



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103874518 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 18

(21) 申请号 201280050185. 6

代理人 刘晓峰

(22) 申请日 2012. 10. 09

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61M 5/00 (2006. 01)

61/546, 340 2011. 10. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 04. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/059273 2012. 10. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/055638 EN 2013. 04. 18

(71) 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 大卫·J·科尔伯温

埃里克·J·约翰逊

大卫·H·布兰德温

杰罗姆·E·吉斯伯斯

帕特里克·J·杨格 亚当·S·坎托

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

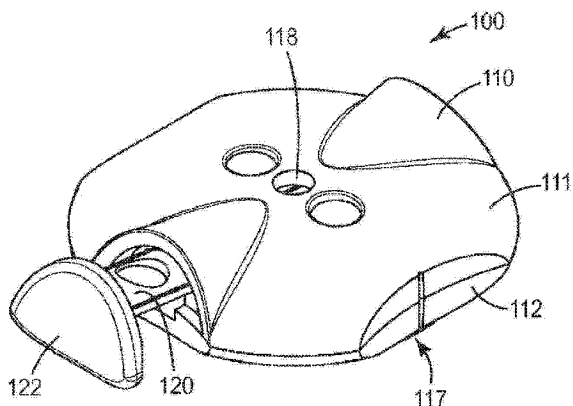
权利要求书2页 说明书14页 附图9页

(54) 发明名称

一体化微针阵列递送系统

(57) 摘要

本发明提供用于递送微针阵列的薄型系统和方法。所述递送系统包括：外壳，所述外壳可以被固定到且暂时地佩戴到患者皮肤上；载体组件，所述载体组件耦接到微针阵列、靠近施用装置容纳在外壳中。所述载体组件至少可释放地固定到所述外壳，且所述载体组件通常不附接到或以其他方式固定到所述施用装置的任何部分。



1. 一种用于递送微针阵列的一体化系统,所述系统包括:
外壳,所述外壳中具有腔体并且外壳包括施用装置;和
载体组件,所述载体组件包括实心微针阵列,其中所述载体组件的一部分靠近所述腔体附接到所述外壳,并且接触所述施用装置的一部分;并且其中所述载体组件和所述阵列都不附接到所述施用装置。
2. 根据权利要求1所述的一体化系统,其中所述载体组件包括柔性膜。
3. 根据权利要求2所述的系统,其中所述膜包括大于500微米且小于1cm的波纹高度。
4. 根据权利要求2或3所述的系统,其中所述膜为不透气的。
5. 根据权利要求2或3所述的系统,其中所述膜包括透气口或孔。
6. 根据前述权利要求2-5中任一项所述的系统,其中所述膜包括聚合物膜。
7. 根据前述权利要求2-5中任一项所述的系统,其中所述膜包括可灭菌材料。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中所述施用装置包括储能装置和致动器。
9. 根据权利要求8所述的系统,其中所述储能装置包括分岔弹簧。
10. 根据权利要求8所述的系统,其中所述储能装置包括多个分岔弹簧。
11. 根据权利要求8-10中任一项所述的系统,其中所述致动器能够在所述外壳内在基本上平行于所述储能装置的所述主平面的某个方向上移动。
12. 根据权利要求8-10中任一项所述的系统,其中所述致动器能够在所述外壳内在与所述储能装置的所述主平面正交的某个方向上移动。
13. 根据权利要求8-12所述的系统,其中所述致动器可滑动地耦接到所述外壳。
14. 根据权利要求11所述的系统,其中所述致动器包括伸长臂和至少一个突起,其中所述致动器的一部分在所述外壳外部,并且其中所述伸长臂能够操作以经由所述突起将能量传送到所述储能装置。
15. 根据权利要求12所述的系统,其中所述致动器包括螺杆,所述螺杆容纳在所述外壳中的一系列螺旋螺纹中。
16. 根据权利要求13所述的系统,其中所述致动器包括平表面和一个或多个伸长柱,其中所述柱中的至少一个容纳在所述外壳中的凹陷部,并且其中至少一个柱能够操作以在将驱动力施加到所述平表面时接触所述储能装置。
17. 根据权利要求8所述的系统,其中所述致动器包括凸轮,所述凸轮靠近所述储能装置的表面并且可旋转以将能量导向到所述储能装置。
18. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中所述腔体的高度为至少550微米并且不大于2.0cm。
19. 根据前述权利要求中任一项所述的系统,其中所述外壳的高度为至少2mm并且不大于3.0cm。
20. 根据权利要求3所述的系统,其中所述膜在将施加能量传送到所述载体组件时不会返回到所述波纹高度。
21. 根据权利要求1所述的系统,其中所述储能装置包括孔,其中载体组件包括臂部分,所述臂部分容纳在所述孔中,并且其中所述臂部分在远离所述阵列的位置处可释放地耦接到所述外壳。

22. 根据权利要求 3 所述的系统,其中所述阵列能够操作以相对于所述外壳行进一距离,所述距离小于所述膜波纹高度的所述波纹长度的两倍。

23. 一种用于将微针阵列递送到皮肤的表面的方法,所述方法包括:

提供根据权利要求 1 所述的系统;

抵靠所述皮肤表面放置外壳;以及

将驱动能经由施用装置传送到所述载体,从而朝向所述皮肤驱动所述阵列和载体。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,还包括将所述外壳的一部分粘附到所述皮肤表面。

25. 根据权利要求 23 或 24 所述的方法,其中将能量经由所述施用装置传送到所述载体的步骤包括在与所述外壳的所述表面正交的方向上靠近所述皮肤表面来将驱动能施加到所述施用装置的一部分。

26. 根据权利要求 23 或 24 所述的方法,其中将能量经由所述施用装置传送到所述载体的步骤包括在平行于所述外壳的所述表面的方向上靠近所述皮肤表面来将驱动能施加到所述施用装置的一部分。

27. 根据权利要求 23-26 中任一项所述的方法,其中将能量经由所述施用装置传送到所述载体的步骤还包括将施加能量递送到所述载体组件的表面,并且其中所述施加能量大于所述驱动能。

28. 根据权利要求 23 所述的方法,其中在将驱动能施加到所述致动器时所述储能装置的中心行进的距离小于在施加所述施加能量时所述载体组件行进的距离。

29. 一种组装用于递送微针阵列的一体化系统的方法,所述方法包括:

提供膜、微针阵列载体和外壳;

在所述膜中形成具有某个波纹高度的凹陷部;

在所述凹陷部内将所述阵列载体附接到所述膜,以形成载体组件;以及

将所述载体组件附接到所述外壳。

30. 一种用于将微针阵列递送到皮肤的表面的方法,所述方法包括:

提供递送系统,所述递送系统包括:外壳,所述外壳中具有腔体并且外壳包括施用装置;和载体组件,所述载体组件包括实心微针阵列,其中所述载体组件的一部分靠近所述腔体附接到所述外壳,并且其中所述载体组件和所述阵列都不附接到所述施用装置;

抵靠所述皮肤表面放置所述外壳;以及

经由所述施用装置将驱动能传送到所述载体组件,从而朝向所述皮肤驱动所述阵列和载体,其中在传送期间在与所述患者皮肤垂直的方向上体验到的力为零或接近为零。

一体化微针阵列递送系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于 2011 年 10 月 12 日的美国临时专利申请 No. 61/546, 340 的权益, 该申请全文以引用的方式并入本文。

背景技术

[0003] 即使使用经许可的化学增强剂, 也只有有限数目的经证实具有治疗价值的分子可以通过皮肤传输。通过皮肤传输分子的主要屏蔽是角质层(皮肤的最外层)。

[0004] 已公开了包括相对较小结构(有时称为微针或微钉)的阵列的装置以结合治疗剂和其它物质通过皮肤和其他表面的递送来使用。通常将装置压贴皮肤以努力刺穿角质层, 使得治疗剂和其它物质可以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内。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, 微针可以为中空的, 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。

[0005] 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单次使用。微针阵列通常仅用一次, 用后即弃。

[0006] 与施加微针有关的问题包括: 将针有效地且一致地插入到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。

发明内容

[0007] 本发明提供一种用于递送微针阵列的薄型系统。递送系统包括可以被固定到且暂时地佩戴到患者皮肤上的外壳。载体组件, 所述载体组件耦接到微针阵列、靠近施用装置容纳在外壳中。施用装置可包括致动器和储能装置。在将载体组件至少可释放地固定到外壳时, 通常不将其附接或以其他方式固定到施用装置的任何部分。因此, 在施用装置传送刺穿角质层所必需的力之后, 施用装置不会明显地干扰载体组件的行进。由于载体组件并不附接到施用装置, 因此在施用装置反冲或在背离皮肤的方向上运动之后, 载体组件与皮肤的运动一起继续自由地向前移动。这种独立的运动可以降低微针停止刺入或被拉出皮肤的趋势。增加的和一致的刺入深度可导致改善在整个角质层上的递送。

[0008] 在包括储能装置的递送系统实施例中, 可以降低施加到阵列的力的波动。在某些先前的递送系统中, 增加被传送到微针阵列的能量的量意味着增加由使用者施加的能量的量、或在微阵列到达皮肤之前行进的距离。储能装置被构造为存储了一定量的势能, 这种势能可以在将预定量的驱动能传送到装置表面时被释放出来。通过在使用者施加的力和载体组件之间设置储能装置, 可以更精密地调节阵列冲击皮肤的速度。上述有益效果可以在易

于把握、易于使用、成本低廉、用后即弃或再次利用的施用装置中实现。

[0009] 本发明提供一种用于递送微针阵列的一体化系统。在某些实施例中,系统包括内有腔体的外壳和耦接到外壳的施用装置。耦接到实心微针阵列的载体组件容纳在腔体中。载体组件的一部分靠近腔体附接到外壳、且接触施用装置的一部分。载体或阵列都不附接到施用装置。

[0010] 在某些实施例中,载体组件还包括柔性膜,柔性膜的波纹高度足以靠近储能装置的表面放置载体组件。在某些实施例中,施用装置包括分岔弹簧。

[0011] 本发明还提供了用于将微针阵列递送到皮肤表面的方法。在某些实施例中,该方法包括提供一种递送系统,递送系统包括:内有腔体的外壳、和耦接到外壳的施用装置;载体组件,载体组件耦接到容纳在腔体中的实心微针阵列;载体组件的一部分靠近腔体附接到外壳、且接触施用装置的一部分;且载体或阵列都不附接到施用装置。该方法还包括抵靠皮肤表面放置外壳;以及将启动能量经由施用装置传送到载体,从而朝向皮肤驱动阵列和载体。

[0012] 如本文所用,“驱动能”是指释放存储在储能装置中的势能所需要的能量的最小量。

[0013] 如本文所用,“施加能量”是指在驱动储能装置时释放并被施加到微针载体的能量。

[0014] 如本文所用,“阵列”是指本文所述的医用装置,这种医用装置包括一种或多种结构,这种结构能够刺穿角质层以有利于治疗剂的透皮递送或者对穿过皮肤或到达皮肤的流体进行取样。“微结构”、“微针”或“微阵列”是指与阵列相关的特定微观结构,这种结构能够刺穿角质层以有利于治疗剂的透皮递送或者对穿过皮肤的流体进行取样。

[0015] 如本文所用,“载体组件”是指至少微针阵列和用于将这种阵列耦接到外壳的任何结构。例如,载体组件可以是指阵列、柔性膜、和粘合剂层。又如,载体组件是指阵列和阵列载体。

[0016] 如本文所用,“实心微针阵列”是指由任何尺寸和形状的微针构成的阵列,与中空微针阵列相比,实心微针阵列不具有穿过其的暴露孔。

[0017] 如本文所用,“行进距离”是指由递送系统的元件在致动时行进的距离。例如,储能装置的行进距离可不同于阵列的行进距离。

[0018] 当术语“包括”及其变型形式出现在说明书和权利要求书中时,这些术语并不具有限制性含义。

[0019] 词语“优选的”和“优选地”是指在某些情况下可以提供某些有益效果的本发明实施例。然而,在相同的情况或其它情况下,其它实施例也可以是优选的。此外,对一个或多个优选实施例的表述并不暗示其它实施例不是可用的,并且并非意图从本发明的范围中排除其它实施例。

[0020] 如本文所述,应该将所有数字视为由术语“约”修饰。

[0021] 如本文所用,“一种(个)”、“(该)”、“至少一种(个)”以及“一种或多种(一个或多个)”可互换使用。因此,例如,包括“一个”储能装置的递送设备可以被理解为包括“一个或多个”储能装置。

[0022] 另外,本文通过端点表述的数值范围包括范围内包含的所有数值(如,1到5包括

1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5 等)。

[0023] 本发明的上述发明内容并非意图描述本发明的每个公开实施例或每种实施方式。以下描述更具体地例示了示例性实施例。在本专利申请全文的若干地方,通过实例列表提供指导,实例可用于多种组合中。在每种情况下,所述列表只是作为代表性的群组,且不应被解释为对所有情况的穷举。

附图说明

[0024] 结合附图,将对本发明进行进一步说明,其中在所有若干个视图中,对应的参考符号表明对应的部分,并且其中:

[0025] 图 1 为根据本发明的一个实施例的微针递送系统的透视图。

[0026] 图 2 为图 1 的微针递送系统的透视图。

[0027] 图 3 为图 1 的微针递送系统的分解图。

[0028] 图 4 为图 1 的微针递送系统的剖视图。

[0029] 图 5A 到图 5C 为前述附图的递送系统在操作中的剖视图。

[0030] 图 6 为根据本公开的某些实施例的分岔弹簧的透视图。

[0031] 图 7 为根据本公开的另一方面的分岔弹簧的透视图。

[0032] 图 8 为根据本公开的另一方面的微针递送系统的透视图。

[0033] 图 9 为图 8 的递送系统的剖视图。

[0034] 图 10 为根据本公开的另一方面的微针递送系统的透视图。

[0035] 图 11 为图 10 的递送系统的剖视图。

[0036] 图 12 为根据本公开的另一方面的微针递送系统的透视图。

[0037] 图 13 为图 12 的递送系统的剖视图。

[0038] 图 14 示出在操作中的图 12 的递送系统。

[0039] 尽管上述附图示出了本发明的若干实施例,但正如讨论中所指出的,还可以想到其它的实施例。在所有情况下,本发明仅示例性而非限制性地展示了本发明。应当理解,本领域的技术人员可以设想出许多其它的属于本发明的范围和原则精神内的修改形式和实施例。

具体实施方式

[0040] 在图 1 到图 4 中示出递送系统的一个实施例。递送系统 100 包括装置外壳 110。外壳 110 可以是整装式的,且可以被紧凑地构造成能提供相对薄型和小占有面积,以便除了其它因素外还易于使用且使患者舒适。在图 1 和图 2 中示出的实施例中,外壳 110 可以包括下部外壳部分 112 和配对的上部外壳部分 111。作为另外一种选择(但未示出),递送系统可以包括一体外壳。上部外壳部分 111 和下部外壳部分 112 可以通过任何适合的手段固定在一起,手段包括但不限于:按扣配合在一起或通过枢轴耦接、摩擦过盈配合、焊接、热铆接、溶剂粘结、机械紧固件等等。外壳 110 可以由便于患者和医师抓握的适合的轻质材料制成。外壳 110 中所使用的材料可以包括(但不限于)塑料、金属、复合材料、和它们的组合。例如,外壳 110 可以由热塑性塑料制成,例如聚丙烯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚醚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、丙烯

腈-丁二烯苯乙烯、聚碳酸酯、和它们的混合物。其它可能的材料包括金属,例如铝、钢和不锈钢。另外,上部外壳部分 111 可以包括窗口 118,窗口允许使用者容易地目视观察到腔体 116 内的元件的操作。另外或作为另外一种选择,上部外壳部分 111 可以包含透明材料,以允许使用者目视检查微针阵列的施加。

[0041] 外壳 110 包括容纳载体组件 150 的腔体 116。载体组件 150 包括阵列载体 151 和耦接到其表面的微针阵列 152。微针阵列包括在递送系统的使用期间大致平行于皮肤表面 190 取向(如图 5A 中示出)的主平面。微针阵列 152 可包括一种或多种针结构或针样结构、以及能够刺穿角质层的其它结构。微针的高度通常为小于 900 微米、经常小于 500 微米、并且高度有时小于 300 微米。微针的高度通常为大于 20 微米、经常大于 50 微米、并且高度有时大于 125 微米。储能装置 130 容纳在靠近腔体 116 处或腔体 116 内,接近载体组件 150 的表面。储能装置还可以直接接触载体组件 150 的一部分。在其它实施例中,组件 150 和储能装置 130 之间的距离可以是变化的,从而允许储能装置在接触组件 150 之前行进某个距离。

[0042] 在本发明的各种实施例中可用的微针可以包括多种构型中的任一种,包括(但不限于)在下面的专利和专利申请中描述的那些构形。微针的一个实施例包括在美国专利申请公开 No. US2003/0045837 中公开的结构。上述专利申请中所公开的微结构是呈具有锥形结构的微针的形式,包括在每个微针的外表面中形成的至少一个槽。微针可以具有在一个方向上伸长的基部。具有伸长的基部的微针中的槽可以从伸长的基部的一端朝向微针的顶端延伸。沿着微针的侧面形成的槽可以任选地在不到微针的顶端处终止。微针阵列还可以包括在微针阵列所处基底的表面上形成的导管结构。微针中的槽可以与导管结构流体连通。针对微针装置的另一个实施例包括共同待审的美国专利申请公开 No. US2005/0261631 中所公开的结构,该专利申请公开描述了具有截顶的锥形形状和受控的纵横比的微针。针对微针的另一个实施例包括在美国专利 No. 6,091,975 (Daddona 等人)中公开的结构,该专利描述了用于刺穿皮肤的刀片样微突起。针对微针的另一个实施例包括在美国专利 No. 6,312,612 (Sherman 等人)中公开的结构,该专利描述了具有中空中心槽的锥形结构。针对微阵列的另一个实施例包括在国际专利公布 No. W000/74766 (Garstein 等人)中公开的结构,该专利公布描述了在微针顶端的顶部表面处具有至少一个纵向刀片的中空微针。

[0043] 腔体 116 可以通过上部外壳 111 和下部外壳 112 两者的协作进行定义,或者可以仅包含在下部外壳 112 中。腔体 116 的最小高度至少部分地由微针阵列 152 在到达皮肤表面之前的期望行进距离和储能装置的行进距离确定。因此,在一些实施例中,腔体 116 的高度可以为不大于 2cm。在其它实施例中,腔体 116 的高度可以为不大于 1cm,在其它实施例中为不大于 8mm,在其它实施例中为不大于 5mm。在某些实施例中,腔体的高度为至少 1mm,在其它实施例中为至少 2mm,在其它实施例中为至少 5mm。高度小于 1mm 的腔体并不允许足以使阵列刺穿角质层的行进距离,和 / 或与在薄型装置中的安全性或期望相比,可能需要将更大的力施加到阵列。

[0044] 下部外壳部分 112 包括基部 114,该基部可以大致为平面,且界定到腔体 116 的开口 115。基部 114 包括附接表面 117,该附接表面至少部分地封装开口 115 且还可以大致为平面。附接表面 117 可以包括用于将外壳 110 最终附接到患者皮肤表面的粘合剂层 160。粘合剂层 160 可以是连续涂层、图案化涂层、或离散的粘合剂部分、或它们的组合。在某些

实施例中, 粘合剂的第一主表面可以在使用之前耦接到隔离衬片 170 (见图 3)。

[0045] 可能期望将外壳的高度设计成易于抓握和操作的。因此, 外壳 110 的高度可以为不大于 3cm。在其它实施例中, 外壳的高度可以为不大于 1cm, 在其它实施例中为不大于 5mm, 在其它实施例中为不大于 3mm。在某些实施例中, 外壳的高度为至少 1.5mm, 在其它实施例中为至少 2mm, 在其它实施例中为至少 5mm。高度小于 1.5mm 的外壳可能不允许足以使阵列刺穿角质层的行进距离, 且可能太难以抓握。另一个极端是, 高度大于 3cm 的外壳可能是笨重的, 且难以维持对皮肤的粘结性。

[0046] 现在参见图 2 和图 3, 另外详述递送系统 100 的其它方面。在某些实施例中, 储能装置 130 可通过任何适合的附接手段被固定到外壳内部, 附接手段包括(但不限于)粘合剂、紧固件、过盈配合等等。在某些实施例中, 储能装置 130 的周边部分可以被包含在上部外壳 111 和下部外壳 112 之间, 且无需任何额外附接而静止在靠近腔体 116 的凹槽或脊部分上。储能装置 130 可致动以在大致与附接表面 117 和阵列 152 的主平面正交的方向上施加力。适合的储能装置包括(但不限于)内盖弹簧、偏转梁、螺旋弹簧、片状弹簧、推进剂罐等等。在多数实施例中, 储能装置的一部分可在外壳和 / 或腔体内畅通无阻地行进, 以将施加力递送到载体组件 150。

[0047] 储能装置 130 可致动以用于将力(即, 施加能量)施加到载体组件 150, 从而使组件的至少一部分在冲击之前加速到足以刺穿皮肤的速度。可能期望, 为了致动储能装置, 一致、预定量的力是必要的, 从而导致在致动期间在与皮肤垂直的方向上施加的力具有一致的量。在微针阵列 152 冲击患者皮肤之前, 微针阵列通常在冲击之前达到在约 2 米 / 秒和约 20 米 / 秒之间的范围内的速度。更通常地, 阵列以冲击之前的在约 4 米 / 秒和约 15 米 / 秒之间的范围内的速度撞击患者皮肤。在某些优选实施例中, 冲击时的速度一致地超过 10 米 / 秒。然而, 还可能期望限制速度, 以防止或减少在冲击时或冲击之后对下面的神经组织的刺激。

[0048] 在某些实施例中, 储能装置 130 被构造成使得其将大致与附接表面和 / 或微针阵列的主平面正交的方向上发生分为两部分(即, 逐步)的运动。例如, 在这些实施例中, 储能装置可为内盖弹簧、分岔弹簧, 如图 6 和图 7 中所示出。储能装置还可以包括多个分岔弹簧, 如图 9 和图 11 中所示出。如本文所用, 分岔弹簧是因为在与弹簧的主平面垂直的方向上施加的预定力而发生形状改变的弹簧。使用本文另外描述的方法, 能够制造与使用者在使用期间可舒适地施加到递送系统的能量相比可存储更大或基本上更大的能量的分岔弹簧。

[0049] 在图 6 中已加载的稳定构型(即, 在外部能量施加之前的状态)示出这种分岔弹簧的一个实施例。除了所示出弹簧外, 其它适合的弹簧还包括贝氏弹簧垫圈(Belleville washer)和内盖弹簧。波动弹簧 330 包括大致圆形的中部和一个或多个支腿 334。在某些实施例中, 弹簧 330 可包括靠近中心的孔 336。加载的弹簧 330 被设计成存储一定量的势能。一旦将预定量的驱动能传送到弹簧 330 的第一主表面 332, 该势能就被转换成动能。这导致了弹簧分岔并达到如图 7 中所示的非稳定构型。动能的释放出现大致与弹簧的主平面正交的方向 338 上, 这导致弹簧的中心在稳定状态和非稳定状态之间行进某个距离。

[0050] 由于其中所存储的势能, 分岔弹簧 330 可以释放比引起分岔所必要的能量(即, 驱动能)更大的能量。在某些实施例中, 动能(即, 在被传送到微针阵列或载体组件时的施加能量)是驱动能的至少两倍。在某些实施例中, 施加能量是驱动能的 4 倍大, 在其它实施例中

是至少 10 倍大,且在其它实施例中是驱动能的至少 20 倍大。由于分岔弹簧潜在地能够释放基本上更多的能量,因此施加到皮肤的法向力的量可被最小化,同时产生足够的施加速度,且降低施加到载体组件的力的使用者到使用者的波动。这种波动降低可导致更一致且可重复的微针刺入。

[0051] 根据本发明的分岔弹簧可以通过(如)将预定力(即,负载)施加到另外的非分岔内盖弹簧的中心、同时支承周边来形成。适合的非分岔弹簧包括(但不限于)可得自科罗拉多州温莎市的 Snaptron Inc. 公司的不锈钢内盖弹簧。施加到弹簧表面的力优选地足以引起弹簧的至少一部分的塑性变形。在某些实施例中,压板或探针以恒定速率将位移施加到弹簧的表面 332。压板继续通过分岔点,且直到在分岔之后已施加期望的力时为止。此时,探针停止运动并保持在适当的位置持续给定的保持时间量。就“零”保持时间而言,压板在达到期望的弯曲力之后立即开始回缩。不希望受理论的束缚,在分岔之后施加的负载和施加负载的时间表现为与启动弹簧所必要的能量正向相关,且程度较低地与在分岔时释放的势能相关。然而,在某个时间之后,保持时间的增加可能并不相当于所存储能量的可测量增加。在弹簧的驱动之后施加的能量还受到特别是弹簧的材料、材料的厚度、和内盖的几何形状影响。通过操纵至少这些变量,启动分岔弹簧所需要的能量和施加到载体组件的能量均可受到调控,以适应期望的微针递送系统的需要。

[0052] 外壳 110 还包括致动器 120。致动器 120 与储能装置 130 协作以形成施用装置。致动器 120 包括指状可接合部分 122,该部分能够覆盖形成在上部外壳部分 111 中的致动器开口 123。在图 1 到图 5 中所示的实施例中,致动器还包括延伸的臂部分 124,延伸的臂部分从指状可接合部分 122 延伸穿过开口 123 并进入腔体 116 中。臂部分 124 可包括楔形件 126 或其它突起。致动器 120 可在外壳内相对于附接表面 117 以一定的角度运动。楔形件 126 相对于储能装置 130 的运动大致与阵列 152 的主平面正交的方向上施加力。

[0053] 在其它实施例中,致动器可以不实际上接触储能装置 130,但可以移除对动能释放的妨碍。例如,致动器可以接合将储能装置保持在待发位置中的可释放保持装置,并使可释放保持装置变形。可释放保持装置的变形或位移则可以允许储能装置排放其中所存储的势能。

[0054] 如图 3 和图 4 中所示,载体组件 150 包括实心微针阵列 152、阵列载体 151、和柔性膜 140。微针阵列 152 可通过任何适合的附接手段被附接到阵列载体 151 的第一表面。如图 3 所示,附接手段为粘合剂 157,粘合剂可以呈连续涂层、图案化涂层、或离散的粘合剂部分的形式。在一个方面,粘合剂附接是非持久的,即在施加微针阵列之后,可以从皮肤表面移除载体,而留下全部或部分阵列。用于连接微针装置 152 和阵列载体 151 的其它适合的附接手段包括:按扣配合连接、粘扣(如, Velcro™) 附接、磁性附接、热粘结、焊接、或本领域中的技术人员已知的任何其它适合的常规附接方法。在其他实施例中,微针阵列也可以形成为或模制为阵列载体 151 的集成部分。

[0055] 图 2 所示的微针阵列 152 具有八角形形状,但多种形状和尺寸中的任一个也适用于本发明的施加装置。

[0056] 阵列载体 151 的至少一部分可被形成为相对刚性的。适合的材料包括聚合物,例如液晶聚合物、聚丙烯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚醚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、丙烯腈 - 丁二烯 - 苯乙烯、聚碳酸

酯、和它们的混合物。刚度可以提供对微针阵列的支承,且可以有助于施加能量的传送。还可以想到其它材料,包括金属、陶瓷、和对本领域中的技术人员将显而易见的其它材料。在某些实施例中,阵列载体可由与微针阵列的微针相同的材料构成。

[0057] 载体组件 150 可包括柔性膜 140,将柔性膜经由附接机构 158 耦接到阵列载体 151 的与微针阵列 152 相对的表面。柔性膜 140 包括具有波纹高度 142 的室。波纹高度 142 优选地为使得在将载体组件 150 容纳在室 116 中时,载体组件保持与储能装置 130 的一部分接触或紧邻。柔性膜 140 优选地能够在将力经由储能装置施加到载体组件 150 之前保持波纹高度 142。例如,膜可由可得自明尼苏达州圣保罗市的 3M 公司的 CoTran9701 聚氨酯膜构造。能够维持波纹高度的其它聚合物膜也适合用作膜。在某些实施例中,柔性膜包括可灭菌和 / 或维持无菌屏蔽的材料。

[0058] 柔性膜 140 可以是透气或不透气的。在将递送系统 100 放置在皮肤表面上时,可以在皮肤表面、粘合剂 160、膜 / 阵列组件、以及可能有下部外壳 112 的一部分之间形成空气室。如本文所用,在膜包括故意设置的孔或凹槽以允许流体流出室时,膜是“透气的”。在某些优选实施例中,膜的至少一部分是不透气的,因为其不包括任何用于流体流出室的故意设置的部件。令人惊讶的是,不透气的膜可以使微针更深地刺入到皮肤中,以及在整个阵列上提供更一致的刺入水平。此外,不透气的膜可以允许将载体组件提供成预消毒且预填充有预期用于透皮递送的试剂。

[0059] 载体组件 150 可以经由柔性膜 140 的附接而被固定在腔体 116 内。例如,可经由附接机构 145 将某个长度的柔性膜 140 固定到下部外壳 112 的靠近开口 115 的部分。另外或作为另外一种选择,该室的尺寸可以设定成与腔体 116 形成过盈配合,使得载体组件 150 可容易地被按压到外壳中。

[0060] 载体组件 150 或其一部分还可以被耦接或可释放地耦接到储能装置 130。例如,储能装置 130 可以包括一个或多个孔,且阵列载体 151 可包括能够被容纳在孔中的一个或多个伸长的突起。一旦被如此容纳,突起就可以被铆接到储能装置 130。在其它实施例中,载体组件 150 可以经由粘合剂或本文的其它附接手段被固定到储能装置 130。

[0061] 在其中将载体组件附接或可释放地附接到包括弹簧的储能装置的实施例中,微针阵列的运动耦接到弹簧的运动。在施加能量的驱动和传送之后(即,弹簧中所存储的势能的释放以及弹簧与载体组件的后续接触),弹簧和载体组件均会在所施加力的方向上朝向皮肤表面协同地运动。组件在皮肤表面处的冲击还将导致皮肤在所施加力的方向上运动。在驱动之后的某个点处,弹簧达到最大延伸度,且将开始背离皮肤移动(即,反冲)。然而,皮肤的表面可以在所施加力的方向上继续运动。由于微针耦接到弹簧的运动,因此微针可以停止刺入或甚至从皮肤中被拉出,从而导致较少和 / 或较不一致的刺入深度。

[0062] 在本发明的一个示例性实施例中,储能装置 130 并不附接或以其它方式固定到载体组件 150。因此,在皮肤处的冲击之后,储能装置 130 可以自由地向上反冲并振动,而不会以其它方式影响载体组件 / 微针阵列的行进。由于载体组件 150 并不附接到储能装置 130,因此在驱动之后,其与皮肤的运动一起自由地继续向前移动,而不管储能装置 130 的反冲。这种独立的运动可以降低微针停止刺入或被拉出皮肤的趋势。微针的深度增加以及更一致的刺入可导致改善跨越角质层的递送。

[0063] 载体组件 150 还可以在不使用柔性膜 140 且不附接到储能装置 130 的情况下耦接

到外壳 110 或腔体 116。例如,阵列载体可包括静止在内部隆起或凹槽上的突起,从而提供允许在施加最小力时便释放载体组件的过盈配合。除了本文的示例性实施例外,本领域的技术人员将会知道用于将载体组件暂时地固定在外壳内而不耦接到储能装置 130 的其它部件。

[0064] 可以将完全组装好的和 / 或涂布有将被递送给皮肤的试剂的递送系统 100 提供给医师或使用者。在其它实施例中,独立于外壳来提供载体组件。在某些优选实施例中,以加载的构型提供储能装置,但也可能在接收之后或在使用之前不久才使储能装置蓄势待发。

[0065] 本发明还提供了用于将微针阵列递送到患者皮肤表面的方法。在图 5A 到图 5C 中示出了一种使用分离式递送系统 100 来递送微针阵列的方法。最初参见图 5A,靠近患者皮肤表面 190 放置衔接表面 117。一旦被放置并任选地经由粘合剂层固定,就可以将力施加到致动器 120 的指状可接合部分 122。通常在大致平行于阵列主平面和衔接表面 117 的方向 200 上施加该力。所施加的力使楔形件 126 相对于储能装置运动,导致施加与储能装置 130 的主平面正交的力。该力的施加使得能量(即,驱动能)传送到储能装置 130。在驱动能超过预定阈值时,储能装置释放其势能,从而使装置 130 的一部分朝向载体组件 150 加速。在某些实施例中,由储能装置释放势能所需要的力为不大于 15N,在一些实施例中为不大于 8N,且在一些实施例中为不大于 5N,且在其它实施例中为不大于 1N。在某些情况下,可能优选的是所需要的力为至少 2N 且不大于 5N。尽管可以有利地降低驱动力或使其最小化,但本领域中的技术人员将显而易见,驱动力应该足够高以避免在使用者准备好使用递送系统之前储能装置无意中发射。

[0066] 在释放储能装置 130 的势能的过程中,储能装置的至少一部分在皮肤表面的方向上移动。储能装置 130 将接触载体组件 150,从而在大致与微针阵列 152 的主平面正交的方向 220 上施加力。在某些实施例中,由储能装置施加的能量为不大于 0.3J,在一些实施例中为不大于 0.2J,且在一些实施例中为不大于 0.15J,且在其它实施例中为不大于 0.1J。在某些实施例中,由储能装置施加的能量为至少 0.006J,在一些实施例中为至少 0.01J,且在一些实施例中为至少 0.05J。在某些情况下,可能优选的是所施加的力为至少 0.013J 且不大于 0.12J。施加能量的这种传送使包括膜 140 的载体组件 150 在皮肤的方向上加速,其中组件最终穿过开口 115 露出。在某些实施例中,施加能量是驱动能的至少 2 倍,在其它情况下是驱动能的至少 5 倍,在其它实施例中是驱动能的至少 10 倍,在其它实施例中是驱动能的至少 20 倍,且在其它实施例中是驱动能的至少 30 倍。

[0067] 图 5B 示出了在微针阵列 152 已冲击皮肤之后的一段时间时的递送系统 100。在传送施加能量之后,储能装置 130 的运动相对于载体组件 150 的运动变慢,且可以在储能装置和载体组件之间形成可测量的间隙 230。取决于储能装置、载体组件和皮肤的物理特性,该间隙可以在储能装置、载体和皮肤停止移动之前一次或多次地形成和闭合。在冲击之后,微阵列、皮肤和膜继续在施加力的方向 220 上运动。然而,由于运动是分离的,因此载体组件 150 与皮肤一起自由地运动,直到皮肤达到最大延伸度的点为止。

[0068] 在某些实施例中,与载体组件由于储能装置 130 所施加的能量而将行进的距离相比,膜能够移动更大的距离。腔体 116 中所容纳的膜 140 的长度、和所得波纹高度 142 可被因此设计成允许膜 140 基本上延伸超过外壳 110 的衔接表面 117。

[0069] 最终,皮肤和载体组件 150 将开始反冲和缓冲。如图 5C 中所示,载体组件可以在

腔体 116 内停止移动,其中除了微针以外的基本上任何其它部分都不会从开口 115 处露出。在所示实施例中,膜 140 并不返回到其初始波纹高度 142,从而在腔体 116 中为“已发射的”储能装置留下空间,且允许微针留在期望的刺入深度处。在其它实施例中,阵列载体 151 的至少一部分可从外壳露出。

[0070] 由于使用者提供了在基本平行于皮肤表面的方向上的力 200,因此可在不形成显著的皮肤鼓包且几乎完全不拉伸皮肤或以其它方式干扰到表面的情况下启动递送系统 100。在某些优选实施例中,递送系统并不形成皮肤鼓包或拉伸皮肤。尽管对于启动储能装置而言在与皮肤正交的方向上的小驱动力可能是必要的,但在与皮肤表面垂直的方向上产生的力在外壳 110 内基本彼此相互起反作用。因此,在与皮肤平面垂直的方向上实际施加到皮肤的力为零或接近为零。另外,在该实施例中,随着楔形件 126 在储能装置的整个表面上滑动,在平行于皮肤平面的方向上产生的力被至少基本上传送到储能装置。因此,致动器的平行滑动运动的功效将很可能在驱动期间阻止使用者在与皮肤垂直的方向上推动装置,从而另外增加施加的一致性。

[0071] 此外,使用在大致平行于附接表面的方向上可运动的具有高水平的机械优点的致动器可以允许将储能装置的驱动力设定在较高水平,同时维持将由使用者施加的所需要的力相对低。这可能是特别可用的,因为高水平的驱动力可限制可操作特定递送系统的患者群体。致动器的平行运动还可以降低在冲击时阵列的速度波动。

[0072] 图 8 到图 11 示出了根据本发明的递送系统的额外具体实施,尤其是以可供选择的致动器为特征的那些。除了在以下段落中列出的以外,递送系统 800 和 900 与上述设备 100 基本上相同,且因此无需重复类似方面的说明。

[0073] 如图 8 和图 9 中所示,递送系统 800 以布置在储能装置 830 上面的可旋转致动器 820 为特征。可旋转致动器 820 绕旋转轴 821 旋转,旋转轴大致在与阵列 852 的主平面垂直的方向上。在本文未示出的其它实施例中,致动器 820 被构造成绕与轴 821 成角度错开的轴旋转。可旋转致动器 820 包括在其外表面上的螺旋螺纹 823 和可抓取的隆起 822。上部外壳 811 包括位于腔体 816 和储能装置 830 上方的孔 870。孔 870 具有包括螺旋凹槽 873 的一个或多个侧壁部分,螺旋凹槽对应于致动器 820 上的螺旋螺纹。致动器 820 绕轴 821 的旋转使得接合表面 824 更接近储能装置 830。因此,致动器 820 可以由使用者旋转,直到接合表面 824 接触储能装置 830 时为止,最终导致在无施加到皮肤的基本法向力的情况下施加与储能装置 830 的主平面正交的预定驱动力。

[0074] 图 10 和图 11 示出了以不同的可旋转致动器为特征的微针递送系统 900。致动器 920 包括可绕轴 921 旋转的凸轮。致动器 920 的旋转会传送与储能装置 930 和 / 或微针阵列 952 的主平面正交的力。递送系统 800 和 900 还可以提供上述潜在的有益效果,因为相等且相反的力在装置内起反作用,从而导致在驱动期间没有或基本没有在与皮肤垂直的方向上施加的任何力。

[0075] 在图 12 到图 14 中示出递送系统的可供选择的实施例。类似于上文论述的递送系统,递送系统 1000 包括:其中限定有腔体 1016 的外壳 1010;被容纳在腔体中或靠近腔体的储能装置 1030;和包括微针阵列 1052 的载体组件,微针阵列耦接到阵列载体 1051。上部外壳部分 1011 包括容纳在中心孔 1019 中的附接顶盖 1070。附接顶盖 1070 可经由可剥离粘合剂或其它粘合剂、过盈配合、或本领域中的技术人员已知的其它手段被固定到上部外壳。

用于附接顶盖的适合材料包括热塑性弹性体、硅树脂、橡胶、和本领域中的技术人员已知的其它材料。

[0076] 附接顶盖 1070 容纳阵列载体 1051 的伸长臂部分 1053 的远端。在某些实施例中，无需附接顶盖 1070 而将伸长臂部分的末端压力配合到孔 1019 中。臂部分 1053 还延伸穿过储能装置 1030 的中心中的孔。在某些实施例中，臂部分 1053 被设计成使得其可以被压力配合到附接顶盖 1070 中，同时不接合储能装置孔 1032 的周边（即，孔的尺寸大于臂部分 1053 的远端的尺寸）。在其它实施例中，臂部分 1053 的近端可以被构造成用于与孔 1032 过盈配合，从而避免对附接顶盖的需要。在其它实施例中，可使用附接顶盖和载体与储能装置之间的过盈配合。

[0077] 致动器 1020 包括从大致平坦的基部 1021 延伸的一个或多个柱 1022。柱 1022 延伸穿过上部外壳中的孔 1013、进入到腔体 1016 中、靠近或接触储能装置 1030。基部 1021 还包括被设计成接合附接顶盖 1070 和 / 或壁部分 1053 的中心基座 1024。致动器 1020 可以被提供为已容纳在外壳 1010 中或被提供为单独元件。

[0078] 在图 14 中示出使用递送系统 1000 的一种可能方法。使用者将致动器 1020 放置在上部外壳 1011 中的孔内。然后施加在与基部 1021 和附接表面 1017 垂直的方向 1080 上的力。在将力施加到基部 1021 时，中心基座 1024 向下推动附接顶盖 1070 到一点，在这里附接顶盖与上部外壳 1011 分离且独立于外壳 1010 自由运动。柱 1022 则接合储能装置 1030，从而将驱动能传送给储能装置。柱 1022 的长度可被设计成使得首先释放附接顶盖 1070（或臂部分 1053），然后将能量传送到储能装置 1030。在其它实施例中，释放附接顶盖 1070 或臂部分 1053，且在基本相同的时间启动储能装置 1030。在其它实施例中，被传送到载体组件的施加能量足以使臂部分 1053 离开附接顶盖 1070，或使附接顶盖 1070 离开外壳。作为另外一种选择，附接顶盖 1070 的多个部分可在经由基座 1024 施加压力时伸展，从而释放臂部分 1053 同时使附接顶盖 1070 基本保持在适当的位置。

[0079] 一旦被启动，储能装置 1030 就会接触载体组件，从而在大致与微针阵列 1052 的主平面正交的方向 1080 上施加力。施加能量的这种传送使载体组件在皮肤方向上加速，其中组件最终通过外壳 1010 的底部上的开口露出。在某些实施例中，中心基座 1024 可以继续朝向皮肤推动臂部分 1053，从而潜在地导致刺入深度增加。

[0080] 致动器 1020 的几何形状可被调整成使得在致动储能装置时基部 1021 的底面几乎接触上部外壳的顶部表面。在这个实施例中，由于存在使用者的手指在致动器 1020 上的向下推动，外壳 1010 可以回弹远离皮肤的总距离是有限的。作为另外一种选择，致动器 1020 可被设计成在致动时在基部 1021 的底部表面和上部外壳的顶部之间提供间隙，这将允许随着储能装置 1030 释放其势能而使外壳 1010 远离皮肤移动某个距离。

[0081] 适用于本发明中的微针阵列可以用于将药品（包括任何一种或多种药理试剂）以透皮递送的变型递送穿过皮肤，或者递送到皮肤以用于皮内或局部治疗，例如疫苗。

[0082] 在一个方面，具有大分子量的药品可以在鼻内递送。增加药品的分子量通常导致无协助式透皮递送的减少。适用于本递送系统的微针阵列具有用于递送大分子的实用性，大分子在正常情况下难以通过被动透皮递送来递送。这些大分子的例子包括：蛋白质、缩氨酸、核苷酸序列、单克隆抗体、DNA 疫苗、多糖（例如，肝素）和抗生素（例如，头孢曲松）。

[0083] 在另一方面，适用于本发明的微针阵列可以具有用于增强或允许小分子的透皮

递送的实用性,小分子以其它方式难以或不能通过被动透皮递送来递送。这些分子的例子包括:盐型;离子型分子,例如二膦酸盐,优选地为阿仑膦酸钠或帕米膦酸钠(sodium pamidronate);和具有无利于被动透皮递送的物理化学特性的分子。

[0084] 在另一方面,适用于本递送系统中的微针阵列可以具有用于增强分子到皮肤的递送的实用性,例如在皮肤病治疗、疫苗递送或在增强疫苗佐剂的免疫反应时。在一个方面,可以在施加微针阵列之前或之后将药品涂布于皮肤(如,呈被涂抹到皮肤表面上的溶液的形式,或作为被擦涂到皮肤表面中的霜膏)。在另一方面,可以将药品或流体直接涂布到微针。

[0085] 在另一方面,递送系统可以用于在皮肤中形成微突起。

[0086] 递送系统可以用于立即递送,即施加递送系统并将其立即从施加部位移除,或者可以将递送系统保持在适当的位置达一段延长的时间,延长的时间可以涵盖从数分钟到一星期那么长的范围。在一个方面,延长的递送时间可以是从1分钟到30分钟,以便与在施加并立即移除时相比,允许获得更完全的药品递送。在另一方面,延长的递送时间可以是从4小时到1星期,以提供药品的持续释放。

[0087] 本发明的目的和优点进一步通过以下实例来说明,但这些实例中列举的特定材料及其量、以及其它条件和细节不应被视为对本发明的不当限制。除非另外指明,否则所有的份数和百分比均按重量计。

[0088] 实例

[0089] 评价两个不同的完全组装的递送系统。对于实例1而言,使用在图1-5A-C中描述且包括一个弹簧的设计的分离式递送系统。对于实例2而言,使用在图12到图14中描述且包括三个弹簧的设计的分离式递送系统。

[0090] 递送系统的外壳元件是使用立体光刻方法由 ACCURA60 塑料(南卡罗来纳州石山市的 3D Systems 公司)加工而成的。针对实例1的外部外壳尺寸为 34.0mm(直径)×9.4mm(总高度)。阵列的外壳中的开口直径为 16.0mm。

[0091] 针对实例2的外部外壳尺寸为 27.0mm(直径)×8.0mm(除了致动器元件外的总高度)。阵列的外壳中的开口直径为 14.0mm。

[0092] 分岔弹簧是由 301 全硬不锈钢制备的四支腿式内盖弹簧(科罗拉多州温莎市的 Snaptron 公司)。如图6所示,弹簧为圆形形状,具有四个间距相等且大小相等的形状为连续弧形的切口区段。对于实例1而言,弹簧的直径(L1)为 20.2mm。在沿着支腿的外边缘(L2)测量时,由切口形成的四个支腿区域中的每一个都是 4.4mm。横跨弹簧的中心并在最窄点处穿过弹簧中心的距离为 15.0mm(L3)。直径为 3.2mm 的洞布置在弹簧的中心处。内盖弹簧在分岔和调节之前的高度为 2.3mm。内盖弹簧在成型之前的坯料厚度为 0.20mm。

[0093] 对于实例2而言,弹簧的直径(L1)为 20.4mm。在沿着支腿的外边缘(L2)测量时,由切口形成的四个支腿区域中的每一个都是 3.9mm。横跨弹簧的中心并在最窄点处穿过弹簧中心的距离为 13.7mm(L3)。直径为 3.2mm 的洞布置在弹簧的中心处。内盖弹簧在分岔和调节之前的高度为 1.8mm。内盖弹簧在成型之前的坯料厚度为 0.18mm。

[0094] 在将弹簧放置于组件中之前,实例1和2的弹簧分岔,且通过下列弹簧调节方法来设定驱动能水平。使实例1的单个弹簧的中心以 0.1mm/秒的速率从其静止几何形状位移穿过分岔点,直到在分岔之后达到 3000g 的最大位移力时为止。以最大位移力保持弹簧 30

秒,然后释放所施加的负载。1- 弹簧系统的目标存储势能为 0.059J。对于实例 2 而言,每个弹簧的中心以 0.1mm/ 秒的速率从其静止几何形状位移穿过分岔点,直到在分岔之后达到 1500g 的最大位移力时为止。以最大位移力保持每个弹簧 30 秒,然后释放所施加的负载。3- 弹簧系统的目标存储势能为 0.048J。

[0095] 对于所有实例而言,弹簧调节程序被设计成提供产生总计目标驱动力为 350g 到 400g 的一个或一组弹簧。

[0096] 实例 1 的递送系统中的柔性膜的直径为约 25.2mm,且由初始膜厚度为 2 密耳的 CoTran9701 聚氨酯膜(明尼苏达州圣保罗市的 3M 公司)构造而成。使用膜拉伸工序以形成波纹膜。使用 3M 双涂层医用胶带 1513 (明尼苏达州圣保罗市的 3M 公司)的连续涂层将膜附接到(未组装装置的)下部外壳和阵列载体两者。仅在下部外壳的周边处支承下部外壳,且通过使阵列载体以 0.5mm/ 秒的速率位移 12mm 的距离并在其最大位移处保持 30 秒来拉伸膜。递送系统的组装通过附接剩下的元件并将现在为波纹的膜与所附接的阵列载体布置在外壳的腔体中而完成。

[0097] 对于实例 1 而言,使用 LEXAN HPSIR-1125 聚碳酸酯(PC)(马萨诸塞州皮茨菲尔德的 GE Plastics 公司)或 VECTRA MT1300 热塑性液晶聚合物(LCP)(肯塔基州佛罗伦萨市的 Ticona Engineering Polymers 公司),将微针阵列模制为阵列载体的集成部分。微针阵列以四边形的锥形微针为特征,微针的高度为约 500 微米。每个微针被形成为具有约 167 微米的底宽和约 10 微米的顶宽。微针以约 471 个微针组成的八边形图案取向,在各个微针之间具有约 550 微米(从顶端到顶端进行测量)的相等间距。阵列载体以直径为 13.4mm 的圆形基部为特征。

[0098] 对于实例 2 而言,使用 LEXAN HPSIR-1125 聚碳酸酯(PC)将微针阵列模制为阵列载体的集成部分。PC 微针阵列以四边形的锥形微针为特征,微针的高度为约 250 微米。每个微针被形成为具有约 83 微米的底宽和约 10 微米的顶宽。微针以约 1288 个微针组成的八边形图案取向,在各个微针之间具有约 275 微米(从顶端到顶端进行测量)的相等间距。阵列载体以直径为 12.7mm 的圆形基部为特征。对于实例 2 而言,阵列载体还包括直径为 2.8mm 且长度为 6.3mm 的伸长臂。

[0099] 在致动之后,微针阵列的基部的最后静止位置延伸超过下部外壳的基部达 0.11mm 的距离(对于实例 1 而言)和 0.08mm 的距离(对于实例 2 而言)。

[0100] 微针刺入深度研究

[0101] 进行研究以确定微针阵列在施加到约克郡杂交家猪(明尼苏达州吉本市的 Midwest Research Swine)的皮肤表面时(在活的有机体内)的刺入深度(DOP)。在施加之前,使用三步涂布方法在微针阵列上涂布若丹明 B。在第一步骤中,将溶液覆膜在未涂布的阵列上,溶液包含在 90% (重量 / 体积)的乙醇中的 50 μ l 的 1.0mg/ml 的聚乙烯醇(80% 水解化)(密苏里州圣路易斯市的 Sigma-Aldrich 公司)和 67 μ g/ml 的 Tween[®] 80 (密苏里州圣路易斯市的 Sigma-Aldrich 公司)。将带涂层的阵列在 35°C 处干燥 20 分钟。在第二步骤中,将 33.3mg/ml 的硫酸铝钾(新泽西州利文斯顿市的 Penta Manufacturing 公司)的 60 μ l 水溶液覆膜在阵列上,且然后将其在 35°C 处干燥 30 分钟。在第三步骤中,将 0.08% (重量 / 体积)的若丹明 B (密苏里州圣路易斯市的 Sigma-Aldrich 公司)的 60 μ l 水溶液覆膜在待发的阵列上,且然后在 35°C 处干燥 30 分钟。

[0102] 将猪的后腿区域选为施加部位。首先用电推剪修剪后腿区域,然后用剃刀和剃须膏进行剃刮。然后用去离子水冲洗后腿,并用 70/30 的异丙醇水擦拭。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。

[0103] 用 3M 双涂层医用胶带 1513 将针对实例 1 的完全组装好的递送系统施加到猪的后腿区域上的皮肤。致动递送系统,将其维持在动物体上 15 分钟且然后移除。

[0104] 通过测量从微针顶端到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刺入到猪皮肤中的深度。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。针对每种微针阵列类型(PC 或 LCP),测试三个动物。通过对来自每个阵列的 72 个微针的子集进行取样来确定平均 DOP。将每种阵列图案分成四个象限,从每个象限中取样相对相等数目个微针。在表 1 中,根据微针 DOP 研究来记录结果。

[0105] 表 1. 刺入到猪皮肤中的微针深度

[0106]	微针阵列的组成	微针的平均刺入深度 (微米)	标准偏差 (微米)	RSD%
	PC	113	14	12%
	LCP	141	42	30%

[0107] 破伤风类毒素免疫研究

[0108] 在破伤风类毒素免疫研究中使用如实例 2 中描述的完全组装好的微针阵列递送系统。

[0109] 上述微针阵列浸涂(在美国专利申请公开 No. US2008/0051699 (Choi 等人)中提供的浸涂程序)有含有破伤风类毒素(丹麦哥本哈根的 Statens Serum Institute)、蔗糖(30%)、羟乙基纤维素(1%)和 PBS 缓冲液的制剂。在烘箱中以 35°C 干燥带涂层的阵列达 30 分钟。用箔层合物水分屏蔽将被干燥的阵列密封在小袋中,并存储于 5±3°C 处。在附接到组件载体之前,使阵列在周围环境下平衡(21°C 和 45% 相对湿度)。使用 3M 双涂层医用胶带 1513 将带涂层的阵列附接到递送系统的阵列载体达 3 个小时或更少的时间点,然后开始进行动物实验。

[0110] 使用反相 HPLC 分析来确定带涂层的微针阵列上的破伤风类毒素含量(以微克(mcg)为单位)。通过测量阵列上的初始破伤风类毒素含量和在给药到动物体之后阵列上的剩余破伤风类毒素之间的差来计算被递送到动物体的破伤风类毒素的剂量。

[0111] 雄性无毛豚鼠(可购自马萨诸塞州威尔明顿市 Charles River Laboratories)大约为九个月大,在开始进行研究时重量为在 800g 到 1000g 之间。在研究的第 1 天和第 28 天为总计五只动物给药。通过用 3M 双涂层医用胶带 1513 将实例 2 的完全组装好的递送系统附接到动物的腹部皮肤来为被麻醉的动物给药。致动递送系统,将其维持在动物的皮肤上达 5 分钟。在表 2 中记录涂布在阵列上的破伤风类毒素的量的平均值(mcg/阵列)和给予每个动物的平均计算剂量(mcg/动物)。涂布在阵列上的破伤风类毒素的大约 50% 被递送给动物。

[0112] 表 2. 破伤风类毒素的平均量

[0113]	涂布在阵列上的破伤风类毒素的平均量 (n=5)	在第 1 天给药的破伤风类毒素的平均量 (n=5)	在第 28 天给药的破伤风类毒素的平均量 (n=5)
实例 2	3.2mcg/阵列	1.6mcg/动物	1.5mcg/动物

[0114] 在研究的第 28 天和第 56 天,在被麻醉的动物身上进行血液抽取。分离血清,并使用中点滴定 ELISA 分析来对破伤风类毒素抗体 IgG 进行分析。使用可购自 National Institute for Biological Standards and Control (英格兰赫特福德郡)的 NIBSC 码 98/572 白喉和破伤风抗毒素豚鼠血清来标准化分析。破伤风类毒素抗体 IgG 滴度以 ELISA 单位来表达为 20 个 ELISA 单位,等同于 0.2IU/mL 的 IgG 测得水平。具有大于 20 个 ELISA 单位的 IgG 滴度的动物被确定为发生血清转化。在表 3 中,针对五只动物中的每一只,记录在研究的第 28 天和第 56 天的破伤风类毒素抗体 IgG 滴度值。在第 28 天(在一次剂量之后),五只动物中的三只发生血清转化。在第 56 天(在两次剂量之后),所有五只动物都发生血清转化。

[0115] 表 3. 破伤风类毒素抗体 IgG 滴度值

动物数目	测得的 ELISA 单位 第 28 天	测得的 Elisa 单位 第 56 天
1	19	167
2	67	678
3	106	1650
4	44	453
5	5	152

[0117] 本文所引用的专利、专利文献以及出版物的完整公开内容以引用方式全文并入本文,就如同将它们各自单独并入本文一样。在不脱离本发明的范围和精神的前提下,对本发明的各种改进和改变对本领域中的技术人员将显而易见。应当理解,本发明并非意图用本文所述的示例性实施例和实例进行不当地限制,并且上述实施例和实例仅以举例的方式提出,本发明的范畴旨在仅由本文如下所述的权利要求限定。

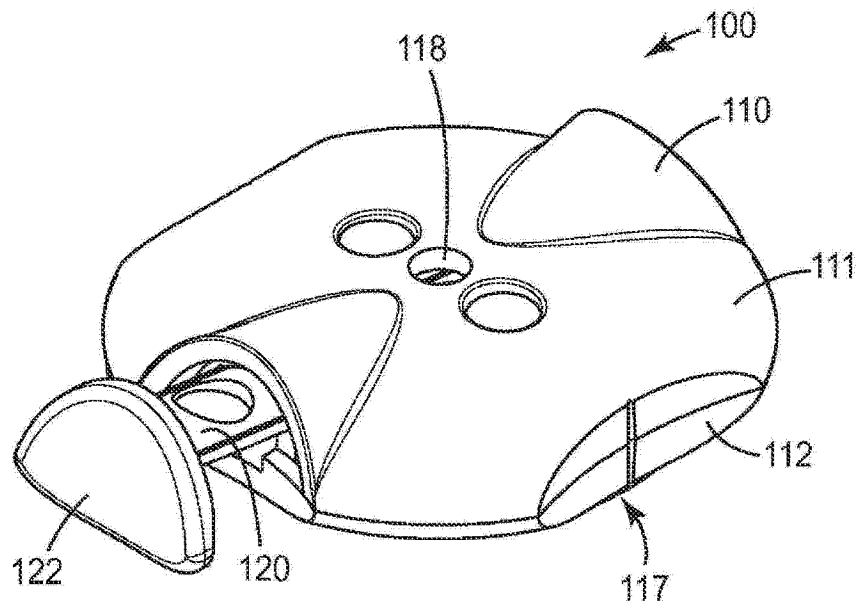


图 1

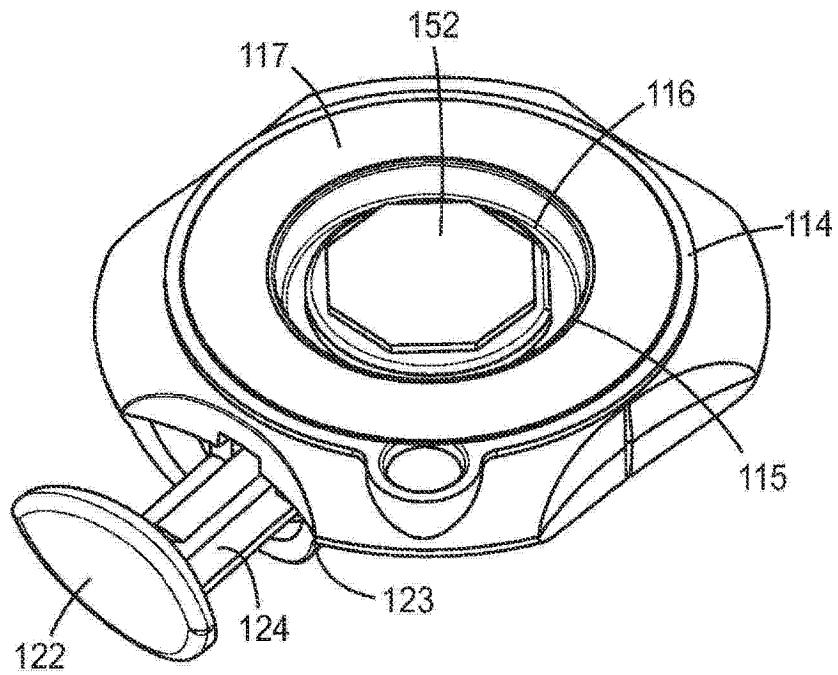


图 2

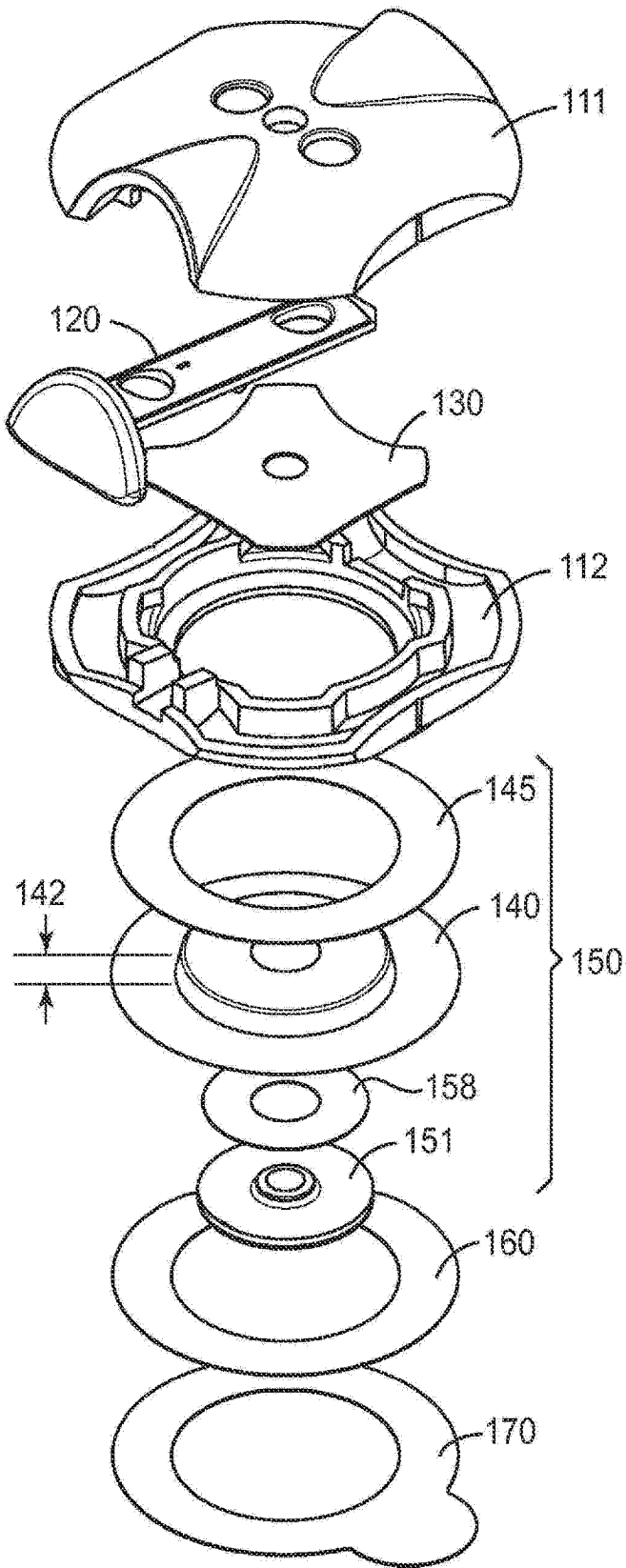


图 3

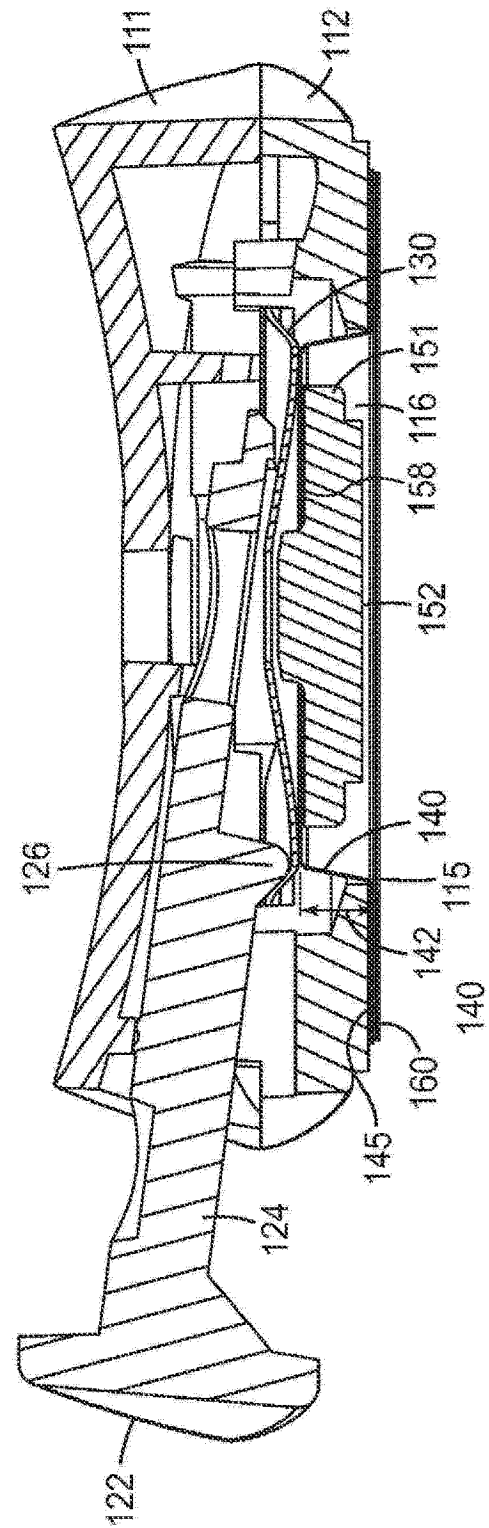


图 4

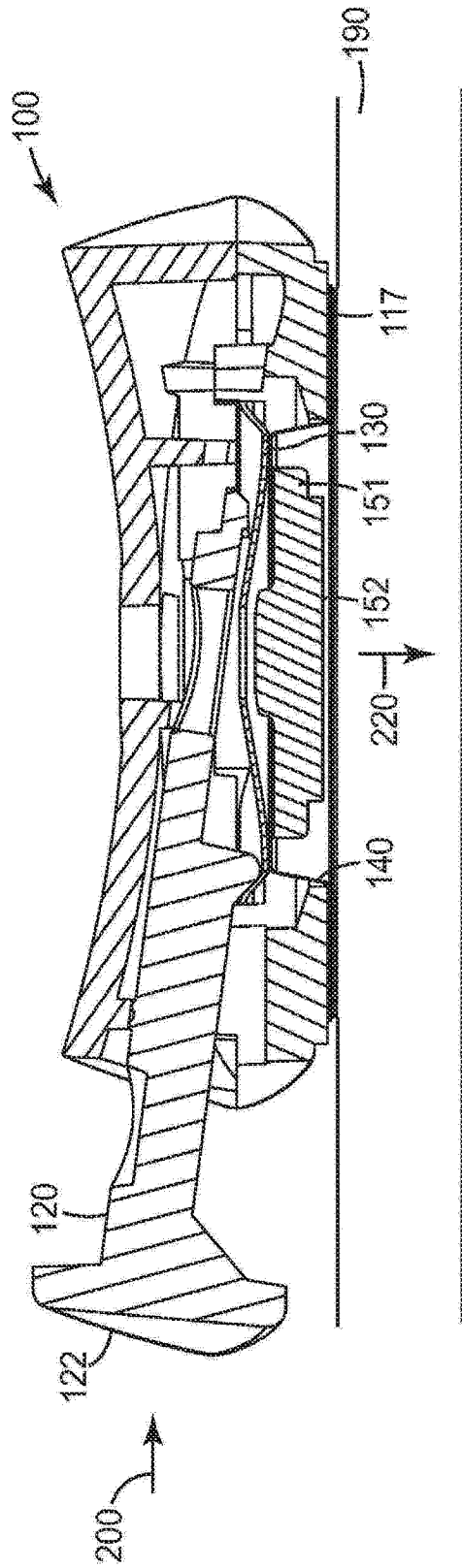


图 5A

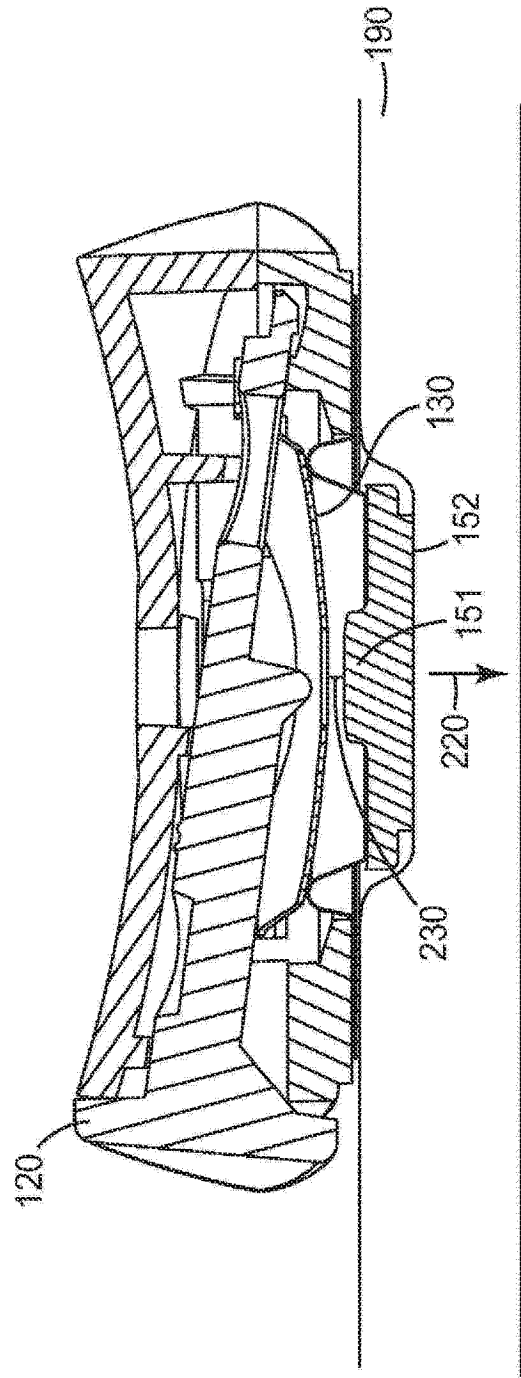


图 5B

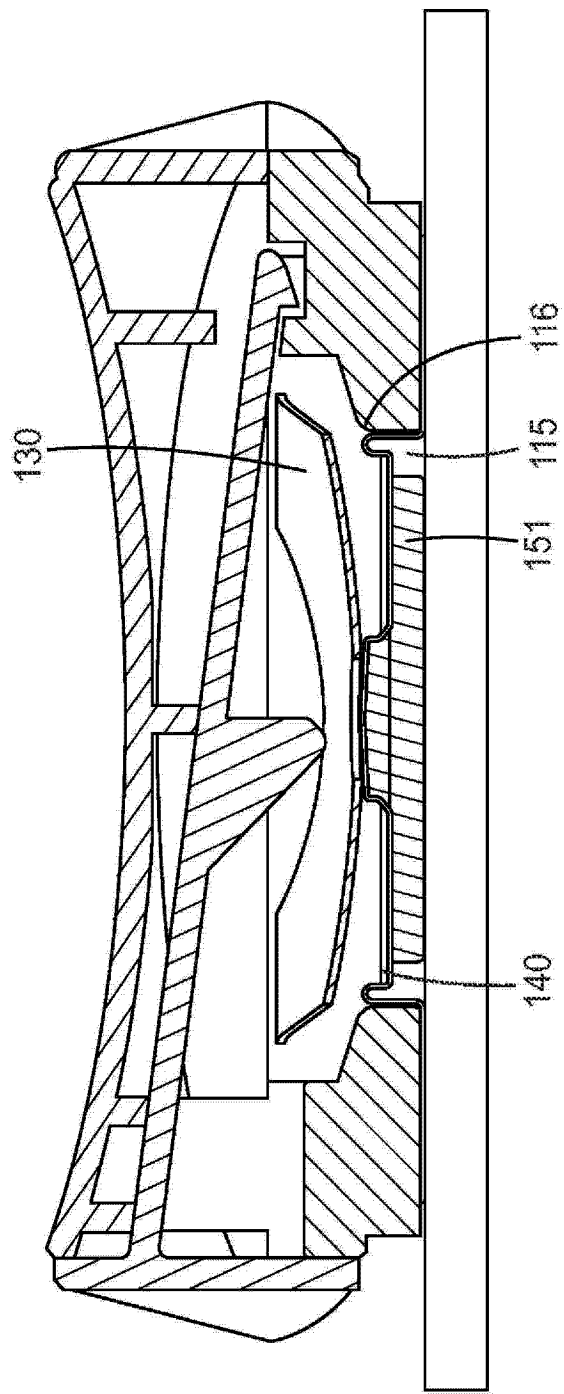


图 5C

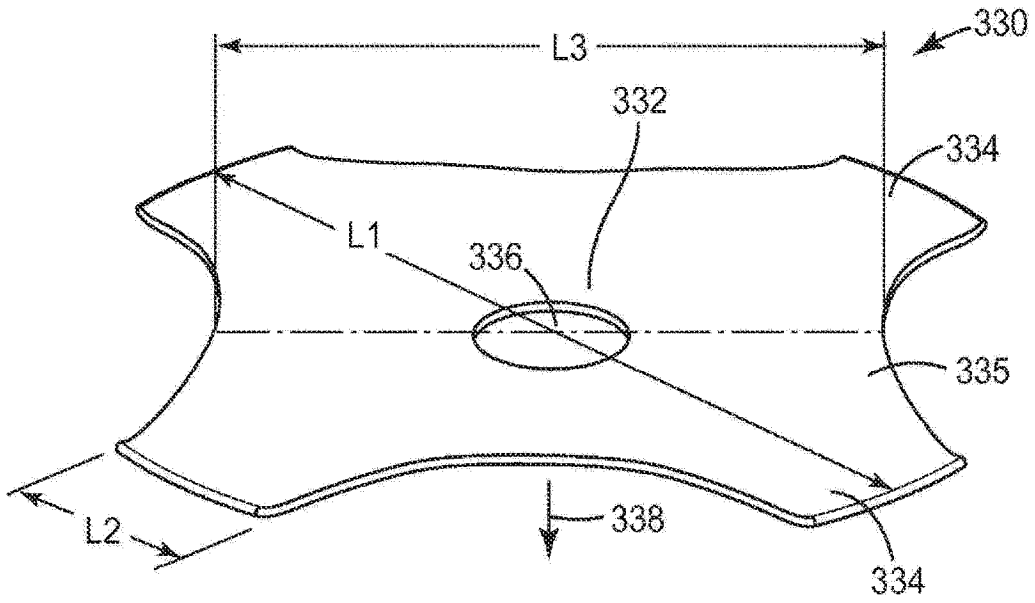


图 6

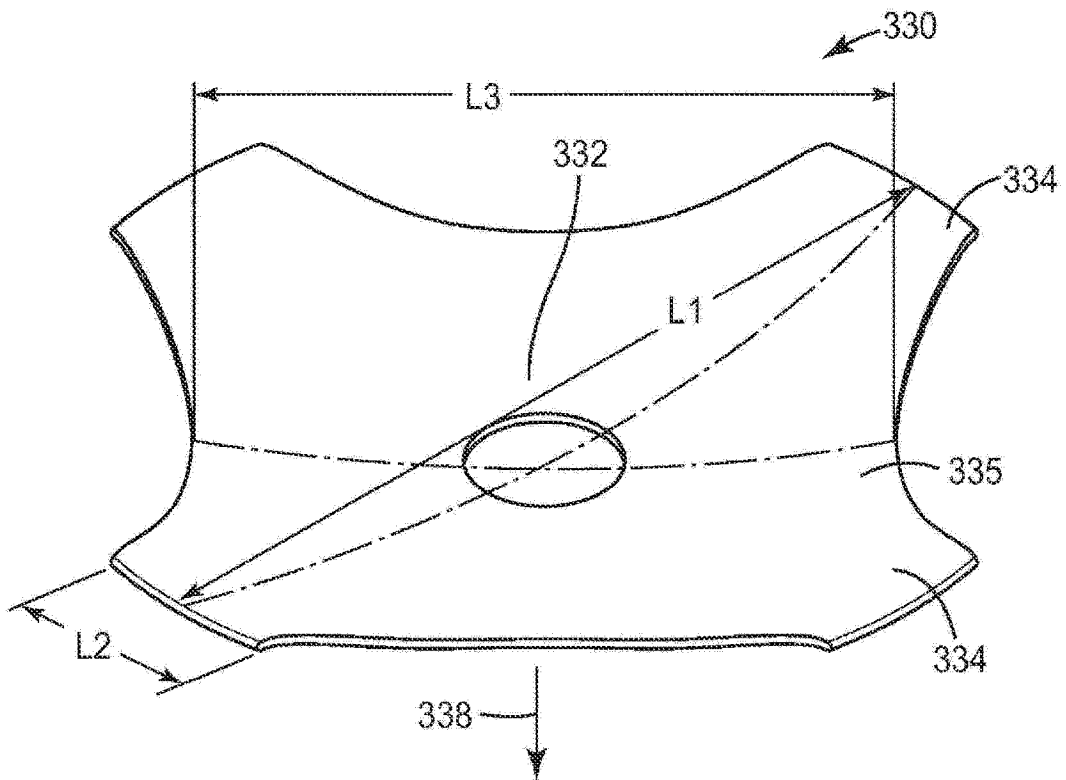


图 7

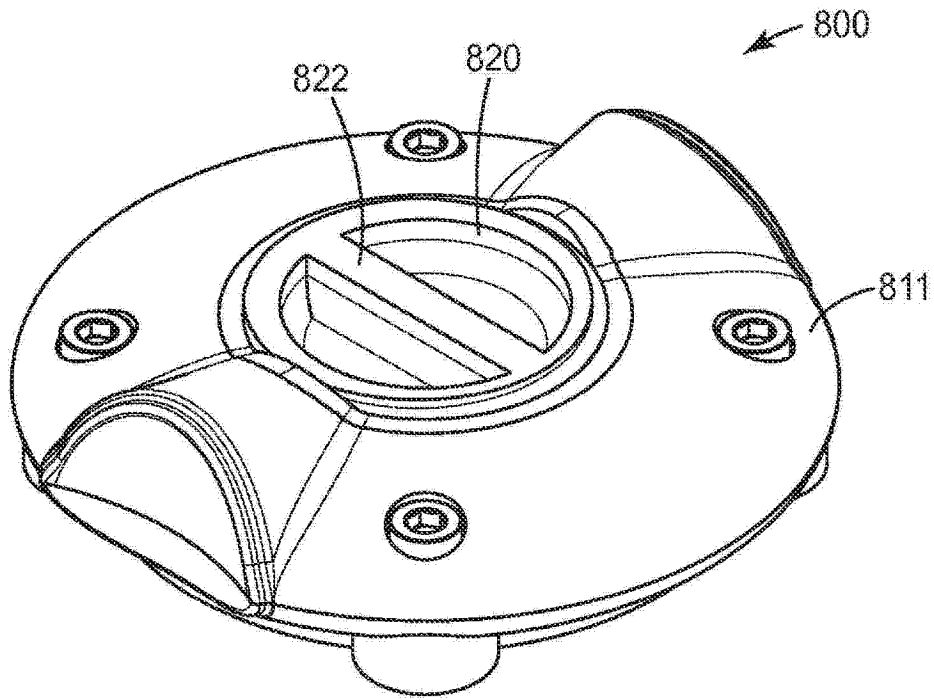


图 8

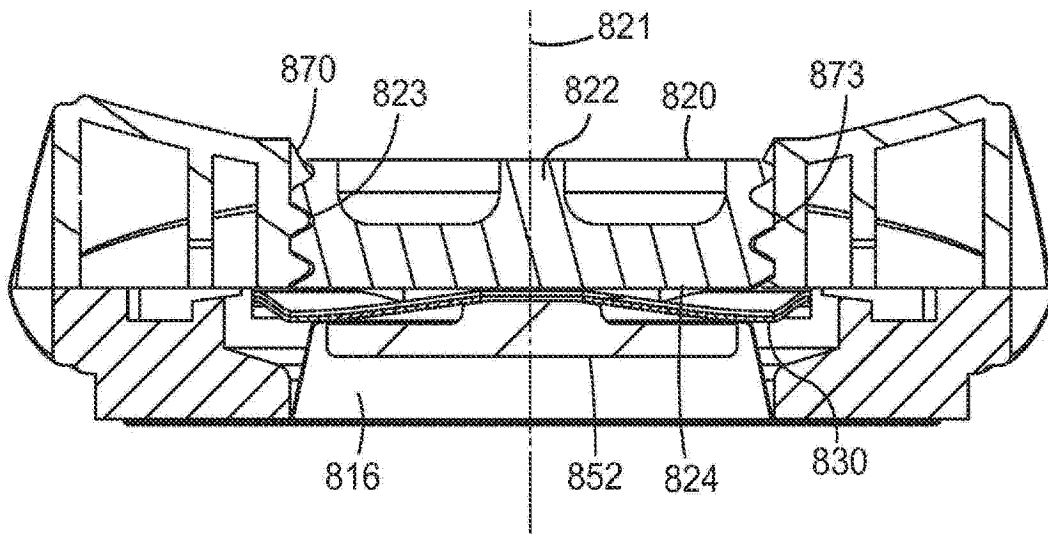


图 9

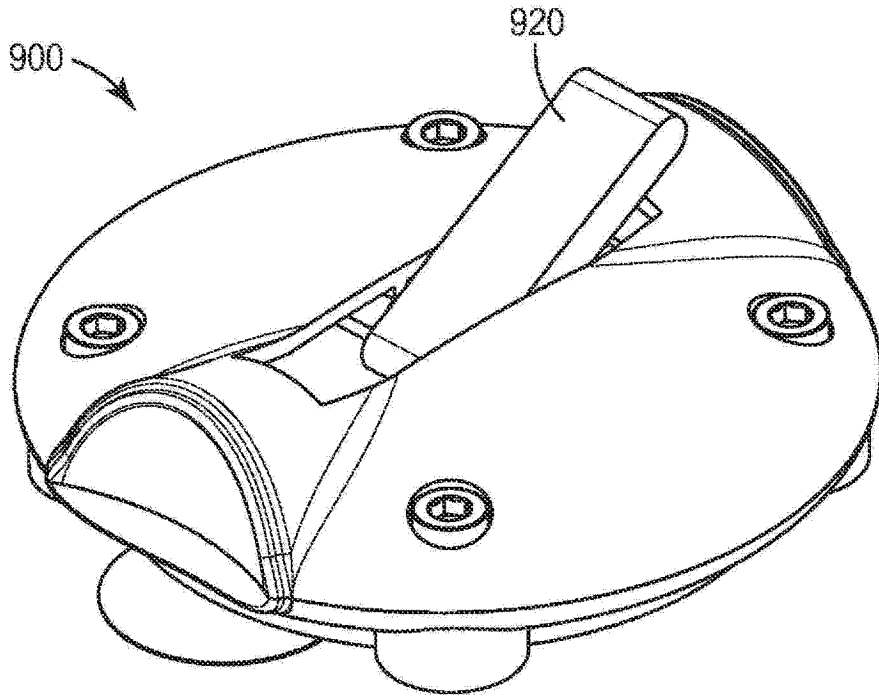


图 10

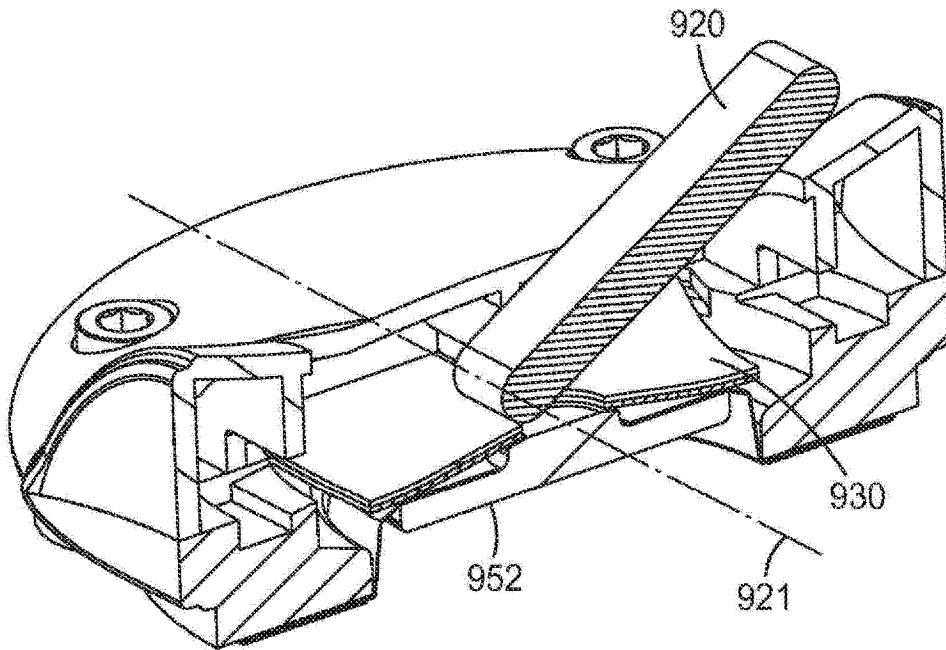


图 11

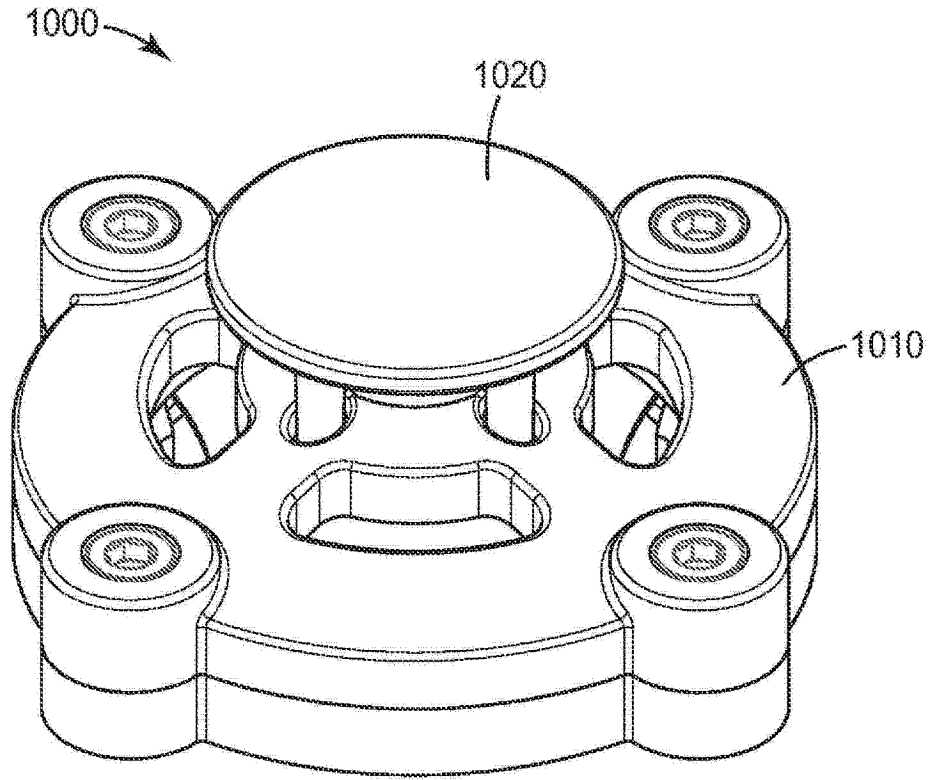


图 12

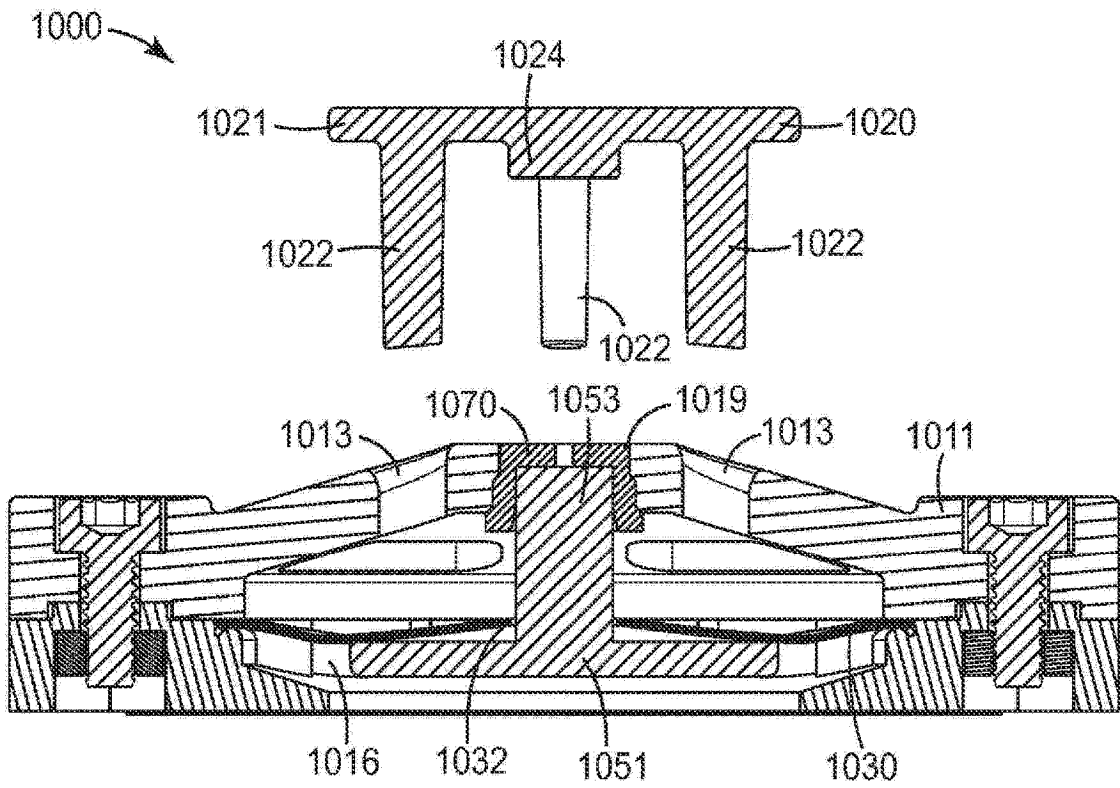


图 13

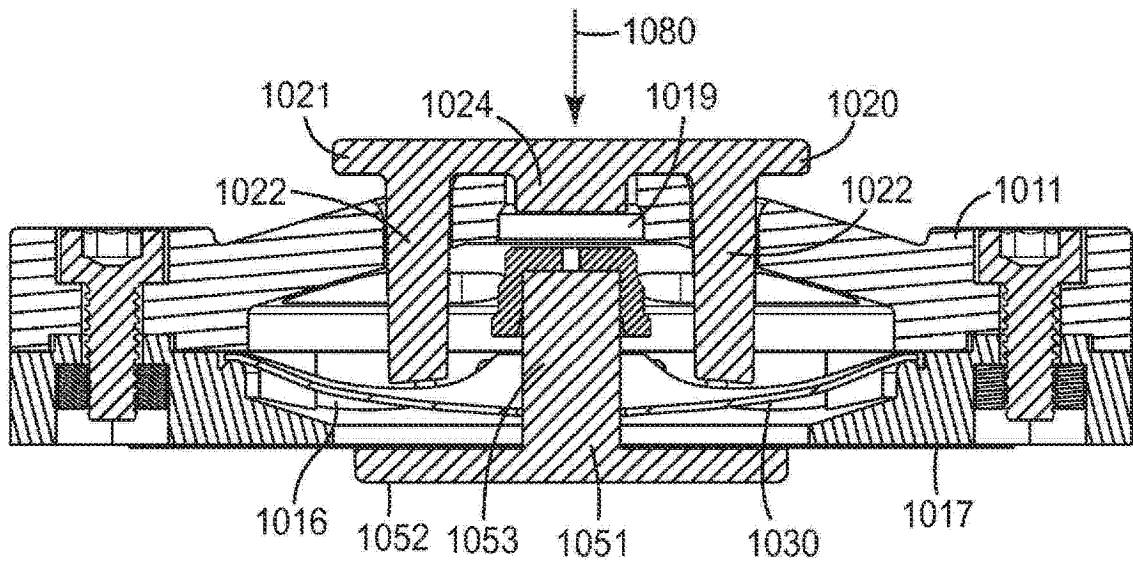


图 14