



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101076409 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 23

(21) 申请号 200580039527. 4

代理人 梁晓广 陆锦华

(22) 申请日 2005. 11. 18

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

B05D 1/00 (2006. 01)

60/629, 187 2004. 11. 18 US

A61M 37/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2007. 05. 18

US 2002132054 A1, 2002. 09. 19, 摘要、说明书第 [0008]、[0039]–[0042] 段、附图 1–3.

(86) PCT申请的申请数据

全文.

PCT/US2005/041993 2005. 11. 18

WO 2004002566 A, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

W02006/055844 EN 2006. 05. 26

审查员 王华

(73) 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 崔惠沃 戈登·P·克努森

莫塞斯·M·大卫

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219

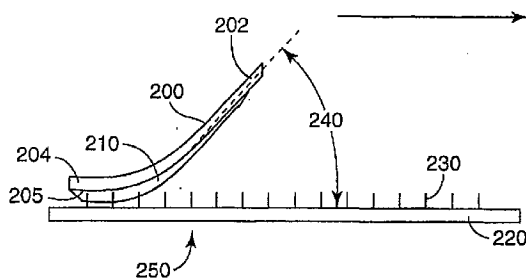
权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 15 页

(54) 发明名称

接触涂敷微针阵列的方法

(57) 摘要

一种通过利用柔性薄膜以刷状方式施用涂敷流体的涂敷微针的方法。涂敷微针阵列的方法包含：提供具有基底和多个微针的微针阵列；提供柔性薄膜；提供包含载液和涂敷物质的涂敷溶液；将该涂敷溶液施用到该柔性薄膜的第一主要表面上；执行将该柔性薄膜的第一主要表面接触微针并将该柔性薄膜从接触的微针上去除的转移步骤；和使载液蒸发。此外，一种涂敷微针阵列的方法，该方法将涂敷溶液施用到涂敷基底的第一主要表面上以形成厚度等于或小于至少一个微针的高度的施用涂敷溶液层，并执行将该涂敷基底的第一主要表面接触微针并将该涂敷基底从接触的微针上去除的转移步骤，从而将至少一部分涂敷溶液转移到该微针阵列上。



1. 一种涂敷微针阵列的方法, 包含:
提供具有基底和多个微针的微针阵列;
提供柔性薄膜;
提供包含载液和涂敷物质的涂敷溶液;
将该涂敷溶液施用到该柔性薄膜的第一主要表面上;
执行将该柔性薄膜的第一主要表面接触微针并将该柔性薄膜从接触的微针上去除的转移步骤, 所述涂敷溶液的至少一部分在转移步骤期间转移到微针阵列上; 和
使载液蒸发。
2. 一种涂敷微针阵列的方法, 包含:
提供具有基底和多个微针的微针阵列;
提供包含载液和涂敷物质的涂敷溶液;
提供用于微针阵列的包含涂敷基底和支撑部件的涂敷装置, 其中所述涂敷基底柔性安装在该涂敷装置中, 并且微针阵列能够柔性安装在该涂敷装置中;
将该涂敷溶液施用到涂敷基底的第一主要表面上, 以形成厚度等于或小于微针中至少一个的高度的施用涂敷溶液层;
执行将该涂敷基底的第一主要表面接触微针并将该涂敷基底从接触的微针上去除的转移步骤, 从而将所述涂敷溶液中的至少一部分转移到该微针阵列上; 和
使转移的载液蒸发。
3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中该涂敷基底是柔性薄膜。
4. 如权利要求 3 所述的方法, 其中该涂敷基底的第一主要表面具有前缘和后缘, 其中柔性薄膜的后缘在转移步骤期间接触微针。
5. 如权利要求 3 所述的方法, 其中该微针阵列被定向, 使得当柔性薄膜接触微针时, 微针面向上而柔性薄膜上的涂敷溶液面向下。
6. 如权利要求 1 或 4 所述的方法, 其中该柔性薄膜和微针阵列限定为在转移步骤期间的弯曲角度在 0 到 90 度之间。
7. 如权利要求 6 所述的方法, 其中弯曲角度在 5 和 15 度之间。
8. 如权利要求 1 或 3 所述的方法, 其中在线性方向上移动柔性薄膜越过微针, 同时使柔性薄膜上的涂敷溶液接触微针。
9. 如权利要求 8 所述的方法, 其中该线性方向通常平行于微针阵列的平面。
10. 如权利要求 8 所述的方法, 其中该线性方向通常垂直于微针阵列的平面。
11. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中执行不止一次的转移步骤。
12. 如权利要求 11 所述的方法, 其中执行不止一次的转移步骤, 并且在重复的转移步骤之间, 该微针阵列在通常平行于微针阵列基底的平面内相对于柔性薄膜进行旋转。
13. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中在转移步骤期间, 涂敷溶液转移到微针上的量在 0.1 μ L 和 10 μ L 之间。
14. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中超过 50 重量%的施用到微针阵列上的干燥涂层保留在针上。
15. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中干燥的涂敷物质优选地沉淀到微针上。
16. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中干燥的涂敷物质优选地沉淀到微针的上半部。

17. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中涂敷溶液包含治疗剂。
18. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中涂敷溶液包含水。
19. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中涂敷溶液包含疫苗、疫苗佐剂或其混合物。
20. 如权利要求 17 所述的方法,其中该治疗剂作为分散或悬浮物质存在于涂敷溶液中。
21. 如权利要求 2 所述的方法,其中微针阵列被柔性安装。
22. 如权利要求 21 所述的方法,其中该涂敷基底是固定的表面。
23. 如权利要求 22 所述的方法,其中将过量的涂敷溶液施用到涂敷基底上,并执行刮除步骤以提供厚度等于或小于微针中至少一个的高度的施用涂敷溶液层。
24. 如权利要求 21 所述的方法,其中涂敷基底被柔性安装。
25. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中该涂敷基底的第一主要表面的至少一部分是亲水的。
26. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中该涂敷基底整个第一主要表面是亲水的。
27. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中用辊将涂敷溶液施用到涂敷基底的第一主要表面上。
28. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中用拾取板将涂敷溶液施用到涂敷基底的第一主要表面上。
29. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中用挤出模具将涂敷溶液施用到涂敷基底的第一主要表面上。
30. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中微针的表面是亲水的。
31. 如权利要求 1 或 2 所述的方法,其中微针表面涂敷有钻石状玻璃薄膜。

接触涂敷微针阵列的方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2004 年 11 月 18 日提交的美国临时申请 No. 60/629, 187 的优先权, 其全部结合于此。

技术领域

[0003] 本发明涉及涂敷微针阵列的方法。

背景技术

[0004] 即使在使用许可的化学增强剂的情况下, 也仅有为数有限的证明有治疗价值的分子能穿过皮肤。分子透皮运输的主要屏障是角质层 (皮肤最外层)。

[0005] 已经公开了包括相对小结构的阵列的装置, 有时被称为微针或微钉, 用在有关治疗剂和其他物质的透过皮肤或其他表面的递送装置装置。通常将这些装置尽力压在皮肤上, 试图刺穿角质层使得治疗剂和其他物质可穿过该层并进入下面的组织中。

[0006] 已经提出了具有流体储藏器和导管的微针装置, 通过该导管可将治疗物质传送到皮肤中, 但是这样的系统仍存在许多难点, 诸如制作非常精细的能可靠用于流体流动的通道的能力。

[0007] 在微针阵列的表面上具有干涂层的微针装置与流体储藏器装置相比拥有适用的特征。这些装置通常更简单并可直接将治疗物质注入到皮肤中, 而无需在微针装置中提供流体流过非常精细通道的可靠控制。

发明内容

[0008] 在微针阵列的一个或多个所需位置上提供稳定涂敷的能力对具有干涂层的微针装置是一个重要的特征。虽然有很多在通常平坦表面上提供干涂层的已知方法, 但是由于在任何阵列设计中固有的表面高低不平整为微针阵列的涂敷设置了挑战。

[0009] 已经发现涂敷液所沉淀的干涂层的位置, 可以通过将微针阵列直接接触具有施用涂敷制剂的涂敷物质进行调整和控制。在一种实施方式中, 通过以刷状方式利用柔性薄膜来施用涂敷液体, 可调整和控制从涂敷液体所沉淀的干涂层的位置。

[0010] 在第一方面, 本发明提供了涂敷微针阵列的方法, 该方法包含提供具有基底和多个微针的微针阵列, 提供柔性薄膜, 提供包含载液和涂层物质的涂层溶液, 将该涂层溶液施加到该柔性薄膜的第一主要表面上, 执行将该柔性薄膜的第一主要表面接触微针并将该柔性薄膜从接触的微针上去除的转移步骤; 以及使载液蒸发。

[0011] 在第二方面, 本发明提供了涂敷微针阵列的方法, 该方法包含提供具有基底和多个微针的微针阵列。提供包含载液和涂层物质的涂层溶液, 并将该涂层溶液施用到涂层基底的第一主要表面上, 以形成厚度等于或小于至少一个微针的高度的施用涂敷溶液层。提供包含用于微针阵列的涂敷基底和支撑部件的涂敷装置, 其中涂敷基底和微针阵列中的至少一个柔性地安装在该涂敷装置内。通过将该涂敷基底的第一主要表面接触该微针并将该

涂敷基底从接触的微针上去除来执行转移步骤,从而将至少一部分涂敷溶液转移到该微针阵列中。使该转移载液蒸发。

[0012] 如此处所使用的,某些术语将被理解为具有下列提出的含义:

[0013] “阵列”指代此处所描述的医疗装置,其包括能刺穿角质层以便于经皮传送治疗药剂或者通过皮肤或到皮肤上采样液体的一个或多个结构。

[0014] “微结构”、“微针”或“微阵列”指代与阵列相关的特定微观结构,其能刺穿角质层以便于经皮传送治疗药剂或通过皮肤采样液体。作为示例,微结构可包括针或针状结构以及能刺穿角质层的其他结构。

[0015] 在思考详细描述的首选实施方式以及所附权利要求后,将会理解本发明的特点和优势。下面结合本发明各种阐述性实施方式来描述本发明的这些以及其他特点和优势。上面本发明的概述并非为了描述本发明每个公开的实施方式或每个实施。随后的附图和详细的说明更具体地示例性阐述实施方式。

附图说明

[0016] 现在参考附图更详细地描述本发明优选的实施方式,其中:

[0017] 图 1 是本发明的一种实施方式在转移步骤期间的示意性截面图。

[0018] 图 2A 和 2B 分别是本发明一个实施方式的转移步骤的示意性平面和截面图。

[0019] 图 2C 和 2D 分别是多个转移步骤之间已经旋转的微针阵列的示意性平面和截面图。

[0020] 图 3A 和 3B 是本发明另一实施方式的示意性平面图。

[0021] 图 4 是贴片(patch)微针装置的示意性透视图。

[0022] 图 5 是涂敷的微针阵列的扫描电子显微照片。

[0023] 图 6A 和 6B 是本发明各个实施方式中涂敷装置的一部分的示意性透视图。

[0024] 图 6C 是另一实施方式的涂敷装置的一部分的示意性透视图。

[0025] 图 7A 是本发明的一个实施方式中涂敷装置的一部分的示意性透视图。

[0026] 图 7B 和 7C 是本发明各个实施方式中涂敷装置的一部分的示意性截面图。

[0027] 图 8A、8B 和 8C 是本发明另一实施方式的转移步骤的示意性截面图。

[0028] 图 9A 到 9E 是用于支撑柔性薄膜涂敷基底的备选实施方式的示意性截面图。

[0029] 图 10A、10B 和 10C 是本发明另一实施方式的转移步骤的示意性截面图。

[0030] 图 11 是应用挤出模具的本发明另一实施方式的示意性截面图。

[0031] 图 12A 和 B 是应用轧辊的本发明其他实施方式的示意性截面图。

[0032] 图 13 是应用协作辊的本发明另一个实施方式的示意性截面图。

[0033] 图 14A 和 14B 是本发明另一实施方式中涂敷装置的一部分的示意性截面图。

[0034] 图 15A 是应用轧盘的本发明另一实施方式的示意性截面图。

[0035] 图 15B 是图 15A 中实施方式的示意性平面图,其中该轧盘具有箭尾形毛细管模式。

[0036] 图 16A 是应用了轧盘和挤出模具的本发明另一实施方式的示意性截面图。

[0037] 图 16B 是图 16A 中实施方式的示意性平面图。

[0038] 图 17A 和 17B 是各种刮除特征的示意性截面图。

具体实施方式

[0039] 图 1 显示了本发明方法的一个方面。微针阵列 250 设有基底 220 和从该基底延伸的微针 230。在所述转移步骤之前,已经将涂敷溶液 210 施用到柔性薄膜 200 的第一主要表面 205 上。该涂敷溶液 210 包含载液和涂敷物质。柔性薄膜 200 用作柔性涂敷基底,并具有连接到移动源的前缘 202 和在转移步骤期间接触微针 230 的后缘 204。如图所示,定向具有涂敷溶液 210 的柔性薄膜 200,使得当薄膜 200 接触该微针的尖端时,涂敷溶液 210 接触微针 230。沿图 1 箭头所示的方向,在线性方向上移动该薄膜穿越阵列。在该薄膜已经移动越过需要进行涂敷的该阵列区域后,接着将该薄膜去除并使载液蒸发,从而将干的涂敷物质留在微针阵列 250 上。相对于如图所示的基底 220,以弯曲的角度 240 定向柔性薄膜 200 的前缘 202 部分。

[0040] 在一个实施例中,定向微针阵列,使得当柔性薄膜接触微针时,微针面向上,而柔性薄膜上的涂敷溶液面向下。术语向上和向下指代关于重力的方向。即,当柔性薄膜面向下时,重力将促使该柔性薄膜留在该微针阵列上。这一方向无需根据重力精确对准,而仅需要充分,使得柔性薄膜只由于重力停留在微针阵列上。在一个实施方式中,定向微针阵列,使其垂直于重力。在一方面,将任选的支撑部件连接到该柔性薄膜上,特别是该薄膜的后缘的上表面,以助涂敷溶液和微针间的接触。

[0041] 虽然显示在转移步骤期间,该柔性薄膜在线性方向上越过微针阵列移动,但它也能以非线性方式移动,如以曲线或阶梯式移动,从而调整涂敷物质沉淀的量和位置或者简化制造过程。

[0042] 在一个实施例中,使用涂敷装置,其中将柔性薄膜 200 安装到旋转臂 320 上,使得它在一部分旋转期间接触微针 230(图 3A 所示),并使得在另一部分旋转期间将附加的涂敷溶液从流体储藏器 300 加入到薄膜 200 上(图 3B 所示)。从该流体储藏器加到该柔性薄膜上的涂敷溶液的量和需要与沉淀到该微针上的涂敷物质的量相等。在另一方面,在贯穿整个涂敷循环中,储藏器可直接与柔性薄膜进行流体连通和/或接触,以便按照需要连续或按需给薄膜供应涂敷溶液。如图 1 和 3 所示的柔性薄膜 200 柔性地安装在该涂敷装置中。柔性薄膜的一个边缘刚性保持在旋转臂上,这样剩下薄膜的另一(后)缘在其接触微针阵列时自由活动(即薄膜的后缘柔性安装)。通常将该后缘对齐以便它在平行于微针阵列尖端的平面上或在微针阵列尖端下的平面上移动,从而当如果接触该阵列时它将干扰该阵列并折弯(如图 1 所示)。后缘运动平面与微针阵列的尖端形成的平面之间的距离被称为边缘-阵列干涉,并且通常在大约 50 和 1000 μm 之间,有时在大约 200 和大约 500 μm 之间。

[0043] 所示的转移步骤可重复一次或多次,以便将附加涂敷物质转移到微针阵列 250 上。该微针阵列可在重复步骤之间相对于薄膜运动的移动方向进行移动。这显示在图 2A-2D 中,其中该微针阵列显示为具有方向指示符(A,B,C,D),以指示阵列的方向。图 2A 和 2B 中显示了第一转移步骤,其中在从 A 到 C 的方向上移动该柔性薄膜。接着在图 2C 和 2D 所示的从 D 到 B 方向上移动柔性薄膜的转移步骤之前,将该微针阵列旋转将近 90°。可重复这一操作使得后继步骤例如会使柔性薄膜在从 C 到 A 方向上移动。当然,其等效地将微针阵列保持固定并改变柔性薄膜的移动方向,作为其在这两个重要步骤之间的相对移动。任何转移步骤和旋转步骤的结合都是合适的。虽然图 2C 中所示的旋转将近 90°,但是旋转运动可以是任何其他量。在优选实施例中,转移步骤和旋转运动在一对一的基础上交替进行。

在一个实施例中,选择每次旋转运动的大小以便平均分割 360° (例如 30° , 45° , 60° , 90° , 120° , 180° 等),并更优选使对 360° 的总旋转运动的和小于单次旋转运动的大小。例如,用图 2A 所示的方向标记,可使用以下序列,其中所有的转移步骤按箭头所示的方向进行:在 A 到 C 方向上的转移步骤,微针阵列的 90° 顺时针旋转运动,在 D 到 B 方向上的转移步骤,微针阵列的 90° 顺时针旋转运动,在 C 到 A 方向上的转移步骤,微针阵列的 90° 顺时针旋转运动,在 B 到 D 方向上的转移步骤。

[0044] 图 3A 和 3B 显示了适于执行转移步骤的涂敷装置的额外细节。具有微针 230 的微针阵列被显示成保持在静止的位置上。枢轴 310 和枢轴臂 320 保持载有涂敷物质(未显示)的柔性薄膜 200,该柔性薄膜穿越微针 230(图 3A 所示)前进,从而将涂敷物质从柔性薄膜 200 上转移到微针 230 上。接着将薄膜旋转 180° (图 3B 所示)并经过涂敷物质的储藏器 300。定向柔性薄膜 200,使得它从储藏器 300 中拾取附加的涂敷物质。可重复这些步骤,即,带有涂敷物质的薄膜可再次旋转,从而交替地接触微针(并沉淀涂敷物质)及接触储藏器(以拾取附加的涂敷物质)。

[0045] 可应用柔性薄膜的旋转和/或迁移运动的任何组合,从而既将该涂敷溶液施用到薄膜上又实现转移步骤。图 6A 显示了具有枢轴 310 和保持柔性薄膜 200 的枢轴臂 320 的涂敷装置的透视图,用大箭头指示薄膜在含有微针阵列(未显示)的水平平面内旋转方向。替代的,如图 6B 所示可将枢轴臂 320 连接到旋转盘 330 上。在又一实施例中(图 6C),薄膜 200 可直接连接到在垂直于微针阵列 250 的平面内旋转的辊 340 上。类似的,可使用微针阵列 250 的任何旋转和/或迁移运动的组合,使微针接触到柔性薄膜 200。图 7A 显示了保持在旋转盘 345 上的微针阵列 250 的透视图,应用该旋转盘将阵列 250 推进到位置 350 处,在此可与柔性薄膜 200 接触(在柔性薄膜从图中所示的方向前进另一 90° 的点处)。替代的(图 7B),可将阵列保持在垂直于微针阵列平面的平面内旋转的辊 360 上。如图所示,辊 360 将阵列 250 带到位置 365,在此它们与柔性薄膜 200 接触。在又一实施例中(图 7C),阵列 250 可由传送带 370 以线性方式进行移动,从而将该阵列推进到它们与柔性薄膜 200 接触的位置。该阵列还可围绕上述的中心轴旋转。应当理解的是,前述实施例仅是示例,可使用任何传统的移动方法使柔性薄膜接触微针。

[0046] 在执行重复转移步骤的实施例中,使载液在转移步骤后和后继转移步骤前基本上完全蒸发。在另一实施例中,可选择后继转移步骤的时间间隔使得在前面转移步骤中沉淀的部分或所有载液保留在微针上。

[0047] 所需的弯曲角度可取决于若干因素,这些因素包括柔性薄膜的材料类型和厚度,微针阵列的形状和材料类型,涂敷溶液的类型,待用的涂敷溶液的量以及阵列上后继干涂层的所需位置。虽然任何弯曲角度都是合适的,但是该弯曲角度典型地在 0° 和 90° 之间,常常在 5° 和 30° 之间,有时在 5° 和 15° 之间。在一个或多个转移步骤期间,该弯曲角度可保持单一的固定数值,或者在转移步骤期间它可以变化,或从一个转移步骤到另一个转移步骤发生改变。

[0048] 柔性薄膜相对于微针阵列的移动速率(也被称为“转移速率”)可以改变,但典型地在 0.01m/s 和 10m/s 之间,常常在 0.05m/s 和 1m/s 之间,有时在 0.1m/s 和 0.5m/s 之间。在一个或多个转移步骤期间,该转移速率可保持单一的固定数值,或者在转移步骤期间它可以变化,或从一个转移步骤到另一个转移步骤发生改变。

[0049] 施用到柔性薄膜上的涂敷溶液的量可根据阵列上所用涂敷物质的需要量和后序干涂层的需要位置进行调整。涂敷溶液通常形成具有厚度通常等于或小于微针高度,并常常在微针高度的 10 和 90% 之间,有时在微针高度的 30 和 50% 之间的涂敷层。在一些实施方式中,该涂敷层将具有 20 和 200 微米之间的厚度,并有时在 20 和 50 微米之间。通过用于涂敷平坦基底的许多传统方法的任一种,可将该涂敷溶液施用到该柔性薄膜上。适用的是采用在转移步骤期间,在接触微针的柔性薄膜的全部区域上能提供相对均匀涂敷厚度的涂敷方法。替代的,如果将不均匀的涂敷层施用到该柔性薄膜上,则需要包括在转移步骤之前使厚度更均匀的步骤(诸如刮除)。在转移步骤期间转移到该微针上的涂敷溶液的量通常大于 $0.1\mu\text{L}$,常常在 $0.1\mu\text{L}$ 和 $10\mu\text{L}$ 之间,并且有时在 $0.5\mu\text{L}$ 和 $2\mu\text{L}$ 之间。

[0050] 柔性薄膜(即,涂敷基底)可以是能与微针阵列接触而不会对精密的微针造成不适当损伤的任何合适柔性材料。典型的薄膜可以是薄聚合薄膜或纸膜。薄聚合薄膜的合适例子包括尼龙、聚乙烯、聚丙烯、聚亚安酯和聚对苯二甲酸乙二醇酯。需要使用膜材料,诸如具有 0.20 或 0.45 微米孔径的尼龙滤膜。希望柔性薄膜上的任何多孔特征小于微针尖端的近似大小,从而避免微针和涂敷基底之间任何潜在的机械联锁。所需的薄膜厚度将取决于薄膜的材料和微针的类型,但通常小于 250 微米,有时小于 100 微米,并且可小于 50 微米。

[0051] 该柔性薄膜的面积可根据待涂敷的微针阵列的大小和形状而改变。在一个实施方式中,在单一转移步骤中该薄膜的面积可以足够涂敷超过一个微针阵列。该柔性薄膜可具有众多不同形状的任一种,包括例如正方形、矩形、圆形或椭圆。

[0052] 在一个实施方式中,选择柔性薄膜的形状使其具有统一的后缘,诸如正方形或矩形形状的薄膜。这会帮助提供跨越阵列宽度的均一的涂敷。接触阵列的薄膜后缘的面积通常具有类似于待涂敷微针阵列的最宽尺寸的宽度,和在大约 0.05cm 和 1.0cm 之间,常常在 0.05cm 和 0.5cm 之间,有时在大约 0.1cm 和 0.2cm 之间的长度。在另一实施方式中,基本上整个薄膜面积会接触阵列,这种情况下,在该薄膜通常具有大约 0.2cm 和 1.5cm 倍阵列面积之间的面积,常常在大约 0.5cm 和 1.2cm 倍的阵列面积之间,有时为大约阵列面积 1.0 倍的面积。

[0053] 在一个实施方式中,可以对柔性薄膜进行处理,如用化学或物理表面处理,以便控制或增强涂敷基底上涂敷溶液的润湿性质。例如,可能需要对所有或部分涂敷基底应用亲水表面处理,从而增强水性涂敷溶液的润湿性质。在一个实施方式中,可应用表面处理使得仅一部分柔性薄膜的前缘是处理过的表面,以及基本上所有的柔性薄膜后缘是处理过的表面。这种分别处理可帮助将涂敷溶液从柔性薄膜的前缘引导到后缘。

[0054] 该涂敷溶液包含载液或溶剂以及至少一种溶解或分散的涂敷物质,该涂敷物质最终在微针阵列上变成干涂层。该涂敷溶液可包含不止一种溶解的涂敷物质,不止一种分散或悬浊的涂敷物质,或者溶解或分散涂敷物质的混合物。在一个实施方式中,该涂敷物质可以是治疗剂。应当选择该载液或溶剂使其溶解或分散用于涂敷的物质。合适的载液或溶剂的例子包含水、乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、己烷和庚烷。该载液在施用到微针阵列后蒸发以便将干涂敷物质留在微针阵列上。蒸发可发生在周围环境下或者通过改变围绕微针阵列的大气温度和压力进行调节。需要选择蒸发条件以避免涂敷物质的降解。该涂敷溶液可含有额外的赋形剂,例如包括粘度调节剂、稳定剂和其他添加剂。额外的合适赋形剂的例子包括蔗糖、卵清蛋白和羟乙基纤维素。

[0055] 在转移涂敷溶液蒸发后,干燥的涂敷物质沉淀在微针阵列上。在一个实施方式中,干涂敷物质优选沉淀在微针上。通过优选沉淀,这意味着微针上每单位表面面积的干涂层的量将大于基底上每单位表面面积的干涂层的量。更优选地,干涂敷物质优选沉淀在微针的尖端上或其附近。在一些情况下,超过一半重量的干涂敷物质沉淀在微针上。在一些情况下,该干涂层优选停留在微针的上半部,即,远离基底的微针部分。在一个实施方式中,基本上没有干涂敷物质沉淀在该基底上,即基本上所有的干涂敷物质都沉淀在微针上。在一个实施方式中,基本上所有的干涂敷物质沉淀在微针的上半部。干涂敷物质的厚度可根据在微针阵列上的位置和用于涂敷微针阵列的预期应用而变化。通常干涂敷厚度小于 50 微米,常常小于 20 微米并且有时小于 10 微米。对于涂敷厚度希望在接近微针的尖端更小,以便不会干扰微针有效穿刺皮肤的能力。

[0056] 图 5 显示了涂敷微针阵列的扫描电子显微照片,其中涂敷物质已经在微针尖端附近形成“泪滴”状。这一形状是特别理想的,因为它将物质浓缩到微针尖端附近,但不会略微改变尖端的几何形状,从而使得有效穿刺皮肤并将涂敷物质传送到皮肤中。当从上面观察时(即,在针轴处朝着微针阵列基底向下看),该泪滴形状通常以干涂层的最大尺寸为特征,并且高度在出现干涂层最大尺寸的基底上方。

[0057] 在一个实施方式中,该干涂敷物质可含有药剂,并且该药剂优选沉淀在微针上。通过优选沉淀,这意味着微针上每单位表面面积的药剂将大于基底上每单位表面面积的药剂。更优选将该药剂优选沉淀在该微针上或其附近。在一些情况下,超过一半重量的药剂沉淀到微针上。在一些情况下,药剂优选停留在微针的上半部,即远离基底的微针部分。在一个实施方式中基本上没有药剂沉淀到基底上,即基本上所有的药剂都沉淀到微针上。在一个实施方式中,基本上所有的药剂都沉淀到微针的上半部。

[0058] 在一个实施方式中,可将图 1 和 2 所示的微针阵列以图 4 更详细示出的贴片形式应用到皮肤表面上。图 4 阐述了微针装置,其包含阵列 22、压力感应粘合剂 24 和背衬 26 的组合形式的贴片。阵列 22 的一部分用从微针基底表面 14 上突出的微针 10 来阐述。微针 10 能以任何所需的方式来排列或随机分布在整個微针基底表面 14 上。如图所示,以统一间隔行来排列微针 10。在一个实施方式中,本发明的阵列具有大于大约 0.1cm^2 而小于大约 20cm^2 ,优选为大于大约 0.5cm^2 而小于大约 5cm^2 的面向远端的表面面积。在一个实施方式中(未显示),补片 20 的基底表面 14 的一部分没有样式。在一个实施方式中,没有样式的表面具有大于大约 1% 而小于大约 75% 的面向患者皮肤表面的装置表面总面积。在一个实施方式中,没有样式的表面具有大于大约 0.10 平方英寸 (0.65cm^2) 到小于大约 1 平方英寸 (6.5cm^2) 的面积。在另一实施方式中(图 4 所示),将微针基本布置在阵列 22 的整个表面上。

[0059] 图 8A 显示了本发明方法的第二方面。提供具有基底 420 并从该基底延伸的微针 430 的微针阵列 450。已经将涂敷溶液 410 施用到柔性薄膜 400 的第一主要表面 405 上。该涂敷溶液 410 包含载液和涂敷物质。该柔性薄膜 400 用作涂敷基底并柔性安装到棒 470 上。薄膜 400 是涂抹组件 460 的一部分,并被用连接带 472 保持在适当位置上。如图所示,柔性薄膜 400 由定位在棒 470 和柔性薄膜 400 的背衬之间的垫 480 来支撑,这样允许薄膜 400 弯曲移动。

[0060] 在如图 8B 所示的转移步骤期间,将柔性薄膜 400 的第一主要表面 405 接触微针

430,从而使涂敷溶液 410 接触微针 430。接着如图 8C 所示,将柔性薄膜 400 从与接触的微针 430 上去除,从而将至少一部分涂敷溶液 410 转移到微针组件 450 上。接着使转移的载液蒸发,从而将干涂层 412 留在微针阵列 450 上。

[0061] 通过一个或两个涂抹组件 460 和 / 或微针组件 450 朝彼此移动,可将柔性薄膜 400 接触微针 430。在一个实施方式中,在转移步骤期间,将微针阵列 450 在适当的位置上保持固定,而在通常垂直于微针阵列平面的方向上移动涂抹组件 460。该微针阵列的平面应当理解微通常由微针尖端限定的平面。如图 8A 所示,这种平面平行于微针阵列 450 的基底 420。应当理解的是,微针阵列的尖端无需精确地位于单一平面上,除非单一平面与微针的尖端大致一致。

[0062] 通过任何合适的方法,可将柔性薄膜 400 支撑并连接到涂抹组件 460 上。图 9A 显示了由棒 470 内的压力所保持的气柱或其他流体 500 支撑的薄膜 400,在本实施方式中该棒是中空的。在箭头 A 的方向上,气体或流体 500 给薄膜 400 施压。图 9B 显示了通过真空 520 的手段连接到涂抹组件 460 的薄膜,该真空是通过棒 470 的外腔 530 抽取的。如图所示,用支撑薄膜 400 的泡沫 540 填充该棒。在支撑泡沫 540 内设置凹陷区域 550,这便于在转移步骤期间压缩泡沫。可将任选的支撑板,诸如薄金属片放置在薄膜 400 和泡沫 540 之间。图 9C 是图 9B 所示实施方式的变形,其中将薄膜 400 热力塑型从而提供成形的表面。薄膜 400 的外缘 560 用于提供到棒 470 的连接而中央区域 570 用作涂敷基底。图 9D 显示了通过粘连接 580 在外缘 560 位置处所保持的热力成形的薄膜 400。图 9E 显示作为支撑泡沫 540 的整体部分构成的薄膜 400。这种整体薄膜可由任何传统方法形成,例如通过将薄膜直接焊接或粘合到泡沫件上,或者通过热或辐射处理泡沫件的表面以形成用作涂敷基底的合适的薄膜表面。

[0063] 图 10A 显示了本发明方法的第三方面。提供具有基底 820 和从该基底延伸出微针 830 的微针阵列 850。涂敷溶液 810 放置在具有涂敷基底和壁 806 的涂敷储藏器块 802。在一个实施方式中,该涂敷基底 804 可以是光滑的金属表面。在另一实施方式中,该涂敷基底 804 可以是薄的聚合薄膜或靠涂敷储藏器块 802 顶面保持的其他柔性层。该涂敷溶液 810 包含载液和涂敷物质。在涂敷基底 804 上可计量该涂敷溶液 810,使得该涂敷溶液具有所需的浓稠。替代的,可将多余的涂敷溶液施用到涂敷基底上,随后通过用刮粉刀去除流体,将该涂敷溶液调节到所需的厚度。将柔性薄膜 800 柔性安装到棒 870 上并成为支撑组件 860 的一部分,以及用连接带 872 将其保持在适当的位置上。如图所示,柔性薄膜 800 由定位在棒 870 和柔性薄膜 800 的背衬之间的垫 880 支撑。将微针阵列 850 的背衬(即,微针对面的微针阵列部分)连接到柔性薄膜 800。这样将微针阵列 850 柔性安装到支撑组件 860 上。如图 10B 所示,将支撑组件 860 和涂敷储藏器块 802 朝着彼此聚拢使得在转移步骤期间,将微针阵列 850 接触涂敷基底 804,从而使涂敷溶液 810 接触微针 830。接着如图 10 所示,将支撑组件 860 从涂敷储藏器块 802 上去除,从而使至少一部分涂敷溶液 810 转移到微针阵列 850 上。接着使转移的载液蒸发,从而将干涂层 830 留在微针阵列 850 上。通过任何传统的方法,例如通过粘合连接,或者如果柔性薄膜 800 是多孔的话,通过经过柔性薄膜 800 抽真空,,可将微针阵列 850 附着到柔性表面 800 上。在一个实施方式中,诸如通过低强度、可复位粘合将微针阵列临时附着到柔性薄膜 800。在另一实施方式中,可将该微针阵列以如上述的补片形式永久地附着到柔性薄膜 800 上。这样该贴片背衬将用作柔性薄膜 800 并可

通过诸如真空临时附着到支撑组件 860 上。

[0064] 当将涂敷溶液施用到柔性薄膜涂层基底上时,可使用众多传统方法的任何一种。需要能计量所用涂敷溶液的量从而在涂敷基底上提供可控的涂敷溶液量。例如,图 11 显示了使用挤出模具 600 直接将涂敷溶液 410 施用到具有柔性薄膜 400 涂敷基底的涂抹组件 460 上。涂敷溶液通过输入线 602 馈入到挤出模具 600 中并从狭缝 604 中挤出。在施用涂敷溶液后,随后移动具有涂敷溶液 410 的柔性薄膜 400 涂敷基底(例如,沿标记为 B 的箭头指示的方向)并如上面所述与微阵列接触。

[0065] 在一个实施方式中,具有圆柱表面的拾取辊馈送系统在其圆柱表面上由数种方法的任一种施用涂敷制剂,该拾取辊馈送系统可用于将涂敷溶液传送到柔性薄膜涂敷基底上。这通常通过在拾取管上穿过该柔性薄膜来完成,同时该薄膜稍微接触辊的表面或涂敷制剂层的表面。该拾取辊的表面可在与穿过薄膜移动相同的方向上,或在相对的方向上,以与表面速度匹配或以用于所需应用体积的最佳速率进行旋转。图 12A 显示了通过直接接触供应储藏器 612 内涂敷制剂的表面所提供的拾取辊 610 的使用。刮粉刀 614 可用于擦除多余的物质或计量辊的表面上保留的物质质量。刮粉刀可以是刚性或柔性的(即金属或橡胶),并可以接触或稍微地离开该拾取辊的表面。替代的(未显示),挤出模具或一个或多个微型管可用于将涂敷制剂直接敷用在拾取辊的表面上。使施用了涂敷溶液的拾取辊 610 旋转并接触由涂抹组件 460 支撑的柔性薄膜 400 涂敷基底。图 12B 显示了类似的示例,其中涂敷基底是由成角度薄膜支架 620 保持的柔性薄膜。在两幅图中,标记为 C 的箭头显示了拾取辊 610 的旋转方向。如在以前的图示中,利用任何合适的移动方法,可移动涂抹组件 460 或柔性薄膜 400 接触微针阵列。

[0066] 图 13 显示了使用协作辊 630 来接触供应储藏器 612 内涂敷制剂的表面,同时在拾取辊 610 的相对方向上旋转(由大箭头显示的每个辊的旋转方向),此时两个辊间的缝隙在协作辊接触柔性薄膜之前,控制它表面上的物质剩余的量。拾取辊 610 和协作辊 630 可由固体或相似的材料(即,金属或橡胶)独立构造,并且其表面可以是光滑的或者具有纹理,例如像凹版印刷辊或柔版印刷机的网纹辊。通常接触供应储藏器 612 内涂敷制剂的协作辊 630 由软材料制成,其向上运载涂敷制剂并接触拾取辊 610,该拾取辊去除多余的涂敷制剂并随后将计量的涂敷制剂转移到柔性薄膜 400 的涂敷基底上。

[0067] 图 14A 显示了用供应储藏器 612 内的涂敷制剂表面直接接触涂抹组件 460 的柔性薄膜 400 涂敷基底的方法。接着从该储藏器去除涂抹工具并穿过刮粉刀 640,如图 14B 所示,以便擦除多余的涂敷制剂从而将所需厚度的涂敷制剂留在涂抹组件 460 的涂敷基底上。

[0068] 拾取板馈送系统简单地为一个表面,在该表面上通常通过当柔性表面稍微接触该板的表面时将该柔性薄膜穿过拾取板,从而施用涂敷制剂用于后继传送给柔性薄膜涂敷基底。通常为平坦或水平,该拾取板可通过任何传统方法,诸如使用泵或管线或挤出模具从上方或下方供应涂敷制剂。图 15A 是将涂敷溶液馈送到拾取板 654 顶面上的泵 650 和管线 652 的侧视图。将由有角度的薄膜支架 658 保持的柔性薄膜 656 显示为从拾取板 654 上穿过。图 15B 是拾取板 654 的俯视图,显示了以箭尾方式将管线开口 660 和毛细管凹槽 662 匹配到拾取板中,用作将涂敷制剂遍布在拾取板 654 表面上的方法。也可任选地应用任何其他方法,将涂敷制剂在拾取板表面上涂布成所需形状和大小,诸如通过使用吸收材料,如粗棉布,施用到拾取板的一端。该吸收材料可平放在拾取板的表面,并从供应口均一地向外虹吸

涂敷制剂直到所需的转移宽度。可单独使用吸收材料或与板表面上的毛细管凹槽结合。将涂敷制剂馈送并涂布到拾取板上也可通过如图 16A,B 所示的将挤出模具 670 整合到拾取板 654 的底面中来实现。使挤出模具出口 672 的大小和间隔适当以将所需量的涂敷制剂馈送给拾取板用于转移到柔性薄膜上。结合拾取板可使用将多余的涂敷制剂从施放器擦除的任选的刮除特征。图 17A 显示了直接整合到拾取板 654 中的锐利的刮除特征 680。图 17B 显示了直接整合到拾取板 654 中的浑圆的刮除特征 682。其他合适的形状,诸如钝齿状可用于该刮除特征。虽然图 15 到 17 所示的馈送机制被阐述为将涂敷溶液转移给由成角度的薄膜支架保持的柔性薄膜,但是应当理解的是,这些机构等地适用于将涂敷溶液转移给任何类型的柔性薄膜,诸如如上所述由涂抹组件支撑的柔性薄膜。通常将后缘对齐以便在平行于拾取板底面的平面中移动,并且在高度上对齐以便它干涉拾取板上的流体。在一个实施方式中,可将后缘对齐以便它在拾取板底面的下面平面中移动,使得该后缘干涉拾取板和涂敷流体。后缘移动的平面与拾取板顶面之间的这一距离被称为缘-板干涉,并且通常在大约 0 和大约 2mm 之间,有时在大约 0 和大约 1mm 之间。

[0069] 在所有前述实施方式中,在转移步骤之前,涂敷流体可在涂敷基底上刚好形成相对薄的薄膜。在转移步骤之前在涂敷基底上该涂敷流体的厚度通常小于或等于至少一个微针的高度,并且常常小于或等于所有微针的高度。在转移步骤之前涂敷基底上涂敷流体的厚度是微针高度的大约 25% 和 75% 之间,有时是微针高度的 30% 和 50% 之间。将涂敷流体的厚度调整到这样的尺寸,在使涂敷溶液和涂敷物质优选地沉淀到微针尖端方面是特别有利的。

[0070] 涂敷流体的粘度将取决于若干参数,包括载液的类型和量,溶解或分散的涂敷物质,和附加的赋形剂,以及涂敷流体的温度。在一个实施方式中,需要将该涂敷流体冷却到室温或环境温度以下,但高于涂敷流体的凝固点。这种冷却通过例如在转移到微针阵列之前增加涂敷流体的粘性或降低任何涂敷流体蒸发的趋势,可提高沉淀干涂敷物质的能力。该涂敷流体的温度可由若干传统方法的任一种来控制。例如,可控制围绕整个装置的环境温度使得涂敷流体、涂敷基底和微针阵列保持在固定、均一的温度。替代的,各个项目可选择性地冷却,诸如涂敷基底、微针阵列、拾取辊或拾取板,如果使用,以及 / 或涂敷流体储藏器。在一个实施方式中,在环境温度下涂敷溶液的粘性可大于或等于水的粘性(即,大约 1 厘泊或 cP)。粘性可由任何传统手段进行测量,诸如用锥板式粘度计、在给定剪切速率下用可控的剪切速率流变仪。在一个实施方式中,在 50sec^{-1} 的剪切速率下粘性大于 4cP,常常大于 10cP,有时大于 20cP。在一个实施方式中,在 50sec^{-1} 的剪切速率下粘性小于 1500cP,常常小于 500cP,有时小于 100cP。

[0071] 在本发明各个实施方式中有用的微针装置可包含各种结构的任一种,诸如在下面专利和专利申请中所描述的结构,其公开作为参考结合于此。一种实施方式的微针装置包含美国专利申请公布 No. 2300/0045837 中公开的结构。在前述专利申请中所公开的微结构为具有锥形结构的微针形式,包括至少一个在每个微针的外表面所形成的通道。该微针可具有在一个方向上延长的底部。具有延长底部的微针内通道可从该延长底部的一端朝着微针的尖端延伸。沿微针的边侧所形成的通道可任选为截短的微针尖端。该微针阵列还包括在装载有微针阵列的基底表面上所形成的导管结构。微针内的通道与该导管结构流体连通。微针装置的另一个实施方式包含了在 2003 年 7 月 17 日提交的共同未决的

美国专利申请 10/621620 中所公开的结构,它描述了具有截平的锥形和可控纵横比的微针。该微针装置的又一实施方式包含了美国专利 No. 6, 091, 975 (Daddona 等人) 中所公开的结构,其描述了用于穿刺皮肤的刀片状微突。该微针装置的又一实施方式包含美国专利 No. 6, 313, 612 (Sherman 等人) 中所公开的结构,其描述了具有中空中央通道的锥形结构。微阵列的又一实施方式包含了国际公布 No. W000/74766 (Gartstein 等人) 中所公开的结构,其描述了在微针尖端顶面上具有至少一个纵向刀刃的中空微针。

[0072] 微针的表面可用预处理改变,诸如能改变表面功能的等离子体处理。例如,聚碳酸酯可用氮等离子体进行等离子体处理以促使酰胺起作用,或用氧等离子体进行等离子体处理,以促使羧酸酯起作用。可使用氮和氧等离子体处理的组合来给出混合的表面功能。替代的,可用涂层处理微针的表面以改变表面的属性。诸如通过使用加热或等离子体沉淀,将这种涂层直接用做固体物质。将薄层物质固化到阵列上的示例包括钻石状沉淀玻璃薄膜的等离子体,诸如在美国专利 No. 6, 881, 538 (Haddad 等人) 中所述,紫外线聚合丙烯酸酯,诸如在美国专利 No. 5, 440, 446 (Shaw 等人) 中所述,等离子体沉积的含氟聚合物,或者任何其他能由传统涂敷方法施用的薄层,诸如喷涂或辊涂并随后使用任何合适的辐射交联。在一个实施方式中,可将钻石状玻璃薄膜沉淀到微针上并随后用氧等离子体处理以使表面亲水。

[0073] 适于用在本发明中的微针装置可用于传送治疗剂或药物(包括任何药剂或多种药剂)以经皮传送的变体通过皮肤,或到达皮肤以便皮内或局部处理,诸如接种疫苗。

[0074] 在一方面,能经皮传送大分子重量的药物。药物分子重量的增加通常引起独立经皮传送的降低。适于用在本发明的微针装置具有传送通常难以由被动经皮输送进行传送的大分子的效用。这种大分子的例子包括蛋白质、肽、核苷序列、单克隆抗体、DNA 疫苗、多糖,如肝素,以及抗生素,如头孢曲松。

[0075] 在另一方面,适于用在本发明的微针装置可具有增强或允许经皮传送小分子的效用,该小分子在其他情况中难以或不可能由被动经皮输送进行传送。这种分子的例子包括盐形;离子型分子,诸如二膦酸盐,优选为阿仑膦酸钠或帕米膦酸二钠;以及具有不益于被动经皮传送的物理化学属性的分子。

[0076] 在另一方面,适于用在本发明的微针装置可具有增强分子传送到皮肤的效用,诸如在皮肤病治疗、疫苗传送或在疫苗佐剂的增强免疫响应中。适合疫苗的示例包括流感疫苗、莱姆病疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、水痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫苗、风疹疫苗、白喉疫苗、脑炎疫苗,黄热病疫苗、重组蛋白质疫苗、DNA 疫苗、脊髓灰质炎疫苗、治疗癌症的疫苗、疱疹疫苗、肺炎球菌疫苗、脑膜炎疫苗、百日咳疫苗、破伤风疫苗、伤寒疫苗、霍乱疫苗、肺结核疫苗及其组合。术语“疫苗”在此包括(但不限于)蛋白质、多糖、低聚糖,或者减弱或灭活病毒形成的抗原。合适的疫苗和疫苗佐剂的另外示例记载于美国专利申请公布 No. 2004/0049150 中,该公开作为参考结合于此。

[0077] 微针装置可用于即时传送,即将它们施放并从该施放位置立即去除,或者可将它们留在适当位置达一定的延长时间,该延长时间可在几分钟到长达 1 周之内。在一方面,传送的延长时间可从 1 到 30 分钟,从而使药物传送比敷用并立即去除获得的更充分。在另一方面,传送的延长时间可以从 4 小时到 1 周以提供持续的药物释放。

[0078] 实施例

[0079] 通过高效液相色谱 (HPLC) 测定破伤风类毒素总阵列含量

[0080] 制备含有 50mM 高氯酸钾、50mM 柠檬酸钾、20mM 磷酸钠、376mM 氯化钠和 100 μ g/mL 牛血清白蛋白的样本提取溶剂。通过将阵列放入聚丙烯杯中,给杯中加入 1.0mL 的样本提取溶剂,将帽盖扣合到样本杯上并声波处理 30 分钟来制备 HPLC 样本溶液。

[0081] 梯度洗脱 HPLC (移动项 A):0.2% (v/v) 高氯酸;移动相 B:10% 水,88% 乙腈,2% 异丙醇,0.2% 的高氯酸 (70%);溶剂程序:0.00min,22% B,1.0mL/min;6.00min,58% B,1.0mL/min;6.01min,100% B,1.0mL/min;6.50min,100% B,0.5mL/min;10.0min,0% B,0.5mL/min;注射体积:100 μ L;柱:Zorbax300SB-C850 $\times$ 4.6mm,3.5 微米)用于定量 HPLC 样本溶液中的破伤风类毒素。

[0082] 依靠冻干的 TT 一级标准 (List Biologics) 来校准非佐剂破伤风类毒素 (TT) 疫苗 (Aventis) 并将其用作工作标准。该工作标准用于获得大约 1 μ g-TT/mL 到 28 μ g-TT/mL 的校准曲线。用于该校准曲线的线性回归的校正系数通常大于 0.999。破伤风类毒素含量的结果是 6 和 10 次重复测定的平均。

[0083] 通过高效液相色谱 (HPLC) 测定破伤风类毒素尖端含量

[0084] 微针尖端上的破伤风类毒素含量,通过将类毒素固定在基底上适当位置处并降低微针份额,使其不能被提取到 HPLC 样本溶液中来测量。将微针阵列针部向上放置在平坦表面上,并且将 10 μ L 的油基聚亚安酯涂敷溶液 (Minwax[®]速干聚亚安酯) 施用到该阵列上并涂敷该阵列的基底。在环境条件下使聚亚安酯固化至少 3 个小时。随后按总含量方法中所描述的提取该阵列并进行分析。

[0085] 通过电感耦合等离子体 (ICP) 测定铝含量

[0086] 将 0.5mL 等分的 HPLC 样本溶液 (上面所描述的) 用 4% 的硝酸稀释到 5.0mL 用于由 (ICP) 来进行铝分析。通过用 1,2,4,5,6,8 和 11 μ g/mL 的铝标准来校准该分析。用于该校准曲线的线性回归的相关系数通常大于 0.999。

[0087] 酶联免疫吸附分析 (ELISA)

[0088] 通过 ELISA 定量测定兔子血清的抗破伤风类毒素 IgG。将破伤风类毒素涂敷在固相上,并与兔血清样本的抗破伤风类毒素 IgG 结合。清洗平板,并用抗兔 IgG-HRP 共轭体来检测结合的兔子 IgG。该化验用 EP 兽医标准的兔抗-破伤风类毒素 BRP 批号 1 (EDQM-欧洲药典委员会 [EDQM-European Pharmacopeia Commission] 目录号 C2425600) 进行标准化。来自这一 ELISA 的 1000 个任意单位 (AU) 等于 1 个国际单位 (IU)。除非另有说明,抗破伤风类毒素 IgG 的结果报告为 5 次重复测定的几何平均数。

[0089] 微针阵列

[0090] 如下制备微针阵列。制备圆盘 (面积 2cm²,厚度 1.02mm),在该圆盘一侧中间的正方形形状 (1cm²) 内用微针阵列 (37 $\times$ 37) 部分图案化。在方形图案中,相邻针的尖端规则地间隔开 275 微米的距离。单个针在形状上是锥体的,具有 250 微米的高度和带 83.3 微米边长的正方形底部。将这些尖端截断成边长 5 微米的平坦正方形的顶部。将这些阵列根据国际专利申请公开 No. W005/82596 中所提供的描述进行注模,并由聚碳酸酯制成 (Lexan[®] HPS1R-1125, GE Plastics, Pittsfield, MA)。接着将盘的中心冲切以在盘的图案侧表面大约 90% 上提供带有微针的微针阵列 (面积 = 1cm²)。该微针阵列具有大约 1200 个微针。

[0091] 实施例 1

[0092] 如下制备储备的涂敷制剂。根据制造商提供的程序,氢氧化铝佐剂

(Alhydrogel85™, Brenntag Biosector Co. Denmark) 用于吸收破伤风类毒素。将以定量 (5mL) 的破伤风类毒素 (TT) (Statens Serum Institute Lot92-1, 888Lf/mL) 逐滴地加入到氢氧化铝佐剂 (5mL) 溶液中, 同时搅动 2 分钟。吸收过程通过在室温下利用水平摇荡器再混合制剂 20 分钟来持续。接着将该混合物用离心法脱盐和浓缩。在以 2000rpm 最后离心 10 分钟后, 吸收 TT 的沉淀物在蔗糖溶液中重新悬浮, 提供 14% (w/v) 有佐剂的破伤风类毒素的蔗糖溶液。所有制剂在 4°C 下保存。

[0093] 如上所述制备微针阵列并进行如下处理。这些阵列利用 Plasma-Therm VII700 系列等离子体处理系统进行等离子体处理。利用将四甲基硅烷 (每分钟 150 标准立方厘米, sccm) 和氧气 (200sccm) 馈入具有 2000W RF 功率不加压的等离子 15 秒, 经过等离子体沉淀形成钻石状玻璃薄膜。接着随后在 150mTorr 压力、300W 功率下用氧等离子体 (400sccm) 处理该阵列 60 秒, 以从表面原子层去除元素碳和共价键碳并使该表面亲水。

[0094] 带有图 1 所示柔性薄膜的如图 3A、B 所示的装置用于将涂敷制剂施用到该微针阵列上。该柔性薄膜是具有 0.45 微米孔径的尼龙过滤膜 (127 μm 厚) (Alltech Associate, Inc.), 将其安装到对齐的旋转臂上以便在平行于待涂敷的微针阵列表面的平面上旋转。从该旋转臂延伸的柔性薄膜部分大约 1.5cm 宽乘以 0.75cm 长。聚酯的支撑片 (76 μm 厚, 44125 绿色编码的塑料垫片, Precision Brand Products) 安装在尼龙过滤膜的后面。该支撑聚酯片将近 1.5cm 宽乘以 0.55cm 长并且对齐, 使得该柔性薄膜的后缘超过聚酯薄膜片后翼伸出大约 0.2cm。对齐臂以使柔性薄膜的后缘在由阵列上微针的尖端所形成的平面下约 0.035 英寸 (889 μm)。该薄膜的弯曲角度近似 15 度。

[0095] 拾取板, 通常如图 17B 所示用于将溶液施用到柔性薄膜上。对齐臂以使柔性薄膜的后缘在与拾取板的顶面平面平行且在其下一一定距离的平面内移动。这一距离, 被称为缘-板干涉, 有 0.030 英寸 (762 μm)。这样后缘干涉到拾取板的顶面。将涂敷制剂施用到拾取板的顶面并转移到柔性薄膜上。在每次转移步骤之前, 大约 5 μL 的涂敷制剂施用到拾取板上。该柔性薄膜以近似 9cm/sec 的速度越过阵列的表面向前推进, 使得薄膜的后缘接触到针尖并在阵列的表面上刷过。在每次单个转移步骤之间将该阵列旋转 90 度。重复该转移步骤 5-8 次, 直到在微针阵列的基板上方在近似 100 到 125 微米的微针高度处形成具有近似 70 微米最大尺寸的泪滴状干制剂。在室温和室内湿度下使该涂敷的阵列干燥。

[0096] 用反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 9.5 μg (st. dev. = 4.6 μg)。用 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 12 μg (st. dev. = 5 μg)。

[0097] 实施例 2

[0098] 除了破伤风类毒素的量减半外, 像实施例 1 一样制备涂敷的微针阵列。用反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 5.7 μg (st. dev. = 1.2 μg)。用 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 8 μg (st. dev. = 4 μg)。

[0099] 体内抗破伤风类毒素 IgG 和破伤风类毒素的去除

[0100] 通过如实施例 1 到 3 中所述将涂敷抗原的阵列粘附在粘性背衬上来制备微针装置。如美国专利申请 No. 60/578, 651 中的一般性描述 (其公开内容作为参考结合于此), 利用施放器将该阵列施用到新西兰白母兔 (N = 5) 中。该施放器活塞的质量是 2.88g 并以 6.19 米/秒的速度施放该装置。将每只兔子腹部上的一个区域夹紧并剃毛, 小心不要刺激皮肤。对每只兔子施放一个装置并且在去除之前使其在适当的位置上保持 20 分钟。在初

次施放后 14 天,对每只兔子施放第二个装置(具有像第一装置一样的相同涂层),并再次在去除之前使其在适当的位置保持 20 分钟。在初次施放后的 21 天从每只兔子抽取血清样本,并由 ELISA 分析抗破伤风类毒素 IgG 的水平。将抗破伤风类毒素 IgG 的结果报告为 5 次重复测定的几何平均数。结果总结在表 1 中。用 HPLC 测定兔子去除的阵列中破伤风类毒素的剩余量。去除的中破伤风类毒素的量,通过初始破伤风类毒素水平和剩余破伤风类毒素水平之间的差值来确定。结果总结在表 1 中。

[0101] 另外,执行在每一施放时间对每只兔子施放两个阵列的测试(下面指代为 2X),这样提供双剂量。所去除的破伤风类毒素的量作为从两个阵列中总去除的量进行报告。

[0102]

表 1		
阵列实施例号	抗破伤风类毒素 IgG[AU]	去除的破伤风类毒素 [μg]
1	4573	2.6
1 (2X)	6532	6.2
2	1187	3.1
2 (2X)	5547	5.8

[0103] 实施例 3

[0104] 如下制备抗原涂敷制剂。通过用 30,000g/molMW 定点膜的离心来浓缩破伤风类毒素 (Statens Serum Institute Lot92-1,888Lf/mL),以提供浓缩的破伤风类毒素存储溶液 (3554Lf/mL)。制备 70% (w/v) 的蔗糖存储溶液。将等分 (1.124mL) 的破伤风类毒素存储溶液,等分 (5.179mL) 的蔗糖存储溶液和水 (0.930mL) 加到一起并混合以形成抗原涂敷制剂。标示的蔗糖浓度为 50% (w/v)。

[0105] 带有图 1 所示柔性薄膜的如图 3A、B 所示的装置用于将涂敷制剂施用到微针阵列上。如实施例 1 所示沉淀并处理钻石状玻璃薄膜。该柔性薄膜是具有 0.45 微米孔径的尼龙过滤膜 (127 μm 厚) (AlltechAssociate, Inc., Deerfield, IL),将其安装到对齐的旋转臂上以便在平行于待涂敷微针阵列表面的平面上旋转。从该旋转臂延伸的柔性薄膜部分约 1.5cm 宽乘以 0.75cm 长。聚酯的支撑片 (76 μm 厚,44125 绿色编码的塑料垫片, PrecisionBrand Products) 安装在尼龙过滤膜的后面。该支撑聚酯片约 1.5cm 宽乘以 0.55cm 长并且对齐使得该柔性薄膜的后缘超过聚酯薄膜片后缘伸出大约 0.20cm。对齐臂以使柔性薄膜的后缘移动到平行于阵列上微针的尖端所形成的平面下近似 0.015 英寸 (381 μm) 的平面中。该距离被称为缘-阵列干涉。该薄膜的弯曲角度近似 7 度。

[0106] 拾取板,通常如图 17B 所示用于将溶液施用到柔性薄膜上。对齐臂以使柔性薄膜的后缘在拾取板顶面的平面下 0.030 英寸 (762 μm) 的平面内移动(即,缘-板干涉是 762 μm)。将涂敷制剂 (7 μL) 施用到拾取板的顶面上。柔性薄膜以近似 9cm/sec 的速度越过拾取板的表面推进,使得该薄膜的后缘接触该涂敷制剂以便将涂敷制剂转移到该柔性薄膜上。接着该柔性薄膜以近似 9cm/sec 的速度越过阵列的表面向前推进,使得薄膜的后缘

接触到针尖并在阵列的表面上刷过。将流体从拾取板转移到薄膜上并随后转移到阵列的步骤重复 4 到 6 次直到将该涂敷制剂用光。在每个单个的转移步骤之间将该阵列旋转 90 度。用反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $12.9 \mu\text{g}$ (st. dev. = $5.2 \mu\text{g}$)。

[0107] 实施例 4-9

[0108] 除了改动以下参数中的一个或多个外,根据实施例 3 中所述的操作将抗原涂敷制剂施用到为针阵列上,所述参数为:弯曲角度,翼-阵列干涉,翼-板干涉,冲程率。表 2 显示了通过反相 HPLC 测量的参数值和所得破伤风类毒素总阵列含量。

[0109]

表 2					
实施例号	弯曲角度 [度]	缘-阵列干涉 [μm]	缘-板干涉 [μm]	薄膜速度 [cm/sec]	破伤风类毒素含 量[μg]
4	7	0.005[127]	0.030[762]	9	8.7(2.4)
5	7	0.015[381]	0.030[762]	15	21.3(12.5)
6	15	0.035[889]	0.000	15	10.0(5.6)
7	15	0.005[127]	0.000	9	7.6(4.6)
8	15	0.035[889]	0.030[762]	9	6.5(1.1)
9	15	0.055[127]	0.030[762]	9	8.0(1.7)

[0110] 实施例 10

[0111] 如下制备涂敷溶液。将近似等量的蔗糖和水连同少量的绿色食用色素(约 0.25 体积%)混合以帮助观察。将该溶液加热到 235 °F (112.8°C) 以形成具有大约 75 到 80% 固体的蔗糖溶液,至少冷却 12 个小时并进行倾泻以便从溶解或再结晶的固体中分离出蔗糖溶液。

[0112] 通常如图 12A 所述的涂敷装置用于将涂敷溶液施用到微针阵列中。通过将 0.625 英寸 (1.59cm) 直径 $\times$ 0.020 英寸 (0.051cm) 厚的双面圆盘、中等密度聚乙烯泡沫条带 (3M Cushion-Mount™ Plus no.1020) 粘连到 0.65 英寸 (1.65cm) 直径 $\times$ 2.0 英寸 (5.08cm) 长的聚亚安酯泡沫棒 (Aquazone®, 密度 = 1.81b/cu. Ft, 用 ASTM D3574 测试 0.56psi (3.86kPa) 的 25% 的压缩偏差, Foamex International Inc., Linwood, PA) 的一端来制备涂抹组件。将 0.20 英寸 (0.51cm) 厚 $\times$ 0.625 (1.59cm) 英寸直径的铜盘粘到双测泡沫带外露的一侧。将另一泡沫带的盘粘到该铜盘上,并且将 0.005 英寸 (127 μm) 厚 $\times$ 0.625 (1.59cm) 英寸直径的尼龙过滤膜 (0.45 μm 孔径, Alltech Associate, Inc., Deerfield, IL) 粘到双测泡沫带第二片的外露侧。该层叠结构是这样的:泡沫棒 / 泡沫带 / 铜盘 / 泡沫带 / 尼龙膜。将具有 1 英寸 (2.54cm) 面宽的 1.020 英寸 (2.59cm) 直径的凹槽辊用作拾取辊。该拾取辊具有凹槽间隔 0.012 英寸 (305 μm), 凹槽角度 90 度, 标示凹槽深度 0.0060 英寸 (152 μm), 并且每平方英寸标示凹槽体积 0.00360 立方英寸 (0.00914mL/cm²) 的辊表面。该拾取辊处于储藏器槽体的中间保持上述的涂敷溶液。该储藏器槽体在形状上是圆柱形的, 具有 1.062 英寸 (2.70cm) 的直径。刮粉刀为具有 95 硬度支柱 A 的 0.0625 英寸 (0.159cm) 厚的聚亚

胺酯片层,并由 0.0625 英寸 (0.159cm)×0.5 英寸 (1.27cm) 的不锈钢条带保持在适当的位置。

[0113] 通常如图 12A 所示将涂敷溶液施用到涂抹组件的尼龙膜上。旋转该拾取辊使得涂敷溶液填充凹槽。刮粉刀与该拾取辊接触地放置。接着将尼龙膜穿过带凹槽的辊表面若干次直到尼龙膜上的涂敷制剂的量达到均衡。接着将带有涂敷流体的涂抹组件转移到直接定位在微针阵列上方的涂敷位置。接着将其垂直移动使其如图 8A-C 所述接触该阵列,随后上下旋转规定的次数以便将涂敷制剂沉淀到阵列上,并接着在环境条件下进行干燥。该微针阵列展现出亮绿颜色,指示了在 12 次沉淀循环之后,蔗糖溶液涂敷在该阵列上。显微镜检查显示该涂层通常以球形沉淀到直径约 30 到 50 μm 的每个微针尖端上或其附近。

[0114] 实施例 11

[0115] 除了下面的例外,如实施例 10 所述来涂敷微针阵列。拾取辊具有凹槽间隔 0.012 英寸 (305 μm),凹槽角度 60 度,标示凹槽深度 0.0104 英寸 (264 μm),并且每平方英寸标示凹槽体积 0.00624 方英寸 (0.01584mL/cm²) 的辊表面。在 4 次沉淀循环后,该微针阵列展示出强的非均一绿色。显微镜检查显示该涂层通常以球形沉淀到直径约 30 到 80 μm 的每个微针尖端上或其附近。

[0116] 实施例 12

[0117] 除了使用 10 次沉淀循环外,如实施例 11 所述来涂敷微针阵列。该微针阵列展示出强的均一绿色。显微镜检查显示该涂层通常以球形沉淀到直径约 60 到 100 μm 的每个微针尖端上或其附近。

[0118] 实施例 13

[0119] 除了使刮粉刀从拾取辊间隔大约 1 密耳 (25 μm) 并使用一次沉淀循环外,如实施例 11 所述涂敷微针阵列。该微针阵列展示出均一的浅绿色。显微镜检查显示该涂层通常以泪滴状沉淀到直径约 30 到 50 μm (在泪滴最宽处平行于阵列基底的平面上测量) 的每个微针尖端上或其附近。

[0120] 实施例 14

[0121] 除了下面的例外,如实施例 10 所述来涂敷微针阵列。拾取辊具有凹槽间隔 0.014 英寸 (356 μm),凹槽角度 90 度,标示凹槽深度 0.0070 英寸 (178 μm),并且每平方英寸标示凹槽体积 0.00490 立方英寸 (0.02156mL/cm²) 的辊表面。在 8 次沉淀循环后,该微针阵列展示出非均一的浅绿色。显微镜检查显示该涂层通常以球形沉淀到直径约 30 到 60 μm 的每个微针尖端上或其附近。

[0122] 实施例 15

[0123] 除了使刮粉刀从拾取辊间隔大约 2 密耳 (50 μm) 并使用一次沉淀循环外,如实施例 14 所述涂敷微针阵列。该微针阵列展示出均一的浅绿色。显微镜检查显示该涂层通常以泪滴状沉淀到直径约 40 到 50 μm (在泪滴最宽处平行于阵列基底的平面上测量) 的每个微针尖端上或其附近。

[0124] 实施例 16

[0125] 如下涂敷微针阵列。使用如图 10A 所述的涂敷装置来将涂敷溶液施用到微针阵列上。通过将 0.625 英寸 (1.59cm) 直径×0.020 英寸 (0.051cm) 厚的双面圆盘、中等密度聚乙烯泡沫条带 (3MCushion-Mount™ Plus no. 1020) 粘连到 0.65 英寸 (1.65cm) 直径×2.0

英寸 (5.08cm) 长的聚亚胺酯泡沫棒 (Aquazone[®], 密度 = 1.81b/cu. Ft, 用 ASTM D3574 测试 0.56psi (3.86kPa) 的 25% 的压缩偏差, Foamex International Inc., Linwood, PA) 的一端来制备支撑组件。将微针阵列的无图案的一侧粘到双侧泡沫条带外露的表面。

[0126] 使用具有槽体状储藏器的不锈钢储藏器, 该储藏器大到足以完全将微针阵列放置在该槽体中。将另一盘泡沫带粘到该储藏器的槽体, 并且将 0.005 英寸 (127 μ m) 厚 $\times$ 0.625 (1.59cm) 英寸直径的尼龙过滤膜 (0.45 μ m 孔径, Alltech Associate, Inc., Deerfield, IL) 粘到双侧泡沫带第二片的外露侧。将多余的涂敷溶液施用到该尼龙过滤膜并通过用刮粉刀去除多余的流体来调整大约是微针高度一半的厚度。该涂敷溶液是具有从 40 到 70% (w/w) 蔗糖的水性蔗糖溶液。通过将支撑组件带向储藏器来执行转移步骤使得微针接触尼龙过滤膜和涂敷溶液。接着去除该支撑组件与尼龙过滤膜和涂敷溶液的接触。在环境条件下使该阵列干燥。可重复应用转移步骤以转移额外的涂敷物质直到干的涂敷物质在每个微针的尖端附近形成泪滴形状。

[0127] 本发明已经参考了其若干实施方式进行了描述。已经提供的前面详细描述和实施例仅用于清晰理解, 不可理解为不必要的限定。对本领域技术人员很显然的是, 在不脱离本发明的精神和范围内可对所描述的的实施方式进行很多修改。这样, 本发明的范围不应限定为在此所描述的组成和结构的精确细节, 而是由下面权利要求的语言来限定。

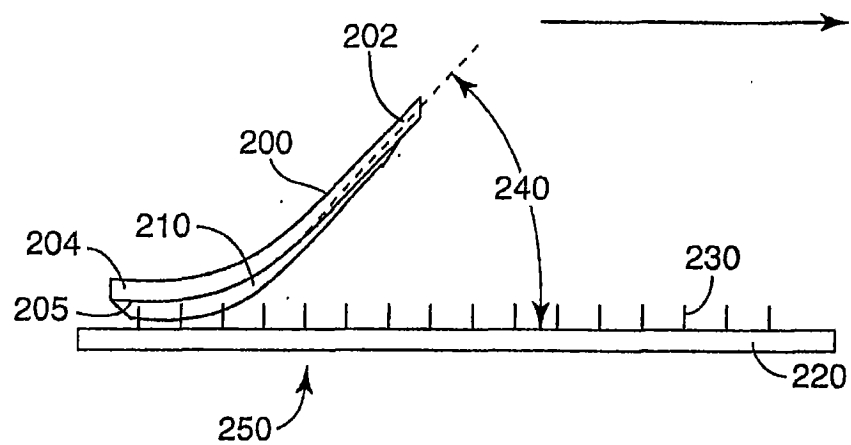


图 1

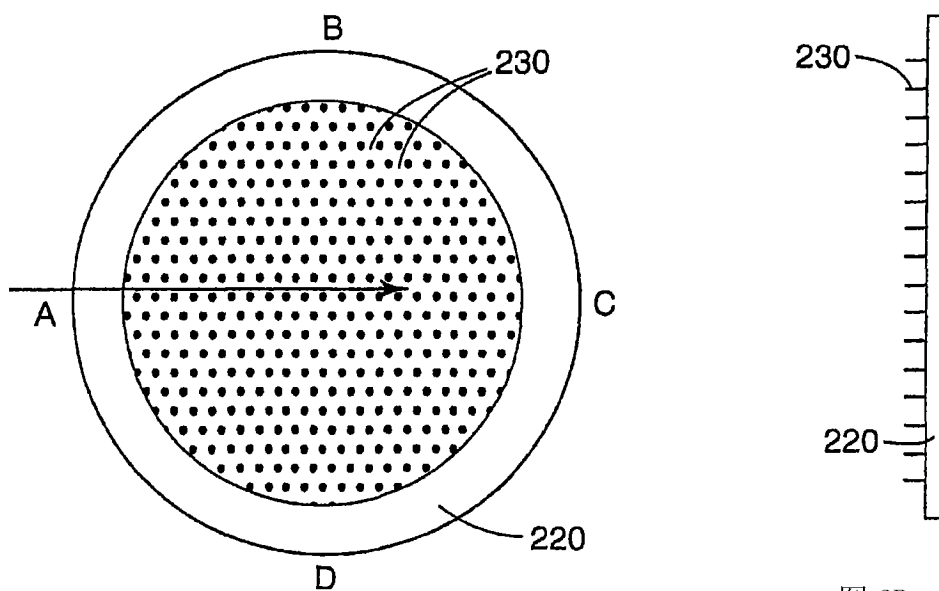


图 2B

图 2A

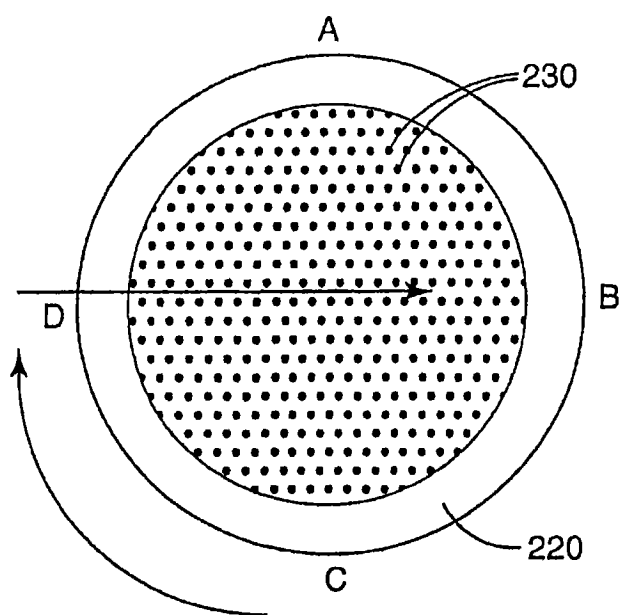


图 2C

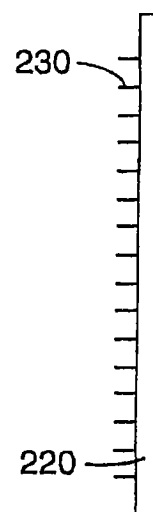


图 2D

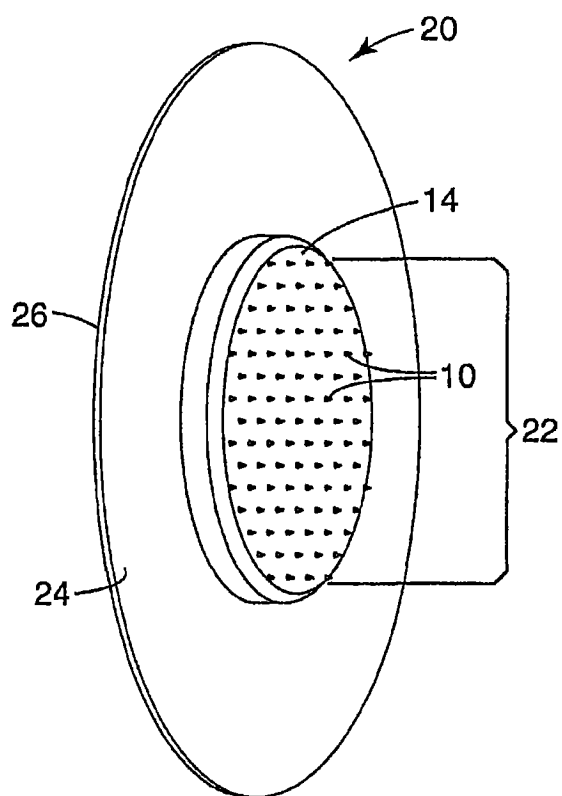
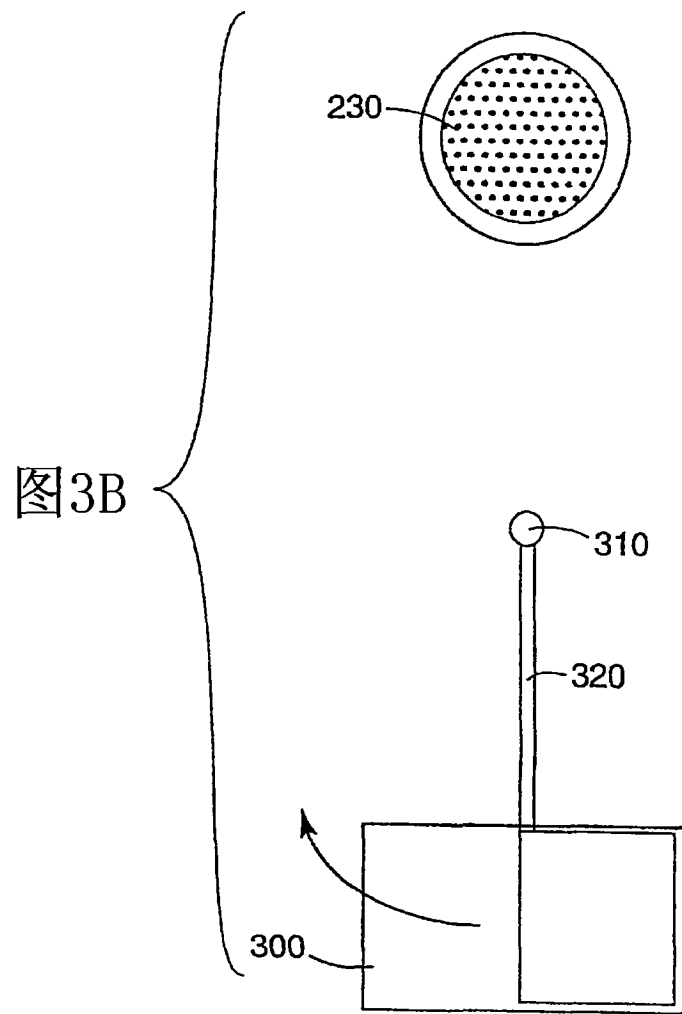


图 4



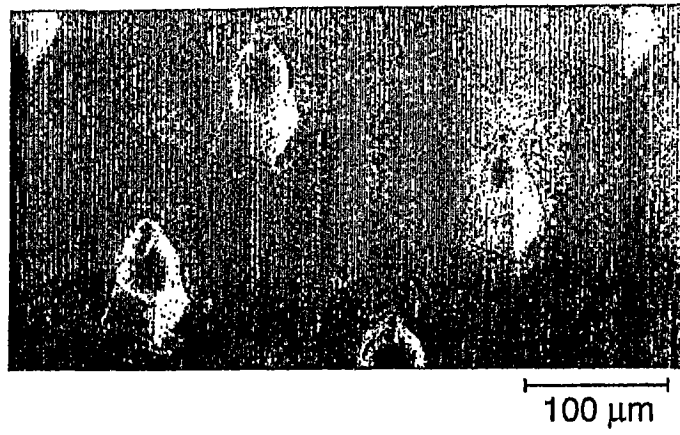
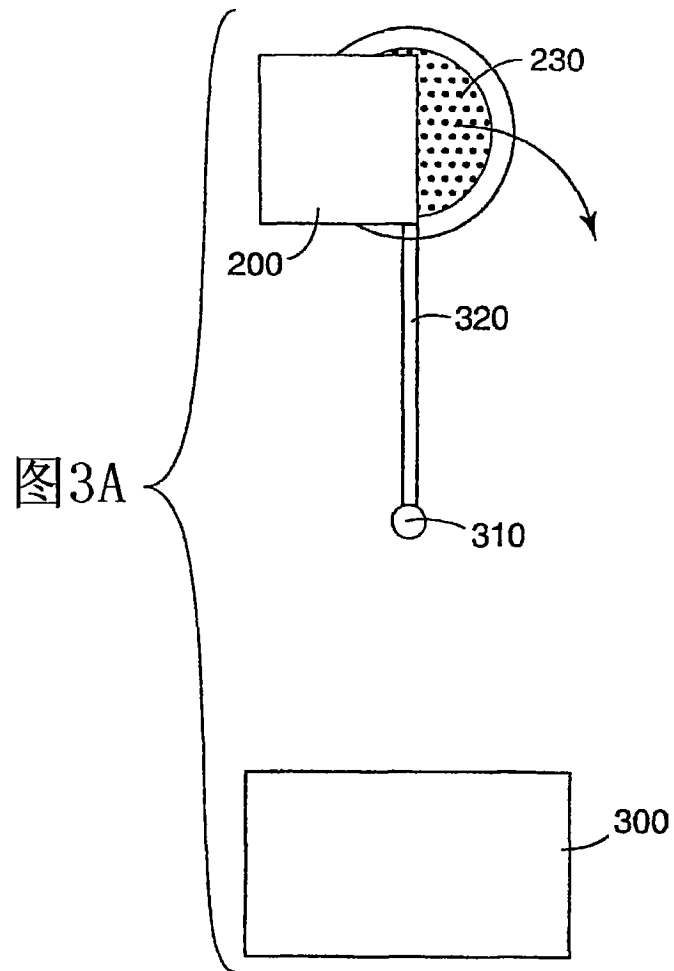


图 5

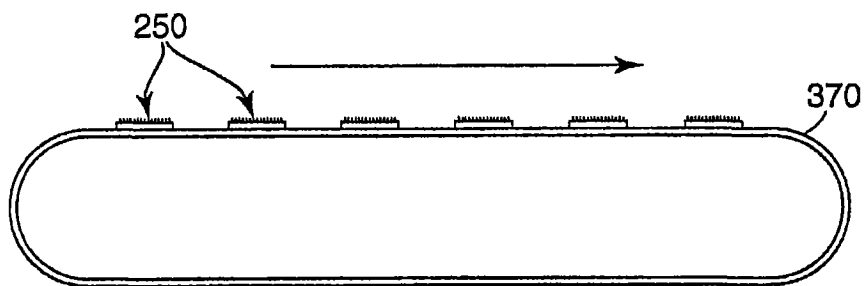


图 7C

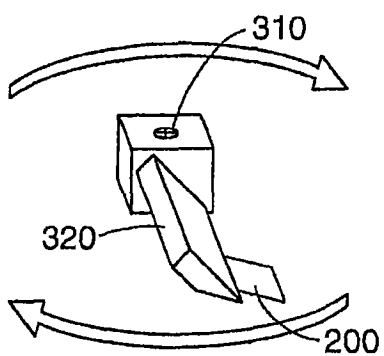


图 6A

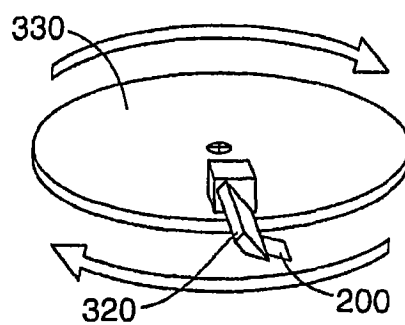


图 6B

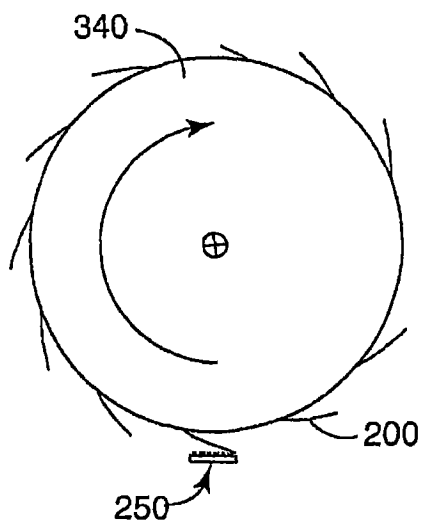


图 6C

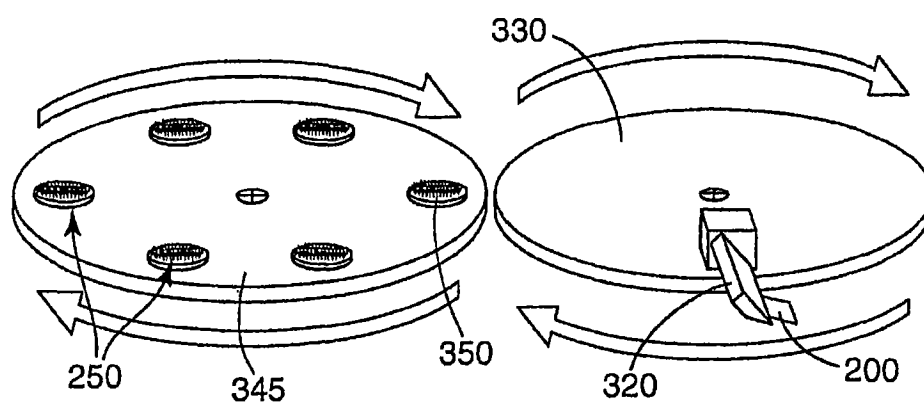


图 7A

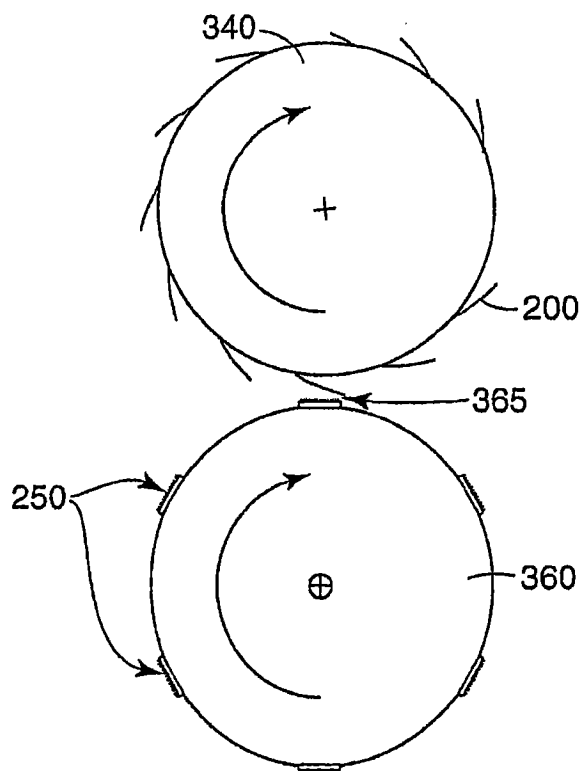


图 7B

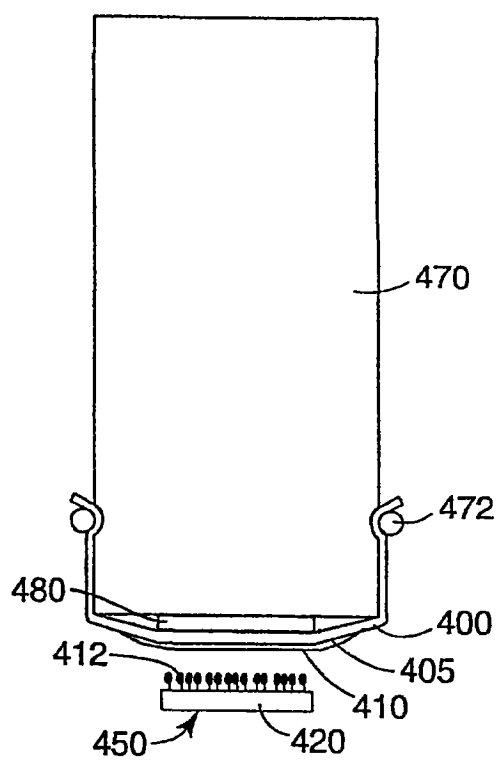


图 8C

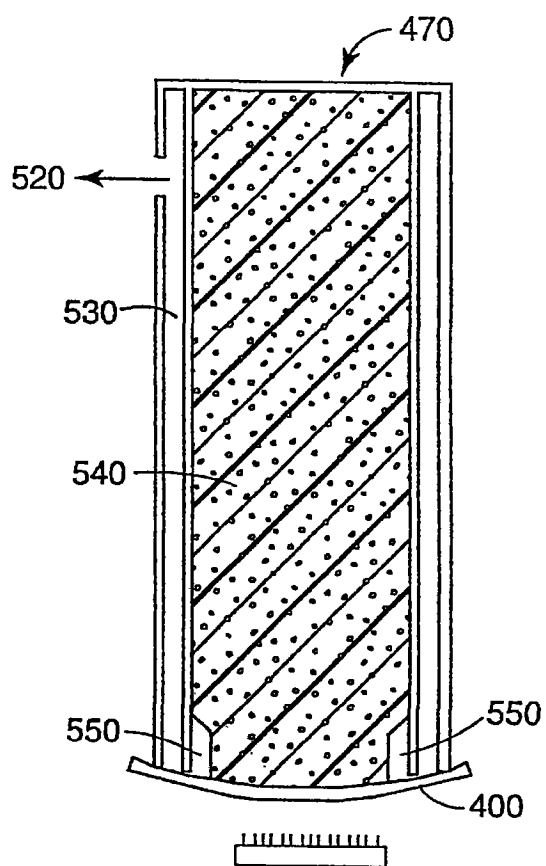


图9B

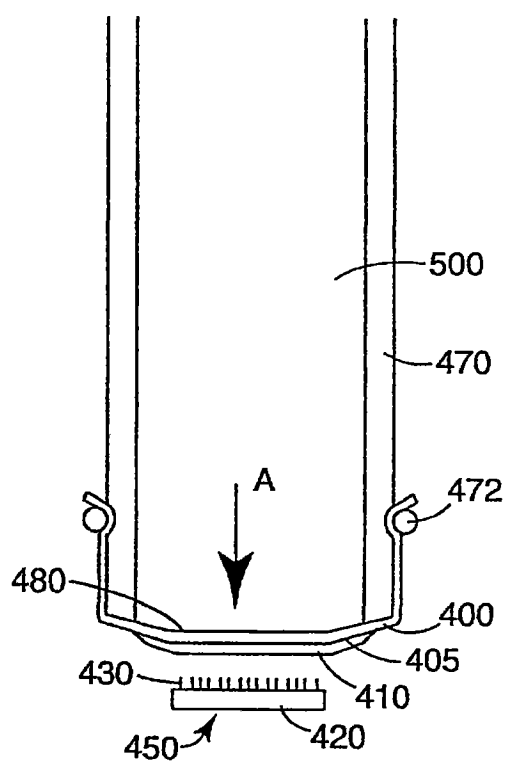


图9A

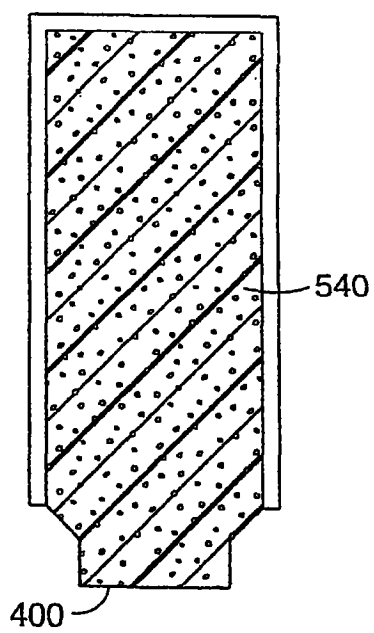


图9E

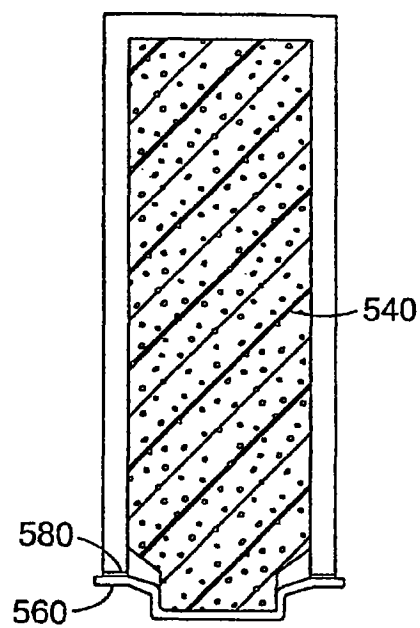


图9D

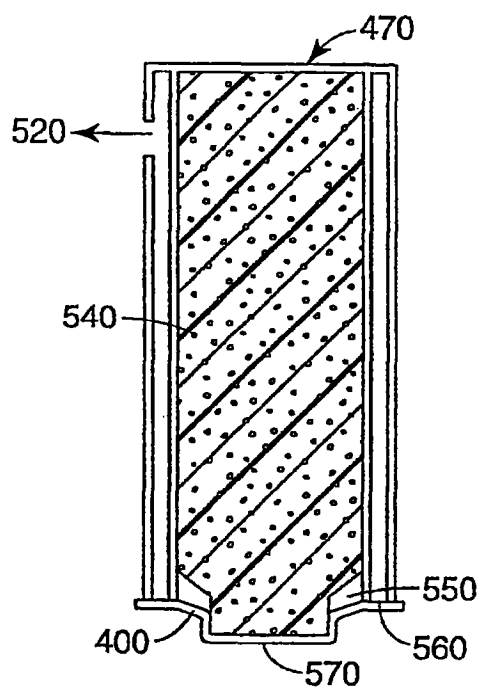


图9C

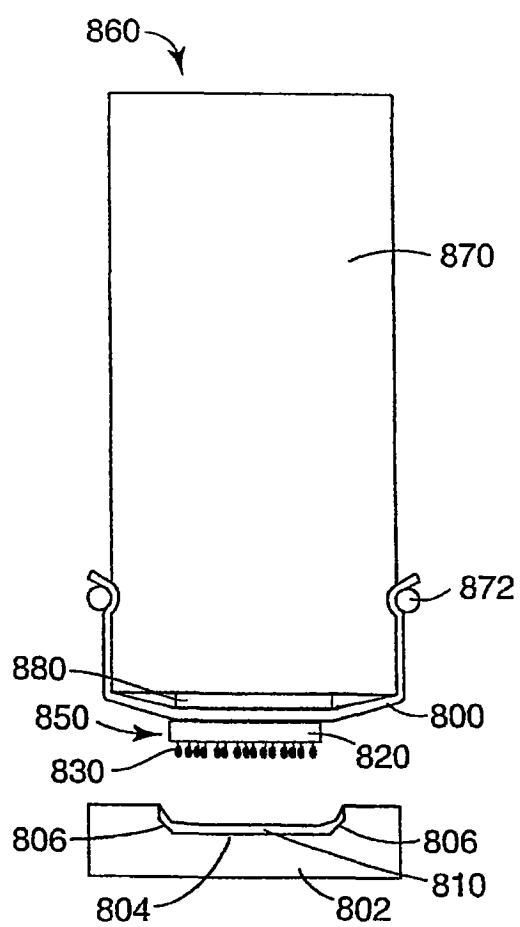


图10C

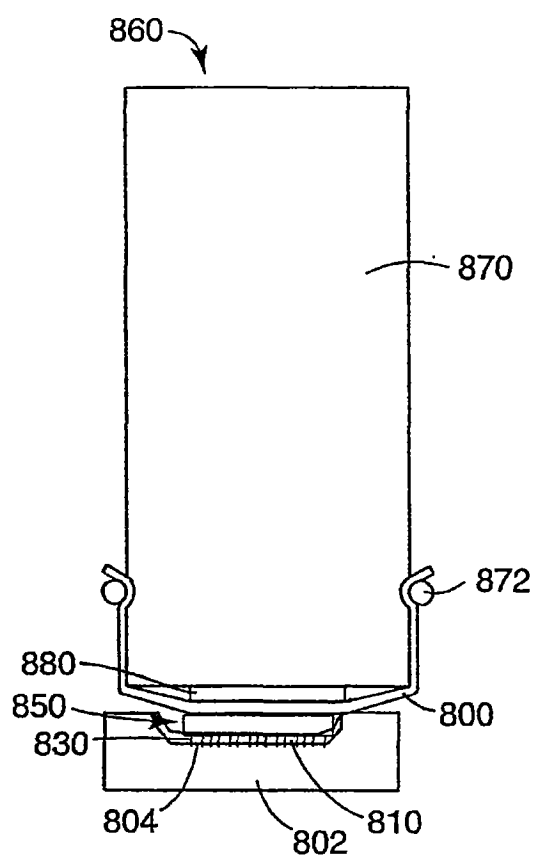


图10B

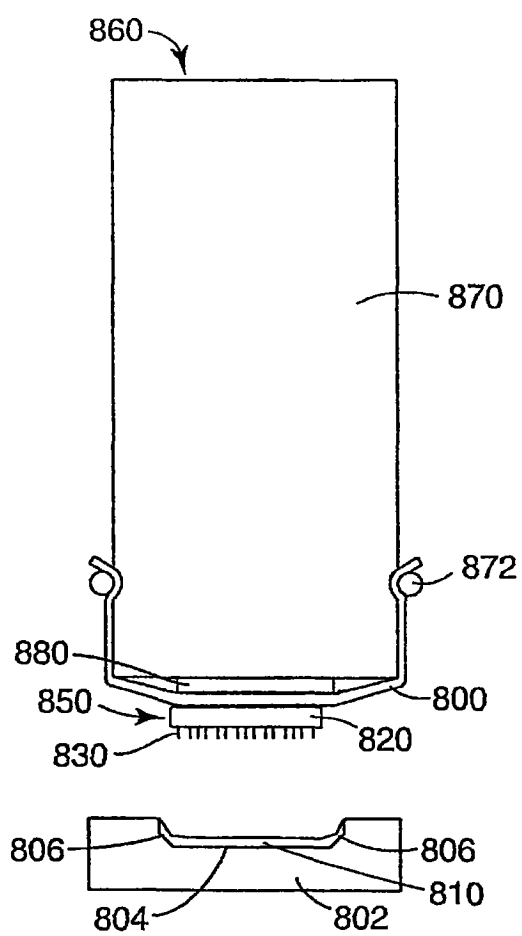


图10A

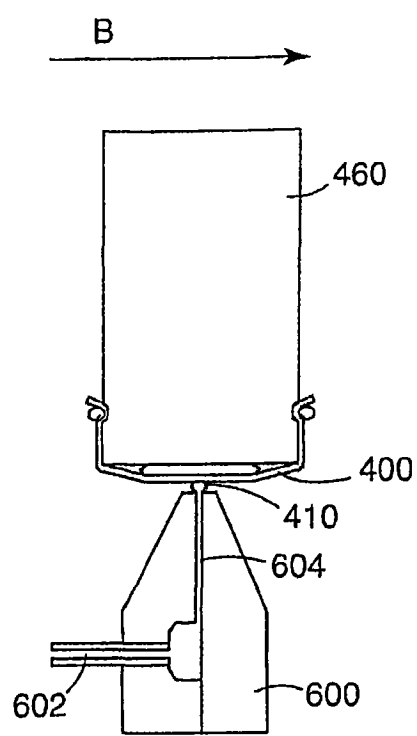


图 11

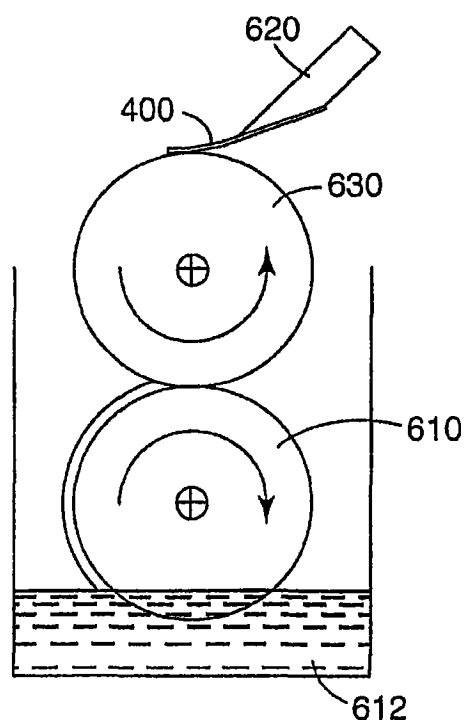


图 13

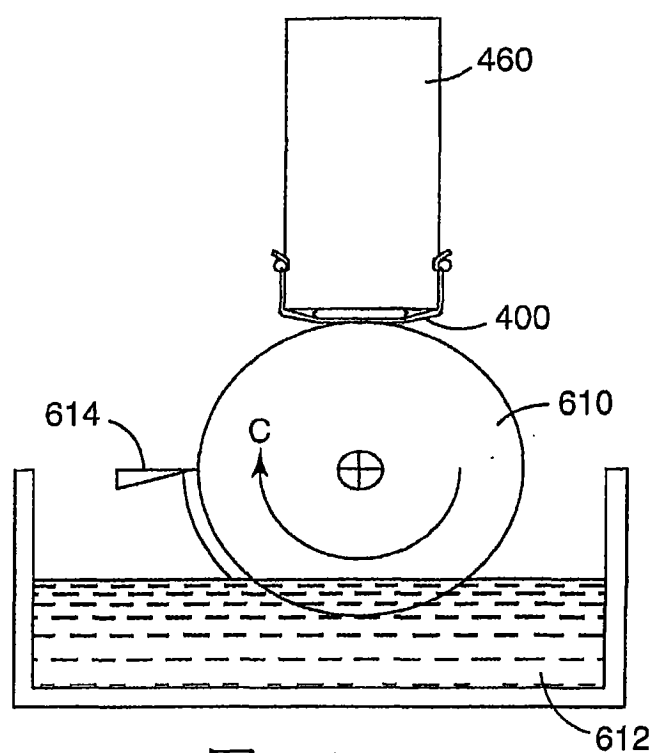


图12A

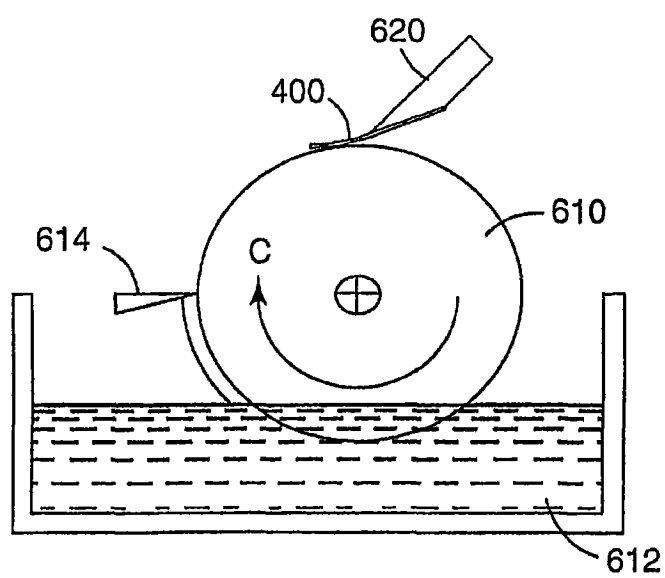


图 12B

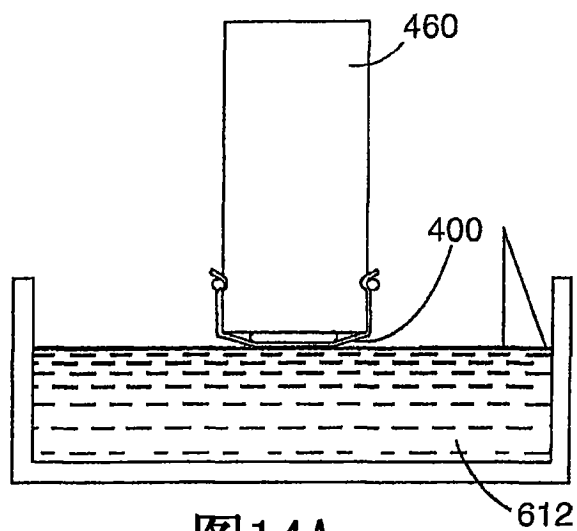


图14A

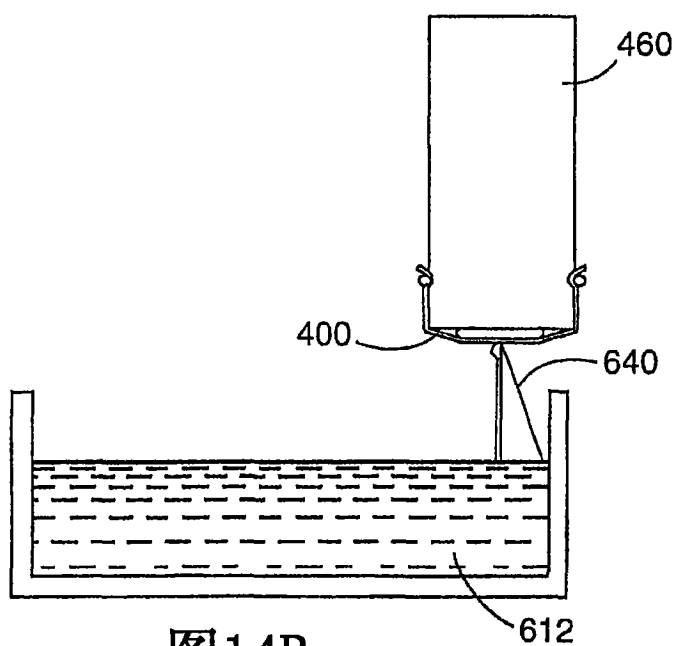


图14B

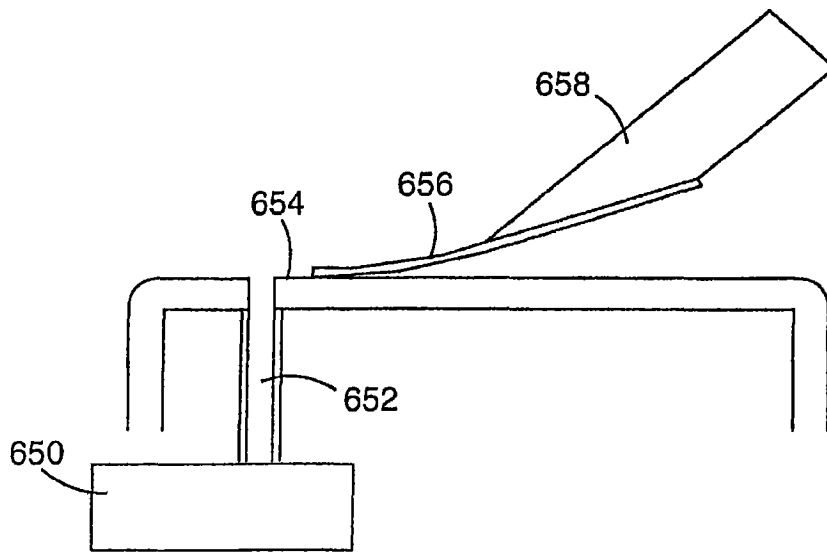


图 15A

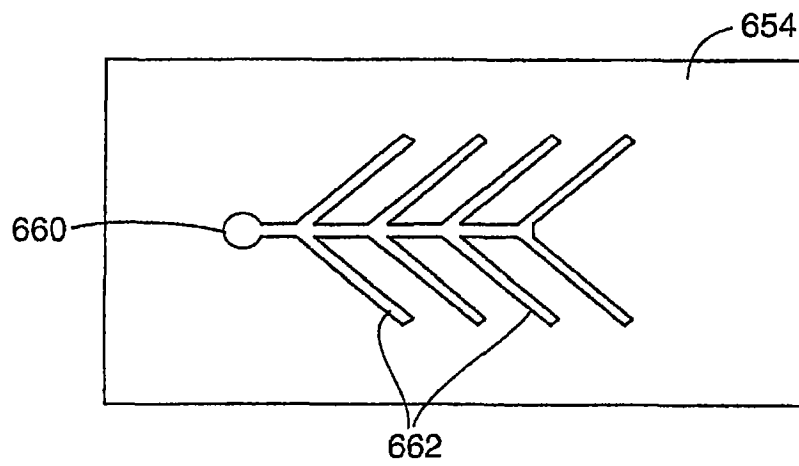


图 15B

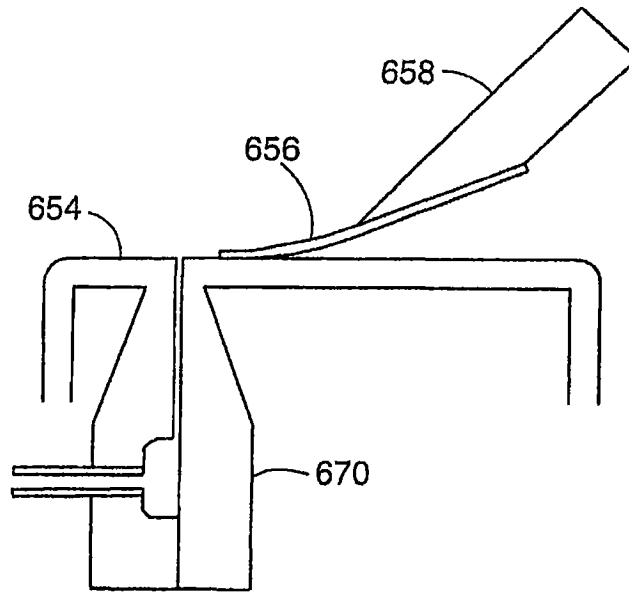


图 16A

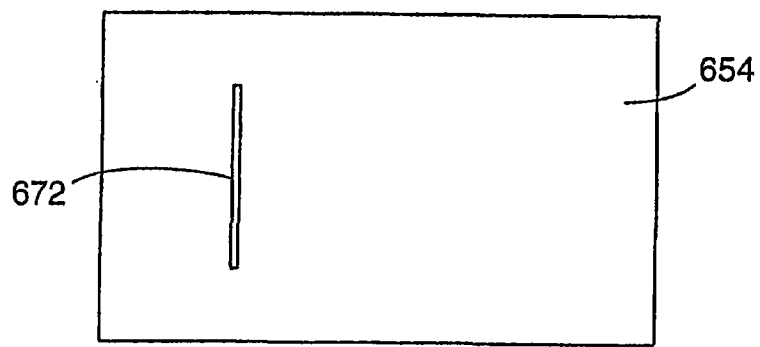


图 16B

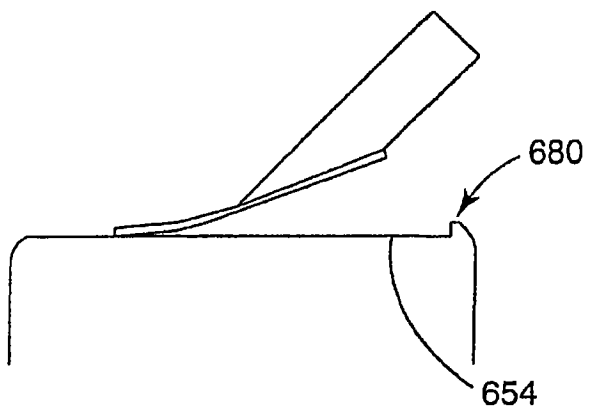


图 17A

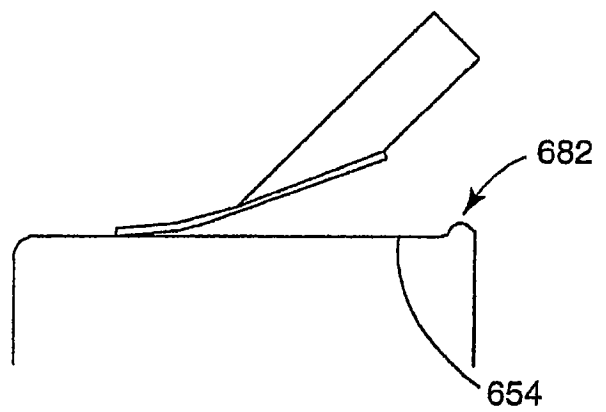


图 17B