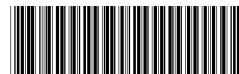


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101808588 B

(45) 授权公告日 2012.12.19

(21) 申请号 200880108893.4

A61M 37/00(2006.01)

(22) 申请日 2008.09.29

A61F 2/06(2006.01)

(30) 优先权数据

0718996.2 2007.09.28 GB

0815654.9 2008.08.28 GB

(56) 对比文件

WO 03/072287 A1, 2003.09.04, 全文.

US 5439446 A, 1995.08.08, 全文.

WO 2006/016364 A2, 2006.02.16, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.26

审查员 黄运东

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/003280 2008.09.29

(87) PCT申请的公布数据

WO2009/040548 EN 2009.04.02

(73) 专利权人 贝尔法斯特女王大学

地址 英国贝尔法斯特

(72) 发明人 A·戴维·伍尔夫森

德斯蒙德·伊恩·约翰·莫罗

安东尼·莫里西 瑞安·F·唐纳利

保罗·A·麦卡伦

(74) 专利代理机构 北京德恒律师事务所 11306

代理人 高雪琴

(51) Int. Cl.

A61B 17/20(2006.01)

A61K 9/70(2006.01)

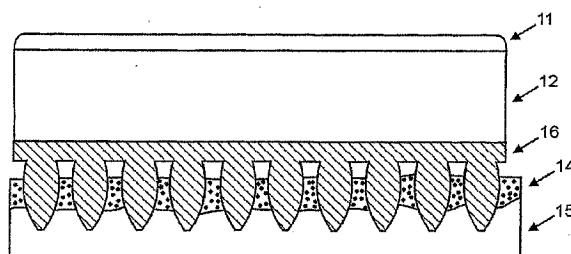
权利要求书 1 页 说明书 20 页 附图 15 页

(54) 发明名称

递送装置及方法

(57) 摘要

一种适用于将物质递送通过生物阻隔层的微凸起阵列，其中所述阵列包含多个由可溶胀聚合物组合物构成的微凸起。



1. 一种适用于传输物质通过生物阻隔层的微凸起阵列(6),其中所述阵列包含多个由可溶胀聚合物组合物构成的微凸起(8),其特征在于,所述微凸起由至少一种聚合物制成,所述聚合物选自聚(甲基丙烯酸羟乙酯),聚(甲基乙烯基醚/马来酸),聚(甲基乙烯基醚/马来酸)的酯和聚(甲基/乙烯基醚/马来酸酐)。
2. 根据权利要求1所述的微凸起阵列,其中所述微凸起能够刺穿哺乳动物皮肤的角质层。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的微凸起阵列,其中所述聚合物是水凝胶。
4. 根据权利要求1所述的微凸起阵列,其中所述聚合物是交联的聚合物。
5. 根据权利要求4所述的微凸起阵列,其中所述阵列包含多组微凸起,其中每组微凸起与其他组在尺寸和/或组成上不同。
6. 根据权利要求5所述的微凸起阵列,其中第一组的所述微凸起含有至少一种不同于第二组所述微凸起的交联剂的交联剂。
7. 根据权利要求1所述的微凸起阵列,其中所述微凸起的高度为1-3000 μm,并且具有50-300 μm的基部直径。
8. 根据权利要求4-7中任一项所述的微凸起阵列,其中所述聚合物选自聚(甲基乙烯基醚/马来酸)和聚(甲基/乙烯基醚/马来酸酐)之一,采用多元醇交联。
9. 根据权利要求1所述的微凸起阵列,其中所述聚合物组合物含有活性剂。
10. 根据权利要求1-2、4-7或9中任一项所述的微凸起阵列,其中所述微凸起阵列用于向需要这种局部、区域或全身治疗的主体给药活性剂。
11. 根据权利要求3所述的微凸起阵列,其中所述微凸起阵列用于向需要这种局部、区域或全身治疗的主体给药活性剂。
12. 根据权利要求8所述的微凸起阵列,其中所述微凸起阵列用于向需要这种局部、区域或全身治疗的主体给药活性剂。
13. 一种包括根据权利要求1-9中任一项所述的微凸起阵列(6)的经皮肤递送装置,所述的经皮肤递送装置还包括储液器或基质,其中所述储液器或基质含有活性剂,其中在使用时一旦所述微凸起阵列插入皮肤,所述活性剂就从所述储液器或基质中经过微凸起迁移至所述皮肤中。
14. 根据权利要求13中所述的经皮肤递送装置,其中所述活性剂从所述储液器或基质经微电泳作用经过微凸起移动进皮肤中。
15. 根据权利要求13或权利要求14所述的经皮肤递送装置,其中经皮肤递送装置用于向需要这种局部、区域或全身治疗的主体给药活性剂。
16. 一种包括根据前述权利要求1-9中任一项所述的微凸起阵列(6)的微电泳装置。
17. 根据权利要求16所述的微电泳装置,其中所述微电泳装置用于向需要这种局部、区域或全身治疗的主体给药活性剂。
18. 一种包括一个或多个根据权利要求1-9中任一项所述的微凸起阵列的管内递送装置,其中所述装置还包括用于递送所述微凸起阵列进入靶内腔表面的支撑装置,其中所述支撑装置包括可折叠金属框架。
19. 根据权利要求18所述的管内递送装置,其中所述管内递送装置包括导尿管或支架。

递送装置及方法

技术领域

[0001] 本发明涉及经皮肤（给药）的递送工具，具体而言，是用于递送有益物质穿过或进入皮肤，或用于监控体内诊断意义（interest）的物质水平的基于微凸起（microprotrusion）的装置。

背景技术

[0002] 药物递送

[0003] 对于递送药物进入或穿过皮肤的广泛的透皮贴剂市场已经达到 \$40 亿，这还仅仅是基于少量的药物。关于常规经皮肤给药的药物数量的限制主要是最外 $10 \sim 15 \mu\text{m}$ 的组织（处于干燥状态），角质层（SC）。SC 因此构成了外源性物质，包括药物，的主要障碍。在通过上皮内的血管吸收以及进入系统循环之前，物质渗透皮肤必须通过 SC 的高度组织化胞间脂质双分子层进行扩散。这种胞间微通道，是亲脂性的，是外源性物质通过沿着递送载体和 SC 之间的浓度梯度被动扩散以穿过 SC 阻隔层的主要通道。可以有效被动扩散并由此渗透通过 SC 阻隔层的分子的理想性能已知为：

[0004] 1. 分子质量低于 600Da

[0005] 2. 在油和水中具有足够溶解度使得膜浓度梯度，其是沿着浓度梯度的被动药物扩散的推动力，可以变高

[0006] 3. 使药物可以扩散出载体，经分配而进入和移动通过 SC，而不会截留其间的分配系数

[0007] 4. 低熔点，与良好溶解的有关，正如理想溶解度理论所预测的。

[0008] 药物分子，如果口服生物的利用度或首过（first pass）代谢敏感性差，因此，通常是经皮肤递送的理想候选药物，通常不能实现其临床应用，因为它们不满足一个或多个以上的条件。大分子药物，如肽，蛋白和核酸片段，就被排除在成功经皮肤给药之外，不仅是因为它们尺寸大，而且也因为它们具有极度亲脂性。具有基本水溶性的药物，例如，具有酸或碱部分的药物的水溶性盐，也排除在成功经皮肤给药之外，因为它们不能穿过 SC 阻隔层的亲脂胞间微通道。

[0009] 已经使用了几种方法增强药物传输通过 SC，然而，在许多情况下，仅仅实现了不是很大的成功，而每一方法与不可忽略的问题有关。

[0010] 化学渗透增强剂仅仅容许渗透上轻微的改善。增加亲脂性的渗透剂化学改性并不是一直可行，在任何情况下，必须另外研究药品注册审批，因为这产生可新的化学实体。已经报道采用离子导入而显著增强了大量药物的递送。然而，需要专用装置，并且递送的药剂倾向于在皮肤附件中累积。该方法目前最适合急性应用。已知电穿孔和超声穿透用于增加经皮肤递送。然而，它们可以引起疼痛和局部皮肤反应，而超声穿透可以导致治疗实体衰弱。针对除去 SC 阻隔层的技术，如胶带剥离和吸收 / 激光 / 热的部分切除（脱落），都是不切实际的，同时无针注射迄今为止也没能代替传统的基于针的递送，例如，胰岛素。很显然，增强药物传输通过 SC 仍需要强效可替代的策略，并由此拓宽可以适用于经皮肤递送的

药物范围。

[0011] 微创监测

[0012] 微创监测,由此药物和分析物,如葡萄糖和药物,的血药浓度,可以间接地进行评价,而不需要依靠直接的血液取样,不产生疼痛,不会给患者带来不便和感染风险,而节省了临床医师和护理的时间。然而,角质层已经进化为非常细致而几近不可渗透的阻隔层,以阻隔血液组分不发生外迁移。在正常条件下产生的少量的汗液和皮脂意味着它们的收集和分析并非实用。在任何情况下,其组成在许多情况下并不精确地反应所关心的分析物的血药浓度。在微创监测中,提取皮肤的间质液并用于精确估计血液分析物浓度。这种技术富有难度,不仅如此,通常还需要非常专业的设备。鉴于传统直接单独监测血糖的指尖采学分析装置销售量总计 \$20 亿 / 年,则在这个领域的进步是临床所需的。

[0013] 采用由许多穿破角质层阻隔层的微凸起构成的微结构装置的概念首次报道于 1970s。各种包含固态微凸起的装置已经开发以产生的系统,将会刺穿角质层而留下微孔,并且将可以实施随后的向内进药物递送或向外迁移间质液。采用例如硅生产的固态微凸起和微针阵列在本领域内已经描述,例如,参见 US6743211, US6743211, US6743211, IE 2005/0825, US60/749, 086, US6924087, US6743211, US6663820, US6743211, US 6767341, US6743211, US6663820, US6652478, US6743211, US6749792, US6451240, US6767341, US6743211, US6230051, US6908453, US7108681, US6931277B1, EP1517722B1, US20060200069A1, US6611707, US6565532, US6960193, US6743211, US6379324, WO2007/040938A1, US6256533, US6743211, US6591124, US7027478, US6603987, US6821281 和 US6565532。

[0014] 由糊精、软骨素和白蛋白制备固体微凸起的方法由 Kyoto Pharmaceutical University (Ito et al, J Drug Target 14(5) :255-261 2006; Ito et al, Eur J Pharm Sci 29 :82-88 2006) 进行了公开。这种“成螺纹 (thread forming)”方法涉及在平的表面上铺展含已知“成螺纹”物质的溶液。然后溶液通过凸出而使其表面接触,该溶液向上迅速移动,形成一系列聚合物的“螺纹”,随后该螺纹干燥而形成微凸起。然而,由溶化的碳水化合物 (例如,糊精,麦芽糖) 制备的微凸起,是极度吸湿的,并在环境条件下迅速吸收水分,失去其形状并变软而极度发粘。基于碳水化合物的微凸起,一旦皮肤穿刺,迅速形成阻断所形成孔道的粘性基质,阻止明显的药物递送。而且,药物损失与这种微凸起生成有关,因为药物需要加热至需要溶化这种碳水化合物的物质的高温。

[0015] 然而,尽管在微凸起领域中公开了相当多的工作,值得特别注意的是,目前还没有基于微凸起的产品市场化来用于将有益物质递送进入或穿过皮肤,或用于监控体内诊断作用的物质的水平。这就是因为目前在本领域内已知的这种系统的用途与许多这种目的的不可忽略的问题有关,即:

[0016] 1. 通过大多数现有专利方法生产微凸起造价高昂;

[0017] 2. 元素硅,尽管广泛用作微凸起的材料,而不是 FDA- 认可的生物材料 & 破裂硅或金属微凸起可以导致皮肤问题 - 这对于通过干蚀硅生产的众所皆知的脆性微凸起是一个实际的问题;

[0018] 3. 固态非涂层针需要两步应用方法,这是不合乎需要的;

[0019] 4. 精确涂覆微凸起是很困难的,而这些涂覆的微凸起与大丸药相比随后仅仅递送

非常少量的药物；

[0020] 5. 预备实验,在我们实验室中采用人类自愿者($n = 5$)实施,显示了经皮肤失水量(TEWL),这种广泛用作指示角质层可渗透性的测定方法,一旦微凸起穿刺就立即增加到约 $30 \text{ g m}^{-2}\text{h}^{-1}$,但是在约5分钟内又立即回到基础情况($10 \text{ g m}^{-2}\text{h}^{-1}$)；

[0021] 6. 中空微凸起仅仅具有一个出口并且可以被受到压缩的皮组织阻挡；

[0022] 7. 生物分子由于受到由熔融的聚合物或碳水化合物产生的聚合物微凸起的加热作用而可以显著地降解;和

[0023] 8. 碳水化合物和聚合物微凸起的强度可以通过引入药物而显著地受损。

[0024] 因此,采用传统基于微凸起的装置会产生大量的问题。

发明内容

[0025] 令人惊讶的是,本发明人已经发现,在存在水时发生溶胀的特殊聚合物具有足够的机械强度而起到作为可以刺穿角质层阻隔层的微凸起作用。这令人惊讶的发现,容许提供适用于穿过角质层阻隔层并容许成功递送有益物质穿过或进入皮肤的方法的可溶张聚合物的微凸起阵列。

[0026] 因此,在本发明第一方面,提供了一种用于传输物质穿过生物阻隔层的微凸起阵列,其中所述阵列包括基础部件和许多从所述基础部件凸出的微凸起,其中微凸起由形成聚合物组合物的可溶张水凝胶构成。

[0027] 任何可以穿透皮肤角质层并在液体存在下发生溶胀的水凝胶聚合物组合物都可以用于本发明中。

[0028] 在一个实施方式中,本发明的微凸起阵列和适用于本发明的微凸起阵列由一种或多种含有一种或多种亲水性官能团以形成水凝胶的聚合物制成。合适的聚合物实例包括但不限于,聚乙烯醇,支链淀粉,羧甲基纤维素(CMC)壳聚糖,聚(甲基丙烯酸羟乙酯)(聚HEMA),聚(丙烯酸)和聚(己内酯),或Gantrez®-型聚合物。Gantrez®-型聚合物包括聚(甲基乙烯基醚/马来酸),其酯和类似、相关的聚合物(例如,聚(甲基/乙烯基醚/马来酸酐))。

[0029] 在本发明的一个具体实施方式中,水凝胶形成聚合物是Gantrez®-型聚合物如聚(甲基/乙烯基醚/马来酸)(PMVEMA),其酯或聚(甲基/乙烯基醚/马来酸酐)(PMVEMAH)。

[0030] 聚合物交联可以用于进一步改变微凸起的强度和溶胀特性以及微凸起递送活性剂的释放特性。例如,轻度交联的水凝胶微凸起可以迅速递送药丸至仅仅需要一个剂量之处,例如疫苗递送。可选地,中度交联的水凝胶微凸起可以用于容许延长的药物递送,因此有助于恒定的血浆药物浓度。可选地中度交联水凝胶微凸起可以在SC开口处保持刺穿的孔道处于打开状态。实际上,中度交联的水凝胶微凸起,由于微凸起从组织中吸收水分并发生溶胀,可以可选地展宽刺穿孔道。

[0031] 微凸起的聚合物组合物和/或基础部件可以采用本领域内已知的任何合适的技术进行交联。交联可以是物理的或化学的或二者的组合。合适的交联剂包括多元醇(例如,甘油,丙二醇(聚乙二醇))或可以与聚合物反应性基团形成酰胺的多氨基化合物。

[0032] 在本发明的一个实施方式中,水凝胶形成聚合物是采用多元醇交联的Gantrez®

型聚合物。

[0033] 本发明微凸起阵列的微凸起可以是任何尺寸和任何形状以使之可以穿透哺乳动物皮肤的角质层而不会在其插入皮肤时断裂。

[0034] 在一个实施方式中,本发明微凸起阵列的微凸起高度为 $1 \sim 3000 \mu\text{m}$ 。在一个实施方式中,微凸起所具有的宽度(或在微凸起具有基本呈圆形截面的情况下,是直径)为 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 。

[0035] 基础部件和微凸起可以由相同或不同的材料构成。

[0036] 典型的基础部件由与微凸起相同的聚合物组合物构成。

[0037] 本发明微凸起阵列的微凸起溶胀的机械强度和速率由许多因素决定,包括微凸起形状和构成微凸起的聚合物。

[0038] 本发明的微凸起阵列可以适用于许多不同用途。在一个实施方式中,它们适用于向皮肤内经皮肤递送活性剂,例如,有益的物质,如药物。

[0039] 因此,在本发明第二方面,提供了一种包含根据本发明第一方面的微凸起阵列的经皮肤递送装置。

[0040] 在这种经皮肤递送装置中,活性剂可以包含于与微凸起阵列联通的储液槽或基质中。使用时,一旦微凸起阵列插入皮肤,活性剂就从储液槽或基质经过微凸起而移动进入皮肤。

[0041] 另外或可替代地,活性剂可以包含于微凸起阵列的聚合物组合物中。这具有比传统微针完全不同的优点,在传统微针中,药物经由微针中的通道递送,这种微针一旦插入皮肤,药物递送可以几乎立即开始。

[0042] 在具体实施方式中,一种或多种活性剂可以化学键合于构成微凸起和/或基础部件的一种或多种聚合物。在这种情况下,一旦插入皮肤,可以通过微凸起的溶解,固定该微凸起于一个或多个聚合物的键发生水解、酶促或自发非催化的断裂来释放活性剂。因此,药物释放速率可以由反应/键的断裂的速率决定。

[0043] 在本发明经皮肤递送装置的实施方式中,活性剂从微凸起阵列移动进入皮肤可以被动发生。可选地,移动可以,通过例如离子导入外部控制。因此,在本发明的第三方面,提供了一种包含本发明第一方面微凸起阵列的离子导入装置。

[0044] 在本发明的第四方面,提供了一种穿过或进入皮肤递送活性剂的方法,包括:

[0045] - 提供根据本发明第一方面的微凸起阵列或根据本发明第二方面的经皮肤治疗装置,其中微凸起阵列或经皮肤治疗装置含有所述药剂,

[0046] - 将所述微凸起阵列施加于皮肤而使所述微凸起突出穿过或进入角质层;

[0047] - 容许微凸起溶胀,

[0048] - 容许药剂通过所述微凸起而进入皮肤。

[0049] 本发明的经皮肤递送装置和用于本发明的经皮肤递送装置可以附着于皮肤上或其它组织上以连续地或间歇地递送活性剂,例如可以在几秒到几小时或几天的持续期内。

[0050] 本发明的阵列和用于本发明的阵列可以含有几组具有相互不同的特性的微凸起,例如具有不同形状,聚合物组成,交联剂或交联程度,由此单个微凸起阵列可以具有以不同速率递送活性剂,例如药物,的多个区域。这可以,例如,在微凸起阵列定位后向患者递送快速药丸,接着较慢地持续释放相同活性剂。实际上,本发明的微凸起阵列可以用于通过相同

的经皮肤治疗装置递送不只一种活性剂。例如，第一活性剂可以包含于构成微凸起的聚合物中而第二种活性剂储存于储液槽中。一旦在皮肤上定位并穿入角质层，微凸起将会溶胀而活性剂从微凸起中释放。随后，第二活性剂可以从储液槽中释放并经由微凸起而进入皮肤。

[0051] 微凸起中包含的药物自身一旦溶胀将快速地释放，初始时由于药物在微凸起表面而强烈 (burst) 释放。随后的释放程度将会由交联密度和药物的物理化学性质决定。首先从药物储液槽的药物释放将会更慢释放，因为需要时间溶胀微凸起直至药物储液槽溶胀，随后药物分配进入溶胀的微凸起并且药物扩散通过溶胀基质。因此，例如通过组合物的调节，例如微凸起组合物的交联而改变一种或两种活性剂的递送时间，微阵列可以适用于连续递送两种活性剂。

[0052] 采用本发明微凸起阵列可以穿过角质层递送的活性剂，包括药物，营养物或美容剂。

[0053] 本发明的微凸起阵列，以及所适用的经皮肤递送装置，可以用于传输物质反向穿过皮肤，例如，有助于监控体内诊断作用的物质水平和用于从皮肤中的物质取样。

[0054] 因此，在本发明的第五方面，提供了一种在皮肤间质流体中取样分析物的方法，所述方法包括以下步骤：

[0055] a. 提供根据本发明第一方面的微凸起阵列；

[0056] b. 将微凸起阵列施加于皮肤而使微凸起突入角质层；

[0057] c. 容许微凸起溶胀；

[0058] d. 容许分析物从皮肤通过微凸起流入收集室；

[0059] e. 在所述收集室中检测所述分析物的存在。

[0060] 采用本发明的微凸起阵列取样可以被动实施，或在可替代实施方式中，例如，经由反向离子导入主动实施。

[0061] 根据本发明第六方面，提供一种包括经由根据本发明第一方面的微凸起阵列、根据本发明第二方面的经皮肤递送装置或根据本发明第三方面的离子导入装置向需要这种治疗的受体提供药物的治疗方法。

[0062] 本发明也提供了根据本发明第一方面的微凸起阵列、根据本发明第二方面的经皮肤递送装置或根据本发明第三方面的离子导入装置用于向需要这种治疗的受体皮肤给药活性剂的用途。

[0063] 本发明的微凸起阵列也可以适用于向细胞中递送膜不可渗透分子，在分子生物学中的应用，将药物递送进入神经组织或其它组织，例如，递送进入皮肤，例如，或适用于局部治疗效果，或适用于管内递送，例如，适用于穿过和随后将抗再狭窄药剂递送进入动脉粥样硬化的动脉中。这种应用也包括用作医疗装置，例如在可以用于穿过组织并且一旦溶胀即递送有益物质的导尿管和血管内支架上的功能性（传感，递送治疗活性剂）表面。

[0064] 实际上，在一个具体实施方式中，本发明的微凸起阵列可以适用于经由管内递送装置，例如导尿管或血管内支架向身体内腔递送活性剂。

[0065] 因此，在本发明的第七方面，提供了一种包含根据本发明第一方面的一种或多种微凸起阵列的管内递送装置。

[0066] 管内递送装置可以是任何适用于向身体内腔递送药剂的装置，如动脉，静脉，其它

管状结构如尿道等。管内递送装置可以是例如导尿管或血管内支架或包括例如导尿管或血管内支架。

[0067] 管内递送装置可以提供任何用于向靶内腔表面如特定血管内皮表面递送微凸起阵列的合适支撑装置，其中管内递送装置在使用时定位于该靶内腔表面，和 / 或使其与靶表面接触。

[0068] 例如，合适地，为了在递送通过例如血管的内腔至使用所达到的位点期间防止，损坏阵列，而实际上为防止损坏管内递送装置递送通过的脉管，一个或多个阵列可以提供于支撑装置上，其在管内递送装置向其所需位置插入期间，维持一个或多个阵列在正确位置而使一个或多个阵列和管内递送装置穿过的内腔表面之间接触最小或没有发生接触。优选一旦正确定位，例如在靶血管中，支撑装置可以经过操控而使一个或多个阵列与所需内腔表面接触。

[0069] 任何适用于实现这个目的的合适支撑装置都可以使用。例如，支撑装置可以是传统血管内支架，其可以从封闭位置进行扩张，其中血管之间具有在张开位置的第一直径，在该位置血管直径更大。传统上用于定位支架的任何装置都可以使用或经协调而递送微凸起阵列。例如，该阵列可以定位于封闭的支撑装置，当其处于该位置时，例如通过在封闭支撑装置中的血管成形术气囊的膨胀方式打开，即圆周扩张。一旦阵列定位于所需的内腔表面，气囊可以放气或撤出。

[0070] 正如以上所提，支撑装置可以含有任何合适的结构，例如，用于血管内支架和血管内支架递送的那些。例如，支撑装置可以具有一个或多个可折叠金属框架，支撑导线或弹簧。

[0071] 为了防止在递送时损坏脉管和 / 或阵列，该阵列可以保存在保护装置中，例如，保护套中，一旦管内递送装置达到靶脉管这种保护装置就撤出以便阵列可以与靶脉管壁接触。

[0072] 在一个实施方式中，阵列可以定位于支撑装置上，一旦定位装置和 / 或管内递送装置撤出，这种支撑装置就保留在脉管内的该位置而提供对脉管如同传统血管内支架一样的支撑功能。当前使用的血管内支架经常用于帮助支撑气囊血管再形成手术期间的血管壁，而使血管内支架可以在血管中移动到位而进行扩张。本发明的这种实施方式的管内递送装置对于传统血管之间的优点在于不仅经由该装置提供对脉管的支撑，而且进一步可以经过这种血管壁实施定位递送治疗活性剂。

[0073] 在一个可替代的实施方式中，微凸起阵列支撑装置，尽管一旦递送装置撤出而维持所处位置，但是自身并未提供对血管的支撑功能。在另一个实施方式中，一旦管内递送装置在阵列到位之后撤出，而任何支撑装置也都撤出。在这种实施方式中，阵列可以保留在原位，而微凸起有效地将阵列锚定在脉管壁上。

[0074] 微凸起阵列可以以任何合适的设计结构而排布于管内递送装置或其支撑装置上。例如，微凸起阵列可以提供为板式阵列结构。在这种设计结构中，阵列的基部优选具有一定度的柔軟性以可以操控微凸起在使用时跨阵列与脉管接触。

[0075] 在一个可替代实施方式中，微凸起阵列可以提供为包含单列的两个或多个微凸起的条带形式。这种条带可以是刚性的。

[0076] 在使用时，支持装置有助于定位微凸起阵列带或板以刺穿血管的管内壁 (vessel

lining)。

[0077] 每一管内递送装置可以包含一个或多个排布于条带或板或其混合的微凸起阵列。该阵列可以基本等距地围绕递送装置排布或,可替代地,集中于这种递送装置外表面上的一个或多个限定区域,例如四分之一圆(象限, quadrant)。

[0078] 本发明的管内递送装置可以适用于通过任何身体脉管内腔壁递送物质,如药物。在一个实施方式中,血管内支架适用于在血管内穿内皮细胞递送活性剂以用于治疗心血管疾病。

[0079] 在本发明的第八方面,提供了一种通过穿透组织而递送活性剂的方法,包括:

[0080] - 提供一种根据本发明第七方面的管内递送装置;

[0081] - 将管内递送装置引入靶血管;

[0082] - 将微凸起阵列与血管壁组织接触而使所述微凸起突入穿过或进入血管壁;和

[0083] - 容许活性剂流过微凸起穿过或进入所述血管壁。

[0084] 在本发明的第九方面,提供了一种包括经由根据本发明第七方面的管内递送装置向需要这种治疗的受体给药活性的步骤的治疗方法。

[0085] 除非上下文另外要求,本发明每一方面的优选特征都是关于每一其它方面的细节上所作的必要变通。

具体实施方式

[0086] 如以下的论证,本发明人已经证实,微凸起由可溶胀聚合物构成的微凸起阵列可以刺穿哺乳动物皮肤的角质层而不会断裂,一旦插入皮肤而可以用于有效递送活性物质通过角质层,而不会产生许多与使用传统固态微针相关的问题。

[0087] 例如, FDA-认可的水凝胶材料可以用于形成微凸起,而这种水凝胶材料可以是廉价的和生物相容的。可以通过微凸起提供的药物剂量不受限于载入到微凸起中的药物多少,因为药物可以装载于与微凸起阵列上表面相连的一个连接的药物储槽中。

[0088] 在进入皮肤后微凸起就发生溶胀,这具有优于传统微针阵列或实际糖制微针的许多优点。例如,在微凸起阵列用于药物递送之处,由于微凸起发生溶胀,与角质层下的上皮层接触的微凸起的表面积增加,可以增强向角质层下的上皮层的药物递送。在具体的实施方式中,一旦插入皮肤,溶胀聚合物的微凸起阵列可以吸湿,并溶胀以形成外环境和皮肤微循环之间的连续含水通道,由此形成穿过亲脂性角质层阻隔层的“水桥”。在阵列定位后,这种通道相比于其内具有通道的传统硅基微针装置没有封堵的倾向。可选地,这种微凸起可以从微凸起表面上的每一点释放药物,而进一步最小化组织对微凸起的封堵。可选地水凝胶微凸起阵列可以与药物储液槽整合而提供快速药丸剂量,而达到治疗的血浆浓度,接着经过控制,延长递送而维持该水平。可选地,溶胀的水凝胶材料可以含有>70%,例如>80%,如>90%的水。由于具有如此高含量的水,有利于药物扩散,因为由于与聚合物链的碰撞而降低了药物移动的阻抗的几率。另外,水容许离子和急性物质穿过并且有利于在电位梯度下的电渗流。因此,带电荷的传导和/或极性物质和流体通过电渗流实现移动是可能的。

[0089] 可溶胀聚合物

[0090] 微凸起可以由任何合适的可溶胀聚合物制成,这种可溶胀聚合物在其干状态下是

坚硬和易脆,而容许穿透角质层,但是随后,一旦吸湿就会发生溶胀而容许治疗活性剂发生扩散。例如,微凸起可以由一种或多种许多已知聚合物构成,而形成水凝胶,包括但不限于以下物质:聚(乙烯醇),聚(甲基丙烯酸羟乙酯),聚(甲基乙烯基醚/马来酸),聚(丙烯酸),聚(己内酯)。

[0091] 在具体实施方式中,微凸起的聚合物发生交联,可以是物理性的,化学性的,或二者同时发生。微凸起阵列可以包括微凸起组,其中第一组含有至少一种不同于至少第二组的交联剂。

[0092] 在具体实施方式中,微凸起不可以发生交联,并且一旦刺穿角质层并与皮肤水分接触时在初始溶胀阶段之后将会溶解。在这种情况下,治疗活性剂可以以微凸起溶解速率决定的速率而释放到皮肤内。具体微凸起的溶解速率取决于其物理化学性质,这些性质可以进行设计而匹配于既定应用或所需的药物释放速率。

[0093] 非交联的、轻度交联和大量交联的微凸起的组合物可以融合到单个装置中,而用于递送活性剂,例如治疗药物的药丸剂量,达到治疗血浆浓度,并随后控制递送而维持该水平。这种策略,无论治疗药物是包含在微凸起和基础部件中还是在连接的储液槽中,都可以成功应用。

[0094] 在另外的实施方式中,基础部件和微凸起可以包含在其基质、定量的一种或多种水溶性赋形剂中。一旦插入皮肤中,这些赋形剂将会溶解而在基础部件和微凸起的基质中留下孔道。这就能增强释放速率,这可以进一步通过改变赋形剂、其浓度和/或其颗粒尺寸而进行控制。合适的赋形剂包括但不限于,葡萄糖,右旋糖,葡聚糖硫酸盐,氯化钠和氯化钾或其它本领域内已知的水溶性赋形剂。

[0095] 如上所提及,为了适用于经皮肤递送或监控体内物质的水平,微凸起阵列必须可以在角质层阻隔层中产生开口,通过这些开口,有益的物质可以移入。因此,插入力度必须小于微凸起断裂所需的力量。

[0096] 合适地,当沿着其长度施加于微凸起上的插入压力低于 $5.0\text{N} \cdot \text{cm}^{-2}$,例如低于 $3.0\text{N} \cdot \text{cm}^{-2}$,如低于 $0.5\text{N} \cdot \text{cm}^{-2}$ 时,微凸起不会发生断裂。

[0097] 微凸起可以是任何适用于阵列刺穿角质层的合适尺寸和形状。本发明第一方面的阵列的微凸起经过设计以刺穿并可选地穿过角质层。合适地,微凸起的高度可以经过变化而容许刺穿进入上表皮层,远至深表皮或甚至真皮上部,但是不容许穿透足够深度进入皮肤而导致流血。在一个实施方式中,微凸起是圆锥状的,具有圆形基部,其逐渐缩小至基部之上微凸起高度上的一个点。

[0098] 在微凸起阵列的实施方式中,微凸起高度可以为 $1\mu\text{m} \sim 3000\mu\text{m}$ 。例如,微凸起可以具有的高度范围为 $50\mu\text{m} \sim 400\mu\text{m}$,例如, $50 \sim 100\mu\text{m}$ 。合适地,在本发明阵列实施方式中,微凸起可以具有宽度,例如在微凸起是圆形截面的情况下是直径,在其基部直径为 $1 \sim 500\mu\text{m}$ 。在一个实施方式中,本发明的微凸起和适用于本发明的微凸起可以具有的直径范围为 $50 \sim 300\mu\text{m}$,例如, $100 \sim 200\mu\text{m}$ 。在另一实施方式中,本发明的微凸起可以具有的直径范围为 $1\mu\text{m} \sim 50\mu\text{m}$,例如, $20 \sim 50\mu\text{m}$ 的范围。

[0099] 在阵列中每个单个微凸起之间的顶点分离距离可以经过修改而确保穿透皮肤,而同时具有足够小的分离距离,以提供高的经皮肤传输速率。在这种装置的实施方式中,微凸起之间的顶点分离距离的范围可以为 $50 \sim 1000\mu\text{m}$,如 $100 \sim 300\mu\text{m}$,例如, $100 \sim 200\mu\text{m}$ 。

这就容许实现角质层的有效穿透和治疗活性剂递送或间质液或其部件通过增强之间的折损。

[0100] 对于本领域内那些技术人员而言,将是很明显的,本发明的微凸起可以采用任何合理的形状,包括但不限于,微针,锥形,杆状和 / 或柱状。同样地,微凸起在顶点可以具有与基部相同的直径或可以在从基部到顶点的方向上直径逐渐缩小。微凸起可以具有至少一个锐边且在顶点可以是锋利的。微凸起可以是固态的,具有一个中空孔道,其向下至少一个长轴与基部部件呈一定角度并延伸至基部部件的第一侧,它们可以是多孔的,或可以具有至少一个从顶点到基部部件向下延伸到至少一个外表面的通道。

[0101] 在使用时,微凸起可以通过微微施加的压力或通过使用专门设计的机械敷贴器或施加预定的力度而插入皮肤。此外,装置可以通过拉伸、收聚或牵引皮肤表面,降低皮肤的弹性而有助于微凸起的插入。这后者功能可以有用地结合敷贴器的功能而产生用于微凸起阵列插入的单个整合装置。

[0102] 许多基于微针递送的敷贴器在本领域内是已知的。例如,美国专利 20046743211 描述了用于通过拉伸、收聚或牵引皮肤而在基于微针 - 阵列的经皮肤药物递送系统施加的区域内产生更刚性的、可变形性降低的表面以限制皮肤弹性的方法和装置。美国专利 20060200069 描述了一种用于向皮肤施加涂覆的微凸起阵列的弹簧加载压紧敷贴器。在本领域内已知的其它应用有 Alza Macroflux® 装置,其采用专门设计的弹簧加载敷贴器而施用于皮肤 (Alza Corporation, 2007)。

[0103] 生产方法

[0104] 由形成水凝胶的已知聚合物构成的微凸起可以通过本领域内任何这种已知方法进行生产。例如,它们可以采用标准模板通过微模塑技术进行制备,如由一种或多种各种材料制成的微凸起阵列,这些材料包括例如,但不限于:硅,金属聚合物材料。标准模板可以通过许多方法进行制备,包括但不限于,电化学蚀刻,硅的深等离子体蚀刻,电镀,湿法蚀刻工艺,微模塑,“成螺纹”方法,并通过使用重复按序沉积和放射敏感性聚合物的选择性 X 射线辐照而产生固态微凸起阵列。

[0105] 微模塑可以通过用随后发生固化的液态单体或聚合物对标准模板涂覆来制备,且移除标准模板以留下包含标准模板细节的造型。在这种微模塑技术中,液态单体,有或无引发剂和 / 或交联剂,放置于模中,其通过重力流动的方式,施加真空或离心力,通过施加压力或通过注模,而进行填充。单体随后可以通过加热或施加辐射(例如,光,UV 辐射,x-射线)的方式而在模中固化,而形成的微凸起阵列脱模,是标准模板的精确复制体。可替代地,有或无交联剂的聚合物溶液可以放置于模中,其通过重力流动的方式,施加真空或离心力,通过施加压力或通过注模,而进行填充。随后溶剂蒸发而遗留下干燥的微凸起阵列,其是标准模板的精确复制体,而随后可以从模子中移出。可以使用的溶剂包括,但不限于,水,丙酮,二氯甲烷,醚,二乙醚,乙酸乙酯。其它合适的溶剂对于本领域内的技术人员而言是显而易见的。微模塑也可以不需要标准模板,例如通过微细加工方法以及对于本领域内技术人员而言显而易见的其它方法而进行生产。

[0106] 例如,在一个实施方式中,微凸起阵列可以采用微模塑进行制备,这种微模塑模子制备所采用的方法中,所需微凸起的形状,例如采用激光钻孔而进入合适模材料中,而随后采用本领域已知的或如本文中所描述的技术进行填充。

[0107] 由已知形成水凝胶的聚合物构成的微凸起,也可以采用“自模塑”方法进行生产。在这种方法中,聚合物材料首先采用本领域内众所周知的技术,包括例如但不限于,浇铸,挤出和铸模而制成薄膜。材料可以或不可以“自模塑”工艺之前发生交联。在这个方法中,薄膜放置于先前制备的微凸起阵列中而进行加热。由于重力作用发生塑性形变,导致聚合物膜变形,而一旦硬化就产生所需的微凸起结构。

[0108] 具有中空孔道的微凸起可以通过采用由中空标准模板或合适地改变微细加工方法或其它用于制备固态微凸起的方法而制成的模子进行生产。中空孔道也可以通过机械或激光钻孔进入所形成的微凸起。具有至少一个从顶点到基部部件向下延伸到至少一个外部表面的通道的微凸起,也可以通过用于制备固态微凸起的合适方法修改而进行生产。这种改造对于本领域内的那些技术人员而言是显而易见的。通道也可以通过机械钻孔或激光进入所形成的微凸起形成。

[0109] 由已知形成水凝胶的聚合物构成的微凸起,也可以采用“成螺纹”方法进行生产,在这种方法中,在平坦表面上铺展的聚合物溶液其表面通过突起(projection)而接触,这种突起随后向上迅速移动而形成系列聚合物“螺纹”,其随后干燥而形成微凸起。

[0110] 在所有以上方法中,自身引入到微凸起中的物质(例如,活性治疗剂,成孔剂,酶等),在生产工艺过程期间可以加入到液态单体中或聚合物溶液中。可替代地,这种物质可以从其溶液状态在用于溶胀所形成的微凸起阵列的溶液中吸收而此后进行干燥,或所形成的阵列可以浸没于含有所感兴趣的药剂的溶液中或用含有所感兴趣的药物的溶液进行喷雾。所用于制备这些溶液的溶剂包括,水,丙酮,二氯甲烷,醚,二乙醚,乙酸乙酯。其它合适的溶剂对于本领域内那些技术人员而言是显而易见的,因为这个工艺方法常用于干燥微凸起阵列。如果微凸起和/或基础部件将制成粘性的,所形成的阵列可以浸没于含有粘结剂的溶液中或用含有粘结剂的溶液进行喷雾。所用的粘结剂可以是压敏粘结剂或生物粘结剂。这些物质是众所周知的而对于本领域的那些技术人员而言是显而易见的。

[0111] 其上形成微凸起的基础部件可以通过生产方法的合适修改而在厚度上进行变化,包括例如但不限于,增加生产工艺过程中所用的液态单体或聚合物溶液的量。按照这种方式,扩散/传输治疗活性剂的阻隔层和/或所感兴趣的分析物的阻隔层,可以经过控制而实现,例如,快速递送或取样或维持释放。在治疗活性剂包含于微凸起基质和基础部件的情况下,基础部件的厚度可以适用地进行提高而使之起到完全整合储液槽的作用。

[0112] 交联

[0113] 交联可以是物理的或化学的而且是分子间的或分子内的。聚合物交联的方法在本领域内是众所周知的。交联是一种方法,由此,邻近聚合物链,或相同的聚合物链的邻近部分,连接到一起,阻止了相互远离运动。物理交联由于缠结或其它物理相互作用而产生。对于化学交联,是官能团发生反应而产生化学键。这种键可以是聚合物链上官能团之间的直接成键,或采用交联剂将这些链连接到一起。这种交联剂必须具有至少两个可以与聚合物链上基团反应的官能团。交联作用阻止了聚合物发生溶解,但是可以容许聚合物系统吸收流体并发生其初始大小的多倍溶胀。

[0114] 经皮肤递送装置

[0115] 本发明的一个方面涉及经皮肤药物递送系统,用于向生物界面递送一种或多种活性剂和/或有益物质(例如,药物)。这种系统可以包含一个基础部件和许多其上形成的微

凸起。在具体实施方式中，所述基础部件可以具有第一侧面和第二侧面；而所述许多微凸起包含许多从所述基础部件的第二侧面以一定角度突起的部件。在一个实施方式中，关于所述基础部件，所述角度大小范围为 $45^\circ \sim 90^\circ$ ，例如为 $70^\circ \sim 90^\circ$ 的范围。在一个具体实施方式中，所述角度为约 90° 。在装置的具体实施方式中，所述基础部件和多个微凸起可以由已知一旦吸湿而形成水凝胶的聚合物材料形成。合适地，在优选的实施方式中，在使用时，一旦插入皮肤，所述微凸起的聚合物材料和基础部件就能吸湿而尺寸增加，形成溶胀水凝胶；其中治疗活性剂可以通过所述溶胀基础部件和溶胀的水凝胶微凸起进行扩散。在具体的实施方式中，治疗活性剂可以从储液槽中提供；其中所述储液槽可以连接至基础部件的第一层面，在装置的具体实施方式中，储液槽可以是分散于合适基质材料中的药物，例如合适的粘性或非粘性聚合物基质，或含流体的储液槽或包含用于通过注入所述储液槽中的液体进行重构的固体治疗活性剂。

[0116] 在本发明经皮肤递送装置的一个可替代实施方式中，连接的储液槽并不存在。在这种实施方式中，一个或多个治疗药物或其它有益物质可以包含在所述基础部件和许多微凸起的可溶张聚合物组合物中。所述物质可以溶解于可溶胀聚合物组合物中或以颗粒形式悬浮。一旦插入皮肤并产生微凸起溶胀，治疗活性剂就可以通过微凸起交联程度和治疗活性剂自身的水溶解度决定的速率而释放皮肤中。

[0117] 具有延伸超出微凸起基础部件区域的粘性边界的衬层，可以用于在皮肤表面上保持基于微凸起的装置一段长的时间，例如高达或超过 72 小时。微凸起的基础部件和可选地微凸起自身的表面，可以用粘性材料涂覆，而促进其保留在使用位点。

[0118] 在具体实施方式中，活性剂可以化学键合于构成微凸起和基础部件的聚合物上。在这种情况下，一旦插入皮肤，药物可以通过：微凸起的溶解，将其固定于聚合物的键发生水解，酶或自发非催化断裂，而进行释放。因此，药物释放速率可以通过反应 / 键断裂决定。

[0119] 在一个可替代实施方式中，微凸起和 / 或基础部件的聚合物组合物可以经过设计而使其可以是刺激易响应的。例如，pH 或温度局部变化可以改变微凸起和基础部件的性质（例如，一旦吸湿而发生溶胀的能力），而使治疗活性剂递送速率发生变化。可替代地，外部刺激，如光照射，可以用于产生微凸起和基础部件的性质变化，而使治疗活性剂递送速率发生变化。

[0120] 在本发明阵列的实施方式中，微凸起和基础部件的聚合物组合物可以经过设计而使装置表面性质发生改变，在性质上变得更加亲水，亲脂，阴离子化或阳离子化。

[0121] 活性剂

[0122] 本发明的微凸起阵列和经皮肤递送装置可以用于递送任何合适的活性剂。例如，活性剂可以是药物，营养物或美容剂。术语药物包括用于治疗或预防疾病的“有益物质”，例如，药用物质，可以改进皮肤常规健康的物质，例如，维生素和矿物质，以及例如，通过降低皱纹外观或改进皮肤水合程度可以改进皮肤美学外观的物质。

[0123] 采用这种装置适用于递送的药物非限制性实例包括，寡核苷酸，蛋白，酶，抗原，核酸，生长因子，多糖以及更小的分子，合成的有机和无机化合物如抗生素，抗感物质，激素，与心行为和血流相关的药物，疼痛控制药物，类固醇和镇静剂。给药的药物可以是用于局部治疗或区域或系统疗法的。治疗活性剂量的医药可以通过这种微凸起阵列提供。

[0124] 可选地，药物可以是水溶性的。实际上，各种绝大多数药物，已经开发成口服递送

的,都具有一定程度上的水溶性,而同时溶解于间质液的诊断物质也具有水溶性。药物分子可以通过从活体皮肤层经过水分溶胀的微凸起基质进行扩散,其中溶胀程度控制药物扩散速率。

[0125] 在经皮肤递送装置的实施方式中,经皮肤递送装置可以含有微凸起可以连接的储液槽或基质。在具体实施方式中,在使用时,储液槽或基质可以含有所递送的药剂,例如,一旦微凸起插入皮肤就会从储液槽或基质通过微凸起而流到递送位点的药物。

[0126] 在具体实施方式中,药剂递送可以经由简单被动扩散进行或可以通过电辅助或压力辅助进行。

[0127] 利用辅助递送的实施方式中,辅助递送可以通过压力驱动的装置进行,例如,但不局限于注射器或泵,其中在具体的实施方式中,注射器或泵可以使用电驱动。

[0128] 被动或辅助经皮肤递送药剂,例如药物,通过本发明的微凸起介导,可以由与含药剂的储液槽连接的微凸起阵列构成的系统产生。

[0129] 在具体实施方式中,在流过微凸起之前,递送的药剂可以储存于储液槽或基质中。储液槽可以是可变形的。在具体实施方式中,储液槽可以细分成许多室,其中每一室同时或按序向递送位点供给不同药剂。可替代地或另外地,微凸起自身可以用递送的药剂涂覆。合适地,在这种实施方式中,药剂可以在插入皮肤之后溶解并从微凸起扩散出来。

[0130] 在具体的实施方式中,本发明的装置和可选地储液槽或基质可以结合至腕带(袖口)或由患者方便穿戴。

[0131] 药物递送的速率可以通过改变一个或几个阵列的设计变量进行控制。例如,微凸起的数目可以随着其直径和/或高度进行变化。施加力作用可以用于驱动药物流动,或一些微凸起可以用限制扩散的物质填充。

[0132] 而且,为了调节药物通过皮肤的递送速率,通过本发明的微凸起阵列可递送的药剂,例如药物,可以囊封于聚合物纳米粒子中而进一步调节其从溶胀微凸起的释放。

[0133] 离子导入装置

[0134] 本发明公开的一方面涉及向生物界面递送一种或多种治疗活性剂的经皮肤离子导入药物的递送系统。这种系统可以含有根据本发明第二方面的经皮肤递送装置。在具体实施方式中,治疗活性剂可以从储液槽中提供。所述储液槽可以是基质型(药物非粘合性)储液槽或含流体储液槽或含有通过注入所述储液槽的液体重构的固态治疗活性剂。在这种实施方式中,装置可以进一步含有第一电极和与所述第一电极位置不同的第二电极,两个电极都离所述储液槽、电源、电子控制器和中央处理电路最近。在电极之间施加电位差有助于从所述储液槽向皮肤通过离子导入或通过所述溶胀基础部件和微凸起的电渗流递送治疗活性剂。

[0135] 对于在本领域内那些技术人员而言是很明显的,如果需要,本发明的这方面可以与一个或多个前述方面进行组合。

[0136] 取样方法

[0137] 正如本文中的描述,本发明的微凸起可以用于监控体内诊断作用的物质水平并从皮肤中对物质取样。因此在本发明的一个方面中,提供了一种用于提取皮肤间质液或其组分的装置,所述装置含有本发明的微凸起阵列和收集室。在使用时,一旦插入皮肤,微凸起吸湿而在尺寸上增加以形成溶胀微凸起;其中皮肤间质液或其组分可以通过所述溶胀基础

部件和溶胀水凝胶微凸起提取而进入收集室。

[0138] 而且,本发明的装置可以用于除了间质液的流体取样。例如,通过将装置施用于粘膜,例如在口腔中,直接血液取样是可能的。

[0139] 在这种装置的合适实施方式中,装置可以含有检测装置。合适地,在优选实施方式中,检测皮肤间质液中组分的检测装置可以是电学的或光学的。

[0140] 在具体实施方式中,用于微创监控的装置可以与检测所感兴趣分析物的传感器和解释所产生的信号的处理器联接和 / 或微创监控的装置含有这种传感器和处理器。

[0141] 皮肤间质液的提取可以经由简单被动扩散进行,可以是电辅助的或机械辅助的。在其中提取是电辅助的实施方式中,电流可以施加于皮肤。在这种装置的实施方式中,装置可以含有膜片泵,其中在使用时,代替电流从皮肤提取流体,使用者启动的膜片泵可以连接至微凸起阵列。

[0142] 在本发明的另一方面,本发明涵盖了用于皮肤间质液或其组分提取并随后检测所感兴趣分析物浓度的反向离子导入装置。在这种实施方式中,提取皮肤间质液或其组分的装置可以进一步含有第一电极和与所述第一电极位置不同的第二电极,两个电极都离所述收集室、电源、电子控制器、中央处理电路和视觉指示器最近。在电极之间施加电位差有助于通过离子导入或通过所述溶胀基础部件和微凸起的电渗流提取皮肤间质液或其组分。

[0143] 在具体实施方式中,装置可以含有第三电极,也离所述收集室最近并与所述前两个电极的位置不同。合适地,这第三电极能起到生物电化学传感器的作用。

[0144] 在另外可替代的实施方式中,分析物的检测和定量化可以通过化学反应,通过结合到底物或酶介导反应的方式进行实施。

[0145] 例如,收集室可以含有用于检测和定量化葡萄糖的负载有葡萄糖氧化酶的水凝胶。

[0146] 显示单元可以以数字读出的色彩指示器形式提供有关所测定的所感兴趣的分析物水平的信息。所感兴趣的分析可以是内生化学物质,例如但不限于,葡萄糖或治疗活性剂。

[0147] 在离子导入装置的另一可替代实施方式中,前两个电极可以不包括装置的部分,所有其它部件保持相同。相反,在角质层刺穿之后,皮肤间质液或其组分可以通过所述溶胀基础部件和溶胀水凝胶微凸起被动扩散进入收集室。

[0148] 可替代地,微凸起自身可以含有传感部件。它们可以通过引入合适的电解质而制成电传导的,而由此通过电化学方法检测皮肤胞外流体的组合物中的化学变化。可替代地,基础部件和微凸起的基质可以负载有例如检测和量化葡萄糖的葡萄糖氧化酶。在基于化学反应,结合到底物或通过酶介导反应的传感应用中,相关的化学反应物、底物或酶可以固定在基础部件和微凸起的基质内。例如,波导(wave guides)也能引入到微凸起阵列中而将光引导进入皮肤,用于采用如颜色评价的pH敏感染料进行检测。类似地,光可以透射微凸起,基于红外光谱测定血糖。

[0149] 在本发明的另一方面,本发明公开涉及闭环经皮肤离子导入药物递送系统,用于向生物界面递送一种或多种治疗活性剂而随后检测皮肤间质液中递送药剂的浓度。这种系统包含基础部件和许多其上形成的微凸起。在具体实施方式中,所述基础部件具有第一侧面和第二侧面,而所述许多微凸起含有从所述基础部件的第二侧面沿着关于所述基础部件

成一定角度的长轴突出的许多部件。合适地，在具体实施方式中，所述基础部件和许多微凸起由已知一旦吸湿而形成水凝胶的聚合物材料制成。合适地，在这种系统的实施方式中，系统可以进一步含有储液槽，其中所述储液槽可以连接至基础部件第一侧面，而其中所述储液槽可以是基质型的（在粘合剂中的药物）储液槽或含流体储液槽或含有通过注射进入所述储液槽中而重构的固态治疗活性剂。在使用时，一旦插入皮肤，所述微凸起和基础部件吸湿并增加尺寸而形成溶胀水凝胶；其中治疗活性剂可以通过所述溶胀基础部件和溶胀水凝胶微凸起从储液槽中进行递送；

[0150] 系统可以进一步含有第一电极和与所述第一电极位置不同的第二电极，两个电极都离所述储液槽、电源、电子控制器和中央处理电路和视觉指示器最近。在电极之间施加电位差有助于从所述储液槽向皮肤通过离子导入或通过所述溶胀基础部件和微凸起的电渗流递送治疗活性剂。该系统可以进一步含有连接至基础部件第一侧面的收集室，或分开的基础部件和第三电极和与所述第三电极所处位置不同的第四电极，两个电极都离所述收集室最近，第三和第四电极和收集室位于第一和第二电极和储液槽的基础部件不同的区域，或连接至分开的基础部件。在使用时，在第三和第四电极之间施加电位差有助于通过离子导入或通过所述溶胀基础部件和微凸起的电渗流提取皮肤间质液或其组分。第五电极，也离所述收集室和处于所述先前的四个电极位置的不同位置，可以提供用于作为生物电化学传感器。可替代地，检测和量化可以通过另一化学反应，通过结合至底物或酶介导的反应的方式进行实施。显示单元可以以数字读出的色彩指示器形式提供有关所测定的所感兴趣的分析物水平的信息。

[0151] 在具体实施方式中，装置的递送部件可以根据通过装置传感部件测定的药剂水平递送治疗活性剂，而对个别患者设计递送。可替代地，治疗活性剂可以以预定或使用者定义的速率递送，且药剂的水平可以简单地监控。

[0152] 在具体实施方式中，皮肤间质液的取样可以通过反向离子导入通过溶胀微凸起进行实施。在具体实施方式中，离子导入装置可以包含可以检测电信号的电极。在这种实施方式中，电子控制器可以有助于从皮肤通过微凸起采用反向离子导入进行体液取样，而电极可以以生物电化学传感器的方式检测电信号。

[0153] 可替代地，在离子导入装置的实施方式中，微凸起可以包含具有传感功能的凝胶。

[0154] 在基于结合至底物或酶介导反应进行传感的装置的实施方式中，底物或酶可以固定于微凸起之内或之上。在这些实施方式和其它实施方式中，波导也能引入到微凸起或离子导入装置中而将光引导进入特定位置，或用于采用颜色评价的 pH 敏感染料进行检测。类似地，光可以透射通过微凸起用于基于红外光谱测定血糖。可替代地，颜色变化可以在固定的葡萄糖氧化酶存在下进行测定。

[0155] 这种离子导入装置可以结合至腕带并方便患者穿戴，进行药物递送，生物流体取样或同时实施这两种操作。

[0156] 分析物

[0157] 基本上任何药物、生物活性剂或内生生物化学物质可以采用本发明进行取样，这仅有的限制是所感兴趣的分析物必须存在于皮肤间质液中，其水平可以与那种分析物的血浆浓度精确相关。实例包括但不限于，葡萄糖，钠，钾，醇，乳酸（对于运动员很重要），滥用的药物（例如，大麻，安非他明，可卡因和鸦片类药）和尼古丁代谢物（例如，可铁宁）以及

对于一种或多种医疗条件患者可以服用的治疗药物。本发明将特别适用于具有窄治疗窗口的药物。

[0158] 如同药物递送目的的应用一样,基于微凸起的装置的性质可以合适地进行改变而实现传感目的的所需性质。向单个装置中结合递送和传感两种功能,形成闭环药物递送系统,是可能的。按照这种方式,患者监控和响应性药物递送可以从单个整合系统中实现,由此实现了与健康相关的生命质量中史无前例的疾病控制 & 彻底改进。

[0159] 其它应用

[0160] 微结构装置的潜在应用并不限于经皮肤的药物递送和间质液的取样。

[0161] 最大的商业意义应用前景之一被认为是在美容行业,特别是皮肤病学和美容产品。本发明微凸起阵列应用于递送美容化合物或营养物或各种皮肤结构修饰剂,将会是有利的,因为接收所述药剂的受体将没有必要再访问美容诊所。

[0162] 在具体实施方式中,本发明的微凸起可以用于向皮肤施用半永久或永久性标志物,向皮肤施用半永久皮下化妆或其它美容化合物。这可以是尤其有利的,因为通过使用本发明的微凸起阵列,施用纹身类图形或其它符号,皮下化妆品,调节剂和易于影响皮肤外观的药剂,包括例如但不限于,γ 氨基丁酸 (GABA) 和肉毒杆菌毒素 (" Botox"),将会典型地不用穿透皮肤的真皮层。施用过程步骤因此相对无痛。

附图说明

[0163] 本文中所描述的技术应用并不会通过任何方式仅限于所详细描述的内容。事实上,这种其它用途对于本领域内的那些技术人员将会是显而易见的。这些应用包括但不限于,用作组织工程的支架,生物膜模型的形成和经由血管内支架经皮肤递送活性剂。本发明现在将在以下非限制性实施例中参照附图进一步描述,其中:

[0164] 图 1 是用于微模塑凸起的硅标准模板的部分横截面前视图 (1 在横截面中所示的是在硅中生产的微凸起;2 在横截面中所示的是在硅中生产的邻近微凸起;3 硅底板, L1 是超过基板 4 上表面的微凸起高度, D1- 微凸起 1 和 2 之间的顶点距离);

[0165] 图 2 是模塑过程第二步中预想复制图 1 硅标准模板外形结构的覆盖浇铸物质的部分横截面前视图 (4 覆盖硅弹性体材料,3 在硅中生产的微凸起阵列);

[0166] 图 3 是从图 2 中 3 移出的橡胶材料 4 部分横截面的前视图,显示了在模塑过程第三步骤中微凸起 1 和 2 横截面外形 5(5 微凸起外形,4 弹性模子);

[0167] 图 4 是引入模塑过程第四步中图 3 中制备的模子 4 中的浇铸聚合物溶液 6 的部分横截面前视图 (6 浇铸聚合物溶液,4 按照图 3 中所示制备的弹性体模子);

[0168] 图 5 是在模塑过程第五步骤中从图 4 中的模子移出的微凸起交联阵列的部分横截面前视图 (4- 聚合物微凸起的顶点,8- 聚合物微凸起的本体,7- 沿着支撑基板测定的微凸起之间的间距,6- 支撑聚合物基板的顶表面);

[0169] 图 6 是经过水合引起的几何形状改变和药物扩散性改变的微凸起交联阵列的部分横截面前视图 (10- 水合溶胀支撑基板,9- 沿着溶胀基板的水合溶胀微凸起之间的间距, L2- 高度, D3- 水合溶胀微凸起的半最大厚度, D2- 水合溶胀微凸起之间的顶点距离);

[0170] 图 7 是采用本发明原理构建的微凸起交联阵列和用于递送有益物质的经皮肤递送系统构成部件的部分横截面前视图 (11- 保护性衬底层,12- 含有作为溶液或在药物载体

中的悬浮液的储液槽,13- 微凸起的交联阵列,14- 皮肤的角质层,15- 活体上皮) ;

[0171] 图 8 是采用本发明原理构建且如图 7 中所示经历水合引起物理属性改变的微凸起交联阵列的部分横截前视图 (11- 保护衬底层,12- 含有作为溶液或在药物载体中的悬浮液的储液槽,16- 经过水合引起的几何形状改变和药物扩散性改变的微凸起交联阵列,14- 皮肤的角质层,15- 活体上皮) ;

[0172] 图 9 显示了从猪皮肤移出后的溶胀聚 (甲基 / 乙烯基醚 / 马来酸 - 共 - 甘油酯) 微针, 并也显示了荧光化合物内消旋 - 四 (N- 甲基 -4- 吡啶基) 吲哚四甲苯磺酸 (MW 1363.6 Da) 通过溶胀微针基质的扩散;

[0173] 图 10 显示了由聚 (甲基 / 乙烯基醚 / 马来酸 - 共 - 甘油酯) 微针层, 由水构成的基质型药物储液槽, 聚 (甲基 / 乙烯基醚 / 马来酸) 和三丙二醇单甲醚和医药级聚 (氯乙烯) 构成的不可渗透衬底层而构成的整合经皮肤贴剂系统;

[0174] 图 11 显示了内消旋 - 四 (N- 甲基 -4- 吡啶基) 吲哚四甲苯磺酸从含有 $19.0 \text{ mg TMP cm}^{-2}$ 的水基基质型药物储液槽在有和无整合聚 (甲基乙烯基醚 / 马来酸 - 共 - 甘油酯) (PMVMA) 微针 (MN) 阵列下递送穿过全厚猪皮;

[0175] 图 12 显示了 5- 氨基乙酰丙酸 (ALA, MW 167Da) 从含有 $38,000 \mu \text{g ALA cm}^{-2}$ 的水基基质型药物储液槽在有和无整合聚 (甲基乙烯基醚 / 马来酸 - 共 - 甘油酯) (PMVMA) 微针 (MN) 阵列下穿过全厚猪皮的累积传输;

[0176] 图 13 显示了在用连接至含有 $10,000/\text{xg BSA cm}^{-3}$ 的含水流体药物储液槽的聚 (甲基乙烯基醚 / 马来酸 - 共 - 甘油酯) (PMVMA) 微针 (MN) 刺穿之后牛血清白蛋白 (BSA_1 , MW 66,000Da) 穿过通常用作角质层模型的 Silescol[®] 膜的累积传输;

[0177] 图 14 显示了由 PMVE/MA 和 PEG 和其它常用的亲水聚合物即支链淀粉、CMC、聚 (HEMA)、PVA 和 HEC 制成的膜的聚合物浓度;

[0178] 图 15 显示了 TA-XT2 质构仪的示意图;

[0179] 图 15B 是显示采用 TA-XT2 质构仪实施破裂之前和之后的聚合物膜, 破裂后移动的距离和在膜破裂点的偏角的示意图;

[0180] 图 16 显示了支链淀粉、CMC、聚 (HEMA)、PVC 和 HEC 的溶胀百分比;

[0181] 图 17 显示了 PMVE/MA 和 PEG (2 : 1) 交联膜的溶胀百分比;

[0182] 图 18 显示了支链淀粉、CMC、聚 (HEMA)、PVC, HEC 和 PMVE/MA 和 PEG 交联膜的抗弯强度;

[0183] 图 19 显示了由 PMVE/MA 和 PEG 交联膜, 支链淀粉、CMC、聚 (HEMA)、PVC 和 HEC 制成的聚合物微凸起阵列的机械强度;

[0184] 图 20 显示了制备完成 (左手边图像) 和用 TA-XT2 质构仪进行机械测试之后 (右手边图像) 的聚合物微针阵列;

[0185] 图 21 显示了采用硅微针阵列在人自愿者 ($n = 5$) 角质层上测定的经表皮失水率 (TEWL);

[0186] 图 22 (A-F) 显示了柔性板型微针阵列 (A,B) 和在萎陷位置 (C,D) 和扩张位置 (E,F) 处的血管内支架的前视图和横截面视图; 和

[0187] 图 23 (A-F) 显示了刚性单纵列型微针阵列 (A,B) 和在萎陷位置 (C,D) 和扩张位置 (E,F) 处的血管内支架的前视图和横截面视图。

实施例

[0188] 实施例 1. 由已知形成水凝胶的聚合物制备微凸起阵列

[0189] 由可溶胀聚合物构成的微凸起阵列的制备如图 1 ~ 6 中的示意性所示。图 7 举例说明了采用本发明原理构建并构成了递送有益物质的经皮肤递送系统部件的微凸起交联阵列。图 8 图示说明了水合作用对图 7 中所示采用本发明原理构建的微凸起交联阵列的影响，显示了水合引起的物理属性的改变。

[0190] 元素硅微针阵列采用湿法蚀刻工艺方法利用氢氧化钾蚀刻来制备。这种阵列随后覆盖于合适圆形模具中的液态聚（二甲基硅氧烷）弹性体上。随后弹性体固化（60℃, 2h）而移出硅阵列而得到微模具。这种微模具随后用含 20% w/w 聚（甲基乙烯基醚 / 马来酸）和 10% w/w 甘油的水凝胶填充。微模具置于圆形外模中并附上盖。整个组装件进行离心（3600g, 15min）以确保完全填充。移走盖子并使水分蒸发。随后通过加热至 60℃ 开始酯化反应进行 4 小时而使复制体聚合物阵列发生交联 (McCarron et al (2004), J Appl Polym Sci, 91, 1576–1589)。由此生产出交联的聚（甲基乙烯基醚 / 马来酸 – 共 – 甘油酯）(PMVMA) 微针。

[0191] 实施例 2. 皮肤中微凸起阵列溶胀和通过溶胀微凸起基质的药物扩散的研究

[0192] 聚（甲基乙烯基醚 / 马来酸 – 共 – 甘油酯）(PMVMA) 微针在轻微压力辅助下插入新生幼猪皮肤，并 4 小时后移出采用光学显微镜目视（图 9A）。在类似实验中，连接含有 19.0 mg cm⁻² 荧光光敏剂药物内消旋 –(N– 甲基 –4– 吡啶基) 吲哚四甲磺酸 (MW 1363.6Da) 的水基基质型药物储液槽的聚（甲基乙烯基醚 / 马来酸 – 共 – 甘油酯）(PMVMA) 微针，在轻微压力辅助下插入新生幼猪皮肤，并在 4 小时后移出采用光学显微镜目视（图 9B）。这结论性地证实了在连接至微凸起基础部件的储液槽中所含的药物可以通过溶胀水凝胶扩散。扩散的内消旋 –(N– 甲基 –4– 吡啶基) 吲哚四甲磺酸赋予整个微针特征红色荧光。

[0193] 实施例 3. 穿过全厚皮肤的大水溶性药物的递送

[0194] 光敏剂药物内消旋 –(N– 甲基 –4– 吡啶基) 吲哚四甲磺酸 (TMP) (MW 1363.6Da) 的物理化学特性 (MW > 600Da, 非常好的水溶性)，使之不适合有效传输通过皮肤角质层阻隔层。在该研究中，含有 19.0 mg TMP cm⁻² 的基质型药物储液槽经过制备而连接至聚（甲基乙烯基醚 / 马来酸 – 共 – 甘油酯）(PMVMA) 微针阵列。这个系统在轻微压力辅助下压入按照 Franz 扩散细胞中阻隔层膜进行安装的全厚猪皮。通过荧光光谱仪在 25 小时的时间内检测在接收器室中显现的 TMP。结果如图 11 所示，表明穿过全厚皮肤持续递送 TMP 是可能的。重要的是，这举例说明了水凝胶微针在角质层穿孔后保持长时间的敞开，而未发生溶胀水凝胶微针的压缩或堵塞。

[0195] 实施例 4. 水溶性非常好的小药物穿全厚皮肤的递送

[0196] 在实施例 3 中所描述的相同实验再次进行实施。仅有的差异是水溶性非常好的小光敏剂前体 5–氨基乙酰丙酸 (ALA, MW 167Da) 用于代替 TMP。ALA 是众所周知的表现出来穿过正常角质层的渗透性较差。采用整合的聚（甲基乙烯基醚 / 马来酸 – 共 – 甘油酯）(PMVMA) 微针阵列观察到 ALA 从含有 38,000 μ g ALA cm⁻² 的水基基质型药物储液槽发生的穿全厚猪皮的快速而大大增强的递送（图 12）。

[0197] 实施例 5. 穿过模型膜的大蛋白递送

[0198] 肽和蛋白药物的大分子量和水溶性排除了成功经皮肤给药。然而,在该实施例中,采用连接含有 10,000 μg BSA cm^{-3} 的含水流体药物储液槽的聚(甲基乙烯基醚/马来酸-共-甘油酯)(PMVMA)微针(MN),递送显著水平的大蛋白牛血清白蛋白(BSA, MW 66,000Da)穿过广泛用作角质层模拟物的Silescol[®]膜已经证实是可能的(图13)。

[0199] 实施例6.由PMVE/MA和PEG和其它常用的亲水性聚合物制备的微针阵列的机械和溶胀特性的对照。

[0200] 以下实施例描述的许多实验显示了采用多元醇(例如,甘油,丙二醇(聚(乙二醇)(PEG))可选交联的聚(甲基/乙烯基醚/马来酸)(PMVE/MA)或类似的,相关的聚合物(例如,聚(甲基/乙烯基醚/马来酸酐))的水凝胶制备的微针阵列展示出比由其它常用亲水聚合物制备的微针阵列特别好的机械和溶胀特性。

[0201] 方法

[0202] 1. 聚合物膜的制备

[0203] (a) PMVE/MA 和 PEG 交联膜的制备 :

[0204] 含有 PMVE/MA(10%, 15% 和 20%, w/w) 和 PEG 10,000 的水凝胶在聚合交联剂比 2 : 1 下进行制备,而通过将凝胶缓慢倾倒入含有脱模衬里并侧面向上硅化处理而采用不锈钢夹稳固 Perspex 有机玻璃基板的模具中制备膜。通过将凝胶放置于水平表面上而凝胶均匀铺展于整个模具区域上,并在室温下干燥 48 小时而得到膜。随后在 80°C 下交联(“固化”)24 小时。

[0205] (b) 其它聚合物膜的制备 :

[0206] 选择 5 种不同的亲水聚合物(支链淀粉,羧甲基纤维素,聚乙烯醇),羟乙基纤维素和聚(HEMA)用于研究溶胀性能。除了聚(HEMA),通过在 80°C 下于合适的三面模具中加热含有 2% w/w 引发剂过氧苯甲酰和 5% w/w 交联剂乙二醇二甲基丙烯酸酯的液态 HEMA 单体进行制备之外,采用图 14 中的聚合物浓度按照以上所述制备膜。

[0207] 溶胀研究

[0208] 每一类型的膜片段(1.0cm²)具有其初始重量,即记录的 m_0 。膜样品随后在 30ml 0.1M 磷酸盐缓冲液 pH 7.4 中室温下发生溶胀。每隔一段时间,移出膜片段,用滤纸吸滤而除去过量的表面水并记录其溶胀重量,即记录的 m_t 。随后采用方程 1 确定溶胀百分比。

$$\text{% 溶胀} = \left(\frac{m_t - m_0}{m_0} \right) \times 100\% \quad (\text{方程 1})$$

[0210] 膜的纵弯试验

[0211] 采用 TA-XT2 质构仪(Stable Microsystems, Haslemere, UK) 测试刺破每一膜结构所需的作用力,该质构仪预先采用 2.0kg 负重(图 15A) 进行校正。膜片段(1.0cm × 1.5cm) 固定于测试台上,而探针以 2.0mm/s 的速度移动直至在中部将膜刺破(图 15B)。

[0212] 微针阵列的制备和机械测试

[0213] 微针阵列采用以上概述的凝胶配方进行制备。这种凝胶置于采用硅微凸起阵列标准模板制成的反聚(二甲基硅氧烷)模子中,并进行离心(3600g, 15 分钟)。形成的聚合物阵列随后在室温下干燥 48 小时。聚(HEMA)微针阵列采用以上对于聚合物膜描述的改进技术进行制备。采用 PEG 10,000 制备的阵列随后在 80°C 下交联 24 小时。

[0214] 为了测定聚合物微针机械断裂的所必需作用力,再次使用质构仪。轴向压缩负载

(即平行于垂直微针轴施加的作用力)适用于阵列而推导出在其结构中发生的变化。微针阵列采用双面粘结剂胶带连接至移动的测试探针。测试平台对着尺寸 9.2cm×5.2cm 的平坦铝块采用 0.05N 的已知作用力以速率 0.5mm/s 加压阵列 30s。测试前和测试后速率为 1.0mm/s。而触发力设置为 0.049N。在断裂测试前,每个阵列的所有微针采用数字显微镜(GE-5 Digital Microscope, View Solutions Inc, Ontario, Canada) 在放大 180× 倍下进行检测。在断裂测试后,所有微针也按照相同的方式目视检测所施加作用力的影响,并记录代表性的图像。在测试之后微针高度采用显微镜软件的标尺功能进行测定,以至于可以计算出微针高度的变化百分比。按照微针变形所需的作用力 / 微针报告数据。用于机械断裂测试的所有微针为 280 μm 高,并具有恒定的顶端半径、壁厚和壁角。

[0215] 图 16 显示了在由支链淀粉和 CMC 植被的膜中所观察到的最低溶胀,这些膜在随后 6 小时内溶解。HEC 膜并未溶胀,但是在 15 分钟内就迅速溶解。聚(HEMA) 膜溶胀相当慢,在 6 小时后仅仅获得额外的 46% 的另外重量。PVA 膜 6 小时后重量变成四倍。相反(图 17),由用 PEG 10,000 交联的 PMVE/MA 制备的膜展示出溶胀迅速。这在由含有 10% w/w PMVE/MA 的凝胶制备的膜中尤其明显,仅仅在 15 分钟之后重量就大约翻倍。到 6 小时,由 PEG 10,000 交联的 PMVE/MA 制备的膜已经获得超过其原始重量 10 倍的重量。

[0216] 由支链淀粉和 CMC 制备的膜展示出一旦干燥显著的收缩程度,而使所形成的膜极度坚硬并显示出相当大的翘曲变形。由 PVA 和羟甲基纤维素(HEC) 制备的膜并不发硬,而十分柔软。交联之后,由 PEG 10,000 交联的 PMVE/MA 制备的膜并不柔软,而是发硬,在本质上是刚性的。支链淀粉膜相当发脆,而未进行机械测试。CMC 膜需要相当大的力(77.0N) 才能破裂,相比于聚(HEMA) 膜(4.0N),这仍是十分强韧的。刺破由 PEG 10,000 交联的 PMVE/MA 制备的膜,这种在本质上并不发脆的膜所需的力,随着在初始凝胶中的聚合物含量增加而增加(图 18)。

[0217] 由 PEG 10,000 交联 PMVE/MA 制备的微针阵列完美形成,对原始硅结构产生了良好的复制。没有观察到翘曲或下垂。正如可以从图 19 中所见,这种微针阵列比由其它聚合物制备的微针阵列展示出相当更大的机械强度,这一点通过对于所给定的施加力产生的更低高度降低进行证明。重要的是,由 PEG10,000 交联 PMVE/MA 制备的微针阵列并未粉碎。这堪比由聚(HEMA) 制备的那些展示出另一最好机械强度的微针阵列,如图 20 所见。图 20 显示了一旦制备而成(左手边图像)和用 TA-XT2 质构仪进行机械测试之后(右手边图像)的聚合物微针阵列。由支链淀粉构成的微针阵列尖而薄,同时基部变形,不均,起皱并发脆(图 20A)。由 CMC 制成的那些微针阵列表明,微针顶尖向一侧微弯曲,而基部均匀但是产生凹面(图 20B)。HEC 微凸起较薄,微弯曲,且基部非常柔软而薄(图 20C)。由 pHEMAMNs 制成的那些微针合适的地成形而具有平坦的基部;然而,一旦施加作用力顶尖就粉碎(图 20D)。PVA 微针较尖,合适地成形,但基部起皱,不均匀,具有许多气泡(图 20E)。这些由 PMVE/MA 20% : PEG10,000 构成的微针完美成形,平坦基部均匀,均一,而一旦施加力作用仅仅产生微微弯曲(图 20F)。这些微针保持完整无缺。

[0218] 聚合物微针阵列应该具有足够硬度而刺穿角质层,但是在使用时不应该断裂或弯曲。优选一旦插入,它们应该快速溶胀,而在显著程度上不会溶解,而容许维持药物递送通过其溶胀基质。本发明人已经在本文中结论性地证实, Gantrez® - 型聚合物如 PMVE/MA, 可选地例如采用 PEG 10,000 发生交联,根据溶胀容量、机械强度、微针阵列的形成和形成

的阵列强度,是尤其优异的材料。尽管在所测试的材料之外,PEG 10,000 交联的PMVE/MA 由于具有适用于本文中所描述的微针阵列的最理想材料质量已经举例说明,可以假设,根据权利要求适用于本发明的任何聚合物,例如可选地采用多元醇如 PEG10,000 可选地进行交联,应该适用于这种微针(即微凸起)阵列。

[0219] 实施例 7. 采用 TEWL 测定评价硅微针阵列的角质层可渗透性

[0220] 预备试验,采用人自愿者 ($n = 5$),表明在角质层中微凸起产生的孔道在约 5 分钟内就封闭。100 微针 / cm^2 的硅微针阵列。30 秒内仅仅采用手指压迫而施加于自愿者上臂。每一微针形状上是锥形的;基部宽度约 250 μm ,而高度约 280 μm 。

[0221] 角质层渗透性采用经皮肤失水量 (TEWL) 的测定进行评价,这种技术是为此目的而广泛采用的技术。结果表明,TEWL 仅仅暂时增加,而迅速回归正常(图 21)。因此,对于基于硅酮微针的系统这或许产生施加和除去的许多问题。

[0222] 实施例 8 :血管内支架

[0223] 图 22(A-C) 论证了本文中所描述的本发明的一个实施方式,显示了包含柔软板型微针阵列的血管内支架。图 22 显示了本文中所述的柔软板型微针阵列 (1) 的前视图 (A) 和横截面视图 (B)。横截面视图 (A) 显示了微针阵列的凸曲率。图 22C 显示了在萎陷位置含有金属框架血管内支架 (3) 和通过金属导线 (4) 的方式在所述血管内支架 (3) 中整合的图 22A 的柔软板型微针 (1) 的血管内支架前视图。图 22D 显示了显示在其中凸起阵列 (2) 通过金属导线 (4) 支撑的血管内支架 (3) 外部环境之下的图 22A 的凸起阵列 (2) 的图 22C 的横截面视图。

[0224] 图 22E 是在气囊膨胀扩张位置的血管内支架 (3) 的前视图,而图 22F 是显示血管内支架 (3) 框架扩展之后的变平阵列 (5) 的图 22E 的横截面视图。现在微针突出超过外部环境。

[0225] 图 23(A-F) 论证了本文中所述的本发明血管内支架的修改,显示了包含刚性单列型微针阵列带。图 23 显示了前视图 (A) 和刚性单列型微针阵列带的横截面视图 (B)。图 23C 显示了在萎陷位置含有金属框架血管内支架 (3) 和通过金属导线 (4) 的方式在所述血管内支架 (3) 中整合的图 23A 的三个刚性单列微针阵列带 (1) 的血管内支架前视图。图 23D 例证了显示在其中微针带 (1) 通过金属导线 (4) 支撑的血管内支架 (3) 外部环境之下微针带 (1) 的图 23C 的横截面视图。

[0226] 图 23E 和 23F 分别显示了在气囊膨胀扩张位置的血管内支架 (3) 的前视图和横截面视图。图 23F 显示了框架展开后的升高的带 (5)。现在微针凸出超过了外部环境。

[0227] 本说明书中引述的所有文献都结合于本文中作为参考。对于所描述的本发明实施方式的各种修改和变化对于本领域内的那些技术人员而言是显而易见的,而不会偏离本发明的范围和精神。尽管本发明结合具体优选的实施方式进行了描述,但是应该理解到,要求授权的本发明不应该不适当当地限制于这些具体实施方式。实际上,实施本发明的所描述模式的各种修改,对于本领域那些技术人员而言是显而易见的,预想涵盖于本发明。

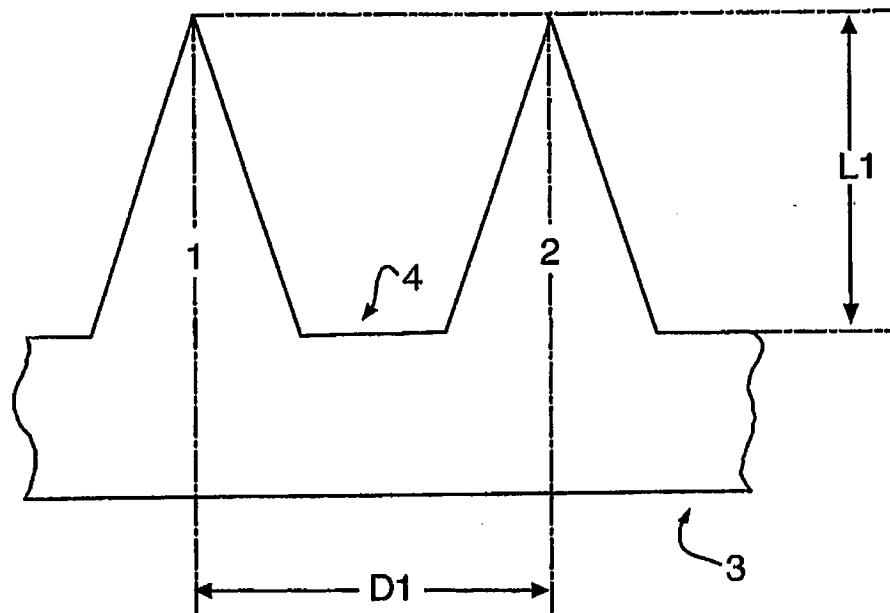


图 1

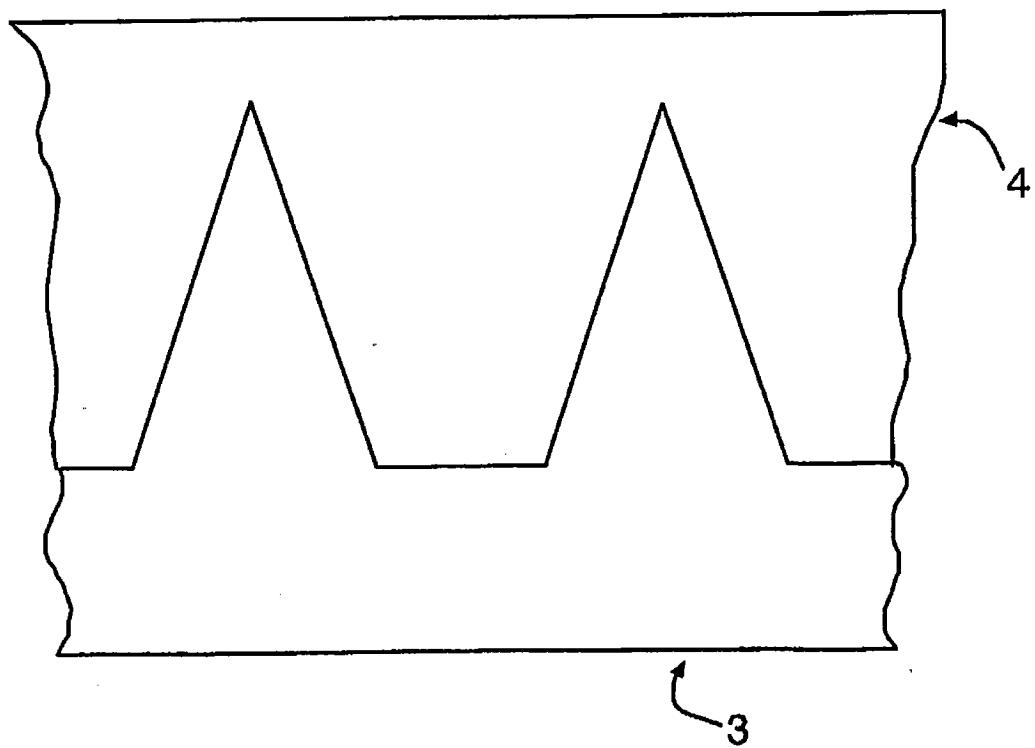


图 2

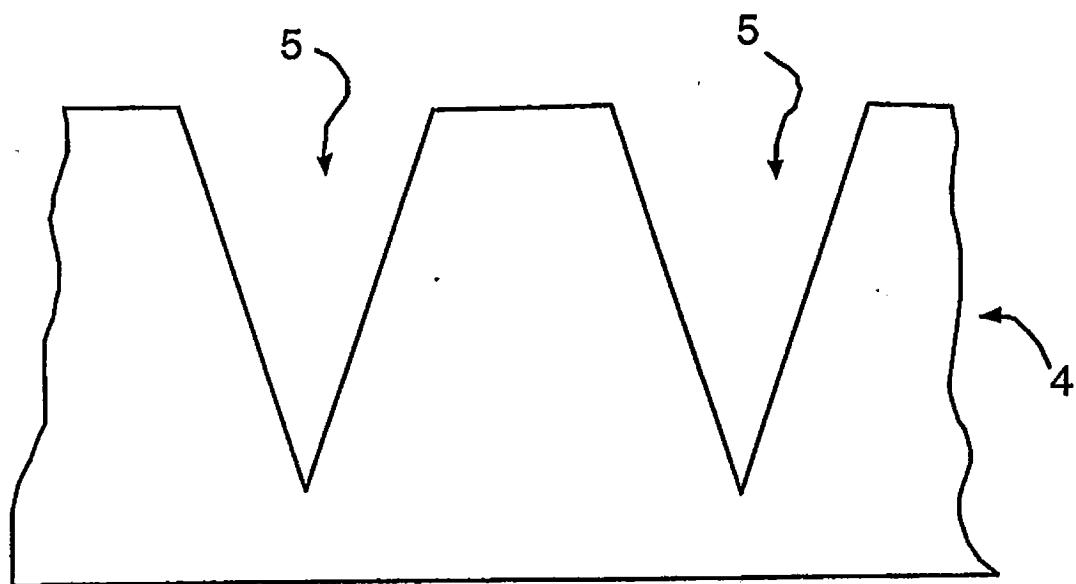


图 3

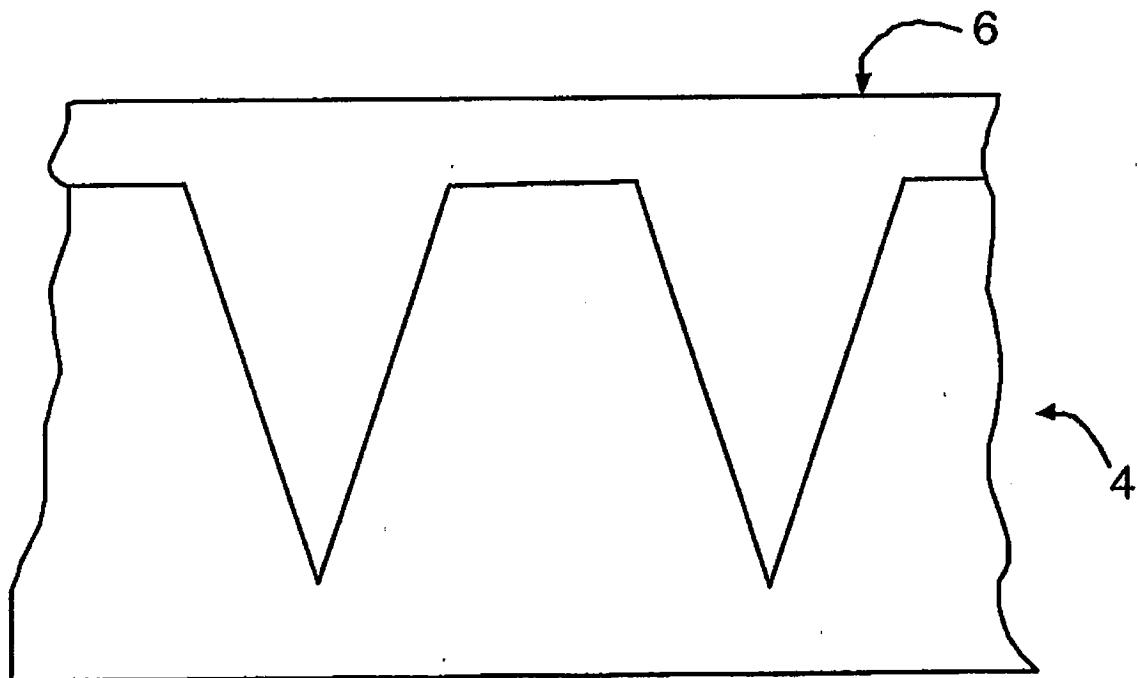


图 4

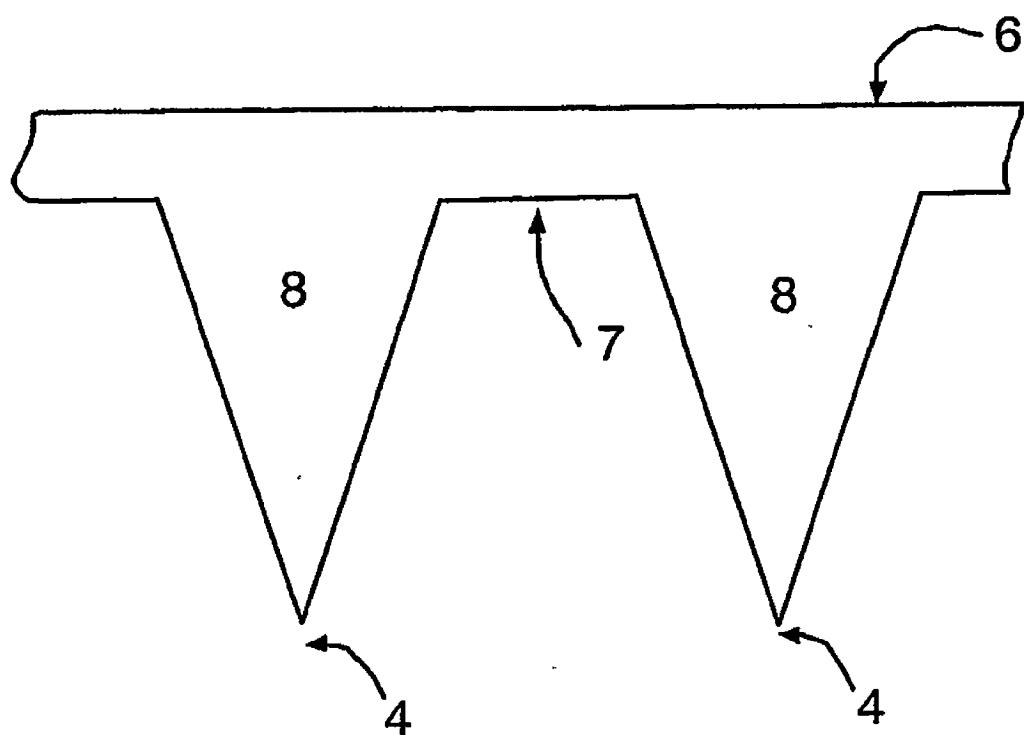


图 5

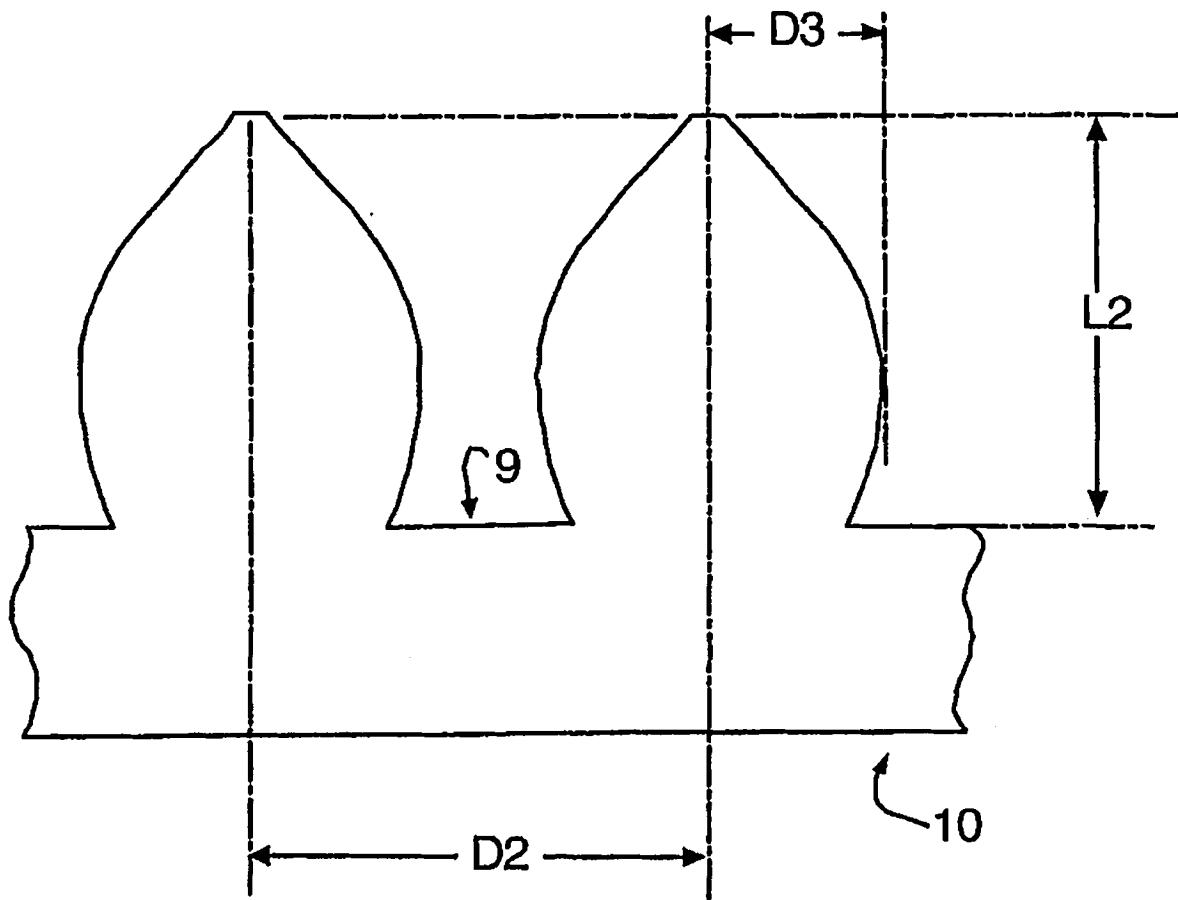


图 6

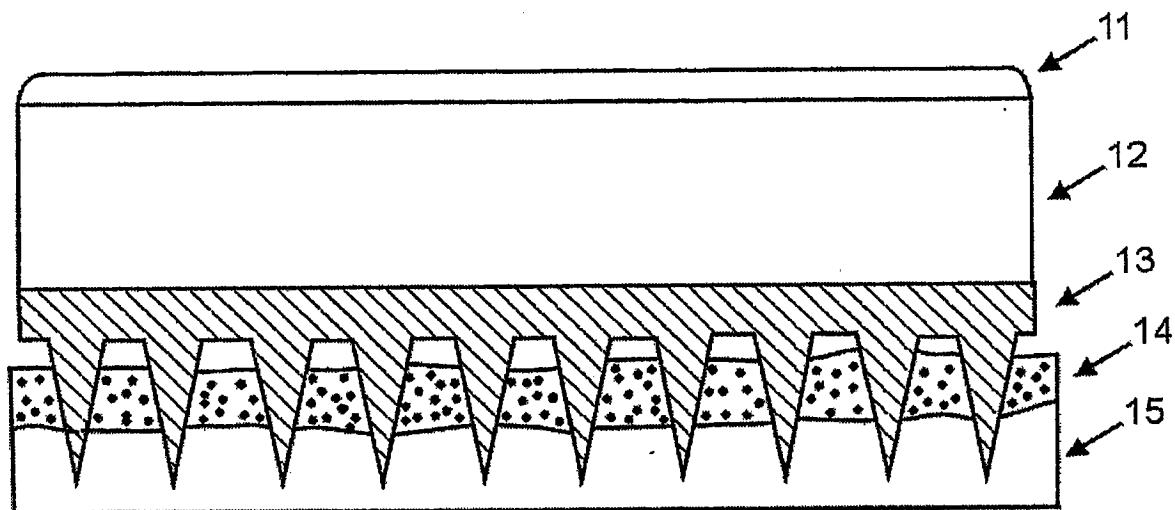


图 7

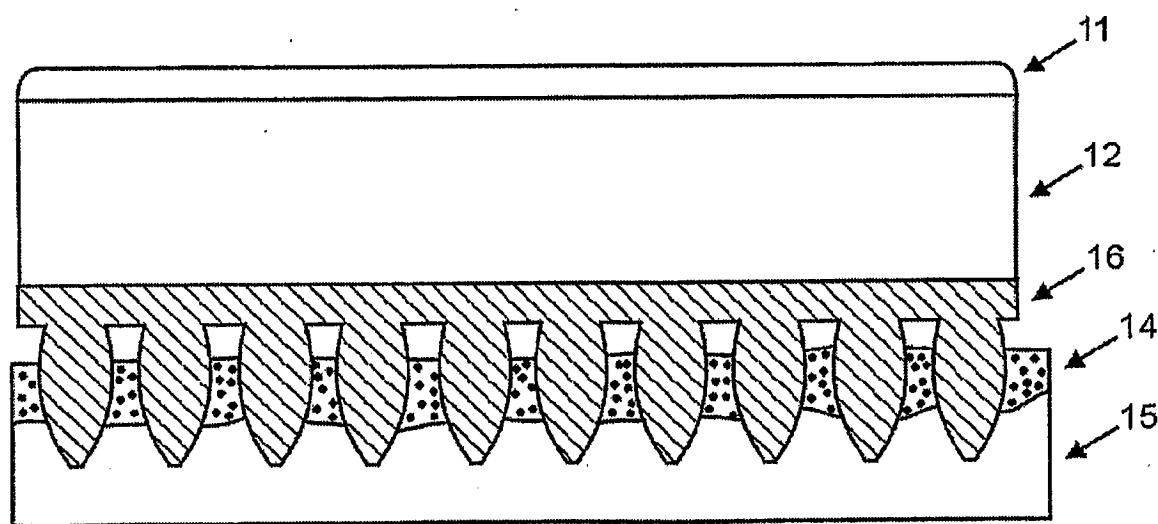


图 8

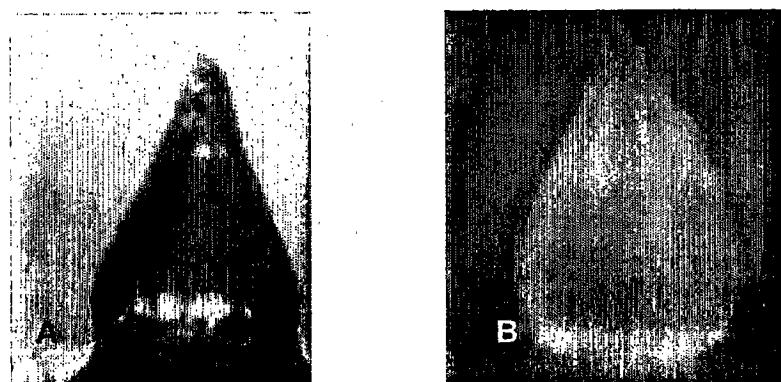


图 9



图 10

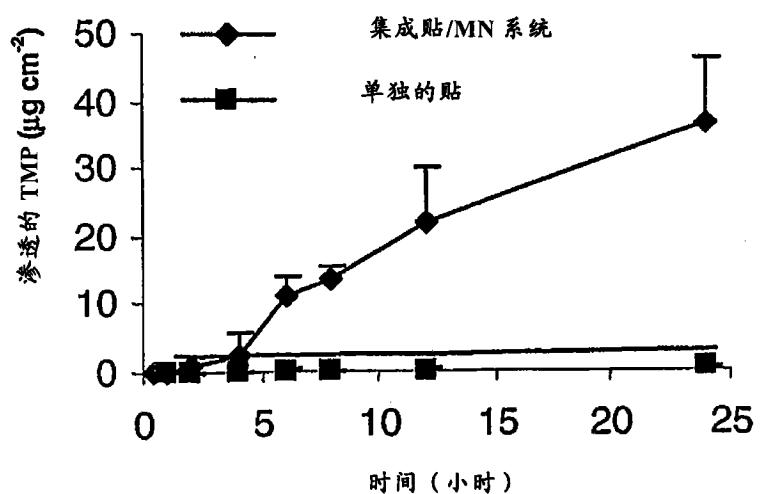


图 11

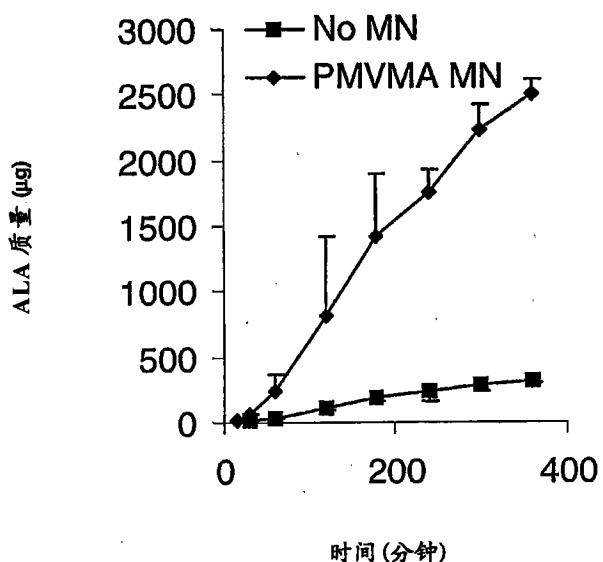


图 12

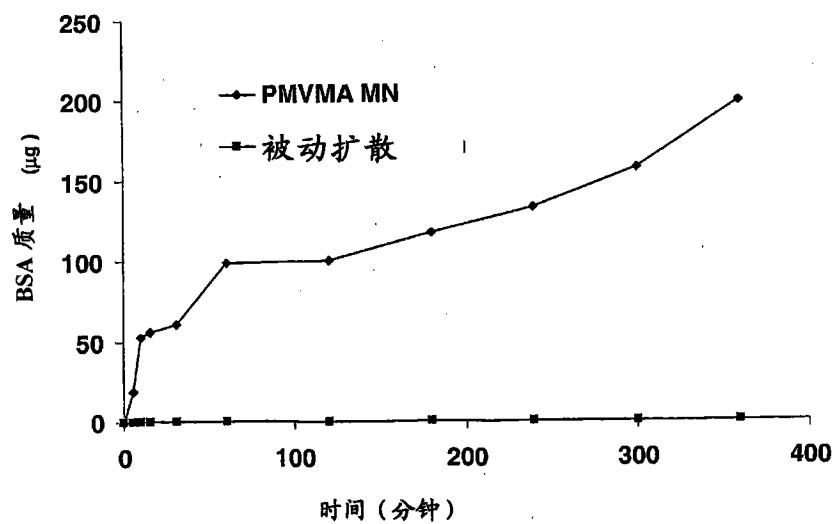


图 13

聚合物膜	有以下浓度的水凝胶制成
支链淀粉	25%w/w
羧甲基纤维素 (CMC)	26.5%w/w
聚 (HEMA)	-
聚乙烯醇 (PVA)	30%w/w
羟乙基纤维素 (HEC)	5w/w

图 14

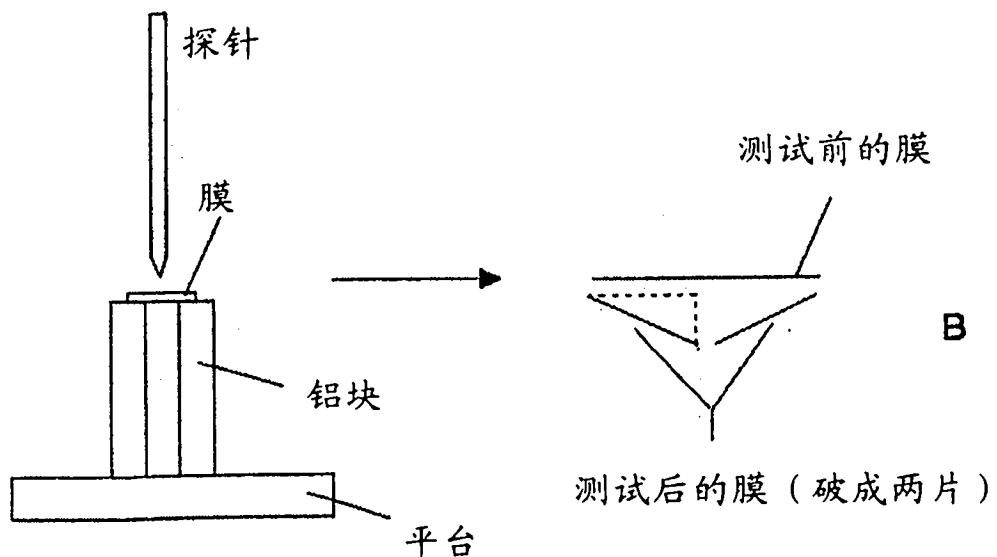


图 15

时间	支链淀粉	CMC	聚 (HEMA)	PVA	HEC
15	17.08	23.24	11.82	62.67	ND
30	20.77	ND	20.18	82.11	ND
60	37.79	ND	37.54	154.53	ND
180	61.05	ND	40.67	309.51	ND
240	ND	ND	41.79	351.55	ND
1440	ND	ND	46.22	445.68	ND

ND-未测定，因为这些膜随时间溶解，HEC 膜在 15.0min 内破成片段。

图 16

时间	PMVE/MA 10%:PEG 10,000	PMVE/MA 15%:PEG 10,000	PMVE/MA 20%:PEG 10,000
15	242.33	92.19	52.53
30	519.71	169.71	90.16
60	971.26	412.87	251.87
180	1269.59	1002.34	982.15
240	1272.14	1124.56	1013.53
1440	1272.14	1242.67	1039.22

图 17

膜	破裂所需力 (N)
支链淀粉	ND
CMC	77
Poly(HEMA)	4
PVA	ND**
HEC	ND**
PMVE/MA 10%:PEG 10,000	6.9
PMVE/MA 15%:PEG 10,000	16.29
PMVE/MA 20%:PEG 10,000	36.77

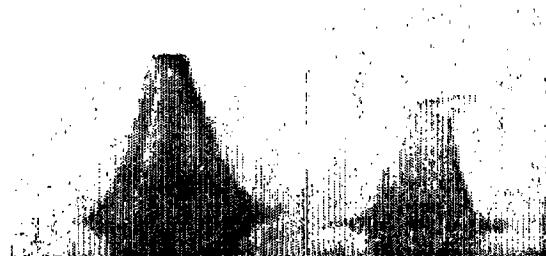
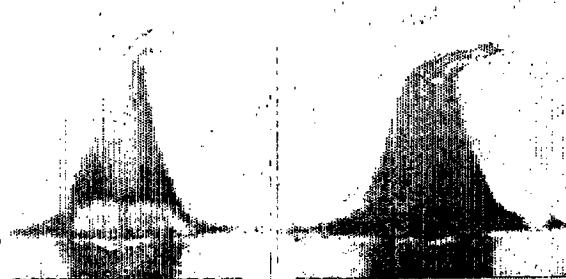
膜非常脆

膜在本质上非常柔软

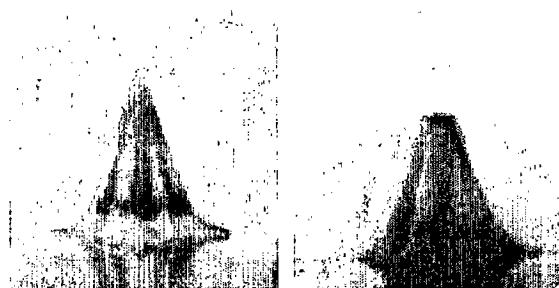
图 18

所用材料	%微凸起高度的降低
PMVE/MA 20%:PEG 10,000	13.54
PMVE/MA 15%:PEG 10,000	14.73
PMVE/MA 10%:PEG 10,000	12.35
Amylopectin	39.29
CMC	28.57
HEC	21.43
Poly(HEMA)	17.86
PVA	28.57

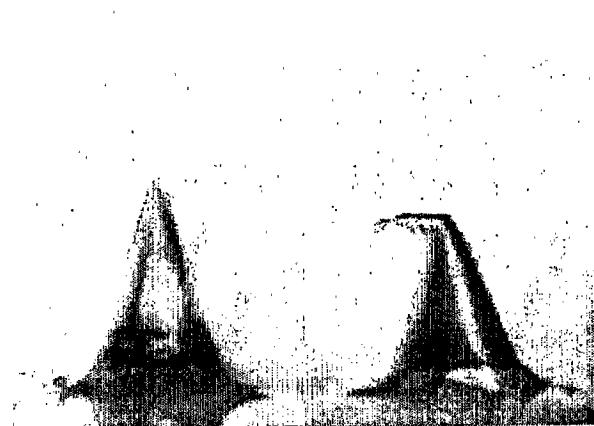
图 19

A) 支链淀粉**B) CMC****C) HEC**

D) pHEMA



E) PVA



F) PMVE/MA 20%:PEG 10,000

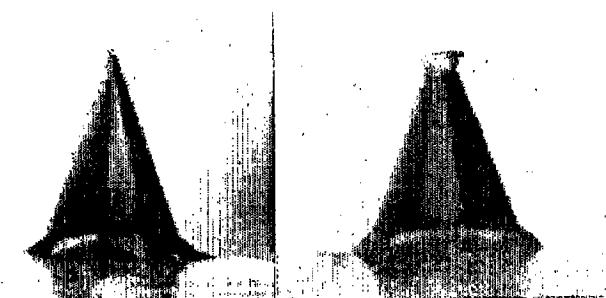


图 20

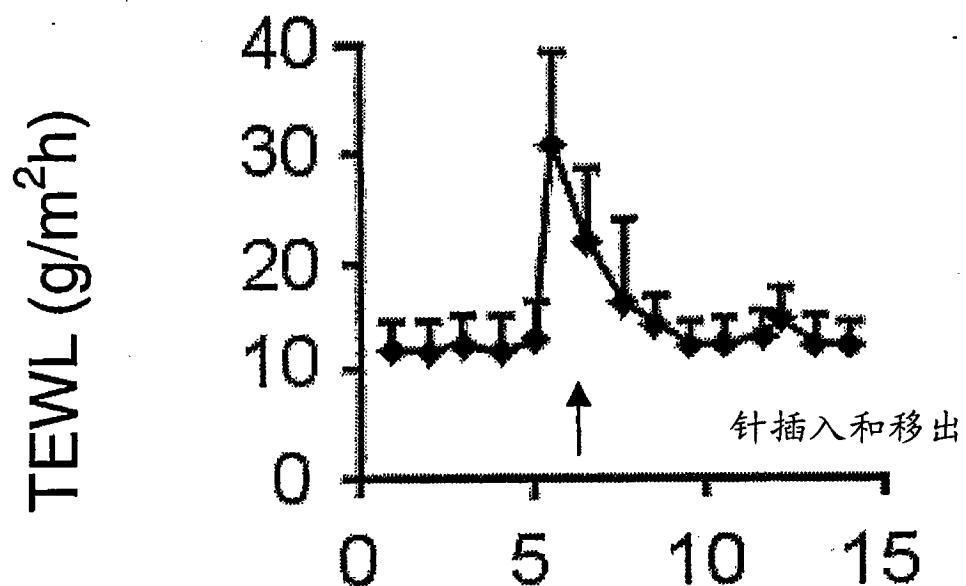


图 21

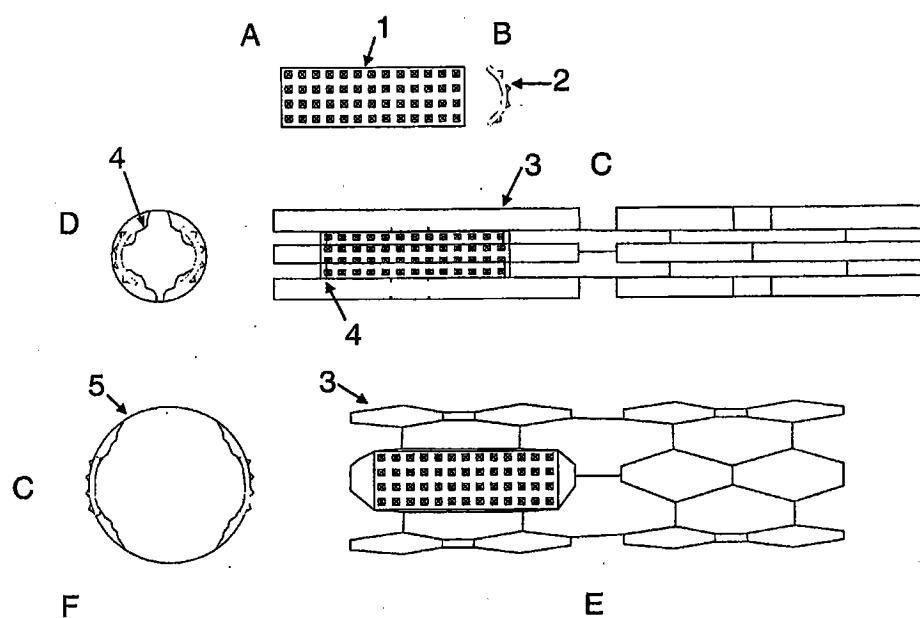


图 22

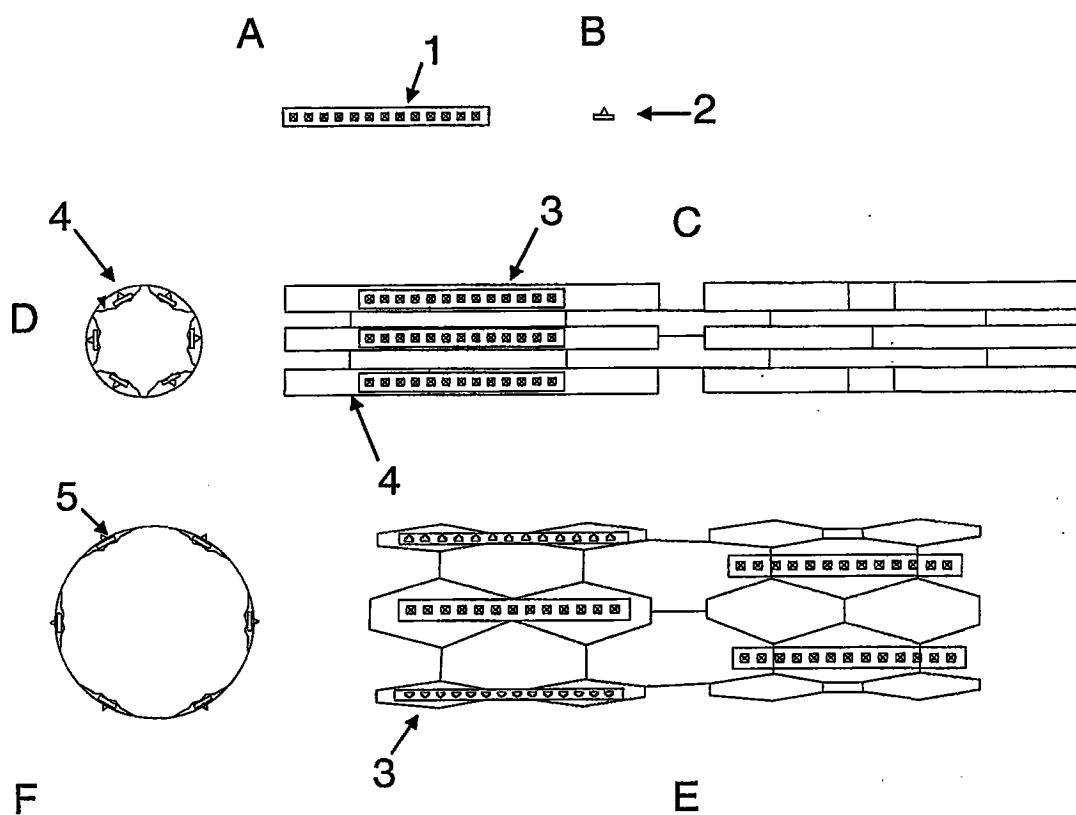


图 23