



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073178 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201380073512. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 12. 20

A61M 37/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61L 31/14(2006. 01)

61/745, 513 2012. 12. 21 US

A61L 31/16(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

B29C 43/00(2006. 01)

2015. 08. 20

A61K 9/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/077281 2013. 12. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/100750 EN 2014. 06. 26

(71) 申请人 考里安国际公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 丁中立 陈国华 A·沙斯特里

R·W·沃斯海姆 P·辛格

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 余颖 杨昀

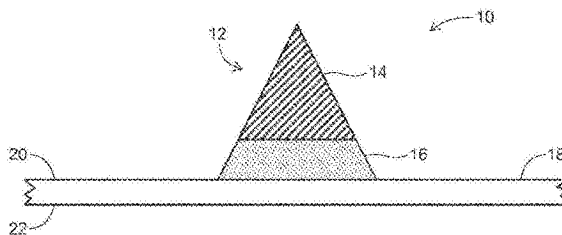
权利要求书3页 说明书18页 附图5页

(54) 发明名称

用于治疗剂递送的微阵列及其使用方法

(57) 摘要

微结构阵列和用于制造微结构阵列 (10) 的方法。微结构设备包含:具有第一表面 (20) 和与之相对的第二表面 (22) 的背衬 (18);包含多个微结构 (12) 的微结构阵列,这些微结构从背衬的第一表面向外突出;这些微结构包含生物可降解的远端层 (14) 和位于远端层与背衬的第一表面之间的至少一个近端层 (16);该远端层包含至少一种治疗剂和至少一种聚合物;且该远端层的至少一部分在阵列插入皮肤后容易地脱离。



1. 一种微结构设备,所述微结构设备包含:
具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬;
包含从所述背衬的所述第一表面向外延伸的多个微结构的微结构阵列;
所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述背衬的所述第一表面之间的至少一个近端层;
所述远端层包含至少一种治疗剂和至少一种聚合物;且
所述远端层的至少部分在所述阵列插入皮肤后易于脱离。
2. 如权利要求 1 所述的微结构设备,所述远端层的所述至少一种聚合物包含至少一种疏水性聚合物。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的微结构设备,所述远端层的所述至少一种聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-99%的至少一种亲水性聚合物。
4. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层的所述至少一种聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-50%的亲水性聚合物。
5. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层的所述至少一种聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-20%的亲水性聚合物。
6. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述至少一种治疗剂是小分子药物,所述小分子药物与至少一种聚合物至少部分溶于溶剂或共溶剂中。
7. 如权利要求 6 所述的微结构设备,所述远端层包含约 1-99%的所述小分子药物。
8. 如权利要求 6 所述的微结构设备,所述远端层包含约 1-50%的所述小分子药物。
9. 如权利要求 6 所述的微结构设备,所述远端层包含约 5-40%的所述小分子药物。
10. 如权利要求 6 所述的微结构设备,所述远端层包含约 10-30%的所述小分子药物。
11. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述至少一种治疗剂分散在所述远端层中。
12. 如权利要求 11 所述的微结构设备,所述远端层包含约 1-90%的分散的治疗剂。
13. 如权利要求 11 所述的微结构设备,所述远端层包含约 1-50%的分散的治疗剂。
14. 如权利要求 11 所述的微结构设备,所述远端层包含约 10-40%的分散的治疗剂。
15. 如权利要求 11 所述的微结构设备,所述远端层包含约 20-30%的分散的治疗剂。
16. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述至少一种聚合物在室温下是玻璃态。
17. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述至少一种聚合物具有高于约体温的玻璃化转变温度 (T_g)。
18. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层的至少约 10%在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。
19. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层的至少约 50%在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。
20. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层的至少约 70%在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。
21. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层的至少约 90%在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

22. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层的约 100%在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

23. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述微结构的至少部分的第一截面直径大于第二截面直径。

24. 如权利要求 23 所述的微结构设备,所述微结构的至少部分的截面形状选自钻石形、矩形和卵形。

25. 如权利要求 23 或 24 所述的微结构设备,所述微结构的至少部分具有不对称截面形状。

26. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,其中,用于形成所述微结构的聚合物浇铸溶液中的至少一种聚合物的浓度低于所述聚合物的缠结浓度 (C_e)。

27. 如权利要求 1-25 中任一项所述的微结构设备,其中,用于形成所述微结构的聚合物浇铸溶液中的至少一种聚合物的浓度等于所述聚合物的 C_e 。

28. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层和 / 或近端层的至少部分具有漏斗形状。

29. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述微结构固定于所述背衬的所述第一表面。

30. 如权利要求 1-29 中任一项所述的微结构设备,所述背衬的至少部分形成所述近端层。

31. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述微结构设备还包含具有第一表面和与其相对的第二表面的基材,所述背衬的所述第二表面固定于所述基材的所述第一表面。

32. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述远端层包含所述至少一种聚合物和约 1-90%的所述至少一种治疗剂。

33. 如前述权利要求中任一项所述的微结构设备,所述至少一种聚合物中的至少一种的分子量为约 1-100K Da。

34. 如权利要求 23 所述的微结构设备,所述远端层的第一截面直径大于第二截面直径。

35. 一种制备微结构设备的方法,所述方法包括:
在溶剂中溶解或悬浮治疗剂以形成治疗剂溶液或悬浮液;
在溶剂中溶解至少一种聚合物以形成聚合物溶液;
混合所述治疗剂溶液或悬浮液与所述聚合物溶液或悬浮液以形成聚合物基质溶液或悬浮液;
在具有微结构空腔的阵列的模具上分散所述聚合物基质溶液或悬浮液;随后加压;
除去所述模具表面上过量的溶液或悬浮液聚合物基质;并干燥所述基质;以及
在所述模具表面上分散基底或背衬层;以及
干燥所述基底或背衬层。

36. 如权利要求 35 所述的方法,所述方法还包括:
将所述基底或背衬层固定于基材。

37. 如权利要求 36 所述的方法,所述方法还包括:

使用双重涂覆有粘合剂的无纺或多孔膜来将所述基底或背衬层固定于基材。

用于治疗剂递送的微阵列及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2012 年 12 月 21 日提交的美国临时申请号 61/745,513 的权益,该申请通过引用全文纳入本文。

技术领域

[0003] 本发明通常涉及用于使用微结构的阵列透皮给予治疗剂或药物活疫苗的方法和递送系统,以及其相关特征。

背景技术

[0004] 在 20 世纪 70 年代提出微针阵列作为一种通过皮肤给予药物的方法,例如在到期的美国专利号 3,964,482 中。微针或微结构阵列可在常规透皮给药不适用的情况下促进药物通过或进入人皮肤和其他生物膜。微结构阵列还可用于对生物膜附近发现的样品流体(如组织间液)进行取样,随后测试其中是否存在生物标记物。

[0005] 近年来,以使其广泛应用财务上可行的方式制造微结构阵列变得越来越可行。美国专利号 6,451,240 公开了一些制造微针阵列的方法。例如,如果阵列足够便宜,其可以一次性装置的方式销售。对于重复使用的装置而言,一次性装置是优选的以避免先前使用损害装置完整性的问题并避免各次使用后重新消毒装置并将其维持在受控的储存中的潜在需要。

[0006] 虽然最初的许多工作以硅或金属制造微针阵列,但聚合物阵列具有显著优势。美国专利号 6,451,240 公开了一些制造聚合物微针阵列的方法。主要由生物可降解聚合物制备的阵列还具有一些优势。美国专利号 6,945,952 和美国公开专利申请号 2002/0082543 和 2005/0197308 中有一些关于生物可降解聚合物值得的微针阵列的讨论。由聚乙醇酸制备的微针阵列的制造的详细描述参见 Jung-Hwan Park 等,“Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics, and transdermal drug delivery (生物可降解聚合物微针: 制造、结构和透皮药物递送)” *J. of Controlled Release*, 104:51-66 (2005)。

[0007] 已描述了用于 hPTH 递送的分层微结构阵列(美国专利号 2011/0276028),其包含快速溶解的顶端药物(drug-in-tip)远端层和由不可溶的生物可降解聚合物形成的背衬层。

[0008] 许多药物需要持续延长的时间(包括数小时、数天、数周等)的缓释递送。穿带来自阵列的缓释或完全药物递送所需延长的持续时间的药物递送装置是不方便和/或疼痛的。需要能够以最小的不方便和/或疼痛有效地提高治疗剂递送的装置,该治疗剂是缓释的和/或持续延长的时间。

[0009] 前述相关领域的实施例及其相关限制旨在是说明性而非排除性的。在阅读了附图的研究和说明书后,相关领域的其他限制对于本领域技术人员而言显而易见。

发明内容

[0010] 以下方面以及下文描述和说明的其实施方式是示例性和说明性的, 不限制范围。

[0011] 在本发明的一个方面中, 提供了一种微结构的阵列, 其包含大致平的基底和多个微结构。在一个实施方式中, 该微结构的至少部分包含一个或多个与基底平面大致平行排列的层。在一个实施方式中, 该微结构的至少部分配置为与基底脱离、分离或断开。

[0012] 在本发明的另一个方面中, 通过以下方法形成微凸起的阵列: (a) 在模具上方分散经选择的制剂, 该模具的多个空腔对应于微凸起的凹模 (negative), (b) 将制剂转移至多个空腔中, (c) 将制剂干燥至空腔中, 以及 (d) 将所得阵列与模具脱模。

[0013] 在一个方面中考虑微结构设备。在一个实施方式中, 该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬; 包含从背衬的第一表面向外延伸的多个微结构的微结构阵列; 该微结构包含生物可降解的远端层和位于远端层与背衬的第一表面之间的至少一个近端层; 该远端层包含至少一种治疗剂和至少一种聚合物; 且该远端层的至少部分在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0014] 在一些实施方式中, 该远端层包含至少一种疏水性聚合物。在其他实施方式中, 该远端层包含至少一种聚合物, 该至少一种聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-99% 的至少一种亲水性聚合物。在其他实施方式中, 该远端层包含至少一种聚合物, 该至少一种聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-50% 的亲水性聚合物。在其他实施方式中, 该远端层包含至少一种聚合物, 该至少一种聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-20% 的亲水性聚合物。

[0015] 在其他实施方式中, 至少一种治疗剂是小分子药物, 其与至少一种聚合物至少部分溶于溶剂或共溶剂中。在一些实施方式中, 该远端层包含约 1-99% 的小分子药物。在其他实施方式中, 该远端层包含约 1-50% 的小分子药物。在其他实施方式中, 该远端层包含约 5-40% 的小分子药物。在其他实施方式中, 该远端层包含约 10-30% 的小分子药物。

[0016] 在其他实施方式中, 至少一种治疗剂分散在远端层中。在各实施方式中, 该远端层包含约 1-90% 的分散的治疗剂。在其他实施方式中, 该远端层包含约 1-50% 的分散的治疗剂。在其他实施方式中, 该远端层包含约 10-40% 的分散的治疗剂。在其他实施方式中, 该远端层包含约 20-30% 的分散的治疗剂。

[0017] 在一些实施方式中, 该至少一种聚合物在室温下是玻璃态。在其他实施方式中, 该至少一种聚合物的玻璃化转变温度 (T_g) 等于或高于约体温。

[0018] 在一些实施方式中, 至少约 10% 的远端层在阵列插入皮肤后容易地脱离。在其他实施方式中, 至少约 50% 的远端层在阵列插入皮肤后容易地脱离。在其他实施方式中, 至少约 70% 的远端层在阵列插入皮肤后容易地脱离。在其他实施方式中, 至少约 90% 的远端层在阵列插入皮肤后容易地脱离。在其他实施方式中, 约 100% 的远端层在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0019] 在一些实施方式中, 该微结构的至少部分的第一截面直径大于第二截面直径。在其他实施方式中, 该微结构的至少部分的截面形状选自: 钻石形、矩形和卵形。在其他实施方式中, 该微结构的至少部分具有不对称截面形状。

[0020] 在一些实施方式中, 用于形成微结构的聚合物浇铸溶液中的至少一种聚合物的浓度低于该聚合物的缠结浓度 (C_e)。在其他实施方式中, 用于形成微结构的聚合物浇铸溶液中的至少一种聚合物的浓度为该聚合物的 C_e 。

[0021] 在一些实施方式中,该近端和 / 或远端层的至少部分具有漏斗形。

[0022] 在其他实施方式中,该微结构的至少部分固定于背衬的第一表面。

[0023] 在其他实施方式中,该背衬的至少部分形成近端层。在一些实施方式中,该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的基材,其中,背衬的第二表面固定于基材的第一表面。

[0024] 在其他实施方式中,该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的基材;包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定于基材的第一表面并从其中向外延伸;其中,该微结构包含生物可降解的远端层和位于远端层与基材的第一表面之间的近端层;该远端层包含至少一种疏水性聚合物和至少一种治疗剂;且该远端层的至少部分在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0025] 在其他实施方式中,该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬;包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定于背衬的第一表面并从其中向外延伸;该微结构包含生物可降解的远端层和位于远端层与背衬的第一表面之间的近端层;该远端层包含至少一种聚合物和约 1-90% 的治疗剂;且该远端层的至少部分在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0026] 在其他实施方式中,该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬;包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定于背衬的第一表面并从其中向外延伸;该微结构包含生物可降解的远端层和位于远端层与背衬的第一表面之间的近端层;该远端层包含至少一种聚合物和治疗剂;该至少一种聚合物的玻璃化转变温度 (T_g) 至少高于约体温;且该远端层的至少部分在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0027] 在其他实施方式中,该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬;包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定于背衬的第一表面并从其中向外延伸;该微结构包含生物可降解的远端层和位于远端层与背衬的第一表面之间的近端层;该远端层包含至少一种分子量为约 1-100K Da 的聚合物和治疗剂;且该远端层的至少部分在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0028] 在其他实施方式中,该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬;包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定于背衬的第一表面并从其中向外延伸;该微结构包含生物可降解的远端层和位于远端层与背衬的第一表面之间的近端层;该远端层包含至少一种聚合物和治疗剂;且该远端层的至少约 10-100% 在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0029] 在另一个实施方式中,该微结构设备包含具有第一表面和与其相对的第二表面的基材;包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定于背衬的第一表面并从其中向外延伸;该微结构包含生物可降解的远端层和位于远端层与背衬的第一表面之间的近端层;该远端层包含至少一种聚合物和治疗剂,该远端层的第一截面直径大于第二截面直径;且该远端层的至少部分在阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0030] 在另一个方面,考虑制备微结构设备的方法。在一个实施方式中,该方法包括在溶剂中溶解或悬浮治疗剂以形成治疗剂溶液或悬浮液;在溶剂中溶解至少一种聚合物以形成聚合物溶液;混合治疗剂溶液或悬浮液与聚合物溶液或悬浮液以形成聚合物基质溶液或悬浮液;在具有微结构空腔的阵列的模具上分散该聚合物基质溶液或悬浮液;随后加压;除

去模具表面上的过量的溶液或悬浮液聚合物基质；并干燥基质；并在模具表面上分散基底或背衬层；并干燥该基底或背衬层。在一个实施方式中，该方法还包括将基底或背衬层固定于基材。在其他实施方式中，该方法包括使用双重涂覆有粘合剂的无纺或多孔膜来将基底或背衬层固定于基材。

[0031] 从以下说明书、附图、实施例和权利要求中，该微结构、阵列、方法等的其他实施方式显而易见。应从前述和后文的说明书中理解，本文所述各特征和两种或多种这类特征的组合都包括在本发明的范围内，前提是这类组合中包含的特征不会相互矛盾。此外，任何特征或特征组合可以特定地排除在本发明的任何实施方式外。本发明的其他方面和优势列于以下说明书和权利要求中，特别是与所附实施例和附图一起考虑时。

附图说明

[0032] 图 1 是一种示例性微结构阵列的显微图。

[0033] 图 2 显示一种示例性微结构阵列，显示在基材上具有至少一个远端层和近端层的微结构。

[0034] 图 3A-3B 是施用于皮肤前（图 3A）和施用于皮肤后五分钟（图 3B）的示例性微结构阵列的显微图。

[0035] 图 4 是施用微结构阵列五分钟后猪皮肤的显微图，显示微结构顶端植入皮肤中。

[0036] 图 5A-5B 显示具有漏斗形的示例性微结构。图 5A 是微结构的前视图而图 5B 是微结构的侧视图。

[0037] 图 6 是微结构阵列的显微图，其中该微结构具有圆柱漏斗形。

[0038] 图 7A-7C 显示本文所述阵列的微结构的示例性形状。

[0039] 图 8A-8B 显示包含漏斗形的微结构的示例性形状。图 8A 描述了具有金字塔形顶端的微结构，其具有漏斗形远端部分。图 8B 描述了具有圆锥形顶端、圆柱形柄和圆锥形漏斗远端部分的微结构。

[0040] 应理解，在附图中放大了多个微结构的厚度和形状以便于理解该装置。附图不一定“按照比例绘制”。

[0041] 发明详述

[0042] 后文中将更全面地描述多个方面。然而，这类方面可以按多种不同的形式实施，不应当理解为限于本文提出的实施方式；而是，提供这些实施方式使揭示的内容能够透彻而完整，且能够向本领域技术人员完全地展示其范围。

[0043] 除非另有说明，本发明的实施将采用化学、生物化学和药理学的常规方法，这些方法在本领域技术范围内。这些技术在文献中已有充分描述。参见例如 A. L. Lehninger, *Biochemistry* (《生物化学》) (沃斯出版公司 (Worth Publishers, Inc.), 最新版本)；Morrison 和 Boyd, *Organic Chemistry* (《有机化学》) (Allyn 和 Bacon 公司 (Allyn and Bacon, Inc.), 最新版本)；J. March, *Advanced Organic Chemistry* (《高等有机化学》) (MH 公司 (McGraw Hill), 最新版本)；Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (《雷明顿：药物科学和实践》)，A. Gennaro 编，第 20 版；Goodman & Gilman *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (《Goodman 和 Gilman 治疗的药理学基础》)，J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 第 10 版。

[0044] 当提供一个数值范围时,应理解在本发明的范围内包括该范围上下限之间的每一个中间值,以及在该提到的范围内的任何其它所提到的或中间的数值。例如,如果说明 $1\ \mu\text{m}$ 至 $8\ \mu\text{m}$ 的范围,其旨在表明也公开了 $2\ \mu\text{m}$ 、 $3\ \mu\text{m}$ 、 $4\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $6\ \mu\text{m}$ 和 $7\ \mu\text{m}$,以及大于或等于 $1\ \mu\text{m}$ 的值的范围和小于或等于 $8\ \mu\text{m}$ 的值的范围。

[0045] I. 定义

[0046] 本说明书使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数的指代物,除非上下文中另有明确的说明。因此,例如,“聚合物”包括单种聚合物以及两种或多种相同或不同的聚合物,“赋形剂”包括单种赋形剂以及两种或多种相同或不同的赋形剂,等。

[0047] 在说明和要求保护本发明的过程中,将依据以下定义使用以下术语。

[0048] “生物可降解”指酶促、非酶促或以上述两种方式降解以生成生物相容和 / 或毒理学上安全的副产物的天然或合成的材料,所述副产物可通过正常代谢途径除去。

[0049] 本文使用的“体温”指正常体温,对于人的核心体温而言其是约 $98.6^\circ\text{F} \pm 1-2^\circ\text{F}$ 。应理解,取决于用于测量的方法和 / 或进行测量的日期,正常体温可轻微变化。

[0050] 本文使用的“疏水性聚合物”指在水性溶剂中不溶或溶解性差的聚合物。本文使用的“亲水性聚合物”指在水性溶剂中可溶或基本可溶的聚合物。

[0051] 术语“微凸起”、“微突起”、“微结构”或“微针”在本文中互换使用,指施用于透过或穿过角质层或其他生物膜的至少部分的元件。例如,除本发明提供的那些外,说明性微结构还可包括美国专利号 6, 219, 574 所述的微刀片、美国专利号 6, 652, 478 所述的有刃微针, 和美国专利公开号 U. S. 2008/0269685 所述的微凸起。

[0052] “任选的”或“任选地”表示随后描述的情形可能发生或可能不发生,而且该描述包括情形发生的实例和情形不发生的实例。

[0053] “基本”或“大致”表示接近全部或完全,例如给定量的 90-95% 或更高。

[0054] “透皮”指递送试剂使之进入皮肤中和 / 或通过皮肤以用于局部和 / 或全身性治疗。相同的发明原理适用于通过其他生物膜 (例如覆盖口腔内部、胃肠道、血凝障碍或其他身体组织或器官的那些膜或在手术期间或者诸如腹腔镜或内窥镜的过程期间暴露或可接触的生物膜)。

[0055] “水溶性”的材料可定义为在水性溶剂中可溶或基本可溶,使得该材料溶解至皮肤或本质上基本是水性的其他膜之中、之内或之下。

[0056] II. 微结构阵列

[0057] 适用于本阵列和方法的微阵列的一般特征详细描述于美国专利公开号 2008/0269685、美国专利公开号 2011/0006458 和美国专利公开号 2011/0276028,其全部内容明确地通过引用纳入本文。

[0058] 图 1 显示一种示例性微结构阵列。该阵列中的微结构具有基底或与基材相邻的近端层和与该近端层相邻的远端层。优选地,该远端层包含至少一种治疗剂。优选地,在该微结构阵列施用于皮肤后,该微结构的至少部分与阵列分离、脱离、分开、折断、散开或断开,以在从皮肤上除去基材和任何剩余微结构后保留在皮肤中。

[0059] 图 2 显示一种示例性微结构阵列 10,其显示具有远端层 14 和近端层 16 的微结构 12。在该实施方式中,该微结构通常表征为包含至少一个顶端药物 (DIT) 层 14 和至少一个

近端层 16。应理解,在远端层 14 和近端层 16 之间可包含任何数目的中间层。微结构 12 通常位于具有第一表面 20 和第二表面 22 的背衬层 18、基材或基底上以形成阵列 10。该微结构可通过任何合适的方式与基材相连。在一个非限制性实施方式中,使用粘合剂连接微结构与基材。合适的粘合剂包括但不限于:丙烯酸类粘合剂、丙烯酸酯粘合剂、压敏粘合剂、双侧粘合剂带、双侧粘合剂涂覆的无纺或多孔膜和 UV 可固化粘合剂。一种示例性双侧带是可获自 3M 公司 #1513 双涂覆医用带。一种示例性但非限制性 UV 可固化粘合剂是可获自戴马斯公司 (Dymax) 的 1187-M UV 光可固化粘合剂。应理解,本领域已知的任何医用装置粘合剂都是适用的。在另一个实施方式中,该微结构的至少部分与基材是一体的。应理解,基材或背衬层可包含近端层的全部或一部分。在基材或背衬层包含全部近端层的实施方式中,该微结构可在基材 / 背衬层和远端层之间包含额外的层或远端层可毗连形成微结构的近端部分的基材 / 背衬层部分。如图 2 所示,该微结构通常与基材呈一定角度向上延伸。在优选的实施方式中,该微结构基本垂直于基材延伸。

[0060] 基材和 / 或背衬层 18 通常由一种或多种生物相容性和 / 或非生物可降解的材料形成。该基材和 / 或背衬层可由为微结构提供必需支持的任何合适的材料形成。优选地,该基材和 / 或背衬层由至少在接触患者皮肤的表面 20 上生物相容的合成或天然的材料形成。合适的材料包括但不限于:金属、硅和 / 或聚合物。合适的金属包括但不限于:钛、钽、合金(如不锈钢和钴-铬合金)或其组合。在一个实施方式中,该基材和 / 或背衬层包含一种或多种聚合物。在一个实施方式中,该基材和 / 或背衬层包含一种或多种水溶性聚合物。合适的聚合物包括但不限于:聚对苯二甲酸乙二酯和聚醚醚酮、聚碳酸酯、聚乙烯或其他形成膜的聚合物。其他合适的聚合物描述于美国专利号 7,785,301,其全文纳入本文。该基材和 / 或背衬层可以是刚性的、基本刚性的或可以是至少部分挠性的以顺应患者皮肤表面。在任何情况下,该基材和 / 或背衬层都应是足够强和 / 或刚性的以辅助或允许微结构至少部分透过患者皮肤。该基材和 / 或背衬层通常是基本平的,但也可以是波形的。

[0061] 对于微结构本身,通常,该微结构的至少部分具有高于基底的高度或足以穿过表皮的至少部分的结构。在一些实施方式中,该微结构具有足以穿过角质层的全部或一部分的高度。通常,该微结构具有穿透进入神经受体密度较低的表皮的高度。在一些实施方式中,该微结构的至少部分的高度为至少约 50 μm 或至少约 100 μm , 或至少约 150 μm , 或至少约 200 μm , 或至少约 250 μm , 或至少约 300 μm 。通常,该微结构的高度不超过约 1mm, 不超过约 500 μm , 不超过约 300 μm , 不超过约 200 μm , 或不超过约 150 μm 。在一些实施方式中,该微结构的高度为约 50 μm - 1mm。应理解,阵列内的微结构可具有不同高度。该微结构的长宽比(基底处长度与直径的比例)可以是至少 10:1, 优选至少约 5:1, 更优选至少约 3:1, 或至少约 2:1, 或至少约 1:1。因为表皮和 / 或真皮层的深度可以是不同的(取决于身体的区域),应理解可根据给药位点调节微结构的高度。

[0062] 微结构的一个说明性形状是具有多边形底部(例如六边形或菱形)的锥形。其他微结构形状包括例如美国专利公开号 2004/0087992 中提供的那些。在一些实施方式中,微结构形状的至少部分可以是大致圆柱形、锥形、漏斗形或金字塔形。在其他实施方式中,该微结构的至少部分具有不对称截面形状。合适的不对称形状包括但不限于:矩形、方形、卵形、椭圆形、圆形、菱形、三角形、多边形、星形等。在一些实施方式中,该远端层在一个方向中的截面小于另一个方向中的截面。具有该配置的示例性截面形状包括但不限于:矩

形、菱形、椭圆形和卵形。在非限制性实施方式中,微结构远端层的基底的截面距离小于约 100 μm 。在其他实施方式中,远端层的基底的截面距离小于约 70 μm 。在其他实施方式中,远端层的基底的截面直径小于约 50 μm 。在其他实施方式中,远端层的基底的截面直径小于约 50–100 μm , 小于约 50–70 μm , 或小于约 70–100 μm 。应理解,截面形状可以沿微结构的长度变化。远端顶端的直径小于 1 微米,或小于 5 微米,或小于 10 微米。还应理解,微结构的不同部分和 / 或层可具有不同的截面形状。微结构的至少部分可沿其长度和 / 或在远端顶端处包含一个或多个刀片或穿透元件。

[0063] 可将微结构形状理解为表示顶端、柄和漏斗。顶端处的角度是顶角 - 包括平面或锥形的角度 - 并且可以是约 5 度至约 60 度。在特定的微结构设计中可存在或不存在直或基本直的柄。在顶端或柄的基座处,朝向远端,夹角具有不连续性或反曲点 (point of inflection)。夹角的角度的角度增至高于无柄顶端的顶角或高于 0 度 (对具有柄的微结构而言)。该反曲点以外的微结构部分可称为“漏斗”。图 8A 和 8B 显示微结构正截面图的示例,其描述了不同区域,包括顶端 24、柄 26、反曲点或边缘 28 和漏斗 30。在图 8B 中,相对于距离远端的距离,微结构直径的增加快于线性形式。当微结构朝基底较厚时,与基底相邻的一部分微结构 (其在本文中可称为“尖端部分”、“背衬部分”、“基底”或“基础”或“上部”) 可设计为不透过皮肤。

[0064] 如实施例 4 所述,对于给定的微结构总长度,近端漏斗形状允许相对较大的体积分散在微结构模具中。该近端漏斗形状提供了较大的体积 (来填充) 而不需要微结构高度的成比例增加,其导致微结构中存在较长的含药部分。因此,该近端漏斗形状允许通过单次填充模具实现微结构远端部分的较大固体体积。其他形状可能需要若干次填充和干燥循环来实现与该漏斗形状微结构的一次填充和干燥循环所实现的相同量的固体远端部分。

[0065] 在一个示例性实施方式中,该微结构的至少部分具有图 6 中阵列所示的圆柱形漏斗形状。如该图所示,具有该形状的微结构具有位于近端的漏斗和圆柱形柄。在该实施方式中,该微结构的远端顶端通常 (但并非总是) 具有尖锐、突出或锥形远端以方便和 / 或促进穿透。该微结构还具有近端处的漏斗形状和远端与近端之间的圆柱形柄。

[0066] 漏斗形状提供了若干优势,包括制造期间堵塞 (pinning) (液体制剂粘附或黏着至模具侧面) 的减少。

[0067] 该漏斗部分还可用于限制穿透的深度。由于漏斗的单位高度体积数倍于顶端或柄,其穿透单位深度所需的能量也数倍于顶端或柄。因此,对于给定的能量,微结构的穿透通常不超过顶端和柄的长度。因此,该漏斗可有效地用作限制穿透深度的微结构设计元件,从而确保可容忍的感觉。通常,阵列中微结构的数目优选至少约 50 个、至少约 100 个、至少约 500 个、至少约 1000 个、至少约 1400 个、至少约 1600 个,或至少约 2000 个。例如,阵列中微结构的数目的范围可以是约 1000 至约 4000 个,或约 2000 至约 4000 个,或约 2000 至约 3500 个,或约 2200 至约 3200 个。由于微结构的尺寸较小,微结构的表面密度可能不会特别高,而是例如每 cm^2 的微结构数目可以是至少约 50 个、至少约 250 个、至少约 500 个、至少约 750 个、至少约 1000 个、至少约 2000 个,或至少约 3000 个。

[0068] 虽然阵列本身可具有多种形状中的任一种,通常调节阵列的尺寸使其直径为约 5 毫米至约 25 毫米,或约 7 毫米至约 20 毫米,或约 8 毫米至约 16 毫米。示例性直径包括 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 和 25 毫米。

[0069] 在优选的实施方式中,该微结构的至少部分的至少远端层由生物可降解、生物可侵蚀、生物可吸收和 / 或生物相容性聚合物基质形成。用于本发明的微突起阵列的生物相容性、生物可降解、生物可吸收和 / 或生物可侵蚀聚合物基质包括但不限于:聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚酞、聚原酸酯、聚醚酯、聚己内酯(PCL)、聚酯酰胺、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、PEG-PLA-PEG、PLA-PEG-PLA、PEG-PLGA、PEG-PLGA-PEG、PLGA-PEG-PLGA、PEG-PCL、PEG-PCL-PEG、PCL-PEG-PCL、PEG-PLA的嵌段共聚物、乙二醇-丙二醇-乙二醇的共聚物(PEG-PPG-PEG,商品名为 **Pluronic®** 或 **Poloxamer®**)、葡聚糖、赫他淀粉(hetastarch)、特拉淀粉(tetrastarch)、喷他淀粉(pentastarch)、羟乙基淀粉、纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素钠(Na CMC)、热敏 HPMC(羟丙基甲基纤维素)、聚磷腈、羟乙基纤维素(HEC)、其他多糖、多元醇、明胶、藻酸盐、壳聚糖、透明质酸及其衍生物、胶原及其衍生物、聚氨酯,以及这些聚合物的共聚物和掺混物。优选的羟乙基淀粉具有 0-0.9 范围的取代程度。

[0070] 可通过包含糖来促进微突起阵列的生物可降解性或可溶性。示例性糖包括右旋糖、果糖、半乳糖、麦芽糖、麦芽酮糖、异麦芽酮糖、甘露糖、乳糖、乳果糖、蔗糖和海藻糖。也可使用糖醇,例如乳糖醇、麦芽糖醇、山梨糖醇和甘露醇。环糊精也可有利地用于微针阵列,例如 α 、 β 和 γ 环糊精,例如羟丙基- β -环糊精和甲基- β -环糊精。糖和糖醇还可有助于肽和蛋白质的稳定以及通过表现增塑样效果来修饰微突起的机械特性。

[0071] 使用的聚合物可具有多种分子量。例如,该聚合物的分子量可以是至少约 1K Da、至少约 5K Da、至少约 10K Da、至少约 20K Da、至少约 30K Da、至少约 50K Da 或至少约 100K Da。当微结构是生物可降解的时候,可能需要使生物可降解的部分包含一种或多种具有较低分子量的聚合物。聚合物中的强度-分子量关系是反比关系,所以具有较低分子量的聚合物具有较低强度且更倾向于生物可降解。其他具有较低分子量的聚合物更可能由于较低的强度而断裂。在一个实施方式中,至少远端层包含至少一种具有较低分子量的聚合物。在一个实施方式中,至少远端层包含至少一种分子量小于约 100K Da 的聚合物。在另一个实施方式中,至少远端层包含至少一种分子量小于约 20K Da 的聚合物。在其他实施方式中,至少远端层包含至少一种分子量小于约 1K Da、小于约 5K Da、小于约 10K Da、小于约 15K Da 或小于约 20K Da 的聚合物。在一个实施方式中,至少远端层包含至少一种分子量为约 1K-100K Da 或约 1K-20K Da 的聚合物。在其他实施方式中,该远端层包含至少一种分子量小于约 1K-100K Da、约 1000-5000Da、约 1000-10,000Da、约 1000-15,000Da、约 5000-10,000Da、约 5000-15,000Da、约 5000-20,000Da、约 10,000-15,000Da、约 10,000-20,000Da 和约 15,000-20,000Da 的聚合物。应理解,远端层可包含一种或多种具有较低分子量的聚合物,而近端层和 / 或基材可包含具有较高分子量的聚合物。应理解,可至少部分基于聚合物的分子量选择远端和 / 或近端部分的聚合物以促进微结构的至少部分的分离或脱离。

[0072] 在其他实施方式中,至少远端层包含至少一种疏水性聚合物。在一个实施方式中,该远端层由聚合物基质形成,该聚合物基质包含一种或多种疏水性聚合物,含有或不含有亲水性聚合物。亲水性聚合物倾向于摄取水分以溶胀或削弱远端层的强度,从而使其更易于脱离。疏水性聚合物较不倾向于摄取任何水分且因此维持较脆(前提是其开始时较脆)。这些脆的聚合物更易于断裂。在一个实施方式中,该聚合物基质包含 1-100% 疏水性聚合物

和 0-99% 亲水性聚合物。在其他实施方式中, 该聚合物基质包含 50-100% 疏水性聚合物和 0-50% 亲水性聚合物。在另一个实施方式中, 该聚合物基质包含 80-100% 疏水性聚合物和 0-20% 亲水性聚合物。应理解, 基质的疏水性和 / 或亲水性聚合物部分可包含一种或多种聚合物。合适的疏水性和 / 或亲水性聚合物是本领域已知的。示例性疏水性聚合物包括但不限于: PLA、 α -羟基酸 (如 PLGA)、聚己内酯和聚酞。应理解, 可选择疏水性和 / 或亲水性聚合物以实现所需降解速率。此外, 可对聚合物进行共聚化以实现所需降解速率。对于共聚物, 还应理解, 可调节单体的比例以实现所需疏水性 / 亲水性和 / 或降解速率。例如, 富丙交酯 PLGA 共聚物的疏水性高于富乙交酯 PLGA 共聚物。此外, 可选择基质中疏水性: 亲水性聚合物的比例以实现所需降解速率。应理解, 比例和 / 或聚合物的选择可用于实现所需脆性以促进微结构的分离或脱离。

[0073] 某些半晶态以及无定形聚合物具有玻璃化转变温度 (T_g)。聚合物的 T_g 是聚合物从相对脆的硬、玻璃样状态转变为橡胶样状态的温度。处于玻璃态的聚合物易于断裂。因此, 希望选择使用期间低于 T_g 的聚合物用于微结构的各部分。在一个实施方式中, 该微结构的至少部分由室温下是玻璃态的至少一种聚合物形成。在另一个实施方式中, 至少微结构的近端层和 / 或远端层是由室温 (通常约 16°C - 30°C , 优选约 20°C - 25°C) 下是玻璃态的聚合物基质形成的。在其他实施方式中, 至少微结构的近端层和 / 或远端层是由体温 (通常是核心体温 (约 $98.6^\circ\text{F} \pm 1^\circ$)) 下是玻璃态的聚合物基质形成的。这导致近端层和 / 或远端层在使用期间相对较脆并因此更倾向于与阵列脱离或断开。因此, 可通过形成使所需温度下是玻璃态的聚合物基质脱离的层来控制脱离区域。在非限制性实施方式中, 该微结构的至少部分由 T_g 等于或高于室温的至少一种聚合物形成。在一些实施方式中, 该至少一种聚合物的 T_g 等于或高于约 20°C 。在其他实施方式中, 该至少一种聚合物的 T_g 等于或高于约 20° - 25°C 。在其他实施方式中, 该微结构的至少部分由 T_g 等于或高于约正常体温的至少一种聚合物形成。在一个实施方式中, 该微结构的至少部分由 T_g 等于或高于约 $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 的至少一种聚合物形成。在一些实施方式中, 该至少一种聚合物的 T_g 等于或高于约 35°C - 38°C 。在其他实施方式中, 该微结构的至少部分由 T_g 比体温高至少约 5° - 10° 的至少一种聚合物形成。在一些实施方式中, 该至少一种聚合物的至少部分的 T_g 比约 35°C 高至少约 5°C 、至少约 10°C 或至少约 15°C 。在其他实施方式中, 该微结构的至少部分包含具有一种或多种上述 T_g 的聚合物基质。测定聚合物 T_g 的方法是本领域熟知的且包括但不限于差示扫描量热法 (DSC) 和热机械分析 (TMA)。

[0074] 优选地, 该远端层的至少部分包含聚合物基质和至少一种治疗剂、活性剂或药物 (后文中统称为“试剂”)。待给予的试剂可为本领域已知的任何一种或多种治疗剂、活性剂或药物, 其包括广泛种类的化合物例如但不限于: 兴奋剂; 镇痛剂; 抗关节炎药物; 抗癌药包括抗肿瘤药; 抗胆碱药; 抗痉挛药; 抗抑郁药; 抗糖尿病药; 止泻药; 驱蠕虫药; 抗组胺药; 抗高血脂药; 抗高血压药; 抗感染药物如抗生素, 抗真菌药物, 抗病毒药物和抑菌以及杀菌化合物; 抗炎药物; 抗偏头痛药; 止恶心药; 抗帕金森病药制剂; 止痒剂; 抗精神病药物; 退热剂; 止痉挛药; 抗结核药物; 抗溃疡剂; 抗焦虑药物; 食欲抑制剂; 注意缺陷障碍和注意缺陷多动障碍的药物; 心血管制剂包括钙通道阻滞剂, 抗心绞痛药物, 中枢神经系统药物, α 阻滞药和抗心律失常药物; 苛性剂; 中枢神经系统兴奋剂; 咳嗽和感冒制剂, 包括减充血剂; 细胞因子; 利尿剂; 遗传材料; 中草药; 激素溶解剂 (hormonolytics); 安眠药; 降糖

药；免疫抑制剂；角质软化剂；白三烯抑制剂；有丝分裂抑制剂；肌肉松弛剂；麻醉拮抗剂；尼古丁；营养剂，如维生素，必需氨基酸和脂肪酸；眼科药物如抗青光眼剂；缓解疼痛的药物如麻醉剂；拟迷走神经药物；多肽药物；蛋白水解酶；精神兴奋剂；呼吸系统药物，包括平喘剂；镇静剂；类固醇，包括孕激素，雌激素，皮质激素，雄激素和合成代谢剂；戒烟药物；拟交感神经药；组织愈合增强剂；镇定剂；血管扩张剂包括冠状动脉，外周血和脑；发泡药 (vessicants)；及其组合。在一些实施方式中，该试剂是蛋白质或肽。在其他实施方式中，该试剂是疫苗。

[0075] 可用于微结构阵列的肽和蛋白质的示例包括但不限于：甲状旁腺素 (PTH)、催产素、抗利尿激素、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、表皮生长因子 (EGF)、催乳素、促黄体激素、促卵泡激素、促黄体素释放素或促黄体素释放激素 (LHRH)、胰岛素、生长激素抑制素、胰高血糖素、干扰素、胃泌素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、分泌素、降血钙素、脑啡肽、内啡肽、京都肽 (kyotorphin)、促吞噬激素 (taftsin)、促胸腺生成素、胸腺素、胸腺刺激素、胸腺体液因子、血清胸腺因子、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、促胃动素、韩蛙皮素、强啡肽 (dinorphin)、神经加压素、蛙皮缩胆囊肽、舒缓激肽、尿激酶、激肽释放酶、P 物质类似物和拮抗物、血管收缩素 II、神经生长因子、凝血因子 VII 和 IX、氯化溶菌酶、高血压蛋白原酶 (renin)、缓激肽、短杆菌酪肽、短杆菌肽、生长激素、促黑素细胞激素、甲状腺激素释放激素、促甲状腺激素、肠促胰酶素、缩胆囊素、人胎盘催乳激素、人绒毛膜促性腺激素、促蛋白合成肽、胃抑制肽、血管活性肠肽、血小板衍生生长因子、生长激素释放因子、骨形态发生蛋白、和其合成类似物和变体和药理学上的活性成份。肽酰药还包括 LHRH 的合成类似物如布舍瑞林、地洛瑞林、夫替瑞林、戈舍瑞林 (goserelin)、组氨瑞林 (histrelin)、亮脯利特 (亮丙瑞林)、黄体瑞林、那法瑞林、曲普瑞林、和其药理学上的活性盐。还考虑给予寡核苷酸，包括 DNA 和 RNA、其他天然产生的寡核苷酸、非天然寡核苷酸和其任意组合和 / 或片段。治疗性抗体包括奥索克隆 OKT3 (莫罗单抗 CD3)、ReoPro (阿昔单抗)、Rituxan (利妥昔单抗)、Zenapax (达珠单抗)、Remicade (英利昔单抗)、Simulect (巴利昔单抗)、Synagis (帕丽珠单抗)、Herceptin (曲妥珠单抗)、Mylotarg (吉姆单抗奥佐米星)、CroFab、DigiFab、Campath (阿来组单抗)、和 Zevalin (替伊莫单抗)。

[0076] 在其他实施方式中，该远端层的至少部分包含适用于用作预防性和 / 或治疗性疫苗的试剂。疫苗的示例包括但不限于：针对水痘、白喉、百日咳、肝炎 (甲型和 / 或乙型)、人乳头瘤、流感、麻疹、腮腺炎、风疹、百日咳、脊髓灰质炎、破伤风、脑膜炎、带状疱疹等的疫苗。

[0077] 在另一个实施方式中，该远端层的至少部分包含适用于兽医学应用的试剂。这类应用包括但不限于治疗性和诊断性兽医学应用。

[0078] 应理解，在聚合物基质中添加药物可能影响聚合物和 / 或基质的 Tg。可选择基质中的药物量以实现基质的所得脆性 / 弹性和 / 或所需 Tg。添加至基质时该试剂可作为塑化剂起作用，导致基质 Tg 降低并削弱微结构的强度。此外，基质中加载的试剂量可影响聚合物基质的脆性 / 弹性和 / 或 Tg。

[0079] 在一个实施方式中，该试剂是小分子药物。在非限制性实施方式中，该聚合物基质包含至少约 1-99% 的一种或多种小分子药物，其与至少一种聚合物至少部分溶于溶剂或共溶剂中。在其他实施方式中，药物载量是基质中至少约 5-50%、至少约 5-40% 或至少约

10-30%的药物。不与至少一种聚合物溶于溶剂或共溶剂中的试剂可以颗粒形式添加并悬浮或分散在基质中。该制剂至少对大分子药物（如蛋白质或肽）有用。对于悬浮液或分散体，基质中的药物载量通常是（但不限于）至少约 1-99%、至少约 1-90%、至少约 5-50%、至少约 10-40%或至少约 20-30%。

[0080] 应理解，该微结构可在各层中包含一种或多种试剂。还应理解，该微结构的至少部分可包含涂层，所述涂层可含有一种或多种试剂。

[0081] 在其他实施方式中，该至少一种聚合物以低于或接近聚合物缠结浓度 (C_e) 的浓度包含在基质中。缠结浓度是聚合物链互相盘绕并成为缠结时基质中聚合物的浓度。缠结的聚合物链降低了聚合物在基质内移动的能量，从而降低了微结构的部分脱离或断开的的能力。 C_e 取决于分子量，因为较长的链在低浓度下重叠并随后缠结。相反地，具有较低分子量的聚合物具有较高的 C_e 。在一个实施方式中，用于制备微结构的聚合物浇铸溶液中至少一种聚合物的浓度等于或低于该聚合物的 C_e 。可通过例如聚合物溶液的粘度测量来测定 C_e 。通过粘性相对聚合物浓度的双对数图，将一种斜率转变为另一种斜率的转变点预测为缠结浓度。

[0082] 如图 2 进一步所示，该微结构包含一个或多个近端层 16。该近端层优选连接至或固定于远端层和基材的第一表面或与之成为一体。应理解，当微结构包含一个或多个下文所述中间层时，该近端层连接至或固定于相邻中间层和基材的第一表面或与之成为一体。该近端层通常是生物相容的。该近端层可包含一种或多种生物可降解和 / 或非生物可降解的聚合物。合适的生物可降解聚合物参见远端层的相关描述。合适的非生物可降解聚合物是本领域已知的且包括但不限于：两亲性聚氨酯、聚氨酯聚醚 (PEU)、聚醚醚酮 (PEEK) 和聚酰胺 - 酰亚胺 (PAI)。在另一个实施方式中，该近端层是粘合剂层。一种合适的粘合剂是 **Dymax® 1187-M UV 医疗装置粘合剂**。应理解，任何生物相容性粘合剂都适用于和 / 或适用作近端层。该层还可以是双重涂覆有压敏粘合剂的无纺或多孔膜。

[0083] 应理解，近端 16 和远端 14 层之间可包含一个或多个层。这些中间层可包含生物可降解或非生物可降解基质。这些中间层可以配制为促进远端层的脱离。生物可降解中间层可含有一种或多种与远端层中试剂相同或不同的试剂。在一个实施方式中，这些中间层包含与远端层中试剂不同的试剂。在另一个实施方式中，这些中间层包含修饰或调节远端层中试剂作用的佐剂或其他试剂。在一个非限制性实施例中，该远端层可包含疫苗而该中间层包含用于该疫苗的佐剂。在另一个实施方式中，这些中间层包含与远端层相同的试剂。在该实施方式中，该试剂可以与远端层不同的剂量（较高或较低）存在。此外，中间层可以比远端层快或慢的速率降解。例如，远端层可迅速降解（例如数分钟至数小时）提供初始试剂剂量，而中间层较缓慢地降解（例如数小时至数天、数周或数月）提供试剂的持续释放。中间层还可用于控制微结构的分离或脱离。例如，可配制中间层以促进脱离以确保整个远端层展开至患者皮肤中。

[0084] 优选地，微结构的至少部分在微结构插入组织后脱离或断开并维持在皮肤中直至被正常过程除去或降解。优选地，远端层的至少一部分在其插入皮肤后与微结构脱离。该远端层可在远端层内的一点处脱离或该远端层可在远端层和近端层的交点或接头处脱离。在其他实施方式中，该微结构在远端层与近端层之间的中间层处或附近脱离。脱离点不是关键，前提是脱离的部分内含有足够的试剂以进行有效的治疗。在一个实施方式中，该远端

层的至少约 10% 与微结构脱离。在其他实施方式中,该远端层的至少约 25%、至少约 50%、至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 99% 或至少约 100% 与微结构脱离。在其他实施方式中,该远端层的至少约 10-100% 与微结构脱离。在其他实施方式中,该远端层的至少约 15-100%、至少约 25-100%、至少约 30-100%、至少约 40-100%、至少约 50-100%、至少约 60-100%、至少约 70-100%、至少约 75-100%、至少约 80-100%、至少约 90-100%、至少约 95-100% 或至少约 99-100% 与微结构脱离。在一个实施方式中,该远端顶端在皮肤表面下方脱离。这确保整个脱离的顶端降解至皮肤中,从而将全部、基本全部或大部分基质内试剂释放至皮肤中。使远端顶端在皮肤表面下方脱离还可允许皮肤在包埋的顶端的顶部上方闭合,其促进插入区域的愈合并防止微结构延伸出皮肤(这对于患者可能是刺激性的)。

[0085] 微结构的至少部分在阵列插入皮肤后或短一段时间后容易地脱离。在一个非限制性实施方式中,该微结构在插入后约 10 秒至约 10 或 15 分钟内脱离。在一些实施方式中,该微结构在约 1-10 分钟、约 2-10 分钟、约 3-10 分钟、约 4-10 分钟、约 5-10 分钟、约 6-10 分钟、约 7-10 分钟、约 8-10 分钟、约 9-10 分钟、约 30 秒至约 6 分钟、约 1-6 分钟、约 2-6 分钟、约 3-6 分钟、约 4-6 分钟、约 5-6 分钟、约 30 秒至约 5 分钟、约 1-5 分钟、约 2-5 分钟、约 3-5 分钟、约 4-5 分钟、约 30 秒至约 4 分钟、约 1-4 分钟、约 2-4 分钟、约 3-4 分钟、约 30 秒至约 3 分钟、约 1-3 分钟、约 2-3 分钟、约 30 秒至约 2 分钟或约 1-2 分钟内脱离。在其他实施方式中,该微结构在至少约或小于约 10 秒、约 30 秒、约 1 分钟、约 90 秒、约 2 分钟、约 3 分钟、约 4 分钟、约 5 分钟、约 6 分钟、约 7 分钟、约 8 分钟、约 9 分钟、约 10 分钟或约 15 分钟内脱离。

[0086] 在非限制性实施方式中,微结构脱离发生的时间早于或快于远端顶端的全部或一部分发生降解。在该实施方式中,可将微结构插入皮肤中并使该微结构的至少部分与阵列脱离。脱离的微结构部分降解或在皮肤内持续降解。在一些实施方式中,微结构脱离发生的时间早于或快于远端顶端的大部分发生降解。在一些实施方式中,微结构在远端顶端降解之前至少约 10 秒至约 10 分钟脱离。在一些实施方式中,该微结构在远端顶端降解之前约 30 秒至约 10 分钟、约 1-10 分钟、约 2-10 分钟、约 3-10 分钟、约 4-10 分钟、约 5-10 分钟、约 6-10 分钟、约 7-10 分钟、约 8-10 分钟、约 9-10 分钟、约 30 秒至约 6 分钟、约 1-6 分钟、约 2-6 分钟、约 3-6 分钟、约 4-6 分钟、约 5-6 分钟、约 30 秒至约 5 分钟、约 1-5 分钟、约 2-5 分钟、约 3-5 分钟、约 4-5 分钟、约 30 秒至约 4 分钟、约 1-4 分钟、约 2-4 分钟、约 3-4 分钟、约 30 秒至约 3 分钟、约 1-3 分钟、约 2-3 分钟、约 30 秒至约 2 分钟后约 1-2 分钟脱离。在其他实施方式中,该微结构在远端顶端(或其一部分或大部分)降解之前约 10 秒、约 30 秒、约 1 分钟、约 90 秒、约 2 分钟、约 3 分钟、约 4 分钟、约 5 分钟、约 6 分钟、约 7 分钟、约 8 分钟、约 9 分钟、约 10 分钟或约 15 分钟脱离。

[0087] 在一些实施方式中,该微结构的至少部分的至少约 10-100% 容易地脱离。在特定的非限制性实施方式中,至少约 10-99%、约 10-95%、约 10-90%、约 10-85%、约 10-80%、约 10-75%、约 10-70%、约 10-65%、约 10-60%、约 10-50%、约 10-40%、约 10-30%、约 30-99%、约 30-95%、约 30-90%、约 30-85%、约 30-80%、约 30-75%、约 30-70%、约 30-65%、约 30-60%、约 30-50%、约 30-40%、约 40-99%、约 40-95%、约 40-90%、约 40-85%、约 40-80%、约 40-75%、约 40-70%、约 40-65%、约 40-60%、约 40-50%、约 50-99%、约 50-95%、约 50-90%、约 50-85%、约 50-80%、约 50-75%、约 50-70%、

约 50-65%、约 50-60%、约 60-99%、约 60-95%、约 60-90%、约 60-85%、约 60-80%、约 60-75%、约 60-70%、约 60-65%、约 65-99%、约 65-95%、约 65-90%、约 65-85%、约 65-80%、约 65-75%、约 65-70%、约 70-99%、约 70-95%、约 70-90%、约 70-85%、约 70-80%、约 70-75%、约 85-99%、约 85-95%、约 85-90%、约 90-99%、约 90-95% 或约 95-99%。在其他实施方式中,该微结构的至少部分的至少约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%、约 95%、约 99% 或约 100% 容易地脱离。

[0088] 可制造微结构,使得该微结构的全部或部分在插入皮肤后与近端层、基材或背衬或者中间层断开或溶解开。在一个实施方式中,该微结构可由均匀的材料形成,其中该材料在较低的 PH 下较容易降解,如美国专利申请号 2009/0155330 所述。在其他实施方式中,至少远端顶端可包含生物粘合剂材料或聚合物,其促进与插入的微结构相邻的内皮肤的粘附。因此,该生物粘合剂促进远端层的脱离。在其他实施方式中,可对微结构进行蚀刻、刻痕或划刻以促进脱离以及促进微结构特定区域处的脱离。

[0089] 还可使微结构成形或配制微结构以促进插入后微结构的全部或部分的脱离。微结构形状和含量可设计为促进和 / 或控制微结构的至少部分的脱离。例如,该微结构可配制为在某些点处软化或溶解,如美国专利公开号 2009/0043279 所述。此外,可选择聚合物将其包含在一个或多个层中以促进该层或其他层的脱离。例如,可选择疏水性聚合物、具有高 Tg 的聚合物和 / 或具有低分子量的聚合物以促进脱离。层的组成可单独或加上聚合物选择经调节或控制以促进微结构的全部或一部分的脱离。例如,聚合物基质中的药物百分比和 / 或在基质中使用等于或接近缠结浓度的聚合物可促进脱离。此外,微结构形成可设计或控制为促进脱离。示例包括具有包含不对称截面直径的形状。应理解,该微结构可配制为具有一个或多个或全部的上文所述特征,包括调节聚合物层中药物百分比、包含具有高 Tg 的聚合物、使用具有较低分子量的聚合物、包含等于或低于缠结浓度的基质中的聚合物、使用疏水性聚合物和 / 或设计微结构的形状。

[0090] 该微结构的全部或部分可包含指示物以提供皮肤中微结构插入和脱离的视觉验证,如美国专利公开号 2012/0150023 中所述。该指示物优选是生物相容的,因为其通常会随着微结构降解而递送至皮肤中。

[0091] III 制备微结构阵列的方法

[0092] 在详细描述制造方法前,应理解该方法不限于特定溶剂、材料或装置结构,其可以变化。还应当理解本文所使用的术语仅为了描述特定的实施方式而不是限制性的。

[0093] 实施例 1 和 4 提供了形成具有不同配置的各种微结构阵列的实施例。在一种示例性方法中,通过以下方法制备阵列:(a) 使用包含生物相容性材料(如生物相容性聚合物)和溶剂的浇铸溶液填充具有对应于微结构凹模的空腔的模具,(b) 除去溶剂,以及(c) 将所得阵列与模具脱模。可通过任何合适的方式除去溶剂,包括但不限于在烘箱中干燥使用浇铸溶液填充的模具。该浇铸溶液优选含药活性剂或活性成分。在一个或多个实施方式中,微结构本身包含混合或分散在聚合物基质中的活性成分,而不是具有以不同但生物相容的材料(如金属)制得的微结构或微针上涂层的形式存在的活性成分。通常,在干燥前刮去或擦去模具表面的过量制剂。当微结构与基材或背衬层不是一体时,在脱模前使用粘合剂将该微结构固定于该基材或背衬层。

[0094] IV. 使用方法

[0095] 本发明所述的方法、试剂盒、微结构阵列和相关装置可用于治疗任何病症。应理解,该微结构阵列可与任何合适的施用器联用,包括均为 2013 年 3 月 15 日提交的美国公开号 2011/0276027 和美国临时申请(律师案卷号 091500-0132 和 091500-0133)所述的施用器,上述文献各自全文纳入本文。

V. 实施例

[0096] 以下实施例本质上是说明性的且绝非限制性的。已经进行了诸多努力,以确保数值(例如数量、温度等)的精确性,但是必须考虑到存在一些误差和偏差。除非另有指示,份数为重量份数,温度为 $^{\circ}\text{C}$,压力处于或接近大气压。

[0097] 实施例 1

[0098] 浇铸双层阵列

[0099] 将可乐定溶解于乙腈(ACN)/DMSO(7/3, v/v)混合物中至 35% (w/w) 的浓度以形成药物溶液。

[0100] 将聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA, L/G 75/25)(可获自杜雷科特公司(Durect Corporation)(PN B6007-1P), IV 0.55-0.75)和来自塞摩迪克斯公司(SurModics)的 PLGA(L/G 75/25)(1A, IV 0.1)溶解于 ACN 中至 40% 的浓度以形成聚合物溶液。

[0101] 通过混合该药物溶液和该聚合物溶液来制备液体药物制剂。

[0102] 将约 75 μL 的液体药物制剂分散在硅模具上,使用 22mm x 30mm 玻璃盖玻片覆盖以使制剂在模具上铺展,随后在 50psi 下加压 1 分钟。

[0103] 擦拭制剂并在 32 $^{\circ}\text{C}$ 下在烘箱中对模具干燥约半小时。

[0104] 将 UV 粘合剂分散在模具中的药物制剂上,使用 5mL 聚对苯二甲酸乙二酯(PET)或聚碳酸酯(PC)膜覆盖以铺展粘合剂并使用 UV 融合系统固化。UV 固化剂量是 1.6J/cm²。固化后,使用 11 或 16mm 冲头冲切微结构(顶端中的药物远端层和 UV 粘合剂近端层(PET 上))。

[0105] 在显微镜下检查所得微结构。

[0106] 实施例 2

[0107] 微结构阵列的给药

[0108] 根据实施例 1 制备包含治疗剂的微结构阵列。将该微结构阵列施用于皮肤并对基材的第二表面施加适于将微结构的至少部分插入皮肤中的力。5 分钟后将该微结构阵列从皮肤上移开。

[0109] 移开阵列期间微结构的远端部分与微结构阵列脱离并保留植入于皮肤中。图 3A 显示一种施用于皮肤前的示例性微结构阵列且图 3B 显示施用后的阵列。如图 3B 所示,微结构的远端部分与微结构的近端部分脱离或断开。图 4 显示了施用和移开示例性微结构阵列后的猪皮肤。斑点内的白色点是植入皮肤中的微结构远端。

[0110] 实施例 3

[0111] 浇铸漏斗形微结构

[0112] 将如实施例 1 所述制备的液体药物溶液分散在具有漏斗形空腔的模具表面上。对

填充的模具加压以填充空腔。擦拭模具表面以从模具上除去过量的液体药物溶液。擦拭后，干燥具有药物溶液的模具。干燥期间，在远端微结构空腔中形成固体干燥的基质。该干燥的基质填充远端微结构的部分，这取决于液体药物溶液中的固体含量。为加载更高剂量的药物，使用尽可能多的液体药物溶液填充模具空腔以实现含药干燥固体基质最大化。较大的漏斗体积导致干燥后较好的固体基质，特别是在圆柱形微结构中。

[0113] 1. 一种微结构设备，所述微结构设备包含：

[0114] 具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬；

[0115] 包含从所述背衬的所述第一表面向外延伸的多个微结构的微结构阵列；

[0116] 所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述背衬的所述第一表面之间的至少一个近端层；

[0117] 所述远端层包含至少一种治疗剂和至少一种聚合物；且

[0118] 所述远端层的至少部分在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0119] 2. 如实施方式 1 所述的微结构设备，所述远端层包含至少一种疏水性聚合物。

[0120] 3. 如单个或组合的实施方式 1 或 2 所述的微结构设备，所述远端层包含至少一种聚合物，所述聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-99% 的至少一种亲水性聚合物。

[0121] 4. 如单个或组合的实施方式 1-3 所述的微结构设备，所述远端层包含至少一种聚合物，所述聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-50% 的亲水性聚合物。

[0122] 5. 如单个或组合的实施方式 1-4 所述的微结构设备，所述远端层包含至少一种聚合物，所述聚合物包含至少一种疏水性聚合物和约 0-20% 的亲水性聚合物。

[0123] 6. 如单个或组合的实施方式 1-5 所述的微结构设备，其中，至少一种治疗剂是小分子药物，所述小分子药物与至少一种聚合物至少部分溶于在溶剂或共溶剂中。

[0124] 7. 如单个或组合的实施方式 1-6 所述的微结构设备，所述远端层包含约 1-99% 的所述小分子药物。

[0125] 8. 如单个或组合的实施方式 1-7 所述的微结构设备，所述远端层包含约 1-50% 的所述小分子药物。

[0126] 9. 如单个或组合的实施方式 1-8 所述的微结构设备，所述远端层包含约 5-40% 的所述小分子药物。

[0127] 10. 如单个或组合的实施方式 1-9 所述的微结构设备，所述远端层包含约 10-30% 的所述小分子药物。

[0128] 11. 如单个或组合的实施方式 1-10 所述的微结构设备，其中，至少一种治疗剂分散在所述远端层中。

[0129] 12. 如单个或组合的实施方式 1-11 所述的微结构设备，所述远端层包含约 1-90% 的分散的治疗剂。

[0130] 13. 如单个或组合的实施方式 1-12 所述的微结构设备，所述远端层包含约 1-50% 的分散的治疗剂。

[0131] 14. 如单个或组合的实施方式 1-13 所述的微结构设备，所述远端层包含约 10-40% 的分散的治疗剂。

[0132] 15. 如单个或组合的实施方式 1-14 所述的微结构设备，所述远端层包含约 20-30% 的分散的治疗剂。

[0133] 16. 如单个或组合的实施方式 1-15 所述的微结构设备,所述至少一种聚合物在室温下是玻璃态。

[0134] 17. 如单个或组合的实施方式 1-16 所述的微结构设备,所述至少一种聚合物具有高于约体温的玻璃化转变温度 (T_g)。

[0135] 18. 如单个或组合的实施方式 1-17 所述的微结构设备,所述远端层的至少约 10% 在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0136] 19. 如单个或组合的实施方式 1-18 所述的微结构设备,所述远端层的至少约 50% 在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0137] 20. 如单个或组合的实施方式 1-19 所述的微结构设备,所述远端层的至少约 70% 在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0138] 21. 如单个或组合的实施方式 1-20 所述的微结构设备,所述远端层的至少约 90% 在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0139] 22. 如单个或组合的实施方式 1-21 所述的微结构设备,所述远端层的约 100% 在所述阵列插入皮肤后容易地脱离。

[0140] 23. 如单个或组合的实施方式 1-22 所述的微结构设备,所述微结构的至少部分的第一截面直径大于第二截面直径。

[0141] 24. 如单个或组合的实施方式 1-23 所述的微结构设备,所述微结构的至少部分的截面形状选自钻石形、矩形和卵形。

[0142] 25. 如单个或组合的实施方式 1-24 所述的微结构设备,所述微结构的至少部分具有不对称截面形状。

[0143] 26. 如单个或组合的实施方式 1-25 所述的微结构设备,其中,用于形成所述微结构的聚合物浇铸溶液中的至少一种聚合物的浓度低于所述聚合物的缠结浓度 (C_e)。

[0144] 27. 如单个或组合的实施方式 1-26 所述的微结构设备,其中,用于形成所述微结构的聚合物浇铸溶液中的至少一种聚合物的浓度等于所述聚合物的 C_e 。

[0145] 28. 如单个或组合的实施方式 1-27 所述的微结构设备,所述远端层和 / 或近端层的至少一部分具有漏斗形状。

[0146] 29. 如单个或组合的实施方式 1-28 所述的微结构设备,所述微结构固定于所述背衬的所述第一表面。

[0147] 30. 如单个或组合的实施方式 1-29 所述的微结构设备,所述背衬的至少一部分形成所述近端层。

[0148] 31. 如单个或组合的实施方式 1-30 所述的微结构设备,所述微结构设备还包含具有第一表面和与其相对的第二表面的基材,所述背衬的所述第二表面固定于所述基材的所述第一表面。

[0149] 32. 一种微结构设备,所述微结构设备包含:

[0150] 具有第一表面和与其相对的第二表面的基材;

[0151] 包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定于所述基材的所述第一表面并从其中向外延伸;

[0152] 所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述基材的所述第一表面之间的近端层;

- [0153] 所述远端层包含至少一种疏水性聚合物和至少一种治疗剂 ;且
- [0154] 所述远端层的至少一部分在所述阵列插入皮肤后易于脱离。
- [0155] 33. 一种微结构设备,所述微结构设备包含 :
- [0156] 具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬 ;
- [0157] 包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定在所述基材的所述第一表面上并从其中向外延伸 ;
- [0158] 所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述背衬的所述第一表面之间的近端层 ;
- [0159] 所述远端层包含至少一种聚合物和约 1-90% 的治疗剂 ;且
- [0160] 所述远端层的至少一部分在所述阵列插入皮肤后易于脱离。
- [0161] 34. 一种微结构设备,所述微结构设备包含 :
- [0162] 具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬 ;
- [0163] 包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定在所述基材的所述第一表面上并从其中向外延伸 ;
- [0164] 所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述背衬的所述第一表面之间的近端层 ;
- [0165] 所述远端层包含至少一种聚合物和治疗剂,所述至少一种聚合物具有至少高于约体温的玻璃化转变温度 (T_g) ;且
- [0166] 所述远端层的至少一部分在所述阵列插入皮肤后易于脱离。
- [0167] 35. 一种微结构设备,所述微结构设备包含 :
- [0168] 具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬 ;
- [0169] 包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定在所述基材的所述第一表面上并从其中向外延伸 ;
- [0170] 所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述背衬的所述第一表面之间的近端层 ;
- [0171] 所述远端层包含至少一种分子量为约 1-100K 的聚合物和治疗剂 ;且
- [0172] 所述远端层的至少一部分在所述阵列插入皮肤后易于脱离。
- [0173] 36. 一种微结构设备,所述微结构设备包含 :
- [0174] 具有第一表面和与其相对的第二表面的背衬 ;
- [0175] 包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定在所述基材的所述第一表面上并从其中向外延伸的 ;
- [0176] 所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述背衬的所述第一表面之间的近端层 ;
- [0177] 所述远端层包含至少一种聚合物和治疗剂 ;且
- [0178] 所述远端层的至少约 10-100% 在所述阵列插入皮肤后易于脱离。
- [0179] 37. 一种微结构设备,所述微结构设备包含 :
- [0180] 具有第一表面和与其相对的第二表面的基材 ;
- [0181] 包含多个微结构的微结构阵列,所述多个微结构固定在所述基材的所述第一表面上并从其中向外延伸 ;

[0182] 所述微结构阵列包含生物可降解远端层和位于所述远端层和所述基材的所述第一表面之间的近端层；

[0183] 所述远端层包含至少一种聚合物和治疗剂，所述远端层的第一截面直径大于第二截面直径；且

[0184] 所述远端层的至少一部分在所述阵列插入皮肤后易于脱离。

[0185] 38. 所述微结构设备的实施方式 32-37 与单个或组合的实施方式 2-31 的组合。

[0186] 39. 一种制备微结构设备的方法，所述方法包括：

[0187] 在溶剂中溶解或悬浮治疗剂以形成治疗剂溶液或悬浮液；

[0188] 在溶剂中溶解至少一种聚合物以形成聚合物溶液；

[0189] 混合所述治疗剂溶液或悬浮液与所述聚合物溶液或悬浮液以形成聚合物基质溶液或悬浮液；

[0190] 在具有微结构空腔的阵列的模具上分散所述聚合物基质溶液或悬浮液；随后加压；

[0191] 除去所述模具表面上过量的溶液或悬浮液聚合物基质；并干燥所述基质；以及

[0192] 在所述模具表面上分散基底或背衬层；以及

[0193] 干燥所述基底或背衬层。

[0194] 40. 如实施方式 39 所述的方法，所述方法还包括：

[0195] 将所述基底或背衬层固定于基材。

[0196] 41. 如单个或组合的实施方式 39-40 所述的方法，所述方法还包括：

[0197] 使用双重涂覆有粘合剂的无纺或多孔膜来将所述基底或背衬层固定于基材。

[0198] 虽然上文描述了许多示例性方面和实施方式，但本领域技术人员应理解某些修改、排列、添加及其子项组合。因此，以下所附权利要求和之后导入的权利要求旨在被理解为包括所有这类修改、排列、添加及其子项组合，如图在其真正精神和范围内那样。

[0199] 本文中提及的所有专利、专利申请和出版物均以参考的方式用全文纳入本文。然而，在通过引用纳入包含明确定义的专利、专利申请或公开出版物时，应理解这些明确定义用于其所在的纳入的专利、专利申请或公开出版物，不一定用于本申请的文本，特别是本申请的权利要求书，其中本文提供的示例、定义用作代替。

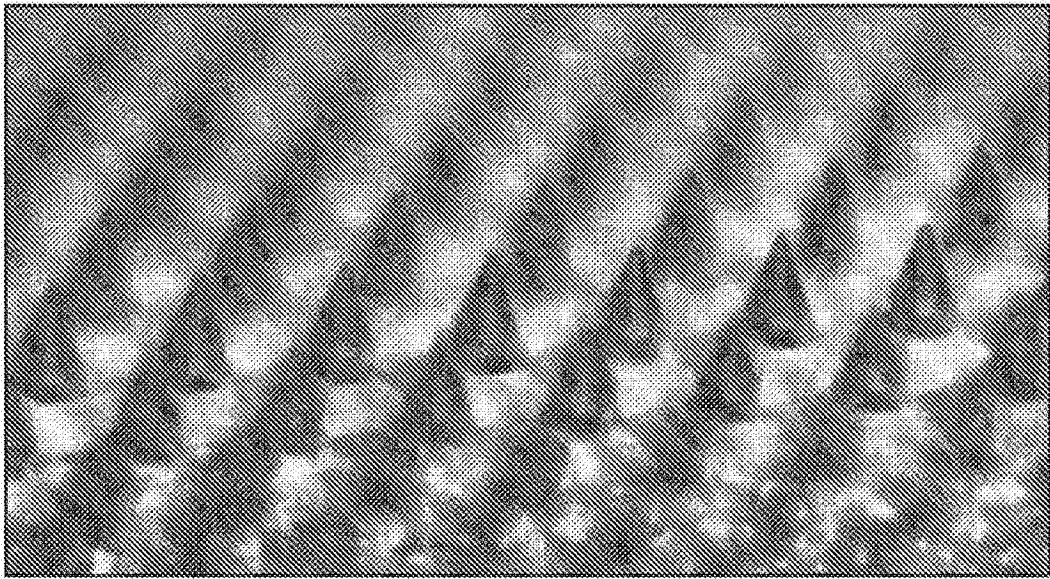


图 1

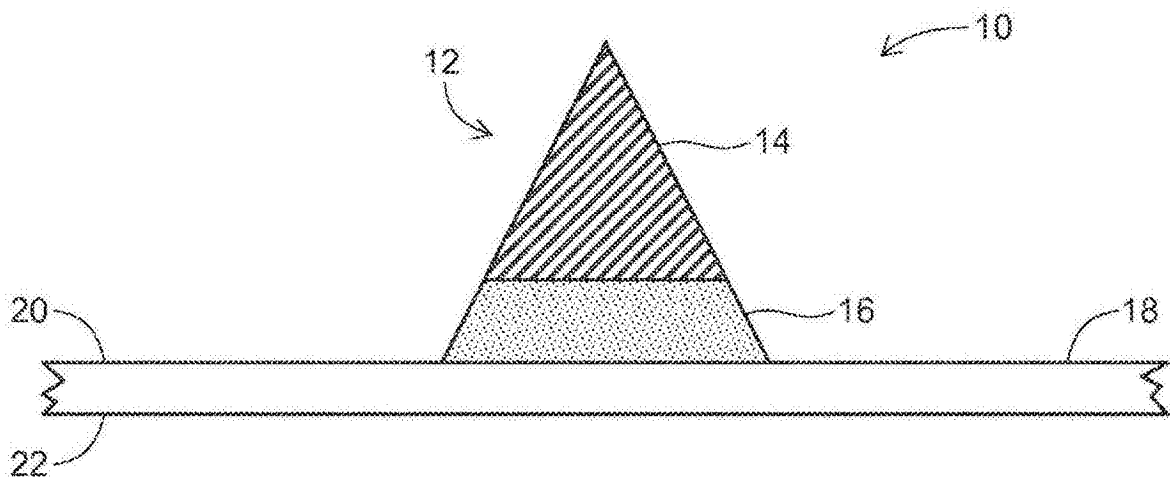


图 2

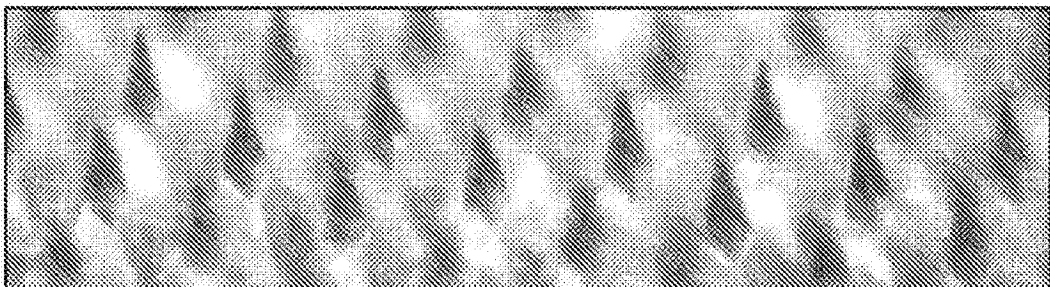


图 3A

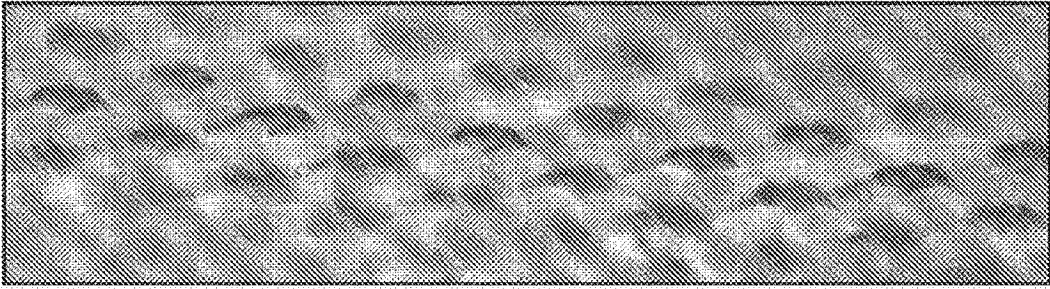


图 3B

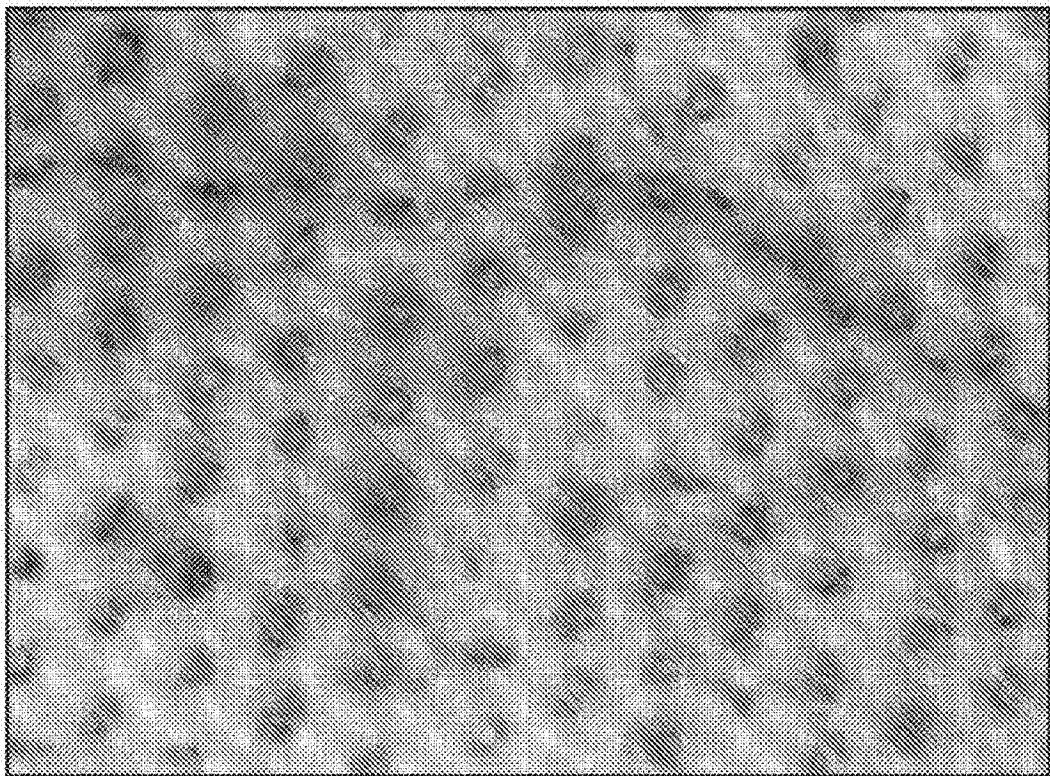


图 4

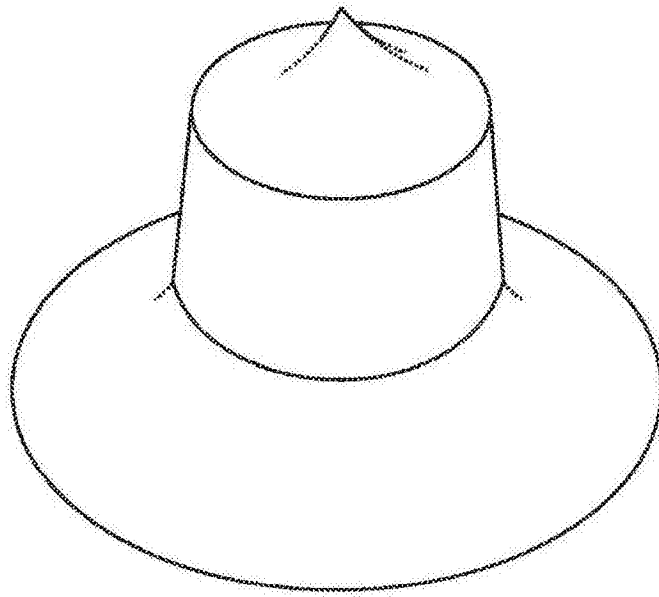


图 5A

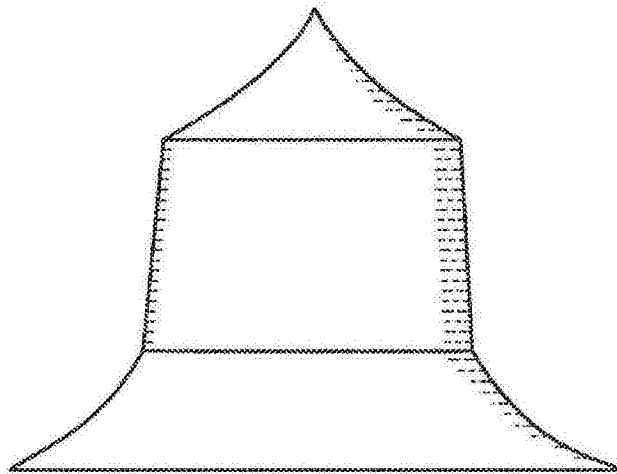


图 5B

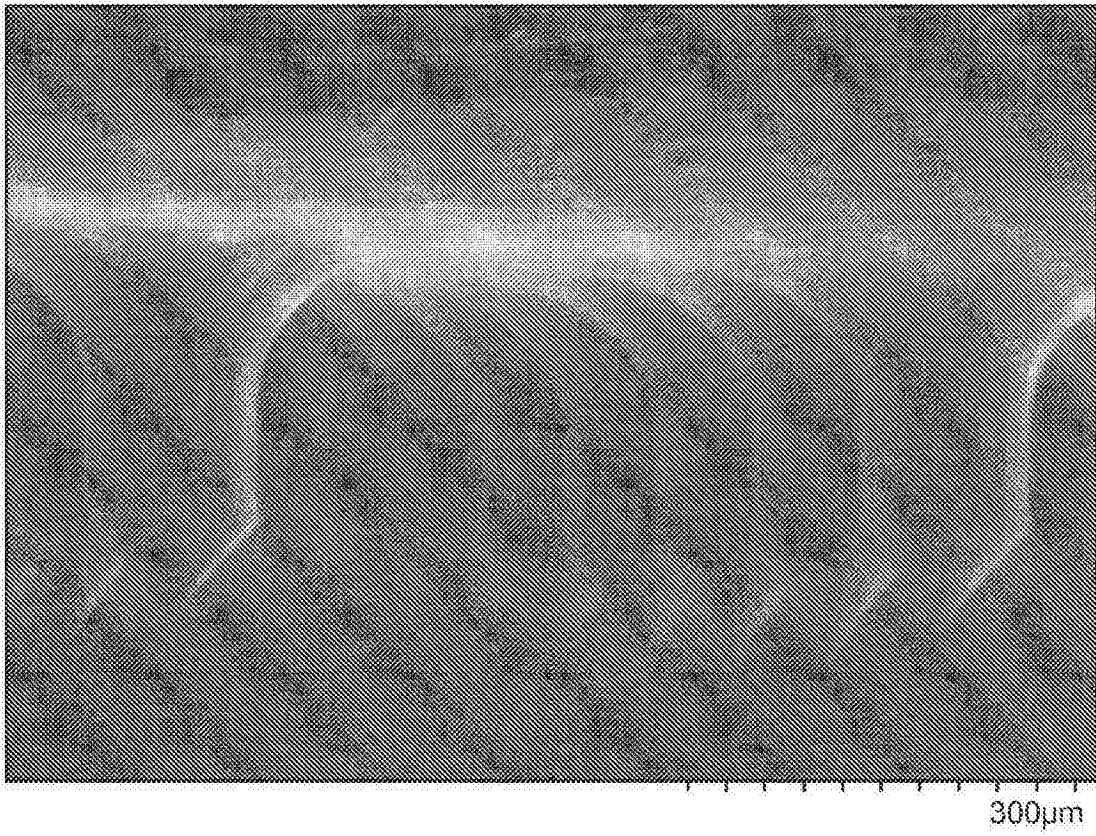


图 6

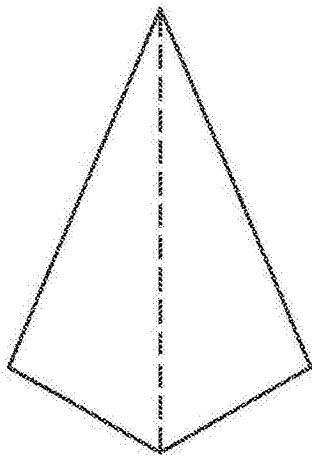


图 7A

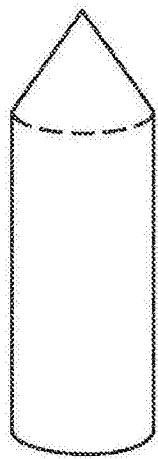


图 7B

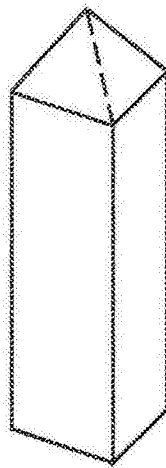


图 7C

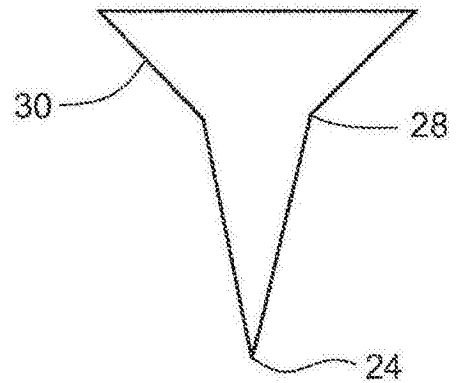


图 8A

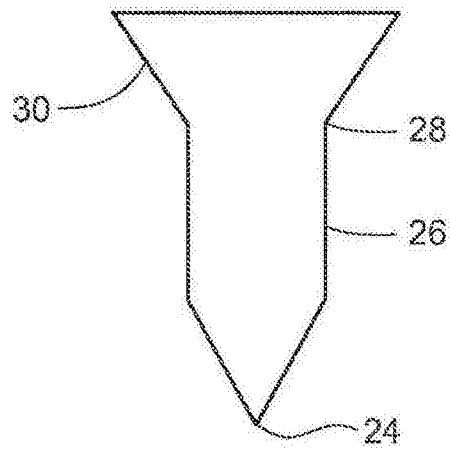


图 8B