



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101102809 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 200580046742.7

(22) 申请日 2005.11.18

(30) 优先权数据

60/629,209 2004.11.18 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.07.17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/041858 2005.11.18

(87) PCT申请的公布数据

W02006/055799 EN 2006.05.26

(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 彼得·R·约翰逊 马拉·R·埃默里

詹姆斯·T·沃尔特

珍妮弗·E·雷德-德文斯

丹尼尔·C·段 莫塞斯·M·大卫

崔惠沃

(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 陆锦华

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01)

B05D 1/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1541126 A, 2004.10.27, 全文.

US 2002/0132054 A1, 2002.09.19, 全文.

WO 03/092785 A1, 2003.11.13, 全文.

US 2004/0049150 A1, 2004.03.11, 全文.

审查员 沈显华

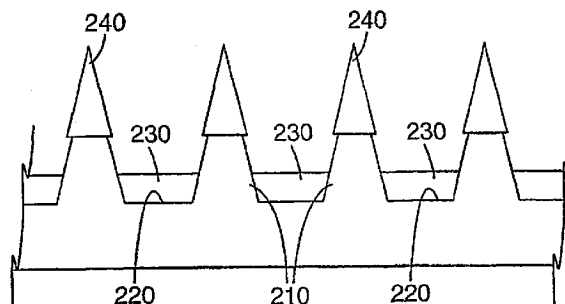
权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 5 页

(54) 发明名称

涂敷微针阵列的遮蔽方法

(57) 摘要

一种涂敷微针阵列的方法,包含:提供具有基底和至少一个针的微针阵列;在该微针阵列上提供可去除的遮蔽层,使得基底至少部分地由该遮蔽层覆盖,以及至少一个针保持为至少部分地露在外面;以及将涂敷物质施用到该微针阵列暴露部分的至少一部分上。



1. 一种涂敷微针阵列的方法, 包含:
提供具有基底和至少一个微针的微针阵列;
在该微针阵列上提供可去除的遮蔽层, 使得所述基底至少部分地由该遮蔽层覆盖, 并且所述至少一个微针至少部分地露在外面; 和
将涂敷物质施用到该微针阵列的暴露部分的至少一部分上。
2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述遮蔽层是流体。
3. 根据权利要求 2 的方法, 其中从涂敷溶液中施用包含在该涂敷溶液中的所述涂敷物质, 该涂敷溶液还包含载液, 并且该方法进一步包含蒸发该载液的步骤, 从而提供干燥后的涂层。
4. 根据权利要求 3 的方法, 其中所述遮蔽层流体的密度高于所述载液的密度。
5. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 其中所述遮蔽层流体的挥发性低于所述载液的挥发性。
6. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 其中所述载液基本上不与所述遮蔽层流体互溶。
7. 根据权利要求 2 到 4 的任一项的方法, 进一步包含使所述遮蔽层流体蒸发的步骤。
8. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 其中, 在所述遮蔽层流体完全蒸发之前使所述载液完全蒸发。
9. 根据权利要求 2 到 4 的任一项的方法, 其中所述遮蔽层流体是氟化液体。
10. 根据权利要求 1-4 的任一项的方法, 其中所述微针阵列包含多个微针。
11. 根据权利要求 10 的方法, 其中施用到所述微针阵列上的涂敷物质按重量计超过 50% 存在于所述微针上。
12. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述遮蔽层是能转变成液体的固体或半固体。
13. 根据权利要求 12 的方法, 其中通过改变温度、电场或 pH 值, 来促使所述遮蔽层的转变。
14. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 其中所述涂敷物质包含治疗活性物质。
15. 根据权利要求 14 的方法, 其中施用到所述微针阵列上的治疗活性物质按重量计超过 50% 存在于所述微针上。
16. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 其中所述载液包括水。
17. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 其中所述涂敷物质包括疫苗、疫苗佐剂或它们的混合物。
18. 根据权利要求 1-4 的任一项的方法, 其中所述涂敷物质优选地淀积到所述微针上。
19. 根据权利要求 1-4 的任一项的方法, 其中所述涂敷物质优选地淀积到所述微针的尖端上或其尖端附近。
20. 根据权利要求 1-4 的任一项的方法, 其中最初将可去除遮蔽层施用到所述微针阵列上, 使得没有微针暴露, 并且接着使所述遮蔽层部分蒸发, 从而提供部分暴露的所述至少一个微针。
21. 根据权利要求 20 的方法, 其中将所述涂敷物质最初施用到遮蔽层上, 并且将该涂敷物质施加到所述微针阵列的暴露部分的至少一部分上, 该暴露部分随着所述遮蔽层蒸发而出现。
22. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 其中所述涂敷溶液是包括作为所述涂敷物质的分散颗粒的悬浮液。

23. 根据权利要求 1-4 的任一项的方法,其中,在所述微针阵列上提供可去除的遮蔽层步骤之前,对微针表面的至少一部分进行等离子体处理。

24. 根据权利要求 23 的方法,其中所述等离子体包括氧或氮。

25. 根据权利要求 1-4 的任一项的方法,其中在所述微针阵列上提供可去除的遮蔽层步骤之前,在微针表面的至少一部分上提供固体涂层。

26. 根据权利要求 25 的方法,其中所述固体涂层包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、柠檬酸钾或钻石状玻璃。

27. 根据权利要求 1-4 的任一项的方法,其中在对所述微针阵列暴露部分的至少一部分施加涂敷物质的步骤之前,对所述遮蔽层施用溶剂。

涂敷微针阵列的遮蔽方法

[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, 209 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] 即使在使用改进的化学增强剂的情况下, 也仅有少量具有示例治疗价值的分子能穿过皮肤。分子穿过皮肤的主要障碍是角质层 (皮肤最外面的一层)。

[0005] 已经公开了用于结合将治疗剂和其他物质传送通过皮肤或其他表面一起使用的设备, 这些设备包括相对较小结构的阵列, 有时称为微针或微钉。通常将这些设备尽力压靠在皮肤上以刺穿角质层, 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设备, 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若干困难, 诸如制作非常精细、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设备, 较之流体储藏器设备拥有理想的特征。这些设备通常更简单并可直接将治疗物质注入到皮肤中, 而无需在微针设备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连续涂敷的能力, 是具有干涂层的微针设备的重要特征。虽然有很多方法, 用于在大体平坦的表面上提供干涂层, 但是由于在任何阵列设计中固有的较高表面不平整, 致使微针阵列的涂敷提供了挑战。

[0009] 已经发现: 通过遮蔽微针阵列的基底, 可调整和控制涂敷液体的干燥率和涂敷位置。

[0010] 尤其是, 本发明提供了一种涂敷微针的方法, 包括: 提供具有基底和至少一个针的微针阵列; 在微针阵列上, 提供可去除的遮蔽层, 使得基底至少部分地被该遮蔽层覆盖, 并且至少一个针保持至少部分地暴露; 并将涂敷物质施用到微针阵列的暴露部分的至少部分上。

[0011] 在考虑了本公开的其余部分之后, 包括详细说明所附权利要求, 本领域的技术人员将进一步理解本发明。

[0012] 如此处所使用的, 特定术语将被理解为具有如下阐述的意义:

[0013] “阵列”表示此处所描述的医疗设备, 其包括能刺穿角质层便于经皮传送治疗药剂或通过皮肤采样液体的一个或多个结构。

[0014] “微结构”、“微针”或“微阵列”表示与阵列相关联的特定微观结构, 该阵列能刺穿

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] 在思考优选实施例的详细描述以及所附权利要求后,将会理解本发明的特点和优势。下面结合本发明的各个说明性实施例来描述本发明的这些以及其他特点和优势。本发明的以上概述并非意图描述本发明每个公开的实施例或每个执行。随后的附图和详细的说明更具体地例示了说明性实施例。

附图说明

[0016] 下面参考附图,更详细地描述本发明优选的实施例,附图中:

[0017] 图 1 是未涂敷的微针阵列的示意性截面图。

[0018] 图 2 是基底上已经施加遮蔽液体的阵列的示意性截面图。

[0019] 图 3A 是已经施加涂敷液体的阵列的示意性截面图。

[0020] 图 3B 是当部分涂敷液体已经蒸发的阵列的示意性截面图。

[0021] 图 3C 是当涂敷液体已经蒸发留下干涂层的阵列的示意性截面图。

[0022] 图 3D 是当部分遮蔽液体已经蒸发的阵列的示意性截面图。

[0023] 图 3E 是当遮蔽液体已经蒸发留下针尖上的干涂层的阵列的示意性截面图。

[0024] 图 4 是对基底施加遮蔽液体的微针阵列的另一实施例的示意性截面图。

[0025] 图 5 是施加遮蔽膜的微针阵列的示意性截面图。

[0026] 图 6A、B 是已经施加涂敷液体的、图 5 的微针阵列的示意性截面图和平面图。

[0027] 图 6C 是当涂敷已经蒸发留下干涂层的阵列的示意性截面图。

[0028] 图 7 是补片微针设备的示意性透视图。

具体实施方式

[0029] 图 1 到 3 显示了本发明方法的一个实施例。图 1 显示了未涂敷微针阵列 200,其具有基底 220,和从该基底 220 突出的微针 210。将遮蔽液体 230 施用到微针阵列 200(如图 2 所示)从而涂敷基底 220。接着施用涂敷液体 235(如图 3A)所示。期望这样施用涂敷液体 235,使其不会干扰遮蔽液体 230。该涂敷液体 235 理想地在遮蔽液体 230 上形成分离的层。如图 3B 所示,该涂敷液体部分地蒸发。如图 3C 所示,该涂敷液体已经完全蒸发,在微针 210 的尖端上留下干涂层 240。如图 3D 所示,遮蔽液体 230 已经部分蒸发。如图 3E 所示,遮蔽液体 230 已经完全蒸发。

[0030] 应当理解的是,上述蒸发的顺序无需以这样不连续、逐步的方式发生。即,涂敷液体和遮蔽液体可同时蒸发,使得在所有涂敷液体蒸发之前,遮蔽液体的水平可如图 3B 所示的下降。类似的,图 3E 所示的干涂层可呈现很多不同形状的任一种。如图所示,它可以是涂敷在每个微针上部的薄层,也可以在尖端上形成更大的小滴状,或者部分涂敷在微针的下部分。期望调整遮蔽和涂敷液体相对的蒸发率和/或混合率以便调整干涂层的位置。干涂层的部分还可淀积到基底上。

[0031] 遮蔽液体无需如图 2 所示均匀地覆盖基底,而是由于表面张力效应可形成弯月形,诸如图 4 中所示。该弯月形被显示为凹面形状,但它也可为凸面形状。该弯月形的形状受若干因素的调整,包括遮蔽液体的类型、基底和微针材料的类型,微针的大小、微针间的

间隔以及基底和 / 或微针的任何表面处理。

[0032] 在一个实施例中 (未显示), 最初可施用遮蔽液体, 使得它覆盖所有的微针。接着使该遮蔽液体部分蒸发或以其他方式部分去除, 从而部分地暴露待施用涂敷物质的微针。在微针暴露之后, 可以接着施加涂敷材料; 或者在遮蔽液体依然完全覆盖微针的同时, 可以在该遮蔽液体上施加涂敷材料。当去除遮蔽液体以暴露阵列时, 则接着对微针阵列的暴露部分施用涂敷物质。

[0033] 所选的遮蔽液体的类型可广泛地变动并取决于若干因素, 包括基底和微针的材料类型、微针的大小、微针之间的间距、基底和 / 或微针的任何表面处理、涂敷液体的类型、包含在该涂敷液体中的任何治疗剂, 以及干涂敷微针阵列预期的应用。

[0034] 在一个方面, 遮蔽层液体的密度高于涂敷溶液的密度。微针阵列典型地被放置在这样的定向, 以从下面支撑基底并从上面施用涂敷液体的方向上。在这种情况下, 遮蔽层液体更高的密度可帮助防止遮蔽液体和涂敷溶液的混合或使该混合最小。在一个方面, 遮蔽液体基本上不与涂敷液体融合。就基本不融合来说, 应当理解遮蔽液体和涂敷液体无需完全地不融合, 而是一种在另一种中的相对溶解度非常小并可以忽略, 例如, 遮蔽液体在涂敷液体中的溶解性 (或反之亦然) 按重量计会小于大约 5%, 优选按重量计小于大约 1%。在一个方面, 在涂敷溶液中所含的一种或多种溶质基本上不溶于遮蔽液体中。就基本不溶来说, 应当理解一种或多种溶质无需完全不溶, 而是一种或多种溶质的溶解度很小并可以忽略, 例如, 涂敷液体溶质在遮蔽液体中的溶解度是该溶质在涂敷液体中的溶解度的 10%, 优选小于 1%。

[0035] 在一个方面, 遮蔽液体理想地具有低于涂敷液体的蒸汽压的蒸汽压。即, 遮蔽层液体的挥发性低于涂敷液体的挥发性。这有助于使涂敷液体在遮蔽液体蒸发之前充分地蒸发。在一个实施例中, 在干燥温度下确定和比较挥发性或蒸汽压, 遮蔽液体和涂敷液体都经受该干燥温度。可在任何适当的温度下进行遮蔽和 / 或涂敷液体的干燥。例如, 可在环境条件 (例如大约 20 到 23°C) 下进行干燥, 而且除了由典型的大气条件所自然提供的蒸发之外, 本质上没有对于蒸发的限制。替代地, 可通过将阵列保持在部分或完全浸透遮蔽和 / 或涂敷液体蒸汽的环境中, 从而改变干燥的速率。这可通过直接将蒸汽加入到围绕阵列的环境中, 或通过将阵列放置在部分封闭的环境中使得在围绕阵列的区域内积聚蒸汽来进行。例如, 在干燥期间, 可以将阵列保持在封闭的皮氏培养皿中。在又一替代方案中, 可将阵列保持在干燥的烘箱中, 该烘箱可结合增加的温度和 / 或气流来加速干燥的速度。在又一替代方案中, 可将该遮蔽液体保持在与涂敷液体不同的温度 (例如更低的温度) 下, 以便于两种液体不同的蒸发。在一个替代方案中, 期望调整遮蔽液体的蒸汽压, 使其以与涂敷液体相同的速率进行蒸发, 或以比涂敷液体更快的速率进行蒸发。这种调整可允许例如, 涂敷微针的整个侧面, 或对于基底的部分涂敷, 这根据干涂敷微针阵列的预期使用可能是需要的。在另一实施例中, 在涂敷溶液干燥后, 可简单地使遮蔽液体从基底流出。

[0036] 氟化溶剂, 诸如氢氟醚、氢氟烷烃、全氟烷烃和其他全氟化合物, 因为它们具有相对高的密度并且与水和 / 或许多常规有机溶剂相对不混溶, 所以特别适用于用作遮蔽液体。合适的氟化溶剂例子包括 3- 乙氧基 -1,1,1,2,3,4,4,5,5,6,6,6- 十二氟 -2- 三氟甲基 - 己烷 (可从 3M 公司得到的 3M™ Novec™ Engineered Fluid HFE-7500)、乙基九氟异丁基醚和乙基九氟丁基醚 (可从 3M 公司得到的 3M™ Novec™ Engineered Fluid HFE-7200 的

混合物)、FC-43FLUORINERT™ 电子液(可从 3M 公司得到的主要是 12 碳全氟化合物的混合物)、以及 FC-5312FLUORINERT™ 电子液(可从 3M 公司得到的主要是 15 碳全氟化合物的混合物)。例如,当涂敷溶液包含更低密度的有机溶剂,诸如己烷或庚烷时,水可适于作为遮蔽液体。

[0037] 该涂敷溶液包含载液或溶剂和至少一种溶解或散布的物质,该物质最终将变为微针阵列上的干涂层。应当选择载液或溶剂,使其可溶解或分散试图涂敷的物质。分散的物质可以为悬浮的形式,即,作为分散或悬浮在载液或溶剂中的颗粒。合适的载液或溶剂的示例包括水、乙醇、甲醇、异丙醇、乙酸乙酯、己烷和庚烷。涂敷溶液可含有额外的赋形剂,诸如粘性调节剂、稳定剂、表面活性剂和其他添加剂。合适的其他赋形剂的示例包括蔗糖、海藻糖、蜜三糖、乳糖、卵白蛋白、柠檬酸钾、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯山梨醇酯(即,聚山梨醇酯)和羟乙基纤维素。在一个实施例中,涂敷溶液优选将遮蔽层湿润,即涂敷溶液将相对均匀地涂布在遮蔽层上。这种涂布理想地导致对微针阵列相对均匀地应用涂敷物质。替代地,可调节涂敷溶液和/或遮蔽液体的表面属性,以控制涂敷溶液的涂布量,从而允许在微针阵列上的特定位置处应用可控量的涂敷物质。允许在环境条件下发生载液蒸发,或通过改变围绕微针阵列的大气温度和压力来调节载液的蒸发。选择理想的蒸发条件,以避免涂敷物质的降解。

[0038] 对微针阵列添加第一遮蔽液体后,可任选地加入第二遮蔽液体。例如,对阵列添加氢氟醚遮蔽液体,然后添加乙醇,从而制备遮蔽层。接着如上所述顺序地添加涂敷溶液。第二遮蔽液体有助于改变蒸发的相对速度或调整不同液体间的表面张力。

[0039] 在另一实施例中,可直接用固体诸如通过喷涂来施加涂敷,在该情况下载液是可选或不必要的。在另一实施例中,该遮蔽层可以为固体或半固体层的形式。图 5 显示了遮蔽膜 300 形式的遮蔽层。这种膜可以是例如薄的聚合膜,其能被微针穿透预定高度,从而仅露出微针尖端。如图 6 所示,可将涂敷溶液施用到针尖上。该涂敷溶液还可作为连续层来施用,诸如图 3A 所示。

[0040] 干燥后的涂敷物质淀积到微针阵列上。在一个实施例中,干燥后的涂敷物质优选淀积到微针上。优选淀积意味着,微针上每单位表面区域的干燥后的涂敷量将比基底上大。更具体的,优选在微针的尖端或其附近淀积干燥后的涂敷物质。在一些情况中,按重量计超过一半、有时大于 90%、偶尔大于 95% 的干燥后涂敷物质被淀积到微针上。在一些情况中,干燥后的涂敷优选存在于微针的上半部,即,远离基底的微针部分。在一个实施例中,基本上没有干燥后的涂敷物质淀积到基底上,即,基本上所有干燥后的涂敷物质都淀积到微针上。在一个实施例中,基本上所有的干燥后的涂敷物质都淀积到微针的上半部上。就基本上所有而言,其应当被理解为,可忽略量的干燥后的涂敷物质,例如按重量计小于 5%、优选按重量计小于 1% 的干燥后的涂敷物质没有淀积到微针的上半部上。干燥后的涂敷物质的厚度可根据微针阵列上的位置和涂敷的微针阵列的预期应用而改变。典型的干燥后的涂敷厚度小于 50 微米,常常小于 20 微米并且有时小于 10 微米。理想的是涂敷厚度在微针尖端附近更小,从而不会干扰微针有效刺入皮肤的能力。

[0041] 在一个实施例中,涂敷物质的不同部分可优选地淀积在微针阵列上的不同位置上。例如,在涂敷物质包含药效物质(诸如抗原)的情况下,理想地将药效物质优选淀积在微针上或其附近。在一些情况中,按重量计超过一半、有时大于 90%、偶尔大于 95% 的药效

物质淀积到微针上。在一些情况中,优选将药效物质驻留在微针的上半部即远离基底的微针部分上。在一个实施例中,基本上没有药效物质淀积到基底上,即,基本上所有的药效物质都淀积到微针上。在一个实施例中,基本上所有的药效物质都淀积到微针的上半部上。就基本上所有而言,应当理解为可忽略量的药效物质,例如按重量计小于大约 5%、优选小于大约 1% 的药效物质,没有淀积到微针的上半部上。

[0042] 干燥后的涂敷物质可以是去除载液之后剩余的固体或半固体。应当理解的是,当提到干燥后的涂敷物质时,在生成的干燥后的涂敷物质中,可以保留相对少量的载液和/或遮蔽液体。例如,在载液包含水的情况下,生成的干燥后涂层典型地含有按重量计大约 0.1 到 30% 之间的水,常常含有按重量计大约 1% 到 20% 的水,有时含有按重量计在大约 1% 到 10% 之间的水。

[0043] 当使用遮蔽膜时,该遮蔽膜理想地是液体不透过的膜并优选为聚合物膜。合适的聚合物膜的示例包括聚丙烯、聚乙烯或聚对苯二甲酸乙二醇酯。遮蔽膜还可具有表面涂层,诸如硅或含氟化合物释放涂层,其可使遮蔽膜与水涂敷液体隔离,并促使涂敷溶液聚结在暴露的针尖上。可选地,遮蔽膜可具有使遮蔽膜与有机涂敷液体隔离的亲水涂层。

[0044] 在一个方面中,在载液已经蒸发后,去除遮蔽膜,留下诸如图 3E 所示的干涂敷微针阵列。可选地,可将遮蔽膜留在适当的位置,并且将如图 6C 所示具有遮蔽膜的干涂敷微针阵列直接应用到皮肤表面上。在另一替代方案(未显示)中,可向下推动该膜,并在载液已经蒸发后接触基底。具有遮蔽膜的涂敷阵列可进一步具有如美国专利申请公布 2003/0135161 中所描述的效用,其公开通过参考结合于此。该遮蔽膜可被微针阵列通过任何适当的方面刺穿,该适当方法包括同步传递力和超声能量,以及在美国专利申请公开 2003/0135161 中所描述的其他方法。

[0045] 在一个实施例中,可摇动或搅动两种不混溶的溶液,以形成施加到微针阵列上的临时均匀乳液。在施加到微针阵列后,接着可将该乳液进行相位分离,留下紧靠基底的液体层作为遮蔽层,并留下该液体层之上的液体层作为涂敷溶液。接着将这些层进行蒸发,以留下如上所述的干燥后的涂敷膜。

[0046] 在另一实施例中,遮蔽层可以是转变成液体并随后去除的半固体或固体层。合适的遮蔽层的示例包括热响应凝胶、电流变液体、可逆凝胶,诸如对 pH 值或离子敏感的二氧化硅或聚合凝胶,或者任何其他合适的短暂凝胶或可逆凝胶。

[0047] 可用作遮蔽层的代表性热响应凝胶是由环氧丙烷-环氧乙烷嵌段共聚物构成的凝胶,诸如 **Pluronic®F-77** (可从 BASF 获得)。通过对基底施用热响应环氧丙烷-环氧乙烷嵌段共聚物的溶液,在微针阵列上制备大约 1% 的水凝胶,接着将阵列加热到 34℃ 或更高的温度以形成凝胶。可将涂敷溶液施加到暴露的微针,并然后进行干燥。接着可以将干涂敷阵列冷却到室温,从而使凝胶返回到能从阵列上流出的液体状态。热响应凝胶的其他示例可在美国专利 No. 4, 474, 751 中找到,其公开通过参考结合于此。

[0048] 当暴露给盐时形成凝胶的低固体含量水凝胶溶液,诸如在美国专利 Nos. 5, 340, 572 和 5, 192, 535 中所公开的,其公开通过参考结合于此,可将它们施加到微针阵列基底上,以提供遮蔽层。接着可将盐溶液加入到水凝胶溶液中,使得水凝胶溶液形成凝胶。接着将涂敷溶液施用到成凝胶状的遮蔽层并进行干燥,从而在微针的暴露部分上留下干涂敷微针阵列。接着改变成凝胶状的遮蔽层的 pH 或离子含量,以便使凝胶返回到易于从

微针阵列上去除的液体状态。

[0049] 带电的胶状液体可作为遮蔽层应用。在施加电场后,胶状液体可形成凝胶,该凝胶用作半固体遮蔽层。接着将涂敷溶液施用到凝胶状遮蔽层并进行干燥,从而在微针的暴露部分上留下干涂敷微针阵列。接着去除电场,将遮蔽层转变成液体状态,并使该液体从阵列流出和 / 或蒸发掉。

[0050] 在另一实施例中,遮蔽层可以是包含冻结液体诸如冰的固体层。施用涂敷溶液冰并进行干燥,从而在微针的暴露部分上留下干涂敷微针阵列。接着使该层冰升温,使得冰变成可以任何便利方式去除的液体水。

[0051] 在前述实施例的任一个中,可使用许多常规涂敷方法来将遮蔽液体施用到阵列基底上,或将涂敷溶液施用到遮蔽好的微针阵列上,这些常规涂敷方法包括浸渍、刷涂、滴、精确的体积分配、照相凹板式涂敷和喷涂。在一个实施例中,涂敷溶液和 / 或遮蔽溶液可作为一个滴或多滴的计量的量进行施加,并能够遍布在阵列基底上。

[0052] 在一个实施例中,可将图 3E 所示的微针阵列以图 7 中更详细示出的补片形式施用到皮肤表面上。图 7 示出微针设备,其包括补片 20,该补片 20 采用阵列 22、压力感应粘合剂 24 和背衬 26 的结合形式。阵列 22 的一部分示出为具有从微针基底表面 14 突出的微针 10。该微针 10 以任何期望图案进行布置,或随机地分布在微针基底表面 14 上。如图所示,微针 10 布置成均匀间隔开的行。在一个实施例中,本发明的阵列具有大于大约 0.1cm^2 而小于大约 20cm^2 、优选大于大约 0.5cm^2 而小于大约 5cm^2 的末端表面面积。在一个实施例中(未显示),补片 20 的基底表面 14 的一部分是无图案的。在一个实施例中,该无图案的表面具有设备表面总面积的大于大约 1% 而小于大约 75% 的面积,该设备表面面对患者皮肤表面。在一个实施例中,无图案表面具有大于大约 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。在另一实施例(图 7 所示)中,在基本上阵列 22 的整个表面区域上布置微针。

[0053] 用在本发明各种实施例中的微针设备,包含多种构造的任一种,诸如在下面专利和专利申请中所描述的,它们的公开通过参考结合于此。微针设备的一个实施例包含在美国专利申请公布 No. 2003/0045837 中所公开的结构。在上述专利申请中所公开的微结构采用具有锥形结构的微针形式,该锥形结构包含在每个微针的外表面上形成的至少一个通道。这些微针可具有在一个方向上伸长的基部。具有细长基部的微针中的通道,可从该细长基部的其中一端朝着微针的尖端延伸。沿微针侧面所形成的通道除了微针的尖端外可任选地终止。微针阵列还可以包括基底表面上所形成的导管结构,微针阵列位于该基底上。微针中的通道可与该导管结构液体连通。微针设备的另一实施例包含在 2003 年 7 月 17 日提交的、共同未决的美国专利申请序列号 no. 10/621620 中公开的结构,其说明了具有截顶锥状和可控纵横比的微针。微针设备的又一实施例包含在美国专利 No. 6,091,975 (Daddona 等人) 中公开的结构,其描述了用于穿刺皮肤的刀刃状微突。微针设备的又一实施例包含在美国专利 No. 6,313,612 (Sherman 等人) 中公开的结构,其描述了具有中空中央通道的锥形结构。微阵列的又一实施例包含在国际公布 No. W000/74766 (Gartstein 等人) 中公开的结构,其描述了这样的中空微针,其在该微针尖端顶面处具有至少一个纵向刀刃。

[0054] 在施加遮蔽层和涂敷物质之前,可以利用涂层或表面预处理来改变微针阵列的一个或多个表面。例如,在应用遮蔽层之前,可将物质的薄层施加到阵列的整个表面上。这

种涂敷可改变阵列的亲水性或疏水性,从而影响遮蔽层和 / 或涂敷溶液湿润阵列的能力。这种涂层还可部分或完全与涂敷溶液混溶,使得该涂层在载体溶剂完全蒸发之前被部分或全部溶解在涂敷溶液中,从而留下涂敷预处理物质和随后施加的涂敷物质的干燥后的混合物。这些涂层的示例包括聚合物涂层、干粉和无定形玻璃。

[0055] 适当的聚合物涂层的示例包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙二醇、含氟聚合物及它们的混合物。通过将聚合物溶液(例如水或乙醇溶液)应用到阵列上并允许溶剂蒸发,从而留下干燥后的聚合物涂层,来在阵列上制备这种聚合物涂层。替代地,该涂层诸如通过使用加热或等离子淀积,可作为固体物质直接施用。干粉的示例包括硫酸钾铝十二水化物、氢氧化铝一水合物、蔗糖、海藻糖和乳糖。在阵列上固化的物质薄层的示例包括淀积为钻石状玻璃膜的等离子体,诸如在美国专利 No. 6, 881, 538 (Haddad 等人) 中所公开的紫外线聚丙烯酸酯,诸如在美国专利 No. 5, 440,446 (Shaw 等人) 中所公开的淀积为含氟聚合物的等离子体,或任何其他利用常规涂敷方法施用的薄层,该常规涂敷方法诸如为喷涂或辊涂并接着用任何合适的辐射进行交联。

[0056] 微针的表面还可使用表面预处理进行改变,该表面预处理简单地改变表面的化学性能。典型的表面预处理包括多种等离子处理,该多种等离子处理能改变表面性能。例如,用氮的等离子体对聚碳酸酯进行等离子体处理以促使酰胺起作用,或用氧气等离子体处理该聚碳酸酯以促使羧酸酯起作用。氮和氧等离子体的处理的组合可用于给出混合表面的性能。

[0057] 涂敷溶液可包含一种或多种生物活性物质、药效物质和治疗活性物质。在一个实施例中,适用在本发明中的微针设备可用于在经皮传送的变形中通过皮肤传送药物(包括任何药学制剂或多种药学制剂),或者用于皮肤的皮内或局部治疗,诸如接种疫苗。在一个方面,可经皮传送大分子量的药物。药物的渐增分子量通常造成无助经皮传送的降低。适用在本发明中的微针设备具有大分子的功效,这些大分子通常难以通过被动经皮传送来进行运送。这些大分子的示例包括蛋白质、缩氨酸、核苷序列、单克隆抗体、DNA 疫苗、多聚糖诸如肝磷脂以及抗生素诸如头孢曲松(ceftriaxone)。

[0058] 在另一方面,适于用在本发明的微针设备可具有增强或允许经皮传送小分子的效用,这些小分子以其他方式难以或不可能通过被动经皮输送进行传送。这种分子的例子包括盐形式;离子型分子,诸如二膦酸盐,包括阿仑膦酸钠或帕米膦酸二钠;以及具有利用被动经皮传送不能传导的物理化学属性的分子。

[0059] 在另一方面,适用在本发明的微针设备诸如在皮肤病治疗、疫苗传送或在疫苗佐剂的增强免疫响应中,可具有增强分子到皮肤的传输的效用。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、白喉疫苗、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、肺结核疫苗及它们的组合。术语“疫苗”在此包括但不限于蛋白质、多醣、低聚糖,或者减弱或灭活病毒形式的抗体。在美国专利申请公布 No. 2004/0049150 中公开了合适的疫苗和疫苗佐剂的另外示例,该公开通过参考结合于此。

[0060] 微针设备可用于即时传送,也就是其中,它们施加并从该施加位置立即去除,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,从而允许比施加并立即去除所获得的药物传送更

完备的药物传送。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。

[0061] 示例

[0062] 利用高性能液相色谱 (HPLC) 的破伤风类毒素总阵列含量分析

[0063] 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,将帽盖扣合到该样本杯上并超声波降解 30 分钟,从而制备 HPLC 样本溶液。

[0064] 梯度洗脱 HPLC (流动相 A):0.2% (v/v) 高氯酸;流动相 B:10% 水,88% 氰化甲烷,2% 异丙醇,0.2% 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:Zorbax 300SB-C850 $\times$ 4.6mm,3.5 微米)用于量化 HPLC 样本溶液中的破伤风类毒素。

[0065] 依靠冻干的 TT 原始标准 (List Biologics) 来校准非佐助破伤风类毒素 (TT) 疫苗 (Aventis) 并将其用作工作标准。该工作标准用于获得从近似 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相关系数典型地大于 0.999。破伤风类毒素内容结果是 6 和 10 次之间的次数的再实验的平均数。

[0066] 利用高性能液相色谱 (HPLC) 的破伤风类毒素尖端含量分析

[0067] 通过在基底上的适当位置处以及微针的下部分处固定类毒素,来测量微针尖端上的破伤风类毒素尖端内容,以至于不能将该类毒素提取到 HPLC 样本溶液中。针朝上地将微针阵列放置在平坦表面上,并且将 10 μ L 的油基聚亚安酯涂敷溶液 (**Minwax**[®]速干聚亚安酯)施加到该阵列上,并能够涂敷该阵列的基底。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那样,来提取该阵列并进行分析。

[0068] 利用感应耦合等离子体 (ICP) 的铝含量分析

[0069] 将 0.5mL 试样量的 HPLC 样本溶液 (上面所描述的) 用 4% 的硝酸稀释到 5.0mL,用于利用 (ICP) 进行铝分析。通过用处于 1、2、4、5、6、8 和 11 μ g/mL 处的铝标准来校准该分析。该校准曲线的线性回归的相关系数典型地大于 0.999。

[0070] 酶联免疫吸附分析 (ELISA)

[0071] 通过 ELISA,执行来自兔子血清的抗破伤风类毒素 IgG 的定量确定。将破伤风类毒素涂敷在固相上,并结合来自兔子血清样本的抗破伤风类毒素 IgG。清洗平皿并用抗兔子 IgG-HRP 轭合物来检测结合的兔子 IgG。该分析依照 EP 兽医标准的兔子抗-破伤风类毒素 BRP Batch1 (EDQM- 欧洲药典委员会目录号 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,否则将抗破伤风类毒素 IgG 的结果报告为 5 次再实验的几何平均数。

[0072] 微针阵列

[0073] 如下制备微针阵列。制备圆盘 (面积 2cm²,厚度 1.02mm),在该圆盘一侧居中的正方形形状 (1cm²) 内,部分地形成微针阵列 (37 $\times$ 37) 的图案。呈方形图案的邻近针的尖端之间,将这些针均匀地间隔开 275 微米的距离。单个针形状为锥体,具有 250 微米的高度和具有 83.3 微米边长的正方形基部。利用具有 5 微米边长的平坦正方形顶部将这些尖端截平,。根据国际专利申请公开 No. W005/82596 中所提供的大体描述,对这些阵列进行注模,

并由聚碳酸酯制成 (Lexan[®] HPS1R-1125, GE Plastics, Pittsfield, MA)。接着将盘的中心冲切, 以在盘的形成图案的表面的近似 90% 上, 提供带有微针的微针阵列 (面积 = 1 cm²)。该微针阵列具有近似 1200 个微针。

[0074] 示例 1

[0075] 制备 6.0g 硫酸钾铝十二水化物 (Penta, USP 等级)、0.24g 氢氧化铝一水合物和 100mL 水的铝混合物, 并进行超声处理, 直到溶液将近清澈。接着用改进的六喷嘴喷雾器 (Model 9306, TSI Inc. Shoreview, MN) 将该铝混合物在阵列上喷涂 1 分钟, 该六喷嘴喷雾器具有小体积储液器、湍流发生器以及阵列保持器。涂敷率为标称每分钟 20 μg 的铝。接着将微针阵列针尖向上地放置在平坦表面上。HFE-7500 3M[™]NOVEC[™] Engineered Fluid, 3-乙氧基-1,1,1,2,3,4,4,5,5,6,6,6-十二氟代-2-三氯甲基-己烷, (3M Co., St. Paul, MN) 用作遮蔽液体。使用移液管, 对阵列中心施加试样量 (25 μL) 的遮蔽液体, 并允许遮蔽液体遍布在阵列上。通过混合等份的破伤风类毒素 (Statens Serum Institute Lot 92-1, 888Lf/mL) 和乙醇来制备抗原涂敷配方。利用移液管将 10 μL 试样量的抗原涂敷配方施用到阵列上遮蔽液体的中央。在所用的抗原涂敷配方中, 破伤风类毒素的标称量是 16 μg。在环境条件下使抗原涂敷配方和遮蔽液体干燥大约 30 分钟, 以在阵列上提供干燥后的抗原涂层。通过扫描电子显微术 (SEM) 进行的抗原涂敷阵列的检查显示出在微针表面上相对平滑的涂层。由反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 18.2 μg (st. dev. = 1.2 μg)。通过 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 40 μg (st. dev. = 10 μg)。

[0076] 示例 2

[0077] 除了在施用抗原涂敷配方和使用 13 μL 试样量的遮蔽液体之前在阵列上喷涂铝混合物 3 分钟以外, 根据示例 1 中所述的过程制备涂敷阵列。通过扫描电子显微术 (SEM) 进行的抗原涂敷阵列的检查, 显示出在微针尖端处或其附近的物质块或球。由反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列内容是 19.1 μg (st. dev. = 1.0 μg)。通过 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 57 μg (st. dev. = 21 μg)。

[0078] 示例 3

[0079] 除了下面的之外, 根据示例 1 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过混合 1 份破伤风类毒素、3 份水和 4 份乙醇来制备抗原涂敷配方。使用 13 μL 试样量的遮蔽液体。在所用的抗原涂敷配方中破伤风类毒素的标称量是 4 μg。通过扫描电子显微术 (SEM) 进行的抗原涂敷阵列的检查显示出在微针表面上相对平滑的涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 4.4 μg (st. dev. = 0.2 μg)。通过 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 13 μg (st. dev. = 6 μg)。

[0080] 示例 4

[0081] 除了在施用抗原涂敷配方之前在阵列上喷涂铝混合物 5 分钟之外, 根据示例 3 中所述的过程制备涂敷阵列。通过扫描电子显微术 (SEM) 进行的抗原涂敷阵列的检查显示出在微针尖端处或其附近的物质块或球。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 4.7 μg (st. dev. = 0.4 μg)。通过 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 94 μg (st. dev. = 19 μg)。

[0082] 示例 5

[0083] 除了在施用抗原涂敷配方之前在阵列上喷涂铝混合物 5 分钟之外, 根据示例 2

中所述的过程制备涂敷阵列。通过扫描电子显微术 (SEM) 进行的抗原涂敷阵列的检查显示出在微针表面上相对平滑的涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $17.9 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.8 \mu\text{g}$)。通过 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 $65 \mu\text{g}$ (st. dev. = $8 \mu\text{g}$)。

[0084] 示例 6

[0085] 除了下面的之外,根据示例 1 中所述的过程制备涂敷阵列。在施用抗原涂敷配方之前在阵列上喷涂铝混合物 3 分钟。通过混合 2 份破伤风类毒素、2 份水和 4 份乙醇来制备抗原涂敷配方。在所用的抗原涂敷配方中破伤风类毒素的标称量是 $8 \mu\text{g}$ 。通过扫描电子显微术 (SEM) 进行的抗原涂敷阵列的检查显示出在微针表面上相对平滑的涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $7.6 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.7 \mu\text{g}$)。通过 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 $23 \mu\text{g}$ (st. dev. = $6 \mu\text{g}$)。

[0086] 示例 7

[0087] 除了下面的之外,根据示例 1 中所述的过程来制备涂敷阵列。用 6.0g 硫酸钾铝十二水化物 (Penta, USP 等级)、0.06g 氢氧化铝一水合物和 100mL 水的比率来制备铝混合物。通过将一份破伤风类毒素与一份水混合来制备抗原涂敷配方。使用 $13 \mu\text{L}$ 试样量的遮蔽液体。在施用抗原涂敷配方之前,使用移液管在阵列上的遮蔽液体中间施用乙醇 ($13 \mu\text{L}$)。接着将抗原涂敷配方施用到乙醇上。在所用的抗原涂敷配方中破伤风类毒素的标称量是 $16 \mu\text{g}$ 。通过扫描电子显微术 (SEM) 进行的抗原涂敷阵列的检查显示出在微针表面上相对平滑的涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $16.8 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.8 \mu\text{g}$)。通过 ICP 测量的涂敷阵列的铝含量是 $15 \mu\text{g}$ (st. dev. = $3 \mu\text{g}$)。

[0088] 活体内抗破伤风类毒素 IgG 和破伤风类毒素的去除

[0089] 通过如示例 1 到 7 中所述将涂敷有抗原的阵列黏附在粘性背衬上,来制备微针设备。利用大体如美国专利申请序列 No. 60/578,651 中所述的敷贴器,将该阵列施用到雌性新西兰白兔 ($N = 5$) 中,该专利申请的公开通过参考结合于此。该敷贴器活塞的质量是 2.88g 并以 6.19 米 / 秒的速度应用该设备。将每只兔子腹部上的一个区域夹住并剃毛,小心不要刺激皮肤。对每只兔子应用一个设备,并且在去除之前使其在适当的位置上保持 20 分钟。在初次应用 14 天后,对每只兔子应用第二个设备 (具有像第一设备一样的相同涂层),并再次在去除之前使其在适当的位置保持 20 分钟。在初次应用 21 天后,从每只兔子抽取血清样本,并通过 ELISA 来分析抗破伤风类毒素 IgG 的水平。表 1 中总结了所得结果。通过 HPLC 来测量从兔去除的阵列中破伤风类毒素的剩余量。通过获取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异,来确定从该阵列去除的破伤风类毒素的量。在表 2 中对该结果进行总结。

[0090]

表 1		
阵列示例号	抗破伤风类毒素 IgG[AU]	去除的破伤风类毒素[μg]
1	3981	2.4
2	1536	2.8
3	3771	0.5
4	437	0.5
5	2866	3.0
6	3679	1.0
7	2957	3.6

[0091] 示例 8

[0092] 除了所用的遮蔽液体是 FC-43FLUORINERT™ 电子液以及所用遮蔽液体的量是 15 μL 之外,根据示例 1 中所述的过程来制备涂敷阵列,其中,该电子液为主要是 12 碳全氟化物的混合物 (3M 公司, St. Paul, MN)。通过反相 HPLC 测量的涂敷阵列的破伤风类毒素含量是 17.6 μg (st. dev. = 1.8 μg)。通过 ICP 测量的微针尖端上的破伤风类毒素含量测量为 2.7 μg (st. dev. = 0.2 μg)。

[0093] 示例 9

[0094] 将微针阵列针尖朝上地放置在平坦表面上。使用 FC-43FLUORINERT™ 的电子液作为遮蔽液体。利用移液管,对阵列的中央施试样量 (15 μL) 的遮蔽液体,并允许该遮蔽液体遍布在阵列上。通过混合等份的破伤风类毒素 (Statens Serum Institute Lot 92-1, 888Lf/mL) 和乙醇来制备抗原涂敷配方。利用移液管,将 10 μL 试样量的抗原涂敷配方施用到阵列上的遮蔽液体的中央。在所用的抗原涂敷配方中破伤风类毒素的标称量是 16 μg 。在环境条件下,使抗原涂敷配方和遮蔽液体干燥大约 30 分钟,以在阵列上提供干燥后的抗原涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 23.6 μg (st. dev. = 0.1 μg)。破伤风类毒素尖端含量测量得出为 21.7 μg (st. dev. = 1.2 μg)。

[0095] 示例 10

[0096] 通过将 825mg 的 PVP (Plasdone® K-29/32, Povidone USP, ISP Technologies, Wayne, NJ) 加入到 25mL 的水中并且混合,直到 PVP 溶解,从而制备聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 储备溶液。通过将 50mg 的聚山梨醇酯 80 (Tween®-80, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 加入到 25mL 的乙醇中来制备储备溶液。通过将 2mL 的聚山梨醇酯储备溶液加入到 18mL 乙醇中来制备稀释的储备溶液。通过将 1mL 的 PVP 储备溶液加入到 9mL 稀释的聚山梨醇酯储备溶液中来制备 PVP 预充溶液。将微针阵列针尖朝上地放置在平坦的表面上,并利用移液管,在阵列的中央上施加 30 μL 试样量的 PVP 预充溶液,并允许该预充溶液遍布在阵列上。在环境条件下,使 PVP 预充溶液干燥。

[0097] 将 Tween®-80 (90mg) 加入到水 (30mL) 中,从而制备浓度为 3mg/mL 的 Tween®-80 储备溶液。将 PVP (1.8g) 加入到水 (20mL) 中来制备浓度为 90mg/mL 的 PVP 储备溶液。将蔗糖 (1.8g) 加入到水 (20mL) 中,来制备浓度为 90mg/mL 的蔗糖储备溶液。将柠檬酸钾 (1.8g)

加入到水 (20mL) 中, 来制备浓度为 90mg/mL 的柠檬酸钾储备溶液。通过将破伤风类毒素 (Statens Serum Institute Lot 92-1, 888Lf/mL) 与试样量的 **Tween®-80**、PVP、蔗糖和柠檬酸钾储备溶液混合, 从而制备抗原涂敷配方。

[0098] 利用移液管将试样量 (15 μ L) 的遮蔽液体 (FC-43FLUORINERT™ 电子液) 施用到阵列的中央, 并允许该遮蔽液体遍布在阵列上。利用移液管, 将 10 μ L 试样量的抗原涂敷配方施用到阵列上的遮蔽液体的中央。在所用的抗原涂敷配方中破伤风类毒素的标称量是 10 μ g。在所用的抗原涂敷配方中 **Tween®-80** 的标称量是 6 μ g。PVP、蔗糖和柠檬酸钾的标称量是 100 μ g。在环境条件下, 使抗原涂敷配方和遮蔽液体干燥大约 30 分钟, 以在阵列上提供干燥后的抗原涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 11.9 μ g (st. dev. = 0.5 μ g)。测量得到的破伤风类毒素的尖端含量是 5.0 μ g (st. dev. = 1.2 μ g)。

[0099] 示例 11-14

[0100] 除了如表 2 所示改变 PVP、蔗糖和柠檬酸钾的标称量外, 根据示例 10 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过反相 HPLC 测量的涂敷阵列的破伤风类毒素含量, 并且测量微针尖端上的破伤风类毒素含量。结果如表 2 所示。

表 2					
				破伤风类毒素含量	
EX.No	PVP	蔗糖	柠檬酸钾	总阵列平均值	尖端含量
.	[μ g]	[μ g]	[μ g]	(st. dev) [μ g]	(st. dev) [μ g]
[0101] 10	100	100	100	11.9 (0.5)	5.0 (1.2)
11	100	100	10	13.1 (0.4)	8.5 (0.5)
12	10	10	100	11.6 (0.8)	9.3 (1.3)
13	10	100	10	11.5 (0.3)	9.1 (1.4)
14	100	10	10	12.3 (0.3)	6.9 (0.7)

[0102] 活的有机体内破伤风类毒素的淀积

[0103] 通过将如示例 10 到 14 所述的抗原涂敷阵列粘贴到粘性背衬上来制备微针设备。利用大体在美国专利申请序列 No. 60/578, 651 中所述的敷贴器将阵列施用到无毛豚鼠上, 其公开通过参考结合于此。敷贴器活塞质量是 5.08g, 并以 8.07 米/秒的速度施用该设备。将该设备施用到位于肋骨下方并恰好在骨盆上方的下腰的腹部和肌肉的软组织上的位置。用 70% 的异丙醇清洁该施用位置, 并在设备施用前风干至少 30 秒钟。在特定的时间点去除设备 (N = 5) 并用 HPLC 测量阵列上剩余的破伤风类毒素含量。表 3 总结了所得结果。

表 3					
破伤风类毒素含量[μg]					
阵列示例号	T=0 min	T=1 min	T=5 min	T=10 min	T=20 min
10	11.9	9.8	10.3	8.6	8.1
11	13.1	10.9	10.1	8.2	8.1
12	11.6	9.1	8.1	7.6	6.3
13	11.5	9.9	8.6	8.2	7.0
14	12.3	11.1	9.8	10.0	8.5

[0105] 示例 15

[0106] 如下制备聚乙烯醇预充溶液。将一定量 (250mg) 的聚乙烯醇 (80% 水解, 典型的 $M_w = 9,000-10,000$, CAS 9002-89-5, Aldrich, St. Louis, MO) 加入到水 (25mL) 中, 从而制备聚乙烯醇储备溶液。将试样量的聚乙烯醇储备溶液 (2mL) 加入到乙醇 (18mL) 中, 来制备聚乙烯醇预充溶液。将微针阵列针尖朝上地放置在平坦表面上, 并利用移液管, 将聚乙烯醇预充溶液施用到阵列的中央, 并允许该预充溶液遍布在阵列上。在环境条件下, 使聚乙烯醇预充溶液干燥。接着利用移液管, 将试样量 (15 μL) 的遮蔽液体 (FC-43FLUORINERT™ 电子液) 施用到阵列的中央, 并允许该遮蔽液体遍布在阵列上。利用移液管, 将 10 μL 试样量的抗原涂敷配方施用到阵列上的遮蔽液体的中央。根据示例 10 中所述的通用过程, 来制备抗原涂敷配方。在所用的抗原涂敷配方中破伤风类毒素的标称量是 10 μg 。在所用的抗原涂敷配方中 **Tween®-80** 的标称量是 6 μg 。PVP、蔗糖和柠檬酸钾的标称量是 100 μg 。在环境条件下, 使抗原涂敷配方和遮蔽液体干燥大约 30 分钟, 以在阵列上提供干燥后的抗原涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 10.4 μg (st. dev. = 0.7 μg)。测量得到的破伤风类毒素的尖端含量是 9.3 μg (st. dev. = 0.4 μg)。

[0107] 示例 16-23

[0108] 除了如表 4 所示改变 PVP、蔗糖和柠檬酸钾的标称量外, 根据示例 15 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过反相 HPLC 来测量涂敷阵列的破伤风类毒素含量, 并且测量微针的尖端上的破伤风类毒素含量。结果显示在表 4 中。

表 4

EX.No.	PVP [μg]	蔗糖 [μg]	柠檬酸钾 [μg]	破伤风类毒素内容	
				总阵列平均值 (st. dev) [μg]	尖端含量平均值 (st. dev) [μg]
15	100	100	100	10.4 (0.7)	9.3 (0.4)
16	100	100	10	10.4 (0.3)	8.2 (0.8)
[0109] 17	100	10	100	10.2 (0.6)	9.1 (0.3)
18	10	100	100	9.5 (0.9)	6.7 (1.0)
19	10	10	100	9.3 (0.4)	5.8 (1.1)
20	10	100	10	9.5 (0.5)	6.9 (0.9)
21	100	10	10	10.2 (0.4)	5.6 (1.4)
22	10	10	10	7.9 (0.2)	4.5 (0.7)
23	55	55	55	10.6 (0.4)	8.4 (0.5)

[0110] 示例 24

[0111] 根据示例 16 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $10.7 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.9 \mu\text{g}$)。测量得到的破伤风类毒素的尖端含量为 $8.7 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.6 \mu\text{g}$)。如在上面“活的有机体内破伤风类毒素的淀积”部分中所述，将阵列施用到无毛豚鼠上。通过 HPLC 测量从无毛豚鼠上去除后的阵列上剩余破伤风类毒素的量。结果总结在表 5 中。

[0112] 示例 25

[0113] 根据示例 17 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $11.4 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.3 \mu\text{g}$)。测量得到的破伤风类毒素的尖端含量为 $8.6 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.5 \mu\text{g}$)。如在上面“活的有机体内破伤风类毒素的淀积”部分中所述，将阵列施用到无毛豚鼠上。通过 HPLC 测量从无毛豚鼠上去除后的阵列上的破伤风类毒素的量。结果总结在表 5 中。

[0114] 示例 26

[0115] 根据示例 18 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $10.8 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.3 \mu\text{g}$)。测量得到的破伤风类毒素的尖端含量为 $6.8 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.9 \mu\text{g}$)。如在上面“活的有机体内破伤风类毒素的淀积”部分中所述，将阵列施用到无毛豚鼠上。通过 HPLC 测量从无毛豚鼠上去除后的阵列上的破伤风类毒素的量。结果总结在表 5 中。

[0116] 示例 27

[0117] 根据示例 22 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 $11.7 \mu\text{g}$ (st. dev. = $0.3 \mu\text{g}$)。测量得到的破伤风类毒素的尖端含量为 $5.3 \mu\text{g}$ (st. dev. = $1.0 \mu\text{g}$)。如在上面“活的有机体内破伤风类毒素的淀积”部分中所述，

将阵列施用到无毛豚鼠上。通过 HPLC 测量从无毛豚鼠上去除后的阵列上的破伤风类毒素的量。结果总结在表 5 中。

表 5					
破伤风类毒素含量[μg]					
阵列示例号	T=0 min	T=1 min	T=5 min	T=10 min	T=20 min
[0118] 24	10.7	10.6	8.8	7.8	6.3
25	11.4	10.2	8.4	8.1	7.3
26	10.8	9.3	9.2	8.4	7.5
27	11.7	9.7	9.7	8.3	7.9

[0119] 示例 28

[0120] 如上所述来制备微针阵列,并如下进行处理。利用 Plasma-ThermVII 7000 系列等离子体处理系统对阵列进行等离子体处理。通过施加 15 秒的 2000W RF 功率,把四甲基硅(150 标准立方厘米每分钟,sccm)和氧气(200sccm)的混合物馈入未压缩等离子体中,从而通过等离子体淀积来形成钻石状玻璃薄膜。接着随后,利用 300W 功率,在 150mTorr 的压力下,利用氧等离子体(400sccm)接着对阵列处理 60 秒,以便从表面原子层去除元素碳和共价键的碳,从而使表面亲水。

[0121] 利用移液管,将试样量(15 μL)的遮蔽液体(FC-43FLUORINERT™ 电子液)施用到阵列的中央,并允许该遮蔽液体遍布在阵列上。利用移液管,将 10 μL 试样量的抗原涂敷配方施用到阵列上的遮蔽液体的中央。根据示例 10 中所述的大体过程,来制备抗原涂敷配方。在所用的抗原涂敷配方中破伤风类毒素的标称量是 10 μg。在所用的抗原涂敷配方中 Tween®-80 的标称量是 6 μg。PVP、蔗糖和柠檬酸钾的标称量是 100 μg。在环境条件下,使抗原涂敷配方和遮蔽液体干燥大约 30 分钟,以在阵列上提供干燥后的抗原涂层。通过反相 HPLC 测量的破伤风类毒素总阵列含量是 12.1 μg(st. dev. = 0.6 μg)。测量得到的破伤风类毒素的尖端含量为 9.6 μg(st. dev. = 1.2 μg)。如在上面“活的有机体内破伤风类毒素的淀积”部分中所述,将阵列施用到无毛豚鼠上。通过 HPLC 测量从无毛豚鼠去除后的阵列上的破伤风类毒素的量。结果总结在表 7 中。

[0122] 示例 29-32

[0123] 除了如表 6 所示改变 PVP、蔗糖和柠檬酸钾的标称量外,根据示例 28 中所述的过程来制备涂敷阵列。通过反相 HPLC 测量涂敷阵列的破伤风类毒素含量,并且测量微针尖端上的破伤风类毒素含量。结果显示在表 6 中。如在上面“活的有机体内破伤风类毒素的淀积”部分中所述,将阵列施用到无毛豚鼠上。通过 HPLC 测量从无毛豚鼠上去除后的阵列上的破伤风类毒素的量。结果总结在表 7 中。

表 6

[0124]

破伤风类毒素内容					
EX.No.	PVP[μg]	蔗糖 [μg]	柠檬酸钾 [μg]	总阵列平均值 (st. dev) [μg]	尖端内容 (st. dev) [μg]
28	100	100	100	12.1 (0.6)	9.6 (1.2)
29	100	100	10	12.4 (0.4)	9.3 (1.7)
30	10	10	100	12.3 (0.4)	8.3 (0.8)
31	10	100	10	11.3 (0.4)	8.3 (1.3)
32	100	10	10	12.3 (0.3)	8.4 (2.0)

表 7

[0125]

破伤风类毒素含量[μg]					
阵列示例号	T=0 min	T=1 min	T=5 min	T=10 min	T=20 min
28	12.1	9.6	9.7	8.0	8.4
29	12.4	10.5	9.8	8.4	7.9
30	12.3	10.7	10.4	10.1	10.2
31	11.3	8.4	9.1	8.3	7.6
32	12.3	10.4	9.5	7.7	8.2

[0126] 示例 33

[0127] 通过将蔗糖 (1.053g) 和 **Tween[®]-80** (0.1053g) 混入 100mL 的水中来制备储备溶液。将一定量 (1.0mL) 的 0.02 微米荧光珠 (来自 Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon 的 FluoSpheres carboxylate-modified microspheres, red fluorescent (580/605), 2.0% 固体) 加入到 19mL 的蔗糖储备溶液中, 来制备涂敷配方。蔗糖的标称浓度是 1.0% (w/v), **Tween[®]-80** 的标称浓度是 0.1% (w/v), 而荧光珠的标称浓度是 0.1% (w/v)。

[0128] 如上所述制备微针阵列, 并如下进行处理。利用 Plasma-Therm VII7000 系列等离子体处理系统来对阵列进行等离子体处理。通过施加 2 分钟的 500W RF 功率, 在 300mTorr 压力下, 馈送四甲基硅 (150 标准立方厘米每分钟, sccm) 和氧气 (500sccm) 的混合物, 以通过等离子体淀积从而形成钻石状玻璃薄膜。接着, 通过施加 2 分钟的 300W 功率, 随后在 300mTorr 的压力下, 利用氧等离子体 (500sccm) 来对阵列处理 2 分钟, 以便从表面原子层去除元素碳和共价键的碳, 从而使表面亲水。平坦聚碳酸酯片的等同表面处理, 得到了这样的材料, 其在室温下具有与去离子水的 8° 的前进接触角。

[0129] 将处理后的微针阵列针尖朝上地放置在平坦表面上。使用 FC-43FLUORINERT™ 电子液作为遮蔽液体。利用移液管, 将试样量 (15 μL) 的遮蔽液体施用到阵列的中央, 并允许该遮蔽液体遍布在阵列上。利用移液管, 将 10 μL 试样量的涂敷配方施用到阵列上的遮蔽

液体的中央,并允许该涂敷配方扩散。在环境条件下,使涂敷配方和遮蔽液体干燥 12 小时,以在阵列上提供干燥后的涂层。通过视觉显微镜法来观察该阵列,并确定被干燥后的涂层所覆盖的微针的百分比。大约 100% 的微针被干燥后的涂层所覆盖。

[0130] 示例 34

[0131] 除了用四甲基硅 (50sccm) 和氧 (500sccm) 混合来形成钻石状玻璃薄膜外,如示例 33 所示涂敷微针阵列。平坦聚碳酸酯片的等同表面处理得到了这样的材料,其在室温下具有与去离子水的前进接触角。通过视觉显微镜法来观察该阵列,并确定由干燥后的涂层所覆盖的微针的百分比。大约 24% 的微针被干燥后的涂层所覆盖。

[0132] 示例 35

[0133] 除了用四甲基硅 (150sccm) 和氧 (500sccm) 混合来形成钻石状玻璃薄膜外,如示例 33 所示涂敷微针阵列。平坦聚碳酸酯片的等同表面处理得到了这样的材料,其在室温下具有与去离子水的 40° 的前进接触角。通过视觉显微镜法观察该阵列,并确定由干燥后的涂层所覆盖的微针的百分比。大约 20% 的微针被干燥后的涂层所覆盖。

[0134] 示例 36

[0135] 除了用 25% (w/v) 的标称蔗糖浓度来制备涂敷配方外,如示例 33 所示涂敷微针阵列。通过视觉显微镜法观察该阵列,并确定由干燥后的涂层所覆盖的微针的百分比。大约 61% 的微针被干燥后的涂层所覆盖。

[0136] 示例 37

[0137] 除了用 25% (w/v) 的标称蔗糖浓度来制备涂敷配方外,如示例 34 所示涂敷微针阵列。通过视觉显微镜法观察该阵列,并确定由干燥后的涂层所覆盖的微针的百分比。大约 27% 的微针被干燥后的涂层所覆盖。

[0138] 示例 38

[0139] 除了用 25% (w/v) 的标称蔗糖浓度来制备涂敷配方外,如示例 35 所示涂敷微针阵列。通过视觉显微镜法观察该阵列,并确定由干燥后的涂层所覆盖的微针的百分比。大约 19% 的微针被干燥后的涂层所覆盖。

[0140] 本发明已经参考此处的若干实施例进行了描述。前面详细的描述和示例仅用于提供清晰的理解,不应当将其理解为不必要的限制。本领域的技术人员将会意识到的是:在不脱离本发明精神和范围的情况下,可对所述的实施例做出很多改变。因此,本发明的范围不应限定为在此所描述的组成和结构的特定细节,而是由权利要求的语言来限定。

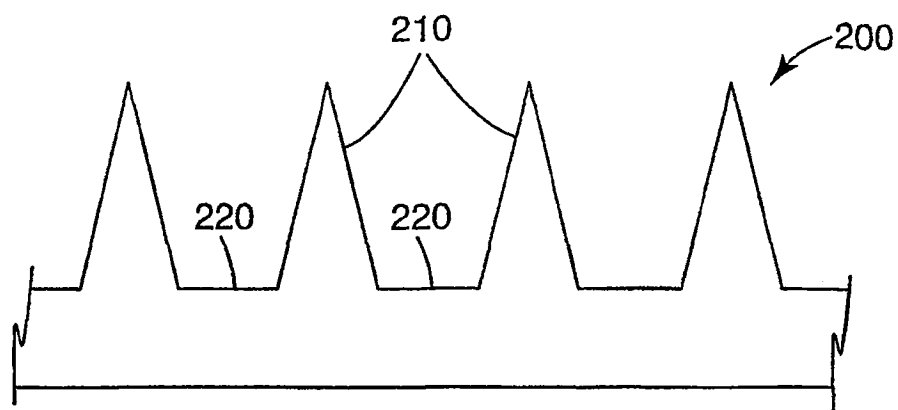


图 1

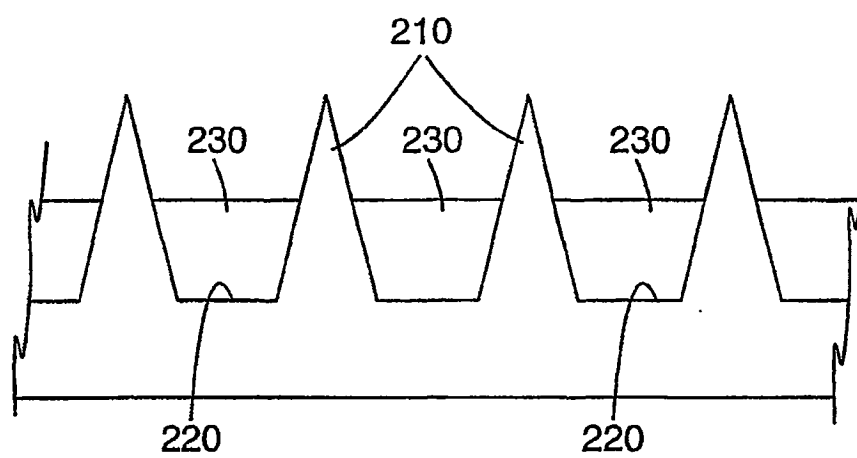


图 2

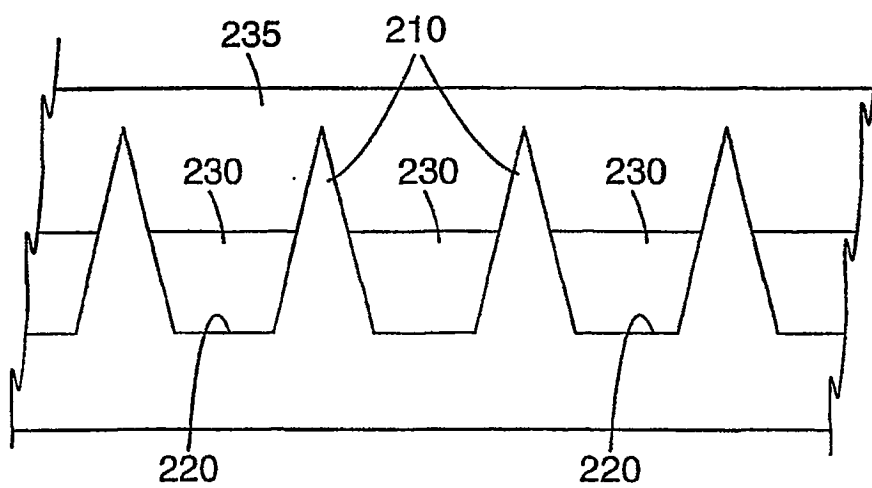


图 3A

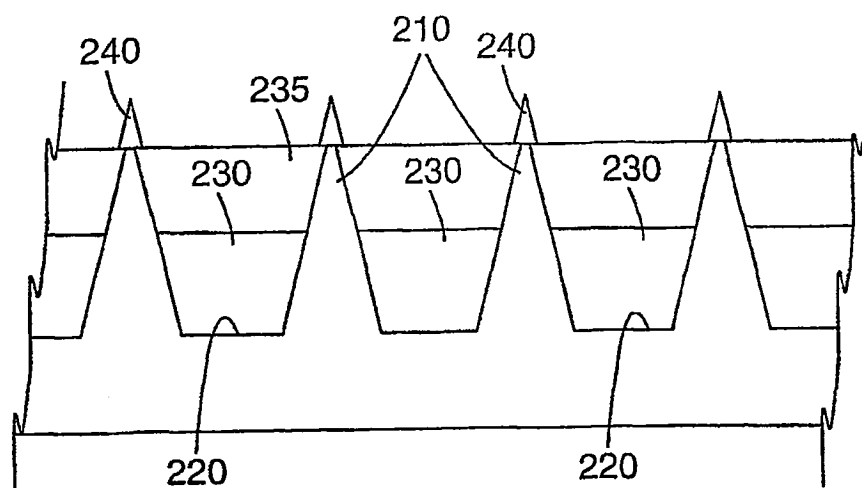


图 3B

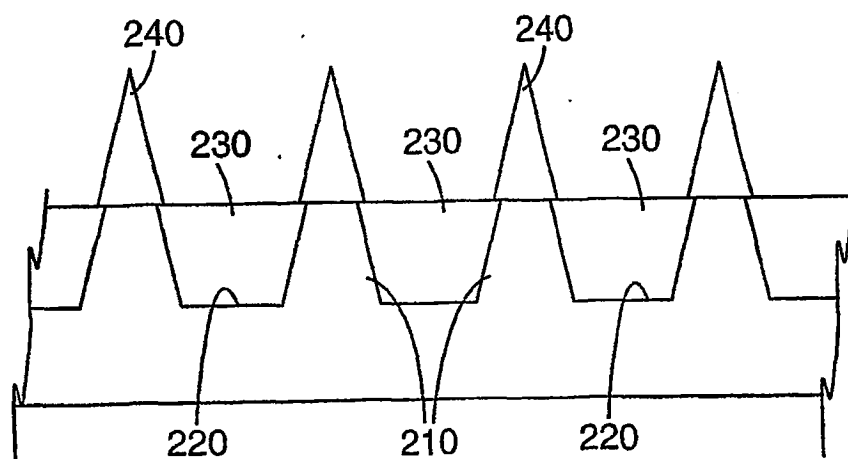


图 3C

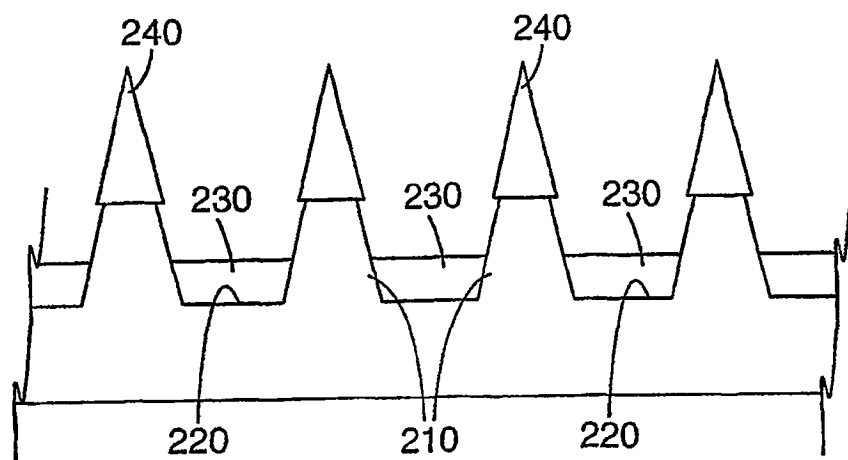


图 3D

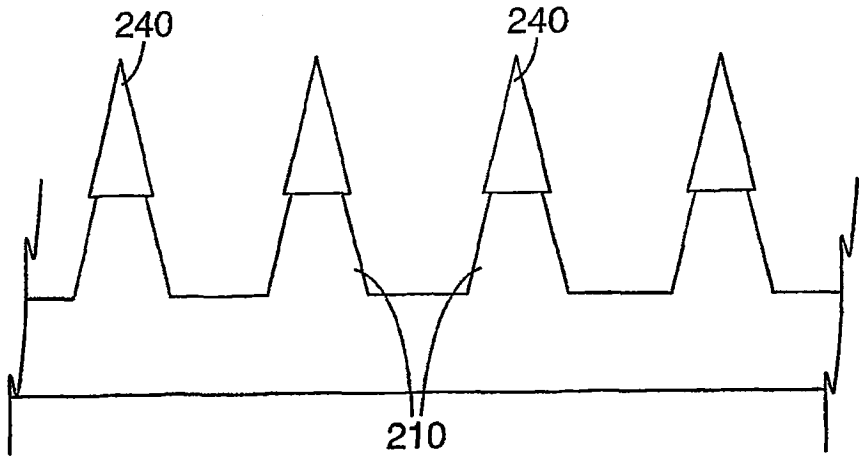


图 3E

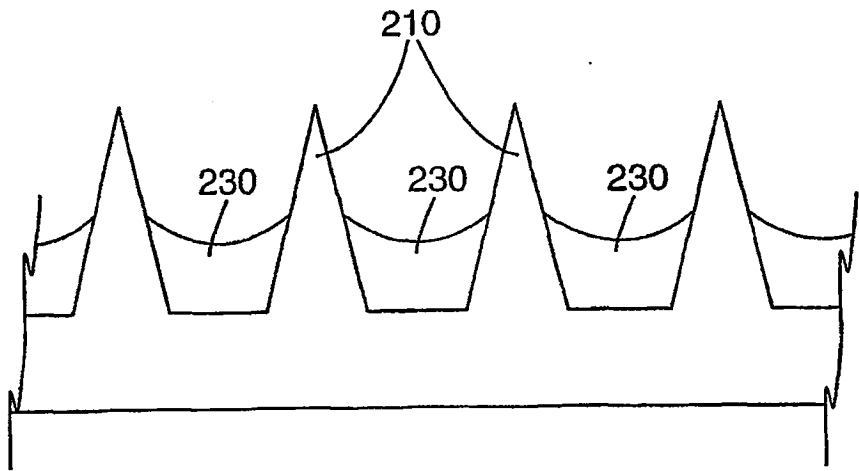


图 4

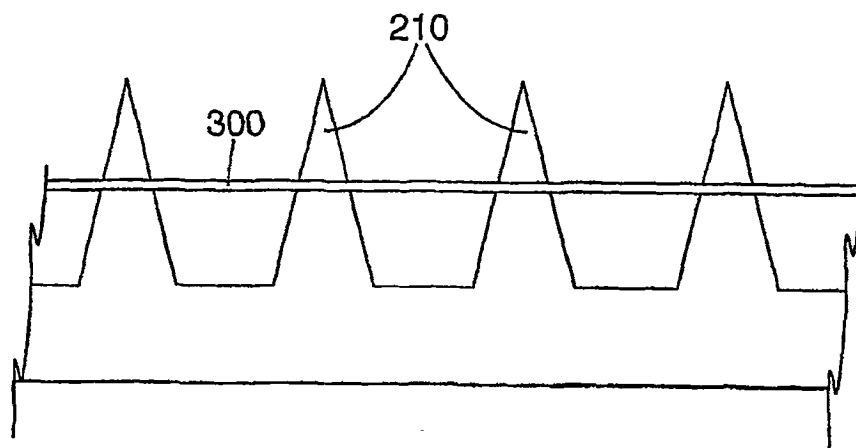


图 5

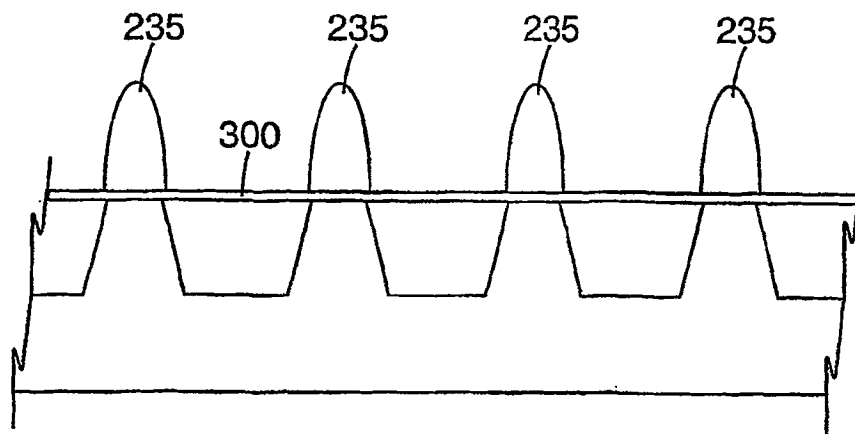


图 6A

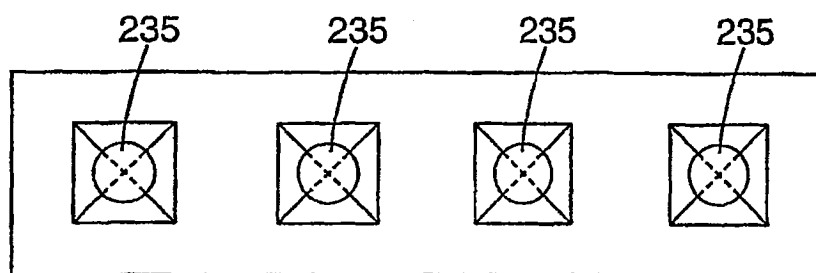


图 6B

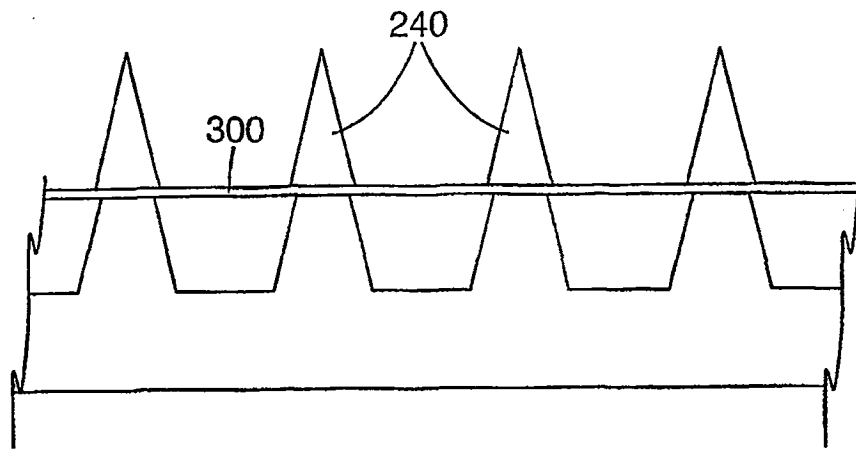


图 6C

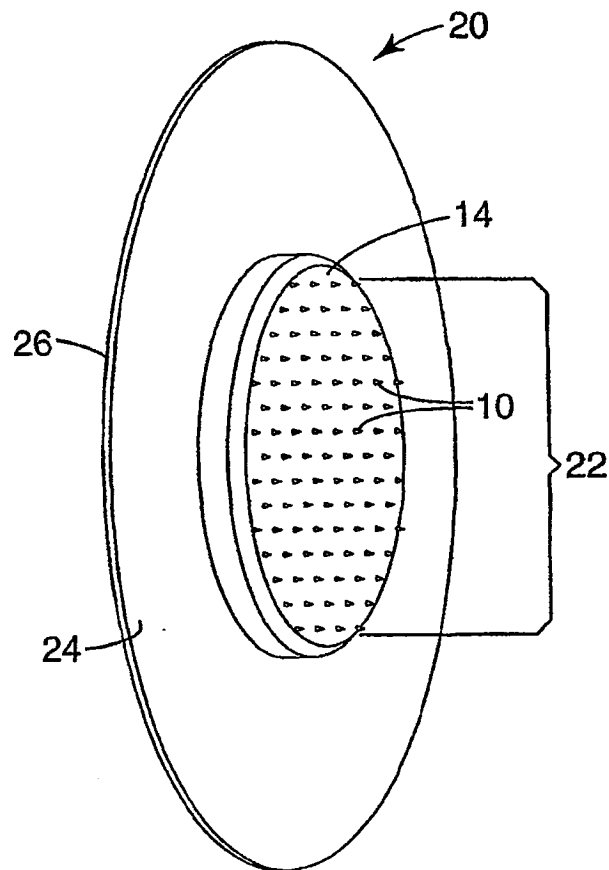


图 7