



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105407956 B

(45)授权公告日 2018.12.11

(21)申请号 201480039963.0

(22)申请日 2014.07.10

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105407956 A

(43)申请公布日 2016.03.16

(30)优先权数据

61/846,945 2013.07.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.01.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/046097 2014.07.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/009523 EN 2015.01.22

(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 赖安·帕特里克·西默斯

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

代理人 周晨

(51)Int.Cl.

A61M 37/00(2006.01)

A61B 5/15(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

B29C 45/00(2006.01)

(56)对比文件

KR 10-2009-0025937 A, 2009.03.11,

CN 1993156 A, 2007.07.04,

KR 10-2008-0058633 A, 2008.06.26,

DE 102008052749 A1, 2010.05.27,

CN 102458559 A, 2012.05.16,

CN 101856538 A, 2010.10.13,

审查员 李玉菲

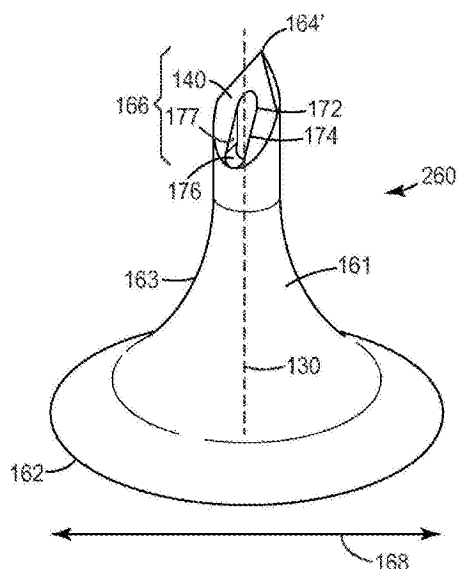
权利要求书2页 说明书14页 附图8页

(54)发明名称

具有斜面开口的空心微针

(57)摘要

本发明提供了具有至少一根微针(160,260)的制品。该微针包括基部(162)、具有中心轴线(130)和主体直径(168)的细长主体(161)、尖端部分(166)、第一通道(170)和第二通道(176)。该尖端部分包括尖端(164)、斜表面(140)、以及斜表面中的斜面开口(172)。该第一通道从斜面开口轴向延伸穿过细长主体的至少一部分,并且具有与中心轴线基本对准的第一壁。该第二通道从第一通道径向延伸到斜面开口,并且具有被取向成基本垂直于中心轴线的第二壁。该第一通道和该第二通道合并以形成斜面开口。



1. 一种用于穿透人体皮肤的制品,包括:

至少一根微针,所述至少一根微针包括:

基部;

具有中心轴线的细长主体;

尖端部分,所述尖端部分包括尖端、斜表面和斜表面中的斜面开口;

第一通道,所述第一通道从所述斜面开口轴向延伸穿过所述细长主体的至少一部分,其中所述第一通道具有与所述中心轴线基本对准的第一壁;以及

第二通道,所述第二通道从所述第一通道通过至少一根微针的由所述尖端部分构成的部分径向延伸到所述斜面开口,其中所述第二通道具有被取向成基本垂直于所述中心轴线的第二壁;

其中所述第一通道和所述第二通道合并以形成所述斜面开口。

2. 根据权利要求1所述的制品,其中所述制品还包括具有第一侧面和第二侧面的基底,其中所述至少一根微针从所述基底的所述第一侧面延伸,其中所述第一通道从所述斜面开口延伸穿过所述细长主体到所述基底的所述第二侧面上的第二开口。

3. 根据权利要求1所述的制品,其中所述斜表面由围绕所述斜表面的斜边缘限定,其中所述开口由围绕所述开口的开口边缘限定,其中所述开口边缘的任何部分不与所述斜边缘的任何部分重合。

4. 根据权利要求1所述的制品,其中所述斜表面由围绕所述斜表面的斜边缘限定,其中所述开口由围绕所述开口的开口边缘限定,其中所述开口边缘的至少一部分与所述斜边缘的一部分重合。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的制品,其中所述斜表面限定第一平面,其中由所述斜面开口限定的第一二维区域比由沿所述第一平面截取的所述第一通道的剖面区域限定的第二二维区域大。

6. 一种制备包括至少一根微针的制品的方法,所述至少一根微针包括具有主体直径的细长主体、基部、尖端部分以及从所述基部延伸到所述尖端部分的空心通道;所述方法包括:

提供包括至少一个腔体的第一模具半部;

其中所述至少一个腔体包括腔体开口和腔体表面,所述腔体表面具有从其朝所述腔体开口延伸的第一突起;

其中所述第一突起限定所述空心通道的第一区段,所述第一区段从所述基部延伸到所述微针的所述主体中;

其中所述第一突起包括第一纵向轴线;

提供第二模具半部,所述第二模具半部包括从其延伸的至少一个第二突起;

其中所述至少一个第二突起限定所述微针的尖端部分和所述空心通道的第二区段,所述第二区段从邻近所述至少一根微针的所述尖端部分的斜面开口延伸到所述微针的所述主体中;

其中所述至少一个第二突起包括第二纵向轴线;

其中所述第二突起的形状和尺寸被设计成限定所述尖端部分;

其中所述尖端部分包括尖端、斜表面、所述斜表面中的斜面开口、从所述斜面开口沿轴

向延伸穿过所述细长主体的至少一部分的第一通道以及从所述第一通道向所述斜面开口沿径向延伸的第二通道；

其中所述第一通道具有与所述第二纵向轴线基本对准的第一壁；并且

其中所述第二通道具有被取向成基本垂直于所述第二纵向轴线的第二壁；

其中所述第二突起的形状和尺寸被形成为使得所述第一通道和所述第二通道合并以形成所述斜面开口；

至少使所述第一模具半部的表面或所述第二模具半部的表面与可模制材料接触；以及将所述第二突起插入所述至少一个腔体中。

7. 根据权利要求6所述的方法，其中在至少使所述第一模具半部的表面或所述第二模具半部的表面与所述可模制材料接触之前将所述第二突起插入所述至少一个腔体中。

8. 根据权利要求6所述的方法，其中在将所述第二突起插入所述至少一个腔体中之前，至少使所述第一模具半部的表面或所述第二模具半部的表面与所述可模制材料接触。

9. 根据权利要求6至8中任一项所述的方法，其中所述至少一个腔体具有至少1.5:1的腔体高宽比，即腔体长度比腔体底宽。

具有斜面开口的空心微针

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年7月16日提交的美国临时专利申请61/846,945的优先权,其公开内容全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0003] 透皮和局部药物递送可用于治疗处理,但可使用这些路线有效递送的分子数可通过皮肤的阻隔性进行限制。分子通过皮肤传送的主要障碍是角质层(皮肤的最外层)。

[0004] 已提出了多种不同的皮肤处理方法,以便提高诸如角质层等最外皮肤层的渗透性或孔隙率,从而增强通过那些层或至那些层中的递送。角质层为由脂域分开的紧凑角化的细胞残余物的复杂结构。角质层是由失去其细胞核并且变为角质的角质细胞形成,该角质细胞包含大多数上皮细胞。这些死细胞包括角质层,该角质层具有仅约10微米到30微米的厚度并且防止身体由外源性物质侵入并防止内源性流体和溶解分子向外迁移。各种皮肤处理方法包括使用微针、激光消融、射频消融、热消融、超声波导入、离子导入、或它们的组合。

[0005] 包括相对较小结构(有时称为微针或微钉)的阵列的装置已公开用在治疗剂和其他物质通过皮肤和其他表面的递送方面。通常将装置压贴皮肤以努力刺穿角质层,使得治疗剂和其他物质可以顺序或同时穿过该层并进入下面的组织中。这些装置的微针会在接触角质层时将其刺穿,从而形成多个微观狭缝,微观狭缝用作通道,活性组分的分子可以通过通道被递送到主体中。为了递送活性组分,微针装置可以具有贮存器,用于在将活性组分递送穿过角质层之前以液态形式暂时地保持活性组分。在一些构造中,微针可以为空心的,以提供直接地从贮存器穿过微针的液体流路,以使得能够穿过皮肤递送治疗物质。在替代构造中,可以将活性组分涂布在微针阵列上,并在已穿刺角质层之后将活性组分直接递送穿过皮肤。

[0006] 可以结合施用装置来使用微针阵列,施用装置能够被若干次地使用或作为单次使用装置。微针阵列通常仅用一次,用后即弃。

发明内容

[0007] 本发明人认识到,与施加微针有关的问题包括:将针有效且一致地插入皮肤中达期望深度的能力、在给药期间牢靠地保持微针与皮肤正确接触的能力、和施加一致的力以进行递送的能力。

[0008] 本公开整体涉及包括一个或多个空心微针的制品。具体地,本公开提供具有开口的空心微针,该微针被构造成用于促进将材料从空心微针递送到组织(例如,皮肤组织)中。此外,本公开提供了一种制备空心微针的方法。

[0009] 本公开的一些方面提供一种制品。该制品可包括至少一根空心微针。所述至少一根微针可包括基部、具有中心轴线的细长主体、尖端部分、第一通道和第二通道。尖端部分可包括尖端、斜表面、以及斜表面中的斜面开口。第一通道可从斜面开口轴向延伸穿过细长主体的至少一部分,其中第一通道具有与中心轴线基本对准的第一壁。第二通道可从第一

通道径向延伸到斜面开口,其中第二通道具有被取向成基本垂直于中心轴线的第二壁。第一通道和第二通道合并以形成斜面开口。

[0010] 本公开的其他方面提供一种制备具有包括至少一根微针的制品的方法。微针可包括具有主体直径的细长主体、基部、尖端部分、以及从基部延伸到尖端部分的空心通道。该方法可包括提供包括至少一个腔体的第一模具半部;其中所述至少一个腔体包括腔体开口和腔体表面,该表面具有从其朝腔体开口延伸的第一突起;其中第一突起限定空心通道的第一区段,第一区段从基部延伸到微针的主体中;其中第一突起包括第一纵向轴线。该方法还可包括提供包括从其延伸的至少一个第二突起的第二模具半部;其中所述至少一个第二突起限定微针的尖端部分和空心通道的第二区段,第二区段从邻近所述至少一根微针尖端的斜面开口延伸到微针的主体中;其中所述至少一个第二突起包括第二纵向轴线;其中第二突起的形状和尺寸被设计成限定尖端部分;其中尖端部分包括尖端、斜表面、斜表面中的斜面开口、从斜面开口沿轴向延伸穿过细长主体的至少一部分的第一通道、以及从第一通道径向延伸到斜面开口的第二通道;其中第一通道具有与第二纵向轴线基本对准的第一壁;其中第二通道具有被取向成基本垂直于第二纵向轴线的第二壁;其中第二突起的形状和尺寸被形成使得第一通道和第二通道合并以形成斜面开口。该方法还包括至少使第一模具表面或第二模具表面与可模制材料接触并将第二突起插入所述至少一个腔体中。

[0011] 短语“注射设备”是指能够在特定期间内递送或提取流体的一体化装置,并且并不限于仅旨在用于注入的装置。因此,注射设备可用于例如将流体注射到真皮中或者从组织提取流体。

[0012] 术语“透皮”及其变型形式通常用于指代对穿越皮肤的任何部分的活性成分的任何类型的递送。即,透皮通常可包括全身递送(即,在活性成分跨过或基本上通过真皮输送,使得活性成分递送到血流中的情况下)以及皮内递送(即,在活性成分部分地通过真皮(例如,跨过皮肤的外层(角质层))输送的情况下,在活性成分递送到皮肤中,例如用于治疗牛皮癣或用于局部麻醉剂递送的情况下)。即,本文使用的透皮递送包括对活性成分的穿过皮肤的至少一部分(但不一定所有的皮肤层)输送而不是仅局部施用到皮肤的外层的递送。

[0013] 短语“空心微针”是指被设计用于刺穿角质层以有利于透过皮肤递送药物的特定微观结构。以举例的方式,微针可包括能够刺穿角质层并且将液体药物制剂递送到角质层下面的皮肤或组织层的针或针状结构、以及其他结构。

[0014] 词语“优选的”和“优选地”指在某些情况下可提供某些有益效果的本发明实施例。然而,在相同的情况下或其他情况下,其他实施例也可能是优选的。此外,述及一个或多个优选的实施例并非暗示其他实施例不可用,也并非旨在将其他实施例排除在本发明的范围之外。

[0015] 术语“包括”及其变型形式在说明书和权利要求中出现这些术语的地方不具有限制的含义。

[0016] 本文所用的“一种(个)”、“所述(该)”、“至少一种(个)”以及“一种(个)或多种(个)”可互换使用。因此,例如,一根微针可以理解为“一根或多根”微针。

[0017] 术语“和/或”意指所列要素的一个或全部,或者所列要素的任何两个或多个的组合。

[0018] 另外,在本文中,由端点界定的数值范围包括该范围内所含的所有数值(如,1至5

包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。

[0019] 上述的“发明内容”并非意图描述本发明的每个公开的实施例或每种实施方式。以下描述更具体地举例说明示例性实施例。通观申请全文,在几个部分用实例列表提供指导,列表中的实例可按不同方式组合使用。在每种情况下,引用的列表都只用作代表性的组,并且不应理解为排他性列表。

[0020] 下面将结合附图和描述介绍上述及其他实施例的更多细节。通过描述、附图和权利要求书,其他特征、目标和优点将变得明显。

附图说明

[0021] 将结合下列各图进一步解释本发明,其中各图中类似的结构部分采用类似的数字表示。

[0022] 图1为包括空心微针的制品的实施例的透视图。

[0023] 图2为包括具有开口的斜面的空心微针的实施例的透视图。

[0024] 图3为用于形成图2的空心微针的尖端部分的模具部件的透视图。

[0025] 图4为根据本公开的具有带开口的斜面的空心微针的一个实施例的透视图。

[0026] 图5为图4的空心微针的侧视图,示出了斜面 and 开口。

[0027] 图6为图4的空心微针的侧视图,示出了任选次要斜面。

[0028] 图7为图5的空心微针的顶视图。

[0029] 图8为沿线8-8截取的图5的空心微针的剖视图。

[0030] 图9A-9 B为用于形成图4-8的空心微针的尖端部分的模具部件的侧视图。

[0031] 图9C为图9A-9 B的模具部件的透视图。

[0032] 图10为根据本公开的在模制方法中用于制备具有空心微针的制品的模具部件的各部分的一个实施例的示意图。

[0033] 图11为图5的微针的尖端部分的详细视图,该视图将传统针尖端的斜面开口的区域和根据本公开的微针中的斜面开口的区域进行对比。

[0034] 图12为图5的微针的尖端部分的详细视图,该视图示出了由次要斜面 and 与微针的中心轴线对准的平面形成的角度 β 。

具体实施方式

[0035] 在详细解释本公开的任何实施例之前,应当了解,本发明在其应用中不仅限于下文说明中所提及或下文附图中所示出的构造细节和部件布置方式。本发明容许其他实施例并且容许以各种方式实施或执行。另外,应当了解,本文使用的措词和术语是用于说明目的而不应被视为限制性的。本文使用“包括”、“包含”或“具有”及它们的变型形式意在涵盖其后所列出的项目及它们的等同形式以及额外项目。除非另外指明或限定,否则术语“安装”、“连接”、“支撑”和“联接”和它们的变型形式被广泛使用并涵盖直接和间接安装、连接、支撑和联接。应当理解,可采用其他的实施例,并且可在不偏离本发明范围的情况下作出结构变化或逻辑变化。此外,例如“前”、“后”、“顶部”、“底部”等用语仅用于当元件彼此相关的时候描述元件,而决非意在陈述设备的具体取向,以指示或暗示设备的必要或所需取向,或指定在使用中将如何使用、安装、显示或定位本文所述发明。

[0036] 本公开整体涉及包括具有穿透皮肤的尖端部分的空心微针的制品,并提供了开口,组合物(例如,配药活性化合物)可透过该开口递送到皮肤组织和设置在皮肤组织中或在皮肤组织下面的其他组织中。具体地,本公开涉及可向皮肤组织中提供更有效的组合物递送的尖端部分的某些方面。此外,所述方面通常提供一种制造空心微针的更稳固方法,并且具体地,提供一种制造高高宽比空心微针的更稳固方法。

[0037] 包括空心微针和/或空心微针阵列的制品用于例如递送组合物(例如,包含活性成分的组合物)。此类组合物在例如美国专利8,088,321和 8,246,893;和美国专利申请公布US2011/0213335、US2012/0123387、US2012/0041337;和国际专利公布WO2012/074576中有所描述,上述专利全文均以引用方式并入本文中。

[0038] 转到附图,图1示出了包括至少一根微针160的制品100的一个实施例。在图示的实施例中,制品100包括多根微针160的圆形形状阵列。制品100包括具有微针160从其延伸的第一侧112的一体基底110。在任一实施例中,根据本公开的制品可包括多根空心微针。在任一实施例中,空心微针可被布置成阵列(例如,规则阵列)。包括空心微针的制品的非限制性例子在提交于2013年7月16日的美国临时专利61/846,909和61/846,905 中有所描述,上述专利全文均以引用方式并入本文中。

[0039] 图2示出空心微针160的一个实施例。微针160包括具有至少一个主表面163的细长主体161、中心轴线130、主体直径168、主体161一端部处的基部162、以及主体161另一端部处的尖端部分166。主体161可采用多种形状的形式,包括但不限于圆柱形、圆锥形、漏斗状、椎体以及它们的组合。尖端部分166包括相对于中心轴线对角延伸穿过主体161并从而形成尖端164的斜面140。如本文所用,微针的“尖端”为距微针基部最远(如沿中心轴线所测量)的微针的点。优选地,斜面140相对于中心轴线 130的角度足够尖锐,使得其在尖端164形成锋利边缘(例如,用于穿透皮肤)。微针160还包括经由斜面140上的斜面开口172从尖端部分166延伸到主体161内的空心通道170。虽然示出为不与微针的所述至少一个主表面共面的相对平坦表面,但预期在任一实施例中,斜面开口设置于其中的斜面均可与微针的所述至少一个主表面(未示出)共面。

[0040] 本领域的普通技术人员将认识到,微针160的主体直径168可沿微针的中心轴线130而变化,取决于微针的形状。图示实施例中示出的主体直径168对应于基部162处的微针160的直径。

[0041] 图3示出了在实例中作为“圆柱形突起”引用的模具部件150的一个实施例的透视图,该模具部件用于形成图2的空心微针160的尖端部分 166。模具部件150包括基部151。一般来讲,基部的横截面形状将与待形成的尖端部分的外部形状匹配。在图3的图示实施例中,基部为圆柱形。模具部件还包括斜面形成表面153和延伸部154。斜面形成表面153限定微针的斜面的形状和角度。延伸部154限定斜面中开口的形状(例如,圆形)和尺寸,并且还限定微针中的空心通道的形状(例如,圆柱形)和直径。在任一实施例中,微针可包括仅部分延伸穿过微针主体的空心通道(即,空心通道为终端通道)。在这些实施例中,延伸部154还可限定使用模具部件150制备的空心通道的深度。

[0042] 图4-8示出根据本公开的微针260的一个实施例的各种视图。与图2 中示出的微针160类似,微针260包括具有至少一个主表面163的细长主体161、中心轴线130、主体直径168、主体161一端部处的基部162、和主体161另一端部处的尖端部分166。尖端部分166包括

斜面140,该斜面 140具有轴向延伸到微针260的主体161中的第一通道170的开口172。斜面140被取向成相对于中心轴线130成对角。主体161可采用多种形状的形式,包括但不限于圆柱形、圆锥形、漏斗状、椎体以及它们的组合。

[0043] 相比于图2的微针160,微针260的尖端部分166包括开口172,该开口通过两个通道(即,第一通道170和第二通道176)的合并来形成。第一通道170具有与微针260的中心轴线130基本对准的至少一个壁178。第二通道176具有从第一通道170径向向外延伸的至少一个壁177。第二通道 176的所述至少一个壁177被取向成基本垂直于中心轴线130。第一通道170和第二通道176在斜面140处合并以形成开口172。

[0044] 优选地,斜面140相对于中心轴线130的角度足够尖锐,使得其在尖端164形成锋利边缘(例如,用于穿透皮肤)。在图4-8的图示实施例中,微针260的尖端164位于斜面140相对于中心轴线距基部162最远的点处。

[0045] 在任一实施例中,斜面140具有约 15° 至约 40° 的节距(即,相对于中心轴线的角度)。在一个优选的实施例中,斜面140具有约 20° 至约 35° 的节距。在一个更优选的实施例中,斜面140具有约 25° 至约 33° 的节距。

[0046] 微针260还包括从尖端部分166的斜面开口172轴向延伸到主体161内的空心通道170。斜面开口172由面140的第一边缘174限定。斜面140由第二边缘149限定。在任一实施例中,开口边缘的任何部分不与斜面边缘的任何部分重合(例如,开口的中心可大约位于由斜面限定的区域(未示出)内)。另选地,在任一实施例中,第一边缘174的至少一部分与第二边缘 149的一部分重合,如图5所示。在图5的图示实施例中,斜面140形成具有部分椭圆形形状的表面。部分椭圆形形状斜面140基本上围绕开口172。

[0047] 在任一实施例中,微针260的尖端部分166任选地包括至少一个次要斜面145。如图5所示,次要斜面145用于形成有利于微针260穿透皮肤的锋利尖端164。可使用角度(角度 β ,图12)限定次要斜面145的角度。角度 β 由(穿过中心轴线)延伸到微针开口内的平面132和由次要斜面形成的微针尖端的边缘之间的相交部限定(参见图12)。在任一实施例中,所述至少一个次要斜面具有约 15° 至约 40° 的节距(即,相对于平面132的角度,其与中心轴线对准)。在一个优选的实施例中,斜面140具有约 25° 至约 35° 的节距。在一个更优选的实施例中,斜面140具有约 35° 至约 35° 的节距。

[0048] 图9A-9 C示出了在实例中作为“圆柱形突起”引用的模具部件150'的一个实施例的各种视图,该模具部件用于形成图4-8的空心微针260的尖端部分166。模具部件150'包括基部151。一般来讲,基部的横截面形状将与要形成的尖端部分的外部形状匹配。在图9A-9C的图示实施例中,基部为圆柱形。

[0049] 模具部件150'还包括主要斜面形成表面153、次要斜面形成表面155、和延伸部154'。主要斜面形成表面153限定微针的斜面相对于中心轴线的形状和角度。次要斜面形成表面155限定次要斜面的形状以及次要斜面相对于微针的斜面的角度。

[0050] 延伸部154'限定斜面中开口的形状(例如,圆形)和尺寸,并且还限定微针中的空心通道的形状(例如,圆柱形)和直径。在任一实施例中,微针可包括仅部分延伸穿过微针主体的空心通道(即,空心通道为终端通道)。在这些实施例中,延伸部154'还可限定使用模具部件150'制备的空心通道的深度。在任一实施例中,根据本公开的制品可包括具有从制品的一侧延伸到另一侧(例如,延伸到位于与微针相对的侧面上的贮存器,未示出)的空心通

道的空心微针。

[0051] 相比于图3的模具部件150,模具部件150'的延伸部154'还包括突出部156,该突出部增加由模具部件150'形成的开口所形成的开口的尺寸。突出部在边沿157处被截顶,该边沿限定使用模具部件150'形成的微针的第二通道(参见图4的第二通道176)的形状的一部分。在任一实施例中,边沿157可被取向成基本垂直于要使用模具部件150'形成的微针的中心轴线。在任一实施例中,边沿157可包括曲率半径。

[0052] 在任一实施例中,根据本公开的微针的斜面限定一个平面。在任一实施例中,平面为平坦平面。在任一实施例中,平面可弯曲或稍微弯曲。在任一实施例中,斜面可包括多个非平行平面(例如,斜面可包括二面角斜面,如提交于2013年7月16日的美国临时专利申请61/846,934中所述,该专利全文以引用方式并入本文中)。

[0053] 本公开的空心微针可使用本领域已知的模制方法制得。全文以引用方式并入本文中的美国临时专利申请61/740,941例如描述使用模制方法的微针的形成。图10示出了用于在模制方法中用于制备本公开的空心微针的设备的示意图。如本文实例中所述,包括模具腔体部件190和图9A-9C的模具部件150'的第一模具半部被定位成邻近第二模块半部191,从而形成具有一根或多根空心微针的形状的腔体195,以及空心微针从中突起的制品(例如,参见图1)。模具部件150'包括延伸部154',该延伸部结合突出部156限定邻近所形成微针的尖端的开口和第一通道。任选地,第二模具半部191包括突起253,该突起限定完全延伸穿过所形成制品的空心通道的尺寸和形状。如美国临时专利申请61/740,941中所述,微针以这样的方式形成:获得完全延伸穿过微针主体的空心通道。在任一实施例中,在模制之后使用某些方法(例如,激光钻孔)以便完成空心通道。

[0054] 在另一方面,本公开提供了一种制备包括至少一根空心微针的制品的方法,该空心微针包括具有中心轴线的主体、主体直径、基部、尖端部分和空心通道。该方法包括提供包括至少一个腔体的第一模具半部。所述至少一个腔体包括腔体开口和腔体表面,该腔体表面具有从其朝腔体开口延伸的第一突起。第一突起限定空心通道的第一区段,该第一区段从基部延伸到微针的主体中。第一突起包括第一纵向轴线。该方法还包括提供第二模具半部,该模具半部包括从其延伸的至少一个第二突起。所述至少一个第二突起限定所述至少一根微针的尖端部分和空心通道的第二区段,该第二区段从邻近所述至少一根微针尖端的斜面开口延伸到微针的主体中。所述至少一个第二突起包括第二纵向轴线。第二突起的形状和尺寸被设计成限定尖端部分,如本文所述。该方法还包括至少使第一模具半部或第二模具半部与可模制材料(例如,聚合物材料、热塑性聚合物材料)接触,将所述至少一个第二突起插入腔体开口中使得第一突起与第二突起基本对准,以及形成制品。在任一实施例中,在形成制品之后,第二突起导致所述至少一根微针的尖端部分包括:尖端、被取向成相对于中心轴线成对角的斜面、以及通过延伸到空心微针尖端部分内的两个通道的合并形成的开口。第一通道轴向延伸到微针中并且第二通道以基本垂直于中心轴线的取向从第一通道径向延伸到开口。在任一实施例中,在至少使第一模具半部或第二模具半部与可模制材料接触之前将第二突起插入所述至少一个腔体中。另选地,在任一实施例中,在将第二突起插入所述至少一个腔体中之前,至少使第一模具半部或第二模具半部与可模制材料接触。

[0055] 在方法的前述实施例中的任一项中,所述至少一个腔体具有至少1.5:1的腔体高宽比(腔体长度比腔体底宽)。在方法的前述实施例中的任一项中,第一模具半部包括多个

所述至少一个腔体,其中第二模具半部包括多个所述至少一个第二突起,其中所述多个第二突起被对准成同时插入所述多个腔体中。

[0056] 根据本公开制备的微针制品可具有多种构造和特征,诸如以下专利和专利申请中所述的那些,所述专利或专利申请的公开内容全文以引用方式并入本文中。微针制品的一个实施例包括在以下专利中公开的结构:美国专利6,312,612 (Sherman等人),其描述了具有空心中心通道的锥形结构。微针阵列制品的另一个实施例包括在以下专利中公开的结构:美国专利6,379,324 (Gartstein等人),其描述了在微针的尖端的顶表面处具有至少一个纵向刀片的空心微针。微针阵列制品的另一个实施例包括在以下专利中公开的结构:美国专利申请公布US2012/0123387 (Gonzalez等人)和 US2011/0213335 (Burton等人),其两者描述了空心微针。微针阵列制品的另一个实施例包括在以下专利中公开的结构:美国专利6,558,361 (Yeshurun)和7,648,484 (Yeshurun等人),其两者描述了空心微针阵列及其制造方法。

[0057] 可在本公开的微针制品中采用的微针的特征的各种实施例在以下专利中有所描述:PCT公布WO 2012/074576 (Duan等人),其描述了液晶聚合物 (LCP) 微针;和PCT公布WO 2012/122162 (Zhang等人),其描述了可在本公开的微针中采用的各种不同类型和组合物的微针。

[0058] 包括具有根据本公开的特征的空心微针的制品可例如通过本领域已知的注射模制方法制得。在一些实施例中,微针材料可为(或包括)金属、陶瓷、或聚合物材料,优选地医疗级聚合物材料。微针材料可以是(或包括)硅或金属,诸如不锈钢、钛或镍钛合金。示例性类型的医疗级聚合物材料包括聚碳酸酯、液晶聚合物 (LCP)、聚醚醚酮 (PEEK)、环烯烃共聚物 (COC)、聚丁烯对苯二甲酸酯 (PBT)。优选类型的医疗级聚合物材料包括聚碳酸酯和液晶聚合物。

[0059] 本公开的微针制品可以任何合适的方式制成,诸如通过注射模制、压缩模制、金属注射模制、压印、光蚀刻或挤出而制成。在任一实施例中,空心微针阵列可通过下述方式制成:注射模制聚合物(诸如医疗级聚碳酸酯或液晶聚合物),之后进行激光钻孔,以形成空心微针的通道。用于将聚合物材料模制到实心微针制品内的模制方法的非限制性例子可见于美国专利 8,088,321 (Ferguson等人)以及美国专利申请公布2012/0258284 (Rendon)和2012/0041337 (Ferguson等人),上述专利中每一者全文以引用方式并入本文中。公开了包括微针的制品中的空心通道的形成的公布的非限制性例子为美国临时专利申请61/746,198,该专利全文以引用方式并入本文中。

[0060] 在一些实施例中,微针材料可为(或包括)可生物降解的聚合物材料,优选地医疗级可生物降解的聚合物材料。示例性类型的医疗级可生物降解的材料包括聚乳酸 (PLA)、聚乙醇酸 (PGA)、聚乳酸和聚乙醇酸共聚物、聚酯-酰胺聚合物 (PEA)。

[0061] 在一些实施例中,空心微针可由本文所称的可溶解、可降解或可崩解材料制备成“可溶解微针”。可溶解、可降解或可崩解材料为在使用期间溶解、降解或崩解的任何固体材料。具体地,“可溶解微针”在下伏角质层的组织中充分溶解、降解或崩解,以允许治疗剂释放到组织中。治疗剂可涂布在可溶解微针上或掺入到可溶解微针中。在一些实施例中,可溶解材料选自碳水化合物或糖。在一些实施例中,可溶解材料为聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。在一些实施例中,可溶解材料选自自由以下组成的群组:透明质酸、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤

纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇、蔗糖、葡萄糖、葡聚糖、海藻糖、麦芽糖糊精、以及它们的组合。

[0062] 在任一实施例中，空心微针可由任何上述材料中的两种或更多种的组合制成(或包括任何上述材料中的两种或更多种的组合)。例如，微针的尖端可为可溶解材料，而微针的其余部分为医疗级聚合物材料。

[0063] 本公开的包含微针制品中的单根微针或多根空心微针可具有能够刺穿角质层的多种形状。在实施例的一些中，多根微针中的一根或多根可具有四方锥体形状、三角锥体形状、阶梯锥体形状、圆锥形状、微刀片形状、或皮下注射针的形状。在任一实施例中，多根微针中的一根或多根可具有四方锥体形状。在任一实施例中，多根微针中的一根或多根可具有三角锥体形状。在任一实施例中，多根微针中的一根或多根可具有阶梯锥体形状。在任一实施例中，多根微针中的一根或多根可具有圆锥形状。在任一实施例中，多根微针中的一根或多根可具有皮下注射针的形状。在任一实施例中，微针阵列制品可包括具有上述微针形状中的任何两个或更多个组合的微针阵列。微针阵列制品中的任一个微针的形状可为对称或非对称的。微针阵列制品中的任一个微针的形状可为截顶的(例如，多根微针可具有截顶锥体形状或截顶锥形状)。在一个优选的实施例中，微针阵列制品中的多根空心微针中的每根微针具有四方锥体形状。

[0064] 在任一实施例中，微针阵列制品中的多根微针中的每根微针为空心微针(即，所述微针包含贯通微针的空心腔孔)。空心腔孔可从微针的基部到微针的尖端或腔孔可从微针的基部到与微针的尖端错开的位置。在任一实施例中，空心微针阵列中的多根空心微针中的一根或多根可具有圆锥形状、圆柱形状、四方锥体形状、三角锥体形状、或皮下注射针的形状。

[0065] 在任一实施例中，空心微针阵列制品中的多根空心微针中的一根或多根微针可具有圆锥形状；任选地，具有曲率半径。在任一实施例中，空心微针阵列制品中的多根空心微针中的一根或多根微针可具有圆柱形状。在任一实施例中，空心微针阵列制品中的多根空心微针中的一根或多根微针可包括具有四方锥体形状的区域。在任一实施例中，空心微针阵列制品中的多根空心微针中的一根或多根微针可包括具有三角锥体形状的区域。在任一实施例中，空心微针阵列制品中的多根空心微针中的一根或多根微针可包括具有皮下注射针形状的区域。在一个优选实施例中，空心微针阵列制品中的多根空心微针中的每根微针包括具有常规皮下注射针的形状的区域。

[0066] 在任一实施例中，包括根据本公开的空心微针的制品可包括多根微针。所述多根微针任选地可形成阵列。在任一实施例中，制品可包括本公开的空心微针中的约3至约30(包括端值)根的阵列。在一个优选实施例中，制品可包括本公开的空心微针中的约8至约20(包括端值)根的阵列。在一个更优选实施例中，制品可包括本公开的空心微针中的12、16或18根的阵列。

[0067] 在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中，每根微针的总体高度为约400 μm 至约3000 μm 。在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中，每根微针的总体高度为约400 μm 至约2000 μm 。在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中，每根微针的总体高度为约750 μm 至约1600 μm 。

[0068] 在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中，延伸穿过微针中的每根的空心通道具有约10 μm 至约200 μm 的邻近微针尖端的直径。在包括根据本公开的多根

空心微针的制品的任一个实施例中,延伸穿过微针中的每根的空心通道具有约10 μm 至约120 μm 的邻近微针尖端的直径。在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中,延伸穿过微针中的每根的空心通道具有约25 μm 至约75 μm 的邻近微针尖端的直径。

[0069] 在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中,延伸穿过微针中的每根的空心通道具有约75 μm^2 至约32,000 μm^2 的横截面积。在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中,延伸穿过微针中的每根的空心通道具有约75 μm^2 至约18,000 μm^2 的横截面积。在包括根据本公开的多根空心微针的制品的任一个实施例中,延伸穿过微针中的每根的空心通道具有约700 μm^2 至约3,000 μm^2 的横截面积。

[0070] 本公开的空心微针阵列制品可通过注射模制聚合物诸如医疗级聚碳酸酯或液晶聚合物而制造。通常,这些方法使用模具形成微针从其延伸的基底。

[0071] 本公开的微针有利地提供相对于预定微针壁厚比使用本领域常规方法获得的开口大的开口。较大开口有利于材料(例如,配药活性组合物)从微针的空心通道递送到皮肤组织中和下面的组织层中。图11示出了由空心微针中的常规开口限定的区域185。通常,常规开口通过将具有斜面的微针主体对分而形成并且区域185表示沿斜面形成的开口的横截面积。图11还示出了通过制备根据本公开的微针而获得的附加区域186。

[0072] 此外,使用根据本公开的方法,用于形成针的尖端部分的微观模具部件在延长使用期间明显更不易于损坏,因为形成微针中的邻近尖端空心通道的延伸部通过形成第二斜面的突出部的存在而更牢固。

[0073] 根据本公开的微针的上述实施例中的任一者均可用于将流体注射到体内。根据本公开的微针的上述实施例中的任一者均可用于从身体提取流体。

[0074] 示例性实施例

[0075] 实施例A是一种制品,其包括:

[0076] 至少一根微针,所述至少一根微针包括:

[0077] 基部;

[0078] 具有中心轴线的细长主体;

[0079] 尖端部分,其包括尖端、斜表面、和斜表面中的斜面开口;

[0080] 第一通道,其从斜面开口轴向延伸穿过细长主体的至少一部分,其中第一通道具有与中心轴线基本对准的第一壁;以及

[0081] 第二通道,其从第一通道向斜面开口径向延伸,其中第二通道具有被取向成基本垂直于中心轴线的第二壁;

[0082] 其中第一通道和第二通道合并以形成斜面开口。

[0083] 实施例B为实施例A的制品,其中制品还包括具有第一侧面和第二侧面的基底,其中所述至少一根微针从基底的第一侧面延伸,其中第一通道从斜面开口延伸穿过细长主体到基底的第二侧面上的第二开口。

[0084] 实施例C为实施例A或实施例B的制品,其中所述至少一根微针包括多根微针。

[0085] 实施例D为前述实施例中任一项的制品,其中斜面开口为细长开口,该细长开口包括邻近尖端的第一端部和邻近基部的第二端部。

[0086] 实施例E为实施例A至D中任一项的制品,其中斜表面由围绕斜表面的斜边缘限定,其中开口由围绕开口的开口边缘限定,其中开口边缘的任何部分不与斜边缘的任何部分重

合。

[0087] 实施例F为实施例A至D中任一项的制品,其中斜表面由围绕斜表面的斜边缘限定,其中开口由围绕开口的开口边缘限定,其中开口边缘的至少一部分与斜边缘的一部分重合。

[0088] 实施例G为前述实施例中任一项的制品,其中尖端部分包括多个相交平面。

[0089] 实施例H为前述实施例中任一项的制品,其中斜面限定第一平面,其中由斜面开口限定的第一二维区域比由沿第一平面截取的第一通道的剖面区域限定的第二二维区域大。

[0090] 实施例I为用于将流体注射到体内的实施例A至H中任一项的制品的用途。

[0091] 实施例J为用于从身体移除流体的实施例A至H中任一项的制品的用途。

[0092] 实施例K为一种制备包括至少一根微针的制品的方法,该至少一根微针包括具有主体直径的细长主体、基部、尖端部分、以及从基部延伸到尖端部分的空心通道;该方法包括:

[0093] 提供包括至少一个腔体的第一模具半部;

[0094] 其中所述至少一个腔体包括腔体开口和腔体表面,该腔体表面具有从其朝腔体开口延伸的第一突起;

[0095] 其中第一突起限定空心通道的第一区段,该第一区段从基部延伸到微针的主体中;

[0096] 其中第一突起包括第一纵向轴线;

[0097] 提供第二模具半部,该第二模具半部包括从其延伸的至少一个第二突起;

[0098] 其中所述至少一个第二突起限定微针的尖端部分和空心通道的第二区段,该第二区段从邻近所述至少一根微针尖端的斜面开口延伸到微针的主体中;

[0099] 其中所述至少一个第二突起包括第二纵向轴线;

[0100] 其中第二突起的形状和尺寸被设计成限定尖端部分;

[0101] 其中尖端部分包括尖端、斜表面、斜表面中的斜面开口、从斜面开口沿轴向延伸穿过细长主体的至少一部分的第一通道、以及从第一通道向斜面开口沿径向延伸的第二通道;

[0102] 其中第一通道具有与第二纵向轴线基本对准的第一壁;并且

[0103] 其中第二通道具有被取向成基本垂直于第二纵向轴线的第二壁;

[0104] 其中第二突起的形状和尺寸被形成为使得第一通道和第二通道合并以形成斜面开口;

[0105] 至少使第一模具表面或第二模具表面与聚合物材料接触;以及

[0106] 将第二突起插入所述至少一个腔体中。

[0107] 实施例L为实施例K的方法,其中在至少使第一模具表面或第二模具表面与可模制材料接触之前将第二突起插入所述至少一个腔体中。

[0108] 实施例M为实施例K的方法,其中在将第二突起插入所述至少一个腔体中之前,至少使第一模具表面或第二模具表面与可模制材料接触。

[0109] 实施例N为实施例K至M中任一项的方法,其中可模制材料包括金属、陶瓷材料、或聚合物材料。

[0110] 实施例O为实施例K至N中任一项的方法,其中所述至少一个腔体具有至少1.5:1的

腔体高宽比(腔体长度比腔体底宽)。

[0111] 实施例P为实施例K至中任一项的方法,其中第一模具半部包括多个所述至少一个腔体,其中第二模具半部包括多个所述至少一个第二突起,其中所述多个第二突起被对准成同时插入所述多个腔体中。

[0112] 实例

[0113] 实例1.微针制品的制造

[0114] 使用标准的注射模制过程由聚合物材料制备微针制品。使用由三个模段(其中每个段由钢加工而成)制备的模具组件制备模制微针制品。第一模段包含限定模制阵列中针尖端的斜面形状的突起。第一模段中的每个突起具有限定微针尖端的尖端区段的特征的另外圆柱形延伸部,包括邻近微针尖端的斜面上的开口和延伸穿过每根微针的主体的空心通道的一部分。第二模段用作模板来限定模制品中微针的图案、模制品中微针的外部形状和尺寸、和制品的第一侧面(包括中心腔体部分、平台部分、和周边部分,如上所述)。第三模段包含从平坦表面显现的圆柱形突起,其中每个突起限定微针空心通道的第二(邻近基部)部件并且开口位于模制品中每根微针的基部。突起从中显现的平坦表面用于限定模制品的基部区段的第二主表面。通过将第一模段的突起插入第二模段中的对应开口内,将第一模段和第二模段组装以形成紧密配合。所组装的第一模段和第二模段形成第一模具半部。将第三模段用作第二模具半部。

[0115] 将第一模具半部和第二模具半部安装在60吨注塑机(Sodick Plustech LA 60,日本横滨沙迪克公司(Sodick Plustech Co.,Yokohama,Japan))的模具基部中。如本领域通用那样,模具组件的分模线具有用于在注射聚合物材料期间一般空气排出的主要和次要通风口二者。将Vectra MT1300液晶聚合物(LCP)球剂(肯塔基州佛罗伦萨的泰科纳工程聚合物公司(Ticona Engineering Polymers,Florence,KY))装载到往复式螺杆内并加热直至熔融。将第一模具半部和第二模具半部加热至约200°F(93.3°C)的温度(下文中称为“注射时的模具温度”)。模制周期通过闭合第一模具半部与第二模具半部开始。用大约20至60吨的力将模具夹紧在一起。在夹紧位置中,第二模具半部中的突起尖端处的表面与第一模具半部的突起尖端处的表面对准并接触。以约7英寸/秒(17.8厘米/秒)的固定速度(下文中称为“注射速度”)将来自往复式螺杆的材料的总量的第一部分(约50-95%的部件尺寸体积)注入模室中。在注射第一部分的材料后,通过施加约13,500psi(93,079千帕)的固定压力(下文中称为“充填压力”)来迫使剩余的熔融材料进入凹模插入物中,使方法从注射驱动切换到压力驱动模式。充填压力施加5秒的固定时间(下文中称为“保持时间”)。随后释放充填压力并且使模室冷却至设定成低于液晶聚合物的软化温度的排出温度。打开模室并排出微针制品。

[0116] 实例2.用于测试微针制品的注射设备。

[0117] 使用完全组装的微针制品注射设备,该设备类似于以下专利中所述的设备:美国专利申请公布US2012/0123387(图1-13)和美国临时专利申请61/740,941(图2、图14和图15)。每个设备中的药筒包含a1mL的溶液,所述溶液为0.005%亚甲蓝溶于5%葡萄糖水溶液的溶液。美国临时专利申请61/740,941的实例1的注射设备的使用有以下例外。第一,未研磨接合到粘合剂组件的设备的节段以去除材料。第二,粘合剂组件的构造不同。所用的粘合剂组件为仅由两层构成的层合物,而不使用美国临时专利申请61/740,941的四层粘合剂。

第一层为0.10mm厚的3M 1510双面胶带(可得自3M公司(3M Company))片材。第二层为0.07mm的3M 1524转移粘合剂的片材。两层粘合剂组件被定位成覆盖装置倒圆端部处的下部外壳的基部构件的第一主表面。对粘合剂组件层合物进行激光切割,使得粘合剂组件的尺寸和形状与装置的尺寸和形状匹配。粘合剂组件的所述两层各自包含切口区域,该切口区域彼此对准并与装置外壳中的开口精确匹配。装置和粘合剂组件被取向成使得粘合剂组件的第一层粘附至装置的下部外壳。将粘合剂组件与装置对准使得粘合剂组件的第一层中的开口与装置中的开口重合。在装置的存储期间使用剥离衬件以保护粘合剂组件的第二层的暴露粘合剂。

[0118] 由Vectra MT1300液晶聚合物(LCP)模制(如实例1所述的那样)直径为大约1.25cm的圆形形状的用于微针制品注射设备中的空心微针制品(如图1所示)。圆形平台部分从制品的外侧边缘突出约1.0mm并且周边部分相对于平台部分的平面以36.9度斜面从平台部分倾斜。制品的闭合圆形腔体置于制品的中心,其中由平台的内周边形成的圆形区域所限定的直径为约6.8mm,在腔体中心处的深度为约500微米,并且曲率半径为约11mm。由平台的外周边形成的圆形区域的直径为约10.3mm。平台的宽度为约1.75mm。制品的特征为从制品的圆形平台部分延伸的12根空心微针的线性阵列。微针被均匀地间隔开,其中相邻微针之间的距离为约2.2mm(如从尖端至尖端所测量的那样)。每根微针被取向成使得尖端处的开口沿径向向量面朝制品的外周边。每根微针在基部处的外径为约1.5mm。每根微针的扩张基部区段具有约1mm的曲率半径。每根微针的尖端区段呈具有33.6度斜面和具有70度夹角的倒角尖端的常规皮下注射针的形状。尖端附近的开口为长圆形形状(如图5所示),并且尺寸为303微米×80微米。每根微针具有约1500微米的总高度,如从平台表面处的微针的基部至微针的尖端所测量的那样。每根微针的尖端至尖端附近的开口的中心的距离为约382微米。邻近每根微针的尖端的空心通道的平均直径为约80微米。

[0119] 实例3.注射设备。

[0120] 使用如实例2中所述的相同微针注射设备,不同之处在于U形叶状插入弹簧(即,第一存储能量装置,如美国专利申请公布US2012/0123387(图1-13)和美国临时专利申请61/740,941(图2、图14和图15)中所述)的网丝直径为1.50mm而非1.59mm。

[0121] 实例4.另选的注射设备。

[0122] 使用如实例2中所述的相同微针注射设备,不同之处在于U形叶状插入弹簧(即,第一存储能量装置,如美国专利申请公布US2012/0123387(图1-13)和美国临时专利申请61/740,941(图2、图14和图15)中所述)的网丝直径为1.40mm而非1.59mm。

[0123] 实例5.使用微针制品以注射物质。

[0124] 使用约克郡(Yorkshire)杂交家猪(明尼苏达州吉本市的Midwest Research Swine(Midwest Research Swine,Gibbon,MN))在活的有机体内进行研究。选择具有最少肌肉含量的腹部柔软区域作为用于微针插入的施用部位。首先用电推剪修剪施用部位,并且随后用剃刀和剃须膏进行剃刮。用肥皂水和BUF-PUF剥落海绵(明尼苏达州圣保罗的3M公司(3M Company,St.Paul,MN))擦洗剃刮区域并且随后用去离子水冲洗。将动物以侧卧位放置在加热的桌子(38℃)上。用异氟烷气体将动物麻醉,并在整个实验期间使其维持在麻醉状态下。随后用70%异丙醇的水溶液擦拭施用部位。

[0125] 使用实例4的注射设备。从粘合剂组件中移除剥离衬件并将设备粘附至猪的皮肤。

在将装置附接至猪的过程中,轻轻拉伸施用部位处的皮肤以对皮肤提供轻微的张力。随后允许皮肤松弛并按下下压按钮以使得施用装置元件剥离并将微针制品插入猪的皮肤内。从外壳中移除锥形销释放了引发亚甲蓝溶液注射到猪内的螺旋弹簧。在完成注射之后,使设备在皮肤上再保持一分钟。将设备从皮肤移除并检查皮肤表面以确定皮肤表面上是否存在任何亚甲蓝溶液。皮肤上存在亚甲蓝溶液表明未将全部亚甲蓝注射到动物内。用预配衡的吸收擦拭物擦拭注射部位并且随后对擦拭物称重以确定未成功递送的亚甲蓝的量。

[0126] 总共进行三次重复。注射时间在29至111秒范围内,其中平均注射时间为63秒。设备中的两者成功递送了亚甲蓝溶液而无任何“渗漏”(即,在皮肤表面上未观察到任何亚甲蓝溶液)。第三设备成功递送了97%的亚甲蓝溶液。

[0127] 实例6.微针制品的使用。

[0128] 进行研究以确定制品的微针在施用到约克郡(Yorkshire)杂交家猪(Midwest Research Swine,Gibbon,MN)的皮肤表面时(在活的有机体内)的穿透深度(DOP)。使用如实例2中所述的空心微针制品。

[0129] 使用三步方法涂布制品上的微针。前两个步骤涉及将底漆涂层施用于微针并且第三步骤涉及将薄型若丹明B涂层施用于微针。在步骤1中,用包含0.5mg/mL聚乙烯醇(80%水解)(密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich,Inc.,St.Louis,MO))和35 µg/ml的TWEEN[®] 80(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))90%(w/v)乙醇的35微升溶液灌涂制品。随后将带涂层的制品在35℃下干燥20分钟。在步骤2中,用35微升的33.3mg/ml硫酸钾铝(新泽西州利文斯顿的百腾制造公司(Penta Manufacturing,Livingston,NJ))水溶液灌涂步骤1的制品。随后将带涂层的制品在35℃下干燥30分钟。在步骤3中,用40微升的0.08%(w/v)若丹明B(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))水溶液灌涂步骤2的底漆制品。将带涂层的制品在35℃下干燥30分钟。该三步方法提供了制品,其中微针用薄型的不透明若丹明B涂层完全覆盖。

[0130] 选择后腿区域作为用于微针插入的施用部位。首先用电推剪修剪施用部位,并且随后用剃刀和剃须膏进行剃刮。用肥皂水和BUF-PUF剥落海绵(3M公司(3M Company))擦洗剃刮区域并且随后用去离子水冲洗。将动物以侧卧位放置在加热的桌子(38℃)上。用异氟烷气体将动物麻醉,并在整个实验期间使其维持在麻醉状态下。随后用70%异丙醇的水溶液擦拭施用部位。

[0131] 使用具有若丹明B涂布制品的实例2中所述的注射设备。从粘合剂组件中移除剥离衬件并将设备粘附至猪的皮肤。按下下压按钮以使得施用装置元件剥离并将微针制品的微针插入猪的皮肤内。使注射设备在皮肤上再保持5分钟。

[0132] 从动物上移除注射设备。通过测量从微针尖端到在施加到皮肤中后从微针擦拭掉或溶解掉的若丹明B涂层的位置来间接地确定微针至猪皮肤中的穿透深度(DOP)。使用放大率为100X的Nikon LV-100显微镜(纽约州梅尔维尔市的Nikon Instruments公司)和Image Pro[®] Plus数字图像分析软件(马里兰州贝塞斯达市的Media Cybernetics公司)进行测量。总共进行两次重复。通过对来自每个制品的全部微针(n=24)进行取样来确定平均微针DOP。结果示于表1中。

[0133] 表1:将微针制品施加于后腿区域时的穿透深度(DOP)(实例6)。

[0134]

最小DOP	729微米
最大DOP	901微米
平均DOP (n=32)	827微米
标准偏差	48微米
%RSD	6%

[0135] 实例7.微针制品的使用

[0136] 使用如实例6中所述的方法,不同之处在于使用实例3的注射设备而非实例2的注射设备。结果示于表2中。

[0137] 表2:将微针制品施用于后腿区域时的穿透深度 (DOP) (实例7)。

[0138]

最小DOP	558微米
最大DOP	849微米
平均DOP (n=24)	751微米
标准偏差	74微米
%RSD	10%

[0139] 实例8.[0140] 微针制品的使用。

[0141] 使用如实例6中所述的方法,不同之处在于使用实例4的注射设备而非实例2的注射设备。结果示于表3中。

[0142] 表3:将微针制品施用于后腿区域时的穿透深度 (DOP) (实例8)

[0143]

最小DOP	709微米
最大DOP	863微米
平均DOP	787微米
标准偏差	45微米
%RSD	6%

[0144] 本文引用的所有专利、专利申请和专利公开的全部公开内容以及可供使用电子版材料均以引用方式并入。在本专利申请和以应用方式并入本申请的任何文献的公开内容之间存在矛盾的情况下,应以本发明的公开内容为准。上述的详细说明和实施例仅为了清楚理解本发明。而不应被理解为不必要的限制。本发明不限于上述的各种细节,本领域所属技术人员可在权利要求书限定的本发明内作出各种变化。

[0145] 所有的标题是为了方便阅读,并且不应该用于限定标题下内容的意思,除非特指。

[0146] 在不脱离本发明的实质和范围的前提下,可进行各种修改。这些以及其他实施例均在如下权利要求书的范围内。

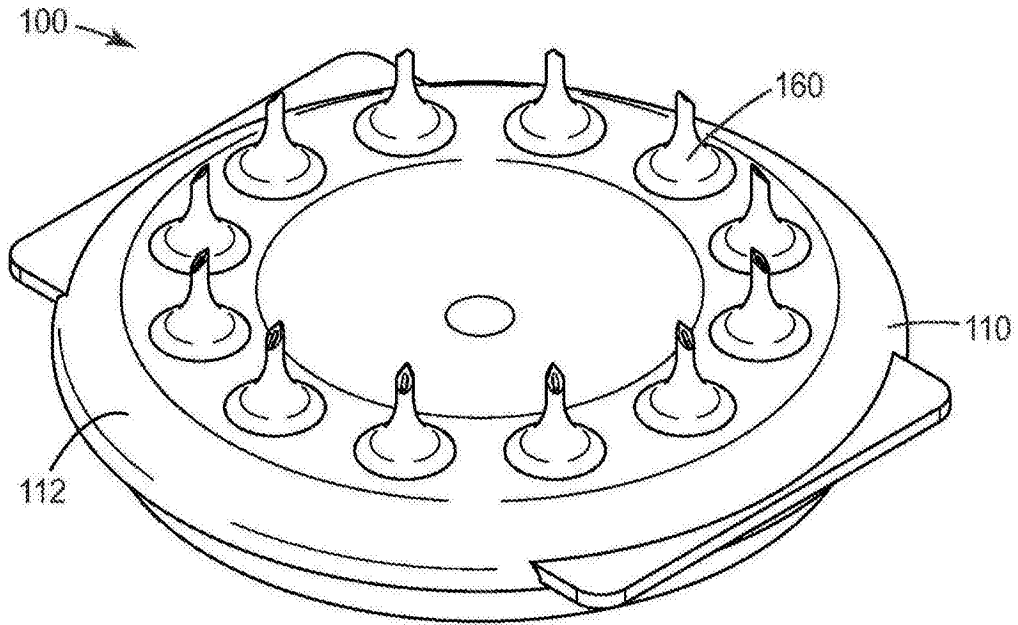


图1

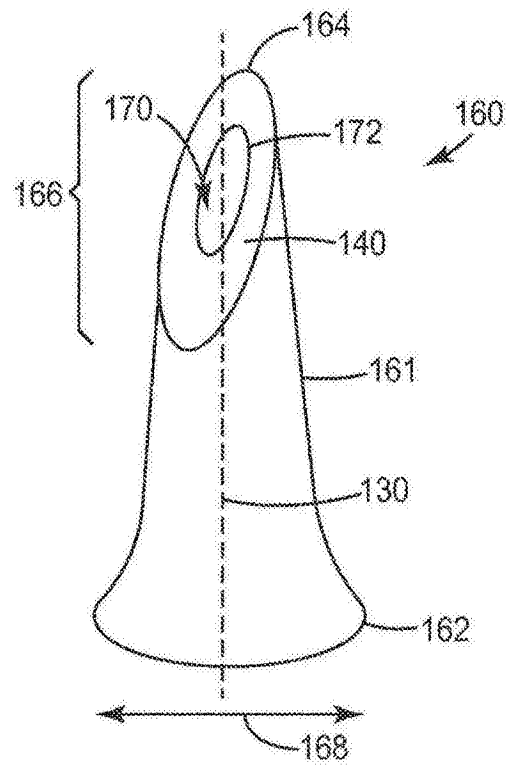


图2

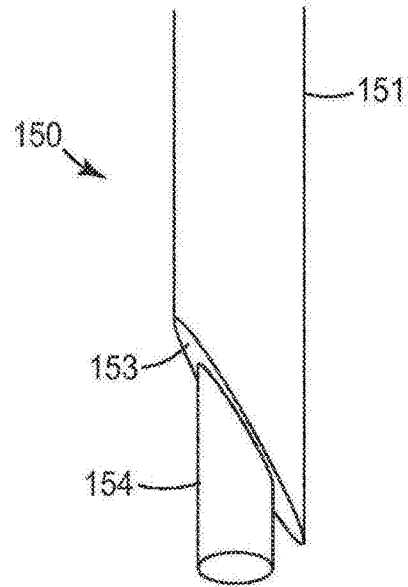


图3

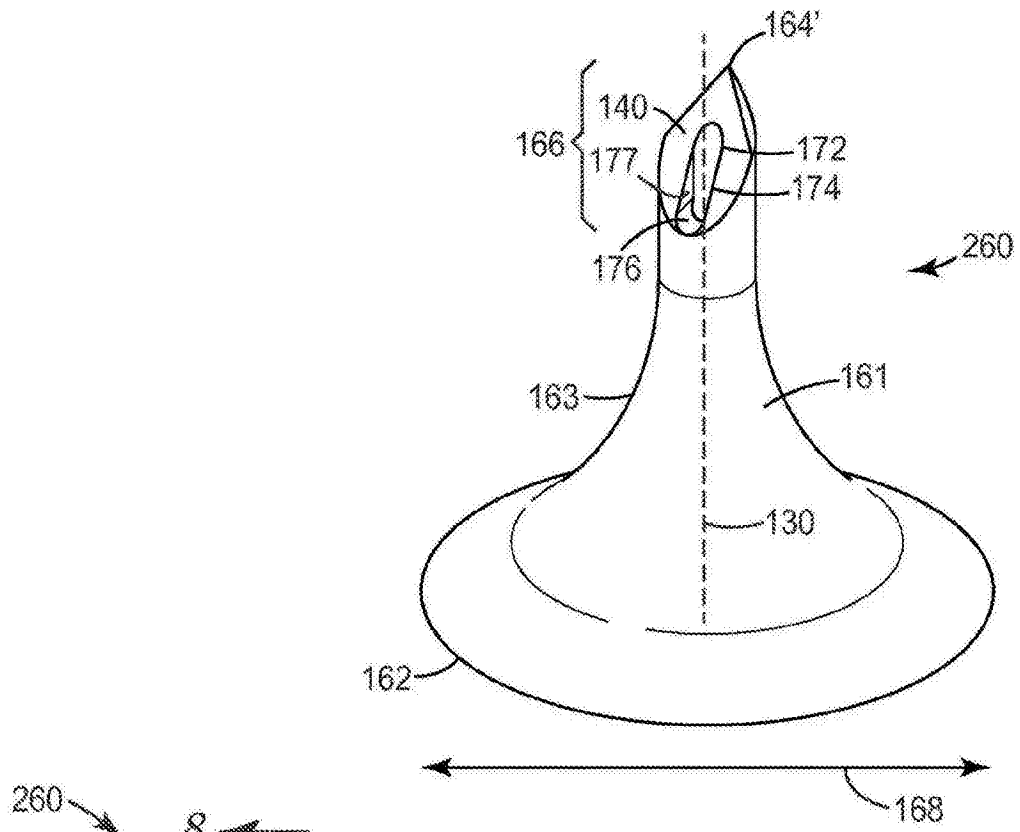


图 4

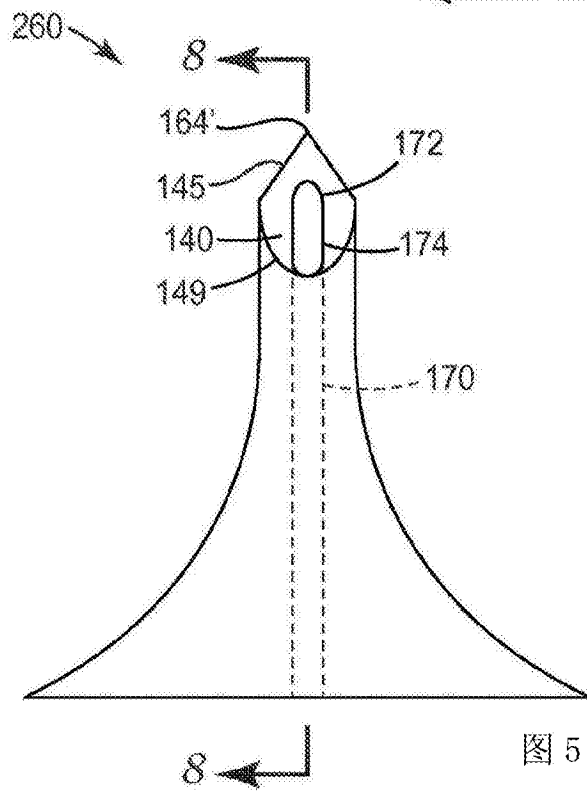


图 5

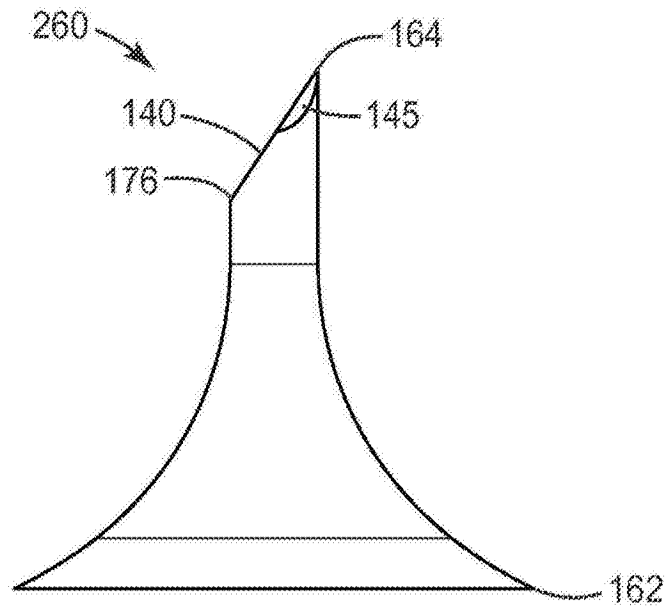


图6

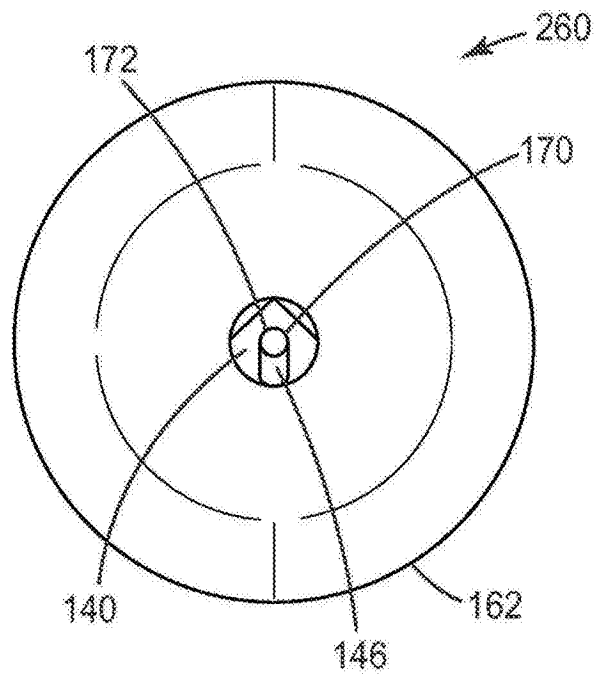


图7

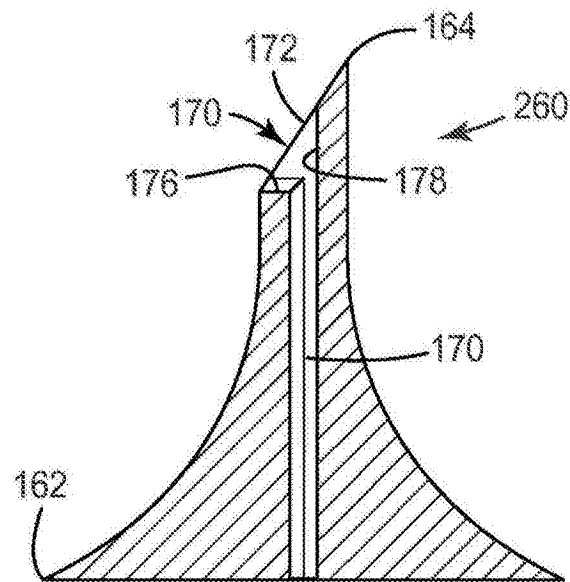


图8

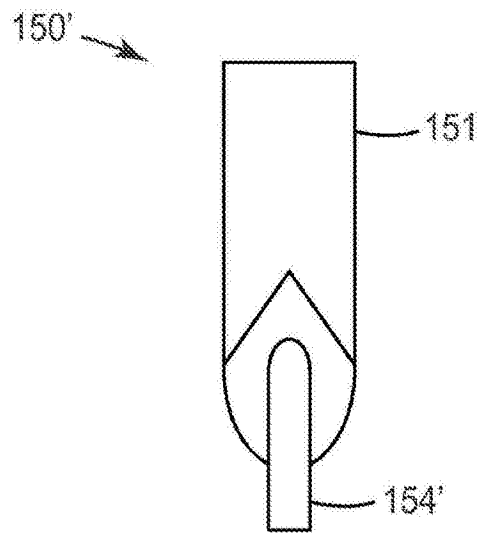


图9A

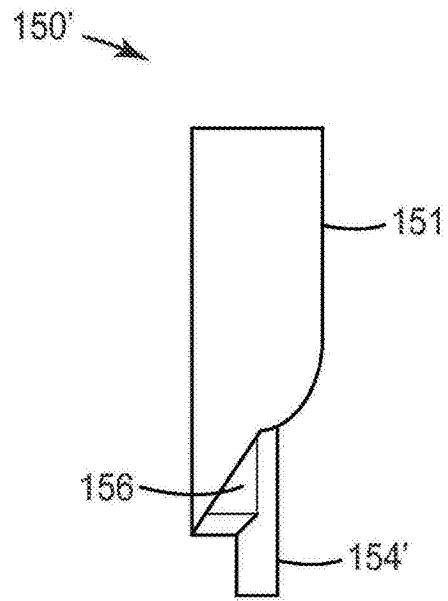


图9B

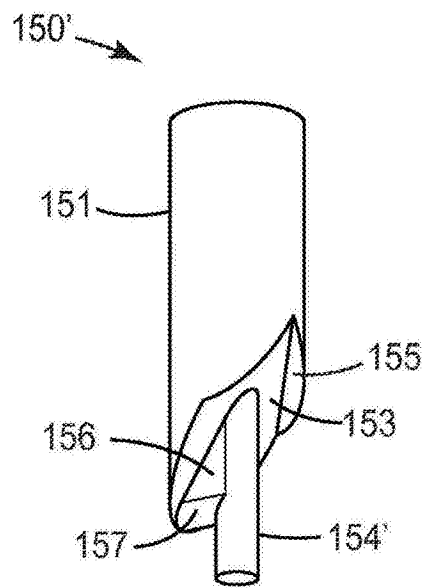


图9C

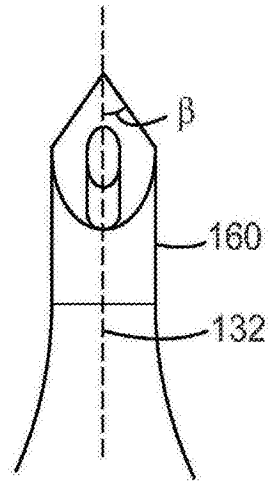


图12