(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102215902 A
(43)申请公布日 2011.10.12

(21)申请号 200980146149.8
(22)申请日 2009.11.17
(30)优先权数据
61/115,840 2008.11.18 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2011.05.18
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2009/064742 2009.11.17
(87)PCT申请的公布数据
WO2010/059605 EN 2010.05.27
(71)申请人 3M创新有限公司
地址 美国明尼苏达州
(72)发明人 司各特·A·伯顿
富兰克林·L·福瑞德里克森
克里斯汀·J·汉森
瑞安·帕特里克·希默斯
帕西·T·费恩 克雷格·S·莫克利
(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 刘慧 杨青
(51)Int.Cl.
A61M 37/00(2006.01)

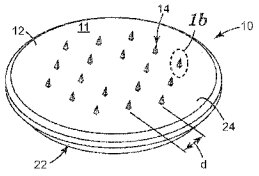
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 7 页

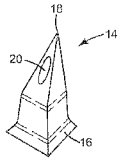
(54)发明名称

空心微针阵列和方法

(57)摘要

本发明涉及通过将10至30个长度为大于100μm至小于1mm的空心微针的阵列施用至患者皮肤而实现具有最小疼痛的快速的高体积皮内灌注，其中相邻微针之间的微针间距平均不小于1.5mm，以大于20μL/min的速率将大于200μL的流体泵送通过空心微针。





CN 102215902 A

1. 一种具有最小疼痛的快速、高体积、皮内灌注的方法，所述方法包括：

将 10 至 30 个长度大于 100um 至小于 1mm 的空心微针的阵列施用至患者皮肤，其中相邻微针之间的微针间距平均不小于 1.5mm；

以大于 20uL/min 的速率将大于 200uL 的流体泵送通过空心微针。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述阵列具有 13 至 20 个微针。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法，其中所述空心微针具有 $20um^2$ 至 $50um^2$ 截面积的平均通道内孔。

4. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中所述微针具有 500um 至 750um 之间的长度。

5. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中所述微针具有 30 个微针 $/cm^2$ 至 50 个微针 $/cm^2$ 的间距密度。

6. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中将至少 750uL 的流体泵送通过微针。

7. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中将流体以至少 400uL/min 的速率泵送通过空心微针。

8. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中在泵送过程中背压不大于 25psi。

9. 根据权利要求 8 所述的方法，其中在泵送过程中将背压保持在 20psi。

10. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中所述微针具有位于每个微针的侧壁上的出口孔。

11. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中所述微针刺入真皮 100um 至 400um。

12. 根据前述任一项权利要求所述的方法，其中将所述微针彼此间隔平均至少 2mm。

空心微针阵列和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及空心微针药物递送器件。

背景技术

[0002] 透皮贴剂长期用于易于通过皮肤吸收的小分子亲脂性药物的给药物。该非侵入性的递送途径有利于与口服递送不相匹配的许多药物的给药物，因为其允许药物直接吸收至体循环中经过消化和肝门静脉系统，这显著降低了许多药物的生物利用率。通过大大降低患者不适、打针焦虑、医疗人员意外伤害的风险以及围绕针头处理的问题，透皮递送也克服了与皮下注射相关的许多难题。

[0003] 尽管有这些诸多优点，药物的透皮递送局限于与通过皮肤吸收相匹配的分子类别。使用常规透皮递送时，小分子盐和治疗蛋白质的递送通常不可行，因为即使是在吸收提高赋形剂的存在下，皮肤也提供对这些分子的有效保护屏障。

[0004] 已提出基于多种设计和材料的微针（包括微刀片）药物递送器件。一些为例如在其上涂布药物的固体，另一些为例如从贮存器递送药物的空心的。一些由金属制成，而其他从硅材料蚀刻，其他由诸如聚碳酸酯的塑料制成。

[0005] 微针的数目、尺寸、形状和排列也相当不同。一些具有单个针，而其他，尤其是固体微针，每个阵列具有数百个针。大多数尺寸为 100 微米至 2mm。

[0006] 微针已显示皮内和透皮递送药物的前景，特别是当需要相对较少量的药物时，诸如在疫苗或强效药物的情况中。

[0007] 微针的所需益处之一当然是在适当时代替常规皮下注射针，常规皮下注射针对于许多患者而言可导致焦虑和 / 或疼痛。也存在将一些药物，例如疫苗递送至皮肤而不是经由肌肉注射的益处。然而，微针递送体系常常被看作提供相当低的递送速率，通过需要少量的待使用的药物制剂或长的递送时间而由此限制了这种体系的有效性。例如，已记载使用微针的典型的皮内灌注具有小于 30mcL/ 小时的低灌注速率以及小于 200mcL 的低灌注体积。一些报道也已指出，若试图更高的灌注速率，则有显著的疼痛。

发明内容

[0008] 现在发现所用的微针数目以及每单位面积微针的密度可产生大的多的递送速率而几乎没有引起的疼痛。这首次提供了使用微针阵列代替皮下注射用于可注射药物制剂的无痛递送的前景。

[0009] 所述方法涉及通过将 10 至 30 个长度为 100um 至 1mm 之间的空心微针的阵列施用至患者皮肤而进行的具有最小疼痛的快速的高体积皮内灌注，其中相邻微针之间的微针间距平均不小于 1.5mm，以大于 20uL/min 的速率将大于 200uL 的流体泵送通过空心微针。

[0010] 在优选的构造中，本发明的微针阵列可以以 500uL/min 的令人吃惊的高速率递送至多 1mL 或更多的液体制剂。因此，例如，相比于仅以 10uL/ 小时（不是每分钟）的缓慢速率递送 100uL 的其他报道的微针阵列，本发明的微针阵列可在约 1 分钟或更少的时间内递

送全部 1mL 的皮内注射。

[0011] 根据本发明的微针阵列通常具有 13 至 20 个针，间距密度为 30 至 50 个微针 /cm^2。在一个实施例中，使用 18 个微针。优选地，在相邻微针之间，微针间隔至少 2mm。

[0012] 所述微针通常具有 500um 至 750um 之间的长度，以及 20 至 50 μm^2 截面积的平均通道内孔。

[0013] 本发明的方法可提供灌注，通过所述灌注至少 750uL 的流体泵送通过微针。所述流体可以以至少 400uL/min 的速率泵送通过空心微针。在泵送过程中的背压通常不大于 25psi，且一般保持在 20psi。

[0014] 所述微针具有位于每个微针的侧壁上的出口孔。

[0015] 所述微针通常刺入真皮 100um 至 400um（因此刺入深度不是微针本身的全部高度）。

[0016] 不希望受限于任何特定的理论，许多现有技术的微针阵列显得使用大量紧密间隔的微针，这限制了可容纳在皮膜组织内的流体的体积和速率。试图使用这种器件快速注射流体则可产生过度背压、在注射过程中流体渗漏出皮肤、针阵列移动、组织凸起和 / 或显著的疼痛。

[0017] 本文所用的某些术语应理解为具有如下所示的含义：

[0018] “微针”指与阵列相关的特定微观结构，所述阵列设计用于刺穿角质层以促进治疗剂的透皮递送或通过皮肤的流体取样。举例而言，微针可包括针或针状结构（包括微刀片）以及能够刺穿角质层的其他结构。

[0019] 本发明的特征和优点应通过考虑优选的实施例的详细描述以及所附权利要求书而进行理解。如下结合本发明各种说明性实施例来描述本发明的这些和其他特征及优点。本发明的以上发明内容不旨在描述本发明的每个公开实施例或每个具体实施。以下附图和具体实施方式更具体地举例说明了示例性实施例。

附图说明

[0020] 现在，本发明的优选的实施例在如下参照附图更详细地描述，其中：

[0021] 图 1A 和 B 为微针阵列的实施例的透视图，也显示了单独的空心微针的更近的视图。

[0022] 图 2A 和 B 显示了在空心微针贴剂去除之后具有染色的无毛豚鼠皮肤的图像。

[0023] 图 3A 和 B 显示了微针灌注部位的图像，所述微针灌注部位显示了亚甲蓝。

[0024] 图 4 显示了纳络酮血液水平相对于通过递送途径的时间的比较图。

[0025] 图 5 绘制了灌注疼痛相对于某些灌注类别。

[0026] 图 6 绘制了最大灌注压力相对于某些灌注类别。

[0027] 图 7 绘制了最大灌注速率相对于某些灌注类别。

[0028] 图 8 绘制了灌注体积相对于某些灌注类别。

[0029] 图 9 绘制了灌注疼痛相对于最大灌注压力。

[0030] 图 10 绘制了灌注疼痛相对于最大灌注速率。

[0031] 图 11 绘制了灌注疼痛相对于灌注体积。

[0032] 尽管上述各图提出了本发明的数个实施例，但是如讨论所述，还可以想到其它的

实施例。在任何情况下，本发明均仅示例性而非限制性地介绍本发明。应当理解，本领域的技术人员可以设计出大量其它的属于本发明的范围和原则精神的修改形式和实施例。未按比例绘制附图。在所有附图中，均利用类似的参考标号表示类似的部件。

具体实施方式

[0033] 现在将结合以下非限制性的实施例描述本发明。

[0034] 微针阵列

[0035] 微针器件 10 具有微针阵列 11，该微针阵列包括基材 12，从该基材伸出多个 18 个微针 14。每个微针 14 具有大约 500μm 的从其底部 16 至其顶端 18 的高度。空心通道（未显示）延伸穿过基材 12 和微针 14，在接近微针顶端的通道开口 20 穿出。这允许从阵列背部（例如从贮存器，未显示）通过每个微针 14 的流体连通。通道沿着微针 14 的中轴延伸，但类似于皮下注射针在微针的倾斜侧壁上穿出以协助防止插入时被组织堵塞。通道具有约 20-50 μm^2 的平均截面积。

[0036] 将微针 14 间隔开，使得相邻微针 14 之间的距离 d 为 2mm。盘状基材 12 具有约 1.27cm^2 的面积，且微针 14 在约 .42cm^2 的面积（使用微针 14 的最外排的周边测得）上展开。这提供了约 14 个微针 /cm^2 的微针密度。

[0037] 通过诸如医学级聚碳酸酯的聚合物的热循环注射成型，然后激光钻孔以形成微针的通道而制得微针阵列 11。

[0038] 阵列边缘结构 22 用于将包括粘合盘（未显示）(3M 1513 Medical Tape，3M Corp，St.Paul MN) 的背衬元件（未显示）结合至微针基材 12，所述粘合盘从基材 12 的周边 24 向外延伸以在灌注过程中将空心微针阵列 11 固定至皮肤。包括粘合环的整个微针器件 10 的皮肤接触表面为约 5.5cm^2。

[0039] 通常使用外部施用装置（未显示）将微针器件 10 施用至皮肤。例如使用弹簧机理设计所述施用装置以获得所需的速度，使得微针将刺入皮肤而不是仅仅使皮肤变形。一旦施用，粘合环将微针器件固定至皮肤。各种施用装置在例如 WO2005/123173、WO2006/055802、WO2006/05579、WO2006/055771、WO2006/108185、WO2007/002521 和 WO2007/002522（所有文献以引用方式并入本文）中公开。

[0040] 待通过微针阵列递送的流体可包含于含有流体的贮存器（未显示），或通过使流体从外部来源（诸如注射器，或者通过例如管道或使用路厄接头连接的其他容器）泵送。可将药物溶解于或悬浮于制剂中，且典型的制剂为具有可从皮下注射针注射的类型的那些。

[0041] 可使用可经由皮下注射配制和递送的任何物质，包括任何医药物、营养、药物妆、诊断和治疗试剂（为了方便，在本文统称为“药物”）。可用于本发明的可注射制剂中的药物的例子包括但不限于 ACTH（例如促肾上腺皮质激素注射）、黄体生成素释放激素（例如盐酸戈那瑞林）、生长激素释放激素（例如醋酸舍莫瑞林）、胆囊收缩素（辛卡利特）、甲状旁腺素及其片段（例如醋酸立特帕肽）、甲状腺释放激素及其类似物（例如拟甲状腺素）、促胰液素等、Alpha-1 抗胰蛋白酶、抗血管生成剂、抗转录、布托啡诺、降血钙素和类似物、阿糖苷酶、COX-II 抑制剂、皮肤试剂、双氢麦角胺、多巴胺激动剂和拮抗剂、脑啡肽和其他吗啡样肽、表皮生长因子、红细胞生成素和类似物、促滤泡激素、G-CSF、胰高血糖素、GM-CSF、格拉司琼、生长激素和类似物（包括生长激素释放激素）、生长激素拮抗剂、诸如水蛭肽的

水蛭素和水蛭素类似物、IgE 抑制剂、胰岛素、胰岛素调理素和类似物、类胰岛素生长因子、干扰素、白介素、促黄体激素、黄体生成素释放激素和类似物、肝素、低分子量肝素和其他天然、改性或合成粘多糖、M-CSF、甲氧氯普胺、咪达唑仑、单克隆抗体、PEG 修饰的抗体、PEG 修饰的蛋白质或用亲水性或疏水性聚合物或另外的官能团修饰的任何蛋白质、融合蛋白质、单链抗体片段或其与结合的蛋白质、大分子或其另外的官能团的任何组合、麻药物性止痛剂、尼古丁、非胆固醇抗炎剂、低聚糖、昂丹司琼、甲状旁腺素和类似物、甲状旁腺素拮抗剂、前列腺素拮抗剂、前列腺素、重组可溶性受体、莨菪碱、血清素激动剂和拮抗剂、西地那非、特布他林、溶栓剂、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、TNF- 和 TNF- 拮抗剂、具有或不具有载体 / 赋形剂的疫苗，包括与上瘾、关节炎、霍乱、可卡因成瘾、白喉、破伤风、HIB、莱姆病、脑膜炎球菌、麻疹、流行性腮腺炎、风疹、水痘、黄热病、呼吸道合胞病毒、蜱传日本脑炎、肺炎球菌、链球菌、伤寒、流感、肝炎（包括 A、B、C 和 E 型肝炎）、中耳炎、狂犬病、脊髓灰质炎、HIV、副流感病毒、轮状病毒、爱泼斯坦 - 巴尔病毒、CMV、衣原体、非分型流感嗜血杆菌、卡它莫拉菌、人乳头状瘤病毒、肺结核（包括 BCG）、淋病、哮喘、动脉粥样硬化症疾、肠埃希氏菌、阿尔茨海默氏症、幽门螺旋杆菌、沙门氏菌、糖尿病、癌症、单纯性疱疹、人类乳头状瘤相关的预防药物和治疗用抗原（包括但不限于亚单位蛋白、肽和多糖、多糖偶联物、类毒素、基因基疫苗、减毒活重配灭活全细胞、病毒和细菌载体）以及类似其他的物质，包括所有主要治疗剂，诸如用于普通感冒的试剂、反上瘾剂、抗过敏剂、止吐剂、抗肥胖剂、抗骨粗松剂 (antiosteoporeteic)、抗感染剂、止痛剂、麻醉剂、减食欲药物、抗关节炎药物、镇喘剂、抗痉挛药物、抗抑郁剂、抗糖尿剂、抗组胺药物、抗炎剂、抗偏头痛制剂、抗运动病药物、止恶心药物、抗肿瘤药物、抗帕金森病药物、止痒剂、抗精神病药物、退热剂、抗胆碱能药物、苯二氮拮抗剂、血管舒张药物（包括一般、冠状、外围和大脑）、骨激发剂、中枢神经系统兴奋剂、激素、催眠药物、免疫抑制剂、肌肉松弛剂、副交感神经阻断药物、拟副交感神经药物、前列腺素、蛋白质、肽、多肽和其他大分子、精神振奋药物、镇静剂和性功能减退和镇定剂。

[0042] 应了解可使用大量空心微针形状，诸如锥形、圆柱形、角锥形、截平的、非对称的和它们的组合。也可使用各种材料，诸如聚合物、金属和硅基，并可以任何合适的方式制造所述材料，诸如注射成型、冲压和使用照相平版印刷。微针在基材上的排列可具有任何图案，诸如无规的、多边形的、方形的和环状的（面对阵列的皮肤接触表面观察）。

[0043] 除了上述描述之外，如下专利文件公开了可用于本发明或适用于本发明的用途的微针器件、材料、制造、施用装置和用途 :US 6,881,203 ;US 6,908,453 ;US 2005-0261631 ;WO2005/065765 ;WO2005/082596 ;WO2006/062974 ;WO2006/135794 ;US2006/048640 ;US 临时申请 60/793611 ;US2007/064789 ;WO2006/062848 ;WO2007/002523 和 US 临时申请 60/793564。

[0044] 实验

[0045] 与图 1A 相关如上描述的微针阵列器件用于如下实验和实例。

[0046] 动物模型和皮肤制备

[0047] 无毛豚鼠 (HGP)

[0048] 雄性 HGPs 根据 3M IACUC 批准的动物使用应用而订购自 Charles River Laboratories(Wilmington, MA)，并根据该方案使用。在该研究中所用的所有动物称重为 0.8-1kg。

[0049] 家猪

[0050] 测试在大约 6-18 周大、重量大约 10-30kg、根据 3M IACUC 批准的动物使用应用获得的雌性家猪上进行。在灌注过程中和整个研究中，将猪保持在用异氟烷 (2-5％) 氧气混合物的麻醉下。首先使用手术剃须刀 (剃须刀片 #50)，然后使用少量 Gillette 泡沫刮胡膏用 Schick 3 剃刀剃刮猪臀部的上部。在剃刮之后，部位用水润洗、拍干，然后用异丙醇 (Phoenix Pharmaceutical，Inc.，St.Joseph，MO) 擦拭。

[0051] 血清纳络酮测定

[0052] 在每个时间点，使用 Vacutainer Collections Set(Becton Dickenson & Co.，Franklin Lakes，NJ) 从猪的耳静脉收集 1.5-2mL 全血。在 1500rpm 下离心 10 分钟之前，使血液在室温下静置至少 30 分钟。在离心之后，将血清从全血分离，并冷却保存直至萃取。

[0053] 使用固相萃取管 (Phenomenex，Torrance，CA) 制备室温血清样品。在装入血清样品之前，所述萃取管用甲醇 (EMD Chemicals，Inc，Gibbstown，NJ) 处理并用试剂级水进行平衡。血清用 2mL 在试剂级水中的 5％甲醇洗涤，并用 100％甲醇洗脱纳络酮。将洗脱液收集在 14mL 玻璃管中或 16×100mm 管中，并在 37C 水浴中在 15psi 的氮气下干燥。

[0054] 提取物用水中的 5％乙腈 /95％ 0.1％甲酸 (Alfa Aesar，Ward Hill，MA) 重新组成，转移至微离心管 (Eppendorf，Westbury，NY) 中并在 14000rpm 下离心 10 分钟。

[0055] 使用 LCMSMS 定量分析提取物。使用与 Phenomenex C18 保护柱 (Phenomenex，Torrence，CA) 依次的 Agilent Eclipse XDB-C18 柱 (Agilent Technologies，Wilmington，DE) 实现分离；流动相为 0.1％甲酸和乙腈；甲酸在 1 分钟内从 95％下降至 10％。使用 Turbo IonSpray 界面，以正离子模式运行的 Sciex API3000 三重四极杆质谱仪 (Applied Biosystems，Foster City，CA) 用于定量监测得自如下 m/z 转化的产物离子：328.17 → 310.10 和 342.16 → 324.30。使用 1/x 曲线加权评估的纳络酮的线性范围为 0.1 至 100ng/mL。

[0056] 各种尺寸的猪进行给药物，从而相对于猪重量而归一化血液纳络酮水平，血液纳络酮水平乘以 62mL/kg 猪重量的转换因子，然后乘以给药物的猪的重量 (kg)。最终结果作为 μg 纳络酮 / 猪进行绘制。

[0057] 在 HGPs 和猪中的刺入深度

[0058] 基于技术文献，并考虑微结构的尺寸，估计需要 0.004-0.16N/ 微结构的力用于刺入角质层。S.P.David，B.J.Landis，Z.H.Adams，M.G.Allen，M.R.Prausnitz.Insertion of microneedles into skin：measurement and prediction of insertion force and needle fracture force.Journal of Biomechanics.37：115-116(2004)。为了确保本文所用的微结构的足够的耐久性，将阵列压贴至非弹性表面；当大约 245N 的力施加至阵列时发生顶端弯曲。

[0059] 除了不含汗腺之外，一般认为猪皮肤在厚度、毛发密度和对下方组织的结合方面类似于人类皮肤。如果用于这些研究中的猪中的表皮深度大约类似于存在于人类中的表皮深度，则刺入深度数据表示本文所用的空心微针器件的可能的灌注深度 (参见图 1A) 为 180-280μm(平均 250μm)，该深度为对应于真皮或表皮的深度，可影响灌注过程中遇到的背压大小。因此，应了解尽管微针高度为约 500μm，实际刺入深度大约为其一半。

[0060] 刺入深度 (DOP) 实验在 HGPs 和家猪中完成，结果总结于表 1。

[0061] 表 I. 在 HGPs 和家猪上收集的 DOP 数据总结

[0062]

	在 HGPs 中的 DOP	在猪中的 DOP
施用次数 *	6	6
平均 (μm)	210μm	250μm
标准偏差 (μm)	30μm	40μm
% RSD	15%	16%

[0063] * 每次施用由具有 18 个测得的微结构的 1 个阵列组成

[0064] 在力测试实验中未观察到微结构的断裂，在如下 DOP 测试中也未观察到任何断裂针。

[0065] 图 2A 和 2B 显示了在贴剂去除之后 HGP 上的施用部分。图 2A 显示了由在施用之前已涂布在微针上的罗丹明 B 染料产生的标记。图 2B 显示了在去除微针阵列之后通过用亚甲蓝染色而产生的标记。18 个微结构的每一个的角质层刺入由图 2B 中的亚甲蓝点的图案而得以证实。在施用过程中或施用之后未观察到血液。

[0066] 在猪中，使用无菌 5％右旋糖或 0.001％亚甲蓝溶液进行至多 1mL 的数次灌注。一旦制剂已递送，使器件在适当位置停留至多 10 分钟，同时系统上的背压返回至灌注前的水平。图 2 显示了 0.001％亚甲蓝制剂向猪内的 800μL 皮内灌注的结果。在贴剂去除之后，皮肤是接触干燥的；灌注的制剂的深蓝色提供了处理的目测评估。

[0067] 图 3A 和 3B 分别在贴剂去除之后 T ＝ 0 和 T ＝ 9min 时 0.05％亚甲蓝制剂的皮内灌注的图像。皮肤是接触干燥的。

[0068] 皮肤上的每个蓝点对应于阵列上的 18 个空心微结构之一。尽管在 9 分钟之后染料显得略微模糊（扩散），但蓝色色斑在之后 24 小时保持基本上不变，尽管风团在 1 小时内消失。可能的是染料实际上在组织内染色或沉淀，就此意义上，染料可能不是灌注之后延伸的皮内灌注图案的有效指示剂。

[0069] 当在灌注之后去除空心微针贴剂时，在皮肤表面上通常观察到少量 (1-3μL) 制剂。当通过用薄纸轻柔擦拭而去除该流体时，未观察到另外的流体。空心微针阵列的尺寸的浅桃色疹斑通常在贴剂去除时可见，但疹斑消退以在 5 分钟内变得几乎不易察觉。再次大约空心微针阵列的尺寸的小凸起也在猪皮肤上观察到。在轻柔压力下产生凸起，但不“渗漏”。在去除施用贴剂的 40 分钟内，经目测或触摸发现，所述凸起消失。在施用之后 24 小时和 48 小时对施用部位的观察未显示红斑或浮肿的迹象。

[0070] 实例 1. 在猪内的高体积右旋糖灌注

[0071] 高体积灌注在家猪中进行说明。连接至施用之后的空心微针阵列贴剂的用于猪的灌注体系使用标准医学装置提供制剂的递送。空心微针施用贴剂经由商用预杀菌的聚乙烯 IV Extension Set(Vygon Corporation，Ecouen，France) 偶联至 Medfusion 3500 注射器泵 (Smiths Medical，St.Paul，MN)，所述聚乙烯 IV Extension Set 包括在线预杀菌的 DTX Plus TNF-R 压力传感器 (BD Infusion Therapy Systems，Inc，Sandy，UT)。Medfusion 3500

泵通常在医院设置中使用，并具有预设安全停止特征。压力读数以大约每两秒一次测量的速率进行记录。用于注射的 5％右旋糖 USP 溶液 (Baxter Healthcare，Deerfield，IL) 直接用于灌注。0.001％亚甲蓝溶液使用无菌水制得并在给药物之前过滤。

[0072] 测试在大约 6-18 周大、重量大约 10-30kg、根据 3M IACUC 批准的动物使用应用获得的雌性家猪上进行。在灌注过程中和整个研究中，将猪保持在用异氟烷 (2-5％) 和氧气混合物的麻醉下。首先使用手术剃须刀 (剃须刀片 #50)，然后使用少量 Gillette 泡沫刮胡膏用 Schick 3 剃刀剃刮猪臀部的上部。在剃刮之后，部位用水润洗、拍干，然后用异丙醇 (Phoenix Pharmaceutical，Inc.，St. Joseph，MO) 擦拭。

[0073] 将至多 1mL 的在水中的 5％右旋糖或至多 425mcL 的纳络酮递送至猪的上臀部。在灌注过程中连续监测背压以验证不存在灌注体系中的渗漏。在猪中使用的典型的灌注速率属性在如下表 II 中提供。

[0074] 表 II. 2 次分别的将 1mL 右旋糖灌注至猪的灌注条件总结

[0075]

灌注	最大速率 (μL/min)	以μL/min (时间)计的灌注速率程序
1003μL 右旋糖	50	10 (5min), 20 (7.5min), 30 (10min), 40 (7.5min), 50 (4min)
1003μL 右旋糖	75	10 (1min), 25 (2min), 50 (4min), 75 (大约 10min)
425μL 纳络酮	100	10 (1min), 25 (1min), 50 (1min), 100 (持续)
330μL 纳络酮	75	10(1min), 25 (2min), 50 (5min), 75 (持续)

[0076] 在灌注至后，去除空心微针阵列，留下皮肤下的小疱疹。该疱疹在 40 分钟内完全消失。在 48 小时贴剂去除后的观察过程中，未观察到猪上的部位反应。

[0077] 在右旋糖和亚甲蓝灌注过程中连续监测和记录背压。三次灌注的测得的最大背压，以及灌注条件在表 III 中提供。

[0078] 表 III. 2 次分别的将 1mL 右旋糖灌注至猪的灌注条件总结

[0079]

灌注	最大速率 (μL/min)	最大背压 (psi)	以μL/min (时间)计的灌注速率程序
1003μL 右旋糖	50	9.1	10 (5min), 20 (7.5min), 30 (10min), 40 (7.5min), 50 (4min)
1003μL 右旋糖	75	4.4	10 (1min), 25 (2min), 50 (4min), 75 (大约 10min)
750μL 亚甲蓝	100	16.2	10 (1min), 25 (1min), 50 (1min), 100 (持续)

[0080] 实例 2. 纳络酮灌注以及所得 PK 属性

[0081] 为了更好地定量灌注，使用空心微针 POC 器件将 1mg/mL 的商用纳络酮制剂灌注至猪中。纳络酮为主要用于抵抗诸如海洛因的药物的过量用药物的 μ－类鸦片受体竞争性拮抗剂。纳络酮通常静脉注射以快速响应，当口服给药物时其仅约 2％的生物利用率。纳络

酮良好吸收，但在第一遍过程中去除接近 90％。文献综述指出纳络酮在成人中的半衰期为 30-81 分钟，在儿童中显著更长（大约 3 小时）。纳络酮作为代谢物排泄在尿液中。

[0082] 在灌注之前，并在灌注之后指定的时间点（直至 2 小时）从猪的耳静脉收集血液样品。制备样品并分析以确定血浆中的纳络酮水平。为了比较，使用皮下注射或静脉注射用相同的商用纳络酮制剂对幼猪给药物。如同皮内灌注一样，收集血液样品并分析纳络酮水平。

[0083] 三个不同的动物用于研究比较在空心微针灌注、皮下注射和 IV 注射之后产生的 PK 属性。在给药物之时猪的重量为 10-22kg 之间，年龄为 1.5-3 个月。盐酸纳络酮的商用制剂 (1mg/mL)(International Medication Systems,Ltd,So.El Monte,CA) 用于灌注。表 IV 显示了使用空心微针器件进行的纳络酮给药物所用的灌注属性。

[0084] 表 IV. 纳络酮灌注的灌注条件总结

[0085]

总体积	最大速率	以 μL/min（时间）计的灌注速率属性
425μL	30(μL/min)	10(5min),20(7.5min),30（持续）
200μL	75μL/min	25(1min),50(2min),75（持续）
330μL	75μL/min	10(1min),25(2min),50(5min),75（持续）

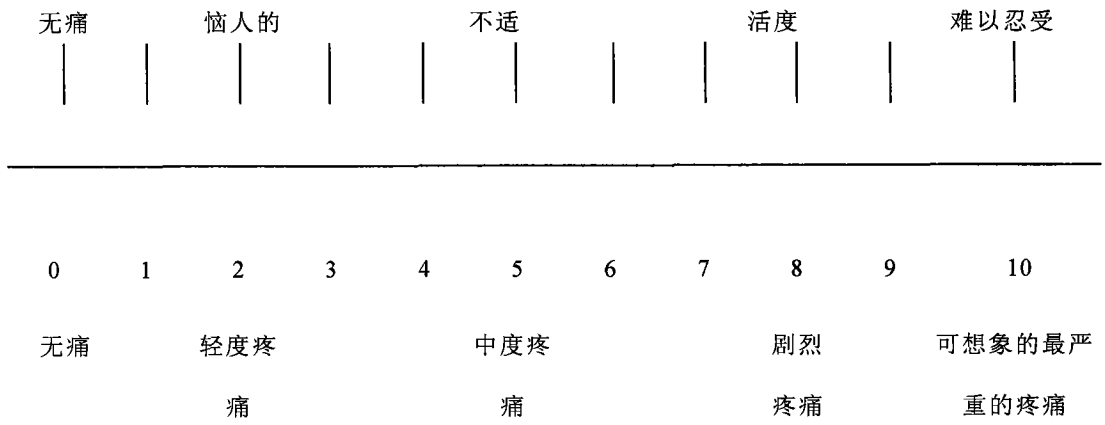
[0086] 纳络酮血液水平相对于通过递送途径的时间的比较图示于图 4。猪也经由皮下注射给药物纳络酮。这些猪的重量和年龄与经由空心微针器件给药物纳络酮的那些类似。这些结果表明经由空心微针和皮下注射的可相比的纳络酮递送。基于在灌注开始之后直至 2 小时收集的血液样品，通过空心微针技术给药物的纳络酮的生物利用率估计为得自皮下给药物的生物利用率的 107+/-35％。

[0087] 实例 3. 使用右旋糖的人类灌注研究

[0088] 使用如上所述相同的装置，对人类进行高体积高速率灌注的说明。在人类临床试验过程中，对 28 受试者进行 4-6 次连续空心微针安慰剂灌注给药物至他们的上臂和 / 或大腿。在整个灌注中连续监测背压。使用 10- 点疼痛比例（参见图 4），让每个受试者估价与空心微针贴剂的施用和去除相关的疼痛；在灌注过程中每 10 分钟或在灌注结束时（如果灌注在小于 10 分钟内结束）还让受试者估价与灌注相关的疼痛。

[0089] 图 5、9、10 和 11 绘制了涉及基于如下疼痛比例的疼痛的数据。

[0090]



[0091] 在开始的 125 个灌注中，进行 46 个等于或大于 750μL 的灌注给药物。在研究过程中使用不同的灌注速率属性，涵盖 10-433μL/min 的灌注速率。受试者感觉到的疼痛与灌注体积之间无统计意义上的显著差异。表 V 按类别总结了在对接受高体积（类别 3，＞750μL）灌注的那些受试者的灌注过程中的最高灌注速率、灌注体积和最大不适。

[0092] 表 V. 按类别的灌注参数总结

[0093]

	灌注#	平均疼痛	平均背压(psi)	平均体积 μL	最大速率 μL/min
类别 1 (0-250μL)	52	1.40+/-0.77	8.8+/-5.2	133+/-60	76+/-79
类别 2 (250-750μL)	27	1.96+/-1.66	13.5+/-5.0	427+/-148	90+/-73
类别 3 (750-1000μL)	46	1.83+/-1.12	13.37+/-4.20	970+/-65	126+/-93

[0094] 图 5-8 提供了按类别分类的灌注参数的分布总结。图 5 绘制了灌注疼痛相对于类别。图 6 绘制了最大灌注压力相对于类别。图 7 绘制了最大灌注速率相对于类别。图 8 绘制了灌注体积相对于类别。

[0095] 表 VI 提供了所有类别 3 次灌注的灌注参数总结。

[0096] 表 V1. 接受高体积灌注的受试者的灌注参数和疼痛评分总结

[0097]

受试者 ID	位点	结束速率 (μL/min)	初始速率 (mcL/min)	最大速率 (μL/min)	体积 (μL)	最大压力 (psi)	总灌注时间 (min)	灌注疼痛
7	LLT	30	10	30	800	9.6		2
7	LUT	35	10	35	1000	8.3		1
7	RUT	46.7	10	46.7	908	7.3		1
10	LUT	25		25	767	5.6		4
10	LLT	58.3	10	58.3	1001	11.8		4
10	RUT	58.3		58.3	1001	5.9		4
11	RLT	30	10	30	804	16.9		3
11	LUT	46.7	10	46.7	1000	12.9		2
12	LUT	46.7	10	46.7	1001	7.8		4
12	LLT	58.3	10	58.3	1001	8.6		4
12	RLT	80	10	80	1001	13.1		5
13	LLT	66.7	166.7	166.7	1000	13.3		3
13	RUT	95	25	95	1000	9.2		3
13	LUT	58.3	16.6	58.3	1000	8.5		3
14	RA	58.3	16.6	58.3	858	14.0		1
15	LLT	83.3	83.3	83.3	1000	14.0		2
15	RLT	243.3	83.3	243.3	1000	10.0		2
16	LUT	100	83.3	100	1002	13.8		2
16	LLT	58.3	83.3	83.3	1001	15.3		1
17	RA	50	83.3	83.3	1000	11.6		1
17	LT	58.3	83.3	83.3	1000	14.1		2
17	RT	58.3	83.3	83.3	1000	16.6		3
18	LUT	83.3	83.3	83.3	1001	11.1		2
18	RUT	100	83.3	100	1001	12.1		2
19	LLT	83.3	83.3	83.3	1000	12.0		2
19	LUT	100	83.3	100	823	14.3		1
19	RUT	100	83.3	100	1000	4.3		1
20	LA	66.7	83.3	83.3	1001	14.6		1
20	RA	50	83.3	83.3	1001	14.6		1
21	LUT	100	100	100	1000	15.2	0:10:11	2
23	LLT	200	100	200	840	16.4	0:05:30	2
22	LLT	166.7	100	166.7	1000	17.6	0:08:30	1
22	LMT	183.3	116.7	183.3	1001	19.3	0:07:12	1
24	LUT	266.7	66.7	266.7	1000	15.6	0:06:30	1
26	LMT	250	100	250	880	15.3	0:06:00	1
26	LLT2	116.7	116.7	116.7	1002	14.8	0:10:50	1
26	RLT	100	133.3	133.3	1001	16.2	0:12:10	1
28	RUT	200	200	200	1000	17.3	0:07:06	1
28	LUT	150	400	400	913	16.6	0:07:58	1
28	LLT	100	433.3	433.3	1000	10.4	0:11:14	1
25	RMT	150	100	150	970	22.0	0:09:00	1
25	RUT	180	117	180	1000	20.0	0:08:48	1
27	LUT	117	150	150	1000	18.5	0:11:00	1
27	RUT	183	167	183	1000	15.4	0:07:00	1
27	RLT	200	200	200	1000	22.8	0:07:38	1
27	LMT	117	333	333	1000	17.0	0:10:17	1

[0098] 部位解释 :1-L/R =左 / 右 ;2-L/U/M =下部 / 上部 / 中间 ;3-T/A =大腿 / 手臂

[0099] 图 9-11 绘制了仅对于类别 3(750-1000μL) 灌注,灌注疼痛和各种灌注参数之间的关系。图 9 绘制了灌注疼痛相对于最大灌注压力。图 10 绘制了灌注疼痛相对于最大灌注速率。图 11 绘制了灌注疼痛相对于灌注体积。

[0100] 应了解,对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的范围和精神的前

提下，可对本发明进行各种不可预料的修改和更改。应当理解，本发明并非意图受到本文示出的示例性实施例和实例的不当限制，并且这些实例和实施例仅以举例的方式提供，本发明的范围旨在仅受到本文示出的以下权利要求书的限制。

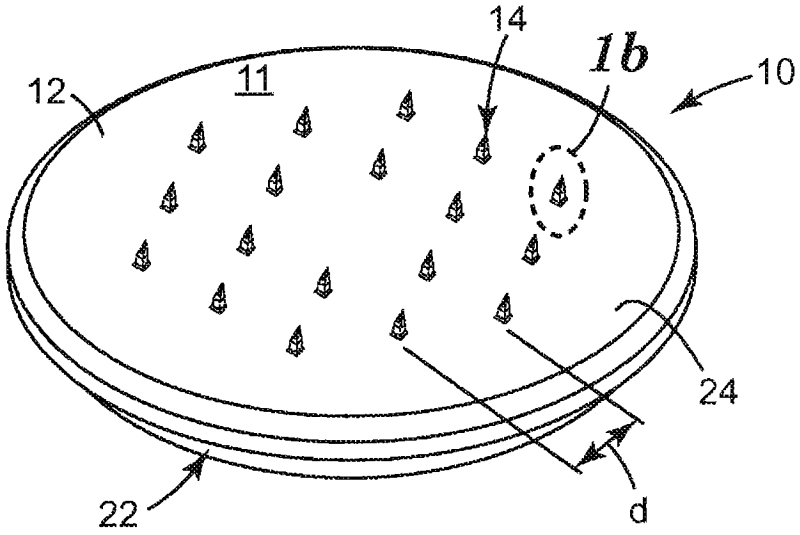


图 1A

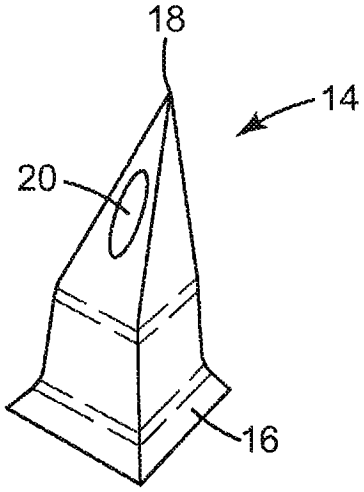


图 1B

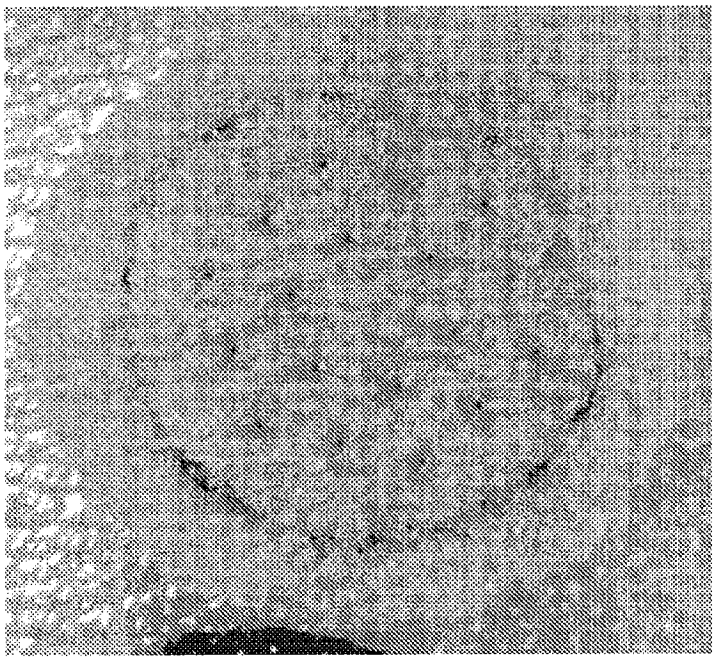


图 2A

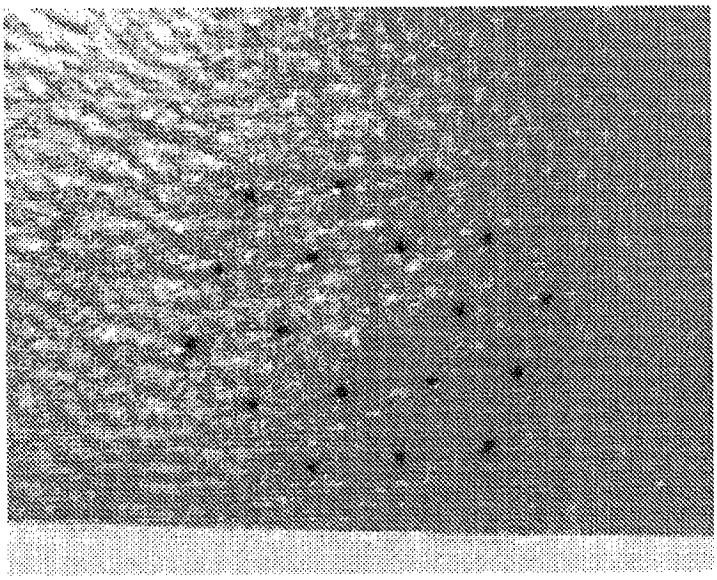


图 2B

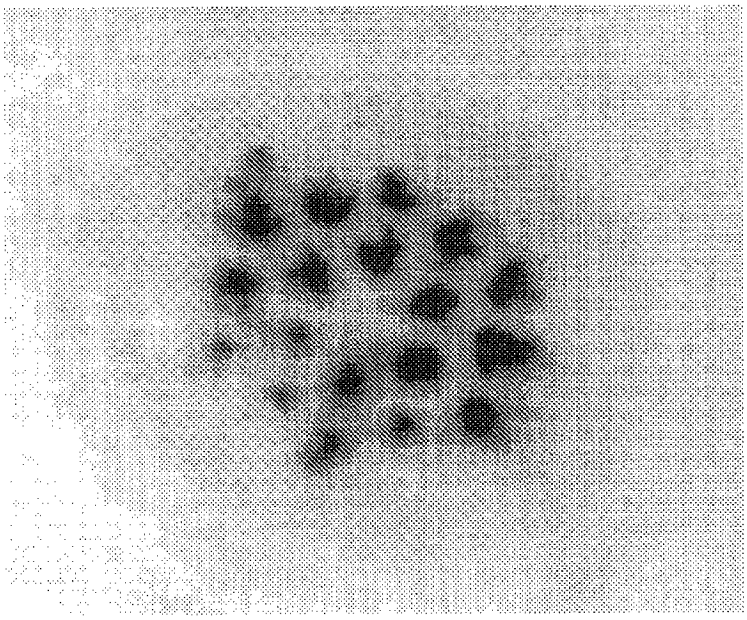


图 3A

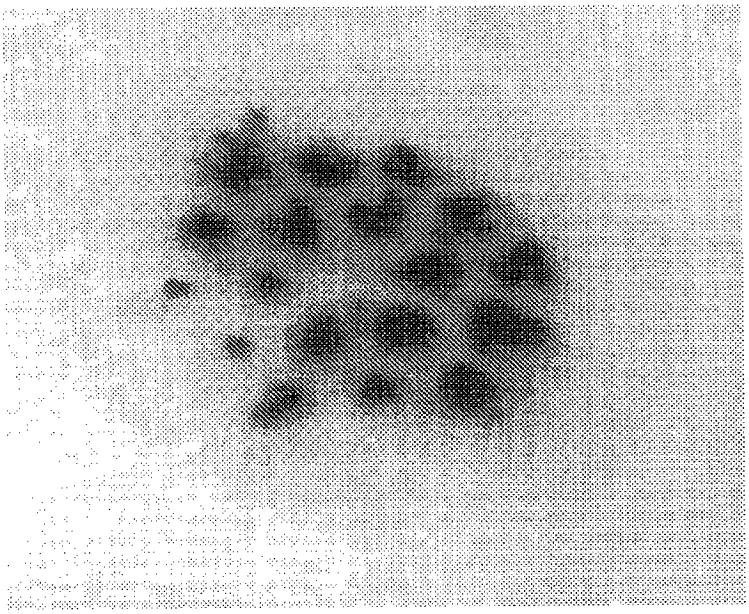


图 3B

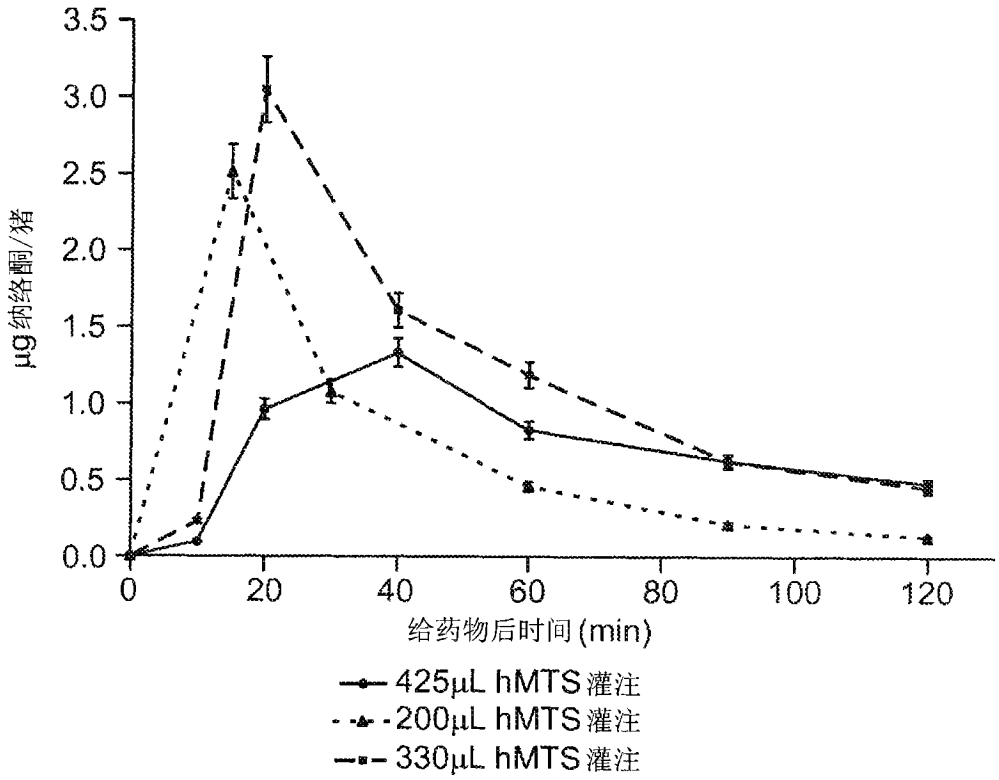

3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
μg 纳络酮/猪
0
20
40
60
80
100
120
给药物后时间 (min)
425μL hMTS 灌注
200μL hMTS 灌注
330μL hMTS 灌注

图 4

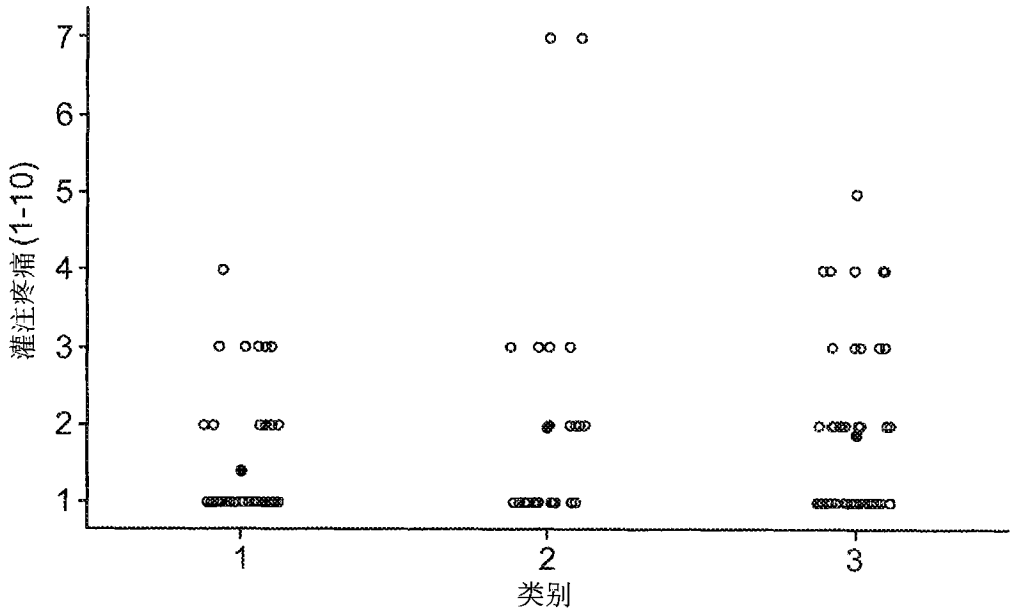


图 5

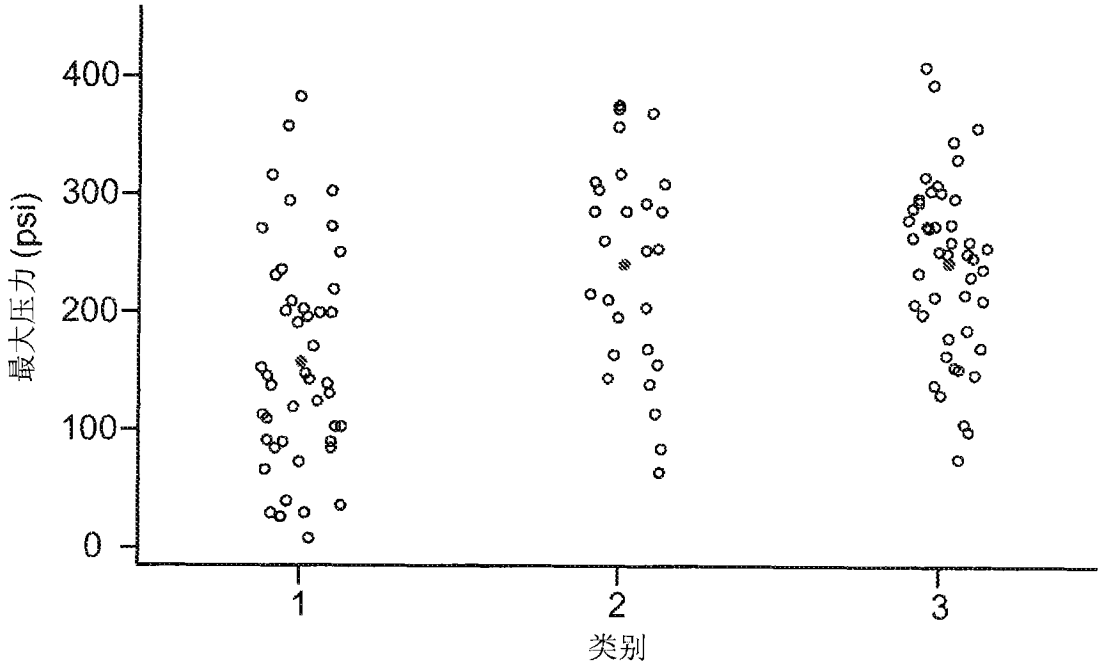


图 6

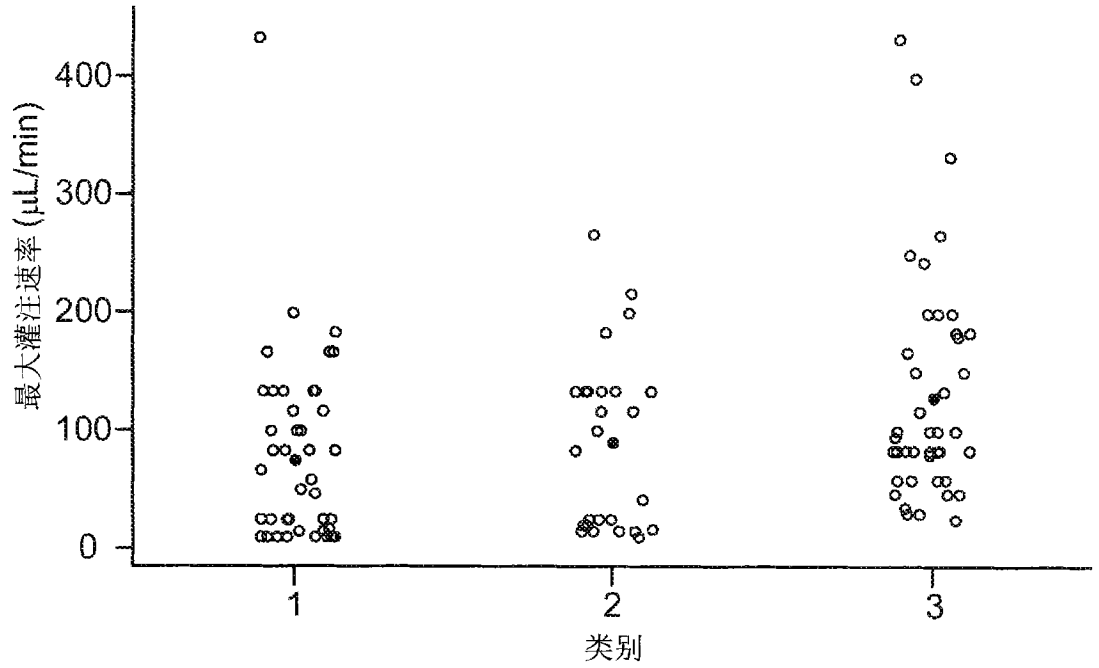

最大灌注速率 (μL/min)
400
300
200
100
0
1
2
3
类别

图 7

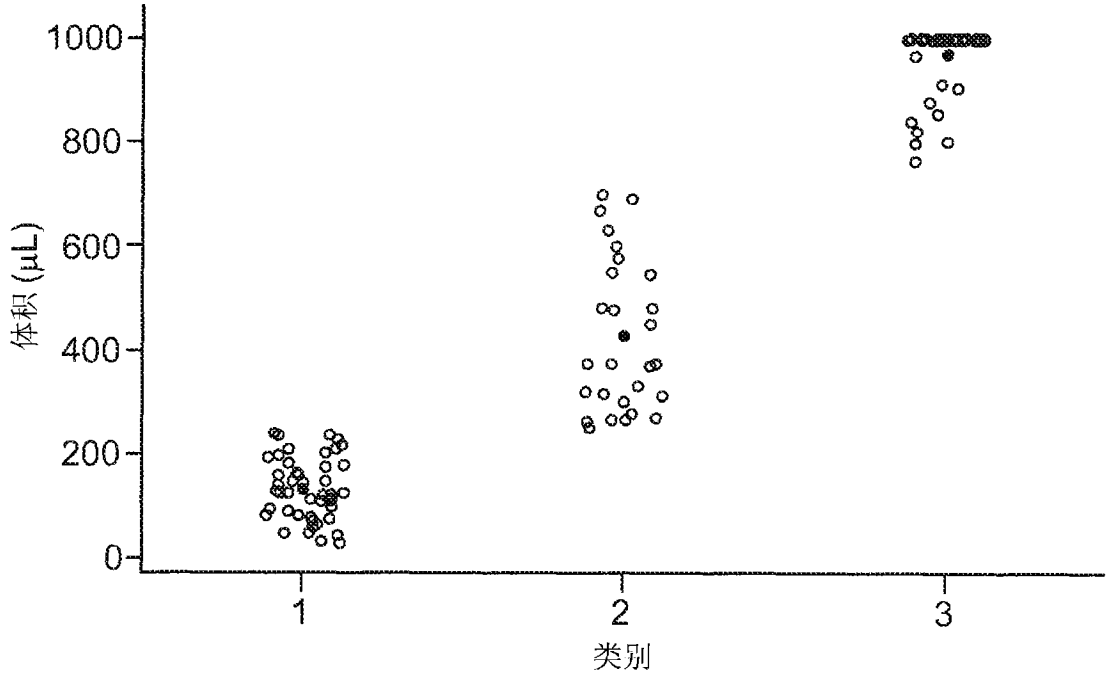

体积 (μL)
1000
800
600
400
200
0
1
2
3
类别

图 8

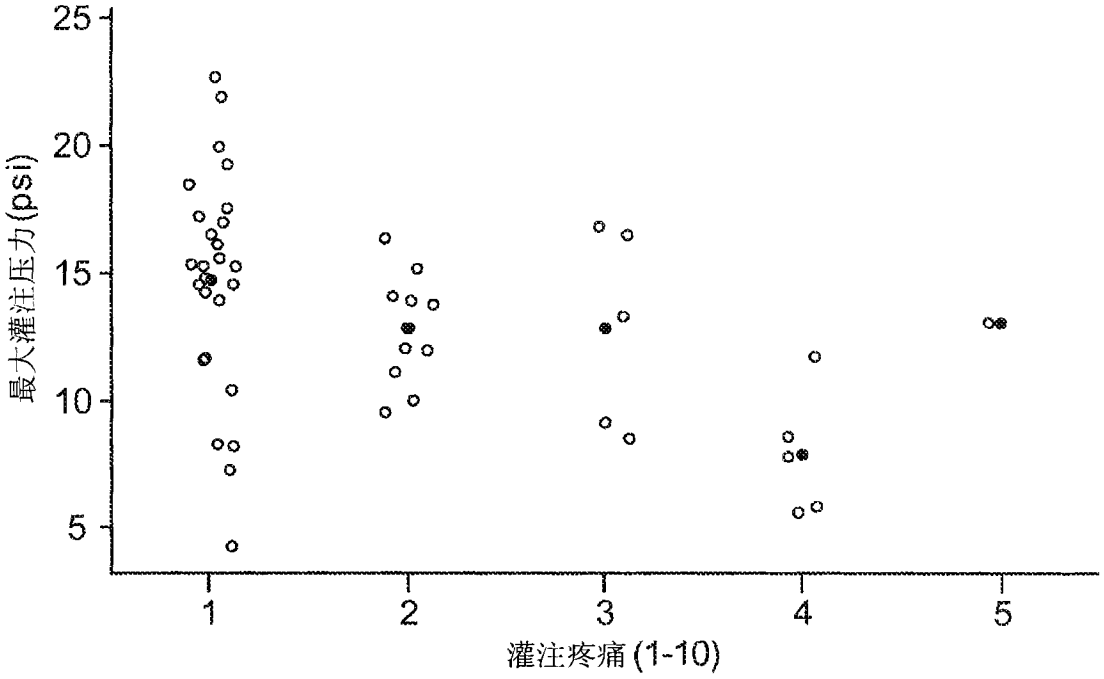

25
20
15
10
5
最大灌注压力(psi)
1
2
3
4
5
灌注疼痛(1-10)

图 9

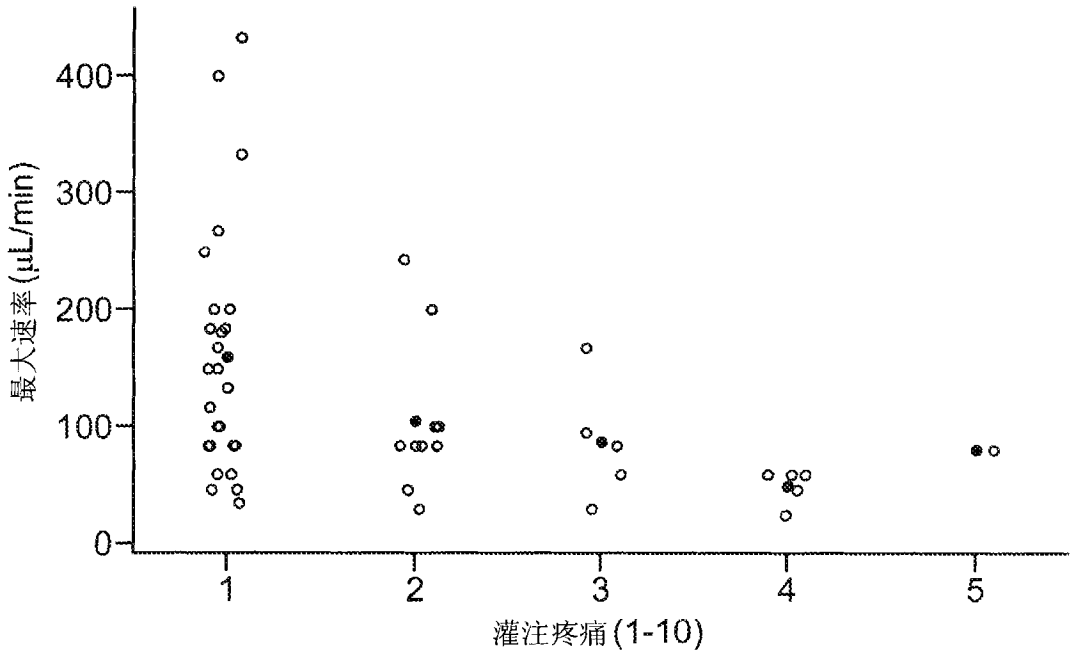

400
300
200
100
0
最大速率(μL/min)
1
2
3
4
5
灌注疼痛(1-10)

图 10

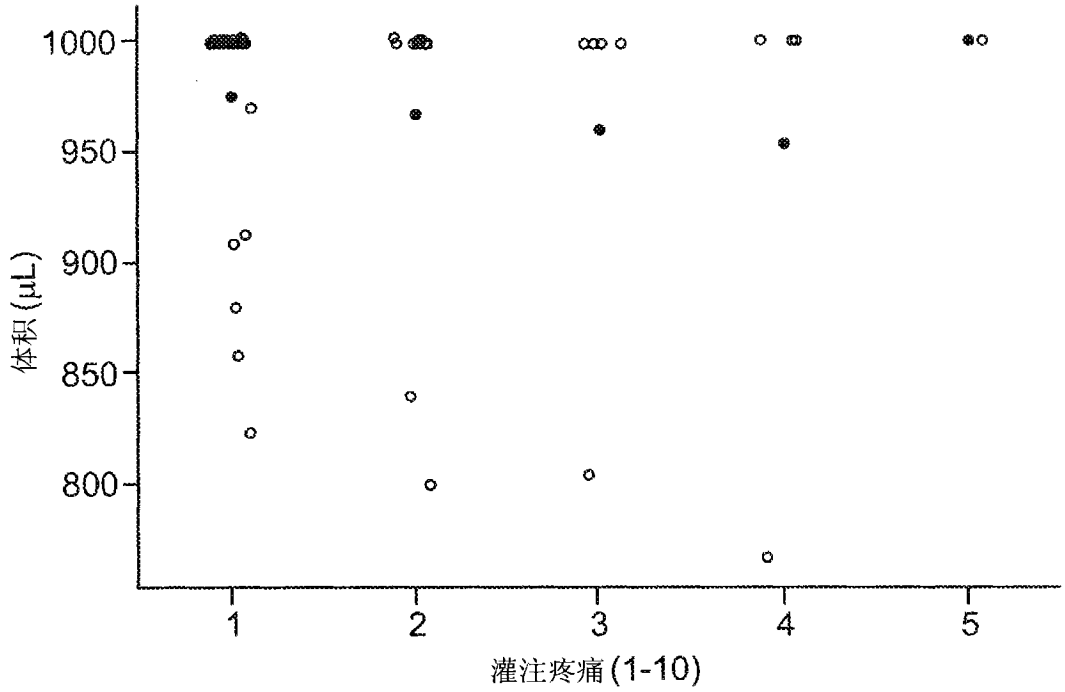


图 11