(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112312892 B
(45)授权公告日 2025.05.02

(21)申请号 201980040531.4
(22)申请日 2019.06.28
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112312892 A
(43)申请公布日 2021.02.02
(30)优先权数据
62/691,699 2018.06.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/055530 2019.06.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/003247 EN 2020.01.02

(73)专利权人 强生消费者公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 M·阿拉里 P·霍普森 J-J·刘 B·帕特尔 V·戴维
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
专利代理师 胡晓萍

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/70(2006.01)
A61M 37/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2018177990 A1,2018.06.28
审查员 杜正午

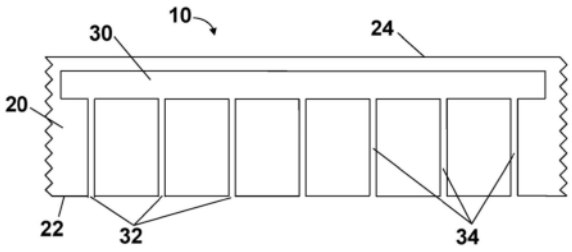
权利要求书2页 说明书16页 附图6页

(54)发明名称

用于递送活性物质的三维微流体装置

(57)摘要

一种表皮递送装置,包括:膜,所述膜具有第一面向外主表面和第二面向外主表面;至少一个液体贮存器,所述至少一个液体贮存器被容纳在所述膜内;至少一个微流体通道,所述至少一个微流体通道设置在所述膜内并且与所述至少一个液体贮存器流体连通,所述至少一个微流体通道具有介于约100nm和0.5mm之间的横向尺寸;以及至少一个出口端口,所述至少一个出口端口在与所述至少一个微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面。



CN 112312892 B

1.一种表皮递送装置,包括:

(a)膜,所述膜具有第一面向外主表面和第二面向外主表面;

(b)多个液体贮存器,所述多个液体贮存器被容纳在所述膜内;

(c)每个液体贮存器与设置在所述膜内的具有介于100nm和0.5mm之间的主横向尺寸的至少一个微流体通道流体连通;

(d)至少一个出口端口,所述至少一个出口端口在与至少两个微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面,其中与不同所述液体贮存器连通的所述至少两个微流体通道在位于所述至少一个出口端口的预定点上相交,并且位于所述膜内。

2.根据权利要求1所述的表皮递送装置,还包括传感器。

3.根据权利要求2所述的表皮递送装置,其中所述传感器检测随时间推移递送的液体的量。

4.根据权利要求1所述的表皮递送装置,其中容纳于所述膜内的所述多个液体贮存器包括至少一个包含第一有益剂的至少第一液体贮存器,以及包含第二有益剂的第二液体贮存器,所述第二有益剂不同于所述第一有益剂。

5.一种透皮递送装置,包括:

(a)膜,所述膜具有第一面向外主表面和第二面向外主表面;

(b)至少一个第一液体贮存器,所述至少一个第一液体贮存器设置在所述膜内且容纳第一有益剂,以及设置在所述膜内的至少一个第一微流体通道,所述至少一个第一微流体通道具有介于100nm和0.5mm之间的主横向尺寸并与所述至少一个第一液体贮存器流体连通;

(c)至少一个第二液体贮存器,所述至少一个第二液体贮存器设置在所述膜内且容纳第二有益剂,以及设置在所述膜内的至少一个第二微流体通道,所述至少一个第二微流体通道具有介于100nm和0.5mm之间的主横向尺寸并与所述至少一个第二液体贮存器流体连通;

(d)出口端口阵列,包括至少第一组出口端口,所述至少第一组出口端口在与所述至少一个第一微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面,以及包括至少第二组出口端口,所述至少第二组出口端口在与所述至少一个第二微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面,其中所述第一组出口端口全部出口端口设置于所述第二组出口端口之间;

(e)至少一根微针,所述至少一根微针与至少一个所述出口端口流体连通。

6.根据权利要求5所述的透皮递送装置,还包括传感器。

7.根据权利要求6所述的透皮递送装置,其中所述传感器检测随时间推移递送的液体的量。

8.用于长持续时间递送至少两种有益剂的透皮递送装置,包括:

(a)膜,所述膜具有第一面向外主表面和第二面向外主表面;

(b)第一有益剂子系统,所述第一有益剂子系统包括:

(i)至少一个第一活性制剂液体贮存器,所述至少一个第一活性制剂液体贮存器容纳设置在所述膜内的第一有益剂;

(ii)至少一个第一有益剂微流体通道,具有介于100nm和0.5mm之间的主横向尺寸,所述至少一个第一有益剂微流体通道设置在所述膜内并且与所述至少一个第一有益剂液体贮存器流体连通;

(iii)至少一组第一有益剂出口端口,所述至少一组第一有益剂出口端口在与所述至少一个第一有益剂微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面;以及

(iv)至少一根第一有益剂微针,所述至少一根第一有益剂微针与至少一所述第一有益剂出口端口流体连通;以及

(c)第二有益剂子系统,所述第二有益剂子系统包括:

(i)至少一个第二有益剂液体贮存器,所述至少一个第二有益剂液体贮存器容纳设置在所述膜内的第二有益剂;

(ii)至少一个第二有益剂微流体通道,具有介于100nm和0.5mm之间的主横向尺寸,所述至少一个第二有益剂微流体通道设置在所述膜内并且与所述至少一个第二有益剂液体贮存器流体连通;

(iii)至少一组第二有益剂出口端口,所述至少一组第二有益剂出口端口在与所述至少一个第二有益剂微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面,其中,所述第一组出口端口全部设置于所述第二组出口端口之间;以及

(iv)至少一根第二有益剂微针,所述至少一根第二有益剂微针与所述至少一个第二有益剂出口端口流体连通。

9.根据权利要求8所述的透皮递送装置,还包括传感器。

10.根据权利要求9所述的透皮递送装置,其中所述传感器检测随时间推移递送的液体的量。

用于递送活性物质的三维微流体装置

技术领域

[0001] 本发明涉及用于在皮肤表面处向患者施用有益剂的装置。更具体地,本发明涉及包括一种或多种有益剂的微流体装置,以及制作和使用这些装置的方法。

背景技术

[0002] 皮肤递送是指将施加在皮肤上的有益剂大量输送至各种皮肤层的过程。向皮肤施加有益剂具有很长的历史。包括常规的半固体基质(霜剂、凝胶剂、软膏剂)、基质体系(粘土、聚合物)和液体体系(溶液剂、乳剂、混悬剂)在内的多种载体正被用于在皮肤上施加有益剂。

[0003] 人类皮肤的功能是作为物质透皮渗透到体内的主要屏障。透皮递送是指施加在皮肤表面上的物质的质量输送过程,包括这些物质被皮肤的每个层吸收、被皮肤的微循环吸收以及分布在体循环中。通过皮肤向患者透皮递送有益剂提供了优于其它递送方式的许多优点。首先,透皮递送是舒适、方便和非侵入性的施用有益剂的方式。透皮递送还提供了优于向患者施用有益剂制剂的其它途径的其它优点。例如,口服施用一些有益剂可能是无效的,因为有益剂在胃肠道中被破坏或被肝脏消除,这两者都通过透皮药物递送来避免。用常规皮下注射针进行肠胃外注射也有缺点,因为它常常是疼痛且不方便的。透皮递送有益剂也使得可以对任何药剂的血液浓度进行高度控制。

[0004] 皮肤和透皮递送可通过将有益剂摩擦到皮肤表面上来实现。但控制有益剂的量和位置是个问题。已知表皮和透皮装置(也称为贴剂)用于有益剂的表皮和透皮递送。递送贴剂是置于皮肤上以将特定剂量的药品递送至皮肤表面的含药物粘合剂贴剂。这些贴剂通常由背衬层和粘合剂层构造而成。通常,有益剂(药物、药品)位于粘合剂层中,但也可位于粘合剂的表面上,或位于单独的层或贮存器中。有益剂通过粘合剂或通过覆盖贮存器的多孔膜从贴剂释放。

[0005] 最近开发了使用向皮肤表面的微流体递送的贴剂。微流体学是涉及流体的行为、精确控制和操纵的科学,所述流体在几何上被限制为小的、通常亚毫米的尺度,并且具有非常小的体积(诸如纳升或皮升)。

[0006] 微流体装置移动、混合、分离或以其它方式处理流体。许多应用采用被动流体控制技术,如毛细管力。在一些应用中,外部致动装置用于流体的定向输送。这些装置包括诸如微型泵或微型阀的部件。微型泵以连续方式供应流体或用于定量给药。微型阀决定所泵送液体的流动方向或移动模式。

[0007] 透皮递送体系的主要缺点源自皮肤是非常有效的屏障这一事实;因此,通过这种方法仅可递送分子小到足以渗透皮肤的药品。现在可以得到透皮贴剂形式的多种多样的有益剂。

[0008] 为了解决完整皮肤的挑战,已经开发了各种基于微针阵列的药物递送装置。这些已知的微针(或微突出物)阵列通常属于以下两种设计类别中的一种:(1)没有主动部件的实心微针阵列,和(2)具有中央空心孔的微针,其类似于常规的皮下注射针。

[0009] 固体递送装置可通过刺穿角质层和表皮上层来预处理皮肤,以在局部施加生物载体或传统贴剂之前增强经皮药物渗透。如果固体递送装置保持在皮肤中,则药物不能容易地流入并流过皮肤中的孔洞,因为这些孔洞仍然被微针堵塞。该方法已被证明显著增加皮肤的渗透性;然而,该方法仅提供有限的能力来控制递送的药物或疫苗的剂量和数量。

[0010] 为了增加剂量控制,一些方法使用表面涂覆有药物的实心微针,或者可生物降解、可生物吸收或可溶解的实心微针。虽然这些方法提供了稍好的剂量控制,但是极大地限制了所递送的药物的数量。另外,在微针储存、运输或施用(插入)期间,药物制剂可能容易从微针切除。施加较厚且较强的药物制剂层可能是不可取的,因为它降低了微针的锐度并因此使插入更困难且更疼痛。该缺点限制了这些方法的广泛应用,并且排除了例如在疫苗应用中同时递送最佳数量的抗原和/或佐剂的组合。

[0011] 具有附接到有益剂贮存器的空心孔的微针也是已知的。这些阵列的注射器针头类型特性可显著地增加递送的速度和精度,以及所递送药剂的数量。然而,基于贮存器的递送装置制造起来昂贵并且需要复杂和昂贵的显微机械加工程序。难以用机械加工技术在中空微针上制造锐利末端。因此,将微针插入患者的皮肤可能是困难的并且通常是疼痛的。

[0012] 使用贴剂装置对有益剂进行皮肤或透皮递送提供了优于其它递送方法的有吸引力的理论优点。然而,在与使用常规工艺构造的贴剂相关联的设计、制造和测试中存在相当大的实际限制。另外,需要简单、有效且经济上理想的装置,用于使用贴剂进行表皮或透皮施用,同时递送多于一种有益剂。

发明内容

[0013] 本发明的一个方面涉及表皮递送装置,包括:

[0014] (a)膜,所述膜具有第一面向外主表面和第二面向外主表面;

[0015] (b)至少一个液体贮存器,所述至少一个液体贮存器被容纳在所述膜内;

[0016] (c)至少一个微流体通道,所述至少一个微流体通道设置在所述膜内并且与所述至少一个液体贮存器流体连通,所述至少一个微流体通道具有介于约100nm和0.5mm之间的横向尺寸;

[0017] (d)至少一个出口端口,所述至少一个出口端口在与所述至少一个微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面。

[0018] 本发明的另一方面涉及表皮递送装置,包括:

[0019] (a)膜,所述膜具有第一面向外主表面和第二面向外主表面;

[0020] (b)多个液体贮存器,所述多个液体贮存器设置在所述膜内;

[0021] (c)每个液体贮存器与设置在所述膜内的具有介于约100nm和0.5mm之间的主横向尺寸的至少一个微流体通道流体连通;

[0022] (d)至少一个出口端口,所述至少一个出口端口在与至少一个微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面。

[0023] 本发明的第三方面涉及透皮递送装置,包括:

[0024] (a)膜,所述膜具有第一面向外主表面和第二面向外主表面;

[0025] (b)至少一个液体贮存器,所述至少一个液体贮存器被容纳在所述膜内;

[0026] (c)至少一个微流体通道(具有介于约100nm和0.5mm之间的主横向尺寸),所述至

少一个微流体通道设置在所述膜内并且与所述至少一个液体贮存器流体连通;

[0027] (d)至少一个出口端口,所述至少一个出口端口在与所述至少一个微流体通道流体连通的情况下可操作地连接到所述膜的所述第一面向外主表面;

[0028] (e)至少一根微针,所述至少一根微针与所述至少一个出口端口流体连通。

附图说明

[0029] 图1是本发明的第一实施方案微流体递送装置的透视图;

[0030] 图2是图1的微流体递送装置沿2-2平面的截面的剖视图;

[0031] 图3是图1的微流体递送装置的第二实施方案沿2-2平面的剖视图;

[0032] 图4是图1的微流体递送装置的第三实施方案沿2-2平面的剖视图;

[0033] 图5是图1的微流体递送装置的第四实施方案沿5-5平面的剖视图;

[0034] 图6是本发明的第五实施方案微流体递送装置的透视图;

[0035] 图7是图6的微流体递送装置的截面的顶视图;

[0036] 图8是图6的微流体递送装置沿8-8平面的截面的剖视图;

[0037] 图9是第六实施方案微流体递送装置的截面的剖视图;

[0038] 图10是第七实施方案微流体递送装置的截面的剖视图;

[0039] 图11是在微针已经刺透患者的皮肤之后图10的微流体递送装置的截面的剖视图;

[0040] 图12是本发明的第八实施方案微流体递送装置的透视图;并且

[0041] 图13是图12的微流体递送装置沿12-12平面的截面的剖视图。

具体实施方式

[0042] 本发明涉及使用微流体递送装置将多种有益剂经皮或透皮施用给患者的装置,以及制作和采用这些装置的方法。

[0043] 本发明所公开的主题现在将在下文中参考其中示出了代表性实施方案的附图和实施例更全面地描述。然而,本发明所公开的主题可以不同的形式来具体体现,并且不应被理解为局限于本文阐述的实施方案,而是应被赋予与本文描述的特征一致的最宽范围。相反,提供这些实施方案是为了使本公开周密且完整,并且将向本领域的技术人员充分传达实施方案的范围。除非另有定义,否则本文所用的所有技术术语和科学术语均具有与本发明所述的主题所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本文提到的所有出版物、专利申请、专利及其它参考文献均全文以引用方式并入。

[0044] 如在本文的说明书和权利要求书中所用,术语“局部”及其变型意指“身体的孤立部分或施用到身体的孤立部分”。这包括但不限于皮肤、粘膜和釉质,直接地或通过中间物(诸如生物膜)。

[0045] 如本文所用,“有益剂”意指在美容方面或治疗方面提供有益效果,例如改善、缓解、减少或治疗皮肤或身体的症状或病症的成分或材料。用于“有益剂”的其它术语包括“生物制剂”、“活性组分”或“生物活性材料”。这些术语全部是指药物活性剂,诸如止痛剂、麻醉剂、抗哮喘药、抗生素、抗抑郁剂、抗糖尿病剂、抗真菌剂、抗高血压剂、抗炎剂、抗肿瘤剂、抗焦虑剂、酶活性剂、核酸构建体、免疫刺激剂、免疫抑制剂、疫苗等。有益剂材料可包括可溶性材料,不溶但可分散的材料,天然或配制的大颗粒、微米颗粒和纳米颗粒,以及/或者两种

或更多种可溶性、可分散的不溶性材料以及天然和/或配制的大颗粒、微米颗粒和纳米颗粒的混合物。

[0046] 如本文所用,术语“微流体递送装置”通常是指材料、尤其是流体承载的材料(诸如液体)可通过其输送(在一些实施方案中以微米级输送,并且在一些实施方案中以纳米级输送)的装置。因此,由本发明所公开的主题描述的微流体装置可包括微米级特征、纳米级特征和/或它们的组合。

[0047] 因此,微流体装置通常包括尺寸接近毫米级或更小的结构特征或功能特征,所述结构特征或功能特征能够以微升/分钟或更小的量级的流速操纵流体。通常,此类特征包括但不限于通道、流体贮存器、反应室、混合室和分离区域。在一些示例中,通道具有介于约100纳米和约0.5毫米(约500微米)之间的至少一个横向尺寸。使用这种量级的尺寸允许在较小区域中结合较大数量的通道,并且利用较小体积的流体。

[0048] 微流体装置可单独存在或者可以是微流体系统的一部分,该微流体系统例如但非限制地可以包括:用于将流体(例如,试剂、缓冲剂等)引入该系统中和/或穿过该系统引入的泵;检测设备或系统;试剂、产品或数据存储系统;以及用于控制该装置内的流体输送和/或方向、监测和控制该装置中的流体所经受的环境条件(例如,温度、电流等)的控制系统。

[0049] 如本文所用,术语“通道”、“微米级通道”和“微流体通道”可互换使用,并且可意指在材料中形成的凹陷部或腔体,或者可意指与安装在凹陷部或腔体中的任何合适的流体传导结构(诸如管、毛细管等)结合的凹陷部或腔体。术语“流动通道”和“控制通道”可互换使用,并且可意指微流体装置中的其中可流过材料(例如流体,例如液体)的通道。更具体地,术语“流动通道”是指感兴趣的材料可流过其中的通道。更具体地,这种通道填充有不渗透微流体装置的材料的流体。

[0050] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“阀”是指其中两个通道被弹性体区段隔开的构造,该弹性体区段可偏转到这些通道中的一个通道(例如,流动通道)中或从其缩回,作为对施加到另一个通道(例如,控制通道)的致动力的响应。术语“阀”还包括单向阀,其包括由珠隔开的通道。

[0051] 如本文所用,术语“图案”可意指通道或微流体通道或微流体通道的集成网络,其在一些实施方案中可在预定点处相交。图案还可包括下列中的一者或多者:流体贮存器、微米级或纳米级流体贮存器、微米级或纳米级反应室、微米级或纳米级混合室、微米级或纳米级分离区域、表面纹理、表面上可包括微米和/或纳米凹陷部和/或突起部的图案。表面图案可以是规则的或不规则的。

[0052] 如本文所用,术语“相交”可意指在某个点处相遇、在某个点处相遇并切穿或穿过,或者在某个点处相遇并重叠。更具体地,如本文所用,术语“相交”描述了其中两个或更多个通道在某个点处相遇、在某个点处相遇并彼此切穿或穿过,或者在某个点处相遇并彼此重叠的实施方案。因此,在一些实施方案中,两个通道可相交,即,在某个点处相遇或者在某个点处相遇并彼此切穿,并且彼此流体连通。在一些实施方案中,两个通道可相交,即,在某个点处相遇并彼此重叠,并且彼此不流体连通,当流动通道和控制通道相交时就是这种情况。

[0053] 如本文所用,术语“连通”(例如,第一部件与第二部件“连通”)及其语法变型用于指示两个或更多个部件或元件之间的结构、功能、机械、电气、光学或流体关系或者它们的任何组合。因此,一个部件被说成与第二部件连通的事实并不旨在排除附加部件可存在于

第一部件和第二部件之间并且/或者与第一部件和第二部件可操作地相关联或接合的可能性。

[0054] 在提及使用微流体装置来处理流体的容纳或移动时，术语“在装置中”、“在装置上”、“到装置中”、“到装置上”、“穿过装置”和“跨装置”通常具有等同的含义。如本文所用，术语“整体式”是指具有或充当单一均匀结构的结构。

[0055] 在一些实施方案中，微流体递送装置可能更具刚性；构建为所描述的三维形状以匹配局部轮廓。递送装置可具有不同的个性化区域特定的治疗区，以更有效地实现治疗应用。利用与个体使用者的身体部分轮廓相匹配的设计作为物理引导件，应用变得更容易且更有效，并且可帮助将特定目标区定位到用于应用的精确区域。

[0056] 参见附图，图1是可用于本发明中的微流体递送装置10的第一实施方案的透视图。递送装置10包括膜20，该膜具有第一面向外主表面22和第二面向外主表面24。第一面向外主表面22具有设置在其上的多个出口端口32。

[0057] 在图1中，递送装置10被示为具有矩形覆盖区。递送装置10的膜20还可具有多种形状，具体取决于皮肤治疗的位置。由膜20留下的覆盖区的可能形状包括但不限于正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、星形、十字形、字符形等。此类形状的角部(如果有的话)可以是有角的或弯曲的，以减少潜在的提升/移除点。治疗区可大于约1000cm^2，为约1000cm^2、或约100cm^2、或约10cm^2、或约1cm^2，或小于1cm^2。

[0058] 图1的递送装置10被示为平面的。在一些实施方案中，阵列可以是曲线的。成形为身体表面的曲线递送装置可为治疗中的隔离身体部分提供该阵列的优异保持力。

[0059] 设置在膜20上的出口端口32在图1中被示为具有圆形横截面，但也可具有多种横截面形状。出口端口32的可能形状包括但不限于正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、星形、十字形、字符等。

[0060] 递送装置10的膜20元件优选地相对薄和柔韧，使得它优选地容易与使用者的皮肤适形，并且不但由于柔韧性和适形能力，而且由于薄而佩戴起来舒适。可旨在用于长期佩戴的本发明的递送装置10优选地还被形成为在美学上高雅的，而不会剥落、起皱、破裂或者看起来油腻或发粘，或者在本质上以其它方式令人不愉快或不雅观。递送装置10优选地被形成为具有足够的刚度和完整性，以便在皮肤上时能够经受正常的使用。在一些实施方案中，本发明的递送装置10优选地被形成为具有足够的强度，以便在暴露于皮肤可经历的正常外力(诸如衣服的摩擦)时在皮肤上保持完整。

[0061] 在一些实施方案中，膜20的第一面向外主表面22具有设置在其上的粘合剂层。粘合剂层可用于给予递送装置10足够的强度，以便在暴露于正常外力时在皮肤上保持完整。下面将讨论为递送装置10产生足够强度以使得阵列在皮肤上保持完整的其它方式。

[0062] 图2是递送装置10沿图1的2-2平面的截面的剖视图。该附图示出了被容纳在膜20内的液体贮存器30，以及设置在膜20的第一面向外主表面22上的多个出口端口32。有益剂设置在液体贮存器30中。微流体通道34(具有介于约100纳米和约0.5毫米之间的横向尺寸)设置在膜20内并且与贮存器30流体连通。出口端口32在与至少一个微流体通道34流体连通的情况下可操作地连接到膜20的第一面向外主表面22。

[0063] 该附图还示出了从液体贮存器30到出口端口32具有恒定宽度的微流体通道34。在其它实施方案中，微流体通道34可从一端到另一端逐渐变小。如果它们从液体贮存器30处

的较宽部分到出口端口32处的较细部分逐渐变小,则毛细管流动可有助于液体向膜20的面向外主表面22移动。

[0064] 有益剂设置在液体贮存器30中。在一些实施方案中,有益剂在制造过程期间设置在液体贮存器30中。在其它实施方案中,有益剂在微流体递送装置10制成之后(制造后)设置在液体贮存器30中。

[0065] 在一些实施方案中,有益剂在制造后通过经由一个或多个微流体通道34填充液体贮存器30而设置在液体贮存器30中。在其它实施方案中,微流体递送装置10可以被制造成具有在与液体贮存器30流体连通的情况下可操作地连接到膜20的第一面向外主表面22或第二面向外主表面24的填充通道(未示出)。

[0066] 在图2所示的实施方案中,膜20内容纳有一个液体贮存器30。液体贮存器30被设置在离第二面向外主表面24相比离第一面向外主表面22更近的位置。在其它实施方案中,可存在多个液体贮存器,并且它们可位于包括递送装置的膜内的不同位置。图3是微流体递送装置100的第二实施方案沿类似的2-2平面的剖视图。递送装置100包括膜120,该膜具有第一面向外主表面122和第二面向外主表面124。第一面向外主表面122具有设置在其上的多个第一出口端口132和第二出口端口142。

[0067] 第一液体贮存器130和第二液体贮存器140被容纳在膜120内。可将相同或不同的有益剂设置在液体贮存器130和140中。设置在膜120内的第一微流体通道134与第一液体贮存器130流体连通,并且出口端口132在与至少一个第一微流体通道134流体连通的情况下可操作地连接到膜120的第一面向外主表面122。设置在膜120内的第二微流体通道144与第二液体贮存器140流体连通,并且第二出口端口142在与至少一个第二微流体通道144流体连通的情况下可操作地连接到膜120的第一面向外主表面122。在该实施方案中,第一液体贮存器130被设置成与第二液体贮存器140相比更靠近第二面向外主表面124。

[0068] 微流体通道的图案是微流体通道的集成网络,其在一些实施方案中可在预定点处相交。在图2和图3中,图案很简单。微流体通道以直线路径从液体贮存器流动至膜的第一面向外主表面。在其它实施方案中,微流体通道的图案或液体贮存器的图案可更复杂。

[0069] 图4是微流体递送装置200的第三实施方案沿类似的2-2平面的剖视图。递送装置200包括膜220,该膜具有第一面向外主表面222和第二面向外主表面224。第一面向外主表面222具有设置在其上的多个出口端口。在该实施方案中,膜220内容纳有四个液体贮存器:第一液体贮存器230、第二液体贮存器240、第三液体贮存器250和第四液体贮存器260。可将相同或不同的有益剂设置在液体贮存器230、240、250和260中。

[0070] 设置在膜220内的第一微流体通道234a和234b与第一液体贮存器230流体连通,并且出口端口232a在与至少一个第一微流体通道234a流体连通的情况下可操作地连接到膜220的第一面向外主表面222,并且出口端口232b在与至少一个第一微流体通道234b流体连通的情况下可操作地连接到膜220的第一面向外主表面222。出口端口232b比出口端口232a离第一液体贮存器230远得多。

[0071] 设置在膜220内的第二微流体通道244与第二液体贮存器240流体连通,并且第二出口端口245在与第二微流体通道244流体连通的情况下可操作地连接到膜220的第一面向外主表面222。设置在膜220内的第三微流体通道254a和254b与第三液体贮存器250流体连通。第二出口端口245还在与第三微流体通道254a流体连通的情况下可操作地连接到膜220

的第一面向外主表面222。第三微流体通道254a与第三液体贮存器250流体连通。因此，在该实施方案中，第二微流体通道244和第三微流体通道254a在第二出口端口245处相交，从而允许第二液体贮存器240的内容物与第三液体贮存器250的内容物混合。

[0072] 第三出口端口255在与第三微流体通道254b和与第三液体贮存器250流体连通的情况下可操作地连接到膜220的第一面向外主表面222。第三出口端口255还在与第四微流体通道264a流体连通的情况下可操作地连接到膜220的第一面向外主表面222。设置在膜220内的第四微流体通道264a也与第四液体贮存器260流体连通。因此，在该实施方案中，第三微流体通道254a和第四微流体通道264a在第三出口端口255处相交，从而允许第三液体贮存器250的内容物与第四液体贮存器260的内容物混合。

[0073] 最后，第四出口端口262还在与第四微流体通道264b流体连通的情况下可操作地连接到膜220的第一面向外主表面222。设置在膜220内的第四微流体通道264b与第四液体贮存器260流体连通。因此，第四液体贮存器260的内容物可在不与任何其它液体贮存器的内容物混合的情况下被递送到皮肤表面。

[0074] 第三实施方案中的微流体通道的图案(图4中所示)比前两个实施方案中所示的更复杂。微流体通道和液体贮存器这两者的更复杂的图案在图5中示出。该附图是本发明的微流体递送装置的第四实施方案沿图1的装置的5-5平面示出的剖视图。在该实施方案中，递送装置300包括具有第一面向外主表面和第二面向外主表面(未示出)的膜320。递送装置300中有六个液体贮存器：第一液体贮存器330、第二液体贮存器331、第三液体贮存器340、第四液体贮存器350、第五液体贮存器360和第六液体贮存器370。以虚线示出的是位于第一面向外主表面上的出口端口332。

[0075] 所有出口端口332都在与膜320中的微流体通道以及液体贮存器流体连通的情况下可操作地连接到该膜的第一面向外主表面。位于第一液体贮存器330和第二液体贮存器331正上方的出口端口332产生下述图案：其中微流体通道(未示出)中的流动处于从液体贮存器330和331到膜的第一面向外主表面的直线路径中。位于第三液体贮存器340和第四液体贮存器350之间或第四液体贮存器350和第五液体贮存器360之间的出口端口332可由一个或多于一个微通道(未示出)进料。

[0076] 设置在膜320中的液体贮存器330、331、340、350和360在图5中被示为具有矩形横截面，但也可具有多种横截面形状。液体贮存器的可能形状包括但不限于正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、星形、十字形等。

[0077] 第六液体贮存器370被示出为从第一端部376a到第二端部376b逐渐变小。位于第六液体贮存器370正上方的出口端口332产生下述图案：其中微流体通道(未示出)中的流动处于从第六液体贮存器370到膜的第一面向外主表面的直线路径中。微通道384被示出为允许液体从第六液体贮存器370的第二端部376b流动到递送装置300的远侧。微通道384从第一端部386a到第二端部386b逐渐变小。这样做可增强液体从微通道384的第一端部到第二端部的毛细流动。

[0078] 到目前为止所讨论的所有实施方案都用于在皮肤表面处向患者递送有益剂。为了应对完整皮肤的挑战，可使用多种基于微针阵列的微流体递送装置。

[0079] 图6是可用于本发明中的第五实施方案微流体递送装置500的透视图。递送装置500包括膜520，该膜具有第一面向外主表面522和第二面向外主表面524。第一面向外主表

面522具有从其延伸的多根角质层穿刺空心孔微针610和角质层穿刺实心微针620。每根空心孔微针610都具有近侧端部612和远侧端部614,其中近侧端部612是空心孔微针610的设置在递送装置500的第一面向外主表面522上的端部。出口端口532设置在空心孔微针610的远侧端部614上。每根实心微针620都具有近侧端部622和远侧端部624,其中近侧端部622是空心孔微针620的设置在递送装置500的第一面向外主表面522上的端部。

[0080] 递送装置500被示出为具有矩形覆盖区。递送装置500的膜520也可具有多种形状,包括但不限于正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、星形、十字形、字符等。治疗区可大于约1000cm^2,为约1000cm^2、或约100cm^2、或约10cm^2、或约1cm^2,或小于1cm^2。

[0081] 图6的递送装置500被示为平面的。在一些实施方案中,阵列可以是曲线的。成形为身体表面的曲线递送装置提供了与该表面正交取向的微针610、620。这提供了更好的微针刺透和阵列保留以用于治疗。

[0082] 递送装置500的膜520元件优选地相对薄和柔韧,使得它容易与使用者的皮肤适形,并且由于其适形能力而佩戴起来舒适。装置500可旨在用于长期佩戴,所以被形成为在美学上高雅的,而不会剥落、起皱、破裂或者看起来油腻或发粘,或者在本质上以其它方式令人不愉快或不雅观。该装置优选地被形成为具有足够的刚度和完整性,以便在使用者的皮肤上时能够经受正常的使用。

[0083] 在一些实施方案中,递送装置500被形成为具有足够的强度,以便在暴露于皮肤可经历的正常外力(诸如衣服的摩擦)时在皮肤上保持完整。在一些实施方案中,空心孔微针610和角质层穿刺实心微针620足以保持递送装置500在皮肤上完整。在其它实施方案中,膜520的第一面向外主表面522具有设置在其上的粘合剂层。粘合剂层可用于给予递送装置500足够的强度,以便在暴露于正常外力时在皮肤上保持完整。替代性地,微针610、620可具有期望的表面结构,诸如微小方向脊,以将微针保持在适当位置。

[0084] 图7是图6的递送装置的截面的顶视图。该附图示出了从递送装置500的面向主表面522延伸的角质层穿刺空心孔微针610和角质层穿刺实心微针620。每根空心孔微针610都具有近侧端部612和远侧端部614。每根实心微针620都具有近侧端部622和远侧端部624。

[0085] 设置在空心孔微针610的远侧端部614上的出口端口532在图7中被示为具有圆形横截面,但也可具有多种横截面形状。出口端口532的可能形状包括但不限于正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、星形、十字形等。

[0086] 如该附图所示,空心孔微针610和实心微针620在递送装置500的第一面向外主表面522上以均匀的正方形图案成行布置。在其它实施方案中,610和实心微针620可按其它图案布置。

[0087] 图8是递送装置500沿图6的8-8平面的截面的剖视图。该附图示出了被容纳在膜520内的液体贮存器530。此外,该附图示出了多根实心微针620以及多根空心孔微针610,每根实心微针都具有近侧端部622和远侧端部624,每根空心孔实心微针都具有近侧端部622和远侧端部624。每根空心孔微针610都具有设置在其远侧端部614上的出口端口532。

[0088] 有益剂设置在液体贮存器530中。微流体通道534(具有介于约100纳米和约0.5毫米之间的横向尺寸)设置在膜520内并且与贮存器530流体连通。出口端口532在与至少一个微流体通道534流体连通的情况下可操作地连接到空心孔微针610的远侧端部614。

[0089] 该附图示出了从液体贮存器530到出口端口532具有恒定宽度的微流体通道534。

在其它实施方案中,微流体通道534可从一端到另一端逐渐变小。如果它们从液体贮存器530处的较宽部分到出口端口532处的较细部分逐渐变小,则毛细管流动可有助于液体从液体贮存器530移动到出口端口532。

[0090] 实心微针620可用有益剂进行表面涂覆,或者可由其中已混合一种或几种有益剂的可生物降解、可生物吸收或可溶解的材料制成。

[0091] 微针610、620的尺寸可根据多种因素而变化,诸如待递送的有益剂的类型、待递送的有益剂的剂量和期望的穿透深度。一般来讲,角质层穿刺微针被构造成提供皮肤穿刺功能和有益剂递送功能,并且因此将被设计成足够坚固以经受插入到皮肤中和从皮肤抽出。每根微针的长度为约1微米(μm)至约5000微米(μm)、或约1μm至约500μm、或约100μm至约500μm。微针进入生物屏障中的穿透长度为约50μm至约200μm。此外,微针中的每个的宽度为约1μm至约500μm。此外,每根微针的厚度为约1μm至约200μm。本领域技术人员将理解,角质层穿刺微针的宽度和厚度可沿其长度变化。例如,基部部分可以比主体部分更宽(更厚),或者主体部分可具有接近尖端部分的轻微锥度。

[0092] 一般来讲,角质层穿刺微针610、620可以是适用于提供皮肤穿刺和有益剂递送且对患者造成最小疼痛的任何细长形状。在各种实施方案中,各根微针基本上是圆柱形、楔形、圆锥形或三角形(例如,刀片状)。微针的横截面形状(沿着大致平行于平面基板或大致垂直于微针的纵向轴线的平面切割)或微针的至少可刺透到皮肤中的部分可采用各种形式,包括矩形、正方形、椭圆形、圆形、菱形、三角形或星形。

[0093] 角质层穿刺微针610、620的末端部分被设计成刺穿生物屏障,例如刺穿患者皮肤的角质层,以将有益剂递送到患者的组织中。优选地,每根微针的尖端部分应当足够小且锐利,以便能够以最小的疼痛穿刺和刺透皮肤。在一个优选的实施方案中,微针的末端部分从主体部分朝向末端逐渐变小,从而在微针的端部处限定一个点或顶点。在各种实施方案中,该逐渐变小的末端部分可以是在末端处的斜角,或者金字塔形或圆锥形或三角形形状的形式。

[0094] 本发明的递送装置中的微针也可具有多种长度和几何形状。图9是第六实施方案递送装置700的截面的剖视图。递送装置700包括膜720,该膜具有第一面向外主表面722和第二面向外主表面724。该附图示出了被容纳在膜720内的液体贮存器730。第一面向外主表面722具有从其延伸的多根角质层穿刺空心孔微针740、750、760和770。

[0095] 在该实施方案中,呈现了空心孔微针角质层穿刺微针的多种长度和形状。空心孔微针740为圆柱形形状,从近侧端部742到远侧端部744没有锥度。出口端口746设置在空心孔微针740的远侧端部744上。空心孔微针750具有圆柱形近侧端部752,该近侧端部逐渐变小至远侧端部754处的一个点。出口端口756设置在空心孔微针750的远侧端部754上。空心孔微针760为圆锥形形状,从近侧端部762到远侧端部764具有锥度。出口端口766设置在空心孔微针760的远侧端部764上。最后,空心孔微针770具有近侧端部772和远侧端部774,并且具有波浪形状。出口端口776设置在空心孔微针770的远侧端部774上。

[0096] 空心孔微针740和750从膜720的第一面向外主表面722延伸至高度h_1,而空心孔微针760和770从膜720的第一表面722延伸至高度h_2。

[0097] 有益剂设置在液体贮存器730中。微流体通道734(横向尺寸介于约100纳米和约0.5毫米之间)设置在膜720内并且与贮存器730流体连通。出口端口746、756、766和776至少

与微流体通道734流体连通。

[0098] 在该实施方案中，高度h_2大于高度h_1，并且可能期望被容纳在液体贮存器730中的有益剂更浅和更深地渗透到使用者的皮肤中。虽然该附图示出空心孔微针740和750具有一致的高度h_1，而空心孔微针760和770具有一致的高度h_2，但是应当理解，在其它实施方案中，这些微针可具有任何数量的不同高度。

[0099] 图10是微流体递送装置800的第七实施方案的剖视图。递送装置800包括膜820，该膜具有第一面向外主表面822和第二面向外主表面824。该附图示出了被容纳在膜820内的第一液体贮存器830和第二液体贮存器840。空心孔微针850、860和870从膜820的第一面向外主表面822延伸。

[0100] 空心孔微针850的形状为锥形，从近侧端部852到远侧端部854逐渐变小。微针850从膜820的第一面向外主表面822延伸至高度h_1。出口端口856设置在空心孔微针850的远侧端部854上。

[0101] 空心孔微针860的形状为锥形，从近侧端部862到远侧端部864逐渐变小。微针860从膜820的第一面向外主表面822延伸至高度h_2。出口端口866设置在空心孔微针860的远侧端部864上。

[0102] 空心孔微针870的形状为锥形，从近侧端部872到远侧端部874逐渐变小。微针870从膜820的第一面向外主表面822延伸至高度h_2。出口端口876设置在空心孔微针870的远侧端部874上。

[0103] 尽管图10示出了不同高度(分别为h_1、h_2和h_2)的空心孔微针850、860和870，但是应当理解，在其它实施方案中，这些微针可全都具有相同的高度，或者任何数量的不同高度。

[0104] 第一液体贮存器830和第二液体贮存器840被容纳在膜820内。可将相同或不同的有益剂设置在液体贮存器830和840中。设置在膜820内的第一微流体通道834与第一液体贮存器830流体连通，并且出口端口856和866在与至少一个第一微流体通道834流体连通的情况下可操作地连接到膜820的第一面向外主表面822。设置在膜820内的第二微流体通道844与第二液体贮存器840流体连通，并且第二出口端口876在与至少一个第二微流体通道844流体连通的情况下可操作地连接到膜820的第一面向外主表面822。在该实施方案中，第一液体贮存器830被设置成与第二液体贮存器840相比更靠近第二面向外主表面124。

[0105] 阻塞器868在空心孔微针860的远侧端部864附近设置在第一微流体通道834中。在一些实施方案中，阻塞器868充当可打开和关闭以允许有益剂从第一液体贮存器830流动的阀。在其它实施方案中，阻塞器868可由可生物降解、可生物吸收或可溶解的材料制成。在这些实施方案中，当可生物降解的阻塞器868在遇到体液时分解时，可引发有益剂从第一液体贮存器830释放。

[0106] 第七实施方案微流体递送装置800在图10中以预言性用途展示。该附图是在微针已经刺透患者的皮肤之后微流体递送装置800的截面的剖视图。该附图示出了具有外表面982的皮肤组织980。在外表面982下面是表皮984、真皮986和皮下组织或下皮层988。膜820的第一面向外主表面822与皮肤组织980的外表面982接触。

[0107] 空心孔微针850、860和870全都穿透外表面982和表皮944。微针860和870比微针850更深地穿透到真皮986中。因此，如果期望在不同的皮肤深度处进行个性化治疗，则本发明的递送装置800允许使用微铸造工艺生产的递送装置不能获得的一定程度的柔韧性。

[0108] 本发明中至此提出的微流体递送装置是具有一次性使用液体贮存器的一次性使用装置。在一些实施方案中,贮存器可以是可再填充的。图12是可用于本发明中的微流体递送装置1500的第八实施方案的透视图。递送装置1500包括膜1520,该膜具有第一面向外主表面1522和第二面向外主表面1524。第一面向外主表面1522具有从其延伸的多根角质层穿刺空心孔微针1610和角质层穿刺实心微针1620。每根空心孔微针1610都具有近侧端部1612和远侧端部1614,其中近侧端部1612是空心孔微针1610的设置在递送装置1500的第一面向外主表面1522上的端部。出口端口1532设置在空心孔微针1610的远侧端部1614上。每根实心微针1620都具有近侧端部1622和远侧端部1624,其中近侧端部1622是空心孔微针1620的设置在递送装置1500的第一面向外主表面1522上的端部。

[0109] 递送装置1500被示为具有矩形覆盖区,但也可具有多种形状,诸如正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、星形、十字形、字符等。治疗区可大于约1000cm^2,为约1000cm^2、或约100cm^2、或约10cm^2、或约1cm^2,或小于1cm^2。

[0110] 图12的递送装置1500被示为平面的。在一些实施方案中,阵列可以是曲线的。成形为身体表面的曲线递送装置提供了与该表面正交取向的微针1610、1620。这提供了更好的微针刺透和阵列保留以用于治疗。

[0111] 递送装置1500的膜1520元件优选地相对薄和柔韧,使得它容易与使用者的皮肤适形,并且由于其适形能力而佩戴起来舒适。被形成为具有足够的强度,以便在暴露于皮肤可经历的正常外力(诸如衣服的摩擦)时在皮肤上保持完整。空心孔微针1610和角质层穿刺实心微针1620可足以保持递送装置1500在皮肤上完整。然而,膜1520的第一面向外主表面1522可具有设置在其上的粘合剂层。在一些实施方案中,粘合剂层可用于给予递送装置1500足够的强度,以便在暴露于正常外力时在皮肤上保持完整。替代性地,微针1610、1620可具有期望的表面结构,诸如微小方向脊,以将微针保持在适当位置。

[0112] 设置在空心孔微针1610的远侧端部1614上的出口端口1532可具有多种横截面形状。出口端口1532的可能形状包括但不限于正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、十字形等。

[0113] 如该附图所示,空心孔微针1610和实心微针1620在递送装置1500的第一面向外主表面1522上以均匀的正方形图案成行布置。在其它实施方案中,1610和实心微针1620可按其它图案布置。

[0114] 图13是递送装置1500沿图12的12-12平面的截面的剖视图。该附图示出了被容纳在膜1520内的液体贮存器1530。此外,该附图示出了多根实心微针1620以及多根空心孔微针1610,每根实心微针都具有近侧端部1622和远侧端部1624,每根空心孔实心微针都具有近侧端部1622和远侧端部1624。每根空心孔微针1610都具有设置在其远侧端部1614上的出口端口1532。

[0115] 有益剂设置在液体贮存器1530中。微流体通道1534(具有介于约100纳米和约0.5毫米之间的横向尺寸)设置在膜1520内并且与贮存器1530流体连通。出口端口1532在与至少一个微流体通道1534流体连通的情况下可操作地连接到空心孔微针1610的远侧端部1614。

[0116] 该附图示出了从液体贮存器1530到出口端口1532具有恒定宽度的微流体通道1534。在其它实施方案中,微流体通道1534可从一端到另一端逐渐变小。如果它们从液体贮

存器1530处的较宽部分到出口端口1532处的较细部分逐渐变小,则毛细管流动可有助于液体从液体贮存器1530移动到出口端口1532。

[0117] 如前所提及的,在该实施方案中,微流体递送装置1500具有可再填充的液体贮存器1530。图13示出了设置在膜1520的第二面向外主表面1524上的入口端口1538。再填充通道1536设置在膜1520内并且与贮存器1530流体连通。入口端口1538与再填充通道1536流体连通。

[0118] 再填充通道1536在本质上可为微流体通道,即,具有介于约100纳米和约0.5毫米之间的横向尺寸。该附图示出了再填充通道1536从第二面向外主表面1524处的较宽部分到可再填充液体贮存器1530处的较窄部分逐渐变小。在一些实施方案中,再填充通道1536从液体贮存器1530到入口端口1538可具有恒定宽度。在还有其它实施方案中,再填充通道1536可从可再填充液体贮存器1530处的较宽部分到第二面向外主表面1524处的较窄部分逐渐变小。

[0119] 入口端口1538可具有多种横截面形状。入口端口1538的可能形状包括但不限于正方形、矩形、三角形、圆形、椭圆形、肾形、十字形等。在一些实施方案中,入口端口1538可被成形为以便与用于再填充液体贮存器1530的装置相适应。

[0120] 实心微针1620可用有益剂进行表面涂覆,或者可由其中已混合一种或几种有益剂的可生物降解、可生物吸收或可溶解的材料制成。

[0121] 类似于先前讨论的微针610、620的尺寸,微针1610、1620可具有约1微米(μm)至约5000微米(μm)的长度,约1μm至约500μm的宽度,以及约1μm至约200μm的厚度。本领域技术人员将理解,角质层穿刺微针的宽度和厚度可沿其长度变化。例如,基部部分可以比主体部分更宽(更厚),或者主体部分可具有接近尖端部分的轻微锥度。

[0122] 角质层穿刺微针1610、1620可以是适用于提供皮肤穿刺和有益剂递送且对患者造成最小疼痛的任何细长形状,其中各根微针基本上是圆柱形、楔形、圆锥形或三角形(例如,刀片状)。微针的横截面形状(沿着大致平行于平面基板或大致垂直于微针的纵向轴线的平面切割)或微针的至少可刺透到皮肤中的部分可采用各种形式,包括矩形、正方形、椭圆形、圆形、菱形、三角形或星形。

[0123] 角质层穿刺微针1610、1620的末端部分被设计成刺穿生物屏障,例如刺穿患者皮肤的角质层,以将有益剂递送到患者的组织中。优选地,每根微针的尖端部分应当足够小且锐利,以便能够以最小的疼痛穿刺和刺透皮肤。在一个优选的实施方案中,微针的末端部分从主体部分朝向末端逐渐变小,从而在微针的端部处限定一个点或顶点。在各种实施方案中,该逐渐变小的末端部分可以是在末端处的斜角,或者金字塔形或圆锥形或三角形形状的形式。

[0124] 在一些实施方案中,膜20、120、220、320由生物相容性材料形成或涂覆有生物相容性材料。在一些实施方案中,膜520、720、820、1520,角质层穿刺微针620、740、750、760、770、850、860、870、1610、1620,或这两者由生物相容性材料形成或涂覆有生物相容性材料。微针620、740、750、760、770、850、860、870、1610、1620可由用于膜520、720、820、1520中的相同材料形成,或替代性地,这些微针可包括与膜材料不同的材料。合适的构造材料的代表性示例包括金属和合金,诸如不锈钢、钯、钛和铝;塑料,诸如聚醚酰亚胺、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚酰亚胺、聚甲基戊烯、聚偏二氟乙烯、聚苯砜、液晶聚合物、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚

对苯二甲酸乙二醇酯改性物(PETG)和聚酰亚胺;以及陶瓷,诸如硅和玻璃。优选地对该材料进行选择,使得微针在其设计尺寸下足够坚固,以便微针有效地刺穿皮肤而不会显著地弯曲或破坏微针。微针和基底材料还应当不与由递送装置递送的药物制剂反应。

[0125] 在一些实施方案中,膜、微针或这两者由可生物降解或可生物吸收的材料形成。合适材料的代表性示例包括但不限于基于聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚二噁烷酮(PDO)、聚(ε-己内酯)(PCL)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(原酸酯)(POE)、共聚(醚-酯)(CEE)的制剂,或此类材料的组合。微针可由水溶性材料形成,这些水溶性材料包括基于聚乙烯醇(PVOH)、羧甲基纤维素(CMC)和聚环氧乙烷(PEO)的制剂,或此类材料的组合。

[0126] 膜、角质层穿刺微针或这两者任选地可还包括嵌入其中或涂覆在其上的辅助构造材料。例如,可包括微粒、纳米颗粒、纤维、纤条体或其它颗粒材料。这些辅助材料可增强递送装置10、100、200、300、500、700、800、1500的一种或多种物理特性或化学特性。

[0127] 在一些实施方案中,角质层穿刺微针620、740、750、760、770、850、860、870、1610、1620由可生物降解的材料形成,而膜520、720、820、1520不是可生物降解的。在这些实施方案中,有益剂材料可包括可溶性材料或不溶但可分散的材料。因此,有益剂的递送机制可以是例如微针的同时生物降解,与有益剂的溶解或分散。这些微针的降解速率可以被控制,以允许有益剂的预定药物递送速率。在一些实施方案中,第一有益剂的释放速率可不同于第二有益剂的释放速率。在所有的角质层穿刺微针都已经降解的时间点,膜520、720、820、1520可以从治疗部位移除。

[0128] 在一些实施方案中,递送装置10、100、200、300、500、700、800、1500可进一步涂覆有益剂,要么在单独的针上,要么与基底相结合。

[0129] 有益剂可包括润滑剂、增滑剂等。作为另外一种选择,有益剂可以为目标局部区域提供一种或多种益处。此类有益剂可以是各种组合物中的任一种,包括但不限于蜡、油、润肤剂、保湿剂等。

[0130] 有益剂可包括透明质酸;羟基酸(例如,羟基乙酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、酒石酸);抗痤疮剂(例如,水杨酸、视黄醇、类视色素或其它角质层分离剂以及过氧化苯甲酰或用于治疗痤疮的其它抗微生物剂);光泽控制剂(例如,大米蛋白、棉粉、新康唑(elubiol)(二氯苯基-二氧戊环咪唑(imidazoltioxolan));类视色素或它的衍生物,诸如维甲酸、异维甲酸、莫维A胺、阿达帕林、他佐罗汀、壬二酸和视黄醇;氨基酸的5-α-还原酶抑制剂,例如甘氨酸衍生物;水解植物蛋白(包括大豆蛋白和小麦蛋白等)、绿茶(camellia sinesis)提取物和肉桂皮提取物);保湿剂;抗微生物剂(例如苯扎氯铵、苄索氯铵、三氯卡班、聚六亚甲基双胍、十六烷基氯化吡啶鎓、甲苄索氯铵;氯己定的盐,转染碘代丙炔基氨基甲酸丁酯、双咪唑烷基脲、双葡萄糖酸氯己定、醋酸氯己定、羟乙基磺酸氯已定和盐酸氯已定;卤代酚类化合物,诸如2,4,4',-三氯-2-羟基二苯醚(三氯生);对氯间二甲苯酚(PCMX);短链醇诸如乙醇、丙醇等);抗生素或防腐剂(莫匹罗星、硫酸新霉素杆菌肽、多粘菌素B、1-氧氟沙星、四环素类(盐酸氯四环素、10盐酸氧四环素和盐酸四环素)、磷酸克林霉素、硫酸庆大霉素、甲硝唑、己基间苯二酚、甲基苄索氯铵、苯酚、季铵化合物、茶树油及它们药学上可接受的盐和前药)、抗炎剂(例如合适的甾体抗炎剂,诸如皮质类固醇,诸如氢化可的松,羟基去炎松、α甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、去羟米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、二醋酸二氟松、戊酸二氟可龙、氟德诺龙

(fluadrenolone)、氟氯缩松丙酮化物(fluclarolone acetonide)、氟氢可的松、新戊酸氟米松、醋酸氟轻松(fluosinol one acetonide)、氟轻松、氟可丁酯(flucortine butylester)、氟可龙、醋酸氟泼尼定(氟强的松)、氟氢缩松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲基泼尼松龙、醋酸曲安奈德、可的松、可托多松、醋酸氟轻松(flucetonide)、氟氢可的松、二醋酸二氟拉松(difluorosone diacetate)、fluradrenalone acetonide、甲羟松、安西法尔(amciafel)、安西非特、倍他米松、氯泼尼松(chlorprednisone)、醋酸氯泼尼松、氯可托龙(clocortelone)、克辛诺龙(clescinolone)、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、环戊基丙酸氢化可的松、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、强的松、二丙酸倍氯米松、二丙酸倍他米松、去炎松和盐、非甾体类抗炎剂、小白菊(Tanacetum parthenium)、枸杞(Lycium barbarum)、奶蓟提取物(Silybum marianum)、苋菜油(Amaranthus cruentus)、石榴(Punica granatum)、巴拉圭茶提取物(Ilex paraguariensis叶提取物),白色百合花提取物(Lilium Candidum)、橄榄叶提取物(Olea europaea)和根皮素(苹果提取物));抗霉菌/抗真菌剂(例如,咪康唑、益康唑、酮康唑、舍他康唑、伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑、氯碘羟喹、比佛那唑(bifoconazole)、特康唑、布康唑、噻康唑、奥昔康唑、硫康唑、沙康唑、克霉唑、十一烯酸、卤普罗近、布替萘芬、托萘酯、制霉菌素、环吡酮胺、特比萘芬、阿莫罗芬、萘替芬、新康唑、灰黄霉素、以及它们的药学上可接受的盐和前药;唑、烯丙胺或它们的混合物);外用止痛剂(例如布洛芬或双氯芬酸);辣椒素,芬太尼及其盐,诸如枸橼酸芬太尼;对乙酰氨基酚(如扑热息痛);非类固醇类抗炎剂(NSAID)诸如水杨酸盐;阿片类药物诸如吗啡和羟考酮;含布洛芬或双氯芬酸的凝胶);抗氧化剂(例如,巯基化合物及其衍生物(例如,焦亚硫酸钠和N-乙酰半胱氨酸)、硫辛酸和二氢硫辛酸、白藜芦醇、乳铁蛋白;抗坏血酸、抗坏血酸酯和抗坏血酸衍生物(例如,抗坏血酸棕榈酸酯和抗坏血酸多肽);丁基羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯(丁基羟基甲苯)、类视色素(例如视黄醇和棕榈酸视黄酯)、生育酚(例如乙酸生育醇酯)、生育三烯酚和泛醌;半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、甲硫酸氢钠、丙酮亚硫酸氢钠、生育酚和去甲二氢愈创木酸;含类黄酮和异黄酮及它们的衍生物的提取物(例如,染料木黄酮和黄豆苷元);含白藜芦醇等的提取物;葡萄籽、绿茶、松树皮和蜂胶;植物来源的多酚抗氧化剂诸如丁香、肉桂、牛至、姜黄、小茴香、欧芹、罗勒属植物、咖喱粉、芥菜籽、姜、辣椒、辣椒粉、甜辣椒、大蒜、芫荽、洋葱和小豆蔻;典型的香草诸如鼠尾草、百里香、牛至属植物、龙蒿、胡椒薄荷、牛至、香薄荷、罗勒属植物和莳萝叶));脱毛剂(例如,巯基乙醇酸钙或巯基醇酸钾);维生素(例如,维生素A、维生素B、维生素C、维生素E;α、β、γ或δ生育酚,烟酸或烟酰胺)和维生素盐或衍生物,诸如抗坏血酸二葡萄糖酸盐和乙酸维生素E或棕榈酸酯;防晒霜(例如二氧化钛)和/或防晒剂(例如无机防晒剂,诸如二氧化钛和氧化锌;有机防晒剂,诸如甲氧基肉桂酸辛酯、水杨酸辛酯、胡莫柳酯、阿伏苯宗);血管扩张剂(例如,烟酸);湿润剂(例如,甘油);抗衰老剂(例如,类视色素;二甲基氨乙醇(DMAE),含铜的肽);α-羟基酸或果酸及其前体诸如乙醇酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、α-羟基丁酸、α-羟基异丁酸、α-羟基异己酸、阿卓乳酸、α-羟基异戊酸、丙酮酸乙酯、半乳糖醛酸、葡庚糖酸、葡萄七酮并1,4-内酯、葡糖酸、葡糖酸内酯、葡糖醛酸、葡糖醛酸内酯、丙酮酸异丙酯、丙酮酸甲酯、粘酸、丙酮酸、葡糖二酸、糖质酸1,4-内酯、酒石酸和丙醇二酸;β-羟基酸诸如β-羟基丁酸、β-苯基-乳酸和β-苯基丙酮酸;锌和含锌的化合物诸如氧化锌;植物提

取物诸如绿茶、大豆、乳蓟、藻类、芦荟、当归、苦橙、咖啡、黄连、柚子、茯苓(hoellen)、忍冬、薏苡、紫草、桑树、芍药、葛根、nice和红花以及它们的盐和前药);类胡萝卜素、神经酰胺、脂肪酸、酶、酶抑制剂、矿物质、类固醇、肽、氨基酸、植物提取物、着色剂、变态反应缓解剂(诸如盐酸西替利嗪或药学上等效的西替利嗪化合物)、止痛剂化合物(诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、酮洛芬或它们的药学等效物)、咳嗽/感冒缓解活性物质(诸如盐酸去氧肾上腺素、氢溴酸右美沙芬、盐酸伪麻黄碱或它们的药学等效物)、戒烟药物(诸如丁氨苯丙酮SR、伐尼克兰和尼古丁替代治疗剂或它们的药学等效物)等。这些物质可以下述多种方式中的任一种影响皮肤,诸如通过保湿;增强肤色或着色(诸如用颜料);治疗或至少减轻各种皮肤状况(诸如皮肤干燥或严重干燥、湿疹、牛皮癣、特应性皮炎、过敏性皮疹、痤疮、黑头、脓疱、黑头粉刺、酒渣鼻、带状疱疹、皱纹、唇疱疹、疱疹、鸡眼、疣、晒斑、昆虫叮咬、毒藤疹等);施加机械力(诸如收缩)以平滑皱纹;或更一般地,治疗或减轻不期望的皮肤缺陷(诸如眼暗圆、发红痤疮、细纹和皱纹、炎症后色素沉着过度(PIH)、发红、炎症、脂肪团、皱纹、老年斑、斑状色素沉着、色斑、黄褐斑、眼下浮肿)的症状和外观;移除不想要的面部或身体毛发;帮助创伤愈合;等。例如,可将洗剂、霜膏、油甚至面膜施用到皮肤上来治疗或以其它方式影响皮肤。此类个人或消费者保健物质一般遵循扩散原理吸收到皮肤中,在该扩散原理下,穿过皮肤的扩散或输送速率与皮肤两侧上的活性物质浓度差相关。

[0131] 如前所提及的,用于生产递送装置的显微机械加工或微铸造工艺限于生产单一组合物的阵列。在本发明中,个性化治疗使用具有不止一种有益剂的角质层穿刺微针。因此,不能使用微机械加工或微铸工艺。

[0132] 本发明的递送装置可使用增材制造技术生产。增材制造是一组用于使用三维计算机辅助设计(CAD)数据快速制造物理部件或组件的技术。部件或组件的构造通常使用“增材层制造”技术诸如3D打印来完成。增材制造是制作同时递送多于一种有益剂的递送装置的简单、有效且经济的方法。

[0133] 一般来讲,计算机辅助设计-计算机辅助制造CAD-CAM工作流是传统的增材制造工艺。该工艺从创建几何数据开始,该几何数据可以是使用CAD工作站的3D实体,也可以是使用扫描装置的2D切片。对于增材制造,此数据必须代表有效的几何模型;即,其边界表面包围有限体积的几何模型不含暴露内部的孔,除非它们被设计到结构中,并且不会折叠回自身。换句话讲,对象必须具有“内部”。如果对于3D空间中的每个点,算法可以唯一地确定该点是位于模型的边界表面内部、之上还是外部,则该模型是有效的。CAD后处理程序将使用简化的数学形式来近似内部CAD几何形式,而该数学形式又以指定的数据格式表示,这是增材制造中的一个常见特征。为了获得驱动增材制造机构的必要运动控制轨迹,通常将所制备的几何模型切成各层,并且将各切片扫描成行(从而如在计算机数字控制工具路径中产生用于生成轨迹的“2D绘图”),从而致使层到层物理构建过程。

[0134] 3D打印工艺使得能够产生不同尺寸和形状的微针,并且能够生产具有多于一种有益剂的递送装置。与显微机械加工或微铸造相比,利用3D打印可更容易地控制各根微针内的位置、锐度、空穴和材料。可将软质材料、硬质材料以及甚至液体结合到各根微针中。递送曲线的变化可被设计到系统中以制作智能递送装置。不相容的化合物也可构建到递送装置的不同部分中,而没有交叉污染的担忧。

[0135] 微针需要将活性物质/药物递送至少100微米或更深,但可被设计成具有等于或大

于20微米的可变穿透度。不同的应用和用途将需要不同水平的穿透度、溶解度和设计特征(尺寸、形状、角度、溶解度等)。在一些情况下,有益剂可溶解到针材料中,而在其它情况下,有益剂可储存在贮存器中并通过微流体通道递送。

[0136] 在一些实施方案中,这些表皮递送装置或贴剂可包括传感器,传感器检测随时间推移递送的液体的量,使得可使用App来监测药物的量,由此消费者(使用者)可跟踪在一段时间内递送的量并且可根据需要改变药物递送曲线。

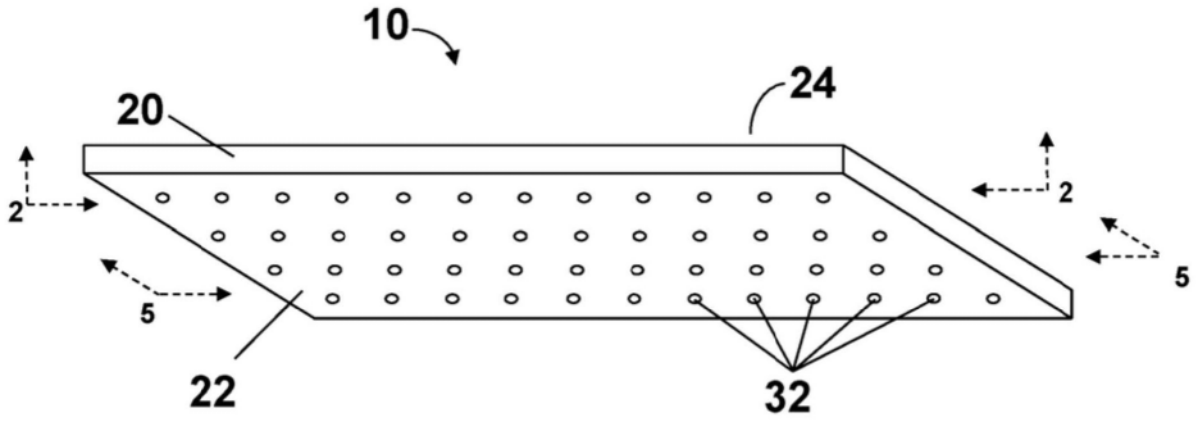

10
20
24
2
2
5
5
22
32

图1

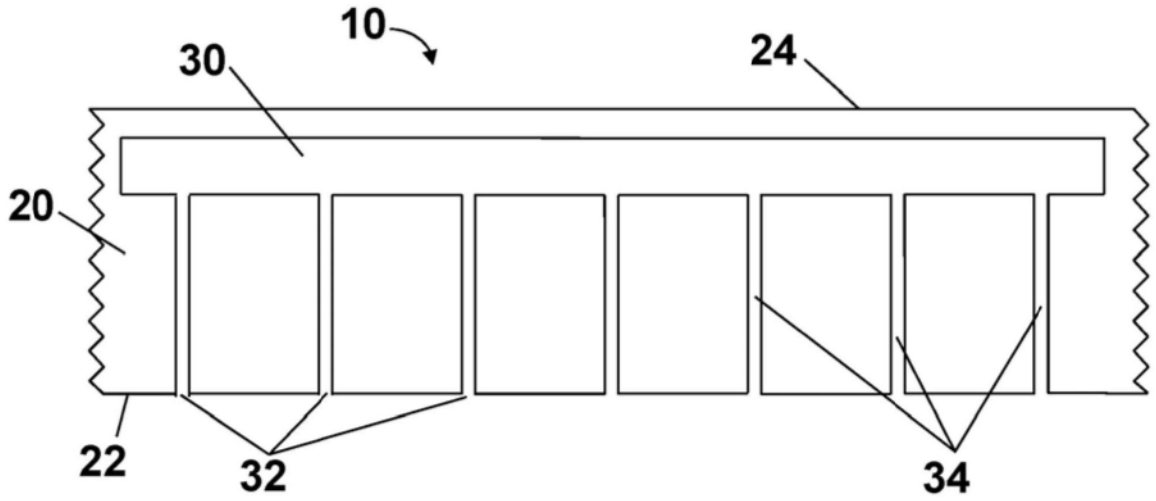

10
30
24
20
22
32
34

图2

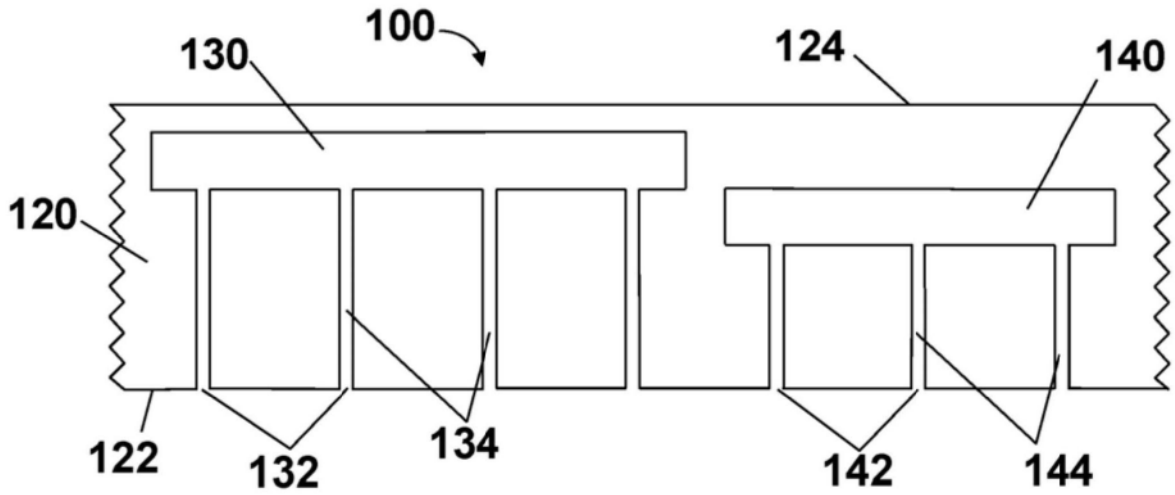

100
130
124
140
120
122
132
134
142
144

图3

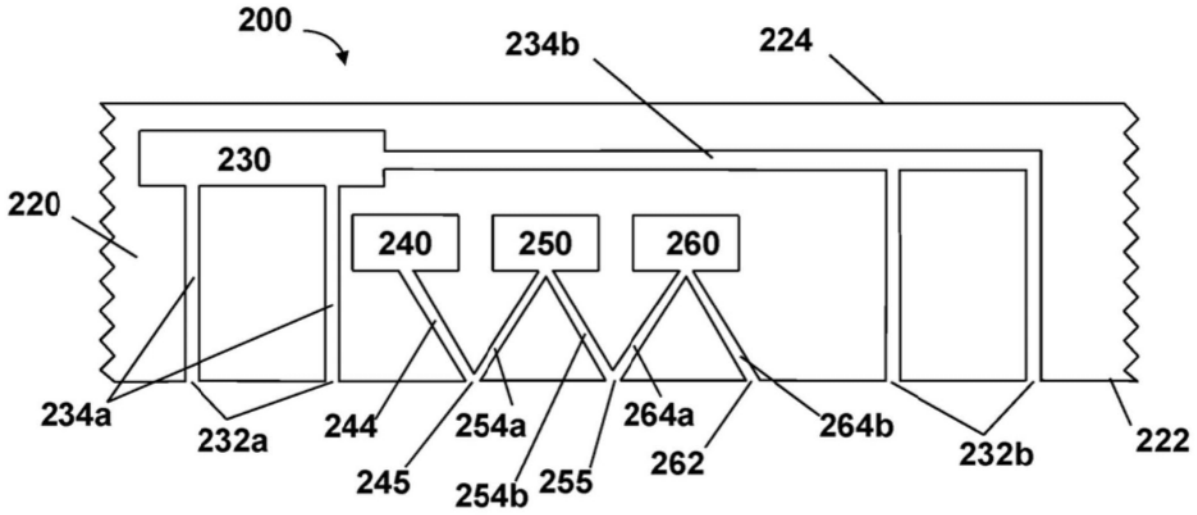

200
234b
224
230
220
240
250
260
234a
232a
244
254a
264a
264b
232b
222
245
254b
255
262

图4

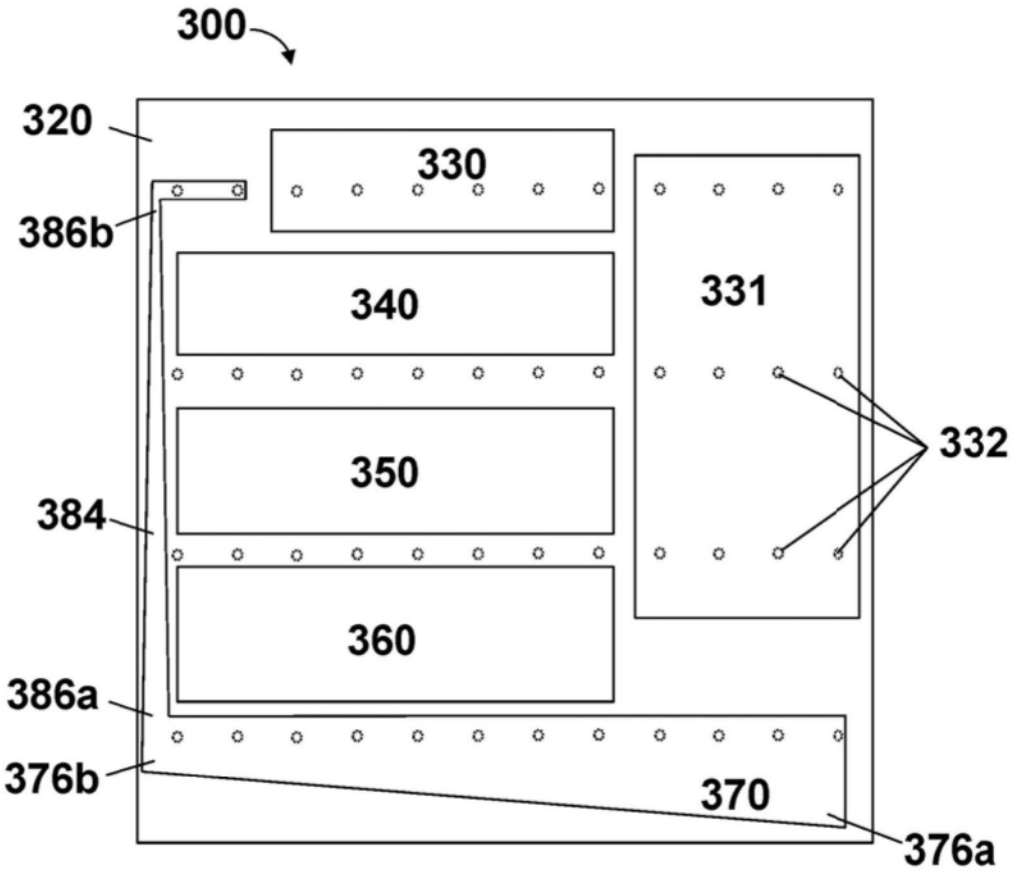

300
320
330
386b
340
331
350
332
384
360
386a
376b
370
376a

图5

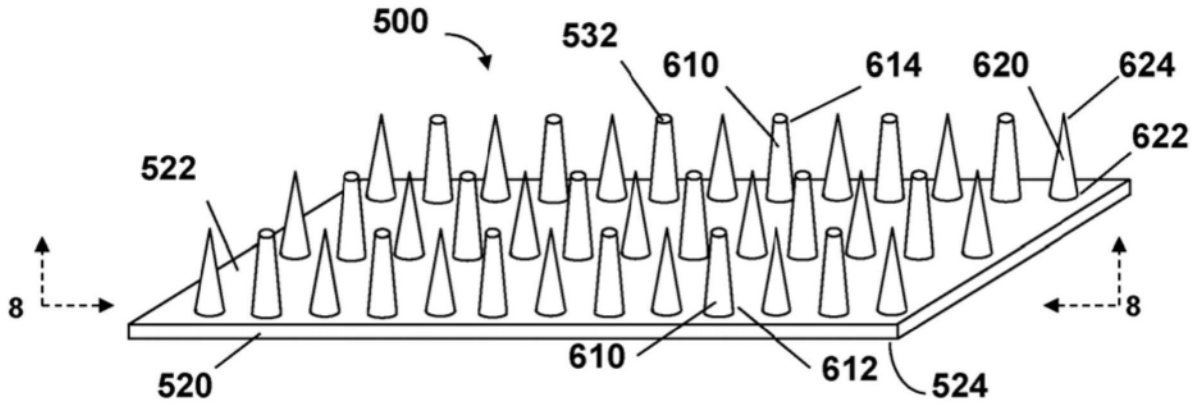

500
532
610
614
620
624
622
522
8
8
520
610
612
524

图6

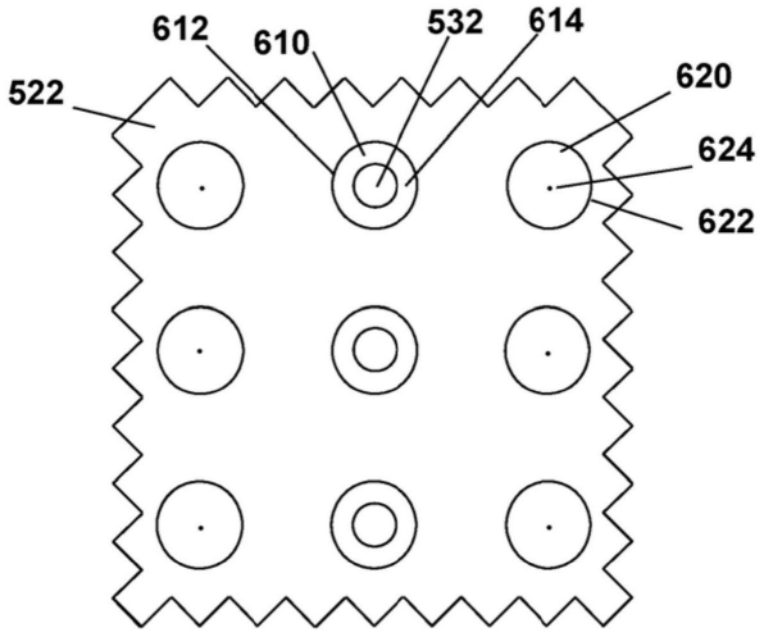

612
610
532
614
620
522
624
622

图7

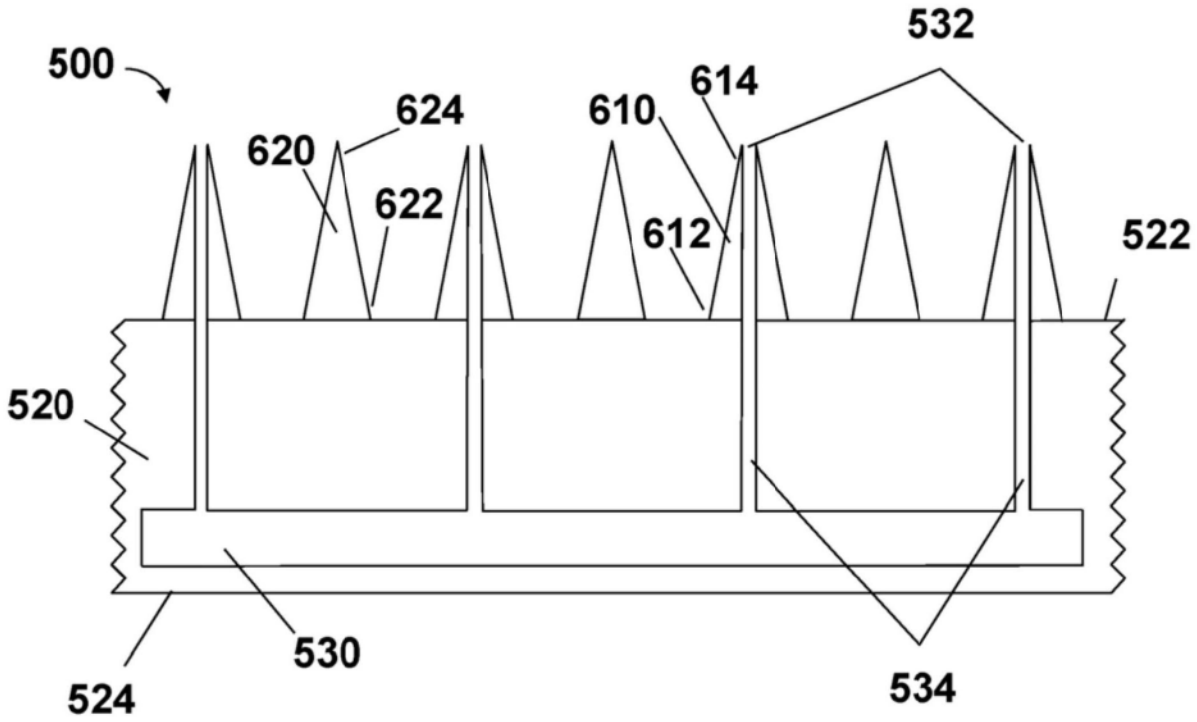

500
532
624
620
610
614
622
612
522
520
530
524
534

图8

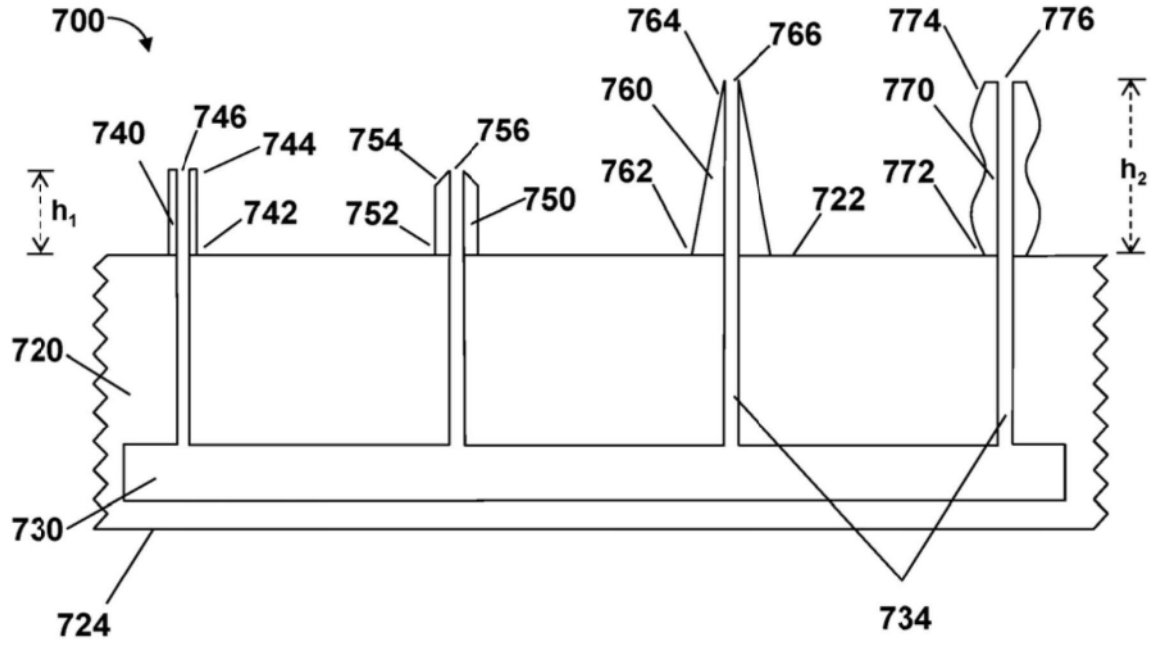

700
764
766
774
776
760
770
740
746
744
754
756
762
772
h1
h2
742
752
750
722
720
730
724
734

图9

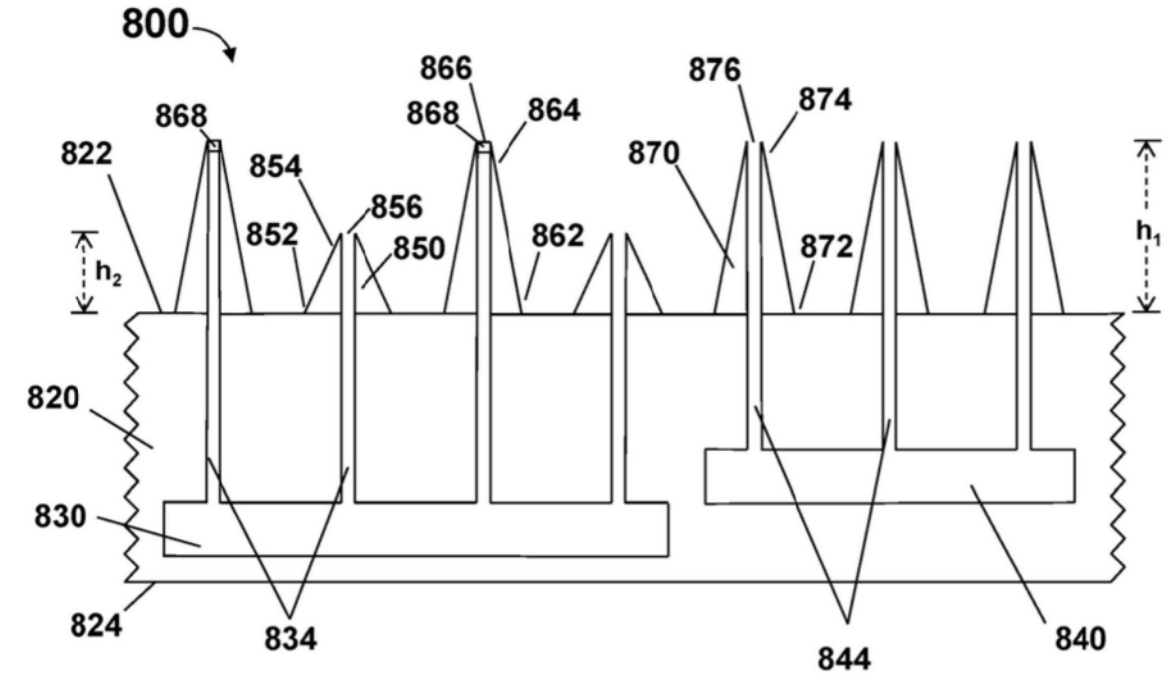

800
866
868
868
864
876
874
822
854
870
856
852
850
862
872
h_2
h_1
820
830
824
834
844
840

图10

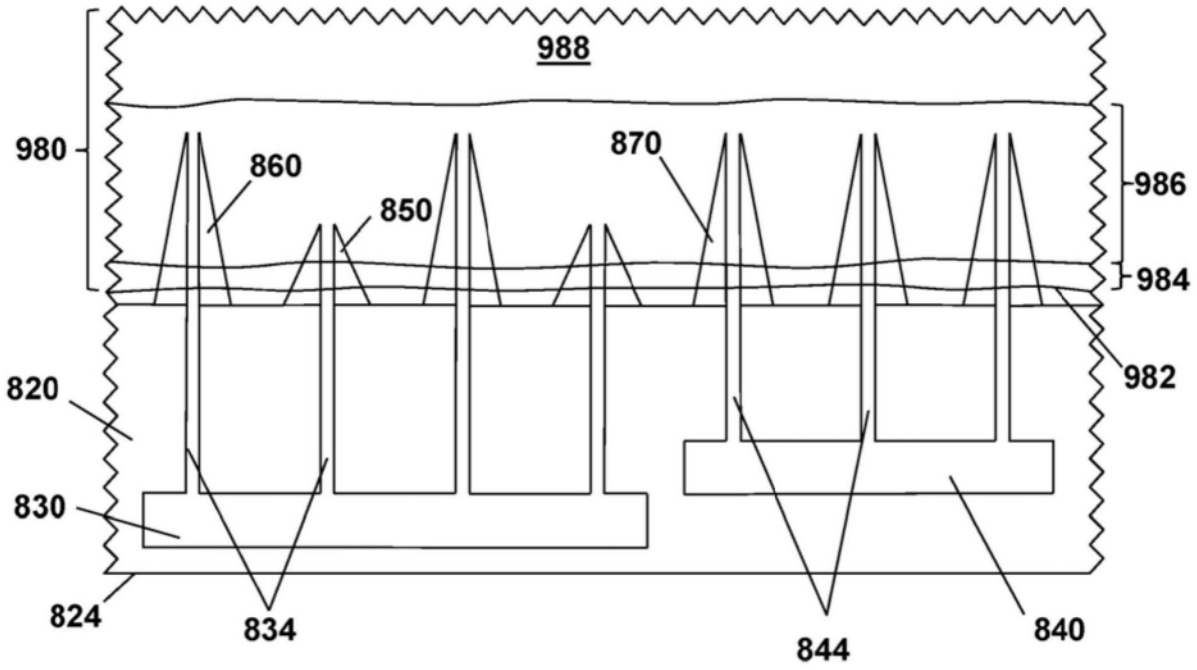

988
980
860
870
850
986
984
982
820
830
824
834
844
840

图11

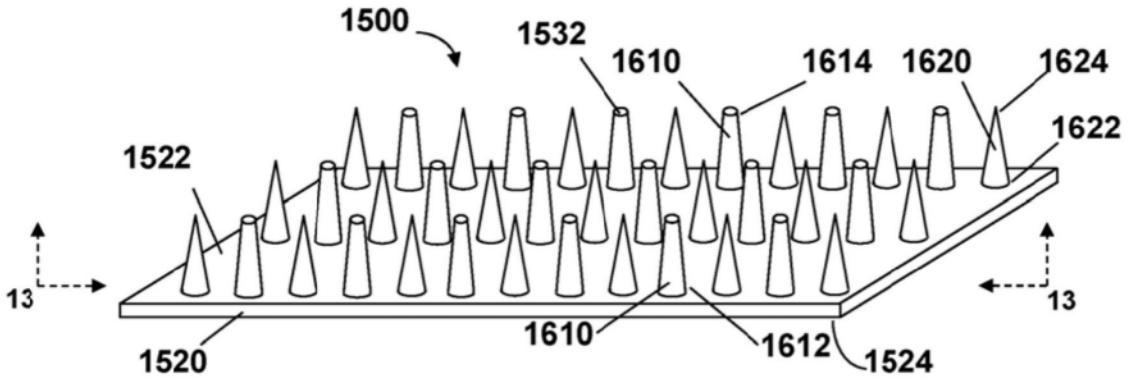

1500
1532
1610
1614
1620
1624
1622
1522
13
13
1610
1612
1524
1520

图12

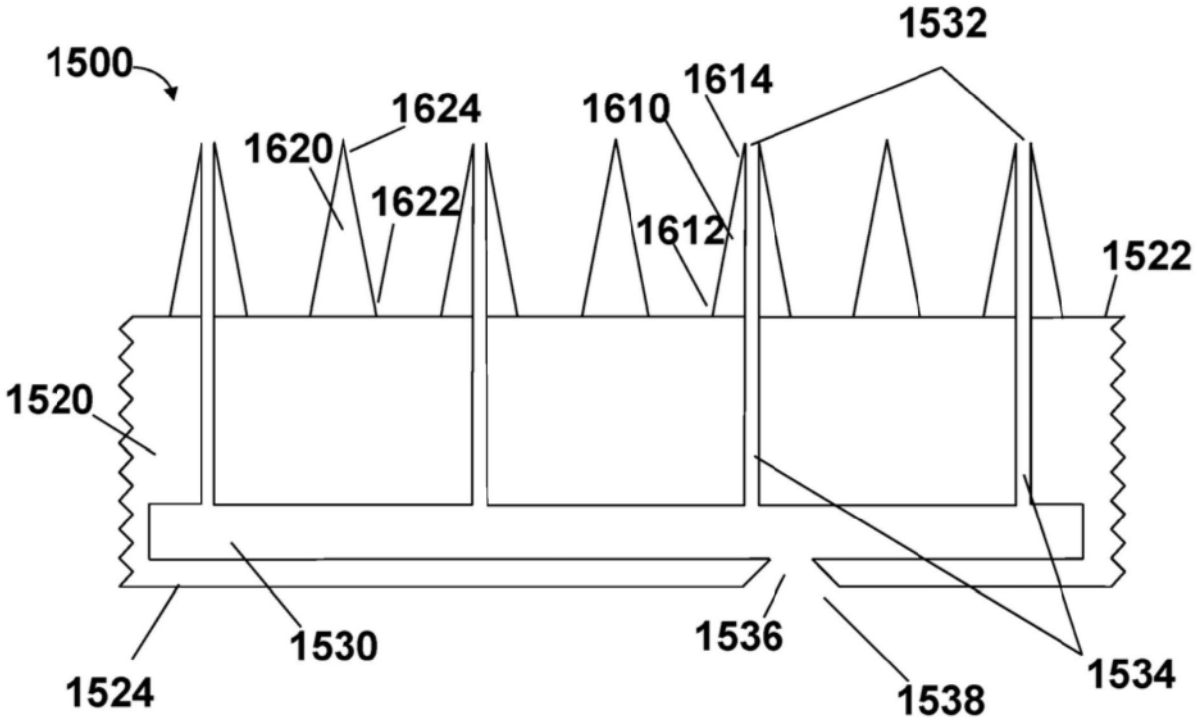

1532
1500
1614
1624
1610
1620
1622
1612
1522
1520
1530
1536
1534
1524
1538

图13