尿药；包括总冠状血管、外周血管、脑血管等血管舒张药；中枢神经系统兴奋药；血管收缩药；咳嗽及感冒制剂，包括减充血药；诸如雌二醇及其它类固醇等激素药，包括皮质类固醇；催眠药；免疫抑制剂；肌肉松弛药；副交感神经阻滞剂；精神兴奋药；镇静药；以及精神安定药。使用本发明方法输送的药物可以是离子型的也可以是非离子型的，可以是高分子量的也可以是低分子量的。此外，微粒子、DNA、RNA、病毒抗原、或任何上述渗透物的组合物都可以用本发明装置及方法来递送。例如：多肽，包括蛋白质及肽(如胰岛素)；释放因子，包括黄体化激素释放激素(LHRH)；以及碳水化合物(如肝素)。粒子型和非离子型的渗透物都可以递送，同样，任何分子量的渗透物包括分子量从小于 50 道尔顿到大于 1,000,000 道尔顿的物质都可以递送。

这里所称病理学活性剂“有效量”的意义是指任何医药治疗，在利益/风险比处于合理范围内的前提下，为了得到所要求的局部或全身的效应及治疗质量而所需递送的化合物的充分数量。而这里所称渗透增强因子或化学增强因子的“有效量”是指选定的能够使生物膜的渗透性、刺透深度、投药速率、以及药物递送量达到所要求的生长所需

的增强因子的数量。

这里所用“烟火元件”一词是指在适当起爆后具有爆炸特征的任何化学制品、物质或化学制品和/或物质的组合物。本发明的烟火元件起爆后便非常快的进行分解(如燃烧),同时产生热量并生成更为稳定的材料(如气体),这些气体在所产生的高温下膨胀而形成压力,从而造成一个冲击波,此冲击波具有很高的峰值压力而持续很短的时间。因此,烟火元件产生的能量包括高温及高压二者。适用于本发明的烟火元件的一个实例的配方为:按化学配比组合的铝粉和过氯酸钾混合物,并以该混合物的1%到5%的硝化纤维与有机溶剂制成的悬浮液作粘接剂。另一个实例为凝胶形式的硝化甘油,该实例有一个附加的优点就是它已经是一个通过审定的可以经皮输入使用的药物。

这里所用“烟火墨水”一词是指任何在液体形式下操作使用,随后便固化成固体或凝胶状的烟火元件。

这里所用“生物膜”一词是指诸如毛细血管壁、肠内膜等将机体的一个区域和另一个区域间隔开的构造,或是诸如上皮组织、皮肤、颊粘膜或其它粘膜等将机体与外界隔开的机体外层构造。皮肤的角质层也可视为一种生物膜。

这里所用“动物”或“机体”等词汇是指可以对它们应用本发明的动物或活性机体,这是指人类和其它包括植物在内的活的机体。

这里所用“分析物”一词是指任何适于用本发明教导的技术或本专业公知的先前技术使其透过生物膜的化学制品、生物材料或化合物,该化学制品、生物材料或化合物中存在一个个体,人们需要知道该个体在体内的浓度或活性。葡萄糖是分析物中的一个具体例子,因为它是一种适于透过皮肤的糖类,并且人们需要知道患多尿症或糖尿病的个体的血糖水平。分析物的其它例子包括但不限于:诸如钠、钾、胆红素、尿素、氨、钙、铅、铁、锂、水杨酸盐等等。

这里所用“经皮流率”一词是指任何分析物透过一个个体、人类或动物的皮肤的通过速率,或是任何渗透物、药物、药理学活性剂、染料、或色素透过并进入一个机体的皮肤的通过速率。

这里所用“人造通道”或“微孔”等词汇是指为了透过生物膜来递送或抽取流体而在该生物膜中形成的具有合适尺寸的物理缺口，包括多个微孔。因此，“人造通道”或“微孔”或任何类似的术语是指在生物膜中或透过生物膜所制成的具有所需深度的小孔、通道、或小洞。该通道可以如美国专利 No. 5,885,211 所述那样用导入热能的方法来形成，或通过机械工艺或烟火工艺来形成。小孔或小洞的直径为例如约 1 到 1,000 微米。应该理解，这里所用“微孔”一词为了简单起见是单个形式的孔，但是本发明装置及方法可以形成多个通道或小洞。

这里所用“使用”或“单次使用”等词汇是指装置的单次应用，单次应用的持续时间可以是例如从几秒钟到几天。单次应用的过程包括：将装置的组织界面放到组织上；造孔过程；递送或抽取步骤；以及将装置的组织界面从组织上取走。“使用”或“单次使用”的过程可以持续几秒钟、几分钟、或几天，这取决于所递送的渗透物或所抽取的生物流体的性质和所要求的流率。

“离子电渗”是指通过两个或多个电极将外电场加到组织表面上，并且将离子形式的药物或是由水流所携带的非离子型药物通过离子输送进入组织（电渗），或与之相似借此来抽取生物流体或分析物。

“电造孔”是指通过电流流动在细胞壁中形成通道，该通道大小的数量级小于微孔。用电造孔技术形成的通道在任何方面都仅仅是几个纳米/毫微米。当渗透物透过微孔进入更深的组织层后，电造孔技术可以用来使该选定的渗透物更易于被机体外层下面的目标组织的细胞所摄入。

“声泳”或“发声”（“sonophoresis”、“phonophoresis”或“sonification”）是指用交流电流通过一个压电晶体或别的机电元件使其振动而发出一般为超声频率的声能，并用这种声能来增加皮肤对药物分子的渗透性。

“集成装置”的意义是指一个装置既适用于在组织中形成人工通道还适于用来完成一个或多个附加的任务，例如，将一个或多个渗透

物递送进入组织(最好是透过该人工通道),也可以是收集来自组织的生物流体(最好是透过该人工通道),还可以是对该生物流体进行分析以确定该生物流体的一个特征。

这里所用“非侵袭的”一词的意义是指不需要将一个针头、导管、或其它侵入性医疗器具进入身体的一部分。

这里所用“最小侵袭”一词是指使用机械、液压、或电学的手段侵入角质层以造成一个小孔或微孔而不对下层组织造成实质性的破坏。

这里所用“病理学允许载体”一词是指一种载体,该载体上具有一种准备递送的诸如病理学允许的药物那样的物质。病理学允许载体在本专业中已有所叙述,例如 Remington 的“The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Pennsylvania, 1955, 这里引入该出版物以作参考。载体可以包括,例如,水及其它水成溶液、糖类、聚糖、缓冲剂、赋形体、诸如聚酯、聚酐、聚氨基酸、脂质体等生物可降解聚合物,以及它们的混合物。

这里所指“容器”是装置内的一个指定区域或腔室,它是设计用来容纳一种渗透物的,该渗透物准备透过生物膜中的人造通道递送进入机体,或可以是设计用来接受一种生物流体样本的,该样本是透过生物膜中的人造通道从机体内抽取的。容器内还可以包含一种赋形剂化合物,该赋形剂是用来提高单独存放的生物活性渗透物效果的。此外,容器中可以包含反应性的酶或试剂或是用它们处理过,这些反应性的酶或试剂是设计用来对所抽取的生物流体中的指定分析物进行测量或检测用的。一个容器可以包括一个具有一定容积的开口的空间、一种凝胶、一个平坦的平面,该平面上用一种选定的化合物处理过或覆盖有这种化合物以备随后释放或起反应,或是用一种诸如泡沫聚合物那样的可透过的固体构造覆盖或处理过。

本发明包括一种装置及方法,该装置及方法是用来在人类皮肤的角质层中无痛地制作微观孔亦即直径为1到1000微米的微孔的。该装置通过将热量源或热探头与角质层保持接触的方法来制作微孔。这种

热微孔采用短时间尺度(1 微秒到 50 毫秒)的热能脉冲来使生物膜组织烧蚀而形成。此工艺在美国专利 No. 5,885,211 中有详细的叙述, 这里引入该专利的全文以作参考。

本发明促成了一种快速而无痛的方法, 当对身体的局部使用该方法时便使局部的角质层失去其屏障功能, 因而易于将治疗物质经皮输入体内或是易于从体内经皮取得分析物以作分析。该方法所使用的程序是这样开始的: 将一个面积很小的热源与角质层的目标区域或其它选定的生物膜相接触。

该热源具有如下性能: 1) 热源的尺寸必须是仅仅接触生物膜上的一个很小的区域, 典型的直径为约 1 到 1000 μm 。2) 必须能够对接触点处的角质层的温度进行如下调制: 在 1 微秒到 50 毫秒的周期内将其温度从室温下的皮肤温度水平(33 $^{\circ}\text{C}$)增加到大于 123 $^{\circ}\text{C}$ (最好大于 400 $^{\circ}\text{C}$)然后又调回到接近室温下皮肤温度, 以将邻近的活组织的间接损伤及接受治疗的个体的感官知觉降至最小。可以用电子的、机械的、或化学方法来进行这种调制。

在热源接触皮肤的同时, 循环地用一个或多个调制方法将温度从初始的室温皮肤温度调到超过 123 $^{\circ}\text{C}$ 的峰值温度再调回到接近室温皮肤温度。为了使受试者在微孔制作过程中的感官知觉降至最小或免除这种感觉, 该温度脉冲的持续时间要受到限制而脉冲间隔时间则要足够长, 以使皮肤中的活组织层特别是已被削弱的皮肤组织能够冷却到其平均温度不超过约 45 $^{\circ}\text{C}$ 的水平。这些参数是根据位于热探头和下层真皮中的被削弱组织之间的活表皮和皮肤组织的热时间常数(大致为 30 到 80ms)而定的。施加这种脉冲热能的结果是将足够的热量导入目标位点内很小的角质层中, 使该位点内组织的局部温度足以升到超过该组织内的诸如角质层中的水或脂类等挥发性成分的汽化点。当温度超过 100 $^{\circ}\text{C}$ 时, 该局部区域内的角质层的挥发性成分(在角质层内的一般含量为约 5% 到 15%)便汽化并迅速膨胀, 这使得发生汽化部位附近的角质层中的角质形成细胞在蒸汽的驱动下迁移离开。美国专利 No. 4,775,361 指出, 对于角质层, 发生这种闪现的汽化现象的门限温

度为 123℃。顺序地施加多个热能脉冲便可将更多层角质层迁移开，直至一个微孔贯穿角质层而达到下面的另一层表皮，亦即透明层。只要将热能脉冲的持续时间限制为小于表皮的热时间常数，便有充分的时间让所有的热量进入表皮而逸散掉，表皮中的活组织层的温升将是很小的。这就使得受试者在整个微孔制作过程中没有任何感觉并且不破坏底层及周围组织。

本发明的一个实施例涉及建立一个实用而廉价的薄膜组织界面 (TFTI) 装置的设计及制造技术，该装置利用电流通过电阻元件时所产生的热能来制作微孔。该实施例还涉及该 TFTI 装置的制造方法及功能操作方法。TFTI 装置可在各种各样的生物膜上制作一个或多个微孔。TFTI 装置已经应用在在包括人类的皮肤上进行热微孔制作以增强对分析物的监测及诸如治疗药物或纹身染料等渗透物的递送。

TFTI 装置的特征是可以快速而有效地在生物膜的表面上造成一个微孔群图形或阵列。该图形可以是任何由间隔开的微孔组成的几何形状，微孔的分布密度可高达每 0.2 平方毫米一个孔，而总的打孔区域的范围可从几个平方毫米到大于几百平方厘米。TFTI 装置设计成为又薄、又易弯、又柔软的构造，该装置在生物膜和集成装置的控制部分之间形成交界面，该控制部分向每个造孔元件或电极或诸如压电转换器等 TFTI 内的作用部件提供所需的电信号以影响 TFTI 的造孔功能和其它功能，这些功能包括但不限于：离子电渗、声泳、电子造孔、或所接触的组织的阻抗测量。TFTI 装置是柔性的并能与目标生物膜的形状相一致。TFTI 装置可以制成很薄、很轻并和一个容器集成一体，还可通过一根控制电缆和控制器和电源相连接以具有一个对使用者更为友好的外形。当 TFTI 中还并入了一个或多个附加的可控有源流量增强装置时(该附加的有源的流量增强装置包括但不限于：压强调制、机械操纵、离子电渗、电渗、声泳、或电造孔)，这些附加的流量控制装置的驱动可以用遥控器模块或是以编程方式、或是以使用者对控制器输入命令的方式、或是以自动的闭环控制方式来控制，该闭环控制方式中渗透物注入速率的调制值是机体内选定分析物的测定值或机体内

其它可测量性能的函数，该可测量性能可以包括心率、血压、体温、呼吸、及皮肤表面导电性。自动闭环控制方式的一个很有用的例子是根据一个机体的间质流体内的葡萄糖浓度的实时测量值来控制胰岛素的注入速率。备选的是，这种控制方式的装置还可以用来递送某些治疗用化合物，特别是那些治疗窗口很窄的化合物，这种化合物的有效药物水平以什么时候其负面的副作用变得不可接受为转移。这种情况下，这种控制方式的装置便根据机体内这种化合物的适度水平来调节该化合物的注入速率，因此是一种非常准确并且可以自适应的方法。采用这种方法可以使体内的药物浓度达到并维持在所要求的治疗窗口内，而不用顾及病人的体重和代谢情况。在 TFTI 装置的设计和制造中，组成 TFTI 的众多导电体印迹可以起多个作用，例如，该印迹可以用来向电阻造孔元件输送电流短脉冲以引发所述热循环，在微孔形成以后还可以用作离子电渗或电造孔过程中的电极。

本发明涉及一种微孔制作装置，该装置包括至少一个容器及一个组织界面，该组织界面包括至少一个微孔制作器和一个基底，其中该微孔制作器位于该基底之上或之中。在一个实施例中，基底可以是一个织造材料、一个薄膜、一个支承层、或一块板，所述织造材料可以包括导电纤维及非导电纤维。在另一个实施例中，所述基底是穿有孔的。

所述微孔制作器可以是一种探头元件，该元件可以通过直接与生物膜相接触而靠传导作用向该生物膜递送热能并使足够深度的一部分生物膜烧蚀以形成微孔。该微孔制作器还可以是一种机电致动器、或微型刺血针、或微型的针头或刺血针的阵列、或声能烧蚀器、或激光烧蚀系统、或高压射流穿孔器。所述探头元件既可以是能够烧蚀生物膜的电阻型电加热元件，也可以是光加热的局部染料吸收层(optically heated topical dye absorber layer)以及光加热的局部染料层(optically heated topical dye layer)。

在本发明的微孔制作器的某些实施例中，探头元件可以选自下述组群：一种预成形的金属丝导电体、一种镀覆的导电材料、一种切削

加工的导电材料、一种激光切割的导电材料、一种粘贴箔材、一种电镀材料、一种丝网印刷材料、一种蚀刻导电材料。在某些实施例中探头元件可以在生物膜烧蚀时破坏掉。

在本发明的一个实施例中，至少有一个微孔制作器其中包括多个微孔制作器。在微孔制作装置的另一个实施例中所述多个微孔制作器是探头元件。

本发明的微孔制作装置可以包括二极管，该二极管的用途为隔离探头的激励电路。该微孔制作装置可以包括两个或两个以上的探头元件，这些探头元件是连成并联电路、或串联电路、或串并联复合电路的。

该微孔制作装置可以在微孔制作器附近包括一种材料，该材料能够产生一种放热或吸热反应。该微孔制作装置可以包括一种微孔制作器，该微孔制作器可选自下述组群：静电微致动器、热双晶微致动器、压电微致动器、电磁微致动器、磁致伸缩微致动器(magneto-restrictive microactuators)、以及形状记忆合金微致动器。

该微孔制作装置可以包括一个电子电路和一个电源。该探头元件可包括一种导电体丝而该基底可包括一种非导电体织物。该导电体丝可以织入该非导电体织物中。

该微孔制作装置可包括一种堵塞材料，该堵塞材料位于穿孔上。该堵塞材料可以包括一种挥发性材料。在该微孔制作装置的一个实施例中，其基底上可以压有凸纹。该微孔制作装置可以包括一种增强材料，该增强材料的用途为增强跨越生物膜的流体的跨膜输送。

该微孔制作装置可以包括多个室。该多个室内可包括多种不同的物质。该多个室中的至少一个室在该微孔制作装置单次使用后是准备抛弃的。该多个室中可包括至少第一、第二两个室，该第一室中包括一种第一物质而该第二室中包括一种第二物质。该第一及第二物质可以是第一及第二生物活性剂。该第一物质可以是一种干性成分的病理学活性剂，而该第二物质可以是一种用来将干性成分重构成病理学允许的液体或凝胶成分去的稀释剂。

该微孔制作装置可以经皮地递送第一室内的物质或经皮地将分析物抽入第二室内。该微孔制作装置可以同时地经皮递送第一室内的物质并且经皮地将分析物抽入第二室内。该物质可以是胰岛素而该分析物可以是葡萄糖。该物质可以选自下述组群：生物活性肽或蛋白质、治疗药物、疫苗、治疼痛药、渗透性增强剂、及 pH 稳定剂。该微孔制作装置可以按照调制值来递送不同的物质。该不同物质中的至少一种物质是可以无源地或被动地扩散进入生物膜中。这些物质可以是相同的或不同的，可以是同时递送的、先后递送的、交替递送的或它们的任何组合。该微孔制作装置可以将不同的物质分别递送到机体内生物膜中相近的地方，以使这些不同的物质一旦进入机体便可以在机体的组织基体中结合及混合起来。

该微孔制作装置可以包括一个对分析物进行检测或量化的分析器。该微孔制作装置可以包括一个控制模块，该控制模块的用途为根据该分析器所检测到的分析物的量化值来控制所述物质的递送。

该微孔制作装置可以包括一个分隔器或阀，该分隔器或阀放置在所述第一室和第二室之间，该分隔器或阀的用途为防止所述第一及第二物质在该分隔器去除或该阀开启之前相混。该分隔器可以是一层膜片。该第一物质可以是一种病理学活性剂，而该第二物质可以是一种病理学允许载体。

该微孔制作装置可以包括一种流量增强微孔制作装置，其中该流量增强微孔制作装置使进入生物膜的物质的流率增加。该流量增强微孔制作装置是用从下述组群中选出的技术来增强进入生物膜的物质的流率的：离子电渗 (iontophoresis)、电造孔、电渗、声泳、及加压。

该微孔制作装置可以包括一种一次性部件，或是该微孔制作装置可以是一次性使用的即一次使用后可于抛弃的。该一次性部件可以用一种试剂处理过，该试剂与从生物膜内抽取的生物流体反应后产生一种信号或可测量的性能改变，该信号或性能改变和生物流体中的一种分析物的量有着可预测的关连。该一次性部件可以用表面活性剂、亲水性化合物或疏水性化合物中的一种或它们的任何组合物进行处理。

该一次性部件可以用抗微生物药、或抗凝血药、或蛋白酶抑制剂化合物进行处理。该一次性部件可以包括对刺激有响应的聚合物凝胶部分，这种聚合物凝胶部分中包括一种会在热、化学、或电的刺激下释放出来的材料。该一次性部件可以包括一种材料，这种材料受热时会释放出一种化合物。

该微孔制作装置可以包括一个混合器，该混合器位于基底之上或之中，该混合器能够在一种物质被经皮递送进入生物膜之前对该物质进行混合。该微孔制作装置可以包括一个闭环的递送及监测系统，其中该闭环递送监测系统能够根据一个动物的一项性能的值来对一个透过生物膜的物质的经皮递送进行调制。

本发明的另一个实施例是一个制造微孔制作装置的方法，该方法包括获得一个基底以及在基底上形成一个导电网格，该导电网格的用途为向一个微孔制作器提供电连接。该方法包括将一个粘接层结合到该导电网格上面。该方法可以包括在穿孔上形成一个非导电的堵塞材料。该方法可以包括将该导电网格结合到一个容器上。

另一个实施例是在生物膜中形成通道的方法，该方法包括将一个微孔制作装置放到紧挨着生物膜的地方以及触发该微孔制作装置以在该生物膜中形成至少一个通道，其中该微孔制作装置包括至少一个容器和一个组织界面，该组织界面包括至少一个微孔制作器和一个基底，其中该微孔制作器位于该基底之中或之上。该触发可以将热量传递给生物膜。所述通道的直径可以为1到1000微米。该通道或人造孔可以用选自下述组群的方法来形成：局部加热、机械穿刺、声能、液压穿刺、以及电造孔。该方法可以包括下述内容中的一项或更多项：1，将一种增强因子加到所述通道上；2，将一种渗透物加到该通道上；3，通过该通道收集一种流体；4，对该流体中的一种分析物进行分析；5，将一种物质递送进入生物膜；6，在将一种物质递送进入生物膜之前对其进行混合；以及7，将一种物质递送进入生物膜并通过该生物膜收集一种流体。

本发明的一个目的是提供一个方法，该方法的用途为透过一个生

物膜来向下面的组织基体投放一种化合物或从下面的组织基体中获得一种生物流体样本，该方法包括：a)将一个流量增强隔室与一个生物膜相接触；b)在隔室的外壁和膜之间形成密封，而其中的容器的出口和膜中的人造小孔保持连通；c)向容器内腔加正压；d)将容器向生物膜按压，使生物膜处于受压状态；e)将容器朝离开生物膜的方向偏压，使生物膜处于降压状态；及i)所述生物膜具有一个和组织基体紧密接触的内表面和一个外表面，在所述的压、拔过程中，其中的生物膜具有休止、受压和降压三种状态，在所述受压状态中，生物膜的外表面相对于休止状态来说被压成大体上呈凹形，而下面的组织基体则处于压缩状态；在所述降压状态中，生物膜的外表面被偏置成大体上呈凸形，而下面的组织基体则承受降低的压强；ii)上述流量增强隔室包括一个外壁，该外壁确定一个隔室腔，该隔室腔内可拆地装有一个容器，该容器包括一个内腔及一个出口，该内腔中装有一种渗透物。用来透过一个生物膜向下面的组织基体投放一种化合物或从下面的组织基体中获得一种生物流体样本的方法的一个实施例包括：g)将容器向生物膜偏压，使生物膜处于受压状态；h)将容器朝离开生物膜的方向偏置。

本发明的另一个目的为提供一种流量增强装置，该流量增强装置包括一个外壁及一个容器，该外壁确定一个隔室腔，该容器包括一个内腔及一个出口，其中该容器是可拆地装在该隔室腔内的。该容器可以以一个柔顺的薄膜与该外壁可移动地相连接。该流量增强装置可以包括一个微孔制作器。该微孔制作装置或流量增强装置可以包括一个闭环的递送及监测系统，其中该闭环的递送及监测系统能够透过生物膜来经皮递送一种物质并经皮抽取一种分析物。该流量增强装置可以包括一种闭环的递送及监测系统，该闭环的递送及监测系统能够根据一个动物的一项性能的值来对一个通过生物膜的物质的经皮递送进行调制。

图1所示为一个带有许多造孔元件(2)的TFTI(1)的概略图。该TFTI装置的微孔制作器是一种热探头，该探头能够通过生物膜直接

接触而将热能传导给它并将部分生物膜烧蚀到足够深度而形成微孔。在图 1 中, 造孔元件(2)是电阻元件。

该电阻元件可以设计成几乎任何形状, 但其典型的形状是大纵横比的直筒形或杆形, 其直径或四方形截面(对角线)的范围为从 1 微米到 150 微米, 其长度为从 100 微米到 3000 微米。当向各个元件加上电流脉冲时, 受脉冲作用的元件可以受控地并迅速地到达规定的较高温度, 即从 120℃ 到高于 3000℃ 的高温(此上限实际上是由电阻元件材料的熔点所定的, 对于大多数的钨合金, 其熔点超过 3000℃), 此热能随后便可传递给所接触的组织以对该组织进行热造孔。

用一个导电网格来与排成图形的电阻元件阵列相连接, 电能通过该导电网格传给每个电阻元件。电阻元件阵列中的各个电阻元件或是以串联方式或是以并联方式或是以某种串、并联复合方式与电流脉冲源相连接。整个 TFTI 装置工作所需的瞬时电流主要取决于装置中电阻元件的数目、电阻元件的尺寸、及网格是并联还是串联连接方式。通过电阻元件网络的瞬时电流的可能范围为从 1 毫安到 40 安培, 然而, 由于脉冲持续时间一般仅为几个毫秒, 并且每个元件的阻抗又很小(实际上单个钨合金造孔元件的典型电阻经过测量仅为小于 0.1 欧姆), 因此所需的平均功率是十分适中的。例如, 对于一个极端的情况, 将一个持续时间为 1 毫秒的 40 安培的电流脉冲加到 0.1 欧姆的电阻元件上, 所输送的总功率 P 为:

$$\begin{aligned} P &= \text{瓦} \times \text{时间} = I^2 R / 1000 \\ &= 40^2 \times 0.1 \times 0.001 = 160 \text{ 毫瓦/每个造孔元件。} \end{aligned}$$

对于本发明的一个优选实施例, 根据实际参数(峰值电流 1 安培, 脉冲持续时间 1 毫秒, 造孔元件阻抗 0.05 欧姆)可算得更为一般的功率消耗值为:

$$P = 1^2 \times 0.05 \times 0.001 = 50 \text{ 微瓦/每个造孔元件。}$$

使用 100 个功率需要仅为每个元件 50 微瓦的造孔元件来制作一个典型的渗透物递送贴附件, 进行热造孔加工的总功率需要仅为 5 毫瓦。这样的功率要求可以用很小很便宜的电池来供给。

电阻元件排列成一个二维的图形，该电阻元件二维图形直接被转接到一个生物膜表面上。所制作的图形的型式取决于其具体应用。例如，一组设计用于向一个静脉插入位点递送局部麻醉剂的微孔排列图形在针头插入点处可以较狭窄而可以沿着针头的预期路径延伸。所需的成孔深度也取决于具体应用。就上述例子来说，在针头插入位点处孔可以相对较浅，而沿着针头在体内的路径孔则较深。

图 2 所示为并联连接的导电网格(3)和阳极侧边(4)、阴极侧边(5)、造孔元件(2)及支承基底(6)的一个实施例。每个 TFTI 可以和外部的电子控制模块相连以得到所需电流及脉冲持续时间的电能供应。

微孔的形成机制是生物膜和电阻加热元件紧密接触的结果。在这个简单形式中，TFTI 上的电阻元件在造孔过程之前、之中及成孔之后都仍与皮肤接触而不动。这样的过程将称为非致动式造孔方法，这种造孔方法中电阻元件在装置内消极地停留在同一位置上。将电阻元件和微型动作组合起来使用的装置称为致动式的微孔制作元件或称造孔元件的致动型。

微孔的形成机制是由于生物膜和电阻加热元件的紧密接触。在这个简单形式中，图 2 所示的 TFTI 上的电阻元件在造孔过程之前、之中及成孔之后都仍与皮肤接触而不运动。这样的过程称为非致动造孔方式，这种造孔方式中电阻元件在装置内消极地停留在同一位置上。

本发明的另一个实施例将一个微型动作和电阻元件组合起来使用，这就称作致动式的微孔热制作或称造孔元件的致动型。微孔致动器使造孔元件产生一个机械动作并使孔的深度得到更好的控制，微孔致动器的作用是当微孔一旦形成时便将电阻元件从微孔上去除掉并执行诸如把一个将容器隔离起来的屏障打开这样的功能。图 3 所示为一个致动式的微孔制作器的说明性的实施例，图中展示了一个电阻丝元件的未受热状态(7)和受热状态(8)。

图 3 所示的被致动的微孔制作器是一个直的钨丝元件。图 3 表明直钨丝元件在脉冲加热过程中从状态(7)到状态(8)其长度有了明显的增加。这是由于电阻丝具有一定的热膨胀系数，而在典型的热造孔循

环中电阻丝又经历了巨大的温度变化,因而导致其长度明显增加。但是电阻丝元件的阳极侧边(4)和阴极侧边(5)是固定不动的,所以电阻丝便离开其原始的中心线向外弯曲以适应由加热引起的长度增加,这就是其对脉冲加热作出的反应。电阻丝可以设计成总是朝离开基底(6)的方向位移,这只要使造孔元件中的电阻丝在非受热状态时具有一个朝该方向上的初始弯曲便可。使用这种实施例的 TFTI 装置,不必将造孔元件紧贴在生物膜上便可在生物膜中制成微孔。这是因为造孔元件受热后便会朝生物组织表面方向运动,只要对系统的几何关系及电阻丝动作的位移量进行合适的设计便可保证造孔元件和生物表面之间所需的物理接触。与此相同,通过选择电阻丝元件的长度、初始弯曲度、以及电阻丝温度就可以控制生物膜中的造孔深度。另外,只要知道电阻丝造孔元件的动作量和温度的关系以及它的阻抗和温度之间的关系,人们便可动态地监控造孔元件的温度及所导致的动作量。与此相似,造孔元件和目标生物膜之间一旦开始接触,造孔作业中便另外加上一个可以动态地测量出来的参数,输送给造孔元件的能量和热量的变化之间的关系便会发生可以觉察到的变化,所述参数有利于帮助确保在每个造孔元件处受控制地重复形成小孔。只要将这些可测量的参数作为反馈而输入到控制器及电源中去,便可调节各个造孔元件间的由于加工误差所带来的个体差异,因而有助于保证各个造孔元件所制成的孔都是可控的、可重复的。这就可以放松所用的造孔元件的准确度要求,因而可以额外地降低 TFTI 的成本。

图 4 所示为本发明的致动式微孔制作器的另一个实施例,其中的致动元件用诸如钨等薄片材料(9)制成。原材料中的某些部分用诸如激光微切割等方法去除而成为如图 4 所示的电阻元件。在激光微切割过程中有可能动态地监测所形成的每个造孔元件的阻抗。采用这种动态监测制造方法所形成的串联或并联的阻抗元件阵列可以保证所输入的电流脉冲可平衡、均匀地分配到各个元件个体中。该电阻元件的形状设计成当加热时其运动方向垂直于片材平面。构造的曲线部分(10)的物理膨胀迫使元件的顶部(11)从片材平面上离开。当整个元件到达一

个较高的温度时，顶部(11)压入生物膜内而将组织烧蚀。在这种场合下，成孔的深度是由曲线部分(10)的弧长、顶部(11)的长度、和元件温度所控制的。

为了使电流脉冲在阵列的每个阻抗元件中的分配更加均衡，电阻式造孔元件的电阻温度系数可以选择或设计成当单个元件升温时其电阻也是增加的，这样，在元件是处于并联网格中的情况下，流向温度过高的元件的电流便会减少而同时还迫使更多的电流流向同网格中的其它元件。利用这种自然现象，可以容易地设计并制造出一种电阻元件的自平衡并联网格。当许多白炽灯连在同一个电路上时一个家用照明系统的标准并联线路就是按照与此相似的原理工作的。

在本发明的另一个实施例中，采用形状记忆合金(SMA)来制作电阻元件本体。采用 SMA 材料，具有得到致动式造孔的最大效率及有效性的潜力。

有许多种类的微型致动器可以用来达到致动式造孔的目的。使用诸如光刻等更加先进工艺的制造方法可以制造出更加复杂的微型致动器。TFTI 装置中可以引入某些微型的机电系统，这些系统包括但不限于：静电微致动器、热双晶(thermal bimorph)微致动器、压电微致动器、电磁微致动器、及 SMA 微致动器。

可熔断 TFTI 构造是一种备选的致动式及非致动式造孔系统。在这种构造中，足够大的电能通过电阻元件并将其破坏，使其从电路上退出。该构造还提供一个将电阻元件从造孔位点迁离的机理。本发明的这个实施例还具有大大地简化支技电子仪器的潜力。在不熔断或不断开其连接的电阻元件的场合下，要求电子仪器产生一个受控的持续时间及幅度的信号以作感知控制用。在熔断元件的场合下，热脉冲持续时间主要由元件的物理熔断特性来控制，电子仪器仅需发出一个持续时间不加控制的脉冲信号，就如一个电容器放电那样。尽管简单地将足够的能量输送到造孔元件上以使它的导电印迹熔化或汽化是一种熔断保险丝方法，一种更为优选的方法可能是将支承该元件的基底由这样一种材料制成，在造孔元件激发后，这些材料暴露在因造孔元件激发

而升高的温度下会经历一个热收缩或撕破过程。通过合适地将造孔元件的导电印迹粘贴在该可撕破基底上,那么当基底撕破时它也会将造孔元件撕断从而断开电路并同时在造孔元件附近打开一个进入一个容器的通道。如果这时所连接的容器中装有待递送的渗透物,该渗透物此时便会直接到达生物膜中刚制成的微孔上。与采用简单的熔断保险丝式造孔元件相比,只要合适地选择可撕破基底的材料,所述方法可以在非常低的并且更易被生物容忍的温度下发生。某些具备这种热性能的材料包括通常用作电气绝缘的热收缩聚合物及乙烯树脂。为了保证这种撕破或撕断仅发生在设计的温度下并且仅在需要的时间和地点发生,可以在该基底上形成一个小的刻蚀线、压痕薄弱点、或采取其它类似的措施来造成一种“缺陷”以使这种由加热引起的破裂能够发生。这种由热导致的破裂的另一个显著优点是仅需最小的温度以及非常短的时间便可打开输送药物或分析物储存容器的小孔,使得容器内出现的峰值温度及热能达到最小。当容器中装的是对于热十分脆弱的肽、蛋白质、分析酶或其它对热应力敏感的药物,的情况下,这一点是特别重要的。

本发明的 TFTI 装置还可以在造孔元件处或附近添加一种物质来起增强作用。如果装置中的造孔元件是上面所述的可熔断元件,那么这个方案还具有特别的效果。加入这类物质的目的是在造孔过程中在造孔位点上产生一种化学反应。

该化学反应可以设计成适于实施多种功能。其中一个例子是将一种烟火材料或其它导致放热反应的材料覆盖在一个元件上。使组织烧蚀所需的能量主要来自这种放热反应。这是一个降低造孔过程触发电能因而减小集成装置整体尺寸的简单方法。第二个例子是组合地添加一个放热反应物和一个吸热反应物。起始时的放热反应用来形成一个微孔,而紧接着用一个吸热反应来冷却造孔位点以改善病人的感受。

造孔位点处发生的化学反应还可以对副产品有用。通过合适地选择反应物,所产生的副产品可以发挥下列的全部或部分功能: 流量增

强因子、抗堵塞剂、渗透物、治疗药物、促成后续反应的反应物、或其它有用的功能。

由电阻元件组成的 TFTI 装置可以用不同的方法来制造。第一个方法为采用一个预成形的丝状导体来作电阻元件。第二个方法是用导电材料沉积的方法来制作电阻元件。第三个方法为对原材料进行腐蚀或切削加工来制作电阻元件。另外某些制造方法中腐蚀及沉积两种方法都使用。下面展示几种 TFTI 装置制造工艺的例子，将用这些例子来验证 TFTI 装置的制造和说明 TFTI 装置的各种有效制造方法。这些例子仅仅是用来对本发明进行描述而不对本发明的范围具有任何限制。

例 1：织造材料 TFTI 装置

TFTI 装置的某些实施例涉及用诸如钨、钽或钨合金等材料的预制丝状导体作为电阻元件。将丝状导体并入 TFTI 构造的方法很多。这些方法包括但不限于：织造、缝合、粘接、铜焊、点焊、用导电粘结剂或树脂连接、以及层压到一个薄膜或层压构造中。

织造材料 TFTI 装置的基底是一种如图 5 所示的混纺织造织物。图 5 所示是这种混纺织造织物的局部放大图，并且应当看成是可以在两个维度上向外延伸的重复构造。该混纺织造织物由两种纤维组合而成，一种是诸如聚酯、玻璃丝、尼龙、聚酯薄膜、聚碳酸酯之类的非导体构造纤维(10)(11)，另一种是诸如钨丝、钽丝、导电聚合物丝、导电玻璃丝、碳纤维之类的导电纤维或绞合线(12)。在本例中，织物是用直径 50 微米的聚酯纤维(10)和 80 微米的聚酯纤维(11)和直径 50 微米的钨丝(12)织造而成。

导电纤维或绞合线在织物中仅仅沿着一个方向织造，并且以规定数目的构造纤维间隔开，该规定数目取决于要求的造孔元件阵列的密度。在本例中，两条钨丝之间的聚酯纤维数目为 28，这将使两个造孔元件之间的间隔为 1.4 毫米。

然后在该织造材料的一个侧面上加工上如图 6 所示那样的导电印迹形成符合要求的导电网格(13)，而织造在织物内的导电纤维就成为电阻元件(14)。这些导电印迹可以通过各种各样的方法来制作，包括：

将自粘的导电箔片加压粘贴在此表面上；使用确定该印迹的遮蔽光刻掩膜或树脂光刻掩膜(shadow mask or resist mask)电镀出所要求的图形；或是简单地将导电墨水或导电树脂用丝网印刷工艺印在织物上然后固化。大多数导电墨水都设计成固化后具有一定的柔软性，因此可以得到更柔软的 TFTI 装置。在本例中，如图 6 所示的导电网格排列成一个并联电路，然而这种构造也可以适应串联或串、并联复合电路。该导电网格是用标准的丝网印刷技术将一种银浸渍环氧树脂施加在织物上形成的。

织造材料 TFTI 装置的另一个优点是只要适当地选择导电线线的数目便可以制成两个侧面上都有电阻元件的 TFTI 装置。这种备选的 TFTI 装置可以在制作微孔的同时来破坏或打开储存药物的容器。来自药物容器的可递送物质将通过未被导电网格覆盖的织物区域穿过 TFTI 并进入微孔。

完成了将导电网格施加到织造织物上的工作后便可进行 TFTI 的下一步的集成内容，这些内容可以包括连接上一个药物容器或加上一个粘结剂层，该粘结剂层的用途为保持 TFTI 与待造孔生物膜之间密封。这种构造还有助于其它功能特征的集成，这些功能特征包括离子电渗的电极、流量增强因子的释放元件、缓冲剂释放元件、分析物化验电极。分析物的化验过程也可以通过光学手段来完成，即在比色计上寻找和选定分析物浓度相对应的档位。

例 2: 金属丝叠置 TFTI 装置

这种 TFTI 构造利用一种独特的丝网印刷工艺过程，该工艺过程包括将金属丝安放在基底上并且随后将导电印迹印刷在电阻丝上，这样就既将该金属丝与导电网格连通又将金属丝固定在基底上。本例的构造中也使用了 SMA 丝作电阻元件材料以得到造孔元件的最佳动作。该造孔元件设计成在造孔过程中会改变其形状并破坏一个直接位于造孔位点上的药物容器。

如图 7 所示，首先将多个节段的诸如镍钛诺合金那样的 SMA 丝(15)装在框架(16)上。各 SMA 丝之间的间隔取决于所制成阵列中元件的要

求密度,本例使用的 SMA 丝的间隔为 1.00 毫米。然后将框架及所装好的金属丝一起放到一个薄膜基底(17)上并用标准的丝网印刷技术将导电墨水(18)沉积到基底和 SMA 丝组合物上以形成一个电路网络。该实施例所使用的 SMA 材料应当选用诸如镍钛诺那样的高熔点材料,而基底材料则必须是诸如聚酯材料那样的低熔点非导电材料,而一种良好的导电墨水候选材料应当是如银/聚合物导电墨水那样的具有高导电性并且完全固化后仍是柔软的材料。

制造工艺的下一个步骤是对阵列在每个造孔元件位点处模压。图 8a 所示为单个造孔元件在丝网印刷后及模压前的状态,图中所示为其放大的侧视图。图中的绝缘材料或粘结剂层(19)的用途为防止导电墨水网格与皮肤或其它生物膜相接触。

图 8b 展示了元件在模压以后的情况。重要的一点是模压工艺不得使 SMA 材料退火或使结晶构造发生变化。这样, SMA 材料便可在其被导电网格电阻性地加热以后恢复其原来的形状(直的)如图 8c 所示。当一个元件变热时,首先是由于它紧密地与皮肤表面相接触而在皮肤上制作了一个孔,元件的进一步加热使得 SMA 材料开始恢复其原始形状而从新制成的孔上缩回并同时在支撑基底的模压凸起部位(20)上形成一个开口。这就可如前面已叙述过的那样打开一条通道,该通道将微孔和基底另一侧的容器接通。

TFTI 装置的某些实施例所包括的电阻元件是用诸如电火花加工(EDM)、溅射、丝网印刷、电镀、化学气相淀积(CVD)等工艺来沉积的,这些工艺是柔性电路生产和电子工业通用的。下一节中将描述一个可以用任何上述沉积方法制造的 TFTI 装置。

例 3: 溅射沉积的 TFTI 装置

制造该装置的第一个步骤是在适用的例如 50 微米厚的聚酰胺基底上用溅射方法形成诸如钽等材料的电阻元件及导电网格。图 9 所示为在聚酰胺基底(22)所沉积的钽印迹(21)图形。为了便于描述,图中展示的是一个并联的电路,然而该导电网格可以设计成是单独寻址每个造孔元件个体的,或是连成并联电路、串联电路、或任何串、并联

组合电路。

取决于所用于电阻元件材料和导电网格材料的性质，印迹图形上除了电阻元件本身以外的所有表面上可能还要求沉积一种附加材料。该附加材料可以是任何一种相容的导电材料。这一层附加材料的用途是减小导电网格的电阻并从而减小电阻元件阵列工作时的总功率要求，并在空间的意义上更准确地限制 TFTI 的范围，该范围的 TFTI 将经历高达烧蚀温度门限的加热循环。图 10 所示为一个单个的电阻元件 (23) 和邻近的导电网格接线 (24) 的侧视放大图，图中展示了它们在不同的制造阶段的情况。其中图 10a 所示为该元件在首次沉积后并且在导电网格上加上一层备选的附加层 (25) 后的情况。

制造过程的下一个步骤是在导电网格上放置、丝网印刷、或粘接一层胶粘剂层 (26)，但电阻元件不被覆盖，如图 10b 所示。这一层胶粘剂层的用途是将诸如皮肤等生物膜粘接到 TFTI 上并保证它们与电阻元件紧密接触。该 TFTI 的制造过程的最后一个步骤是备选地在电阻元件区域进行模压使其凸起，如图 10c 所示。该模压的目的为使电阻元件位移到 TFTI 的覆盖有胶粘剂的生物膜接触侧面附近甚至突出于该侧面并保证电阻元件和待造孔生物膜紧密接触。该模压工序还可使电阻元件区域内的基底材料变薄，这有助于电阻元件在造孔时击破该基底材料，从而使得作为递送物质的药物可以到达生物膜的微孔位点。在任何 TFTI 构造上进行这种模压还有一个可能的优点是其电阻元件会经受冷作硬化，从而提供了一个改变电阻元件的电及机械性能的方法。当进行模压加工时改变材料的温度可以更灵活地修整材料的性能。

应当注意的是，很多沉积技术对电阻元件的制造是很有帮助的，特别是用于致动式造孔的复杂几何形状的电阻元件。通常用在电子元件大量生产中的某些技术能够沉积出带有尺寸为 0.5 微米或更小的构造。

TFTI 装置的某些实施例所包括的电阻元件是从一个板材或片材上刻蚀或切削加工出来的，这些加工方法有通用于实验性显微电加工

系统(MEMS)装置和电子工业的诸如激光微量切削及光刻一类的技术。下一节描述一个可以用微量切削工艺制造的 TFTI 装置。

例 4: 微量切削加工 TFTI 装置

图 11 展示一个处于不同制造阶段的单个电阻元件的侧视放大图。制造过程的第一个步骤是将诸如厚 30 微米的钨薄膜这样的电阻元件材料膜(27)层压到一个诸如厚 50 微米的铜片那样的支承层或电阻修整层(28)上。然后用激光对该层压板的钨膜一侧进行微量切削加工,如图 11a 所示。激光功率、重复率及切割速度调整为使能加工出电阻元件(29)及导电网格(30)而不割透支承层或电阻修整层。另外,激光微量切削加工时的激光能量还能有效地实现钨造孔元件和电阻修整层之间的电焊连接。

第二个步骤是将图 11a 所示构造的钨膜一侧如图 11b 所示那样粘接到一个非导电层,如聚酯层(31)上。然后对该层压构造的铜片一侧(28)进行激光微量切削。这时,该铜片已不需要再起支承构造的作用了。这个阶段的加工结果是将铜材料留在导电网格部分上而将其余位置包括电阻元件位置上的材料去除掉。要细心地设置激光参数以免切透非导电层(31)。制造过程的下一个步骤是在导电网格上敷上一层粘结剂层(32)而成为如图 11c 所示的构造。最后一个步骤是在电阻元件位置上将非导电层模压出一个凸起,如图 11d 所示。

例 5: 简单的丝网印刷 TFTI 装置

下一个例子是几乎整个地利用丝网印刷技术来形成的 TFTI 装置。在一片厚 20 微米的聚碳酸酯板(33)上如图 12 所示那样制作直径约 10 到 12 微米的小孔(34)。该小孔(34)可以用激光加工、机械穿孔、或任何其它在板上打孔的方法制作。该小孔可以是任何形状的,范围从 1 微米到几个毫米。这些小孔都密集成许多群组,而该许多群组又形成一个大的阵列。

下一个步骤是在该聚碳酸酯板上用丝网印刷方法制作一个没有元件的导电网格(35)如图 13 所示。该导电网格可以用包含在载体中的银导电墨水来形成,该载体可以进行固化并且固化后仍是柔软的。下一

个步骤是在该聚碳酸酯板的小孔部位上用丝网印刷方法制作诸如石蜡那样的低熔点非导电的堵塞材料(36)以将该小孔封住,如图14所示。然后,在每个石蜡堵塞物上用丝网印刷方法以导电墨水(37)制作一个与导电网格的两边相连接的精密的桥接元件材料,如图15所示。该桥接元件就是造孔过程中会变热的电阻元件。这里形成电阻造孔元件所用的导电墨水可以是形成导电网格的同种导电墨水,或可以是诸如碳素导电墨水那样的别的更适于设计目的的导电墨水等不同材料。这种电阻元件的设计功能是如上所述那样先要在生物膜上制作微孔,然后还要通过发热融化或加热弄断或撕裂过程来去除该堵塞材料,并且在微孔和容器之间打开一个通道。该TFTI制作过程的最后一个步骤是用丝网印刷方法制作一层粘结剂层(38),如图16所示。该粘结剂层(38)的用途是保证各个电阻元件和待制孔生物膜之间的紧密接触并也是将该装置固定到病人身体上的主要贴附手段。

这里所讨论的任何一种TFTI构造都可以设计成允许对各电阻元件进行单独寻址。在导电网格上加上二极管会将某种线路图中的阵列中的单个元件和电流直接隔离开。这些单个元件便可用二维可视阵列中类似的“逐行逐列”触发单个象素那样的寻址方法来激活。每个造孔元件各配有一个独立容器的集成TFTI装置可以通过采用独立寻址的造孔元件控制线路而得到好处。独立寻址方法的一个好处是激发TFTI的总峰值功率需求的降低。与许多单个的元件同时激发的情况相比,这种方法实现造孔所需的最大峰值电流会比较小。另外,由于每个造孔元件是一个控制单元,并且每个造孔元件基本上都有一个单独的微量容器及独立的控制系统,人们可以将控制系统编程为在一个时刻内仅激发其中的某一部分单元,这样就可使药物的递送模式得到更好的控制;或是当这些单元是用来实现一个分析物的检测时,便可在不同的规定时刻对分析物进行单独的检测。

本发明TFTI构造的一个特点是其制造方法中可以使用极大缩比的工艺。可以用诸如光刻工艺来生产具有极小造孔元件的高密度TFTI构造。缩比尺寸的造孔元件具有诸如减小造孔所需的能量、改善皮肤

表面的愈合情况、改善病人的感受等潜在的好处。

本发明装置可以用显微机电加工系统(MEMS)制造工艺来制造。显微制造工艺是一种适于在低成本的大量生产中使用的技术。本发明其它装置的实施例可以通过微量切削技术集成到 TFTI 装置中并和它一起工作。例如,微型致动器可以设计成通过单独的微孔注射器来递送渗透物。该微孔注射器可以和电阻元件集成在一起,使该微孔注射器的本体将组织加热烧蚀而进入皮肤层,并注入一股短持续时间的高压的微量流体。

另一项可以用于 TFTI 构造的显微工艺是一种已经用于去除纹身花纹的技术。这种技术通过一个微量切削阵列来逐渐地揭开皮肤上的微观活瓣,并将带有染料的组织去除掉。其实,在该技术中可以使用一种闭环的控制线路,该线路中集成了一些微型传感器,它们的用途为探测带有染料的组织,该线路中还有一个微处理器,其用途为确定最佳的行动路线。

将传感器及致动器用在同一个 TFTI 装置中可使该装置成为极其完善的微型智能系统。可以建立起这样的一个单个的 TFTI 装置,该装置能够从微孔位点上抽取所感兴趣的流体并对其中的一种特定分析物(诸如葡萄糖)进行检测再根据该分析物的测量结果来通过另外的微孔输入一种物质(诸如胰岛素)。

例 6: 集成式组织造孔及药物递送装置

本发明的微孔制造装置可以作为一个集成装置来使用,该集成装置的目的为:在组织中形成一种小通孔、小洞或微孔;通过该微孔来递送药物或其它渗透物;通过该微孔来抽取生物流体;以及对所抽取的生物流体中的分析物或待递送的渗透物进行检测分析。

该集成装置是一种多部件的装置,该装置包括:一个组织界面层,该组织界面层至少包括一个微孔制作器和一个容器;一个或多个性质各异的容器;一个电源;电池;电子仪器;显示器;及壳体。图 17 所示为本发明的单部件或多部件装置的一个实施例,图中出示了一个形成该装置外壳的薄盖(39);一个含有驱动电子仪器及电池的控制板

(40); 一个形成腔室顶面及侧面的薄片顶板(41)及容器壁(42), 该腔室中装有待递送的渗透物; 以及一个形成渗透物腔室底部的 TFTI 装置。在该构造中, 顶板(41)、容器壁(42)、及 TFTI 装置(43)三者连接在一起连同里面的待递送渗透物组成了本集成装置的一次性使用部分。该一次性部分(41-43)和控制板(40)完全都装配在薄盖(39)中而装置的 TFTI 则暴露在装置的底面上。

该装置的一个实施例是一种单个的一次性装置。在一个备选的实施例中, 有一个部件的子设备结合在装置的一次性部分中, 而该部件的其余部分则是可重复使用的。该装置可以制成多种型号, 例如个人使用型和门诊使用型, 这些型号的形式稍有不同而功能相似。某些型号由于部件较少价格会便宜些但功能也少一些。所有的型号都是分立的并且是小型的(在 0.5 到 10 立方英寸级别上)。

所述组织界面层包括下列组群中的所有或部分元件: 实施组织造孔的元件; 用来将装置贴附到组织上的粘结剂; 储存待递送渗透物的容器; 保存所抽取生物流体以及分析物检测用试剂的容器。该组织界面层还可以包括可改良流体流动情况的亲水性或疏水性的表面处理剂, 其用途为对液体渗透物或所收集的生物流体的运动进行控制。该组织界面层中还可以加入防止脓毒症的抗微生物药或抗拥塞或抗凝血药以控制渗透物或所收集生物流体的凝聚。该组织界面层还可以用渗透性增强剂或缓冲剂进行处理以稳定 pH 值。该组织界面层中还可以包含对刺激有响应的聚合物凝胶部分, 该区域饱含有益的渗透物, 这些区域可以在受到热、化学、或电刺激的触发时释放出该有益的渗透物。该组织界面层可以在受到其上例如造孔元件或其它类似元件的作用而变热时按照需要释放出该有益的渗透物。该组织界面层可以包含压电元件, 该压电元件的用途是将声能输入到组织、被递送的渗透物、或被抽取的生物流体中。在图 18 和图 20 中, 组织界面层设计成为一次性使用部件, 该组织界面层也可如图 19 那样永久性地装在集成装置内。图 18 所示为集成装置的一个实施例, 图中展示了造孔元件(44)、连接造孔元件的导电印迹(45)、位于造孔元件下面的带孔的粘结剂层

(46)、以及一个单个的渗透物容器(47)。

图 19 所示为集成装置的一个实施例,该装置是整体一次性使用的。在这个打算一次性使用的实施例中,其造孔元件、粘接剂层、及渗透物容器(三者都以数字 48 表示)都是永久性地安装在装置中。该实施例的壳体的上表面上设有两个控制按钮(49)。按下一个按钮时将启动造孔过程并将递送基本剂量的渗透物。按下另一个按钮时则将递送预置的附加数量的渗透物。

图 20 所示为集成装置的一个实施例,该实施例具有一个可重复使用的部件(50)和一个一次性部件(51)。可重复使用部件(50)包含一个渗透物容器(53)和一个皮肤界面(52)。电池及电路装在可重复使用部件(50)中。在单次使用以后,一次性部件(51)便要更换掉,因此要补充渗透物、造孔元件、和粘接剂层,所有这些都是在皮肤界面(52)的部件。

除了造孔元件以外,其它的导电印迹或导电丝都可以结合到组织界面层中并在以下的应用中作为全部或部分电极,这些应用包括:电造孔、对渗透物以离子电渗增强的递送方法透入组织、或为了对一个或多个分析物进行监测而从组织中以增强的方法抽取生物流体。这些电极还可在对选定的组织进行电造孔时用作全部或部分的电路,人们将通过这些电路来将脉冲电能输入电路所经过的组织中。这些电极还可通过阻抗的下降来感知微孔是否形成。无论是在离子电渗、电造孔、还是感受阻抗的应用中,导电体造孔元件本身可以用作其中的一个电极。

组织界面层可以包括一个或多个容器。在包括多个容器的情况下,这些容器可以分别用来保存相互不同的甚至相互不相容的多种渗透物。这些容器可以同时地或先后地递送不同的渗透物。通常要在容器壁上制造一个孔以击破容器内的薄膜并将渗透物通过该孔送入组织内。在容器上制造孔的手段和用来对组织进行造孔的造孔元件是同类型的。容器在被击破之前可以使渗透物处于一个稳定、密封、无菌的环境中,使得该集成装置的整个一次性使用部分的制造和包装可以高

效地、经济地进行。容器的击破动作可以按照需要而在组织造孔之前、之后、或同时进行。另外，如果所有其它诸如微孔密度、离子电渗的电流等因素都相同，那么渗透物从一个特定容器进入组织的流率正比于连接容器与生物膜的小孔的面积。容器的初始状态可以是空的或是装有一种吸收材料的，该吸收材料的用途为储存所抽取的生物流体。对生物流体中的分析物进行检测所需的试剂通常放在储存所抽取生物流体的容器的入口处。

装置中的控制电子设备要负责下列工作：启动造孔过程、控制渗透物递送的时间及数量、实施对递送机理的限制、处理分析物检测数据及所感受的环境资料、控制压电元件、以及控制用户界面显示器(如果存在的话)。

环境资料可以包括温度、湿度、以及压强。这些参数的值，特别是温度，可以影响装置所执行的检测的结果。

电造孔和离子电渗对电池所提出的要求是最小的，因为组织中的微孔形成时其阻值通常便会大大下降。扁平的钮扣电池一类的电池便够用了。尽管如此，在门诊条件下，由于频繁地使用含有重复使用部件的装置，因此可以采用外部电源。

某些实施例还可向用户提供信息因而使用更为方便。在这种实施例中，装置壳体的顶部设有一个显示器。

例 6a：无源的或被动的疫苗递送装置

这种装置的实施例将在门诊条件下安装使用。在门诊条件下将一个一次性部件贴在病人身上，该一次性部件将在几小时或几天中用扩散的方法透过微孔来递送疫苗。该一次性部件构造简单，尺寸小、薄，并且价格低。该一次性部件包括一个薄的密封的容器，容器的底部设有热造孔元件和粘接剂层，容器的顶部设有一个电接触垫，该接触垫和通向热造孔元件的导电印迹相连接，该容器中装有待递送的疫苗。进行门诊安装时，该一次性部件先是插在装置的可重复使用部件中。将整个装置放到病人皮肤上通过所述粘接剂将一次性部件固定在皮肤表面上。然后激活热造孔元件在皮肤表皮中造孔同时击破容器的下表

面使疫苗向下流动并进入微孔。然后将装置的可重复使用部分从一次性部件上取下，留下的一次性部件仍贴附在皮肤表面上并准确地对准微孔使得疫苗无源地通过扩散进入皮肤，直至该一次性部件取下抛弃时为止。用这种方法来递送疫苗抗原有一个很大的优点就是：为了诱导起最强的抗体响应，抗原在自身免疫系统中的最佳靶区是朗格汉斯细胞或树突细胞，而朗氏细胞或树突细胞则恰恰存在于表皮中，这正是该递送方法中渗透物所到达的地方。

例 6b: 按需要即时使用的疼痛药疗装置

这种装置的实施例是整体一次性使用的。该装置包括一个储存氢吗啡酮或其它适用的阿片制剂的容器、支持热造孔过程的电路、支持氢吗啡酮离子电渗传送的电路、用来将装置固定到皮肤表面的粘接剂、热造孔元件、一个启动药物递送的按钮、一个快速止痛剂量按钮。该装置包括至少一个反电极电接触垫，装置使用时该电接触垫与皮肤接触。在造孔阶段结束后，造孔元件使用作为递送电极。使用时将该装置对着皮肤放到皮肤上通过粘接剂将装置固定在皮肤表面上。按下启动按钮，触发热造孔元件在皮肤表皮上造孔并同时击破容器的下表面，使得氢吗啡酮向下流动进入微孔并开始以离子电渗方法以基础速率来递送氢吗啡酮。为了快速止痛，病人要按压装置表面的另一个按钮，装置便暂时地增加离子电渗的电流以递送一阵氢吗啡酮。几小时或几天后，取下整个装置并且抛弃掉。

例 6c: 多个容器的使用

这种集成装置实施例包括一个药物容器、一个储存诸如 NH_3 等毛细管渗透性增强因子的容器、一个储存 pH 值中和化合物的容器。该装置还包括热造孔元件、支持组织热造孔过程的电路、支持容器壁的热造孔或击破过程电路、支持渗透物离子电渗传送的电路、以及将装置固定到皮肤表面的粘接剂。该装置具有至少一个反电极垫或相对电极垫，装置使用时该垫与皮肤接触。在造孔阶段结束后，造孔元件使用作为递送电极。使用时将该装置对着皮肤放到皮肤上通过粘接层将装置固定在皮肤表面上。然后激发热造孔元件使其在皮肤表面上造孔并

同时击破 NH_3 储存容器的下表面。另用一个造孔元件来加热 NH_3 容器，形成气态的 NH_3 和水。稍等片刻，药物容器便被击破，药物便被离子电渗入组织。离子电渗的电流会慢慢地改变组织的 pH 值，这有可能对后续的离子电渗过程形成干扰并对组织形成刺激。因此，几分钟后，pH 值中和化合物容器便被击破并将一定量的 pH 值中和化合物递送进入组织以使造孔界面区域的 pH 值回到接近于生理学 pH 值，即 7.2。为了将要求数量的药物递送进入组织，应当根据需要而交替地进行药物和 pH 值中和化合物的递送。

例 7：压强调制及流量增强因子

本发明的微孔制作装置可以与一个压强调制及流量增强因子相配合而作为一个集成装置来使用。然而，压强调制及流量增强因子可以作为一个独立装置来使用或与任何其它装置，最好是医疗装置，配合使用。

本发明的压强调制和流量增强因子利用压强调制来增加透过薄膜中的一个或多个微孔的经皮流量。对薄膜下的组织基体交替地行施强迫压缩及强迫扩张，同时以与此协调的方式以容器中所形成的压强或负压强作用在皮肤的外表面上。

本发明的压强调制及流量增强装置的各种实施例可以用来实施流量增强。优选的是，这种装置将具有至少一个流量增强单元，而某些优选实施例将包括连成一个单一阵列的多个单元。在一个多单元阵列中，可以采用例如对各个独立的致动器进行同步控制的方法或采用对多个单元都有作用的致动器来将各流量单元设置成是同步工作（例如，通过“并行”的单元功能，以许多单元同时来递送一种或多种渗透物）。这样的装置，特别是在需要递送一种剂量巨大的渗透物时，可以用来实施单种渗透物的递送。当需要进行综合治疗时，这种装置也可递送不同的渗透物。备选的是，多单元装置可以设置成各单元是不同步工作的甚至是履行不同功能的。例如一种多单元装置可以包括多个单元，这些单元带有不同的药物而这些不同的药物又是在不同的时刻投放的；或是这种装置可以包括多个单元，这些单元具有不同的功

能，诸如一个装置包括多个单元，这些单元有用于递送一种渗透物的也有用来从组织基体中抽取流体样本的。

图 21 所示为本发明的单个单元的流量增强装置的一个实施例。通常，单个流量增强单元具有一个外壁或一个外环(61)，该外环确定一个至少一端开口的腔室(62)。该开口端与生物膜(74)相接，当装置使用时该生物膜(74)中有一个微孔(73)。外壁(61)的形状通常是一个具有至少一个开口端的中空圆筒，虽然也曾考虑过设计成多边形截面。外壁(61)基本上是直立的并且具有一个确定腔室(62)的边缘(薄膜交界边缘)(63)。容器(64)确定了一个内腔室或中心部分(65)，该中心部分(65)可移动地装在腔室(62)内。如果装置打算用来投放一种渗透物，容器(64)中便充有该渗透物(66)。容器(64)具有一个朝向腔室(62)开口端(生物膜交界面)的出口(67)。在某些实施例中，在腔室(62)的生物膜交界端处有一个柔性的薄膜(68)跨越在容器(64)和外壁(61)之间的间隙上。该装置还可以包括另一个柔性薄膜(69)以形成一个由柔性薄膜、容器的壁、和外壁所确定的承压腔室。柔性薄膜上可另外覆盖上一层粘结剂(70)以增进装置与生物膜之间的密封性。在其它实施例中，外壁的薄膜交界边缘以及带有出口的容器的端头上都覆盖了粘结剂。在容器和外壁上还可以包括可控的调压通道(71、72)，通过这两个通道(71、72)可以分别对单元腔室(62)及内腔室进行压强调制。位于生物膜(74)底下的是细胞基体(75)和位于各细胞基体(75)之间的空间中的生物流体(76)。

本发明流量增强装置工作方法的原理可用一个模拟性的模型来说明，其中皮肤组织以一块泡沫海绵来替代，该海绵的一个侧面上贴有非泡沫的柔性薄膜。该柔性薄膜将起皮肤阻挡层的作用，对人类来说这一层薄膜包括角质层。如果在薄膜中形成一个小孔，并随后将一个盛有液体的容器放置在其上面，则肯定会有部分液体会浸入泡沫海绵下方。一旦海绵为流体所饱和，即模拟人类皮肤的真皮中含水约为 90 % 的情况，该流体的初期流动将会停止，而随后，任何由外界进入海绵的分子流动将仅由该容器内和海绵内的流体中的选定成分的浓度差

所支持的扩散作用来推动。正如前面所述，在动物或人类皮肤的情况下，开始时皮肤是完全为流体所饱和的，因此当在皮肤中造孔并将装有流体的容器放在上面时，通过微孔的流量将被浓度梯度所推动的无源扩散过程所限制。

在本发明的一个实施例中，流量增强装置的工作过程如图 22 所示。图 22a 所示为系统压强调制循环中的初始点“自然状态”阶段。图 22a 中展示了一个流量增强装置中的一个单元，该流量增强单元可以是一个单一单元的或是多单元的流量增强装置。该单元用粘结剂粘贴在生物膜的皮肤表面上。

图 22b 所示为压强调制循环中的第二阶段，亦即所谓变白阶段。在逐渐地加大容器内的压强的同时按压装置的中心部分，使整个围绕微孔周围区域的生物膜凹陷到下层皮肤组织中。当按压中心部分的力加大时，装置便呈锥形而如图 22b 所示那样压入目标组织中。这产生两个作用：第一，由于装置被按压在生物膜上，储存流体的容器和皮肤表面之间的密封性也增加，流体泄漏的可能性下降，容器中的压强可以保持更高些；第二，由于皮肤组织底下的细胞基体受到压缩，使得积存在细胞之间的大多数流体被挤到周围区域中去。当人类皮肤受到按压并随即放开时，很容易看到这种第二种效果产生的组织变白现象。这可以这样来演示：用手指尖坚定地按压前臂下方的多肉部位并随即迅速放开，可以发现该刚刚压过的位点较周围皮肤显得明显地更白些。

图 22c 所示为压强调制循环中的第三阶段，亦即组织膨胀阶段。此时，将装置的中心部分从皮肤组织表面上拉起，柔软的环形部分则由于合适的粘结剂、适度的负压或真空、或它们的联合作用而仍保持贴附在皮肤表面上。与此同时，将容器内的压强降低到大气水平以免中心容器所装载的药物漏出。此时，刚刚变白的皮肤细胞组织基体进入减压状态并直接弄破微孔，这将使流体从药物容器通过微孔流入该穿孔表面下的皮肤组织中。

图 22d 所示为压强调制循环中的第四阶段，亦即恢复自然状态阶

段。此时，围绕在微孔周围的装置的中心部分恢复到自然位置上，同时稍稍增加容器内的压强至仍能保证不泄漏的水平。在这个阶段中，上一阶段流入直接位于微孔下方的细胞基体的渗透物将被从入口点导向更远更广大的周围组织中并最终与毛细血管接触，如果需要，该渗透物将在这里被吸收而进入血液。重复进行上述循环会将越来越多的流体泵入组织。

将装置贴附到皮肤表面上用的合适的粘结剂可以包括大量现存的适用粘结剂中的任何一种，这包括使用在绷带、衣物、及新近推出的经皮(投药)的贴附件(patchs)上的医药级别的粘结剂。诸如 3M、Avery、Specialty Adhesive 等许多厂家都推出了专门为这类应用设计的粘结剂。优选的是，将装置贴附到组织表面上的粘结剂必须有足够的粘性以保证其在一段时间内能有效的应用，这一段时间可能在几分钟到几天的范围内，但同时还需使装置在耗尽时能够无痛地取下。通过有控地施加负压来帮助粘结剂将装置粘贴在组织表面上，便可使用侵蚀性更小、对人们更为友好的粘结剂。在用负压来帮助粘贴的情况下，粘结剂的粘接性能虽然不重要了，但变得更重要一点的是粘结剂必须有能力保证气密以保持负压。临床研究证明，当负压和粘结剂联合使用时，甚至诸如 3M 产品“Post-Its”所用那样的粘接性能很低的粘结剂也可以有效地使用，并且在取下该系统时可以作到无痛及无创伤。

该装置中设计用来和组织表面相粘接的柔性部分可以用但不限于用下列组群中的化合物来形成：硅橡胶、乳胶、乙烯树脂、聚氨基甲酸酯、塑料、聚乙烯等等。装置中柔性小的部分或刚性部分可以用任何适用的诸如金属、塑料、陶瓷等可成形材料来制作。优选的材料是可以模制方法加工，这种方法具有某些制造上的优点因而可以降低最终产品的价格。在某种情况下，如果所用的材料是诸如硅橡胶、乳胶、乙烯树脂、聚氨基甲酸酯、塑料、聚乙烯等等，系统中的柔性部分和刚性部分都可以用同一种材料制造，而只是简单地通过结构各部分的尺寸设计来达到不同部位的不同刚度或柔度或其它要求。同样常

用的方法是一种分层制造方法，其中成分相似但稍有不同化合物先后放入模具中，以使产品的某些部位更柔软些而其它部位则更硬些，并在不同“混合原料”的界面处形成一个良好的、无缝的结合。还可以通过下述方法来达到这样的有选择地改变张力性能的要求：即在制造过程中对产品构造的不同部位以不同的速率及数量来施加固化能量。例如，通过 γ 射线或紫外光的照射可以在聚合物复合物中形成更大数目的交联，引起材料性能的惊人变化。通过这个方法，人们可以在一次形成、均一材料的同一个零件的不同部位上得到截然不同的性能。有一个市售的简单产品的例子，该简单构造是一个整体硅橡胶零件，其一端呈现为很柔软并有粘性，而另一端则很刚硬而没有粘性。这种市售产品乃“Dr. Scholls”生产并销售的脚部护理用品“鸡眼垫”。

为了协调整个系统的动作，一个预编程序的控制器会发出合适次序的控制信号来使所有上述各个步骤形成循环并按要求次数重复。该控制器可以包括一个微处理器，该微处理器会发出多个控制信号的合适次序，以按要求的次序来组织该系统的不同功能。当循环中需要出现正压强或负压强时，可以使用一种诸如小隔膜泵或蠕动泵那样的小型泵。备选的是，也可以采用下述手段来产生压强：诸如金属或塑料圆筒或压缩气体气囊这样的小型压力容器；在密闭腔室内电解一种液体产生气体来形成压强。备选的是，该系统内所有运动的控制都可通过一种简单的阀门机构来实现。在上述微处理器的控制下，通过这种阀门机构可以实现容器内的正/负压强状态和可控致动器的各种动作，从而在增压/减压循环中使中心容器按要求作出相对于外部构造的运动。通过合适的附加阀门及密封装置，人们可以利用正压力源和负压力源来提供中心部分作用在皮肤表面上的下压/上拔动作。按照此方法，无论是正向还是反向，都可以使用带有一个或多个回路的单个蠕动泵装置来按照要求产生正压或负压。通过适当的设计各个泵回路的扫掠面积(swept area)或通过合适地确定减压孔及单向阀的尺寸，便可依靠一个系统来实施所需的正、负压次序及机械位移次序的协调，

该系统具有一种运动部件，该部件是以单个蠕动泵为基础的。由于蠕动泵本质上是一种容积式泵，所以是很有效的。备选的是，可以用一种小电机或小致动器通过合适的链接在微处理器的控制下来提供引起运动的力，以协调该装置循环的各种运动。

如果用一种合适强度的粘结剂将系统贴附到组织表面上，那么仅仅依靠装置和贴附组织的机械变形便可实现组织的整个压缩—膨胀程序，而递送物容器/抽取物容器内的压强仅为大气压强即可。可以利用组织的压缩阶段使组织基体内产生足够高的内部压强，该内部压强可以超过室内大气压强，因此可以导致诸如细胞间质流体一类的分析物透过微孔流入样本容器。

根据这一想法，人们只要行使上述基本操作各个步骤但将容器压强保持在较低压力水平便可引导间质流体透过微孔流到样本腔室中，就此来从组织中抽取分析物。当皮肤扩张而进入减压状态时，细胞基体将充满间质流体，这时只要行使上述循环中的向内增压部分，基体所积集的流体会被迫通过阻力最小的途径离开组织，其中一个途径就是透过微孔进入样本腔室。在装置被用来进行分析物抽取的应用模式中，可以进行一项重要的改进这就是：向下的压力先作用在所涉及区域的边缘部分上然后再将压力作用部位向内朝微孔位点延伸。这种在直径方向有序的增压次序会迫使更多的流体朝微孔流动而不是让其逸散到周围组织基体中去。同样，与上述次序相反的径向先后分别加压的次序可以用来改进上述的递送渗透物的应用模式。

为了优化装置的抽取或递送过程，可以改变该过程中各个阶段(开始)的相对时刻及持续时间。例如，对于一个给定的受试者，为了使其皮肤组织基体在减压阶段中能够充满间质流体，对应于给定的皮肤组织基体的峰值扩张就要采取一个特定的时间延续量。该时间延续量取决于该受试者的水合作用水平、皮肤组织的组成、间质流体的粘度、以及其它不太明显的因素诸如局部组织基体的水力学透过性及受试者的血压等等。

同样，递送过程的优化措施将包括采取与上述抽取过程中所采取

的压力径向变化次序相反的变化次序。这样,当递送物容器允许其中的某些有效载荷流体进入微孔及下面的组织后,如果向下压力的施加次序是从装置的中心开始,那么这将促使流体以蠕动的方式从微孔位点散开而进入周围的组织基体中。该装置中也可以采用一种柱塞装置下来遮盖并封住微孔,使得这种定向的加力更加明确。所有这些特征可以容易地包括在一个低价的一次性系统中。

本发明流量增强装置集成系统制品整个地是一个单个的塑料或硅橡胶一类的成型部件。该系统的尺寸或标号可以是各种各样的,其范围从仅几百微米大小的小组合件到大到10厘米的放大型号。该小组组合件中集成了如图21所示的全部元件,该放大型号包括同样功能部件。对于较小的型号,它可以将许多流量增强单元很好地结合在单个集成系统里,同时还将各个微型压强调制系统部署在选定数目的透过皮肤的小孔的上方。图23a及图23b所示为一个多腔室的微单元阵列的横截面示意图,图中在每个微单元的皮肤接触点处还加了一个热造孔元件。该多腔室的微单元阵列可以按图22a到图22d所示的原理及方法来操作。

图24所示为图23中的多腔室微单元阵列中的单个微单元的特写图。图中所示的三个压强调制触发接线(a)中的一个和人造通道附近的中心部分相连接,另外两个独立的接线和与单元的外环相连接。按压微单元的中心接线使其相对于外环接线而下落,这就是循环的变白阶段或压缩阶段。与此相反,将该中心接线拔起同时将外环接线压入受试者的皮肤,这便是减压阶段。渗透物容器(b)形成在该贴附件的柔软的成型本体内,而容器腔内的压强是由经受皮肤变形循环时周围材料的相对变形来设定的。备选的是,可以在该贴附件的本体中给每个容器腔成形/模制一个出入口以便对每个容器内的压强进行独立而有效的控制。在制造过程中该出入口还可利用来向容器中充填选定的渗透物。在薄膜背衬(c)及导电印迹(d)的朝向皮肤一侧上设有粘结剂层,该粘结剂层可以用来将贴附件贴附在皮肤表面上。利用模制成型制造工艺可以制造出一种类似膏药的贴附件系统,这种系统的厚度可以只

有几个毫米而它覆盖的皮肤面积可以从1到20平方厘米。这将使这种贴附件的总流量能够满足各种选定的治疗化合物。另外，一种包含多个微型容器的系统，其中所述微型容器可以是相互隔离开的，这种系统是一种无针递送系统，这种无针递送系统可以以不同的但是可控的流率来递送许多不同的药物。该不同的流率可以用几种手段来控制或选择，这些手段包括：为每种药物设置微型压强调制单元的数目、改变包含不同药物的不同单元的活化率及活化深度、改变每个单元可以访问的的微孔的数目等等。

该系统的设计以及上述各种构造还可利用外加的流量增强技术，并且可与诸如电离子透入(electrotransport)、电造孔、声泳、化学增强因子等基本的压强调制/机械操纵系统组合使用。例如，在模制成形而成的贴附件本体中，如果与容器中的药物/渗透物直接接触的选定部位中含有导电聚合物，这种材料便可以作为电传输增强递送模式中的递送电极，而该贴附件中与该材料相邻但与其隔开并绝缘的导电部分则可用作为反电极。在模制成形材料中加入合适的添加剂以使材料具有一种离子交换树脂的功能，该离子交换树脂带有生物相容离子，这可使电传输过程中不会将不需要的分子送入皮肤中。这些导电部件还可用来对电流管道影响所及的组织进行电造孔，该电流管道是皮肤表面中的人造通道所形成的。美国专利 No. 6, 022, 316 对将电造孔和热微孔制作组合起来应用的基本思想作了详细的描述，这里引入其全文以作参考。同样，如果贴附件的皮肤界面层上存在导电印迹，那么该导电印迹也可以用作电传输、电造孔、或微孔间阻抗测试中的电极。微孔间阻抗测试是一项有用的技术，它可用在一种动态监测方法的封闭回路中，该监测方法的目的是判明皮肤组织基体中的各个微孔是否已经达到所需的深度。最后，通过在贴附件的顶部接上一个诸如压电材料或磁致伸缩材料板或片这样的声源，便可将声波定向到容器上并穿过容器，从而导致药物/渗透物以更高的流量透过微孔进入皮肤。所用声能的频率可以是次声波到超声波之间的任何频率。贴附件材料的选择、容器的内部形状、以及贴附件的其它要素都可利用

来非常有效地按要求对声能进行定向和/或聚焦。例如，图 24 中容器 (b) 的形状为曲面锥体，这就能有效地将从图中顶部传播开的横向声能向皮肤表面聚焦。通过正确的曲率，进入容器的声能可以聚焦到一个与形成在容器底部的小孔准确相符的小点上。同样，图 24 中的机械链接构造 (a) 也可以利用来形成声学阻抗失谐，从而通过其边界反射作用将声波定向到小孔上。这种类型的声能聚焦可以导致巨大的“声冲流”而使容器内的流体的局部流速高达 50 厘米/秒，并且所有流体都被定向通过小孔而进入皮肤，同时该声能的平均功率水平却很低。

利用声能诱发声冲流的模式作为一种增强经皮流量的方法由于它利用了声能来达到这个目的而与传统的装置有明显的不同。对于一些选定的化合物，这些化合物的分子量从很小到中等，有关利用声能及超声能量来增加这些化合物的经皮递送流量的实验及临床应用已经进行了几十年了，科学界对于这种流量增强的实际机理的一般意见为：或是由于所导致的气蚀作用使得微观气泡在未受损角质层中的各种薄膜和脂质双分子层中的破裂，或是由于声能引发了局部的降温环境，而降温是公认为能够使角质层和其它皮肤组织的渗透性提高的，特别是当温度超过角质层中的固相脂质层的相变温度(大致为 37℃)的情况下。与此同时，由于微孔的存在而出现了一个液态/流体阻力很小或没有液态阻力的通道，因而使得药物制剂可以快速流入。声冲流作用使得高的局部流速和流体压强能够对准并沿着该通道进入表皮。值得注意的是，这种使流体的局部速度和压强对准并进入微孔的方法比仅仅增加递送物容器内流体静压强的方法具有很大的优点，其理由为：如果仅仅靠增加递送容器内压强的方法来增加递送物的流量，那么为了保持压强并且不致在皮肤表面和贴附件之间的贴附面上出现泄漏，所用的粘结剂必须是非常强有力的。在临床试验中曾经用过氰基丙烯酸酯“超级胶水”粘结剂来将贴附件贴到受试者身上，连续承受的正压强仅为小于 1 帕斯卡，结果仅仅几分钟就发生泄漏。任何是谁，只要曾经有过不慎被这种“超级胶水”将两个手指粘在一起的经历，就会象本发明人一样对上述试验结果感到意外。然而，对粘接面上的泄

漏处进行仔细研究后，真象便揭开了。下面这一个例子对此作出了说明。

例 7a: 常 压 递 送

将一个尺寸适中的贴附件用粘结剂贴在清洁、干燥、健康、的人类皮肤的无胼胝区域上，诸如前臂的手掌一侧或腹部。受该贴附件的容器(压强作用)对皮肤总面积为 1 平方英寸。该试验贴附件用清洁的塑料制成，因此可以连续地目视观察容器和密封面的情况。该密封面为贴附件的外周边，宽度为 1/4 英寸。容器中将充让一种液体渗透物，为了便于在试验进行时检测任何源自容器的泄漏，该渗透物被染成深蓝色。所用的粘结剂为氰基丙烯酸酯厌氧“超级胶水”配方，粘接剂已经在适度而稳定的压力下保持了 5 分钟。粘结剂的对皮肤界面清晰可见，因此可以很好的通过目视来核查贴附的质量及均匀性。在查证确认贴附件和皮肤之间的胶接情况良好之后通过一个注射口将已染色的渗透物溶液充入递送容器，容器上还要带有一个在注射过程中保持常开的开口以保证容器中不会产生任何压强(上升)。在查证确认没有发生泄漏之后随即将该开口关闭，而该注射口则被用来向递送物容器内逐渐地施加一个 1 帕斯卡的常值压强。该压强值非常小，甚至小于儿童玩具气球内冲气膨胀时的典型压强。在刚加上该压强时，容器下方的皮肤便稍稍伸展并向下弯曲到受试者的体表内。人们会料想一个平衡条件可能会很快地自动建立起来，在这个平衡条件上皮肤在所施加的恒定力的作用下扩张到其最大值而不再进一步伸展。但是，在该项研究的多次重复试验中所观察的事实却是：人的皮肤在这种条件下表现出惊人的弹性，几分钟后压强虽然保持 1psi 不变但容器下方的皮肤仍在继续扩张。结果是位于胶接面内侧的皮肤界面这时已被牵拉成几乎和贴附件本体垂直。这时，皮肤在温和的恒定力的作用下所发生的却是角质层自身开始剥离。角质层的最外层是被一种“超级胶水”的加固网格固定在一起的，虽然该加固网格稍稍透入皮肤组织内，然而在这种透入终止的地方，将角质层结合在一起的唯一结合力就只有靠天然存在于体内的脂质粘结剂来提供了，这种天然粘结剂的作用就

象许多角质形成细胞砖块之间的灰浆，而这种灰浆现在开始碎裂而松手了。由于皮肤可以向下伸展而脱离胶接面，抵抗脱粘的阻力便集中在角质层中的很少数的细胞身上而不是由较大面积的区域来承受。一旦角质层开始以这种方式劈裂，压强即使保持不变劈裂仍将继续，直至形成一道通到外界的泄漏通道。这就意味着不管使用多么好的粘结剂来粘贴这类贴附件和人类皮肤，只要贴附件内维持一个恒定的压强就不可能中止上述组织劈裂现象。

例 7b: 常压递送

重复例 7 所述的基本过程，但有几个尺寸改变如下。作为微孔递送，实际使用的微孔分布密度是孔的中心距为 1 毫米。在 1 平方英寸的总面积内，贴附件所包含的微孔为 625 个孔排列成 25×25 的阵列。鉴于我们的试验显示基本上没有什么中等到大分子量的药物能够透过微孔之间的未受损皮肤，因此似乎没有必要来建立一个覆盖整个区域的容器。更好的做法是将贴附件构筑成这样：每个小孔上面都有一个独立的微型容器。优选的是，将贴附件的底部表面制成这样：将用来与皮肤相粘贴的粘结剂的覆盖范围一直延伸到已形成在角质层中的小孔的边缘处。这样做的好处是使得与皮肤相贴附的粘结剂面积达到最大，并且使暴露在所施加的恒定压强下的皮肤的总面积达到最小。如果每个孔的直径为 100 微米 (.0039 英寸)，那么皮肤暴露在该压强下的总面积为 $625 \times 3.142 \times (.002)^2 = 0.0076$ 平方英寸。与上一个例子中的暴露面积 1.0 平方英寸相比，暴露面积缩小到 1/130。对于每个微孔/微型容器，如果所加恒定压强仍旧是 1 帕斯卡，那么每个微孔位点处皮肤所受到的力的峰值仅为 0.000012 磅，而在上一个例子中皮肤受到的总力为 1 磅，比本例中所受力的峰值大 80,000 倍以上。在这样的情况下，我们发现有可能使用一个中等大小的稳定正压强来驱使流体流过微孔，并维持达 20 分钟左右。然而，正如例 7a 的情况一样，一旦任何粘接界面处发生脱粘现象，就会产生雪崩效应，随着暴露面积的增加皮肤所受的峰值压强会几何地增加，接着肯定要发生贴附件的泄漏故障。因此说，仅需重新设计贴附件与皮肤之间的贴附界面的

几何形状，并注意使贴附面积达到最大，并使暴露在容器压强下的未造孔皮肤的面积减小，便可将系统构筑成为可以利用稳定的压强梯度来驱使流体透过微孔，以实现一种可维持一段时间的可控的经皮递送过程，以满足多种应用需要。

例 7c: 调制压强递送

根据例 7a 及例 7b 的实验结果，提出一个通过改变压强的方法来增加持续时间的建议。该建议的基本点为：研究了皮肤组织的粘弹特性后可以确定，如果使用例 7b 中所述的贴附件那就不应当施加不随时间而变的恒定压强，而是应当代之以施加一个经过调制的周期性变化的压强。由于允许压强周期性地跌落到零，可以实现两个优点。第一，由于皮肤组织作连续伸展情况下其所引发的应力比其作脉冲性伸展情况下的应力大许多。因此，只要所施加的是较短的压强脉冲，皮肤组织本身以及特别是胶接界面上的应力就不会达到撕裂点。第二，当采用周期性跌落的压强来驱使流体流经微孔进入下面的活组织基体时，可以使注入组织的流体向外散布而进入更大的区域中，这意味着在下一个压强循环中更“多孔”的组织基体将呈现更大的可渗性。人类皮肤存在某个自然共振频率，优选的是，上述周期性压强调制的频率和该共振频率相符。尽管该共振模式明显地因人而异，我们的实验指出，对大多数受试者来说压强循环的周期在 0.1 秒到 10 秒之间变化都可以良好地工作。我们还注意到，当所施加的压强循环的周期变短并且具有不对称的负载周期时，皮肤能够承受的峰值压强开始明显上升。如果接通时间保持在 1 秒以内而负载周期小于 30%，则允许承受的峰值压强可高达 10 帕斯卡而仍不出现皮肤/粘接界面的脱粘。

例 7d: 调制压强递送

在上述的例子 7a、7b、和 7c 上再结合一种声学流量增强装置，特别是结合一种声冲流和聚焦声能，便可实现一种改进型的以微孔为基础的贴附件递送系统。在该改进型递送系统中，所形成的每个小孔上面都设有多个微型的容器腔，其中流体的流动和压强是对准该小孔的，而容器内则不建立起恒定的、稳定的压强。将脉动的声能聚焦到

小孔上, 该脉动声能具有高的峰值功率(0.1 到 100 瓦/平方厘米)、短的持续时间(0.0001 到 0.1 秒)以及相对较低的重复率(0.1 到 50 赫兹)、短暂的几个大气压的瞬变压强波动, 便可引发出放射状的流体受压运动和声冲流效应从而将渗透物引导流经小孔而进入受试者的体内。此外, 按这样的方式来对流体加压, 容器内不保持净的、恒定的压强来破坏贴附件和皮肤之间的粘结剂连接。另外, 尽管局部点上的声能的峰值功率可以高达 100 瓦/平方厘米, 但所取的负载周期很低一般小于 1%, 使得该点上的平均功率水平降低到仅为 1 瓦/平方厘米。还应记住聚焦点作用区域的直径仅约 100 微米, 或其面积小于 0.0001 平方厘米, 因此实际上所发出的总的平均声能功率仅为 100 微瓦, 可以采用一种价格很低的节能的系统。

所有这些与本发明装置叠加组合的作用不同的各种流量增强技术已经在被引证转让的、与本专利申请共同申请的专利中作了详细的描述。这些专利申请和本专利申请属于相同的发明人。

例 8: 递送、监测组合装置

图 25 所示为一个装置的原理图。该装置通过微孔在同一个时间内既将一种渗透物递送进入受试者体内又从该受试者体内抽取一种生物流体, 并随即对该生物流体进行分析以确定所选渗透物的水平。图中所示的具体例子是一个胰岛素递送/葡萄糖监测的闭环应用实施例。该一次性使用的贴附件包含两个分离的部分: 第一部分是用来递送胰岛素的, 该部分中包含了这里所述的各种以微孔为基础的递送方法和设备所要求的所有特征; 第二部分为利用微孔来抽取一种间质流体的样本, 从所抽取的样本中可以测量出葡萄糖水平。控制模块可以以一种算法进行编程, 该控制程序设计成能够按一种方式对胰岛素的递送速率进行调制, 该调制方式要对所测量到的葡萄糖水平以及所要求的临床目的作出应答, 该临床目的就是使受试者的葡萄糖水平稳定在 80 到 100 毫克/分升(mg/dl)这一正常值范围内。所用的算法不只是依靠葡萄糖水平的测量值, 还可以容易地将基础注入速率以及甚至将餐前丸剂(bolus)递送周期结合进来就象今天的最新式的胰岛素泵系统所做

的那样。该一次性使用贴附件的使用时间可以设计成为几小时到几天，这主要取决于葡萄糖传感器的使用寿命和递送物容器中所带的胰岛素的数量。由于可以直接测量出胰岛素对受试者的葡萄糖水平的药效作用，因此已经实现了一个准确的体外人工胰脏。由于利用微孔来建立起递送及抽取两个管道，和胰岛素泵相比该系统也是一种非侵袭性的装置，而胰岛素泵则需要将一个实实在在的侵袭性的插管安装到皮肤的皮下层中并且要通过刺血针一类的抽血装置来监测葡萄糖水平。尽管本例所具体涉及的是胰岛素注入和葡萄糖监测，但相同的基本概念可以用到范围很广的各种治疗化合物上，其好处为可以动态地控制递送速率，所以可以达到并保持规定的药物动力学/药效学治疗过程。这类闭环调制递送系统的理想应用场所包括：许多化学治疗药物的递送，这些化学药物的最佳疗效时的药物水平和其负面的副作用变得不可接受时的药物水平之间的窗口很窄；某些用来控制癫痫的对精神起作用的药物的递送；一种由病人自己来控制的即时使用止痛装置上的监测装置，这种装置用阿片制剂为基本药物来治疗慢性疼痛，这种装置中可以设置一个安全门限来禁止病人无意中过量用药。

例 9：造孔元件平面阵列的直射激光切削。

图 26 及图 27 所示为两个不同构造的例子。这两个例子说明了如何用直射激光切削方法来制作造孔元件的功能性平面阵列。在图 26 中，可以看到造孔元件(82)制作成扭环的形状。当电流脉冲通过该元件而对它加热时，这种形状会迫使元件弯曲而离开支承基底并朝着待造孔的生物膜位移。电源可以如图所示那样通过导电印迹(80 和 81)以并联的方式同时向三个造孔元件(82)供电。

图 27 所示为一个类似的平面造孔元件(93)的阵列，但不是致动式构造的元件。导电印迹(90、91、及 92)以串、并联电路和造孔元件相连接。在这种连接方式中，可以用电流脉冲经由导电印迹(90)通到导电印迹(92)的方法来触发所有八个造孔元件(93)。备选的是，有两组元件和中心导电印迹(91)相连接，其中每组包括四个元件，可以选择电流脉冲是经由导电印迹(90)通到导电印迹(91)还是经由导电

印迹(91)通到导电印迹(92)的方法来有选择地触发这两组造孔元件中的一组。这两张显微照片所展示的装置构造的两个例子都是用50微米厚的钨合金膜片以直射激光切削的工艺方法将其切割成如图所示的最终尺寸。单个造孔元件的名义宽度为50微米。对于这里所用的钨合金膜片来说,造孔元件的正方形截面的尺寸大概为50微米 $\times$ 50微米。用一个振幅为1安培、脉冲持续时间为0.001到0.003秒的方波电流脉冲通过该元件可以将其循环地加热到1000℃以上的温度。

这里所提到的所有刊物、专利及专利申请都全文引入本专利申请书中以作参考。

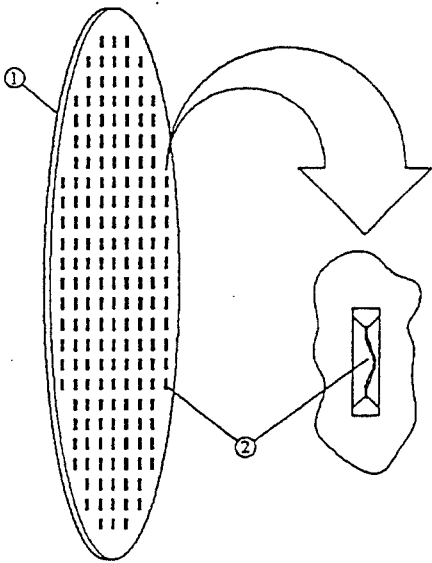


图1

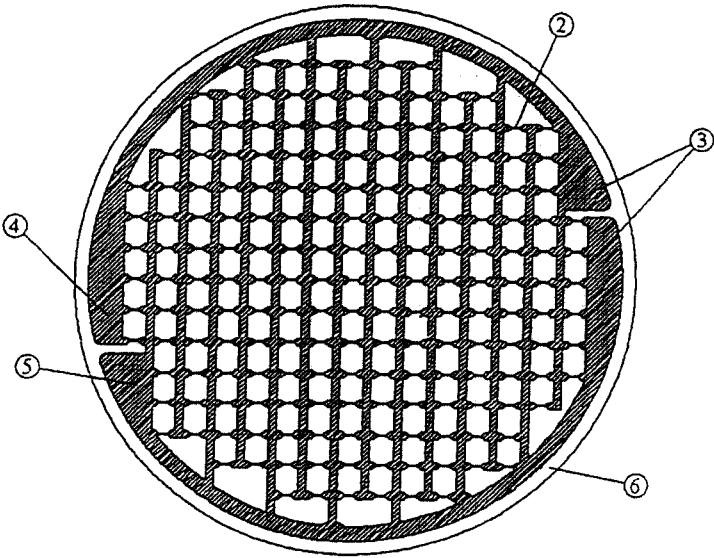


图2

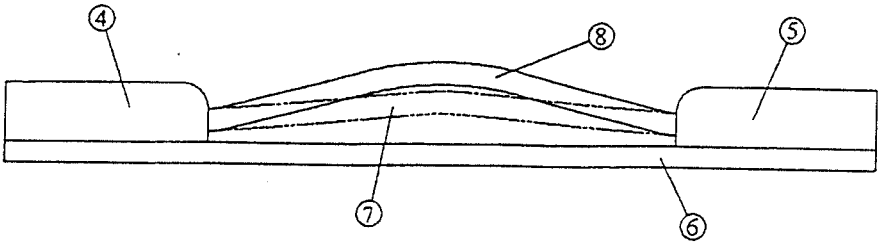


图3

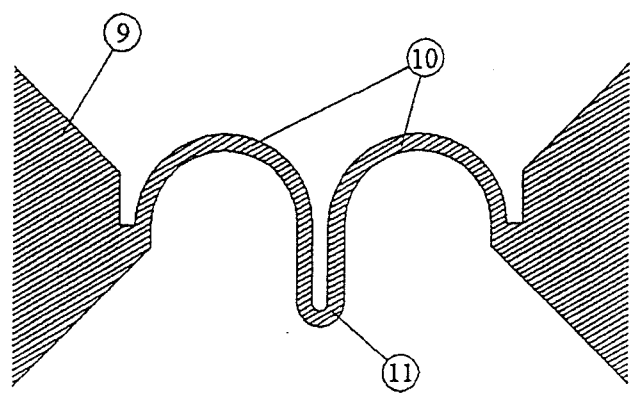


图4

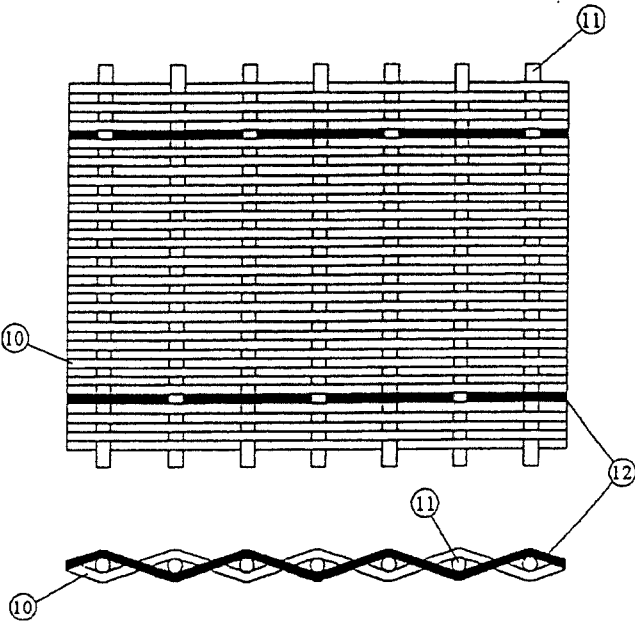


图5

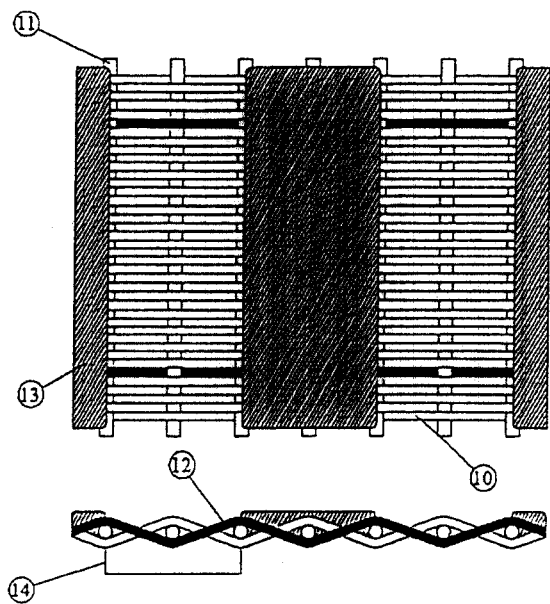


图6

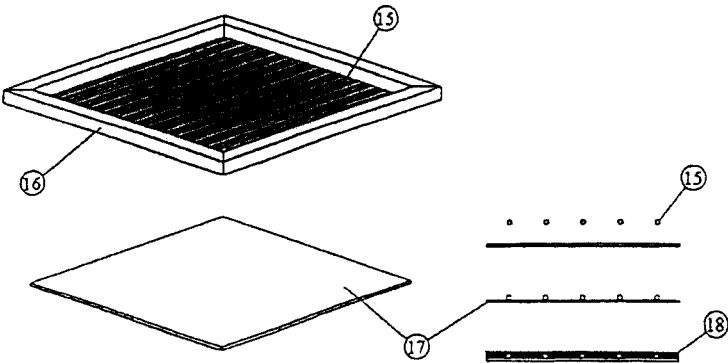


图7

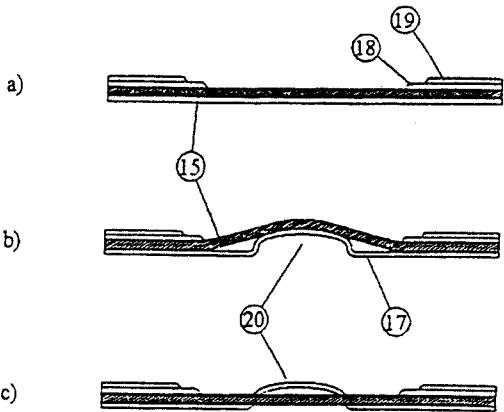


图8

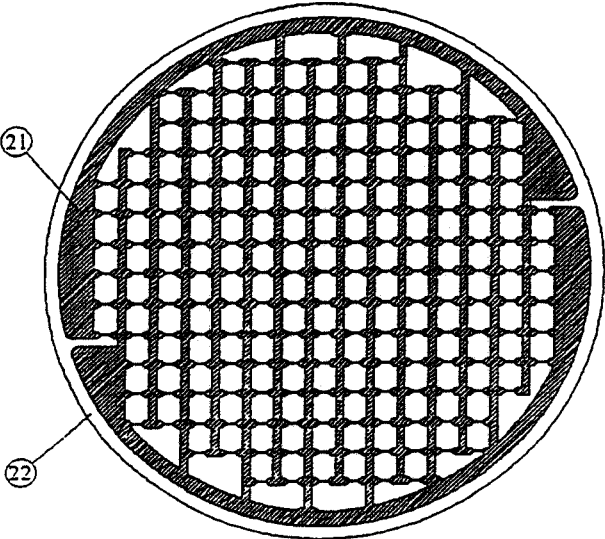


图9

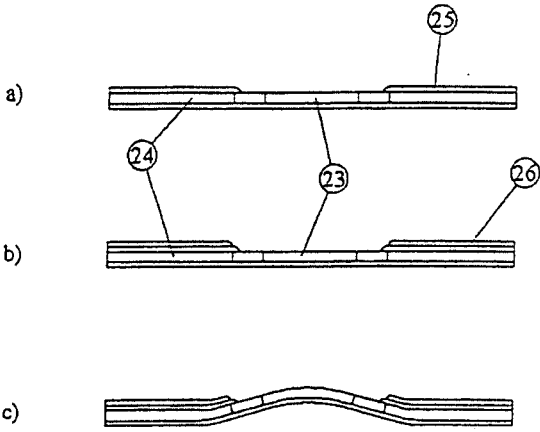


图10

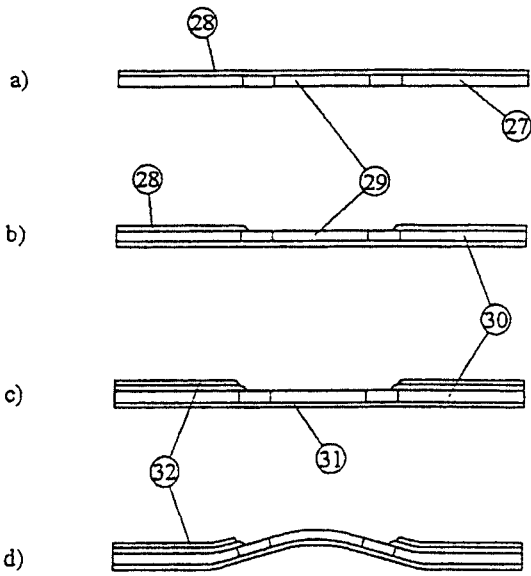


图11

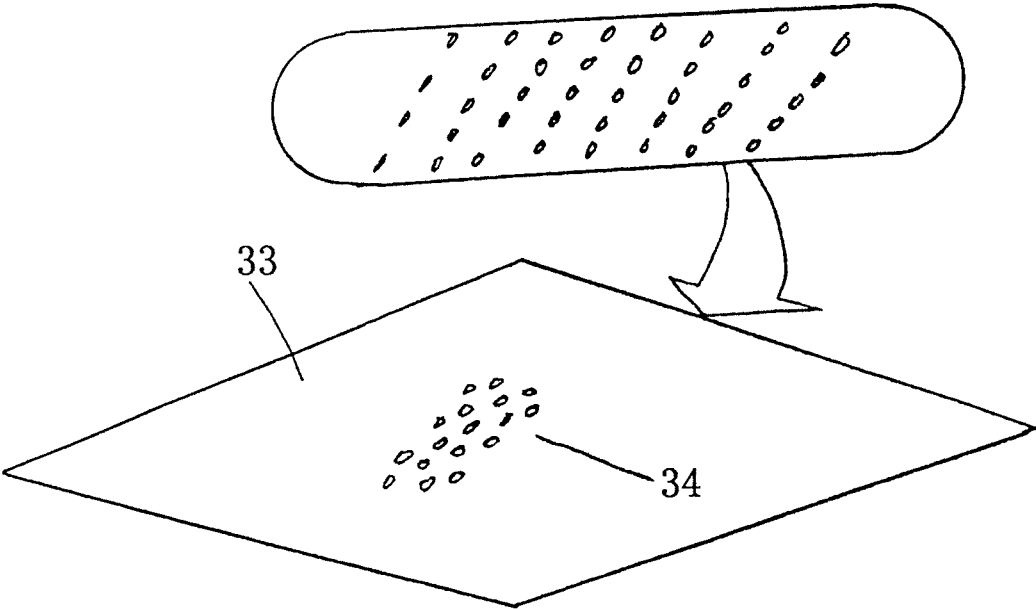


图12

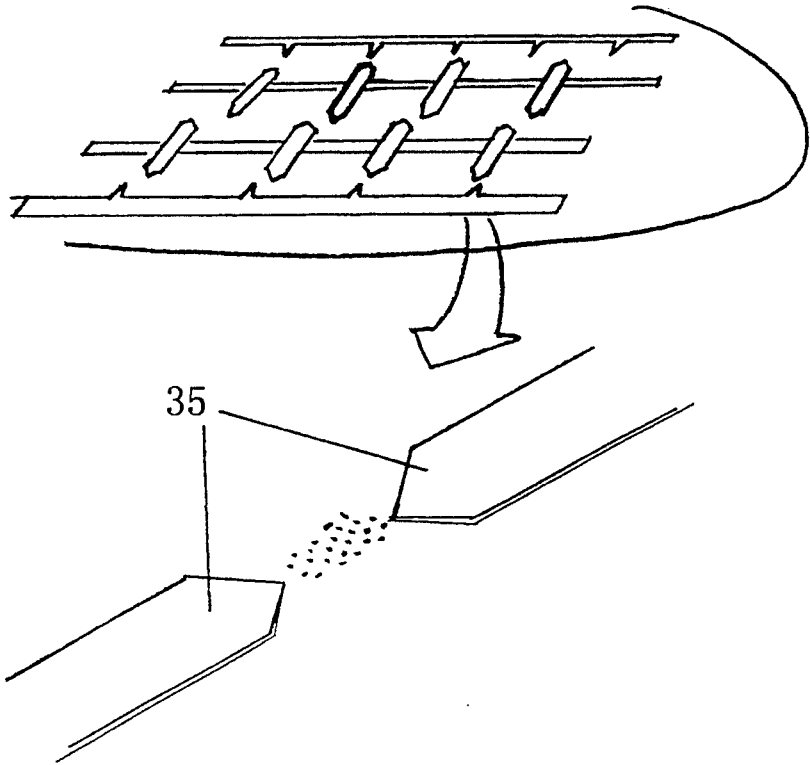


图13

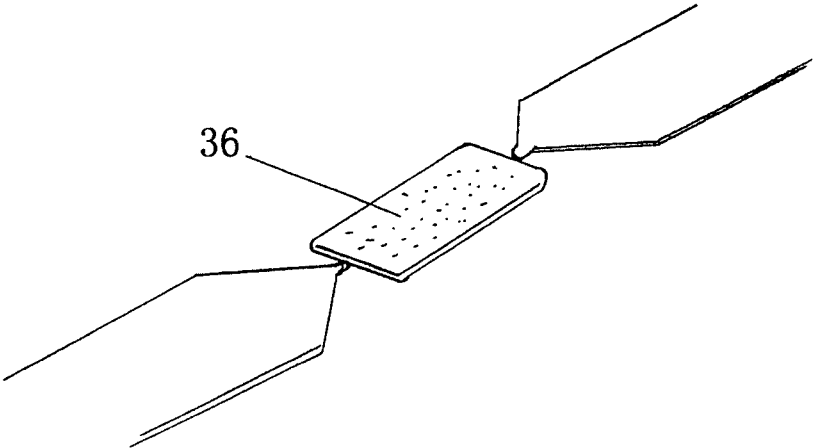


图14

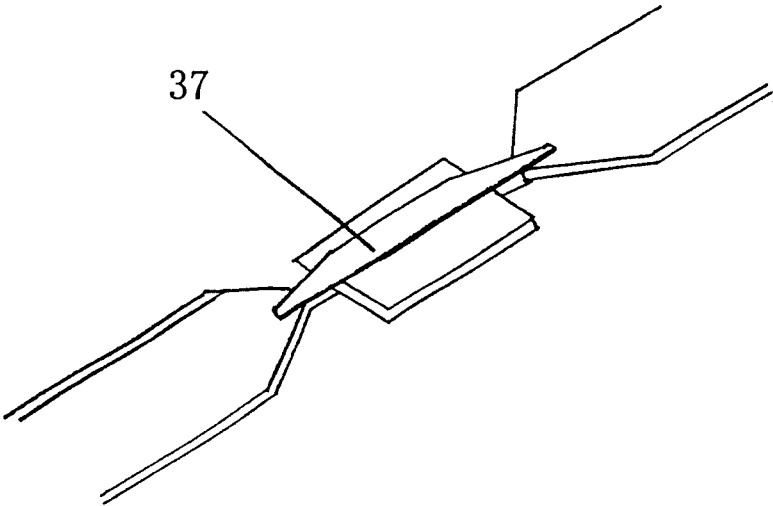


图15

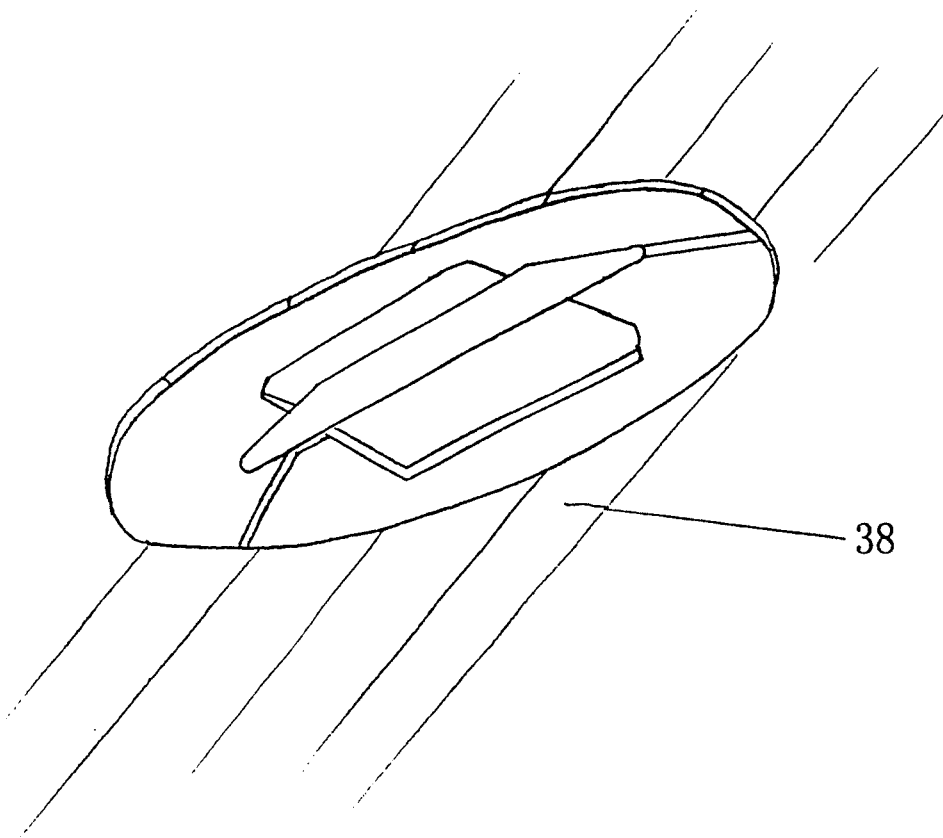


图16

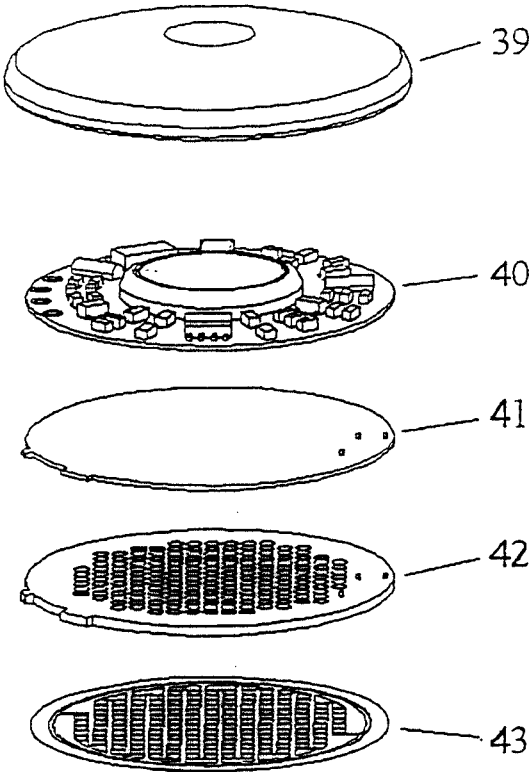


图17

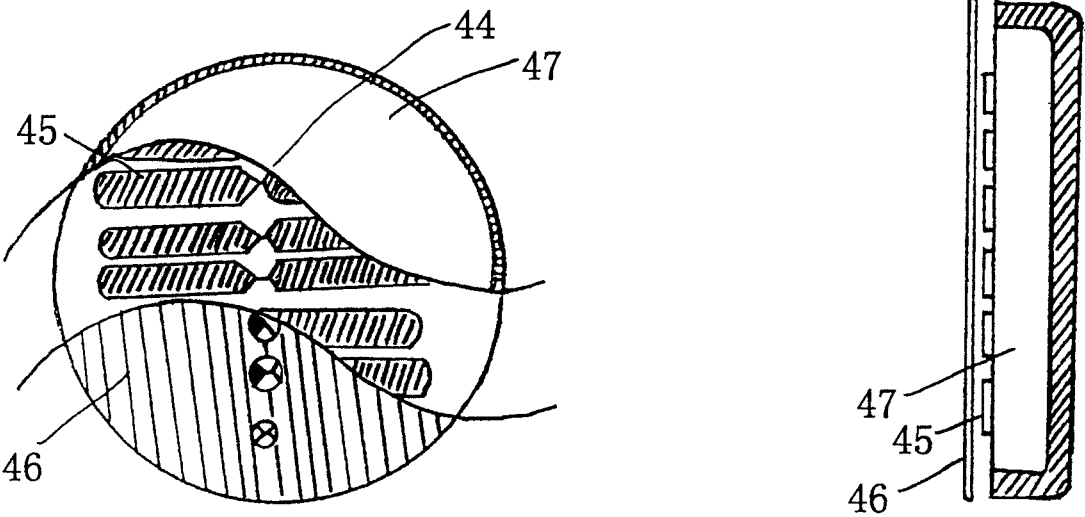


图18

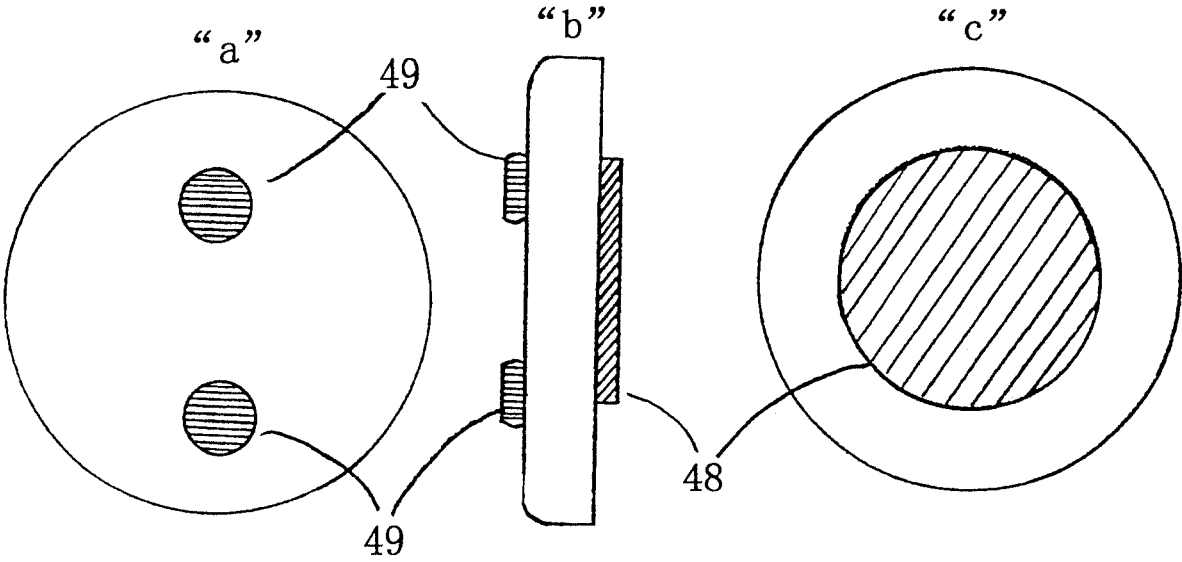


图19

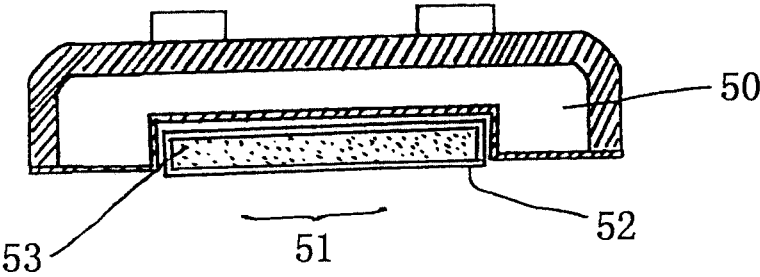


图20

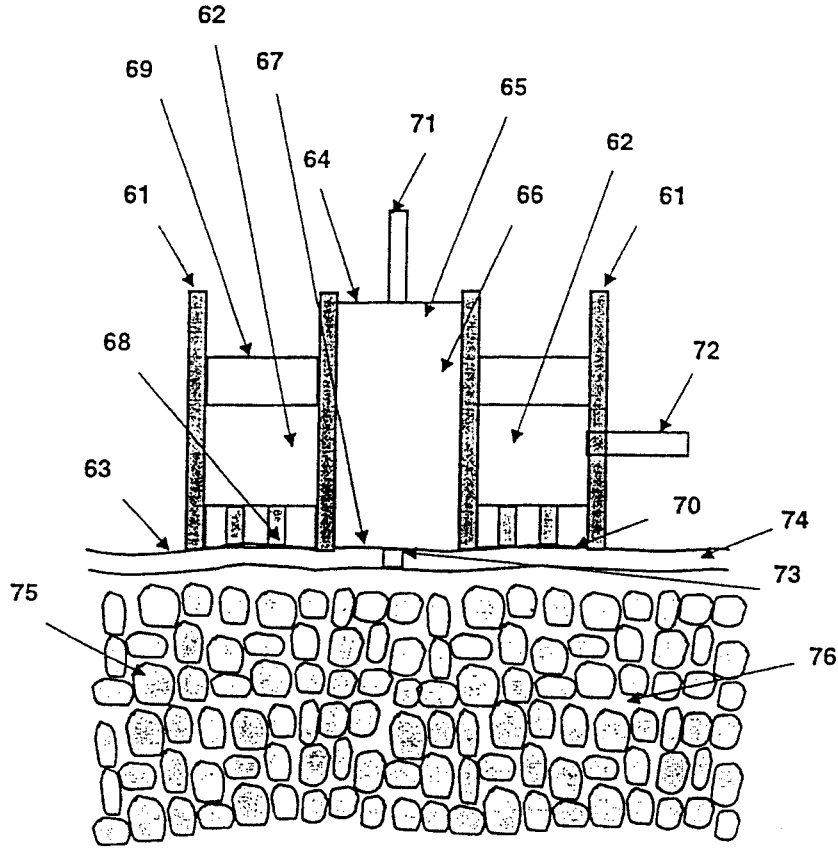
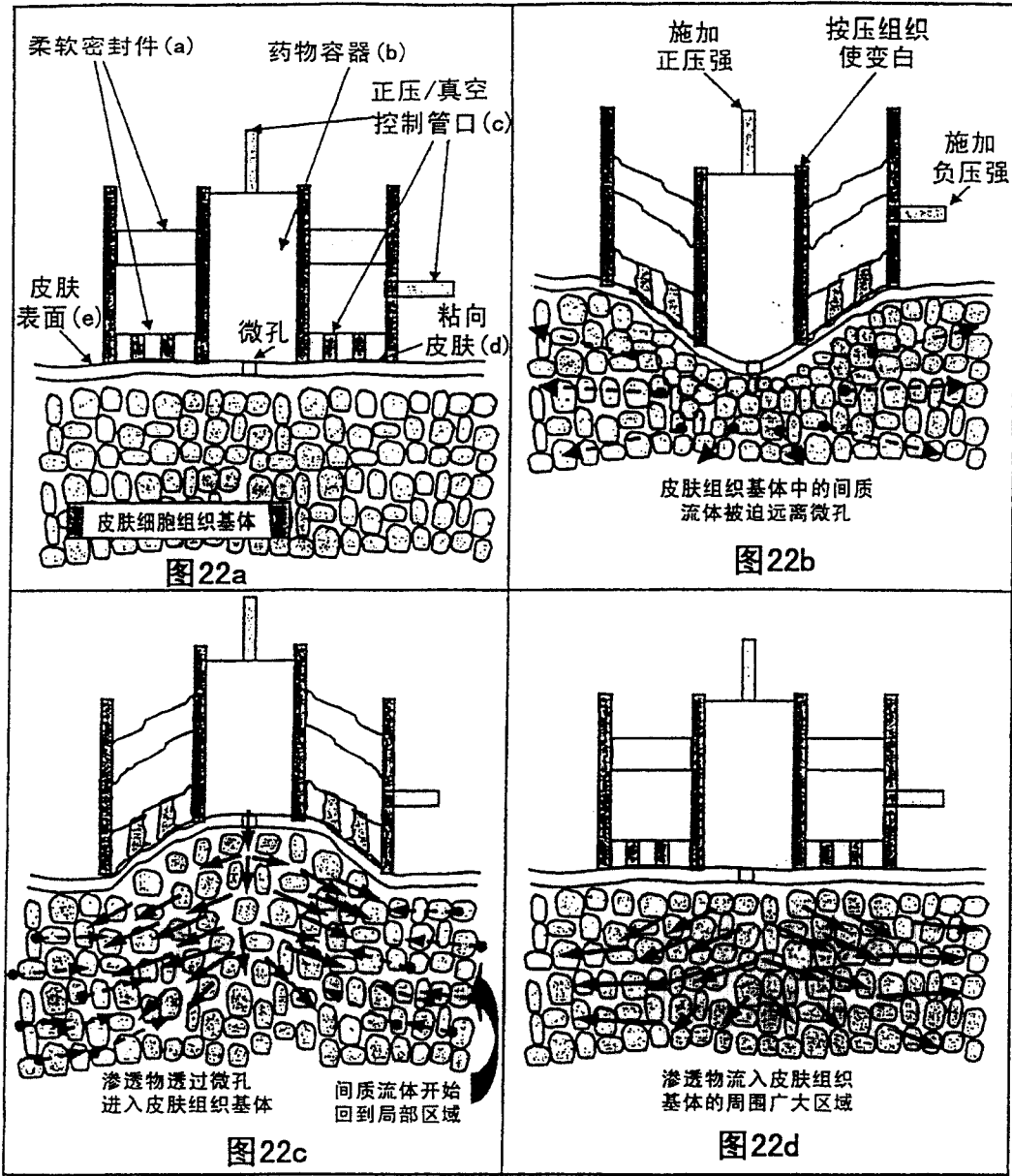
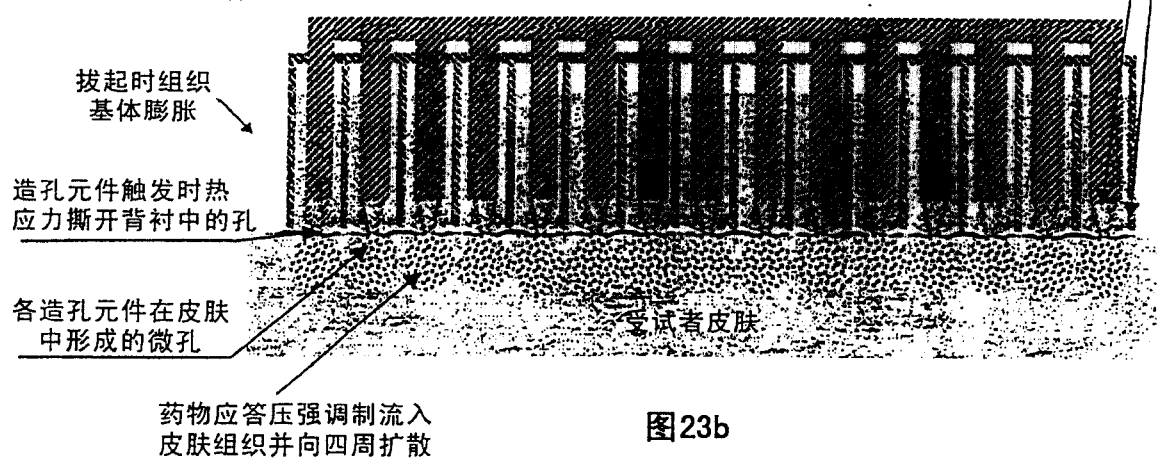
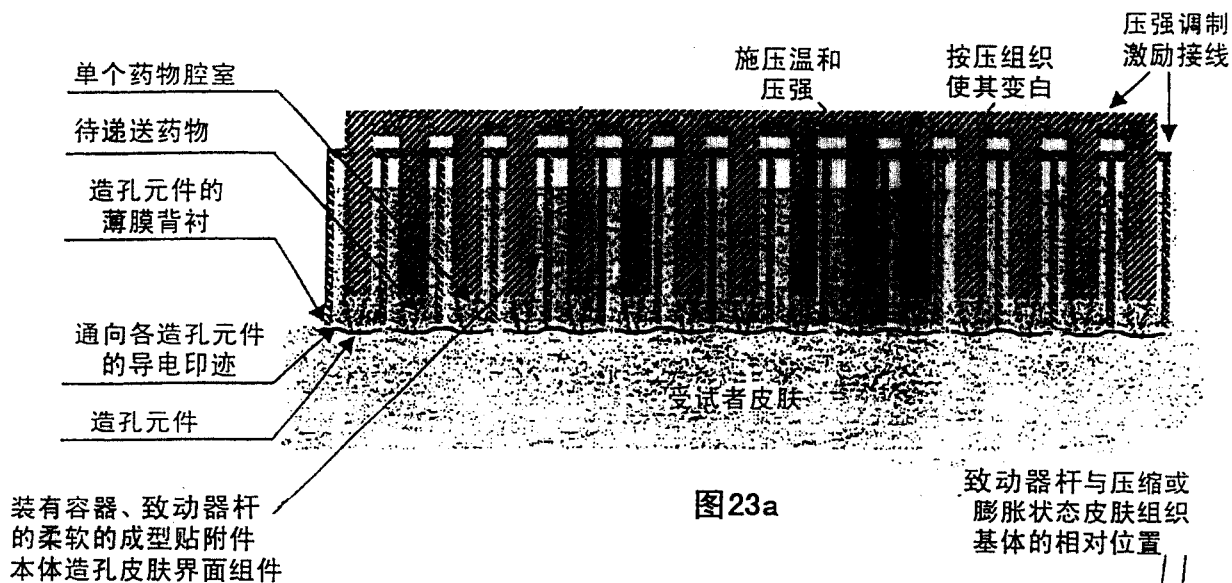


图21





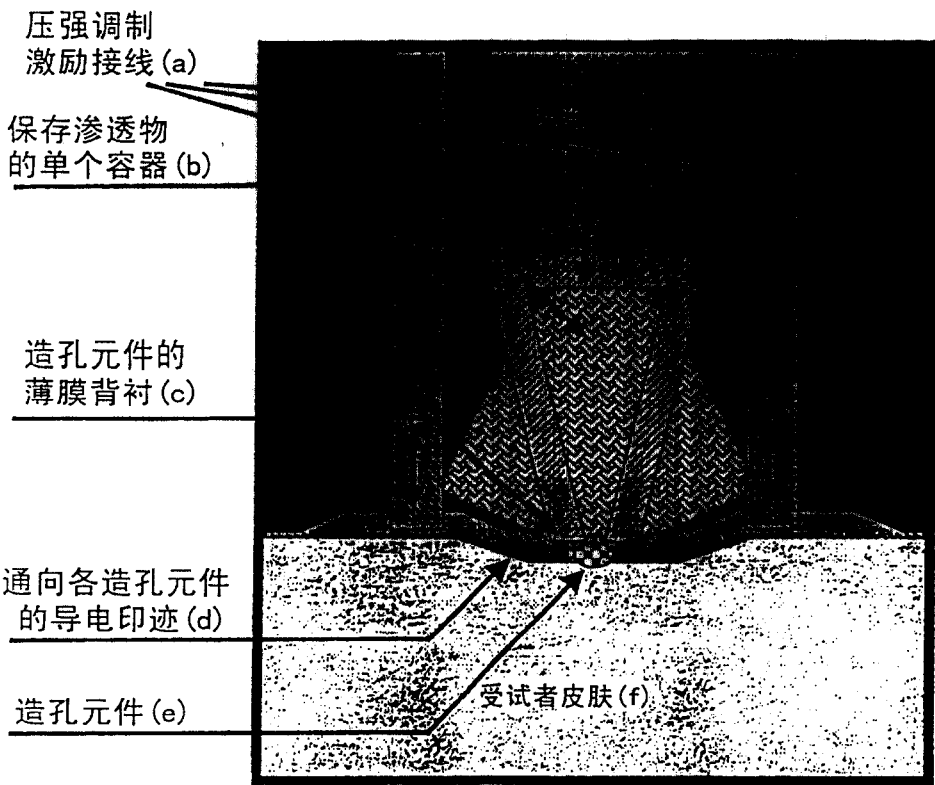


图24

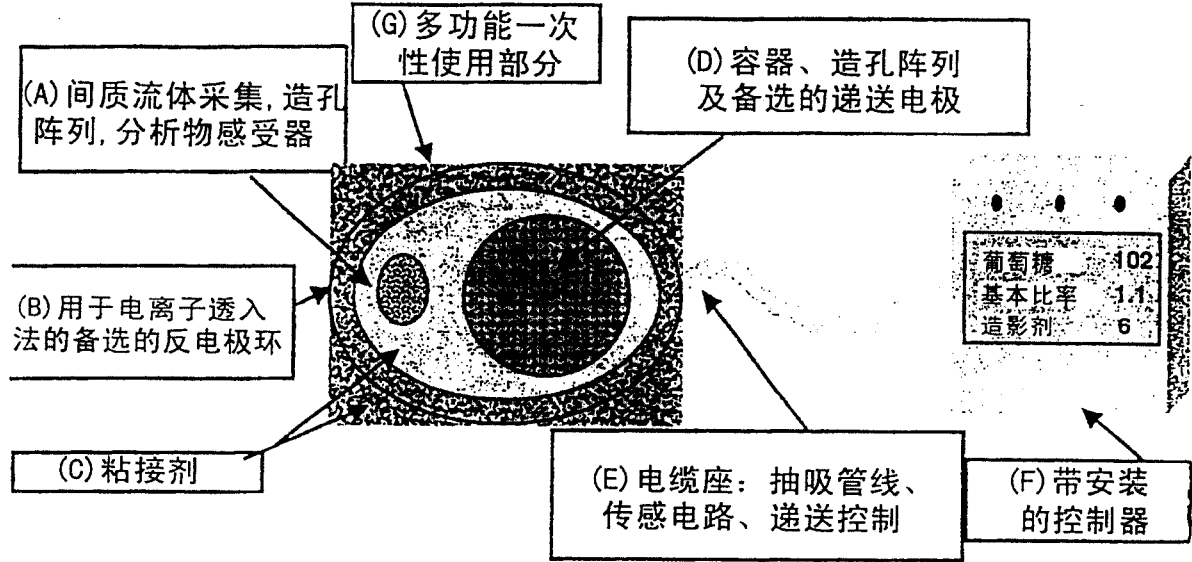


图4, 带有多功能一次性使用部分的闭环递送监测系统

图25

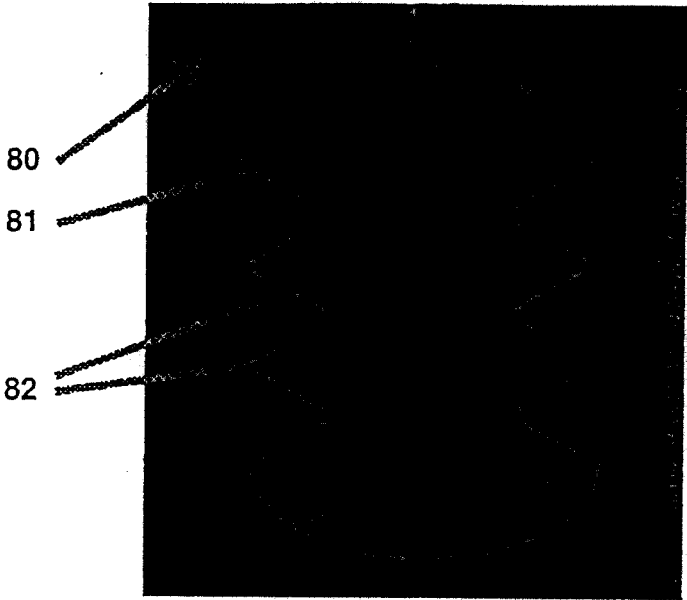


图26

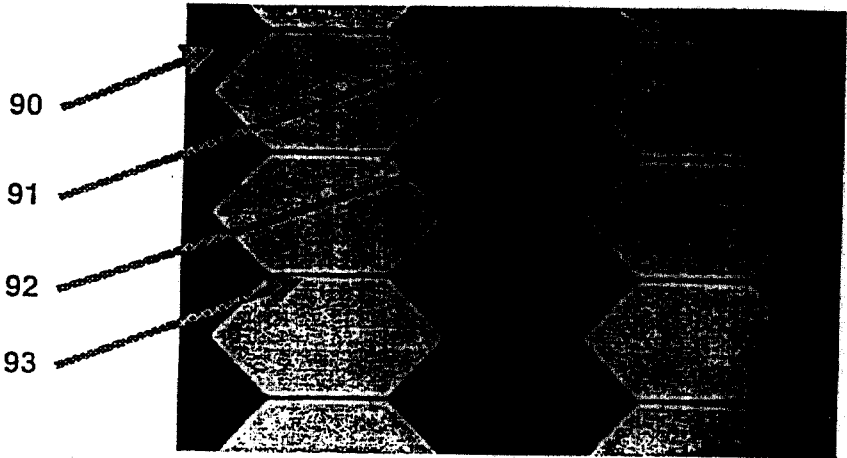


图27