

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102358015 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 22

(21) 申请号 201110193943. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2005. 12. 07

B29C 45/56 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/634, 319 2004. 12. 07 US

(62) 分案原申请数据

200580042047. 3 2005. 12. 07

(71) 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 丹尼斯·E·弗古森

塞廷德尔·K·纳亚尔

唐纳德·L·泊察尔特

(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 关兆辉

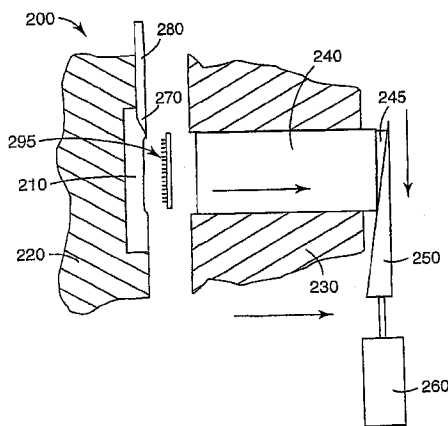
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 8 页

(54) 发明名称

模制微型针的方法

(57) 摘要

一种利用模具设备模制微型针的方法，该模具设备包括：模具插入物 (210)，该模具插入物具有至少一个微型针 (12) 的负像；压缩芯子 (240)；以及模具外壳，该模具外壳构造为允许所述模具插入物和所述压缩芯子之间相互运动。所述模具设备具有打开位置和闭合位置。将所述模具设备放置成闭合的位置，将聚合物材料注入到所述闭合的模具设备中。通过所述压缩芯子和所述模具插入物之间的相互运动，注入的聚合物材料在所述模具插入物和所述压缩芯子之间被压缩。而且，模制方法中，模具设备具有带注入浇口 (270) 的侧壁。而且，模制方法包括加热的模具插入物。而且，模制方法包括向模具设备施加诸如超声能的高频声能。



1. 一种模制微型针阵列的方法,该方法包括:
 - (i) 提供模具设备,该模具设备包括具有至少一个微型针的负像的模具插入物,其中,所述模具设备具有打开的位置和闭合的位置;
 - (ii) 将所述模具设备放置成所述闭合的位置;
 - (iii) 向所述模具设备施加频率大于约 5,000Hz 的声能;
 - (iv) 将聚合物材料注入到闭合的模具设备;
 - (v) 打开所述模具;以及
 - (vi) 从所述模具取出模制的微型针阵列。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述声能为施加到所述模具插入物上的超声能。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法,其中,所述模具设备还包括压缩芯子以及模具外壳,所述模具外壳构造成使得所述模具插入物和所述压缩芯子之间能够进行相互运动;并且还通过所述压缩芯子和所述模具插入物之间的相互运动而压缩在所述模具插入物和所述压缩芯子之间的注入的聚合物材料的步骤。
4. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的方法,其中,所述聚合物材料为聚碳酸酯。
5. 根据权利要求 3 或 4 所述的方法,其中,在所述压缩步骤期间向模具腔施加的压缩力大于 5000psi (34500kPa)。
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的方法,其中,所述模具插入物具有呈阵列形式的多个微型针的负像。
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的方法,其中,所述模具插入物具有多个阵列的负像。
8. 根据权利要求 6 或 7 所述的方法,其中,所述模制的微型针形成为包括多个与基片一体形成的微型针的微型针阵列的一部分。
9. 根据权利要求 6、7 或 8 所述的方法,其中,所述微型针阵列包括多个模制的微型针,所述多个模制的微型针的高度大于所述模制插入物内相应的微型针外形高度的约百分之九十五。
10. 根据权利要求 8 或 9 所述的方法,其中,沿着与所述微型针阵列的平面垂直的方向施加声能。
11. 根据权利要求 8 或 9 所述的方法,其中,沿着与所述微型针阵列的平面平行的方向施加声能。
12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,通过超声喇叭施加声能。
13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,所述超声喇叭直接接触所述注入的聚合物材料。
14. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,所述超声喇叭呈十字形。

模制微型针的方法

[0001] 本申请是申请日为 2005 年 12 月 7 日、申请号为 200580042047.3 (国际申请号为 PCT/US2005/044121)、发明名称为“模制微型针的方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求 2004 年 12 月 7 日提交的系列号为 No. 60/634,319 的美国临时专利申请的优先权,这里引入其全文。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种模制微型针的方法。本发明在一个方面涉及一种模制微型针阵列的方法。

背景技术

[0004] 即使使用被认可的化学增强剂,也只有有限数量的具有疗效价值的分子可穿透皮肤。分子穿透皮肤的主要障碍为角质层(皮肤的最外层)。

[0005] 已经公开了用于将治疗剂和其他物质注射通过皮肤和其他表面的包括较小结构阵列的装置,这些装置有时被称为微型针或微针。这些装置通常被压靠在皮肤上以刺穿角质层,从而使得治疗剂和其他物质能通过该层并进入到下面的组织中。

[0006] 以前已经公开了用来制备微型针和微型针阵列的模制方法,但是微型针是非常精细的结构,其难以在聚合物的模制过程中制备,而且公知的微型针模制方法都具有某些缺点。

发明内容

[0007] 本发明尤其提供一种改进了的用于制备微型针阵列的模制方法,该模制方法包括注模和压模过程的组合。本发明希望的特征包括在最终的模制部件中复制模具形状、可靠地生产高度一致的微型针、以及以经济的方式生产微型针阵列的能力。在一个实施例中,本发明特别适于模制用坚韧的工程等级塑料制造的微型针。

[0008] 在一个实施例中,本发明为利用模具设备模制微型针的方法,该模具设备包括:模具插入物,该模具插入物具有至少一个微型针的负像;压缩芯子;具有注入浇口的侧壁;以及模具外壳,该模具外壳构造为允许所述模具插入物和所述压缩芯子之间相互运动。该模具设备具有打开位置和闭合位置。将所述模具设备设置在闭合的位置,并且将聚合物材料注入到所述闭合的模具设备中。通过该压缩芯子和模具插入物之间的相互运动,注入的聚合物材料在该模具插入物和压缩芯子之间被压缩。打开所述模具,并从所述模具取出模制的微型针。

[0009] 在另一实施例中,本发明为利用模具设备模制微型针的方法,该模具设备包括:模具插入物,该模具插入物具有至少一个微型针的负像;压缩芯子;以及模具外壳,该模具外壳构造为允许该模具插入物和压缩芯子之间相互运动。该模具设备具有打开位置和闭合位置。所述模具插入物被加热到高于或等于 200 °F (93.3°C) 的温度。将该模具设备设置在闭合的位置,并且将聚合物材料注入到所述闭合的模具设备中。通过所述压缩芯子和所述

模具插入物之间的相互运动,注入的聚合物材料在所述模具插入物和所述压缩芯子之间被压缩。打开所述模具,并从所述模具取出模制的微型针。

[0010] 在另一实施例中,本发明为利用模具设备模制微型针的方法,该模具设备包括:模具插入物,该模具插入物具有至少一个微型针的负像;压缩芯子;以及模具外壳,该模具外壳构造为允许所述模具插入物和所述压缩芯子之间相互运动。所述模具设备具有打开位置和闭合位置。将所述模具设备放置在闭合的位置,并且将聚合物材料注入到所述闭合的模具设备中。所述聚合物材料的特征在于,在 300°C 和 1.2kg 重量的状态下按照 ASTM D1238 测量时,其熔体流动指数大于 5g/10 分钟。通过所述压缩芯子和所述模具插入物之间的相互运动,在所述模具插入物和所述压缩芯子之间压缩注入的聚合物材料,从而使得该至少一个微型针的负像用注入的聚合物材料基本上完全填充。打开所述模具,并从所述模具取出模制的微型针。

[0011] 在另一实施例中,本发明为利用模具设备模制微型针的方法,该模具设备包括具有至少一个微型针的负像的模具插入物。所述模具设备具有打开位置和闭合位置。向所述模具设备施加频率大于 5,000Hz 的声能。将所述模具设备设置在所述闭合的位置,并且将聚合物材料注入到所述闭合的模具设备中。打开所述模具,并从所述模具取出模制的微型针。在一个实施例中,所述声能为超声能。

[0012] 在另一实施例中,本发明为利用模具设备模制微型针的方法,该模具设备包括:模具插入物,该模具插入物具有至少一个微型针的负像;压缩芯子;以及模具外壳,该模具外壳构造为允许所述模具插入物和所述压缩芯子之间相互运动。所述模具设备具有打开位置和闭合位置。将所述模具设备设置在闭合的位置,并且将聚合物材料注入到所述闭合的模具设备中。通过所述压缩芯子和所述模具插入物之间的相互运动,在所述模具插入物和所述压缩芯子之间压缩注入的聚合物材料。打开所述模具,并从所述模具取出模制的微型针。

[0013] 本领域的技术人员在考虑到本公开的其他内容,包括具体实施方式和所附权利要求之后,将进一步理解本发明。

附图说明

[0014] 以下将参照附图更加详细地描述本发明的优选实施例,附图中:

[0015] 图 1 为模具设备的一个实施例在打开位置的示意性横截面图。

[0016] 图 2 为模具设备的一个实施例在闭合位置的示意性横截面图。

[0017] 图 3 为模具设备的一个实施例在压缩位置的示意性横截面图。

[0018] 图 4 为具有排出的部件的模具设备的一个实施例在打开位置的示意性横截面图。

[0019] 图 5A 为模具设备的一个实施例的详细视图的示意性横截面图。

[0020] 图 5B 为图 5A 所示的模具设备的详细部分内侧的聚合物材料的示意性横截面侧视图。

[0021] 图 6 为微型针阵列的示意透视图。

[0022] 图 7 为微型针阵列的缩微照片。

[0023] 图 8 为模具设备的另一实施例的示意性横截面图。

[0024] 图 9A 为模具设备的再一实施例的示意性横截面图。

[0025] 图 9B 为图 9A 示出的模具设备的一部分的侧视图。

[0026] 图 10 为模具设备的再一实施例的示意性横截面图。

[0027] 图 11A 为模具设备的再一实施例的示意性横截面图。

[0028] 图 11B 为图 11B 示出的模具设备的一部分的侧视图。

具体实施方式

[0029] 在图 1 至图 4 示出了模制微型针的方法的一个实施例。图 1 示出了处于打开位置的模具设备。该模具设备包括由第一模具部件 220 和第二模具部件 230 形成的模具外壳。第一模具部件 220 部分地包围具有至少一个微型针的负像的模具插入物 210。在所示实施例中,该模具插入物 210 具有至少微型针阵列的负像。第二模具部件 230 部分地包围通常呈活塞形式的压缩芯子 240。该模具外壳构造成使得模具插入物 210 和压缩芯子 240 之间可进行相互运动。由液压缸 260 驱动的楔形物 250 通过芯子-楔形物连接件 245 将力传递到压缩芯子 240。连接件 245 示出为单独件,但是可以整体形成为压缩芯子 240 的一部分,或者它可以是基于楔形物 250 的运动传递机械力的任何传统联接。输入管线 280 用来通过注入浇口 270 输入聚合物材料,并输入至在模具设备处于闭合位置时形成的模具腔中。

[0030] 模具设备 200 在图 2 中示为处于闭合位置。标记为“C”的箭头表示设备的右部的运动的方向,该右部包括第二模具部件 230、压缩芯子 240、以及楔形物 250,不过应指出的是,所示出的模具设备的方向是任意的,而且可以按照需要旋转或倒置。模具设备的左部包括第一模具部件 220 和模具插入物 210。在闭合位置,设备的左部和右部通过它们的连接表面而彼此靠在一起,从而使得聚合物材料能够注入模具设置中。左部和右部在打开位置中分开,从而使得能够从模具中取出模制的微型针。

[0031] 处于闭合位置的模具设备 200 形成模具腔 290。模具腔 290 的形状在一个主表面上由模具插入物 210 限定,而在相对的主表面上由压缩芯子 240 的近端 275 限定。第二模具部件 230 和模具插入物 210 还形成侧壁 285。注入浇口 270 是侧壁 285 上的开口。在一个实施例中,侧壁 285 可完全由模具插入物 210 形成,即,压缩芯子 240 的近端 275 将与第二模具部件 230 的端部齐平。在另一实施例中,侧壁 285 可完全由第二模具部件 230 形成,即,模具插入物的右手面将与第一模具部件 220 的表面齐平。应理解,侧壁 285 可由以上所述的任何组合形成,而且不必是单独件,但是更趋于限定由模具设备的所有部件的相互关联而形成的模具腔 290 的侧边。其他的结构也同样合适,只要模具设备形成可以在压力下填充熔融的聚合物材料的模具腔即可。

[0032] 在模具设备处于闭合位置的情况下,通过输入管线 280 和注入浇口 270 注入熔融的聚合物材料,从而部分地填充模具腔 290。一旦模具腔 290 被部分填充至理想量之后,则液压缸 260 使楔形物 250 沿着图 3 中的箭头'A'的方向运动,从而将模具设备 200 设置在压缩位置。楔形物 250 的运动引起压缩芯子 240 沿着箭头'B'所示的方向运动,即,在压缩芯子 240 和模具插入物 210 之间存在相互运动。这样,熔融的聚合物材料在模具腔 290 内被压缩,从而帮助填充模具插入物 210 内的微型针阵列的负像。随后打开模具设备,如图 4 所示,并且箭头示出了各个部件(压缩芯子 240、楔形物 250、第二模具部件 230)返回它们的打开位置的运动方向。然后通过任何传统的方法、例如用起模杆(未示出)将模制的微型针阵列 295 从打开的模具设备排出。随后可按照需要重复图 1 至图 4 所示的循环,以生产多个部件。

[0033] 在一个实施例中,模具设备可构造成具有多个、单个的模具腔。每个模具腔都具有微型针阵列的负像,从而注入并压缩的单个循环的结果就产生多个微型针阵列。单个模具腔的数量可以例如为 4 个或更多,通常为 8 个或更多,在某些情况下为 32 个或更多。将熔融的聚合物材料注入到模具腔中的注入压力可以根据被填充的腔的形状、大小和数量而调节。可以用诸如液压缸的单个装置来提供对单个模具腔的压缩力,该单个的装置构造成将压缩力均匀分布在各个不同腔室。替代的是,可以采用多于一个的装置来供应压缩力。例如,可设置液压缸来向每个模具腔、向每两个模具腔、或向每四个模具腔供应压缩力。

[0034] 在一个实施例中,模具插入物 210 被加热到高于或等于约 200 °F (93.3 °C) 的温度,有些时候被加热到高于或等于约 250 °F (121 °C) 的温度。模具插入物的加热是希望的,用于帮助注入的聚合物材料流入模具插入物的精细结构中。具体而言,模具插入物的加热可允许使用降低的压缩力和 / 或可以缩短循环时间。在一优选实施例中,模具插入物 210 的温度保持成大致恒定。模具插入物优选维持在或低于这样的温度,即在该温度下,聚合物材料将形成具有足够刚性的部件,以使得所述部件可以与模具分离并且在没有发生明显扭曲或翘曲的情况下加以处理。这使得可以更加容易地填充模具插入物,同时避免在取出所述部件之前进行单独的冷却步骤。可通过任何公知的传统方式,例如通过对模具设备的另一部分(诸如第一模具部件)不直接加热并允许热传送到模具插入物而实现对模具插入物的加热。

[0035] 在另一实施例中,模具插入物的温度可循环,从而它在循环的填充部件期间处于较高温度,而在排出所述部件时处于较低温度。这个所谓的“热循环”过程可有助于填充和所述部件的取出。可在系列号为 No. 60/546780 的美国专利申请以及美国专利 No. 5, 376, 317 (Maus 等) 中发现热循环模制的其他细节,这里通过引用将它们的内容结合于此。

[0036] 在一个实施例中,模制设备包括溢流出口 400,该溢流出口 400 连接到模具腔 290,如图 5A 所示。通过输入管线 280 将熔融的聚合物材料输送通过注入浇口 270,并进入模具腔 290。箭头示出了聚合物材料从输入管线 280 流入到模具腔 290 内的大致方向。在聚合物材料填充模具腔时,聚合物材料排出曾经在腔室中的空气。在一个实施例中,少量被排出的空气或没有被排出的空气残留在模具腔内的凹区内或残留在模具插入物的负像内。

[0037] 溢流出口 400 用作排出口,以允许被排出的空气离开空腔,从而使得可用聚合物材料更加均匀地填充模具腔。该溢流出口可设置在模具腔的外表面的任何位置处。在一个实施例中,溢流出口沿着模具腔的侧壁设置。在图 5A 示出的实施例中,溢流出口 400 沿着侧壁设置并与注入浇口 270 相对。图 5B 示出了输入管线 280 内的聚合物材料 282、溢流出口 400 内的聚合物材料 402 以及模具腔 290 内的呈微型针阵列 295 的形式的聚合物材料的详细侧视图。

[0038] 多种聚合体物质可适于本发明使用。在一个实施例中,材料选择为以便能够形成比较刚性和坚韧的微型针,这样的微型针在施加到皮肤上时可抵抗弯曲或断裂。在一个方面,在 300 °C 和 1.2kg 重量的状态下按照 ASTM D1238 进行测量时,聚合物材料具有大于约 5g/10 分钟的熔体流动指数。该熔体流动指数通常大于或等于约 10g/10 分钟,在一些情况下大于或等于约 20g/10 分钟。在另一实施例中,按照 ASTM D638 测量 (2.0in/分钟) 在断裂时的拉伸长度约大于百分之百。在又一实施例中,按照 ASTM D256 测量“埃佐缺口 (Notched

Izod) ” (73 °F) 的冲击强度约大于 5ft-lb/in。合适材料的例子包括聚碳酸酯、聚醚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯及其混合物。在一个实施例中,所述材料为聚碳酸酯。

[0039] 虽然在所示实施例中通过楔形物来施加压缩力,但是可采用任何公知的施加力的传统方法来向模具腔提供压缩力。压缩芯子可具有形成模具腔的主表面、并能够向模具腔内的材料施加压缩力的任何合适形状。该压缩芯子可呈活塞或销的形式,而且理想的是,所述活塞或销的面与将要形成的部件的直径相同。本领域内技术人员将会理解,可利用许多用于施加力的传统方法,例如,采用液压扁平缸。

[0040] 在本发明的一个实施例中,可以制备具有与基片一体形成的模制微针的微型针阵列。图 6 示出了这样的微型针阵列 10。阵列 10 的一部分示出为具有从微型针基片表面 16 伸出的微型针 12。该微型针 12 可布置成任何想要的图案 14,或在基片表面 16 上随机分布。如示出的那样,微型针 12 以均匀间隔开的行布置在长方形布局中。在一个实施例中,本发明的阵列具有大于约 0.1cm² 和小于约 20cm² 的面向患者的表面面积,在一些情况下,大于约 0.5cm² 和小于约 5cm²。在图 6 示出的实施例中,一部分基片表面 16 没有形成图案。在一个实施例中,没有形成图案的表面的面积大于面向患者皮肤表面的装置表面的总面积的约百分之一而小于其百分之七十五。在一个实施例中,没有形成图案的表面的面积大于约 0.10 平方英寸 (0.65cm²) 而小于约 1 平方英寸 (6.5cm²)。在另一实施例中 (未示出),微型针布置在阵列 10 的几乎整个表面上。基片表面的厚度可根据微型针阵列的想要的最终用途而改变。在一个实施例中,基片表面的厚度可小于 200mil (0.51cm),通常厚度小于 100mil (0.25cm),而且有些时候厚度小于 50mil (0.13cm)。基片表面的厚度一般大于 1mil (25.4 μ m),厚度通常大于 5mil (127 μ m),有些时候厚度大于 10mil (203 μ m)。

[0041] 微型针的高度通常小于 1000 微米,高度经常小于 500 微米,一些时候高度小于 250 微米。微型针的高度通常大于 20 微米,经常大于 50 微米,一些时候高度大于 125 微米。

[0042] 微型针的特征可由其高宽比表示。如在这里使用的那样,术语“高宽比”是指微型针 (高出环绕微型针基部的表面) 的高度对最大基部尺度,即基部 (在微型针基部占用的表面上) 占用的最大直线尺度的比值。在具有矩形基部的金字塔形微型针的情况下,最大基部尺度将是横越基部连接相对角的对角线。本发明微型针的高宽比通常在约 2 : 1 至约 5 : 1 之间,一些时候在 2.5 : 1 至 4 : 1 之间。

[0043] 由本发明的方法制备的微型针阵列可包括多种构造中的任何一种,例如在以下专利和专利申请中所描述的那些构造,这些专利或专利申请的内容通过引用结合与此。微型针装置的一个实施例包括在美国专利申请公报 No. 2003/0045837 中公开的结构。在上述专利申请中公开的微结构呈具有锥形结构的微型针的形式,该锥形结构的微型针在每个微型针的外表面上形成有至少一个通道。上述微型针可具有在一个方向上延长的基部。具有延长基部的微型针内的通道可从该延长基部的一个端部向着微型针的末端延伸。可选的是,沿着微型针的侧面形成的通道可终止在没有到达微型针末端的位置处。微型针阵列还可包括在微型针阵列位于其上的基片表面上形成的导管结构。微型针内的通道可与所述导管结构流体连通。微型针装置的另一实施例包括 2003 年 7 月 17 日提交的系列号为 No. 10/621620 的待审美国专利申请中公开的结构,该待审美国专利申请公开了具有截锥形状和受控的高宽比的微型针。微型针阵列的又一实施例包括在美国专利 No. 6, 313, 612 (Sherman 等) 中公开的结构,该美国专利公开了具有中空的中心通道的锥形

结构。微型针阵列的再一实施例包括在国际公报 No. WO 00/74766 (Gartstein 等) 中公布的结构, 该国际公报描述了在微型针的末端的顶表面上具有至少一个纵向叶片的中空微型针。

[0044] 参照图 7, 每个微型针 12 都包括位于基片表面 16 上的基部 20, 且微型针在基片表面上方终止于末端 22。尽管图 7 示出的微型针基部 20 的形状为矩形, 但是应理解, 微型针 12 的形状以及它们的相关基部 20 可随着一些基部而变化, 例如, 沿着一个或多个方向延长, 而其它一些在所有方向上对称。基部 20 可形成为任何合适的形状, 例如方形、矩形或椭圆形。在一个实施例中, 基部 20 可具有椭圆形 (即, 沿着基片表面 16 的长轴线延长)。

[0045] 表示本发明的微型针的特征的一种方式高度 26。微型针 12 的高度 26 可从基片表面 16 开始测量。优选的是, 例如, 微型针 12 的基部至末端的高度在从基片表面 16 开始测量时为约 500 微米或以下。替代的是, 微型针 12 的高度 26 在从基部 20 至末端 22 测量时优选为约 250 微米或以下。还优选的是, 模制微型针的高度大于模制插入物内的微型针外形高度的 90% 左右, 更加优选的是大于其 95% 左右。当微型针从模制插入物排出时可稍微变形或伸长。在模制材料没有被冷却到其软化温度以下时, 这一状况最显著, 但是在材料冷却到低于其软化温度时也可能出现这种状况。优选的是, 模制微型针的高度小于模具中微型针的外形高度的 115% 左右, 更加优选的是小于其 105% 左右。

[0046] 本发明的微型针的大体形状可以是锥形的。例如, 微型针 12 在基片表面 16 处可具有较大的基部 20, 并延伸离开基片表面 16, 朝着末端 22 逐渐变小。在一个实施例中, 微型针的形状为金字塔。在另一实施例中, 微型针的形状大体上为圆锥形。在一个实施例中, 微型针具有一定的末端钝度, 例如在 2003 年 7 月 17 日提交的系列号为 No. 10/621620 的待审和共同拥有的、题为 MICRONEEDLE DEVICES AND MICRONEEDLE DELIVERY APPARATUS 的美国专利申请中所描述的那样, 其中微型针具有平的末端, 该平的末端包括约 20 平方微米或以上和 100 平方微米或以下的表面面积, 该表面面积是在与基部平行的平面内测量的。在一个实施例中, 平的末端的表面面积是作为在与基部平行的平面内测定的横截面积而加以测量的, 所述平面位于距基部 $0.98h$ 的距离处, 其中, h 为微型针在基部之上的、从基部至末端测量的高度。

[0047] 为了说明的目的, 以放大的方式示出了图 2 和图 3 中的压缩芯子 240 的运动。在一个实施例中, 在压缩之前, 模具腔 290 的容积基本被填满, 且执行压缩步骤主要是为了填充模制插入物 210 内的微型针 12 的负像。压缩芯子的运动通常选择为移位一体积, 该体积在大小上类似于或大于模具腔的没有通过初始注入步骤而填充的体积。具体而言, 希望移位较大的体积以补偿聚合物材料在模具腔内的收缩。为了解决材料作为分模线溢流而溢出模具腔的问题或者解决模具板变形的问题, 希望位移较大的体积。压缩芯子的运动以及所产生的位移体积可根据多个参数来调节, 这些参数包括模具腔的大小、模具腔内特征件的形状和数量、通过初始注入步骤填充的模具腔的量、以及被模制的材料的类型。因为模具插入物内微型针的像的高度和体积都比较小, 从而压缩芯子的运动、即压缩行程通常在约 0.001 至 0.010 英寸 ($25\ \mu\text{m}$ 至 $250\ \mu\text{m}$) 之间, 经常在 0.002 至 0.008 英寸 ($50\ \mu\text{m}$ 至 $200\ \mu\text{m}$) 之间, 一些时候在约 0.003 至 0.006 英寸 ($75\ \mu\text{m}$ 至 $150\ \mu\text{m}$) 之间。

[0048] 所施加的压缩力通常大于 5000psi (34500kPa), 一些时候大于 30000psi (207000kPa), 而且经常大于 60000psi (414000kPa)。在专利号为 4, 489, 033 (Uda

等)、4, 515, 543 (Hamner)、和 6, 248, 281 (Abe 等) 的美国专利中可找到与注入-压缩模制相关的其它细节, 这里通过引用结合所述专利的内容。

[0049] 在一个实施例中, 在打开模具并排出部件之前, 至少一个微型针的负像被注入的聚合物材料基本上完全充满。所说的基本上完全充满应理解为模制微型针的高度大于模具插入物内的相应微型针外形高度的百分之九十左右。在一个实施例中, 模制微型针的高度大于模具插入物内的相应微型针外形高度的百分之九十五左右。优选的是, 模制微型针的高度基本与模具插入物内的相应微型针外形高度相等 (例如, 百分之九十五至百分之一百零五)。

[0050] 适于在本发明中使用的模具插入物可由任何公知的传统方法制成。在一种方法中, 采用阳“模版”来形成模具插入物。通过将材料形成为模制的微型针阵列形成在其中的形状而制成该阳模版。该模版可由包括 (但不限于) 铜、钢、铝、黄铜和其它重金属的材料加工而成。该模版也可由利用硅酮模具压缩形成的热塑性或热固性聚合物制成。该模版制造为直接复制想要的微型针阵列。可通过许多方法来制备该阳模版, 且该阳模块可具有多种形状中的任何一种形状的微型针, 例如, 金字塔形、圆锥形或销形。阳模版的突起具有合适的大小和间隔, 使得在模制过程中利用随后形成的模具插入物而形成的微型针阵列具有与阳模版基本相同的外形。

[0051] 可通过诸如在美国专利 No. 5, 152, 917 (Pieper 等) 和美国专利 No. 5, 152, 917 (Hoopman 等) 中公开的金刚石车削之类的直接加工技术来制备阳模版, 这里通过引用结合所述专利的内容。例如, 通过利用从其生产出具有腔形阵列的模具插入物的金刚石车床在金属表面内形成微型针阵列。通过金刚石车削以在适于金刚石车削的诸如铝、铜或青铜之类的金属的金属表面上留下想要的形状、并且然后对带凹槽的表面进行电镀以形成金属模版, 从而制造金属阳模版。通过电铸 (electroforming) 能够用阳模版制造金属制造的模具插入物。在美国专利 No. 6, 021, 559 中对这些技术作了进一步的描述, 这里通过引用结合该专利的内容。

[0052] 在另一实施例中, 本发明包括一种向模制设备 200 施加诸如超声能的高频声能的模制微型针的方法。施加诸如超声能的高频声能以有助于防止在腔压力和压缩行程迫使材料进入模具腔内之前注入的聚合物材料靠在模具插入物的表面上变硬。在一个实施例中, 超声能与注入和压缩模制的组合一起施加到模具插入物 210 或输入管线, 例如, 图 1 至图 4 所示。在一个实施例中, 超声能的使用防止了聚合物材料在填充狭窄的通道之前基本冷却, 因为聚合物材料倾向于在完全填充之前在通道内“弥合 (skin over)”或固化, 从而阻碍熔融材料的进一步流动。与超声能一起使用的压缩力通常大于 2000psi (13800kPa), 经常大于 5000psi (34500kPa), 有些时候大于 10000psi (69000kPa)。

[0053] 参照图 8, 可将超声喇叭 802 设置成向上靠着模制插入物 810 的一侧。第一模具部件 820 支承喇叭 802、模具插入物 810 和输入管线 880。第二模具部件 830 按照上述方式使用。在模具设备处于闭合位置的任何时候, 例如在注入聚合物材料的步骤期间, 或在压缩注入的聚合物材料的步骤期间, 都可施加来自喇叭体 802 的超声能。在一个实施例中, 在压缩步骤之前开始施加超声能。优选在打开模具设备之前停止施加超声能。在一个实施例中, 超声能可施加约 0.5 至 5 秒的时间段, 一些时候施加约 0.5 至 2 秒的时间段。

[0054] 在另一实施例中, 图 9A 和图 9B 的超声喇叭 902 示出为平的十字形部件。超声增

强器 904、906 连接于超声喇叭 902 的相对侧上。模具插入物 910 示出为设置成使得其布置在十字形喇叭的一“叶片”上。运用来自增强器 904、906 的能量使得如图 9B 中标以 E 的双箭头所示沿着越过模具插入物 908 的表面的剪切方向施加能量。如图所示,使超声喇叭 902 的表面齐平与模具插入物 910 的背面接触。替代的是,模具插入物 910 可以部分或全部地凹入到超声喇叭 902 的表面内(如图 10 所示)。模具设备的其余部分按照如上所述的方式运行。模具设备 900 也可以具有一个或多个输入管线和注入浇口(没有示出),其适于将聚合物材料引入到在设备 900 被置于闭合位置时形成的模具腔内。。可以在注入聚合物材料的步骤中或在压缩注入的聚合物材料的步骤中施加来自喇叭 902 的超声能。可以在打开模具设备之前停止施加超声能。

[0055] 在又一实施例中,超声喇叭 602 可以如图 10 所示排列的平的、十字形部件。模具插入物 670 示出为部分凹入超声喇叭 602 的一个表面内。超声增强器 604、606 示出为对对在超声喇叭 602 的相邻侧面上。转换器(未示出)连接于超声增强器 606 以沿着与微型针腔的长度平行的轴线激发超声波振动。模具设备的其余部分按照如上所述的方式运行。可以在注入聚合物材料的步骤中或在压缩注入的聚合物材料的步骤中施加来自喇叭 602 的超声能。可以在打开模具设备之前停止施加超声能。

[0056] 在这一实施例和以上的实施例中,例如通过将增强器设置成靠着不与模具插入物接触的超声喇叭的每一叶,或者通过将增强器设置成靠着超声喇叭的其它表面,从而可以改变超声增强器的布置。超声喇叭可具有适于将超声能传送到模具设备的多种其它传统形状中的任何一种形状。例如,可以采用台阶柱体(如图 8 所示)、台阶杆、或矩形杆。可以沿着与微型针阵列的平面平行的方向、与微型针阵列的平面垂直的方向、或者与微型针阵列呈某一其它角度来施加超声能。在一个实施例中,可以采用实心的第二模具部件 530(在图 11A 中示出)以挤压第一模具部件 520,从而与模具插入物 510 一起形成模具腔。如上所述采用超声喇叭 502 和增强器 504、506,以便于将注入的聚合物材料填充到模具插入物中。模具插入物 510 示出为设置成以便放置在十字形喇叭的一“叶”上。可选的是,第一模具部件 520 和第二模具部件 530 可构造成可将多个模具插入物保持为靠着超声喇叭 502。图 11B 示出了可将三个可选的模具插入物 512 放置成靠着喇叭 502。模具设备 500 也可具有适于将聚合物材料引入到在设备 500 被置于闭合位置时形成的模具腔内的一个或多个输入管线和注入浇口(没有示出)。在以上实施例中任一实施例中,在考虑到模具插入物的尺寸和超声喇叭的尺寸的情况下,可以采用将两个或更多的模具插入物靠在超声喇叭体的设置。在其中采用压缩芯子的实施例中,有利的是,与每个模具插入物一起使用单独的压缩芯子,或者替代的是,单个压缩芯子的尺寸做成并且浇注口开成以同时向多于一个的模具插入物提供压缩力。

[0057] 所用的超声能的频率可以改变,但是通常限定为具有高于或等于约 20,000Hz 的频率。尽管可采用任何的超声波频率,但是通常低于 60,000Hz,经常低于 40,000Hz,一些时候低于 30,000Hz。在一个实施例中,频率约为约 20,000Hz。尽管上述图 8 至图 11 中的特定实施例涉及超声能,但是频率高于 5,000Hz 的被比较高频的声能也适于提供振动能以帮助填充模具插入物的狭窄通道。在一个实施例中,声能的频率在约 10,000Hz 至 60,000Hz 之间,经常在 15,000Hz 至 40,000Hz 之间。

[0058] 可利用超声喇叭施加超声能。超声喇叭的运动幅度通常小于约 0.005 英寸

(127 μm), 并且经常小于 0.002 英寸 (51 μm)。在一个实施例中, 超声喇叭的运动幅度可在 0.0005 英寸 (12.7 μm) 至 0.0015 英寸 (38.1 μm)。通常利用供给想要频率的电能的电源来供给超声能。电源通常提供 500 至 3000W 的功率。电能被输送到将电能转化为具有相同频率的机械能的转换器或变换器。然后机械振动被放大或增强, 并通过超声喇叭传输。

[0059] 超声喇叭相对于模具设备定位成使得将振动能传输到模具设备。例如, 希望超声喇叭直接接触模具设备的一部分, 诸如模具插入物。所述设备可构造成将超声喇叭仅靠在模具插入物上, 或者可通过任何传统的方式在物理上连接到模具插入物上。在一个实施例中, 超声喇叭可直接焊接或胶合到模具插入物上。在一个实施例中, 超声喇叭可具有凹入的开口, 模具插入物可被压配在该开口中。替代的是, 模具插入物可被冷却, 从而引起尺寸收缩, 以放入在喇叭的凹入开口中, 然后可以进行加热和膨胀, 这样进行牢固的安装。在一个实施例中, 超声喇叭和模具插入物可通过中间部件相互连接。理想的是, 这一中间部件选择为有效地将超声能从喇叭传输到模具插入物。在一个实施例中, 超声喇叭可包括与模具插入物相对的模具表面的一部分或全部, 使得超声喇叭直接接触注入的聚合物材料。

[0060] 在另一个实施例中, 本发明为利用模具设备模制微型针的方法, 该模具设备包括具有至少一个微型针的负像的模具插入物、压缩芯子、以及模具外壳, 该模具外壳构造成允许模具插入物和压缩芯子之间的相互运动。模具设备具有打开位置和闭合位置。模具设备放置在闭合位置, 而聚合物材料注入到闭合的模具设备中。注入的聚合物材料通过模具插入物和压缩芯子之间的相互运动在模具插入物和压缩芯子之间被压缩。打开模具以将模制的微型针从模具中取出。聚合物材料被通过注入浇口而注入到模具设备中。注入浇口可沿着模具腔的侧壁设置 (即, 开有侧浇口), 或者它可沿着模具腔的主表面设置 (即, 开中心浇口)。合适的注入浇口的实例包括热尖形浇口、阀式浇口、片式浇口、通道式浇口、腰果式浇口、以及 3 冷却板销式浇口。

[0061] 用本发明的方法制备的微型针阵列可适用于以经皮注射的变化形式穿过皮肤注射药物 (包括任何药剂或多个药剂), 或者将药物注射到皮肤以进行皮内或局部治疗, 诸如接种疫苗。

[0062] 在一个方面, 具有较大分子重量的药物可进行经皮注射。药物分子量的增加通常降低了无辅助的经皮注射的可能性。适于在本发明中使用的微型针装置具有注射大分子的功能, 这种大分子一般来说难以通过被动经皮注射。这些大分子的实例包括蛋白质、缩氨酸、核苷、单克隆抗体、DNA 疫苗、诸如肝磷脂的多糖、以及诸如头孢曲松的抗生素。

[0063] 在另一个方面, 用本发明的方法制备的微型针可具有增强或允许注射小分子的功能, 否则这些小分子难以或不可能通过被动的经皮注射加以注射。这些小分子的实例包括盐形; 离子型分子, 诸如双磷酸盐, 优选为阿仑膦酸钠或者帕米膦酸二钠 (pamedronate); 以及具有无助于被动经皮注射的物理化学性质的分子。

[0064] 在另一方面, 用本发明的方法制备的微型针阵列可具有例如在皮肤病治疗中、疫苗注射中或在提高疫苗佐药的免疫反应中增强向皮肤注射分子的功能。在一个方面, 可在应用该微型针装置之前将药物施加到皮肤上 (例如, 药物呈拭抹到皮肤表面上的溶液的形式, 或者呈擦到皮肤表面内的膏状物)。

[0065] 微型针装置可用于立即注射, 即微型针装置被施加到施用部位并立即从施用部位取出, 或者微型针装置可在从几分钟到长至一星期的延长时间内放置在位。在一个方面中,

注射的延长时间可以是 1 到 30 分钟,从而与施用并立即取下而获得的药物注射相比,可进行更加完全的药物注射。在另一方面,注射的延长时间可以是 4 小时到 1 星期,从而提供药物的持续释放。

[0066] 实例

[0067] 实例 1

[0068] 采用在图 1 至图 4 大体示出的设备中配置有热循环单元 (Regoplas 301DG 热循环单元) 的 55 吨注模压力机 (Milacon Cincinnati ACT D 系列注模压力机) 来制备模制微型针阵列。将聚碳酸酯颗粒 (Lexan® HPS1R-1125, GE Plastics, Pittsfield, MA) 加载到往复螺旋装置中,并加热直到熔融。将阴模插入物加热到 340 °F (171.1°C) 的温度 (以下称为“注入时的模具温度”)。模具插入物成形为提供具有面积为 2cm² 的圆盘形的基片的微型针阵列。模具插入物部分地形成有具有空腔的图案,所述空腔在圆盘中央内的方形 (1cm²) 内呈微型针阵列 (37×37) 负像的形式。微型针腔在方形图案中以相邻微型针腔的末端之间 275 微米的距离等间隔地间隔开。单个的微型针腔在形状上为金字塔形,高度为 250 微米,方形开口的侧边长为 83.3 μm。这些末端是截去顶端的,终止在具有侧边长为 5 μm 的平的、方形顶部。模制循环开始于闭合模制腔室、用 55 吨的力夹紧模具、并将材料总量的第一部分 (约 50 至 95% 的部件尺寸体积) 从往复螺旋装置注入到阴模具插入物中。该第一部分的材料以 0.50in/sec (1.27cm/sec) 的固定速度 (以下称为“注入速度”) 注入到阴模具插入物中。在注入第一部分材料之后,该过程从注入驱动模式切换为压力驱动模式,该压力驱动模式通过施加 12000psi (81.6MPa) 的固定压力 (以下称为“压紧压力”) 来迫使熔融材料的剩余部分进入到阴模具插入物中。该压紧压力施加 4 秒的固定时间 (以下称为“保持时间”)。活塞最初设置成使得模具腔室的高度为 30mil (762 μm)。通过使活塞向着微型针腔的相对一侧移动 5mil (127 μm) 的距离而施加压缩,以将熔融的材料压入到微型针腔内。随后解除该压紧压力,并且阴模具插入物冷却至 250 °F (121.1°C) 的排出温度 (以下称为“排出时的模具温度”)。然后,打开模具腔室并排出微型针阵列。通过用立体显微镜观察进行测量,这样形成的微型针的平均高度为 250 μm。

[0069] 实例 2

[0070] 除了下面的不同之外,按照实施例 1 中的方式制备微型针阵列。第二模具部件具有固定表面,从而不采用压缩步骤 (即,如图 11A 所示)。注入时的模具温度以及排出时的模具温度均为 200 °F (93.3°C),即,模具温度保持恒定。如图 10 大体所示向模具插入物施加超声能。在施加压紧压力之前开始施加超声能 (在开始注入熔融材料之后约 0.5 秒),并施加约 1.0 秒。频率为 20,000Hz,而超声喇叭的运动幅度为 1.5mil (38.1 μm)。通过用立体显微镜观察进行测量,这样形成的微型针的平均高度为 240 μm。

[0071] 实例 3

[0072] 除了以下不同之外,按照实施例 1 中的方式制备微型针阵列。注入时的模具温度以及排出时的模具温度均为 200 °F (93.3°C),即,模具温度保持恒定。如图 10 大体所示向模具插入物施加超声能。在施加压紧压力之前开始施加超声能 (在开始注入熔融材料之后约 0.5 秒),并施加约 1.0 秒。频率为 20,000Hz,而超声喇叭的运动幅度为 1.5mil (38.1 μm)。通过用立体显微镜观察进行测量,这样形成的微型针的平均高度为 245 μm。

[0073] 已经参照本发明的若干实施例对本发明进行了描述。以上详细描述仅是为了清楚理解的目的而提供的,不应因此而理解为存在不必要的限制。本领域内技术人员应理解,在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可对所述实施例作出多种改变。因此本发明的范围不应限制为这里所描述的方法和结构的确切细节,而是由所附权利要求的语言所限定。

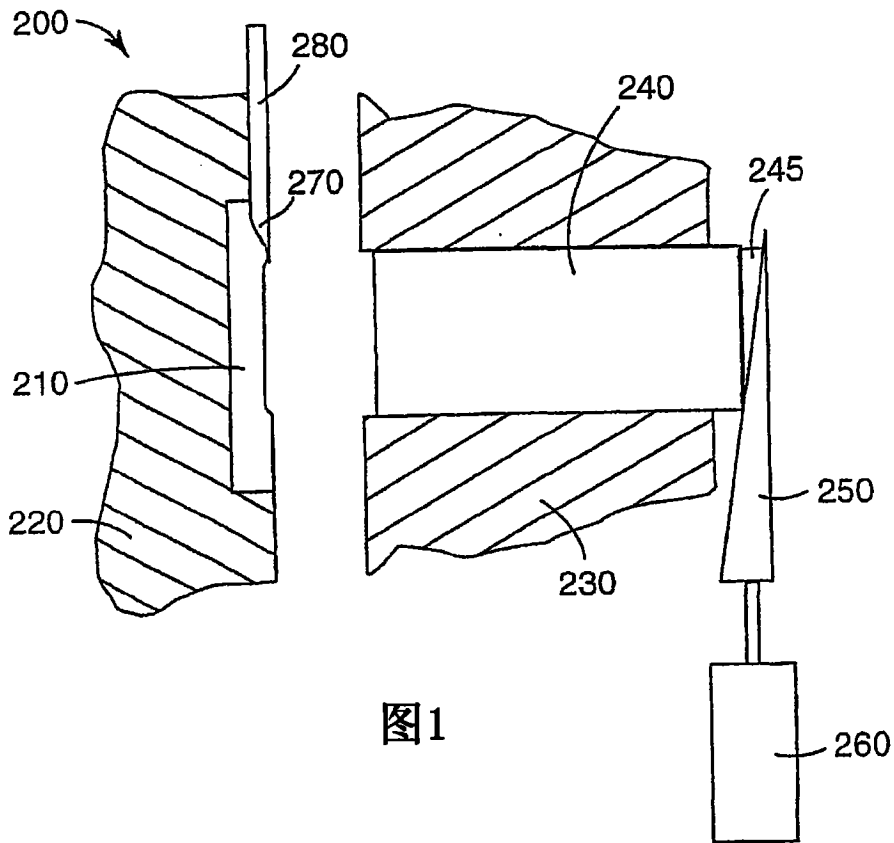


图1

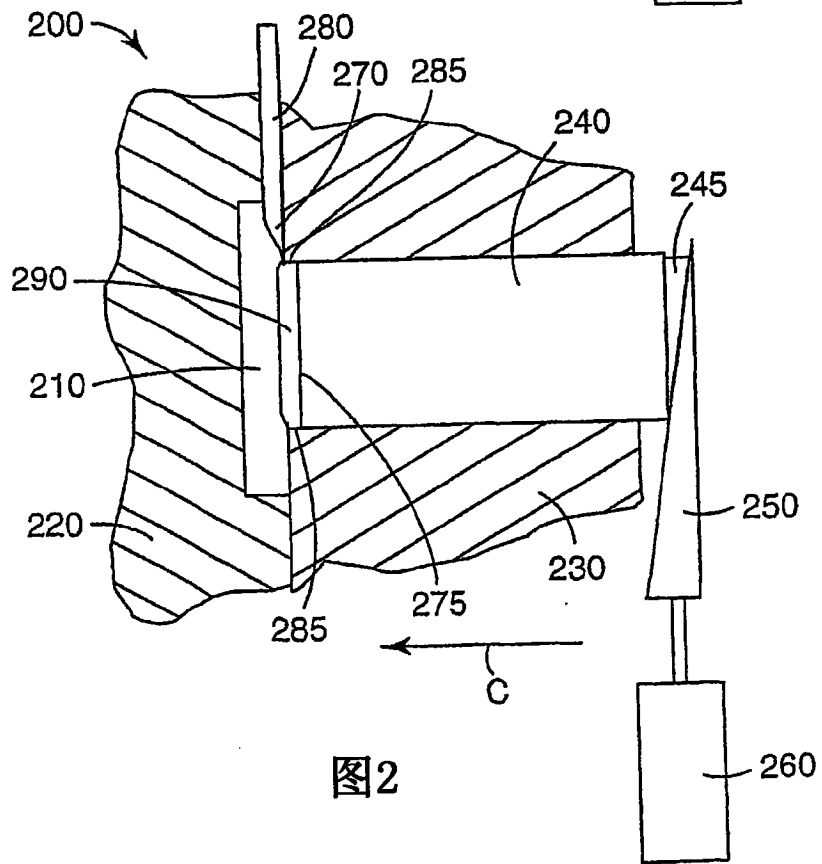


图2

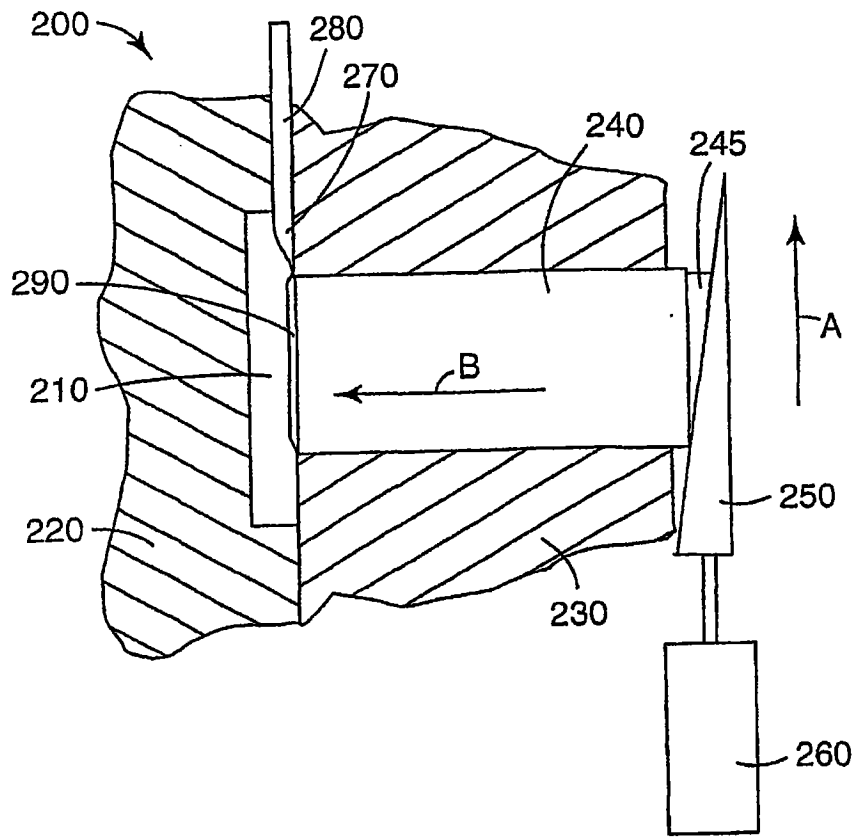


图 3

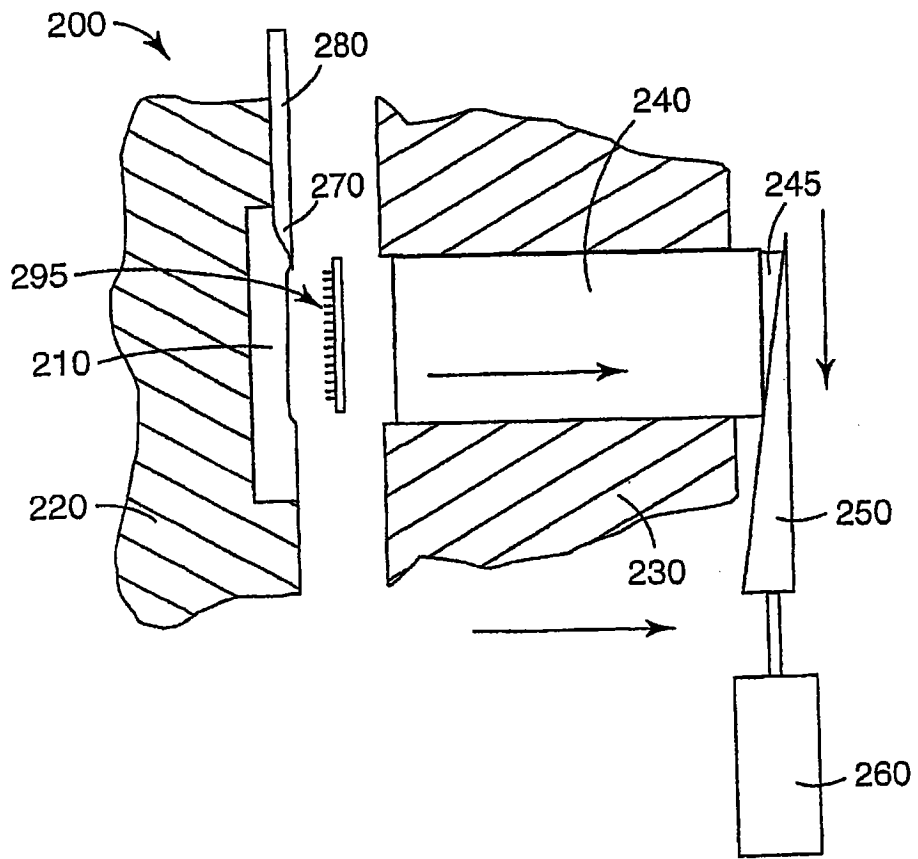


图 4

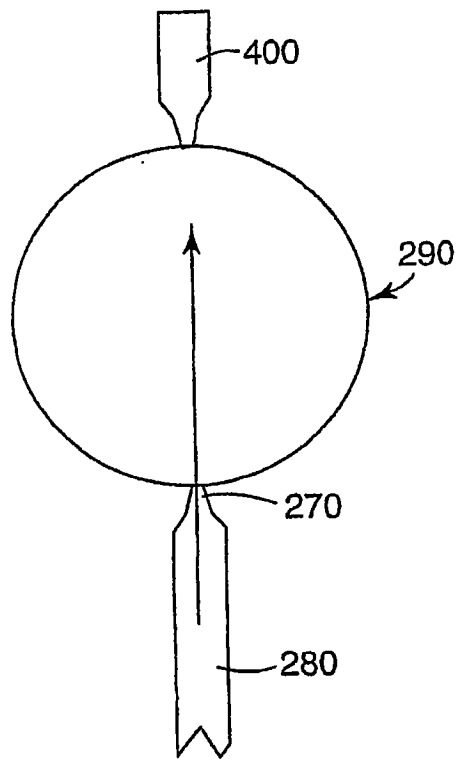


图 5A

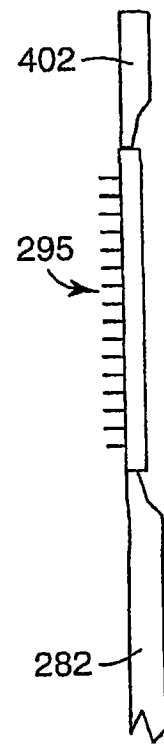


图 5B

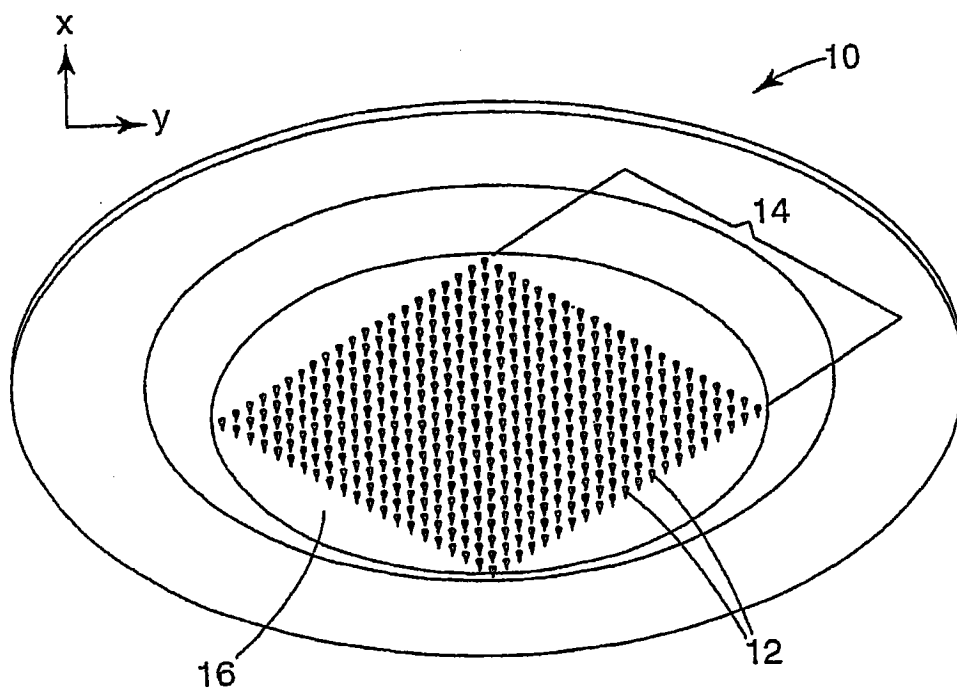


图 6



图 7

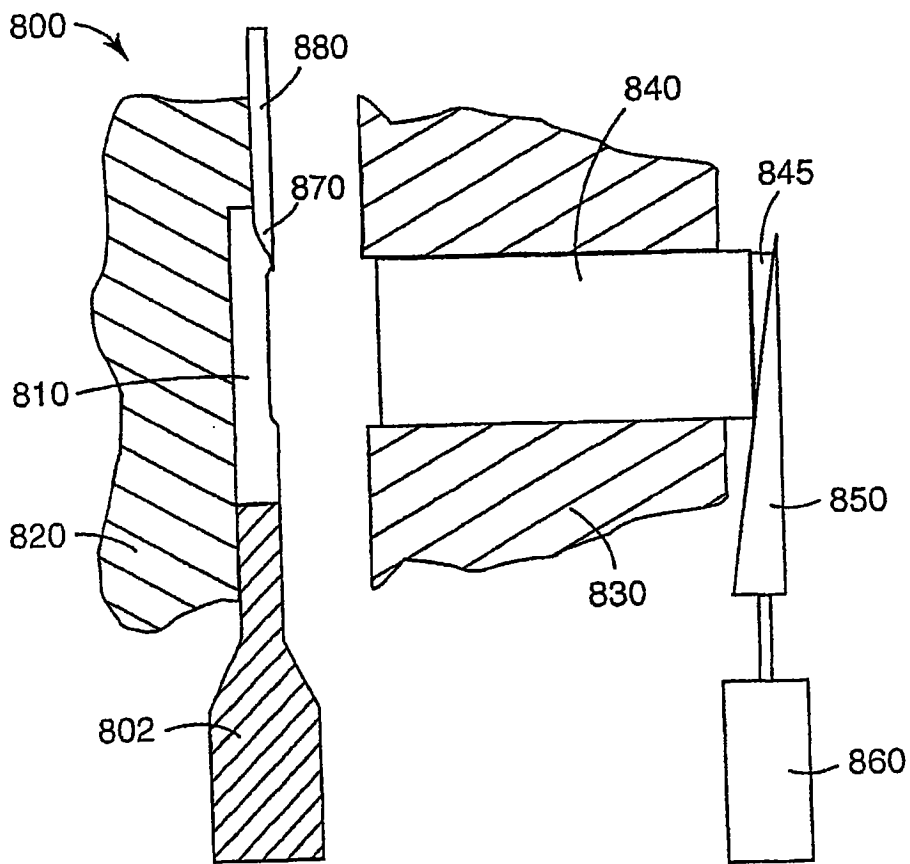


图 8

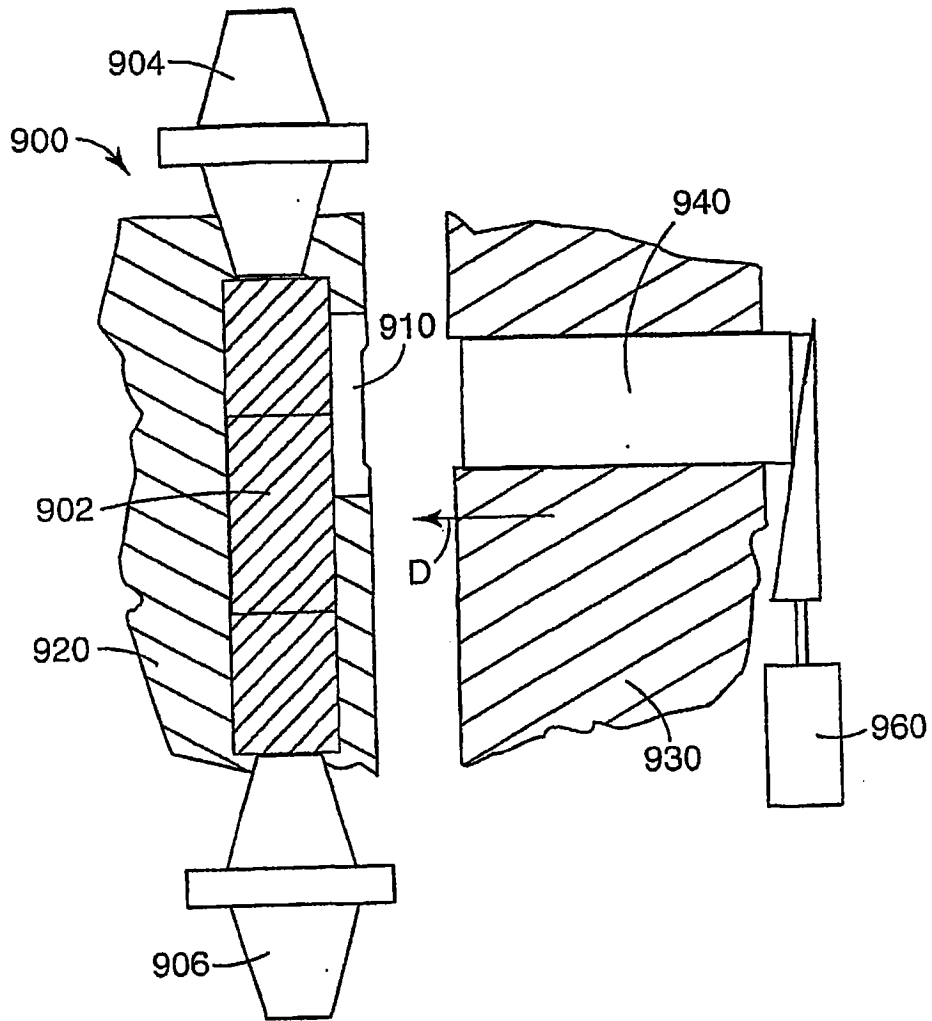


图 9A

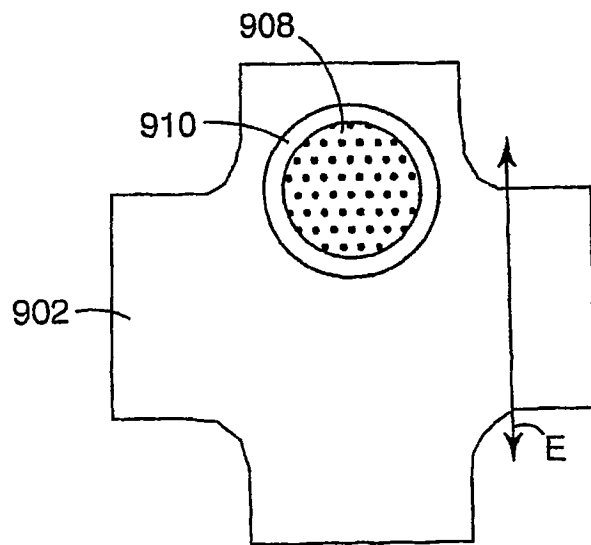


图 9B

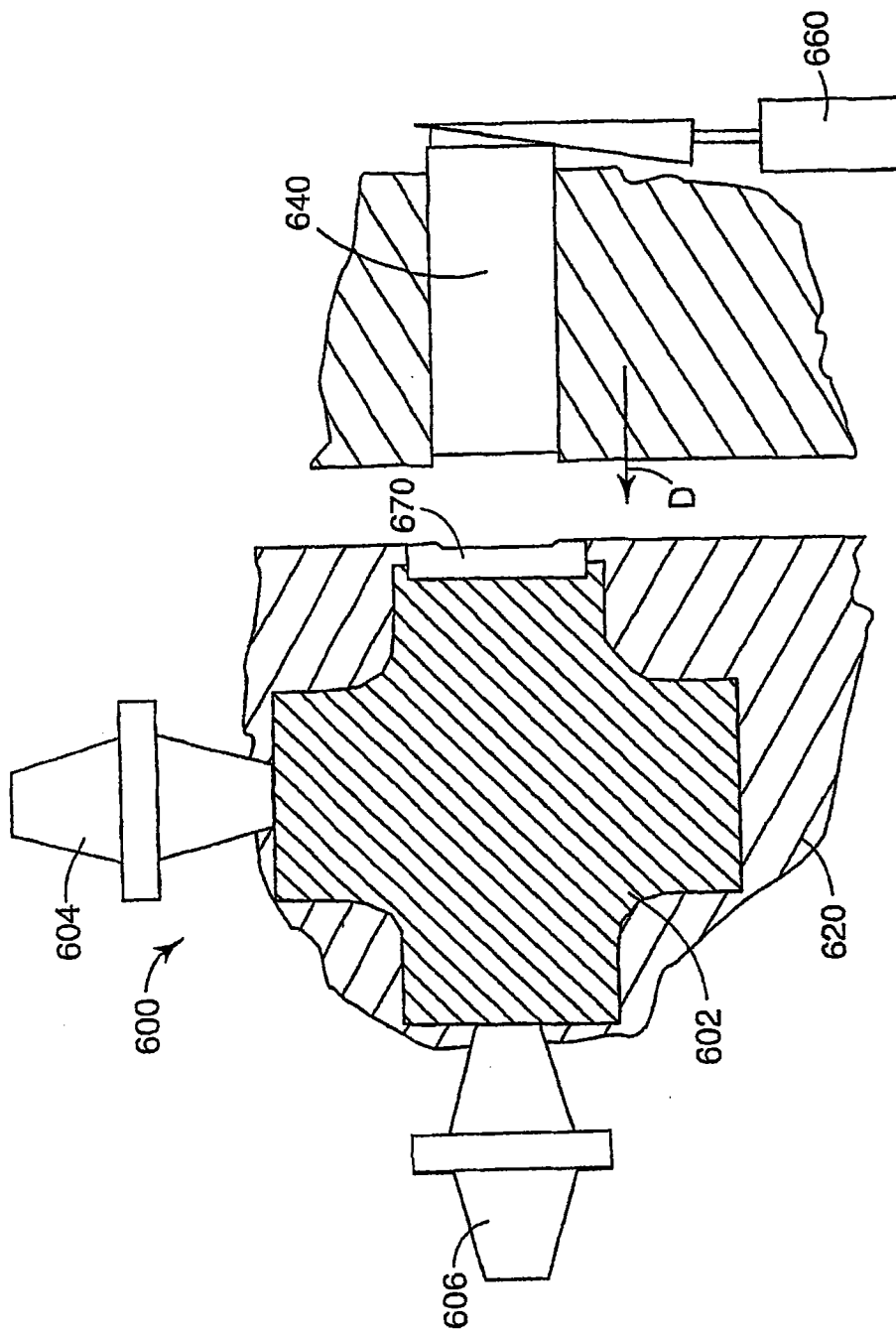


图 10

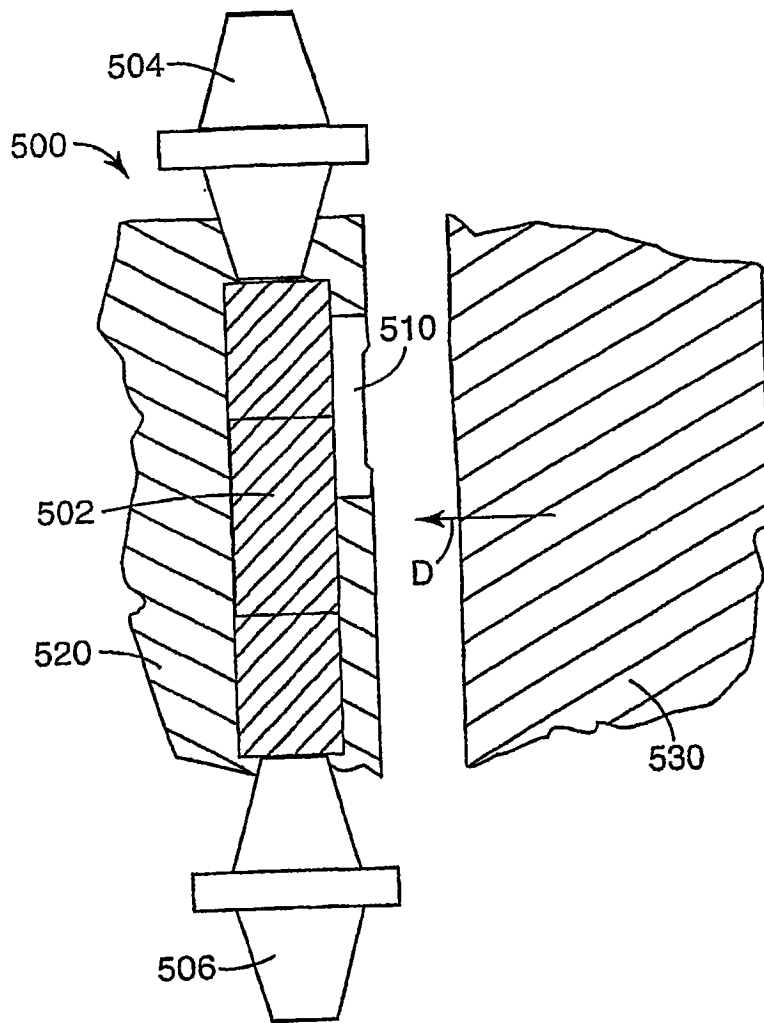


图 11A

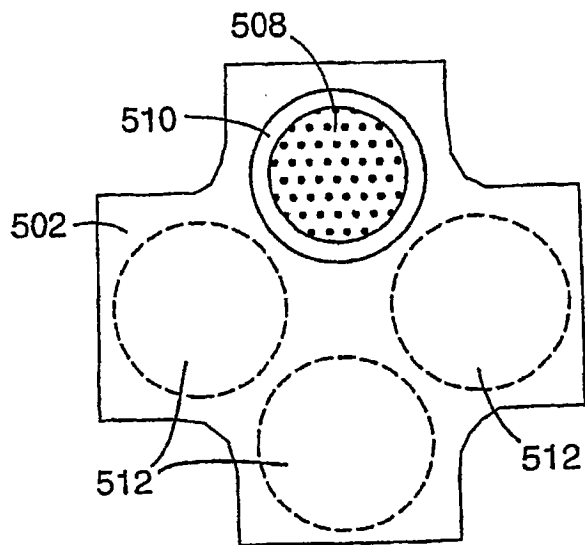


图 11B