РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 719 937**(13) **C1**

(51) МПК
A61M 37/00 (2006.01)
A61M 5/158 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61M 37/0015 (2018.08); A61M 2037/0023 (2018.08); A61M 2037/0046 (2018.08); A61M 2037/0053 (2018.08)

(21)(22) Заявка: **2016145275, 24.04.2015**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.04.2015

Дата регистрации:
23.04.2020

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
24.04.2014 US 61/983,593

(45) Опубликовано: **23.04.2020** Бюл. № **12**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **24.11.2016**

(86) Заявка PCT:
US 2015/027672 (24.04.2015)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2015/164840 (29.10.2015)

Адрес для переписки:
197101, Санкт-Петербург, а/я 128, пат.пов. С.В.Новоселовой

(72) Автор(ы):
МАКАЛЛИСТЕР Дэвин (US),
ПРАУСНИЦ Марк (US),
ГЕНРИ Себастиен (US),
ГО Синь Дун (US)

(73) Патентообладатель(и):
ДЖОРДЖИЯ ТЕК РИСЁЧ КОРПОРЕЙШН (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2012/0078189 A1, 29.03.2012. JP 2009039171 A, 26.02.2009. US 6656147 B1, 02.12.2003. US 2012/0027810 A1, 02.02.2012. RU 2494769 C2, 10.10.2013.**

(54) МИКРОИГЛЫ И СПОСОБЫ ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и медицинской технике, а именно к сфере применения микроигл для транспортировки терапевтических, диагностических, косметических, биологических или же других молекул внутрь кожи, за ее пределы или через нее или другие тканевые барьеры. Матрица микроигл для введения требуемого вещества в биологическую ткань содержит основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону, первичную воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки, и две или более твердые микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части. Две или более твердые микроиглы содержат требуемое вещество. Пластырь с микроиглами содержит ранее описанную матрицу микроигл, адгезивный слой и вспомогательный слой, прикрепленный к основной подложке. Вспомогательный слой содержит язычковую часть, которая проходит от одной или более твердых микроигл и позволяет пользователю рукой удерживать язычковую часть для того, чтобы манипулировать пластырем без соприкосновения с двумя или более твердыми микроиглами. Способ создания матрицы микроигл включает: (а) предоставление формы для заливки, имеющей верхнюю поверхность,

RU 2719937 C1

RU 2719937 C1

противоположную нижнюю поверхность и отверстие в верхней поверхности, при этом отверстие сообщается с первой полостью, проксимальной к верхней поверхности, и со второй полостью, расположенной ниже первой полости, причем первая полость определяет первичную часть воронки, при этом вторая полость определяет по меньшей мере одну микроиглу; (b) заполнение по меньшей мере второй полости через отверстие в форме для заливки первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде; (c) сушку первого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для того, чтобы сформировать по меньшей мере часть заостренного конца микроиглы во второй полости, при этом часть заостренного конца содержит требуемое вещество; (d) заполнение первой полости и второй полости, при условии, что любая из них является незанятой при выполнении этапов (b) и (c), через отверстие в форме для заливки вторым материалом, который содержит матричный материал, растворенный или суспендированный во второй жидкой среде; (e) сушку второго материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части второй жидкой среды, для формирования (i) первичной части воронки и (ii) любой части по меньшей мере одной микроиглы, не сформированной при выполнении этапов (b) и (c), при этом первичная часть воронки содержит матричный материал; (f) удаление из формы для заливки по меньшей мере одной микроиглы вместе с первичной частью воронки, присоединенной к ней, причем требуемого вещества в по меньшей мере одной микроигле расположено больше, чем расположено в первичной части воронки, и при этом (i) форма для заливки является газопроницаемой и к нижней поверхности формы для заливки применяется отрицательное давление, (ii) вторая полость определяет две или более микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части, и/или (iii) форма для заливки является эластомерной и этап (f) включает эластичное деформирование формы для заливки для облегчения отделения формы для заливки от первичной воронкообразной части и по меньшей мере одной микроиглы. В соответствии со вторым вариантом способ создания матрицы микроигл включает: (a) предоставление непористой и газопроницаемой формы для заливки, имеющей верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а также отверстия на верхней поверхности, при этом каждое отверстие сообщается с полостью, которая определяет микроиглу; (b) заполнение полостей через отверстия жидким материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в жидкой среде; (c) сушку жидкого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части жидкой среды и формирования микроигл, которые содержат требуемое вещество; (d) удаление микроигл из формы для заливки, при этом заполнение на этапе (b) осуществляется с перепадом давления, примененного между верхней и нижней поверхностями формы для заливки. В соответствии с третьим вариантом способ создания матрицы микроигл включает: предоставление формы для заливки, состоящей из двух частей, имеющей верхнюю часть и нижнюю часть, при этом верхняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность и отверстие, проходящее через нее, причем отверстие определяет верхнюю полость, при этом нижняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а также отверстие в верхней поверхности, которое находится в жидкостном сообщении с верхней полостью и которое сообщается с нижней полостью, к тому же нижняя полость определяет микроиглу, при этом верхняя часть и нижняя часть разъемно соединены вместе; заполнение по меньшей мере нижней полости через отверстие в верхней части первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде; сушку первого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для формирования микроиглы, которая содержит требуемое вещество; и удаление микроиглы из формы для заливки. В соответствии со вторым вариантом выполнения матрицы микроигл для введения требуемого вещества в биологическую ткань две или более твердые микроиглы содержат требуемое вещество и матричный материал. Причем требуемого вещества в двух или более твердых микроиглах расположено больше, чем расположено в первичной воронкообразной части. Матрица микроигл для введения двух или более требуемых веществ в биологическую ткань содержит: основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону, первую воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки, первую матрицу из двух или более твердых микроигл, проходящих от первой воронкообразной части, вторую воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки, и вторую матрицу из двух или более твердых микроигл, проходящих от второй воронкообразной части. Первая и вторая

RU 2719937 C1

RU 2719937 C1

воронкообразные части являются продолговатыми в направлении, параллельном основной подложке. Микроиглы первой матрицы содержат первое требуемое вещество, а микроиглы второй матрицы содержат второе требуемое вещество, которое отличается от первого требуемого вещества. В соответствии со вторым вариантом выполнения пластырь с микроиглами содержит одну из выше описанных матриц микроигл. Способ введения требуемого вещества пациенту включает предоставление одного из ранее упомянутых вариантов пластыря с микроиглами, захват язычковой части пластыря с микроиглами, наложение пластыря с микроиглами на поверхность ткани пациента и ручное нажатие на пластырь с микроиглами для применения давления, эффективного для введения микроигл в ткань. Способ введения требуемого вещества пациенту включает представление одной из вышеуказанных матриц микроигл; применение матрицы микроигл к поверхности ткани пациента; введение микроигл матрицы в ткани без использования аппликаторного устройства. Изобретения обеспечивают улучшенные конструкции микроиглы для лучшего введения в ткань, улучшение способов производства микроиглы, в частности, для таких улучшенных конструкций. 10 н. и 54 з.п. ф-лы, 27 ил., 3 табл.

RU 2719937 C1

RU 2719937 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 719 937**(13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61M 37/00 (2006.01)
A61M 5/158 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61M 37/0015 (2018.08); *A61M 2037/0023* (2018.08); *A61M 2037/0046* (2018.08); *A61M 2037/0053* (2018.08)

(21)(22) Application: **2016145275, 24.04.2015**

(24) Effective date for property rights:
24.04.2015

Registration date:
23.04.2020

Priority:
(30) Convention priority:
24.04.2014 US 61/983,593

(45) Date of publication: **23.04.2020** Bull. № **12**

(85) Commencement of national phase: **24.11.2016**

(86) PCT application:
US 2015/027672 (24.04.2015)

(87) PCT publication:
WO 2015/164840 (29.10.2015)

Mail address:
197101, Sankt-Peterburg, a/ya 128, pat.pov. S.V.Novoselovoj

(72) Inventor(s):
MAKALLISTER Devin (US),
PRAUSNITS Mark (US),
GENRI Sebastien (US),
GO Sin Dun (US)

(73) Proprietor(s):
GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION (US)

RU 2719937 C1

(54) MICRONEEDLES AND METHODS FOR THEIR PRODUCTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine; medical equipment.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of application of microneedles for transportation of therapeutic, diagnostic, cosmetic, biological or other molecules inside the skin, beyond or through it or other fabric barriers. Matrix of microneedles for introduction of required substance into biological tissue contains main substrate having microneedle and opposite back side, a primary funnel-shaped portion extending from the micro-needle side of the base substrate, and two or more solid microneedles extending from the primary funnel-shaped portion. Two or more solid microneedles contain the required substance. Microneedle patch comprises a previously described microneedle matrix, an adhesive layer and an auxiliary layer attached to the base substrate. Auxiliary layer comprises tongue portion extending from one or more hard microneedle to allow user to retain tongue portion to manipulate patch without contact with two or more solid microneedles. Method of forming a microneedle array includes: (a) providing a casting mold having a top surface, an opposite bottom surface and a top surface opening, wherein the hole communicates with the first cavity proximal to the upper surface and with the second cavity located below the first cavity, wherein the first cavity defines the primary part of the funnel, wherein the second cavity defines at least one microneedle; (b) filling at least a second cavity through a hole in a casting mold with a first material which contains the desired substance dissolved or suspended in a first liquid

RU 2719937 C1

medium; (c) drying the first material in the casting mold to remove at least a portion of the first liquid medium to form at least a portion of the sharpened end of the microneedle in the second cavity, wherein a portion of the pointed end comprises the desired substance; (d) filling the first cavity and the second cavity, provided that any of them is unoccupied during steps (b) and (c), through a hole in the casting mold with a second material which contains a matrix material dissolved or suspended in a second liquid medium; (e) drying the second material in a casting mold to remove at least a portion of the second liquid medium, to form (i) a primary portion of the funnel and (ii) any portion of the at least one microneedle not formed during steps (b) and (c), wherein primary part of funnel contains matrix material; (f) removing from the mold for pouring at least one microneedle together with a primary portion of the funnel attached thereto, wherein the desired substance in the at least one microneedle is greater than that found in the primary portion of the funnel, and wherein (i) the casting mold is gas-permeable and negative pressure is applied to the lower surface of the casting mold, (ii) the second cavity defines two or more microneedles extending from the primary funnel-shaped portion, and/or (iii) the casting mold is elastomer and step (f) comprises elastic deformation of the casting mold to facilitate separation of the casting mold from the primary funnel-shaped part and at least one microneedle. According to the second version, the method of creating a matrix of microneedle includes: (a) providing a non-porous and gas-permeable casting mold having a top surface, an opposite bottom surface, as well as holes on upper surface, wherein each hole is interconnected with cavity, which defines microneedle; (b) filling cavities through openings with a liquid material which contains the desired substance dissolved or suspended in a liquid medium; (c) drying liquid material in a casting mold for removing at least a portion of the liquid medium and forming microneedles which contain the desired substance; (d) removing the microneedle from the casting mold, wherein filling at step (b) is carried out with a pressure drop applied between the top and bottom surfaces of the casting mold. According to the third version, the method of creating a microneedle matrix includes: providing a casting mold consisting of two parts having an upper part and a lower part, wherein upper part has upper surface, opposite lower surface and hole passing through it, wherein opening defines upper cavity, wherein lower part has upper surface, opposite lower surface, as well as hole in upper surface, which is in fluid communication with upper cavity and which communicates with lower cavity, besides, lower cavity defines microneedle, wherein upper part and lower part are detachably connected together; filling at least the lower cavity through an opening in the upper part with a first material which contains the desired substance dissolved or suspended in the first liquid medium; drying the first material in the casting mold to remove at least a portion of the first liquid medium for forming the microneedle, which contains the desired substance; and removing the microneedle from the casting mold. According to the second embodiment of the microneedle matrix for introducing the required substance into the biological tissue, two or more solid microneedles contain the required substance and a matrix material. Required substance in two or more solid microneedles is located more than is located in the primary funnel-shaped part. Matrix of microneedles for introduction of two or more required substances into biological tissue contains: main substrate having microneedle and opposite back side, first funnel-shaped part extending from main substrate micro-needle side, a first matrix of two or more solid microneedles extending from the first funnel-shaped portion, a second funnel-shaped portion extending from the micro-needle side of the base substrate, and a second matrix of two or more solid microneedles extending from the second funnel-shaped portion. First and second funnel-shaped parts are elongated in the direction parallel to the main substrate. Microneedles of the first matrix contain the first required substance, and microneedles of the second matrix contain the second required substance which differs from the first required substance. In compliance with second version, patch with microneedle comprises one of said microneedle arrays described above. Method for administering a desired substance to a patient comprises providing one of the previously mentioned versions of a patch with microneedles, grip of tongue portion of plaster with microneedles, application of plaster with microneedles on tissue surface of patient and manual pressing on plaster with microneedles for application of pressure effective for introduction of microneedles into fabric. Method for administering a desired substance to a patient comprises presenting one of said microneedle matrices; using the microneedle matrix to the patient's tissue surface; introduction of microneedle matrix into tissue without use of applicator device.

EFFECT: inventions provide improved microneedle designs for better introduction into fabric, improved methods of producing microneedle, particularly for such improved structures.

64 cl, 27 dwg, 3 tbl

RU 2719937 C1

RU 2719937 C1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США на патент №61/983593, поданной 24 апреля 2014, описание которой включено в настоящем документе в посредством ссылки.

Уровень техники

Настоящая заявка, в целом, относится к сфере применения микроигл для транспортировки терапевтических, диагностических, косметических, биологических или же других молекул внутрь кожи, за ее пределы или через нее, или другие тканевые барьеры.

Микроиглы имеют малый размер, который обеспечивает им возможность точно воздействовать на поверхностные слои ткани (к примеру, кожи), при этом, относительно безболезненно. Тем не менее, их малый размер может препятствовать другим факторам, которые являются важными для их функциональности и/или изготовления. Это особенно актуально в случае изготовления пластыря с микроиглами для трансдермальной доставки лекарственного средства.

Например, в связи с тем, что микроиглы являются короткими по сравнению с основанием или подложкой, из которых они сформированы или прикреплены к ним, введение в ткань может быть затруднено. Это происходит в результате эластичной природы целевой ткани (например, кожи), так как большая часть приложенного усилия при введении их в кожу используется для деформации кожи под полным объемом пластыря с микроиглами для того, чтобы микроиглы в достаточной степени контактировали и проникали в ткань. Таким образом, усилие прижатия пластыря, необходимое для успешного введения микроиглы может быть выше, чем усилие, необходимое для введения микроигл в одиночку. Это привело к разработке комбинированных и инвазивных аппликаторов, в которых используют пластыри с микроиглами для воздействия на кожу. Это увеличивает стоимость и сложность, что является нежелательным.

Общепринятые способы формирования, как правило, не очень хорошо подходят для создания матриц микроигл простым, быстрым, высоковоспроизводимым и точным способом. Например, малый размер микроигл ограничивает количество материала, которое можно загрузить в них (в случае доставки), или которое может быть отобрано/извлечено в случае анализируемого отбора проб/мониторинга. Микроиглы имеют ограниченный объем, который является аналогичным полостям форм, из которых они изготовлены. Это ограничивает количество материала, который может быть в них загружен. Еще больше усложняет задачу тот факт, что многие представляющие интерес молекулы имеют ограниченную растворимость в воде (один из предпочтительных несущих растворителей в процессе изготовления) и других растворителях.

Изготовление твердых микроигл малого размера также может страдать от неточностей, возникающих при использовании традиционных систем дозирования жидкости и традиционных форм для заливки. Неточности могут быть связаны с несовпадением между внесенными каплями на полости микроиглы и сильно изменяющимися объемами наполнения. Малый размер полостей форм для заливки микроигл делает их затруднительными для ориентирования при технологии прямого нанесения, особенно при крупносерийном производстве. Намеченная площадь нанесения определяется отверстием полости микроиглы в форме для заливки, которое имеет очень малый размер. Объем микроиглы также является очень малым, как правило, около 10 нанолитров, который затруднителен для повторяемого наполнения с использованием дозирующих систем в микролитрах и нанолитрах в условиях крупносерийного

производства. Сохраняется потребность в быстром, повторимом и точном наполнении форм для заливки микроиглы.

В целом, сохраняются потребности в улучшении конструкции микроиглы для лучшего введения в ткань, а также в улучшении способов производства микроиглы, в частности, для таких улучшенных конструкций.

Сущность изобретения

Улучшенные матрицы микроигл и пластыри доставки лекарственных средств, вместе с улучшенными способами изготовления матриц микроигл были разработаны для того, чтобы разрешить вопросы, связанные с одной или более вышеуказанными потребностями.

В одном аспекте изобретения матрица микроигл представлена для введения требуемого вещества в биологическую ткань. В одном варианте реализации изобретения, матрица содержит основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону; по меньшей мере одну первичную воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки; и две или более твердые микроиглы, проходящие от по меньшей мере первичной воронкообразной части, в то время как две или более твердых микроиглы содержат требуемое вещество. В одном варианте реализации изобретения, каждая из двух или более твердых микроигл дополнительно содержит вторичную воронкообразную часть, проходящую от по меньшей мере одной первичной воронки.

В еще одном аспекте настоящего изобретения, пластырь с микроиглами представлен для введения требуемого вещества в биологическую ткань. В одном варианте реализации изобретения, устройство содержит основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону; первичную воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки; и одну или более твердые микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части, при этом одна или более твердые микроиглы содержат требуемое вещество и один или более матричные материалы, и в котором требуемого вещества в одной или более твердых микроиглах расположено больше, чем расположено в первичной воронкообразной части.

В одном аспекте изобретения, пластырь с микроиглами представлен для введения двух или более требуемых веществ в биологическую ткань. В одном случае, пластырь содержит основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону; первую воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки, при этом первая воронкообразная часть является продолговатой в направлении, параллельном основной подложке; и первую матрицу из двух или более твердых микроигл, проходящих от первой воронкообразной части, причем микроиглы первой матрицы содержат первое требуемое вещество; вторую воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки, при этом вторая воронкообразная часть является продолговатой в направлении, параллельном основной подложке; и вторую матрицу из двух или более твердых микроигл, проходящих от второй воронкообразной части, причем микроиглы второй матрицы содержат второе требуемое вещество, которое отличается от первого требуемого вещества.

В еще одном аспекте настоящего изобретения представлены способы для создания матрицы микроигл. В одном варианте реализации изобретения, способ включает (а) предоставление формы для заливки, имеющей верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, и отверстие в верхней поверхности, при этом отверстие сообщается с первой полостью, проксимальной к верхней поверхности и со второй

полостью, расположенной ниже первой полости, причем первая полость определяет первичную часть воронки, и при этом вторая полость определяет по меньшей мере одну микроиглу; (b) заполнение по меньшей мере второй полости через отверстие в форме для заливки первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде; (c) сушку первого материала в форме для заливки, для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для того, чтобы сформировать по меньшей мере часть заостренного конца микроиглы во второй полости, при этом часть заостренного конца содержит требуемое вещество; (d) заполнение первой полости, и второй полости, при условии, что любая из них является незанятой при выполнении этапов (b) и (c), через отверстие в форме для заливки, вторым материалом, который содержит матричный материал, растворенный или суспендированный во второй жидкой среде; (e) сушку второго материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части второй жидкой среды, для формирования (i) первичной части воронки, и (ii) любой части по меньшей мере одной микроиглы, не сформированной при выполнении этапов (b) и (c), при этом первичная часть воронки содержит матричный материал; и (f) удаление из формы для заливки по меньшей мере одной микроиглы вместе с первичной частью воронки, присоединенной к ней, причем требуемого вещества в по меньшей мере одной микроигле расположено больше, чем расположено в первичной части воронки.

В еще одном аспекте настоящего изобретения, представлен способ для создания матрицы микроигл, который включает (a) предоставление непористой и газопроницаемой формы для заливки, имеющей верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а также множество отверстий на верхней поверхности, при этом каждое отверстие сообщается с полостью, которая определяет микроиглу; (b) заполнение полостей через отверстия жидким материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в жидкой среде; (c) сушку жидкого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части жидкой среды и формирования множества микроигл, которые содержат требуемое вещество; и (d) удаление множества микроигл из формы для заливки, при этом заполнение на этапе (b) осуществляется с перепадом давления, примененного между верхней и нижней поверхностями формы для заливки.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ для создания матрицы микроигл, который включает предоставление формы для заливки, состоящей из двух частей, имеющей верхнюю часть и нижнюю часть, при этом верхняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность и отверстие, проходящее через нее, причем отверстие определяет верхнюю полость, при этом нижняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а отверстие в верхней поверхности, которое находится в жидкостном сообщении с верхней полостью, и которое сообщается с нижней полостью, к тому же нижняя полость определяет микроиглу, при этом верхняя часть и нижняя часть разъемно соединены вместе; заполнение по меньшей мере нижней полости через отверстие в верхней части первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде; сушку первого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для того, чтобы сформировать микроиглу, которая содержит требуемое вещество; а также удаление микроиглы из формы для заливки.

Дополнительные аспекты будут изложены частично в описании, которое следует, и частично будут очевидны из описания, или могут быть изучены посредством

практического применения аспектов, описанных ниже. Преимущества, описанные ниже, могут быть реализованы и получены при помощи элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что как предшествующее общее описание, так и последующее подробное описание являются только пояснительными и приводятся в качестве примера и не ограничиваются ими.

Краткое описание графических материалов

На **Фиг**. 1-12 проиллюстрированы различные варианты реализации изобретения матриц микроигл, пластырей с микроиглами, а также конструкции микроигл, которые содержат воронкообразную часть.

На **Фиг**. 13-16, 18-21, и 25-27 проиллюстрированы различные способы, формы для заливки и системы для создания матриц микроигл, как это описано в настоящем документе.

На **Фиг**. 17 и 22-24 проиллюстрированы некоторые примеры вариантов реализации изобретения матриц микроигл и их свойств, полученные с помощью использования некоторых способов и систем, описанных в настоящем документе.

Подробное описание изобретения

Были разработаны улучшенные матрицы микроигл и способы изготовления. В вариантах реализации изобретения, микроиглы содержат активный фармацевтический ингредиент или другое требуемое вещество, и матрицы этих микроигл особенно подходят для использования в качестве пластырей или в пластырях для доставки лекарственного средства, например, для наложения на кожу пациента.

В вариантах реализации изобретения, матрицы микроигл преимущественно содержат одну или более воронкообразные части между основной подложкой и самими микроиглами. Дополнительно, воронкообразная часть (иногда называемая в настоящем документе как «воронка», «воронкообразная часть», «первичная воронкообразная часть», «вторичная воронкообразная часть», или же «вводная воронка») придает определенные преимущества при ее использовании, при ее производстве, или же как при ее использовании, так и при ее производстве.

Во-первых, трудности при введении в ткань могут быть уменьшены при помощи включения воронок в пластырь с микроиглами, в силу того, что они приподнимают микроиглы над их основанием или подложкой, обеспечивая возможность микроиглам проще контактировать и проникать в целевую ткань - без необходимости делать микроиглы длиннее. Это повышает эффективность введения микроиглы (например, показатель эффективности проникновения микроиглы) и уменьшает величину усилия, необходимого для эффективного наложения пластыря с микроиглами. То есть, большее количество микроигл из массива прокалывают ткань (например, больше чем или равно 80% или 90% или же 95% микроигл в пластыре) или же большая часть каждой микроиглы проникает в кожу (например, в среднем больше чем или равно 50% или 75% или же 80% или 90% от 95% длины или объема микроигл в пластыре). Конечным результатом какого-либо из этих критериев показателя эффективности проникновения микроиглы является то, что большая часть требуемого вещества, вводимого микроиглами доставляется в ткань.

Данный подход к конструкции микроиглы также может быть щадящим, позволяя вводить микроиглу практически не вводя воронку после прикладывания минимального усилия. То есть, полученная в результате глубина введения микроигл с воронками является менее зависимой от прикладывания чрезмерного усилия в процессе наложения пластыря, так как резкое расширение участка воронки препятствует введению, и приводит к введению до переходного участка воронки микроиглы. Это позволяет их

введение всего лишь посредством простого нажатия большим пальцем, причем нажатием большим пальцем вместе с механизмом для указания минимального требуемого усилия, которое было приложено, или более простыми и менее инвазивными аппликаторами, которые могут не зависеть от воздействия. Например, если матрица более длинных микроигл прижата к коже, то возможно лишь частично ввести микроиглы, позволяя им по-прежнему проникать неглубоко. Тем не менее, фактическую глубину введения микроиглы очень трудно контролировать, поскольку минимальное рекомендуемое усилие будет варьироваться в зависимости от различий между отдельными людьми (например, типы кожи) и местами применения (например, места на теле пациента). Таким образом, усилие введения для частичного введения матрицы более длинных микроигл будет варьироваться и применение усилия, которое является слишком малым или слишком большим, будет приводить к неправильной глубине введения микроиглы. Это облегчено при использовании микроигл с вводной воронкой, в силу того, что резкое расширение воронкообразной части ограничивает глубину введения. Если было применено минимальное (или большее) усилие, глубина введения соответствует.

Во-вторых, загрузка и пределы заполнения могут быть значительно уменьшены с помощью включения воронок в микроигольное устройство, поскольку они увеличивают количество требуемого вещества, которое может быть загружено в микроиглы в процессе их производства. В процессе формирования, который включает воронки, количество вещества, которое может быть загружено является большим, чем объем полостей микроиглы, умноженный на концентрацию загруженного вещества в растворе. Количество загруженного вещества может быть равным объемам микроиглы и воронки вместе взятых, умноженным на концентрацию заполняемого раствора/суспензии умноженным на количество шагов заполнения. Объем воронки чаще всего является во много раз большим, чем объем микроиглы, тем самым значительно увеличивая количество, которое может быть загружено в микроиглы.

В-третьих, производственные сложности могут быть значительно уменьшены с помощью добавления воронок, потому что они значительно увеличивают целевую область во время этапа заполнения, так как воронки расширяются за пределы полости микроиглы. Эта увеличенная целевая область (то есть основной переходной участок воронки) значительно снижает точность позиционирования, требуемую для системы введения/заполнения в сравнении с формой для заливки, не содержащей воронку, в которой целевой областью будет основной переходной участок микроиглы. В дополнение, объем для заполнения микроиглы с воронкой может быть во много раз больше, чем сама микроигла, тем самым уменьшая данное ограничение.

Другие преимущества и выгоды конструкций матрицы микроигл, а также способы изготовления, которые были разработаны, описаны в остальной части подробного описания. Некоторые из улучшенных способов изготовления применимы к матрицам микроигл, которые содержат воронкообразные части, а также матрицам микроигл, которые не содержат воронкообразные части.

Если в настоящем документе или остальной части подробного описания не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, обычно понятные специалистам в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Кроме того, следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов реализации изобретения и не предназначена для ограничения. В описании и формуле настоящих вариантов реализации изобретения, следующая терминология будет использована в соответствии с определениями,

описанными ниже.

Используемые в данном подробном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число, если контекст безусловно не требует иного. Таким образом, например, ссылка на термин «компонент» может включать комбинацию из двух или более компонентов; ссылка на термин «буфер» может включать смеси из буферов, и тому подобное.

Термин «приблизительно» в данном контексте, обозначает, что значение данного количества может включать количество в пределах 10% от указанного значения, или опционально в пределах 5% от значения, или в некоторых вариантах реализации изобретения в пределах 1% от значения.

1. Матрицы микроигл с воронкообразной частью

Матрицы микроигл содержат основную подложку и две или более микроиглы, которые проходят от поверхности основной подложки. Каждая микроигла имеет проксимальный конец, прикрепленный непосредственно к основной подложке, или же косвенно через одну или более воронкообразную часть, и дистальный заостренный конец, который является острым и эффективным для проникновения в биологическую ткань. Микроигла имеет коническую боковую стенку между проксимальным и дистальными концами.

Воронкообразная часть может быть выполнена в виде единого целого с микроиглой. Наружная поверхность воронкообразной части может отличаться от выступающей структуры части микроиглы по явному изменению/расширению угла поверхностей, определяющих различные части конструкции, которые можно рассмотреть как резкое расширение в по меньшей мере одном размере (например, радиальном), в виде единого целого проходящего от дистального конца в направлении проксимального конца микроиглы. Воронкообразная часть является шире у конца ее основания, чем ее конец микроиглы. Это расширение может быть сконструировано таким образом, чтобы практически не вводить воронкообразную часть в слой целевой ткани или пространство.

В предпочтительном варианте реализации изобретения представлена матрица микроигл для введения лекарственного средства или другого требуемого вещества в биологическую ткань, такую как кожа, при этом матрица содержит основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону; первичную воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки; и одну или более твердые микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части, при этом одна или более твердые микроиглы содержат требуемое вещество и матричный материал, и при этом требуемого вещества в одной или более твердых микроиглах расположено больше, чем расположено в первичной воронкообразной части. Например, первичная воронкообразная часть может содержать от 0% до 20% требуемого вещества, присутствующего в комбинации одной или более твердых микроигл и первичной воронкообразной части, от которой отходят одна или более твердых микроигл. Этот вариант реализации изобретения преимущественно предотвращает потерю лекарственного средства в воронкообразной части.

В одном варианте реализации изобретения представлена матрица микроигл для введения лекарственного средства или другого требуемого вещества в биологическую ткань, такую как кожа, при этом матрица содержит основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону; по меньшей мере одну первичную воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки; и две или более твердых микроиглы, проходящих от по меньшей мере одной первичной воронкообразной части, причем две или более твердые микроиглы содержат

требуемое вещество. Каждая из двух или более твердых микроигл может дополнительно содержать вторичную воронкообразную часть, проходящую от по меньшей мере одной первичной воронки.

На **Фиг**. 1-2 проиллюстрирован один пример матрицы микроигл **105** в виде части пластыря с микроиглами **100**, при этом каждая микроигла **130** проходит от воронкообразной части **125**. Матрица микроигл **105** содержит основную подложку **110**, имеющую микроигольную сторону **115** и противоположную заднюю сторону **120**. Воронкообразные части **125** проходят от микроигольной стороны **115** основной подложки **110**. Матрица микроигл **105** прикреплена к вспомогательному слою **140** с помощью адгезивного слоя **135**, расположенного между ними. Вспомогательный слой **140** содержит язычковую часть **145**, которая отходит от матрицы микроигл. Язычковая часть **145** позволяет пользователю рукой удерживать и манипулировать пластырем с микроиглами **100** без необходимости контактировать с микроиглами **130**. Адгезивное покрытие **150** прикреплено к части адгезивного слоя **135**, который покрывает язычковую часть **145** вспомогательного слоя **140**. Адгезивное покрытие **150** позволяет пользователю рукой удерживать и манипулировать пластырем с микроиглами **100** без необходимости контактировать с адгезивным слоем **135**.

Необязательный механический индикатор усилия **155** расположен между адгезивным слоем **135** и вспомогательным слоем **140**. Механический индикатор усилия может быть использован для индикации пользователю о приложенном в процессе использования к пластырю усилии и/или давлении. Например, в одном варианте реализации изобретения, индикатор выполнен с возможностью подачи сигнала, в тех случаях, когда усилие, приложенное пользователем к пластырю (в процессе накладывания пластыря на кожу пациента, для введения одной или более микроигл в кожу пациента) соответствует предварительно заданному пороговому значению или превышает его. Предварительно заданным пороговым значением является минимальное усилие или несколько большее, чем минимальное усилие, которое требуется для конкретного пластыря с микроиглами для эффективного наложения на кожу пациента. То есть, это является усилием, которое необходимое для того, чтобы микроиглы надлежащим образом, например, полностью, вводились в кожу пациента.

Структурные конструктивные особенности воронкообразной части и микроиглы.

Воронкообразная часть может быть выполнена во множестве различных конфигураций. Воронкообразная часть может иметь конические стенки (крутые или неглубокие), «ступенчатые» стенки, конические стенки, которые затем становятся вертикальными, полусферические стенки, или же их комбинации. Воронкообразные части могут быть симметричными или же асимметричными. Некоторые из этих конфигураций проиллюстрированы в видах в поперечном разрезе на **Фиг**. 3A-3F. На **Фиг**. 3A проиллюстрирована воронкообразная часть **310** конической формы, которая имеет прямую коническую боковую стенку и микроигла **300**,проходящая из нее. На **Фиг**. 3B проиллюстрирована воронкообразная часть со ступенчатой боковой стенкой и микроиглой **300**,проходящей из нее. На **Фиг**. 3C проиллюстрирована воронкообразная часть **330** с боковой стенкой, которая имеет как коническую часть, так и часть без конусности (вертикальную), и микроигла **300**, проходящая из нее. На **Фиг**. 3D проиллюстрирована несимметричная воронкообразная часть **340** со стенкой, которая сужается под отличающимся углом на стороне **341** воронкообразной части, по сравнению с другой (например, противоположной) стороной **342** воронкообразной части, с микроиглой **301**,проходящей из нее. На **Фиг**. 3E проиллюстрирована неглубокая воронкообразная часть **350** конической формы, которая имеет прямую коническую

боковую стенку и микроиглу **300**, проходящую из нее. На **Фиг. 3F** проиллюстрирована воронкообразная часть **360** полусферической формы, которая имеет изогнутую боковую стенку и микроиглу **300**, проходящую из нее.

Отдельно взятые матрица микроигл или пластырь могут иметь воронкообразные части, имеющие две или более различных геометрии. Например, матрица может содержать один ряд микроигл, имеющих воронкообразные части первого размера или формы, и второй ряд микроигл, имеющих воронкообразные части второго размера или формы. Например, различия могут быть с успехом разработаны для доставки двух различных требуемых веществ.

Изготовление и использование конструктивных особенностей также ведут к выбору геометрии воронкообразной части. Например, плотность расположения микроигл и воронок внутри матрицы (то есть, расстояние между ними) также могут быть сбалансированы с геометрией микроиглы/воронки, для обеспечения возможности простого введения иглы, практически без введения воронки (то есть, потому что более близкое расстояние между микроиглами, как правило, больше затрудняет введение). В качестве другого примера, в процессе изготовления, объем раствора вносится внутрь воронкообразных частей формы для заливки, и после высыхания/отверждения, растворенное вещество, по существу, мигрирует в микроиглу и ее заостренную часть формы для заливки. В одном варианте реализации изобретения, форма воронки сконструирована для стимуляции и максимизации этой миграции растворенного вещества.

Длина микроиглы (L_{MN}) может быть в пределах от около 50 мкм до 2 мм. В большинстве случаев их размеры находятся в пределах от около 200 мкм до 1200 мкм, и идеально в пределах от около 500 мкм до 1000 мкм. Длина (высота) воронки (L_{FUN}) может быть в пределах от около 10 мкм до 1 см. В большинстве случаев размеры воронок находятся в пределах от около 200 мкм до 2000 мкм, и более предпочтительно в пределах от около 500 мкм до 1500 мкм. Соотношение L_{FUN}/L_{MN} может быть в пределах от около 0,1 до 10, как правило, в пределах от около 0,3 до 4, и более предпочтительно в пределах от около 0,5 до 2 или же в пределах от около 0,5 до 1, несмотря на то, что соотношение в пределах от около 1 до 2 также является приемлемым. Соотношение L_{FUN}/L_{MN} может быть меньше чем около 1, или же может быть больше чем около 1. Сумма $L_{FUN}+ L_{MN}$ может быть в пределах от около 60 мкм до 1,2 см, как правило, в пределах от около 300 мкм до 1,5 мм, и более предпочтительно в пределах от около 700 мкм до 1,2 мм. Сумма $L_{MN} + L_{FUN}$ может быть больше чем около 1 мм, или больше чем около 1,2 мм, или же больше чем около 1,5 мм.

Объем микроиглы (V_{MN}) может быть в пределах от около 1 нл до 100 нл. В большинстве случаев он находится в пределах от около 5 нл до 20 нл. Объем воронки (V_{FUN}) может быть от около 1 нл до 20000 нл, как правило, в пределах от около 5 нл до 1000 нл, и более предпочтительно в пределах от около 10 до 200 нл. Соотношение V_{FUN}/V_{MN} может быть в пределах от около 0,1 до 100, как правило, в пределах от около 0,5 до 20, и более предпочтительно в пределах от около 1 до 10 или же в пределах от около 2 до 5.

Площадь поперечного сечения микроиглы, где она сходится с воронкой (A_{MN-FUN}) находится в пределах от около 300 мкм^2 до 800000 мкм^2. В большинстве случаев, она находится в пределах от около 10000 мкм^2 до 500000 мкм^2, и более предпочтительно

в пределах от около 50000 мкм^2 до 200000 мкм^2. Площадь поперечного сечения основного переходного участка воронки ($A_{FUN-BASE}$) находится в пределах от около 301 мкм^2 до 8×10^7 мкм^2, как правило, в пределах от около 10000 мкм^2 до 5×10^6 мкм^2, и более предпочтительно в пределах от около 100000 мкм^2 до 2×10^6 мкм^2. Соотношение $A_{FUN-BASE}/A_{MN-FUN}$ всегда больше 1, в силу того, что воронка расширяется за пределы микроиглы. Соотношение $A_{FUN-BASE}/A_{MN-FUN}$ находится в пределах от около 1,1 до 2500, как правило, в пределах от около 1,5 до 100, и более предпочтительно в пределах от около 2 до 10.

Одна или более микроигл могут быть расположены на основной подложке в любой подходящей плотности расположения. Например, множество микроигл могут быть расположены в матрице в равномерном или шахматном порядке, при этом каждая микроигла отделена от ближайшей соседней микроиглы на расстояние, приблизительно равное высоте микроиглы.

Ширина переходного участка воронки микроиглы (W_{MN-FUN}) находится в пределах от около 20 мкм до 1000 мкм. В большинстве случаев, она находится в пределах от около 100 мкм до 500 мкм, и более предпочтительно в пределах от около 200 мкм до 400 мкм. Ширина основного переходного участка воронки ($W_{FUN-BASE}$) составляет в пределах от около 30 мкм до 1 см, как правило, в пределах от около 300 мкм до 1500 мкм, и более предпочтительно в пределах от около 500 мкм до 1000 мкм. Соотношение $W_{FUN-BASE}/W_{MN-FUN}$ всегда больше 1 в силу того, что воронка расширяется за пределы микроиглы. Соотношение $W_{FUN-BASE}/W_{MN-FUN}$ находится в пределах от около 1,1 до 50, как правило, в пределах от около 1,5 до 10, и более предпочтительно в пределах от около 2 до 5.

Воронкообразная часть расширяется от местоположения, где она соединяется с микроиглой в по меньшей мере одном измерении. В большинстве случаев она расширяется радиально. Меньший угол α расположен между линией, которая проходит от переходного участка воронки микроиглы до того места, где воронкообразная часть сходится с основанием, и линией, которая проходит аналогичным образом и является перпендикулярной центральной оси микроиглы, как проиллюстрировано на **Фиг. 4A-4C**. Угол α является меньшим, чем около 90°, но большим, чем около 10°. В большинстве случаев, он находится в пределах от около 30° до 75°, и более предпочтительно в пределах от около 45° до 60°.

Каждая микроигла может быть связана с одной воронкой, а каждая воронка связана с одной микроиглой. В качестве альтернативы, одна микроигла может быть связана более чем с одной воронкой. В качестве альтернативы, одна воронка может быть связана более чем с одной микроиглой. В целом, на единицу основы пластыря, количество микроигл равняется количеству воронок, или является больше него. Тем не менее, количество воронок может превышать количество микроигл в тех случаях, когда воронки используются в сериях. Количество микроигл на единицу пластыря, как правило, находится в пределах от 1 до 10000, и в большинстве случаев находится в пределах от около 20 до 1000, и более предпочтительно в пределах от около 50 до 500. Количество воронок на единицу пластыря, как правило, находится в пределах от 1 до 10000, и в большинстве случаев находится в пределах от около 5 до 500, и более предпочтительно в пределах от около 10 до 500. Соотношение воронок к микроиглам находится в пределах от около 0,01 до 10, как правило, в пределах от около 0,05 до 4, и более предпочтительно в пределах от около 0,1 до 1. В некоторых случаях соотношение

воронок к микроигле составляет около 1. В других случаях соотношение воронок к микроигле составляет около 2 или более. В некоторых случаях множество микроигл все подряд связаны с одной и той же воронкой. В некоторых случаях некоторые микроиглы являются связанными с воронками, а другие микроиглы не являются связанными с воронками. В некоторых случаях количество воронок, с которыми связана каждая микроигла внутри пластыря не является одинаковым для всех микроигл или всех воронок.

Воронки также могут быть использованы в сериях, то есть наборе воронок, где первая воронка (то есть первичная воронкообразная часть) (конец основания) заполняет несколько других воронок (то есть, вторичных воронкообразных частей). Например, каждая микроигла может иметь свою воронку и ряд или участок пластыря с микроиглами, а также воронки могут быть соединены с продолговатой воронкой большего размера. Это является особенно полезным при заполнении пластыря с микроиглами множеством активных веществ по той или иной причине (например, активные вещества несовместимы друг с другом, изготовлены по-разному для стабильности и/или кинетики высвобождения). Например, некоторые микроиглы могут быстро высвобождать активное вещество, тем самым обеспечивая немедленный выброс для быстрого поднятия в крови уровня активного вещества в терапевтическом диапазоне, и другие микроиглы могут быть сконструированы для медленного высвобождения активного вещества, для поддержки в крови уровней активного вещества в терапевтическом диапазоне в течении продолжительного периода времени. Альтернативно, одна большая воронка может быть соединена с целым пластырем с микроиглами (с их отдельными воронками, или же без них). Это может быть полезным при заполнении одним активным веществом.

На **Фиг. 5-8** проиллюстрированы различные варианты реализации изобретения матриц микроигл, которые содержат множество микроигл с одной воронкообразной частью.

В одном варианте реализации изобретения, как проиллюстрировано на **Фиг. 5** и **6**, матрица микроигл **505** содержит основную подложку **510**, имеющую микроигольную сторону **515** и противоположную заднюю сторону **520**. Матрица микроигл **505** также содержит три набора микроигл **530** с каждым набором, имеющим одну воронкообразную часть **525**, проходящую от микроигольной стороны **515** основной подложки **510**. Как проиллюстрировано, часть заостренного конца микроиглы содержит требуемое вещество, при этом воронкообразная часть **525** и часть основной подложки **510** практически не содержит требуемое вещество. Каждая воронкообразная часть **425** является продолговатой в направлении (D), которое является параллельным основной подложке **510**. В этом варианте реализации изобретения, микроиглы **530** всех трех продолговатых воронкообразных частей **525** содержат одно и то же требуемое вещество.

В других вариантах реализации изобретения, различные участки матрицы микроигл могут содержать различные требуемые вещества и/или вспомогательные вещества, например, как проиллюстрировано на **Фиг. 7** и **8**. Матрица микроигл **705** содержит основную подложку **710**, с микроигольной стороной **715** и противоположной задней стороной **720**. Матрица микроигл **705** также содержит три набора микроигл **730a**, содержащих первое требуемое вещество, а также три набора других микроигл **730b**, содержащих второе требуемое вещество, с каждым набором, имеющим одну воронкообразную часть **725**, проходящую от микроигольной стороны **715** основной подложки **710**. Каждая воронкообразная часть **725** является продолговатой в направлении (D), которое является параллельным основной подложке **710**.

На **Фиг. 9-12** проиллюстрированы различные варианты реализации изобретения

матриц микроигл, которые содержат множество микроигл с двумя воронкообразными частями, первичную воронкообразную часть и вторичную воронкообразную часть.

В одном варианте реализации изобретения, как проиллюстрировано на **Фиг. 9** и **10**, матрица микроигл **905** содержит основную подложку **910**, имеющую микроигольную сторону **915** и противоположную заднюю сторону **920**. Матрица микроигл **905** также содержит три набора микроигл **930** с каждым набором, имеющим одну первичную воронкообразную часть **925**, проходящую от микроигольной стороны **915** основной подложки **910**, и вторичные воронкообразные части **935**, проходящие от первичной воронкообразной части **925**. Каждая первичная воронкообразная часть **925** является продолговатой в направлении (D), которое является параллельным основной подложке **910**. В этом варианте реализации изобретения, микроиглы **930** и воронкообразные части **925**, **935** содержат одни и те же требуемые вещества, а также вспомогательные вещества, соответственно.

В других вариантах реализации изобретения, различные участки матрицы микроигл содержат различные требуемые вещества и/или вспомогательные вещества, например, как проиллюстрировано на **Фиг**. 11 и 12. Матрица микроигл **1105** содержит основную подложку **1110**, с микроигольной стороной **1115** и противоположной задней стороной **1120**. Матрица микроигл **1105** также содержит три набора микроигл **1130a**, содержащих первое требуемое вещество, а также три набора других микроигл **1130b**, содержащих второе требуемое вещество, с каждым набором, имеющим первичную воронкообразную часть **925**, проходящую от микроигольной стороны **1115** основной подложки **1110**, и вторичные воронкообразные части **1135**, проходящие от первичной воронкообразной части **1125**. Каждая воронкообразная часть **1125**, **1135** является продолговатой в направлении (D), которое является параллельным основной подложке **1110**.

Пластырь с микроиглами, такой как вышеописанный, также может быть изготовлен с помощью автоматизированного способа производства pick-n-place, где каждый отдельный участок пластыря, содержащий различный состав, отформован отдельно, и затем установлен на адгезивную прокладку или подложку.

Пластырь с микроиглами может содержать различные микроиглы, например, содержащие различные композиции материалов, содержащие различные активные вещества и/или вспомогательные вещества и/или другие материалы. Микроиглы, которые содержат такую же композицию материалов могут быть соединены с общей воронкой (воронками). В дополнение к различным микроиглам, рядам, или участкам, имеющим различные материалы, загруженные в них, микроиглы и воронки сами могут иметь отдельные слои материалов. Отдельные слои могут быть представлены в виде нанесенных друг на друга, или разделенных на полосы, как проиллюстрировано на **Фиг**. **15**, или же отдельные слои могут быть в виде слоев оболочки, исходящих от боковой стенки полости внутрь формы для заливки, как проиллюстрировано на Фиг. **16**.

Требуемое вещество/Активный фармацевтический ингредиент

Для доставки в биологические ткани с применением представленных микроигл и способов может быть изготовлен широкий диапазон веществ. В данном контексте, термин «требуемое вещество» включает активные фармацевтические ингредиенты, аллергены, витамины, косметические средства, средства лечебной косметики, диагностические средства, маркеры (например, цветные красители или рентгенологические красители или маркеры), а также другие материалы, которые являются востребованным для введения в биологическую ткань. Термин «требуемое вещество» иногда называется в настоящем документе как «активное вещество». В предпочтительном варианте реализации изобретения, биологическая ткань представляет

собой ткань человека или другого млекопитающего, включая, но не ограничиваясь этим, кожу человека или же другого млекопитающего. В альтернативном варианте реализации изобретения, биологическая ткань представляет собой ткань растения.

В одном варианте реализации изобретения, требуемое вещество является профилактическим, терапевтическим, или диагностическим средством, которое применяется в медицине или ветеринарии. В одном варианте реализации изобретения, требуемое вещество является профилактическим или терапевтическим средством, которое может называться в настоящем документе как API (активный фармацевтический ингредиент). В некоторых вариантах реализации изобретения, API выбирается из подходящих белков, пептидов и их фрагментов, которые могут быть природного происхождения, синтезированными, или же получены рекомбинантным методом. Типичные примеры типов API для доставки включают антибиотики, противовирусные средства, анальгетики, анестетики, антигистаминные препараты, противовоспалительные средства, антикоагулянты, аллергены, витамины, противоопухолевые средства.

В одном варианте реализации изобретения требуемое вещество содержит вакцину. Примеры вакцин включают вакцины против инфекционных заболеваний, терапевтические вакцины против раковых заболеваний, неврологических расстройств, аллергии, а также отказа от курения или же других вредных привычек. Некоторые примеры нынешних и будущих вакцин используются для предупреждения сибирской язвы, рака шейки матки (вируса папилломы человека), лихорадки Денге, дифтерии, геморрагической лихорадки Эбола, гепатита A, гепатита B, гепатита C, гемофилического гриппа типа b (Hib), ВИЧ/СПИДа, вируса папилломы человека (ВПЧ), гриппа (сезонного и пандемического, японского энцефалита (ЯЭ), болезни Лайма, малярии, кори, менингококка, обезьяньей оспы, эпидемического паротита, коклюша, пневмококка, полиомиелита, бешенства, ротавируса, краснухи, опоясывающего лишая (опоясывающего герпеса), оспы, столбняка, тифа, туберкулеза (ТВ), ветряной оспы (ветрянки), лихорадки Западного Нила и желтой лихорадки.

В другом варианте реализации изобретения требуемое вещество содержит лекарственное средство. Лекарственное средство может быть выбрано из малых молекул и молекул, которые произведены или очищены с использованием так называемой «большой биотехнологии» (например, пептидов, белков, ДНК, РНК). Примеры терапевтических средств, которые могут содержать их аналоги и антагонисты, включают, но не ограничиваются этим, инсулин, инсулиноподобный фактор роста, инсулинотропин, паратиреоидный гормон, прамлинтида ацетат, гормон, высвобождающий гормон роста, фактор, стимулирующий выделение гормона роста, мецасермин, Фактор VIII, Фактор IX, антитромбин III, протеин C, белок S, бета-глюкоцереброзидазу, алглюкозидазу-альфа, ларонидазу, идурсульфазу, галсульфазу, агалсидазу-бета, альфа-1 ингибитор протеиназы, лактазу, ферменты поджелудочной железы, аденозиндеаминазу, смешанные иммуноглобулины, альбумин человека, эритропоэтин, дарбэпоэтин-альфа, филграстим, пэгфилграстим, сарграмостим, опрельвекин, человеческий фолликулостимулирующий гормон, человеческий хорионический гонадотропин, лютропин-альфа, интерферон (альфа, бета, гамма), альдеслейкин, алтеплазу, ретеплазу, тенектеплазу, урокиназу, фактор VIIa, дротрекогин-альфа, кальцитонин лосося, экзенатид, октреотид, диботермин-альфа, рекомбинантный человеческий костный морфогенетический белок 7, гистрелина ацетат, палифермин, трипсин, несиритид, ботулинический токсин типа (A и B), дезоксирибонуклеазу I человека, гиалуронидазу, папаин, л-аспарагиназу, ПЭГ-аспарагиназу, разбуриказу, лепирудин, бивалирудин, стрептокиназу, анистреплаза, бевацизумаб, цетуксимаб,

панитумумаба, алемтузумаб, ритуксимаб, трастузумаб, абатацепт, анакинру, адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, алефацепт, эфализумаб, натализумаб, экулизумаб, антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб, даклизумаб, муромонаб-CD3, омализумаб, паливизумаб, энфувиртид, абциксимаб, пегвисомант, овечий поливалентный антивенин для яда Кроталид, содержащий расщепленные Fab-фрагменты антител, Fab-фрагмент иммуноглобулина, полученный из овец, иммунизированных с производным дигоксина, ранибизумаб, денилеукин дифтитокс, ибритутомаб тиуксетан, гемтузумаб озогамицин, тозитумомаб, тозитумомаб-I, анти-резус (rh) иммуноглобулина G, дезамино [Val4, D-Arg8] аргинин-вазопрессин, соматостатин, соматотропин, брадикинин, блеомицина сульфат, химопапаин, глюкагон, эпопростенол, холецистокинин, окситоцин, кортикотропин, простагландин, пентигетид, тимозин альфа-1, альфа-1 антитрипсин, фентанил, лидокаин, эпинефрин, суматриптан, бензтропина мезилат, лираглутид, фондапаринукс, гепарин, гидроморфон, омацетаксин мепесуццинат, прамлинтид ацетат, тиреотропин-альфа, гликопирролат, дигидроэрготамин мезилат, бортезомиб, трипторелина памоат, тедуглутид, бромид метилналтрексона, пасиреотид, ондансетрона гидрохлорид, дроперидол, триамцинолон (hex) ацетонид, арипипразол, эстрадиола валерат, морфина сульфат, оланзапин, метадона гидрохлорид и метотрексат.

В еще одном варианте реализации изобретения, требуемое вещество представляет собой витамин, травянистое растение, или же биологически активную добавку, известные в данной области. Не имеющие ограничительного характера примеры включают 5-HTP (5-гидрокситриптофан), ягоды асаи, ацетил-L-карнитин, активированный уголь, алоэ вера, альфа-липоевую кислоту, яблочный уксус, аргинин, Ашитабу, ашваганду, астаксантин, ячмень, пчелиную пыльцу, бета-аланин, бета-каротин, бета-глюкан, биотин, горькую дыню, черную вишню, черную кохош, черную смородину, черный чай, аминокислоты с разветвлёнными боковыми цепями, бромелайн (бромелин), кальций, камфору, ромашку, витекс священный, хитозан, хлореллу, хлорофилл, холин, хондроитин, хром, корицу, цитиколин, кокосовую воду, кофермент Q10, конъюгированную линолевую кислоту, кордицепс, клюкву, креатин, D-маннозу, дамиану, панты оленя, дегидроэпиандростерон, диметилсульфоксид, эхинацею, этилендиаминтетрауксусную кислоту ЭДТК, бузину, жир страуса эму, масло примулы вечерней, пажитник, пиретрум, фолиевую кислоту, форсколин, ГАМК (гамма-аминомасляную кислоту), желатин, имбирь, гинкго билоба, женьшень, глицин, глюкозамин, глюкозамина сульфат, глутатион, индийский щитолистник, экстракт виноградных косточек, зеленый кофе, гуарану, гуггул, джимнему, боярышник, гибискус, святой базилик, горянку крупноцветковую, инулин, железо, масло морского криля, L-карнитин, L-цитруллин, L-триптофан, лактобактерии, магний, магнолию, молочный чертополох, МСМ (метилсульфонилметан), никотиновую кислоту, маслину, омега-3 жирные кислоты, чай улун, душицу, страстоцвет, пектин, фенилаланин, фосфатидилсерин, калий, пробиотики, прогестерон, кверцетин, рибозу, красный дрожжевой рис, гриб рейши, ресвератрол, шиповник, шафран, s-аденозилметионин, пальму сереноа, лимонник китайский, облепиху крушиновидную, селен, александрийский лист, вяз ржавый, зверобой пронзённолистный, крапиву жгучую, масло чайного дерева, теанин, якорцы стелющиеся, куркуму (куркумин), тирозин, валериану, витамин A, витамин B12, витамин C, витамин D, витамин E, витамин K, белок молочной сыворотки, гамамелис виргинский, ксантановую камедь, ксилитол, йохимбе, и цинк.

Пластырь с микроиглами может содержать требуемое вещество или же может содержать два или более требуемых веществ. В последнем случае, различные вещества могут быть представлены вместе внутри одной из микроигл, или некоторые микроиглы

из матрицы содержат одно требуемое вещество, в то время как другие микроиглы содержат другое требуемое вещество.

API (активный фармацевтический ингредиент) предпочтительно представлен в стабильном составе или композиции (например, в виде единого целого, в котором биологически активное вещество, находящееся в нем, по существу сохраняет свою физическую стабильность и/или химическую стабильность и/или биологическую активность во время хранения). Стабильность может быть измерена при выбранной температуре для выбранного периода. Анализ тенденций может быть использован для оценки ожидаемого срока годности до того, как материал, фактически, был на хранении в течение этого периода времени.

В вариантах реализации изобретения, требуемое вещество представлено в виде твердого вещества, которое является «сухим» или было «высушенным», для формирования одной или более микроигл и становится солюбилизированным в естественных условиях, после введении микроиглы в биологическую ткань пациента. Используемый в настоящем документе термин «сухой» или «высушенный» относится к композиции, из которой значительная часть любой воды была удалена для получения твердой стадии композиции. Термин не подразумевает полное отсутствие влаги (например, API, может иметь содержание влаги от около 0,1% по массе и до около 25% по массе).

Как описано ниже, требуемое вещество может быть включено в состав с одним или более вспомогательными веществами и другими добавками.

Матричный материал/Вспомогательные вещества

Матричный материал образует основную часть микроиглы, воронкообразной части и подложки. Это, как правило, включает биологически совместимый полимерный материал, отдельно взятый, или же в сочетании с другими материалами. В вариантах реализации изобретения матричный материал по меньшей мере микроигл является водорастворимым. В некоторых предпочтительных вариантах реализации изобретения, матричный материал содержит одно из перечисленного или комбинацию из поливинилового спирта, декстрана, карбоксиметилцеллюлозы, мальтодекстрина, сахарозы и других сахаров. Используемые в настоящем документе термины «матричный материал» и «вспомогательное вещество» используются как взаимозаменяемые при упоминании каких-либо вспомогательных веществ, которые не испаряются в процессе сушки и формирования микроигл, воронок и основной подложки.

Жидкий раствор, используемый в процессе заполнения формы для заливки, описанный в настоящем документе, может содержать любое из множества вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества могут содержать те вещества, которые широко используются в фармацевтических составах, или одни из тех, которые являются новыми. В предпочтительном варианте реализации изобретения, вспомогательные вещества являются теми лекарственными средствами, которые разрешены для применения в медицинской практике FDA (см. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm).Ни одно, одно, или более чем одно вспомогательное вещество из следующих категорий вспомогательных веществ может быть использовано: стабилизаторы, буферы, объемообразующие агенты или наполнители, адъюванты, поверхностно-активные вещества, разрыхлители, антиоксиданты, солюбилизаторы, лиофилизат-протекторы, антимикробные, антиадгезивы, красители, смазывающие вещества, загустители, глиданты, консерванты, материалы для продления или контроля доставки (например, биологически разлагаемые полимеры, гели, депонирующие формирующие материалы и другие). Кроме того,

отдельно взятое вспомогательное вещество может выполнять более одной составной роли. Например, сахар может быть использован в качестве стабилизатора и объемообразующего агента, или же буфер может быть использован как для буфера pH, так и для защиты активного вещества от окисления. Некоторые примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются этим, лактозу, сахарозу, глюкозу, маннит, сорбит, трегалозу, фруктозу, галактозу, декстрозу, ксилит, мальтит, раффинозу, декстран, циклодекстрин, коллаген, глицин, гистидин, карбонат кальция, стеарат магния, сывороточный альбумин (источники человеческого и/или животного происхождения), желатин, хитозан, ДНК, гиалуроновую кислоту, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полимолочную кислоту (ПМК), полигликолевую кислоту (ПГК), сополимер молочной и гликолевой кислот (ПЛГА), полиэтиленгликоль (ПЭГ, ПЭГ 300, ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000), целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гуммиарабик, лецитин, полисорбат 20, полисорбат 80, плюроник F-68, сорбитан триолеат (span 85), ЭДТА, гидроксипропилцеллюлозу, хлорид натрия, фосфат натрия, ацетат аммония, фосфат калия, цитрат натрия, гидроксид натрия, карбонат натрия, Трис-основание-65, Трисацетат, Трис-HCl-65, цитратный буфер, тальк, диоксид кремния, жиры, метилпарабен, пропилпарабен, селен, витамины (A, E, C, ретинилпальмитат и селен), аминокислоты (метионин, цистеин, аргинин), лимонную кислоту, цитрат натрия, бензиловый спирт, хлорбутанол, крезол, фенол, тимеросал, ЭДТА, ацетон бисульфат натрия, аскорбилпальмитат, аскорбиновую кислоту, касторовое масло, хлопковое масло, квасцы, гидроксид алюминия, фосфат алюминия, фосфат кальция, парафиновое масло, сквален, адъювант Quil A, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, полный адъювант Фрейнда, неполный адъювант Фрейнда, мертвую палочку коклюша (*Bordetella pertussis*), бычью микобактерию (*Mycobacterium bovis*) и анатоксины. Одно или более из выбранных вспомогательных веществ могут быть выбраны для повышения стабильности требуемого вещества во время сушки и хранения микроигольных устройств, а также представления основной части и/или механических свойств в матрице микроигл.

2. Пластырь с микроиглами

Матрица микроигл, описанная выше, может быть объединена с одним или более другими компонентами, для получения пластыря с микроиглами, такого как пластырь, который может быть вручную наложен на кожу пациента. Например, матрица микроигл может быть объединена с адгезивным слоем, который может быть использован для того, чтобы облегчить наложение пластыря на кожу пациента в течение периода введения требуемого вещества. Подложка или вспомогательный слой может дополнительно содержаться для того, чтобы облегчить наложение пластыря, как описано выше и проиллюстрировано на **Фиг**. 1 и 2.

Подложка может быть выполнена из различных материалов, и может быть такой же, как язычковая часть, или отличаться от нее. В некоторых вариантах реализации изобретения, подложка может быть выполнена из композиционного материала или многослойного материала, содержащего материалы с различными свойствами для того, чтобы обеспечить требуемые свойства и функции. Например, материал подложки может быть гибким, полужестким или жестким, в зависимости от конкретного применения. В качестве другого примера, подложка может быть по существу непроницаемой, защищая одну или более микроиглы (или другие компоненты) от влаги, газов и загрязняющих веществ. В качестве альтернативы, подложка может иметь другие степени проницаемости и/или пористости, основанные на необходимом уровне защиты.

Не имеющие ограничительного характера примеры материалов, которые могут быть использованы для подложки, включают различные полимеры, эластомеры, пены, бумажные материалы, материалы на основе фольги, металлизированные пленки, а также нетканые и тканые материалы.

Пластырь с микроиглами может храниться в защитной упаковке до момента использования. В одном случае, пластыри с микроиглами являются комбинированными с лотком для хранения. Один или более лотков для хранения могут быть расположены в гибком контейнере (например, мешке) и/или жестком контейнере (например, коробке). В некоторых вариантах реализации изобретения, крышка может быть расположена на лотке для защиты пластыря с микроиглами до момента использования. Такие крышки могут быть выполнены из такого же материала, как и лоток, или другого материала, и могут быть герметизированы по периметру лотка (то есть, используя горячую пайку, холодную склейку или же самоклеящийся материал). В одном варианте реализации изобретения, влагопоглотитель может быть представлен в углубленных участках или же в гибком или жестком контейнере корпуса лотка. Влагопоглотитель может в качестве альтернативы или в дополнение являться частью самого лотка. Например, влагопоглотительный материал может быть внедрен (например, диспергирован внутрь, или нанесен сверху) в материал, образующий структуру лотка. Например, лоток может быть выполнен из влагопоглотительного полимера, известного в данной области. Влагопоглотитель может быть использован для завершения сушки микроигл после удаления из производственной формы для заливки.

В одном варианте реализации изобретения, пластырь с микроиглами содержит матрицу из нескольких микроигл, например от 10 до 1000 микроигл. В предпочтительном варианте реализации изобретения, микроиглы являются твердыми микроиглами, которые содержат требуемое вещество, такое как активный фармацевтический ингредиент (API), который становится солюбилизированным в естественных условиях после введения микроиглы в биологическую ткань, например, в кожу пациента. Например, требуемое вещество может быть смешано в водорастворимом матричном материале, образуя твердую микроиглу, проходящую от основной подложки. Требуемое вещество представлено в лекарственной форме, называемой в настоящем документе как «растворимая». В вариантах реализации изобретения требуемое вещество и матричный материал, в котором требуемое вещество является диспергированным, формируют конструкцию микроиглы, при этом матричный материал также предпочтительно является растворимым в естественных условиях, в результате чего микроигла полностью растворяется в естественных условиях.

В одном варианте реализации изобретения все микроиглы данного пластыря содержат одинаковое активное вещество и вспомогательные вещества. Тем не менее, активные вещества и/или вспомогательные вещества могут быть разными в каждой микроигле, в разных рядах микроигл, или же секциях/участках матрицы микроигл. Возможными причинами для конструирования матрицы микроигл с таким разделением являются: i) различные активные вещества являются несовместимыми друг с другом, ii) различные активные вещества требуют различных стабилизирующих вспомогательных веществ, и iii) различные профили высвобождения (например, комбинация быстрого разового высвобождения с последующим замедленным высвобождением) являются желательными для одного активного вещества или различных активных веществ. Примеры различных матриц и пластырей проиллюстрированы на **Фиг. 5-12**.

3. Способ изготовления матриц микроигл

Варианты реализации изобретения способов изготовления, описанные в настоящем

документе, используются для создания матриц микроигл, которые, описанные в общих чертах, содержат основную подложку с одной или более микроиглами, проходящими от основной подложки. В общих чертах, способ включает процесс формирования, который преимущественно является крупномасштабным. Процесс предусматривает предоставление подходящей формы для заливки; заполнение формы для заливки подходящими сжиженными материалами; сушку сжиженных материалов для формирования микроигл, воронкообразных частей, в случае, когда они имеются, и основной подложки; и затем удаление сформированной детали из формы для заливки. Эти этапы заполнения и сушки могут называться в настоящем документе как термин «заливка».

На **Фиг. 13** проиллюстрирован один вариант реализации изобретения процесса формирования, который включает два процесса заливки. В этом варианте реализации изобретения, предоставлена форма для заливки **1301**, и затем заполнена первым сжиженным материалом **1302**, с последующей сушкой сжиженного материала **1302**, таким образом формируя микроиглы в матрице микроигл **1306**. После чего, форма для заливки **1302** заполняется вторым сжиженным материалом **1304**, с последующей сушкой второго сжиженного материала **1304**, таким образом, формируя соответствующую воронкообразную часть для каждой микроиглы матрицы микроигл **1306**. Матрица микроигл **1306** затем удаляется из формы для заливки **1301**. В предпочтительном варианте реализации изобретения первый сжиженный материал **1302** содержит лекарственное средство или другое требуемое вещество, и второй сжиженный материал **1304** не содержит лекарственное средство или другое требуемое вещество. Как описано в настоящем документе, схему технологического процесса одного способа изготовления матриц микроигл иллюстрирует блок-схема, проиллюстрированная на Фиг. **25**.

В предпочтительном варианте реализации изобретения представлен способ изготовления матрицы микроигл, который включает (a) предоставление формы для заливки, имеющей верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, и отверстие в верхней поверхности, при этом отверстие сообщается с первой полостью, проксимальной к верхней поверхности и со второй полостью, расположенной ниже первой полости, причем первая полость определяет первичную часть воронки, и при этом вторая полость определяет по меньшей мере одну микроиглу; (b) заполнение по меньшей мере второй полости через отверстие в форме для заливки первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде; (c) сушку первого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для того, чтобы сформировать по меньшей мере часть заостренного конца микроиглы во второй полости, при этом часть заостренного конца содержит требуемое вещество; (d) заполнение первой полости, и второй полости, при условии, что любая из них является незанятой при выполнении этапов (b) и (c), через отверстие в форме для заливки, вторым материалом, который содержит матричный материал, растворенный или суспендированный во второй жидкой среде; (e) сушку второго материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части второй жидкой среды, для формирования (i) первичной части воронки, и (ii) любой части по меньшей мере одной микроиглы, не сформированной при выполнении этапов (b) и (c), при этом первичная часть воронки содержит матричный материал; и (f) удаление из формы для заливки по меньшей мере одной микроиглы вместе с первичной частью воронки, присоединенной к ней, причем требуемого вещества в по меньшей мере одной микроигле расположено больше, чем расположено в первичной части воронки. Матричный материал на этапе (e) может дополнительно образовывать

основную подложку, соединенную с первичной воронкообразной частью дистально к по меньшей мере одной микроигле. В предпочтительном варианте реализации изобретения, процентное содержание требуемого вещества, расположенного в по меньшей мере одной микроигле составляет по меньшей мере 50%, более предпочтительно 60%, более предпочтительно 70%, более предпочтительно 80%, и более предпочтительно 90%. Как правило, это процентное содержание представляет собой среднее процентное содержание среди микроигл, загруженных требуемым веществом внутрь пластыря с микроиглами.

В другом предпочтительном варианте изобретения, представлен способ для создания матрицы микроигл, который включает (a) предоставление непористой и газопроницаемой формы для заливки, имеющей верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а также множество отверстий на верхней поверхности, при этом каждое отверстие сообщается с полостью, которая определяет микроиглу; (b) заполнение полостей через отверстия жидким материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в жидкой среде; (c) сушку жидкого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части жидкой среды и формирования множества микроигл, которые содержат требуемое вещество; и (d) удаление множества микроигл из формы для заливки, при этом заполнение на этапе (b) осуществляется с перепадом давления, примененного между верхней и нижней поверхностями формы для заливки. Это преимущественно может обеспечить возможность заполнения, в частности вязкими материалами, с достаточной скоростью. Например, перепад давления может быть достигнут при помощи применения давления к верхней поверхности, большего чем атмосферное, а также применения к нижней поверхности давления, меньшего чем атмосферное, или же комбинации как одного, так и другого.

В другом варианте реализации изобретения, представлен способ для создания матрицы микроигл, который включает предоставление формы для заливки, состоящей из двух частей, имеющей верхнюю часть и нижнюю часть, при этом верхняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность и отверстие, проходящее через нее, причем отверстие определяет верхнюю полость, при этом нижняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а также отверстие в верхней поверхности, которое находится в жидкостном сообщении с верхней полостью, и которое сообщается с нижней полостью, к тому же нижняя полость определяет микроиглу, при этом верхняя часть и нижняя часть разъемно соединены вместе; заполнение по меньшей мере нижней полости через отверстие в верхней части первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде; сушку первого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для того, чтобы сформировать микроиглу, которая содержит требуемое вещество; и

удаление микроиглы из формы для заливки.

Способы изготовления матриц микроигл и пластырей предпочтительно выполнены в ходе процесса по стандарту ISO 5 (100), в ходе процесса по стандарту ISO 7, или же в ходе процесса по стандарту ISO 8. Конечная стерилизация может быть использована в тех случаях, когда была продемонстрирована совместимость способа стерилизации с активным веществом.

Форма для заливки

В вариантах реализации изобретения, форма для заливки используется для производства матриц микроигл, содержащих полости, которые являются

противоположными микроиглам, и любым воронкообразным частям, которые подлежат производству. В некоторых вариантах реализации изобретения, форма для заливки содержит участок воронки, который используется только для увеличения загрузки в микроиглу, и затем удаляется перед обработкой всей матрицы микроигл. В таких вариантах реализации изобретения, форма для заливки может представлять собой форму для заливки состоящую из двух частей, или же содержать отдельный шаблон для заполнения. Некоторые из новых способов изготовления микроигл, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для изготовления микроигл, которые проходят от основной подложки и не содержат воронкообразную часть.

Формы для заливки могут быть изготовлены из одной детали или множества деталей. В одном варианте реализации изобретения, форма для заливки, состоящая из двух частей, состоит из верхней части формы для заливки, имеющей одну или более полости, определяющие воронкообразную часть, и нижней части формы для заливки, имеющей одну или более полости, определяющие одну или более микроиглы. Части формы для заливки могут быть постоянно или обратимо прикреплены друг к другу. Формы для заливки, состоящие из двух или более частей, могут быть расположены на одной линии и обратимо или необратимо соединены друг с другом с помощью применения давления (например, пневматического, механического усилия или зажима), адгезива, магнитного/электрического заряда, поверхностного натяжения, химической связи (например, ковалентной, нековалентной), или вакуума.

Примеры различных форм для заливки проиллюстрированы в видах в поперечном разрезе на **Фиг**. 14-16. **На Фиг**. 14 проиллюстрирован вариант реализации изобретения одной части формы для заливки **1400**, имеющей верхнюю поверхность **1405** и нижнюю поверхность **1410**. Верхняя поверхность **1405** имеет отверстия **1415**, при этом каждое отверстие **1415** сообщается с первой полостью **1420** проксимальной к верхней поверхности **1405**, и второй полостью **1425**, которая проходит от первой полости **1420** в направлении от верхней поверхности **1405**. Первая полость **1420** определяет первичную воронкообразную часть **1430**, и вторая полость **1425** определяет микроиглу **1435**. На **Фиг**. 15 и 16 проиллюстрированы варианты реализации изобретения форм для заливки, состоящих из двух частей. На **Фиг**. 15 проиллюстрирован один вариант реализации изобретения формы для заливки, состоящей из двух частей **1500**, имеющей верхнюю часть **1501** разъемно соединенную с нижней частью **1502**. Верхняя часть **1501** содержит верхнюю поверхность **1505**, противоположную нижнюю поверхность **1506** и отверстие **1515**, проходящее через нее, при этом отверстие **1515** определяет верхнюю полость **1520**. Нижняя часть **1502** содержит верхнюю поверхность **1509**, противоположную поверхность **1510**, и отверстия **1522** в верхней поверхности **1509**. Отверстия **1522** находятся в жидкостном сообщении с верхней поверхностью **1520**, и каждое отверстие **1522** сообщается с нижней полостью **1525**, которая определяет микроиглу **1535**.

На **Фиг**. 16 проиллюстрирован другой вариант реализации изобретения формы для заливки, состоящей из двух частей **1600**, имеющей верхнюю часть **1601** разъемно соединенную с нижней частью **1602**. Верхняя часть **1601** содержит верхнюю поверхность **1605**, противоположную нижнюю поверхность **1606** и отверстия **1615**, проходящие через нее, при этом каждое отверстие **1615** определяет верхнюю полость **1620**. Нижняя часть **1602** содержит верхнюю поверхность **1609**, противоположную поверхность **1610**, и отверстия **1622** в верхней поверхности **1609**. Каждое отверстие **1622** находятся в жидкостном сообщении с соответствующей верхней поверхностью **1620**, и сообщается с нижней полостью **1625**, которая определяет микроиглу **1635**.

В одном варианте реализации изобретения, верхняя полость служит в качестве

заливного колпачка при заполнении нижней полости. То есть, верхняя волость выполнена не в виде воронки, но вместо этого, конструкция будет пригодной для удерживания жидкого материала в требуемом месте над отверстием, или выше него, в процессе сушки, по меньшей мере до тех пор, пока материал достаточно не затвердевает, тем самым не позволяя жидкости вытекать. Заливной колпачок может быть удален после формирования микроигл.

Формы для заливки могут быть многоразового использования или одноразового использования. При использовании традиционных процессов формирования, формы для заливки являются дорогостоящими и, как правило, выполнены из закаленной стали, которая может быть использована много раз для создания, например, миллионов деталей. Так как стоимость формы для заливки/инструмента распространяется на много частей, этот процесс по-прежнему является экономически важным. Тем не менее, недорогие формы для заливки одноразового использования также представляют интерес. Например, формы для заливки, изготовленные из эластомеров, изготовленных способом заливки или прямыми методами обработки (например, лазерная абляция) могут быть малозатратными для изготовления. Кроме того, их эластомерные свойства обеспечивают возможность более аккуратного удаления микроигл из форм для заливки по сравнению с формами для заливки из жестких материалов. Во многих случаях производство инструментов одноразового использования является предпочтительным в фармацевтическом и/или асептическом производстве, в силу того, что они имеют преимущества в перспективе чистоты и стерильности (например, нет тщательных методов очистки или проверки очистки, чтобы убедиться, что активное вещество было полностью удалено между производственными партиями).

Геометрические формы форм для заливки, как правило, являются инверсией матриц микроигл, которые будут произведены. Формы для заливки по существу имеют такие же геометрические формы (в обратной форме) как и геометрические формы, описанные выше для микроигл и воронок.

В целом, формы для заливки могут быть открытыми (то есть, не иметь верхние части) для заливки или аналогичного типа процесса заполнения, или же они могут иметь отдельные верхние части, которые совместимы с такими типами процесса заполнения, как заполнение под давлением или заливка под давлением. Формы для заливки могут быть подобраны по размеру для создания отдельной микроиглы (то есть, одиночной полости), более чем одной матрицы микроигл (то есть, многополостной) в форме листа или пластины, или множества матриц микроигл, которые, в свою очередь могут быть установлены в пластыри. В одном случае, формы для заливки могут иметь форму гибкого рулона, который подается через непрерывный процесс, с использованием принципа работы с рулона на рулон, вариант реализации изобретения которого проиллюстрирован на **Фиг**. 19.

На **Фиг**. 19 проиллюстрирован вид в поперечном разрезе одного примера системы для использования с непрерывным процессом заполнения. Фигура иллюстрирует часть петли гибкой формы для заливки **1901**, которая содержит матрицы полостей микроигл **1902**, расположенные на расстоянии друг от друга. Форма для заливки **1901** подается с помощью роликов или барабанов **1907** через стационарную заполнительную станцию, которая содержит механизм давления/заливную головку **1904**. Механизм давления/заливная головка **1904** содержит резервуар **1904** содержащий жидкость **1905**, которая под давление подается в полости матриц **1902**. Стационарная пластина **1906** соприкасается с задней («нижней») стороной формы для заливки **1901** и защищает/стабилизирует форму для заливки в пределах заполненной полости матрицы **1902**,

обеспечивая противоположное усилие против формы для заливки для обеспечения герметичного переходного участка между механизмом давления/заливной головкой 1904 и формой для заливки 1901. В вариантах реализации изобретения, стационарная пластина 1906 может представлять собой вакуумную пластину, которая обеспечивает тянущее усилие на нижней части формы для заливки для того, чтобы дополнить толкающее усилие на верхней части формы для заливки. Заполненные матрицы микроигл затем перемещаются на другие позиции вниз по потоку для дополнительной обработки.

Форма для заливки может быть изготовлена из различных материалов содержащих, но не ограничиваясь этим, металлы, полимеры, керамику, эластомеры, композиционные материалы, и т.д., или же комбинации из этих или других материалов. Формы для заливки могут быть твердыми, могут содержать дискретные поры/внутренние полости и/или могут быть проницаемыми для газов, но иметь очень низкую или нулевую проницаемость для жидкостей, таких как растворители для обработки (жидкие среды), представляющие интерес. Примеры подходящих растворителей для обработки включают воду и органические растворители, такие как летучие органические растворители, известные в области литья полимеров под давлением.

В одном варианте реализации изобретения, форма для заливки выполнена из силикона (например, полидиметилсилоксана, PDMS), который является проницаемым для воздуха, но не совсем проницаемым для воды и других растворителей. Это позволяет удаление воздуха из полостей микроиглы/воронки формы для заливки через стенки формы для заливки с помощью градиента давления от внутренней части полостей формы для заливки (высокого) до наружной части формы для заливки (низкого). Этот процесс преимущественно является более масштабируемым и подходящим для асептичной среды по сравнению с, например, применением вакуума вокруг всей системы, как это описано в литературе. PDMS преимущественно не содержит дискретные взаимосвязанные поры, подобно пористому металлу или пористым керамическим формам для заливки. Эти дискретные поры могут забиваться высушенными вспомогательными веществами, что приводит к прекращению их функционирования и замене и/или активной очистке. PDMS форма для заливки также является эластомерной, что выгодно обеспечивает очень бережный процесс извлечения из формы, который не требует высвобождения носителей/покрытий, в отличие от жестких материалов формы для заливки. Заостренные концы микроиглы могут обламываться в форме для заливки в процессе извлечения из формы при использовании жестких форм для заливки. Это будет приводить к изготовлению микроигл низкого качества и будет требоваться более активная очистка форм для заливки перед повторным использованием. Благодаря подходящей эластомерной (например, PDMS) форме для заливки, вероятность облома микроиглы снижается, и формы для заливки могут быть изготовлены малозатратно, позволяя им быть одноразовыми формами для заливки, при необходимости.

В конкретных вариантах реализации изобретения, формы для заливки имеют значительно большую проницаемость по отношению к воздуху, чем к воде или другим жидким растворителям (вследствие чего они сконфигурированы/эффективны для того, чтобы позволить удаление воздуха из формы для заливки в процессе изготовления микроиглы с помощью градиента давления на всех стенках формы для заливки), а также не имеют взаимосвязанной пористой структуры. В конкретных вариантах реализации изобретения, формы для заливки изготовлены из материалов, которые являются гибкими/эластомерными (вследствие чего они сконфигурированы/эффективны для формовки и извлечения из формы без использования высвобождаемых носителей/покрытий для осуществления извлечения из формы путем деформации формы для

заливки, и/или для того, чтобы обеспечить экономически эффективное использование одноразовых форм для заливки).

Формы для заливки предпочтительно изготовлены из материалов, которые подвержены минимальному вымыванию (или не вымываются) или истиранию. Материалы конструкции форм для заливки выбираются таким образом, чтобы быть совместимыми с требуемым веществом, вспомогательными веществами, дезинфицирующими средствами (например, этанол, изопропанол), с одним или более распространенными способами стерилизации (например, тепло, пар, окись этилена, облучение, химическая, УФ облучение), и другими материалами для обработки, используемыми для формирования матриц микроигл.

В дополнительных вариантах реализации изобретения, формы для заливки покрыты материалом, который служит в качестве высвобождаемого носителя, таким образом, что матрицы микроигл/пластыри более легко извлекаются из формы для заливки. Формы для заливки могут иметь эжекторные штифты или аналогичные механические конструкции для облегчения удаления матрицы микроигл/пластырей.

В предпочтительном варианте реализации изобретения, поверхности формы для заливки, например, поверхности полостей, которые соприкасаются и определяют микроиглы и воронки, должны быть гладкими. Минимальная шероховатость поверхности способствует процессу заполнения очистителя (то есть, более активному перемещению к микроигле и ее заостренному концу относительно боковых стенок воронок), извлечению пластыря с микроиглами из формы для заливки, а также уменьшает трение во время введения микроиглы (то есть, гладкостенные формы для заливки создают гладкостенные микроиглы, которые имеют меньше фрикционных потерь в процессе введения, чем микроиглы с шероховатой поверхностью). Среднее значение шероховатости поверхности (Ra) должно быть меньше, чем 10 микрон, предпочтительно менее 1 микрон, и более предпочтительно менее чем 0,1 микрон.

Формы для заливки могут быть изготовлены при помощи шлифования, фрезерования, (например, встречного фрезерования, микрофрезерования, нанофрезерования), сверления, лазерной обработки (например, абляции, сверления), электроразрядной обработки (электроэрозионной обработки) (например, EDM, микроэлектроэрозионной обработки (microEDM), влажного и/или сухого травления, 3D печати, гальванопластики, литографии (например, УФ, стереолитографии), и т.д. В предпочтительном варианте реализации изобретения форма для заливки сформирована с помощью заливки основной структуры. Основная структура может быть обработана с использованием способов, описанных в настоящем документе, или иным известным в данной области способом для изготовления формы для заливки. Геометрические формы основной структуры могут быть такими же геометрическими формами, как геометрические формы, описанные в настоящем документе для микроигл.

Несмотря на то, что вышеуказанные формы для заливки и процессы литья под давлением могут быть описаны со ссылкой на изготовление одного пластыря с микроиглами, формы для заливки могут быть выполнены с возможностью формирования множества пластырей с микроиглами. Например, в вариантах реализации изобретения форма для заливки может быть выполнена с возможностью создания 6 или более пластырей, 12 или более пластырей, и тому подобное.

Заполнение

Композиция из заполнительных растворов, как правило, отражает требуемые материалы в целевом пластыре с микроиглами, за исключением растворителей, которые могут быть по существу удалены во время технологической обработки.

В предпочтительном варианте реализации изобретения, требуемое вещество загружается преимущественно внутрь микроигл и их заостренных концов, а не в воронкообразные части. Требуемое вещество является частью заполнительного материала, который перемещается в форму для заливки. Заполнительный материал может также содержать жидкую среду. Заполнительный материал может быть в виде раствора, суспензии или частиц суспензии, расплава, порошка или частиц, или же комбинации любых из этих форм. Одна или более из этих форм может быть использована в многоступенчатом процессе заполнения. Этот «заполнительный материал» может называться в настоящем документе как «раствор» или как «жидкий материал».

На различных этапах заполнения, заполнительный материал может содержать жидкую среду. Термин «жидкая среда» может называться в настоящем документе как «растворитель» или как «жидкость-носитель». В различных вариантах реализации изобретения, заполнительный материал может содержать (1) только растворитель, (2) не содержать растворитель, (3) только матричный материал, (4) комбинацию из растворителя и матричного материала без требуемого вещества, (5) комбинацию только из растворителя и требуемого вещества, или (6) комбинацию из растворителя, требуемого вещества и матричного материала. Растворителем может быть вода, органический растворитель, такой как летучий органический растворитель, или их комбинация. Некоторыми примерами являются растворители 3 класса, которые содержат уксусную кислоту, гептан, ацетон, изобутилацетат, анизол, изопропилацетат, 1-бутанол, метилацетат, 2-бутанол, 3-метил-1-бутанол, бутилацетат, метилэтилкетон, трет-бутилметиловый эфир, метилизобутилкетон, диметилсульфоксид, 2-метил-1-пропанол, этанол, пентан, этилацетат, 1-пентанол, этиловый эфир, 1-пропанол, этилформиат, 2-пропанол, муравьиную кислоту и пропилацетат.

Микроигла и полости воронки могут быть полностью заполнены, частично заполнены или переполнены. После того, как происходит этап заполнения, то, как правило, за ним следует сушка или этап отверждения. Этап отверждения может быть достигнут путем нагрева или снижения давления (например, для испарения растворителя), с помощью охлаждения или повышения давления (для затвердевания матричного материала), воздействием света (например, полимеризации благодаря ультрафиолетовому воздействию света) или их комбинаций. Этот этап отверждения или сушки может полностью, по существу, или только частично сушить или отверждать нанесенный материал. В целом, большее количество активного вещества в растворе перемещается в микроиглу и ее заостренные концы в тех случаях, когда его вязкость является низкой, он имеет высокую поверхностную энергию внутри воронки, и не насыщен активным веществом (то есть, активное вещество имеет высокую растворимость в растворителе). Тем не менее, ни одна из этих трех характеристик не требуется, они просто, как правило, обеспечивают более преимущественную загрузку микроигл и их заостренных концов.

В предпочтительном варианте реализации изобретения, используется двухэтапный процесс заполнения, в котором первый этап заполнения включает требуемое вещество, которое, по существу, мигрирует в микроиглу и ее заостренный конец в процессе сушки/отверждения. Далее следует второй этап заполнения и последующий этап сушки/отверждения. Второй этап заполнения включает матричный материал (материалы), который придает микроиглам и воронкам их механическую структуру и может переполняться, чтобы создать основную подложку или часть основной подложки.

В других вариантах реализации изобретения может быть использован один этап заполнения или более чем два этапа заполнения. Один этап заполнения может быть

предпочтительным, например, если активное вещество является недорогостоящим и избыток активного вещества в воронке и основании может быть бесполезным. Более чем два этапа заполнения могут быть предпочтительными для дополнительного увеличения загрузки активного вещества в микроиглы выше и сверху расширения воронки, дополнительного требуемого активного вещества в микроиглы и их заостренные концы, внесения множества активных веществ или вспомогательных веществ в отдельные слои внутрь микроигл, внесения множества активных веществ или вспомогательных веществ внутрь различных игл или участков игл внутри данного пластыря с микроиглами и/или обеспечения дополнительной функциональности пластыря с микроиглами (например, введение быстрорастворимого или разрушаемого слоя в то место, где микроиглы сходятся с воронками для того, чтобы обеспечить возможность быстрого отделения микроигл, тем самым значительно уменьшая требуемое время для введения).

Один вариант реализации изобретения процесса, который включает более двух этапов заполнения, состоит в следующем: формы для заливки могут быть заполнены первым раствором, содержащим активное вещество (а также возможные вспомогательные вещества), которые затем высушиваются. Форма для заливки заполняется тем же самым раствором, и затем сушится. Это может повторяться до тех пор, пока желаемое количество активного вещества не будет загружено в микроиглы. За этим следуют один или более завершающие этапы заполнения, в которых формы для заливки заполняются вспомогательными веществами (которые могут быть одинаковыми или различными вспомогательными веществами, как и в предыдущих заполнениях) без активного вещества, которые образуют микроиглы с их механической структурой после сушки.

Другой вариант реализации изобретения процесса, который включает более двух этапов заполнения, состоит в следующем: несмотря на то, что воронки обеспечивают возможность преимущественного заполнения микроигл активным веществом (а также возможными вспомогательными веществами), некоторое активное вещество может быть нанесено на боковые стенки воронок. Это является более выраженным в связи с тем, что растворы становятся более вязкими и/или перенасыщенными во время процесса сушки. Таким образом, один или более этапы «промывки» могут быть добавлены в процесс, который будет проводить активное вещество дополнительно внутрь микроигл (т.е. в направлении заостренных концов микроиглы). Этапы промывки будут содержать растворитель или носитель для активного вещества (а также возможные вспомогательные вещества), но не содержать активное вещество. В связи с тем, что растворитель или носитель заполняет воронки, он растворяет или «подхватывает» активное вещество и перемещает его в микроиглы, так как он мигрирует в полость микроиглы. За этим следуют завершающий этап (этапы) заполнения, в котором формы для заливки заполняются вспомогательными веществами (которые могут быть такими же или различными вспомогательными веществами, как и в предыдущих заполнениях) без активного вещества, которые представляют микроиглы с их механической структурой после сушки.

В одном варианте реализации изобретения, процесс заполнения включает первое заполнение, которое использует объем раствора, который по существу равен или меньше, чем объем микроиглы плюс полость воронки и, предпочтительно, больше, чем объем полости микроиглы. Этот процесс заполнения является наиболее пригодным для заполнения каплями заданного объема. Объем микроиглы с объемом воронки является суммой объема (объемов) полости (полостей) микроиглы, которые были заполнены в то время в процессе заполнения и объема (объемов) воронки (воронок),

которые соединены с этой заполненной полостью (полостями) микроиглы. В одном варианте реализации изобретения, процесс заполнения включает второе заполнение, которое использует объем раствора, который по существу равен или больше чем объем микроиглы с полостью воронки. Процесс заполнения может комбинировать эти первый и второй этапы заполнения, описанные выше в данном параграфе.

В вариантах реализации изобретения, этап заполнения включает один или более элементов или подэтапов, которые преимущественно увеличивают загрузку жидкости или требуемого вещества в микроиглы по сравнению с воронкообразными частями. Комбинации следующих вариантов реализации изобретения также предусмотрены.

В одном варианте реализации изобретения воронкообразная часть представлена с относительно крутым углом воронки. Более крутой угол воронки позволяет гравитации (или приложенному градиенту давления) дополнительно влиять на поток раствора книзу (то есть, в направлении заостренных наконечников микроиглы) боковых стенок формы для заливки, в связи с тем, что она сушится. По этой причине, геометрические формы микроиглы и формы для заливки могут содержать крутые углы воронки. Здесь и в других местах настоящего изобретения ссылка на перемещение «вниз» необязательно относится к ориентации по отношению к гравитации, но относится к ориентации по отношению к форме для заливки, таким образом, что термин «вниз» относится к перемещению в направлении заостренного конца микроиглы.

В одном варианте реализации изобретения по меньшей мере воронкообразная часть полости формы для заливки представлена с гладкими боковыми стенками. При наличии гладких боковых стенок это способствует мигрированию раствора внутрь микроиглы, которая сушится. Менее вероятно, что раствор будет зацепляться в трещинах и щелях, и будет иметь меньшее фрикционное сопротивление для движения потока, на который воздействует гравитация, поверхностное натяжение, конвекция под давлением, вибрация, электрофорез/электроосмос и другие усилия.

В одном варианте реализации изобретения, часть микроиглы формы для заливки представлена с более низким поверхностным натяжением, чем в воронкообразной части. При наличии относительно более высокого поверхностного натяжения в воронкообразной части и относительно более низкого поверхностного натяжения в части микроиглы формы для заливки, раствор будет более легко и полностью мигрировать вниз в воронку и в часть микроиглы формы для заливки. Поверхностное натяжение может влиять как на свойства раствора, так и на поверхность формы для заливки. Соответственно, поверхностное натяжение может быть изменено путем выбора и использования поверхностно-активных веществ, масел, шероховатости поверхности формы для заливки, покрытий и т.д.

В одном варианте реализации изобретения, заполнительный раствор представлен таким, который имеет низкую вязкость. Заполнительный раствор, имеющий относительно низкую вязкость, является более текучим, и после высыхания он может более легко протекать книзу внутрь микроигл. В вариантах реализации изобретения, в которых раствор содержит активное вещество, как правило, предпочтительным является то, чтобы вязкость раствора была меньше чем около 100 сП, более предпочтительно меньше чем около 50 сП, более предпочтительно меньше чем около 10 сП, или более предпочтительно меньше чем около 5 сП.

В особенно полезном и предпочтительном варианте реализации изобретения, процесс заполнения включает этап промывки. Этот этап «промывки книзу» или «промывки» может быть использован для дополнительной предпочтительной загрузки микроигл и их заостренных концов. На этапе промывки, после заполнения активным веществом

и сушки/отверждения, формы для заливки могут быть заполнены растворителем/носителем для повторного растворения или поглощения активного вещества и перемещения его внутрь полостей микроигл, где он может окончательно накапливаться. Этап промывки книзу смывает активное вещество со стенок воронки и перемещает его в микроиглы. Таким образом, в одном варианте реализации изобретения процесс формирования включает по меньшей мере три процесса заливки в следующей последовательности: процесс заливки, который вносит активное вещество в форму для заливки, процесс заливки, который «промывает» активное вещество дополнительно вниз в форму для заливки (то есть, с целью удаления активного вещества из воронкообразной части формы для заливки и перемещению его внутрь части микроиглы и/или заостренный наконечник части микроиглы формы для заливки), процесс заливки, который вносит вспомогательное вещество (вспомогательные вещества), которое образуют микроиглы с их механической структурой после высушивания.

В одном варианте реализации изобретения, вибрация или ультразвук применяется к форме для заливки для облегчения перемещения активного вещества вниз от воронки по направлению к микроиглам в процессе сушки. Вибрация будет способствовать большему количеству раствора/активного вещества находить точку с минимальной энергией в форме для заливки (то есть, микроиглы и их заостренные концы).

В одном варианте реализации изобретения, этап заполнения включает применение электромагнитного поля или его комбинацию к заполнительному материалу. Например, может быть использован электрофорез, электроосмос, магнитофорез, или другой механизм опосредованный электрическими и магнитными полями.

В одном варианте реализации изобретения, давление прикладывается к текучей среде для дополнительного содействия в миграции раствора в направлении внутрь полостей микроиглы. Давление может быть применено в виде протекающего стерильного воздуха/азота (то есть, воздуходувка) или аналогичных способов для создания градиента давления для того, чтобы способствовать движению раствора книзу, который сушится.

В одном варианте реализации изобретения, вакуум применяется к нижней стороне формы для заливки, в которой форма для заливки содержит дискретные поры или в которой форма для заливки является проницаемой для воздуха. Такой вакуум может способствовать втягиванию раствора книзу в полости микроиглы, которые сушатся.

В одном варианте реализации изобретения, положительное давление применяется к верхней стороне формы для заливки, в которой форма для заливки содержит дискретные поры или в которой форма для заливки является проницаемой для воздуха. Такое положительное давление может способствовать втягиванию раствора книзу в полости микроиглы, которые сушатся.

В одном варианте реализации изобретения, центрифуга или аналогичное устройство используется для центрифугирования форм для заливки для создания нормального усилия, а также в формах для заливки, создавая гравитационное усилие для передвижения раствора книзу внутрь микроигл, которые сушатся. Этот процесс также может быть пригодным для передвижения более крупных молекул (например, активного вещества) книзу внутрь микроигл и их заостренных концов, в то время как заполняемая жидкость все еще находится в растворенном состоянии. Термин «более крупные молекулы» используется для обозначения молекул, которые являются большими, чем таковые в жидкой среде или растворителе, а также может включать наночастицы, микрочастицы и другие частицы, состоящие из множества молекул.

В различных вариантах реализации изобретения, процесс формирования микроиглы включает один или более следующих этапов перед, во время и/или после каких либо

или всех этапов заполнения формы для заливки: применение вибрации, ультразвука, давления, вакуума, электромагнитного поля и центрифугирования.

В одном варианте реализации изобретения, осаждение активного вещества управляется для того, чтобы это происходило в микроигле, а не в воронкообразной части. Сохранение активного вещества в растворе, в тех случаях, когда раствор все еще находится в воронке, приведет к менее активному нанесению на боковые стенки воронки. Для этого формы для заливки должны быть заполнены раствором, который не насыщен активным веществом. Раствор должен быть практически насыщенным, в связи с тем, что он высыхает в зоне, захватывающей только объем полостей микроигл. На данном этапе активное вещество будет выпадать из раствора и дополнительно мигрировать в полости микроиглы.

Для заполнения форм для заливки могут быть использованы различные способы. Примеры включают покрывание всей площади пластыря с микроиглами и/или непосредственное заполнение отдельных воронок.

Полости микроигл внутри формы для заливки являются закрытыми на их заостренных концах. В случае, когда раствор заливается по верхней кромке всей формы для заливки или воронки, и т.п., воздух будет оставаться внутри микроиглы/полости воронки. Этот воздух должен быть удален для того, чтобы заполнить формы для заливки материалом и правильно повторить микроиглы. Различные способы могут быть использованы для удаления этого воздуха, включающие, но не ограничиваясь этим; 1) заполнение раствором в условиях вакуума (то есть, прежде всего без воздуха в полостях микроиглы/воронки), 2) применение вакуума после внесения раствора, что приведет к расширению захваченного воздуха и поднятию его через раствор и из него, 3) применение градиента давления на всей форме для заливки, которая является проницаемой для воздуха (например, вакуум с нижней стороны формы для заливки, давление в верхней части формы для заливки, или и одно и другое) таким образом, что воздух вытесняется через саму форму для заливки, 4) воздействие на формы для заливки для передвижения раствора внутрь форм для заливки, 5) использование ультразвука или других физических способов на нижней части или верхней части формы для заливки для удаления пузырьков воздуха из полостей формы для заливки, и/или 5) комбинацию из этих способов.

При заполнении способом от микроиглы к микроигле является затруднительным использование обычных форм для заливки микроигл в связи с небольшим целевым размером (например, приводит к неточному совмещению и пропусканию отдельных резервуаров микроиглы в форме для заливки) и небольшим объемом, который должен быть внесен (например, чрезвычайно малые объемы внесения будут приводить к повышенному изменению во внесенном объеме). Это становится все более затруднительным в крупносерийном производстве. Тем не менее, заполнение от воронки к воронке (то есть, внесение заполнительных материалов внутрь индивидуальных полостей воронки формы для заливки) и сплошное заполнение (то есть, покрытие участков поверхности формы для заливки, которые содержат множество индивидуальных полостей воронки/микроиглы формы для заливки) являются гораздо более простыми, в силу того, что целевая область может быть во много раз больше, чем площадь отверстия индивидуальной полости микроиглы. Благодаря заполнению от воронки к воронке объем заполнения (то есть, объем микроигл и воронок) и целевая область (то есть, область основного переходного участка воронки) преимущественно являются во много раз больше, чем объем заполнения и целевая область только одной микроиглы, поэтому это может значительно снизить изменение во внесенном объеме (например, 5 нл ± 1 нл эквивалентно 5 нл ± 20% и 100 нл ± 1 нл эквивалентно 100 нл ±

1% - 20-кратное различие в абсолютном изменении в таком случае) и уменьшить неточное совмещение. При сплошном заполнении вся площадь является покрытой раствором, благодаря этому дополнительно уменьшается объем и позиционные ограничения. Объем, нанесенный с помощью способа покрывания, может быть меньшим, равным или большим, чем совокупный объем микроиглы и воронки. Любой избыток раствора удаляется (например, обтирается, очищается продувкой воздуха), после того как полости микроиглы и воронки заполняются.

Объем раствора, нанесенного внутрь форм для заливки микроигл можно регулировать объемом полостей внутри формы для заливки (то есть полностью заполнить полость раствором и затем очистить поверхность) или заполнителем (то есть дозировать или загружать регулируемые объем, массу и т.д.). Для матриц микроигл полученных путем множества заполнительных этапов, могут быть использованы эти способы регулирования объема, как один, так и другой. Например, раствор, содержащий активное вещество покрывает сверху всю поверхность, микроиглы и воронки являются заполненными, раствор удаляется от поверхности формы для заливки, раствор высушивается, второй раствор вносится в регулируемый объем посредством заполнителя, второй раствор высушивается.

В процессе заполнения формы для заливки микроиглы, которая не имеет воронок, количество активного вещества, внесенного в микроиглу, равно объему полости формы для заливки микроиглы, умноженному на концентрацию активного вещества в заполнительном растворе. Увеличение количества активного вещества в микроигле может быть достигнуто при помощи увеличения концентрации активного вещества в заполнительном растворе. Это может быть ограничено растворимостью, суспендируемостью и другими факторами. Увеличение количества активного вещества в микроигле может быть достигнуто при помощи увеличения объема полости формы для заливки микроиглы. Это будет ограничиваться тем, насколько большими могут быть микроиглы, при этом также достигая свою предназначенную функцию, например, введение в кожу или другую ткань, безболезненное применение и т.д. Дополнение воронки к конструкции формы для заливки микроиглы преимущественно эффективно увеличивает объем формы для заливки микроиглы во время заполнения без изменения объема самой микроиглы во время использования. Это происходит в силу того, что микроигла и воронкообразные части формы для заливки могут быть заполнены вместе и, в зависимости от технологической схемы производства, растворенные материалы, суспендированные или иным способом связанные с заполнительным раствором, могут быть предпочтительно внесены в часть микроиглы формы для заливки, при сушке. Тем не менее, в тех случаях, когда пластырь с микроиглами накладывается на кожу или другую ткань, только часть микроиглы, по существу, проникает в кожу, в то время как воронкообразная часть, по существу, не проникает в кожу, делая ее эффективной частью основной части пластыря.

Соответственно, матрицы микроигл, представленные в настоящем документе, содержат определенное количество активного вещества в микроиглах (называемое величиной A) (и/или выводят определенное количество активного вещества из микроиглы, называемое величиной A'), которое является большим, чем общий объем микроигл в пластыре, умноженный на среднюю концентрацию активного вещества в заполнительном растворе во время каждого из одного или более заполнений, используемых в процессе изготовления, умноженное на количество заполнений, используемых в процессе изготовления (называется величиной B). Общепринятое заполнение формы для заливки микроиглы (без воронок) не может достигнуть этого

количества активного вещества (то есть, как правило A или A' меньше или равно B). Использование воронок позволяет достичь этого количества активного вещества (A или A' больше или равно B). Например, A или A' больше или равно 1.5B; или A или A' больше или равно 2B; или A или A' больше или равно 3B; или A или A' больше или равно 5B.

Во время сплошного заполнения или при других способах, которые не размещают заполнительный раствор исключительно в полостях формы для заливки, может наблюдаться потеря заполнительного раствора, который остается на поверхности формы для заливки. При реализации способов, в которых предполагается разместить заполнительный раствор исключительно в полостях формы для заливки, может наблюдаться потеря заполнительного раствора на поверхности формы для заливки, из-за неточностей в процессе заполнения, когда неблагополучно разместили заполнительный раствор непосредственно в полостях формы для заливки. Наличие больших площадей в верхней кромке полостей формы для заливки делает непосредственное заполнение полостей формы для заливки более простым для выполнения в силу того, что способы внесения будут иметь возможность более просто селективно вносить материал в полости формы для заливки, которые имеют отверстия большего размера. Использование воронок обеспечивает возможность отверстию в полости формы для заливки быть большим, чем основание микроиглы. Основание микроиглы с использованием традиционных форм для заливки, которые не содержат воронки, находится на переходном участке микроиглы и основания формы для заливки. Таким образом, основание микроиглы определяет размер отверстия в полости формы для заливки. В противоположность этому, основание микроиглы с использованием форм для заливки, которые содержат воронки, находится на переходном участке микроиглы и воронки, при этом сечение отверстия в полости формы для заливки находится на переходном участке воронки и основания формы для заливки. Таким образом, размер основания микроиглы и сечение отверстия в полости формы для заливки могут быть по меньшей мере частично диссоциированы. Геометрические формы этих переходных участков описаны выше в разделе геометрических параметров микроигл и форм для заливки.

В другом варианте реализации изобретения, представлены способы изготовления матриц микроигл, в которых один или более заполнительный раствор (растворы) применяются в форме для заливки таким образом, что по существу весь заполнительный раствор вносится в полости формы для заливки (то есть, внутрь воронки и частей микроиглы формы для отливки микроиглы), и практически нисколько заполнительного раствора не вносится на поверхность формы для заливки. Возможность иметь это селективное внесение заполнительного раствора включена посредством наличия отверстий большего размера в полости формы для отливки, включенных путем использования воронок. Более конкретно, включение воронкообразной части обеспечивает возможность реализации способам, в которых коэффициент количества одного или более активных веществ, внесенных в полости формы для заливки (то есть, внутрь воронки и частей микроиглы формы для заливки) к количеству, внесенному на форму для заливки, больше или равно 80%, более предпочтительно больше или равно 90%, более предпочтительно больше или равно 95%, более предпочтительно больше или равно 98%, более предпочтительно больше или равно 99%. В вариантах реализации изобретения, коэффициент количества одного или более активных веществ внутри воронки и частей микроиглы пластыря к количеству, найденному во всем пластыре (то есть, включая подложку) больше или равно 80%, более предпочтительно больше или

равно 90%, более предпочтительно больше или равно 95%, более предпочтительно больше или равно 98%, более предпочтительно больше или равно 99%.

В вариантах реализации изобретения представлены способы изготовления пластырей с микроиглами, в которых каждая полость микроиглы заполнена отдельными каплями заполнительного раствора (параллельно и/или последовательно) и в которых капли имеют объем больший, чем объем микроиглы (то есть, часть микроиглы формы для заливки). Абсолютные объемы капель заполнительного раствора могут быть такими же, как и объемы, указанные выше для комбинированных объемов микроиглы и воронкообразных частей пластырей с микроиглами и форм для заливки. Коэффициенты объема микроиглы (то есть, объем микроиглы в пластыре с микроиглами или объем части микроиглы формы для заливки) к объему капли могут быть равными коэффициенту объема микроиглы к сумме объемов микроиглы и воронки (или сумме микроиглы и воронкообразных частей формы для заливки), описанных выше. Более конкретно, соотношение объема капли к объему микроиглы может быть больше 1, более предпочтительно больше или равно 1,5, более предпочтительно больше или равно 2, более предпочтительно больше или равно 3, более предпочтительно больше или равно 5. «Объем капли» может рассматриваться как сумма объема множества капель применяемых в той же полости формы для заливки до того как происходит существенная сушка, так как вполне вероятно, что заполнение каждой полости формы для заливки будет осуществляться не одной каплей, а множеством капель.

Могут быть использованы другие способы для обеспечения селективного заполнения внутри пластыря и внутри иглы, включающие: применение локализованных и селективных градиентов давления для заполнения только требуемых участков, изменение свойств поверхности (например, поверхностное натяжение, специфический и неспецифический участок связывания) формы для заливки для того, чтобы селективно заполнять требуемые участки, в случае заполнения микроканалов, при этом микроканалы могут быть разделены только для покрытия и заполнения требуемых участков пластыря, или же может быть использовано множество растворов, которые являются либо несмешивающимися, либо смешивающимися, но при низком значении потока критерия Рейнольдса (слабый или без перемешивания) для заполнения только требуемых участков.

В одном варианте реализации изобретения система/технология обработки/дозирования жидкости, известная в данной области, сконфигурирована таким образом, чтобы иметь возможность внесения раствора на используемые формы для заливки. Некоторые из них являются подходящими для «сплошного» покрытия (участка или всего пластыря), намеченного внесения, или как одного, так и другого. Некоторыми примерами систем обработки/дозирования являются: шприцевые или другие помпы в сочетании с дозирующими головками (Tecan/Cavro, Gilson, Hamilton), автоматизированные пипеточные системы (Tecan,Biotek, Eppendorf), системы трафаретной печати или другие масочные и открытые системы, щелевое покрытие или аналогичные системы, системы струйной печати (MicroFab), штырьковые технологии дозирования или с капиллярным блоком, активные капиллярные системы (Nanodrop от Innovadyne), аэрозольные или распылительные системы на основе аэрозолей и распыления, погружение, окрашивание, штамповка, управляемое осаждение химии поверхности (PRINT - репликация частиц в несмачиваемых матрицах), системы на основе акустики (Picoliter, Inc.), и любые комбинации из этих технологий осаждения (например, BioJet от BioDot, шприцевая помпа - струйный гибрид). Наполнительные головки могут быть автоматизированы и перемещаться, формы для заливки могут перемещаться, или же

могут перемещаться как наполнительные головки, так и формы для заливки для того, чтобы вносить растворы в требуемые места. Это может быть в виде форм для заливки с одиночной полостью, пластин формы для заливки с множеством полостей, или непрерывного процесса, с использованием принципа работы с рулона на рулон. Описываются способы заполнения форм для заливки микроиглы, в которых все полости микроиглы и воронки заполняются, по существу, в одно и то же время, или в которых различные полости микроиглы и воронки заполняются в разное время. Это может быть выполнено с использованием капель заполнительного раствора, селективно примененного к отдельным или подмножествам полостей микроиглы и воронкам. Это может быть выполнено с помощью «сплошного» заполнения выбранных участков формы для заливки.

В одном варианте реализации изобретения используется вакуумное заполнение. Вакуум может быть применен перед внесением раствора в формы для заливки. Это удаляет большую часть воздуха перед заполнением формы для заливки. Также вакуум может быть применен после внесения раствора в форму для заливки. Это удаляет воздух из полостей в результате его расширения и поднятия через внесенный раствор и из формы для заливки. Вакуум может быть применен ко всей форме для заливки или к выбранным участкам формы для заливки для прохождения через газопроницаемую/пористую форму для заливки, или как к одной, так и к другим, таким как верхняя поверхность или нижняя поверхность или подмножество полостей микроиглы и воронки, например, для селективного заполнения этих полостей микроиглы и форм для заливки заполнительным раствором (растворами).

В особенно предпочтительном варианте реализации изобретения заполнение форм для заливки осуществляется при помощи применения вакуума к газопроницаемой форме для заливки. Например, вакуум может быть применен непосредственно к нижней поверхности формы для заливки, для того, чтобы создать перепад давления на всей форме для заливки (например, между верхней, открытой поверхностью формы для заливки и противоположной нижней закрытой поверхностью формы для заливки). Один пример вакуумного устройства для реализации такого вакуумного заполнения проиллюстрирован на **Фиг**. 18, которая иллюстрирует вакуумную пластину 1800 имеющую верхнюю поверхность, на которой газопроницаемая форма для заливки 1802 размещена в сопряжении на ее нижней стороне с газопроницаемой/пористой поверхностью вакуумной пластины, посредством чего осуществляется втягивание вакуумом в форму для заливки. Верхняя поверхность формы для заливки имеет массив отверстий внутри полостей микроиглы, которые имеют определенную форму. При использовании формы для заливки, которая имеет дискретные поры/отверстия или формы для заливки, которая является твердой, но имеет высокую проницаемость для газов (воздуха, азота, и т.д.), резервуары микроиглы/воронок могут быть заполнены только с помощью покрытия отверстия воронки, множества воронок, или всей формы для заливки раствором, а затем применения вакуума от нижней поверхности формы для заливки. Это вытягивает воздух через форму для заливки и создает градиент давления для втягивания раствора внутрь полостей. См. **Пример 8**. Такой процесс преимущественно может устранить этап перемещения для размещения всей формы для заливки внутри вакуумной камеры.

Форма для заливки, используемая в этом процессе, может быть изготовлена из любого газопроницаемого материала, который, по существу, является непроницаемым для жидкостей. Предпочтительно он является непористым материалом, не имеющим взаимосвязанных пор, в которых могут застревать твердые вещества. В

предпочтительном варианте реализации изобретения форма для заливки изготовлена из эластомерного материала, такого как силикон, например, полидиметилсилоксан.

Было установлено, что время для удаления воздуха и заполнения формы для заливки раствором не сильно зависит от вязкости раствора, поэтому она хорошо функционирует с растворами, как с низкой вязкостью, так и с высокой вязкостью. Например, при использовании данного способа время заполнения может составлять от двух до четырех минут. Вакуумный процесс преимущественно является крупномасштабным в силу того, что он может осуществляться параллельно.

В еще одном особенно предпочтительном варианте реализации изобретения, которое необязательно может быть использовано в комбинации с предыдущим вариантом реализации изобретения вакуумного заполнения, заполнение газопроницаемой формы для заливки осуществляется при помощи применения повышенного давления к раствору на верхней стороне (стороне отверстия в полости формы для заливки). При введении под давлением раствора в форму для заливки или полость формы для заливки, воздух может быть вытеснен через саму форму для заливки в случае, когда форма для заливки имеет дискретные поры/внутренние полости или является твердой формой для заливки, изготовленной из материала (например, силикона/PDMS), который является проницаемым или высокопроницаемым для газов, но не совсем проницаемым для жидкостей. Например, применение умеренной величины давления (65 фунтов на квадратный дюйм (4,57 кг/см^2), то есть, перепад давления ~50 фунтов на квадратный дюйм (3,515 кг/см^2)) к раствору было показано для того, чтобы инициировать передвижение раствора книзу внутрь полости и воздуха за пределы PDMS формы для заливки, или в сам раствор в течение 20 секунд. Время заполнения форм для заливки раствором не сильно зависит от вязкости. См. **Пример 9**. Это может быть выполнено при помощи создания повышенного давления в камере над формой для заливки. Эта камера может находиться под давлением непосредственно с помощью газа, или с помощью газа, который перемещается барьерным материалом (например, поршнем или мембраной) для применения давления непосредственно к раствору. Давление также может быть применено аналогично традиционному типу процесса заливки материала в форму под давлением методом впрыска. Давление может быть применено механически путем нажатия на барьер, выполненный с возможностью перемещения (например, поршень или мембрану) или непосредственно к самому раствору в виде пластины или валика.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации изобретения, заполнение форм для заливки осуществляется путем применения давления к верхней поверхности формы для заливки, которое может состоять из применения давления исключительно к верхней поверхности формы для заливки. В других вариантах реализации изобретения заполнение форм для заливки осуществляется путем применения вакуума исключительно к нижней поверхности формы для заливки. В других вариантах реализации изобретения заполнение форм для заливки осуществляется путем комбинированного применения давления к верхней поверхности формы для заливки, а также применения вакуума к нижней поверхности формы для заливки. Градиенты прикладываемого давления могут быть от 1 до 1000 фунтов на квадратный дюйм (от 0,07031 кг/см^2 до 70,31 кг/см^2) и предпочтительно от 10 до 100 фунтов на квадратный дюйм (от 0,7031 кг/см^2 до 7,031 кг/см^2).

Термины «перепад давления» и «градиент давления» могут быть использованы взаимозаменяемо в настоящем документе. Эти термины относятся к разности давлений,

используемой для создания движущей силы через по меньшей мере часть толщины формы для заливки путем создания отрицательного давления или положительного давления на верхней или нижней поверхности формы для заливки, такого как, например, при помощи использования насоса. Этот «перепад давления» не включает внутренние небольшие различия в атмосферном давлении или давлении жидкости, вызванные гравитацией в силу того, что верхняя поверхность формы для заливки расположена над нижней поверхностью формы для заливки или верх жидкости (например, раствора для заливки) находится на верхней кромке формы для заливки.

В одном варианте реализации изобретения для осуществления заполнения форм для заливки используется прямое капельное введение. Путем введения мелких капель посредством струйной или другой технологии, аэрозолей, или узких струй жидкости, микроигла и воронки могут быть заполнены непосредственно без необходимости использования подаваемого наружного давления или вакуума, в связи с тем, что они имеют возможность заполнить полость микроиглы/воронки снизу вверх (то есть, от заостренного конца микроиглы вверх через основной переходной участок воронки и за ее пределы). Масштабный коэффициент капель или струй является значительно меньшим, чем масштабный коэффициент полостей микроиглы/воронки (то есть, соотношение ширины капли/струи к ширине полости) все масштабные коэффициенты являются значительно меньшими, чем размер полостей формы для заливки). Это может быть затруднительным для введения капель в формы для заливки микроиглы без воронок в силу того, что капли из устройства для введения могут быть большими, чем ширина основного переходного участка микроиглы. Это является преимуществом использования воронок, у которых ширина основного переходного участка воронки является большей, чем ширина основного переходного участка микроиглы. Использование воронок обеспечивает возможность использования капель большего размера. Таким образом, в одном варианте реализации изобретения процесс изготовления включает заполнение форм для заливки каплями, которые имеют ширину, которая является меньшей, чем ширина переходного участка воронки формы для заливки, и возможно, большей, чем ширина переходного участка воронки микроиглы, или которые имеют ширину, которая является меньшей, чем ширина переходного участка воронки микроиглы.

В другом варианте реализации изобретения способ для заполнения включает размещение дискретных укупорочных структур, тонких пленочных микрокапилляров, и/или микроканалов с полунепрерывными поверхностями на формах для заливки, заполнение их раствором, а затем заполнение полостей микроиглы/воронки с использованием градиента давления. Градиент давления может подаваться, как уже было описано (например, применением вакуума от нижней поверхности формы для заливки и/или созданием повышенного давления раствора внутри колпачка/канала). См. **Пример 6**. Раствор может протекать через эти конструкции при помощи другого механизма, например, такого как капиллярный поток, электроосмос и/или других механизмов, известных в данной области микрофлюидики. В таких вариантах реализации изобретения заполнение полостей формы для заливки микроиглы использует заполнительный раствор, применяемый со стороны формы для заливки, который протекает в направлении, по существу, перпендикулярному центральной оси полости. Это отличается от традиционных способов заполнения, которые заполняют полости формы для заливки микроиглы заполнительными растворами, применяемыми сверху форм для заливки, протекающие (по воздуху) в направлении, по существу, параллельному центральной оси полости.

В одном варианте реализации изобретения, отдельная наполнительная головка входит в соприкосновение и создает гидрозатвор на открытой стороне формы для заливки, в соответствии с которым, градиент давления добавляется для передвижения и/или втягивания раствора внутрь формы для заливки. Наполнительная головка содержит резервуар для раствора, который может содержать объем, равный, больший чем, и предпочтительно гораздо больший, чем полости микроиглы/полости воронки формы для заливки, которые будут заполнены. Резервуар также может быть многоразового использования в процессе производства, многоразового использования вне процесса производства (например, имеется возможность удалить его, заполнить его, переустановить его), или одноразового использования, при котором он отдельно, или же вместе с наполнительной головкой заменяются на новый комплект, который является полным. Наполнительная головка может представлять собой трубку с тонкой и/или закругленной кромкой, или может иметь уплотнительное кольцо, прокладку или другой уплотнительный материал, таким образом создавая соответствующее соприкосновение с формой для заливки для создания гидрозатвора. Наполнительная головка также может иметь пористый материал на ее передней части, где пористость (размер и количество пор) и химические свойства поверхности регулируются таким образом, чтобы не дозировать раствор без применения градиента давления. Наполнительная головка может скользить к следующей матрице (матрицам) микроигл (например, сохраняя ее гидрозатвор, торцевое уплотнение) или раствор может быть втянут и наполнительная головка может быть снята с формы для заливки и перемещена на следующую матрицу (матрицы) микроигл. Система заполнения и способ могут использовать более чем одну наполнительную головку. Наполнительная головка может быть в виде удлиненной прорези или какой-либо другой геометрической формы, кроме трубчатой, что является более подходящим для внесения раствора в множество полостей пластырей с микроиглами одновременно. В варианте реализации изобретения торцевое уплотнение наполнительной головки выгодно удаляет излишки раствора с лицевой поверхности формы для заливки через заполненные полости.

На **Фиг. 27** проиллюстрирован один вариант реализации изобретения системы и способа заполнения, который включает использование наполнительной головки. Система **2700** содержит газопроницаемую форму для заливки **2704**, которая имеет три матрицы полостей микроигл **2708a**, **2708b**, и **2708c** (проиллюстрировано с каждой матрицей, имеющей три полости микроиглы), при этом каждая матрица имеет отверстия в верхней поверхности **2705** формы для заливки **2704**. Наполнительная головка **2702** содержит заполнительный материал **2706** и сопрягается с верхней поверхностью **2705** формы для заливки **2704**, и проиллюстрирована в положении заправки матрицы полостей микроигл **2708b**. Горизонтальные стрелки иллюстрируют перемещение наполнительной головки **2702** по всей верхней поверхности **2705** формы для заливки **2704** для последовательного заполнения полости матриц заполнительным материалом **2706**, как правило, при помощи перепада давления по всей форме для заливки (то есть под давлением и/или с помощью вакуума).

Еще одним способом удаления воздуха из полостей формы для заливки и обеспечения возможности введения внесенного раствора является применение физической энергии к форме для заливки для извлечения пузырьков воздуха вверх через раствор или внутрь его. Например, ультразвуковая обработка может быть применена к нижней части формы для заливки для удаления воздуха из полостей, или же она может быть применена к верхней части формы для заливки и внутри раствора, который используется для заполнения полостей. Кроме того, воздействие может быть применено к нижней части

формы для заливки для удаления воздуха из полости. Или для удаления воздуха может быть использовано растяжение эластомерной формы для заливки. Путем растяжения эластичной формы для заливки полости могут закрываться, посредством чего вытесняется воздух, при этом может быть введен раствор и форма для заливки позволяет вернуться к своему первоначальному состоянию, а полости заполняются раствором.

Губка (например, пенопласт, ткань, или другой абсорбирующий материал) наполнительной головки может быть использована для заполнения форм для заливки с помощью нажатия насыщенной или частично насыщенной (заполнительным раствором) наполнительной головки относительно полостей микроиглы/воронки. Наполнительная головка (головки) может прижиматься к форме для заливки и один раз или несколько раз фиксироваться в определенном местоположении. В тех случаях, когда губка, содержащая раствор для внесения, прижата к форме для заливки, она деформируется и удаляет раствор, который вытесняется в полости микроиглы/воронки, тем самым заполняя и выталкивая воздух из полостей через стенки формы для заливки. После заполнения усилие ослабевает, при этом губка разжимается и затем может быть использована для «вытирания» или очистки поверхности от любого остаточного раствора. Также может быть более чем одна губка наполнительной головки. Губка наполнительной головки также может иметь форму валика. Губка наполнительных головок может быть заново наполнена раствором в процессе производства путем дозирования на нее раствора. Или же часть губки может соприкасаться с подающим резервуаром в течение всего времени, поэтому уровень ее насыщения раствором остается относительно постоянным.

Сушка

Некоторое количество способов сушки и/или отверждения могут быть использованы на протяжении всего производственного процесса. Тепло может быть применено в виде периодического процесса, но может быть предпочтительно интегрировано в полунепрерывный или непрерывный процесс. Некоторые из способов сушки, которые придают твердость раствору путем удаления растворителя с помощью испарения, включают применение: 1) тепла - посредством конвекции, кондукции (то есть, нагревательная плита или нагретая поверхность), и/или излучения (лампа накаливания, ИК или БИК световое излучение), 2) конвекции - сушки, высушивания, стерильного воздуха или азотодувки, 3) вакуума - воздействие отрицательным давлением, 4) сушки окружающей среды, 5) высушивания, 6) лиофилизации или сушки вымораживанием, 7) диэлектрической сушки (например, ВЧ или микроволны), 8) сушки при сверхкритической температуре, и 7) комбинации из одного или более способов сушки.

Некоторое количество способов отверждения (затвердевание субстанции в результате полимеризации/кросслинкинга или обратимой полимеризации/кросслинкинга полимерных цепей) вызваны электронными пучками, теплом, или химическими добавками/реакциями. Ускорители отверждения могут включать ультрафиолетовое излучение (например, УФ-свет), давление, тепло и т.д.

В одном варианте реализации изобретения водный раствор может быть высушен при температуре окружающей среды на протяжении от около 30 минут до около одной недели, для формирования твердых микроигл (например, от около 45 минут до около одной недели, от около одного часа до около одной недели, от около одного часа до около одного дня, и т.д.). В одном варианте реализации изобретения водный раствор может быть высушен в вакууме с использованием вакуума с обратной стороны на протяжении от около 3 минут до около 6 часов, от около 3 минут до около 3 часов, от около 3 минут до около 1 часа, или от около 3 минут до около 30 минут. Хотя для

сушки водного раствора могут быть использованы различные значениях температуры и влажности, составы предпочтительно сушат при температуре от 1°C до 60°C (например, от 15°C до около 45°C, от около 25°C до около 45°C, или при температуре окружающей среды), а также при относительной влажности от 0 до 40%, от 0 до 20%, от 0 до 10% или при относительной влажности окружающей среды.

Используемый в данном описании термин "сушка", "высушенный, или "сухой", который относится к материалу в форме для заливки (например, матричному материалу и/или требуемому веществу) относится к материалу, который по меньшей мере частично затвердевает. В вариантах реализации изобретения, микроиглы могут быть удалены из формы для заливки перед тем, как они полностью высушены. В одном варианте реализации изобретения микроиглы удаляются из формы для заливки после микроигл, высушенных до рабочего состояния. Тем не менее, в предпочтительном варианте реализации изобретения микроиглы удаляются из формы для заливки, когда микроиглы находятся в эластичном состоянии, но являются достаточно прочными для того, чтобы были извлечены из формы для заливки или отделены от нее. Это было обнаружено для улучшения извлечения без поломки микроиглы. Используемый в данном описании термин «рабочее состояние» означает, что микроиглы являются достаточно жесткими для того, чтобы можно было использовать их по назначению, например, для проникновения в кожу. Используемый в данном описании термин «эластичное состояние» означает, что микроиглы не находятся в рабочем состоянии, так как они являются слишком мягкими и гибкими для того, чтобы проникнуть в предназначенную целевую ткань, например, в кожу. Например, микроигла, такая как, которая содержит основную часть/матричный материал, содержащий поливиниловый спирт и сахар, когда происходит процесс сушки будет входить в эластичное состояние, так как снижается содержание влаги, перед переходом в рабочее состояние.

Извлечение литого изделия

Пластыри с микроиглами могут быть удалены из форм для заливки с использованием различных способов. Не имеющие ограничительного характера примеры включают 1) прикрепление адгезивной прокладки или подложки к обратной стороне матрицы микроигл и извлечение пластыря с микроиглами в собранном виде из формы для заливки, 2) удаление матрицы микроигл из формы для заливки и прикрепление ее к адгезивной прокладке или подложке с использованием способов автоматизации pick-n-place (подхвачены присосками или небольшими захватами), 3) извлечение из форм для заливки с использованием эжекторного штифта или другого механической технологии, которая является аналогичной традиционным процессам заливки материала в форму под давлением методом впрыска.

Дополнительные этапы процесса

В вариантах реализации изобретения пластырь с микроиглами состоит из первой части пластыря, которая изготовлена с использованием способа заполнения формы для заливки и второй части пластыря, которая не производится с использованием такого же способа заполнения формы для заливки. В частности, вторая часть пластыря может быть изготовлена до изготовления первой части пластыря. Вторая часть пластыря может быть объединена с первой частью пластыря в некоторых точках во время или после процесса заполнения формы для заливки, который используется для изготовления первой части пластыря. Первая часть пластыря может представлять собой микроиглу, воронку и основание, и содержать одно или более активные вещества. Вторая часть пластыря может представлять собой подложку, которая прикреплена к верней поверхности сформированного основания.

Пластыри с микроиглами могут быть проверены перед упаковкой, для того, чтобы убедиться, что они соответствуют их спецификации. Промышленность машинного зрения разработала некоторое количество технологий, которые могут быть адаптированы для этой цели. Может быть использован ряд встроенных и бесконтактных автоматизированных систем контроля (цифровой контроль области исследования (Keyence), хроматическое конфокальное изображение (Nanovea), и системы, основанные на отражении).

Пластыри, которые соответствуют своей спецификации, затем упаковывают. В предпочтительном варианте реализации изобретения упаковка защищает пластырь с микроиглами и его содержимое (т.е. активное вещество (вещества)) от механических повреждений, влаги, света, кислорода и/или загрязнения (например, в виде частиц, микробов). Один пластырь с микроиглами может быть прикреплен к крышке, или множество пластырей с микроиглами могут быть прикреплены к лотку. Крышка или лоток могут быть изготовлены из пластика, металла (алюминия), металлизированного пластика или другого материала. Примеры таких крышек и лотков для пластыря с микроиглами описаны в публикации заявки на патент PCT № WO/2015/048777 от Georgia Tech Research Corporation.

4. Способы использования матриц микроигл

Матрицы микроигл и пластыри, представленные в данном описании, могут применяться пациентом самостоятельно или применяться с помощью другого лица (например, одного из родителей, опекуна, минимально обученного медицинского работника, квалифицированного медицинского работника и/или других лиц). В отличие от систем с микроиглами предшествующего уровня техники, пластыри с микроиглами, представленные в данном описании, могут быть непосредственно обработаны и применены лицом, накладывающим пластырь, не требуя использования аппликатора для того, чтобы приложить требуемое усилие/давление, тем самым предусматривается очень простой, низкопрофильный (т.е. тонкий и подобный пластырю) пластырь с микроиглами (например, общая толщина пластыря, включая любые вспомогательные средства, не превышает 2 см, более предпочтительно 1,5 см, более предпочтительно 1 см и более предпочтительно 0,5 см).

Таким образом, представленные в настоящем документе варианты реализации изобретения дополнительно включают простой и эффективный способ введения требуемого вещества с пластырем с микроиглами. Способ может включать выявление стороны наложения и, предпочтительно, дезинфицирование участка перед наложением пластыря с микроиглами (например, используя спиртовую салфетку). При необходимости, сторона наложения может быть высушена перед наложением пластыря с микроиглами. Затем пластырь накладывается на кожу/ткани пациента и рукой вдавливается в кожу/ткани пациента (например, с помощью пальца или большого пальца) с прикладыванием достаточного давления для введения одной или более микроигл внутрь кожи/ткани пациента. После того, как введение завершено, пластырь может быть удален из кожи/ткани пациента путем захвата рукой язычковой части (например, между большим и указательным пальцами), отслаивания пластыря от кожи/ткани пациента, и удаления пластыря.

В вариантах реализации изобретения пластыри с микроиглами, описанные в данном документе, используются для доставки одного или более требуемых веществ (например, вакцин, терапевтических средств, витаминов) в организм, ткани, клетки и/или орган. В одном варианте реализации изобретения, пластыри с микроиглами используются для доставки активного вещества внутрь кожи путем введения микроигл через роговой

слой (наружный слой кожи толщиной от 10 до 20 микрон, который является барьером для трансдермального транспорта) и внутрь жизнеспособного эпидермиса и дермы. Малый размер микроигл обеспечивает возможность практически не причинять боль и предназначается для внутрикожного пространства. Внутрикожное пространство является хорошо васкуляризированным и насыщенным иммунными клетками, что обеспечивает привлекательный путь для введения вакцин и терапевтических средств. Микроиглы предпочтительно являются растворимыми, и после введения во внутрикожное пространство они растворяются в интерстициальной жидкости и высвобождают активное вещество внутрь кожи. После того как микроиглы полностью растворены, что занимает обычно несколько минут (например, меньше 20 минут), пластырь может быть удален и выброшен как неострый отход, в связи с тем, что микроиглы полностью растворяются. Микроиглы могут быть изменены для того, чтобы обеспечить более быстрое высвобождение или быстрое отделение от пластыря. Они также могут быть изготовлены для высвобождения активного вещества в течение длительного периода времени. В качестве альтернативы микроиглы могут быть предназначены для быстрого отделения от пластыря, но затем они медленно растворяются. Комбинация этих особенностей высвобождения может содержаться в одном пластыре с микроиглами для того, чтобы обеспечить необходимый профиль высвобождения препарата.

В одном варианте реализации изобретения представлен способ введения требуемого вещества, который включает предоставление одной из матриц микроигл, описанных в данном документе; и наложение микроигл матрицы на поверхность ткани пациента, при этом введение микроигл матрицы внутрь кожи осуществляется вручную без использования отдельного или внутреннего аппликаторного устройства для наложения. В данном конкретном контексте термин «аппликаторное устройство» представляет собой механическое устройство, которое представляет свое собственное усилие, например, с помощью действия пружины или тому подобного, которое служит в качестве основного усилия для подведения микроигл вплотную к поверхности ткани, при этом отдельно от любого усилия пользователь может передавать движение, удерживая устройство, и/или микроиглы вплотную к поверхности ткани.

5. Примеры

Настоящее изобретение является более понятным со ссылкой на следующие не имеющие ограничительного характера примеры.

Пример 1: Изготовление формы для заливки матрицы микроигл

Созданная лазером воронка на основе полидиметилсилоксана (PDMS, Sylgard 184, Dow Corning, Midland, MI) форма для заливки матрицы микроигл была подготовлена на поверхности PDMS листа 2,0 мм толщиной используя универсальные лазерные системы (VLS 3.50). Форма для заливки матрицы микроигл содержит множество полостей, при этом каждая полость содержит первую полость и вторую полость. Первая полость определяется первичной воронкообразной частью, и имеет размер 300-700 мкм в высоту и 500-1000 мкм в диаметре в самой широкой точке. Вторая полость определяется конической микроиглой, и имеет размер 600-900 мкм в высоту, 250-300 мкм в диаметре в самой широкой точке, и ~10 мкм в радиусе закругления конца.

Пример 2: Изготовление форм для заливки матрицы микроигл

Основная структура микроиглы из полимолочной кислоты (PLA) была изготовлена посредством литья расплавленных PLA гранул (L-PLA, 1,0 дл/г, Birmingham Polymer, Pelham, AL) на PDMS форму для заливки с множеством полостей, подготовленную в Примере 1 под вакуумом при -91 кПа в течение 1 ч при 195° C. После чего, PDMS форма

для заливки с множеством полостей реплицируется и потом изготавливается посредством отверждения PDMS на верхней кромке основной структуры PLA при температуре 37° C в течение ночи.

Пример 3: Изготовление матрицы микроигл

Материал матрицы микроигл был приготовлен с использованием поливинилового спирта (PVA) (MW 2000, ACROS Organics, Geel, Belgium) и сахарозы (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) в соотношении 1:1. Восемь граммов PVA диспергировали в 15 мл деионизированной воды при 25°C, а затем нагревали до 90°C в течение 1 часа для того, чтобы растворить с образованием раствора PVA. После чего добавляли 6,0 г сахарозы и перемешивали до образования гомогенной системы с раствором PVA. Полученную смесь затем нагревали в течение 2-х часов, а затем центрифугировали при 2000 x g в течение 30 минут для того, чтобы удалить пузырьки воздуха в смеси для образования материала матрицы микроиглы. Затем материал матрицы микроиглы охлаждали до 4° C перед использованием.

Раствор модели лекарственного средства был приготовлен с использованием сульфородамина B (MW 559 Da, Molecular Probes Eugene, OR), растворимого в воде, красного флуоресцентного красителя с пиками возбуждения/испускания 565/586 нм, в деионизированной воде. Раствор модели лекарственного средства затем пипетировался в верхнюю поверхность PDMS формы для заливки с множеством полостей для покрытия всех полостей и затем вакуумирован при комнатной температуре до - 91 кПа в течение 3 минут. После вакуумирования остаточный раствор лекарственного средства в верхней поверхности PDMS формы для заливки с множеством полостей был пипетирован и переработан для повторного использования. PDMS форму для заливки со множеством полостей затем сушили центрифугированием при 3000 x g при комнатной температуре в течение 5 минут. После чего, высушенный сульфородамин B, приклеенный к верхней поверхности PDMS формы для заливки с множеством полостей, был удален при помощи клейкой ленты (3M, St. Paul, MN).

Около 200 мкл материала матрицы микроиглы затем было нанесено на верхнюю поверхность PDMS формы для заливки с множеством полостей для покрытия всех полостей. После чего форму для заливки со множеством полостей PDMS вакуумировали при комнатной температуре при - 91 кПа в течение 3 минут, а затем центрифугировали при 3000 x g при комнатной температуре в течение 5 минут для того, чтобы удалить пузырьки.

Форму для заливки со множеством полостей PDMS, заполненную сульфородамином B и материалом матрицы микроиглы, затем подвергали сублимационной сушке в лиофилизаторе (VirTis Wizerd 2,0 сублимационная сушилка, Gardiner, NY) в течение около 24 часов. Этапы сублимационной сушки были запрограммированы следующим образом: форма для заливки была заморожена до -40°C в течение 1 часа, и затем вакуумирована при 2,67 Па при -40°C в течение 10 часов. Несмотря на то, что давление поддерживалось постоянным (2,67 Па), температура постепенно повышалась до 0°C в течение 1 ч, до 20°C в течение 1 ч, и до 25°C в течение еще 10 часов. После лиофилизации полученную в результате матрицу микроиглы удаляли из формы для заливки PDMS с помощью двусторонней клейкой ленты (444 Double-Sided Polyester Film Tape, 3M, St. Paul, MN). Различные матрицы микроиглы были подготовлены, как описано в данном примере. Структурные параметры каждой матрицы микроигл приведены в таблице ниже.

Матрица микроигл	Микроигла	Воронкообразная часть	Общий объем

	Высота (мкм)	Диаметр основания (мкм)	Объем (нл)	Высота (мкм)	Верхний диаметр (мкм)	Диаметр основания (мкм)	Угол при основании	Объем (нл)	(нл)
1	700	300	16	300	300	1030	40°	115	131
2	700	300	16	300	300	800	50°	76	92
3	700	300	16	300	300	650	60°	56	72
4	700	300	16	400	300	965	50°	137	153
5	700	300	16	500	300	1150	50°	230	246
6	600	300	14	650	300	1050	60°	257	271
7	750	300	18	650	300	1050	60°	257	275
8	900	300	21	650	300	1050	60°	257	278

На **Фиг**. 17 проиллюстрирована микрофотография матрицы микроигл, подготовленной, как описано в данном примере. Как проиллюстрировано на **Фиг**. 17, модель лекарственного средства сульфородамин B в основном располагается в микроиглах получаемой в результате матрицы микроигл (т.е. в микроиглах находится больше требуемого вещества, чем находится в воронкообразных частях).

Пример 4: Объем и эффективность загрузки лекарственного средства в матрице микроиглы.

Шесть различных матриц микроигл, подготовленных, как описано в примере 2, каждая из которых содержит различные концентрации лекарственного средства (то есть, 0,1 мг/мл, 1,0 мг/мл, 5 м/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, и 20 мг/мл), были каждая растворена в 10 мл деионизированной воды в отдельных контейнерах в течение 1 часа при комнатной температуре. Каждая растворенная матрица микроигл была затем перенесена в 96-луночные планшеты и измерена считывающим устройством для микропланшетов (Multi-mode microplate synergy™ MX, Biotek) и проанализирована с помощью программного обеспечения Gen5™ (Biotek). Основой для этого эксперимента было измерение спектра излучения/возбуждения сульфородамина B, которое было линейно пропорционально концентрации сульфородамина B в диапазоне от 0,001 мкг/мл до 1 мкг/мл. Среднее значение сигнала для каждой матрицы микроигл было использовано для определения общего количества лекарственного средства, инкапсулированного в микроиглах и воронках (A_{MN+F}) матрицы микроигл. Загрузка лекарственного средства для каждой из шести матриц микроигл проиллюстрирована на **Фиг**. 22. Эффективность загрузки лекарственного средства для каждого лекарственного средства из шести матриц микроигл проиллюстрирована на **Фиг**. 23.

Пример 5: Оценка эффективности доставки лекарственного средства матрицей микроигл

Исследование было проведено с целью оценки эффективности доставки лекарственного средства матрицей микроигл с помощью тестирования in vitro с использованием свиной трупной кожи (Pel-Freez, Rogers, AR). Свиная трупная кожа, первоначально замороженная, сначала была разморожена до комнатной температуры, и затем выбрита для удаления всех волос с использованием одноразовой бритвы (Dynarex, Orangeburg, Нью-Йорк). Подкожный жир из свиной трупной кожи впоследствии удаляли скальпелем (Feather, Osaka, Japan).

Матрицы микроигл, подготовленные, как описано в примере 2, с разными размерами полостей (первичных воронкообразных частей и микроигл, содержащих сульфородамин B), каждая была вручную введена в свиную трупную кожу на 5 секунд, 30 секунд, 1 минуту, 2 минуты, 10 минут и 20 минут. Каждое подмножество матриц микроигл для каждого времени введения имело 6 повторов. После каждого введения микроиглы матрица микроигл была микроскопически отображена под микроскопом (Olympus

SZX16, Pittsburgh, PA) для того, чтобы определить, удалось ли ввести микроиглы (согнуты) или же введены, количество микроигл, растворенных в свиной трупной коже, и является ли часть из первичных воронкообразных частей растворенной в свином трупе. Сторона введения на свиной трупной коже также наблюдалась с использованием микроскопа для определения было ли доставлено лекарственное средство в свиной труп. Затем была наложена клейкая лента (3M, St. Paul, MN) на сторону введения свиной трупной кожи для извлечения остаточного лекарственного средства, оставшегося на поверхности кожи.

После каждого времени введения, лента и матрицы микроигл после введения были помещены в отдельные контейнеры с 10 мл деионизированной воды на 1 час при комнатной температуре для растворения. Образцы растворенной ленты и растворенных матриц микроигл, были затем перенесены в 96-луночные планшеты и измерены считывающим устройством для микропланшетов (Multi-mode microplate synergy™ MX, Biotek) и проанализированы с помощью программного обеспечения Gen5™ (Biotek). Основным для этого эксперимента было измерение спектра излучения/возбуждения сульфородамина B, которое было линейно пропорционально концентрации сульфородамина B в диапазоне от 0,001 мкг/мл до 1 мкг/мл. Среднее значение сигнала для каждого растворенного образца ленты было использовано для определения общего количества лекарственного средства, которое осталось на коже (AF), и среднее значение сигнала для каждой растворенной матрицы микроигл было использовано для определения общего количества лекарственного средства, инкапсулированного в микроиглах и воронках (A_{MN+F}) отобранных матриц микроигл.

На **Фиг. 24** проиллюстрировано количество лекарственного средства доставленного в кожу для каждого времени введения с использованием дублированных матриц микроигл, содержащих 1,0 мг/мл лекарственного средства и имеющих следующие структурные параметры: каждая полость матрицы микроиглы, имеет общий объем 275 нл, с первой полостью, определяющей первичную воронкообразную часть с высотой 650 мкм, диаметр 1050 мкм в самом широком месте, объем 257 нл, и угол при основании 60 градусов, и вторую полость, определяющую микроиглу с высотой 750 мкм, основной диаметр 300 мкм, и объем 18 нл. Количество лекарственного средства доставленного внутрь кожи (A_{MN}) было определено с использованием следующего уравнения:

$$A_{MN} = A_F - A_{MN+F}$$

где: A_F = количество лекарственного средства, оставшееся на коже и в воронках

A_{MN+F} = общее количество лекарственного средства содержащегося в матрице микроигл

Эффективность доставки лекарственного средства по каждой матрице микроигл была определена следующим образом:

$$\left(\frac{A_{MN}}{A_{MN+F}}\right) \times 100$$

где: A_{MN} = количество лекарственного средства, доставленного в кожу

A_{MN+F} = общее количество лекарственного средства, содержащегося в матрице микроигл

Пример 6: Изготовление матрицы микроигл с использованием микроканальной структуры

Была сформирована матрица микроигл, в которой заполнение формы для заливки было выполнено с использованием микроканальной структуры. На **Фиг. 26** проиллюстрирован вид в поперечном разрезе PDMS формы для заливки с множеством

полостей **2602** соединенной с тонкими пленочными ячейками микроканальной структуры **2604** и закрытой на верхней кромке тонкой полимерной крышкой **2606**. Микроканальная структура **2604** была изготовлена с тонким адгезивным слоем и содержит микроканал **2608**, соединяющий множество матриц полостей микроигл, расположенных по всей поверхности формы для заливки **2602**. Только одна матрица полостей микроигл **2610** проиллюстрирована на **Фиг. 26**. Раствор модели лекарственного средства (сульфородамина) подавали (с помощью шприца, действующего в качестве насоса) через канал **2608** (как показано на левой стороне фигуры) и был применен вакуум в течение 10 минут (27 дюймов ртутного столба вакуума (685,8 мм.рт.ст.)) к нижней стороне формы для заливки **2602** (через вакуумную пластину), в результате чего раствор красителя втягивался в полости формы для заливки **2602** (как показано на правой стороне фигуры). Направление потока раствора красителя через канал визуализировано и показывается на/вне страницы. Затем канал **2608** с оставшимся раствором красителя продували воздухом, формируя микроиглы матрицы микроигл.

Красителю давали высохнуть, а затем рыбий желатин и раствор сахарозы заливали поверх формы для заливки. Вакуум применяли, как и прежде, в течение 30 минут, и матрицам микроигл давали высохнуть, а затем извлекали из формы для заливки. Пластыри были растворены в деионизированной воде и проанализированы в отношении флуоресценции. Результаты подтвердили, что краситель был загружен внутрь микроигл.

Пример 7: Изготовление матрицы микроигл

Форма для заливки микроиглы с множеством полостей была сформирована при помощи 3D печати. Части формы для заливки микроиглы были напечатаны при помощи 3D как усеченные конусовидные части (ступенчатые боковые стенки), каждая из которых имеет высоту 1,0 мм и диаметр 2,0 мм в самом широком месте для того, чтобы сформировать воронкообразную часть (положительную). 3D печатную структуру затем заливали с PDMS, для того, чтобы создать форму для заливки основания воронки. Затем использовали универсальную лазерную систему (VLS 3,50) для формирования части микроиглы (отрицательной) в центре воронкообразной части (отрицательной) PDMS для получения формы для заливки с множеством полостей микроиглы.

Раствор модели лекарственного средства был затем внесен на верхнюю поверхность полученной в результате формы для заливки микроиглы с множеством полостей, и затем высушен. Расплавленный объемообразующий полимер затем был залит в полученную в результате форму для заливки микроиглы с множеством полостей, и затем был охлажден/отвержден. Полученную в результате матрицу микроигл затем удаляли из полости формы для заливки микроиглы.

Пример 8: Заполнение через форму для заливки с помощью вакуума

Была сконструирована, построена, и оценена вакуумная пластина для получения формы для заливки с множеством полостей. Вакуумная пластина и форма для заливки проиллюстрированы на **Фиг. 18**.

Форма для заливки, изготовленная из полидиметилсилоксана (PDMS) (DC Sylgard 184) была использована с вакуумной пластиной. Форма для заливки была толщиной 2 мм. Были приготовлены растворы с различными вязкостями и нанесены в виде тонкого слоя на верхнюю поверхность формы для заливки. Растворы представляли собой воду с 0,4% красителя, раствор 40% масс. поливинилпирролидона (PVP), 60% масс. раствор PVP, и раствор натриевой карбоксиметилцеллюлозы (CMC) и трегалозы (1:1) (25% твердых веществ). Разрежение -13,8 фунтов на квадратный дюйм (-0,9702 кг/см^2) было применено к нижней стороне формы для заливки в течение различных периодов времени. Затем оценивали, было ли достигнуто заполнение полости микроиглы.

Результаты показаны в приведенной ниже таблице и, в целом, показывают, что формы для заливки микроиглы могут быть заполнены в течение 3 минут с применением вакуума через нижнюю часть формы для заливки, и что время для того, чтобы удалить воздух и заполнить форму для заливки раствором не сильно зависит от вязкости раствора в рассматриваемом диапазоне.

Раствор	Приблизительная вязкость (сП)	Время (минуты)	Успешное заполнение?
Вода/краситель	1	1	Нет
Вода/краситель	1	2	Нет
Вода/краситель	1	3	Да
40% PVP	100	3	Да
60% PVP	1000	3	Да
CMC: Трегалоза	∞	3	Да

Пример 9: Заполнение через форму для заливки с помощью давления

Было оценено заполнение под давлением формы для заливки микроиглы. Была изготовлена форма для заливки из PDMS (DC Sylgard 184) с толщиной 2 мм. Были приготовлены растворы с различными вязкостями и нанесены в виде тонкого слоя на верхнюю поверхность формы для заливки. Растворы представляли собой воду с 0,4% красителя, раствор 40% масс. поливинилпирролидона (PVP) и 60% масс. раствор PVP. Давление 50 (3,515 кг/см^2) или 65 (4,57 кг/см^2) фунтов на квадратный дюйм было применено к верхней поверхности формы для заливки (для перепада давления по всей форме для заливки 35 (2,461 кг/см^2) или 50 (3,515 кг/см^2) фунтов на квадратный дюйм, при атмосферном давлении ~15 фунтов на квадратный дюйм (1,055 кг/см^2) в течение различных периодов времени. Затем оценивали, было ли достигнуто заполнение полости микроиглы.

Результаты показаны в приведенной ниже таблице и, в целом, показывают, что, применение умеренных значений давления к раствору способно вызвать перемещение раствора вниз внутрь полостей и вызвать удаление воздуха через форму для заливки или в сам раствор в течение 20 секунд. Результаты также показывают, что время для того, чтобы удалить воздух и заполнить форму с раствором не сильно зависит от вязкости раствора в изученных условиях.

Раствор	Приблизительная вязкость (сП)	ΔP (фунтов на квадратный дюйм)	Время (минуты)	Успешное заполнение?
Вода/краситель	1	35	20	Нет
Вода/краситель	1	35	30	Да
40% PVP	100	35	30	Да
60% PVP	1000	35	30	Да
40% PVP	100	50	20	Да
60% PVP	1000	50	20	Да

Хотя настоящее изобретение было подробно описано в отношении конкретных вариантов реализации изобретения, следует понимать, что специалисты в данной области при достижении понимания вышеизложенного могут легко представить себе изменения, вариации и эквиваленты к этим вариантам реализации изобретения. Соответственно, объем настоящего изобретения следует оценивать, как приведенный в прилагаемой формуле изобретения и любые его эквиваленты.

(57) Формула изобретения

1. Матрица микроигл для введения требуемого вещества в биологическую ткань, содержащая:

основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону;

первичную воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки;

две или более твердые микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части, при этом две или более твердые микроиглы содержат требуемое вещество.

2. Матрица микроигл по п. 1, в которой каждая из двух или более твердых микроигл дополнительно содержит вторичную воронкообразную часть, проходящую от первичной воронки.

3. Матрица микроигл по п. 1, отличающаяся тем, что первичная воронкообразная часть содержит прямую коническую боковую стенку.

4. Матрица микроигл по п. 1, отличающаяся тем, что первичная воронкообразная часть содержит полусферическую боковую стенку.

5. Матрица микроигл по п. 1, отличающаяся тем, что первичная воронкообразная часть содержит ступенчатую боковую стенку.

6. Матрица микроигл по п. 1, отличающаяся тем, что требуемое вещество содержит активный фармацевтический ингредиент.

7. Матрица микроигл по любому одному из пп. 1-6, отличающаяся тем, что две или более твердые микроиглы выполнены из композиции, содержащей водорастворимый матричный материал, в котором диспергировано требуемое вещество.

8. Матрица микроигл по п. 7, отличающаяся тем, что первичная воронкообразная часть выполнена из композиции, содержащей водорастворимый матричный материал.

9. Матрица микроигл по пп. 7, 8, отличающаяся тем, что водорастворимый матричный материал содержит поливиниловый спирт, декстран, карбоксиметилцеллюлозу или мальтодекстрин и сахар.

10. Матрица микроигл по п. 1, отличающаяся тем, что соотношение высоты первичной воронкообразной части к высоте каждой из двух или более микроигл составляет от 0.3 до 4.

11. Матрица микроигл по п. 1, отличающаяся тем, что две или более микроиглы имеют длину от 200 мкм до 1200 мкм.

12. Матрица микроигл по п. 2, отличающаяся тем, что вторичная воронкообразная часть содержит прямую коническую боковую стенку.

13. Матрица микроигл по п. 2, отличающаяся тем, что вторичная воронкообразная часть содержит полусферическую боковую стенку.

14. Матрица микроигл по п. 2, отличающаяся тем, что вторичная воронкообразная часть содержит ступенчатую боковую стенку.

15. Матрица микроигл по п. 2, отличающаяся тем, что вторичная воронкообразная часть выполнена в виде одного целого с первичной воронкообразной частью.

16. Матрица микроигл по п. 15, отличающаяся тем, что вторичная воронкообразная часть выполнена из композиции, содержащей водорастворимый матричный материал.

17. Пластырь с микроиглами, содержащий:

матрицу микроигл по любому из пп. 1-16;

адгезивный слой;

вспомогательный слой, прикрепленный к основной подложке, при этом вспомогательный слой содержит язычковую часть, которая проходит от одной или более твердых микроигл и позволяет пользователю рукой удерживать язычковую часть для того, чтобы манипулировать пластырем без соприкосновения с двумя или более твердыми микроиглами.

18. Способ создания матрицы микроигл, включающий:

(a) предоставление формы для заливки, имеющей верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность и отверстие в верхней поверхности, при этом отверстие сообщается с первой полостью, проксимальной к верхней поверхности, и со второй полостью, расположенной ниже первой полости, причем первая полость определяет первичную часть воронки, при этом вторая полость определяет по меньшей мере одну микроиглу;

(b) заполнение по меньшей мере второй полости через отверстие в форме для заливки первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде;

(c) сушку первого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для того, чтобы сформировать по меньшей мере часть заостренного конца микроиглы во второй полости, при этом часть заостренного конца содержит требуемое вещество;

(d) заполнение первой полости и второй полости, при условии, что любая из них является незанятой при выполнении этапов (b) и (c), через отверстие в форме для заливки вторым материалом, который содержит матричный материал, растворенный или суспендированный во второй жидкой среде;

(e) сушку второго материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части второй жидкой среды, для формирования (i) первичной части воронки и (ii) любой части по меньшей мере одной микроиглы, не сформированной при выполнении этапов (b) и (c), при этом первичная часть воронки содержит матричный материал;

(f) удаление из формы для заливки по меньшей мере одной микроиглы вместе с первичной частью воронки, присоединенной к ней, причем требуемого вещества в по меньшей мере одной микроигле расположено больше, чем расположено в первичной части воронки, и при этом

(i) форма для заливки является газопроницаемой и к нижней поверхности формы для заливки применяется отрицательное давление, (ii) вторая полость определяет две или более микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части, и/или (iii) форма для заливки является эластомерной и этап (f) включает эластичное деформирование формы для заливки для облегчения отделения формы для заливки от первичной воронкообразной части и по меньшей мере одной микроиглы.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что матричный материал на этапе (e) дополнительно образует основную подложку, соединенную с первичной воронкообразной частью дистально к по меньшей мере одной микроигле.

20. Способ по п. 18, отличающийся тем, что форма для заливки представляет собой форму для заливки, состоящую из двух частей, в которой первая часть содержит первую полость, а вторая часть содержит вторую полость.

21. Способ по п. 18, в котором первый материал дополнительно содержит матричный материал.

22. Способ по п. 18, отличающийся тем, что второй материал не содержит требуемое вещество.

23. Способ по п. 18, отличающийся тем, что первая и/или вторая жидкая среда содержит воду.

24. Способ по п. 18, отличающийся тем, что первая и вторая полости формы для заливки определяются поверхностями, имеющими среднюю шероховатость поверхности менее чем 10 микрон.

25. Способ по п. 18, отличающийся тем, что форма для заливки является непористой

и газопроницаемой.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что форма для заливки выполнена из полидиметилсилоксана или другого силикона.

27. Способ по п. 18, отличающийся тем, что заполнение на этапе (b) и/или этапе (d) осуществляется с перепадом давления, примененного между верхней и нижней поверхностями формы для заливки.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что к верхней поверхности формы для заливки применяется положительное давление.

29. Способ по п. 18, отличающийся тем, что заполнение на этапе (b) и/или этапе (d) включает применение к форме для заливки вибрации, ультразвука, центрифугирования, электромагнитного поля или же их сочетания.

30. Способ по п. 18, дополнительно включающий этап промывки при выполнении этапа (c) перед этапом (d), причем количество растворителя без требуемого вещества добавляется в первую полость для солюбилизации по меньшей мере части любого остаточного требуемого вещества, представленного в первой полости, и проведения такого солюбилизированного требуемого вещества во вторую полость, после чего большая часть или весь растворитель испаряется и удаляется из формы для заливки.

31. Способ по п. 18, отличающийся тем, что заполнение на этапе (b) и/или этапе (d) включает сплошное заполнение, прямое капельное введение, вакуумное заполнение или же заполнение под давлением.

32. Способ по п. 18, отличающийся тем, что заполнение на этапе (b) и/или этапе (d) включает использование наполнительной головки, которая содержит губку или валик.

33. Способ по п. 18, отличающийся тем, что при заполнении на этапе (b) объем первого материала является меньшим либо равен сумме объемов первой и второй полостей и является большим, чем объем второй полости.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что объем второго материала на этапе (d) является большим, чем объем первого материала на этапе (b).

35. Способ по п. 19, дополнительно включающий после этапа (e) и перед этапом (f) прикрепление адгезивной подложки к основной подложке на заднюю часть основной подложки.

36. Способ по п. 18, отличающийся тем, что сушка на этапе (e) является частичной сушкой, в результате чего по меньшей мере одна микроигла находится в высокоэластичном состоянии в конце этапа (e).

37. Способ по п. 36, дополнительно включающий после этапа (f) сушку по меньшей мере одной микроиглы для преобразования по меньшей мере одной микроиглы из высокоэластичного состояния в рабочее состояние.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что дополнительная сушка после этапа (f) происходит после упаковки по меньшей мере одной микроиглы.

39. Способ по п. 18, отличающийся тем, что сушка на этапе (e) является эффективной для приведения по меньшей мере одной микроиглы в рабочее состояние.

40. Способ по п. 18, отличающийся тем, что сушка на этапе (c) и/или этапе (e) включает применение тепла к форме для заливки; воздействие на первый и/или второй материалы отрицательным давлением или сушильным газом или их комбинацию.

41. Способ по п. 18, в котором по меньшей мере одна микроигла дополнительно содержит вторичную воронкообразную часть, проходящую от по меньшей мере одной первичной воронки.

42. Способ создания матрицы микроигл, включающий:

(a) предоставление непористой и газопроницаемой формы для заливки, имеющей

верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а также отверстия на верхней поверхности, при этом каждое отверстие сообщается с полостью, которая определяет микроиглу;

(b) заполнение полостей через отверстия жидким материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в жидкой среде;

(c) сушку жидкого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части жидкой среды и формирования микроигл, которые содержат требуемое вещество;

(d) удаление микроигл из формы для заливки, при этом заполнение на этапе (b) осуществляется с перепадом давления, примененного между верхней и нижней поверхностями формы для заливки.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что к нижней поверхности формы для заливки применяется отрицательное давление.

44. Способ по п. 42 или 43, отличающийся тем, что к верхней поверхности формы для заливки применяется положительное давление.

45. Способ по п. 42, отличающийся тем, что форма для заливки выполнена из полидиметилсилоксана или другого силикона.

46. Способ по п. 42, дополнительно включающий заполнение по меньшей мере части полостей вторым жидким материалом, который содержит матричный материал, растворенный или суспендированный во второй жидкой среде.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что матричный материал образует основную подложку, соединенную с микроиглами или одной или более воронкообразными частями, которые, в свою очередь, соединены с микроиглами.

48. Способ создания матрицы микроигл, включающий:

предоставление формы для заливки, состоящей из двух частей, имеющей верхнюю часть и нижнюю часть, при этом верхняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность и отверстие, проходящее через нее, причем отверстие определяет верхнюю полость, при этом нижняя часть имеет верхнюю поверхность, противоположную нижнюю поверхность, а также отверстие в верхней поверхности, которое находится в жидкостном сообщении с верхней полостью и которое сообщается с нижней полостью, к тому же нижняя полость определяет микроиглу, при этом верхняя часть и нижняя часть разъемно соединены вместе;

заполнение по меньшей мере нижней полости через отверстие в верхней части первым материалом, который содержит требуемое вещество, растворенное или суспендированное в первой жидкой среде;

сушку первого материала в форме для заливки для удаления по меньшей мере части первой жидкой среды для формирования микроиглы, которая содержит требуемое вещество; и

удаление микроиглы из формы для заливки.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что верхняя полость служит в качестве воронки при заполнении нижней полости.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что верхняя часть формы для заливки отделена от нижней части формы для заливки перед тем, как микроигла удаляется из формы для заливки.

51. Способ по п. 48, дополнительно содержащий:

заполнение по меньшей мере верхней полости вторым материалом, который содержит матричный материал, растворенный или суспендированный во второй жидкой среде,

при этом сушка дополнительно включает сушку второго материала для удаления по меньшей мере части второй жидкой среды, для формирования из матричного

материала (i) дистальной части микроиглы, (ii) первичной воронки, (iii) одной или более вторичных воронок, (iv) основной подложки, (v) комбинацию из пунктов (i), (ii) и (iv) или (vi) комбинацию из пунктов от (i) до (iv).

52. Способ по п. 48, дополнительно включающий этап промывки после заполнения нижней полости, причем количество растворителя без требуемого вещества добавляется в верхнюю полость для солюбилизации по меньшей мере части любого остаточного требуемого вещества, представленного в верхней полости, и проведения такого солюбилизированного требуемого вещества в нижнюю полость, после чего большая часть или весь растворитель испаряются и удаляются из формы для заливки.

53. Способ по п. 48, отличающийся тем, что верхняя полость служит в качестве заливного колпачка при заполнении нижней полости.

54. Способ по п. 48, отличающийся тем, что нижняя часть формы для заливки содержит матрицу из двух или более нижних полостей, определяющих микроиглы, при этом верхняя полость сообщается с двумя или более полостями.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что верхняя полость определяет первичную воронкообразную часть, и этап сушки образует две или более микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части.

56. Матрица микроигл для введения требуемого вещества в биологическую ткань, содержащая:

основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону;

первичную воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки;

две или более твердые микроиглы, проходящие от первичной воронкообразной части, при этом две или более твердые микроиглы содержат требуемое вещество и матричный материал, причем требуемого вещества в двух или более твердых микроиглах расположено больше, чем расположено в первичной воронкообразной части.

57. Матрица микроигл по п. 56, отличающаяся тем, что первичная воронкообразная часть содержит от 0% до 40% требуемого вещества, присутствующего в комбинации двух или более твердых микроигл и первичной воронкообразной части, от которой отходит две или более твердые микроиглы.

58. Матрица микроигл по п. 56, отличающаяся тем, что матричный материал содержит поливиниловый спирт, декстран, карбоксиметилцеллюлозу или мальтодекстрин и сахар.

59. Матрица микроигл по п. 56, отличающаяся тем, что первичная воронкообразная часть имеет высоту в пределах от 500 мкм до 1500 мкм.

60. Матрица микроигл по п. 56, в которой каждая из двух или более твердых микроигл дополнительно содержит вторичную воронкообразную часть, проходящую от первичной воронки.

61. Матрица микроигл для введения двух или более требуемых веществ в биологическую ткань, содержащая:

основную подложку, имеющую микроигольную сторону и противоположную заднюю сторону;

первую воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки, при этом первая воронкообразная часть является продолговатой в направлении, параллельном основной подложке;

первую матрицу из двух или более твердых микроигл, проходящих от первой воронкообразной части, причем микроиглы первой матрицы содержат первое требуемое вещество;

вторую воронкообразную часть, проходящую от микроигольной стороны основной подложки, при этом вторая воронкообразная часть является продолговатой в направлении, параллельном основной подложке;

вторую матрицу из двух или более твердых микроигл, проходящих от второй воронкообразной части, причем микроиглы второй матрицы содержат второе требуемое вещество, которое отличается от первого требуемого вещества.

62. Пластырь с микроиглами, содержащий:

матрицу микроигл по любому из пп. 56-61;

адгезивный слой; и

вспомогательный слой, прикрепленный к основной подложке, при этом вспомогательный слой содержит язычковую часть, которая проходит от одной или более твердых микроигл и позволяет пользователю рукой удерживать язычковую часть для того, чтобы манипулировать пластырем без взаимодействия с одной или более твердыми микроиглами.

63. Способ введения требуемого вещества пациенту, включающий:

предоставление пластыря с микроиглами по п. 17 или 62;

захват язычковой части пластыря с микроиглами;

наложение пластыря с микроиглами на поверхность ткани пациента;

ручное нажатие на пластырь с микроиглами для применения давления, эффективного для введения микроигл в ткань.

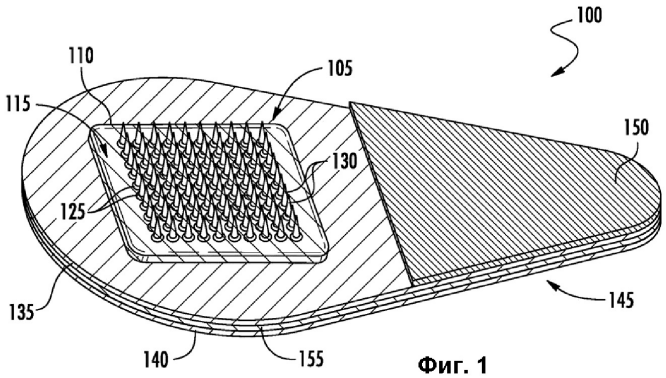
64. Способ введения требуемого вещества пациенту, включающий:

представление матрицы микроигл по любому из пп. 1-16 и 56-61;

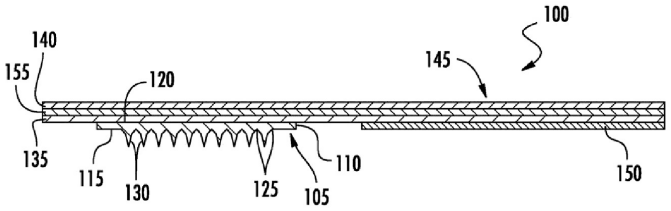
применение матрицы микроигл к поверхности ткани пациента;

введение микроигл матрицы в ткани без использования аппликаторного устройства.

1

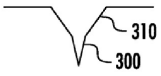

100
110
105
115
150
130
125
135
145
140
155

Фиг. 1


100
140
145
155
120
135
115
130
125
105
110
150

Фиг. 2

2



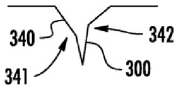
Фиг. 3A



Фиг. 3B



Фиг. 3C



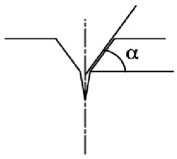
Фиг. 3D



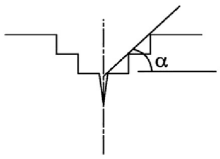
Фиг. 3E



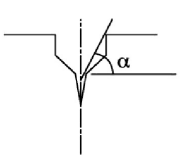
Фиг. 3F



Фиг. 4A

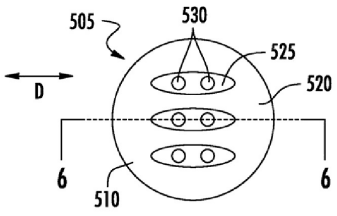


Фиг. 4B

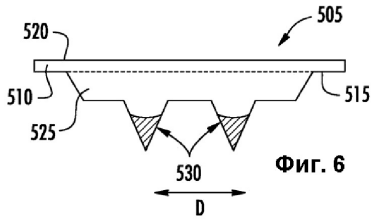


Фиг. 4C

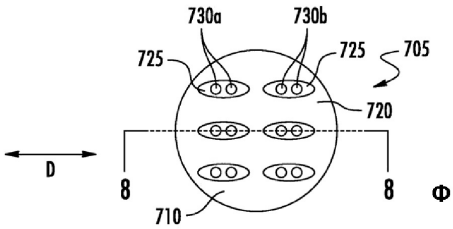
3



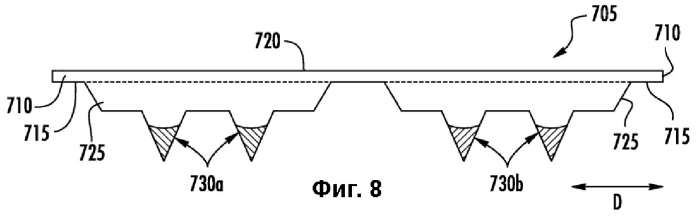
Фиг. 5



Фиг. 6

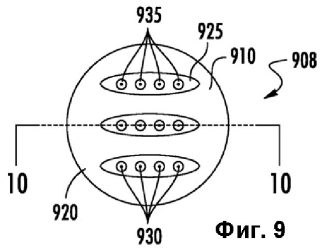


Фиг. 7

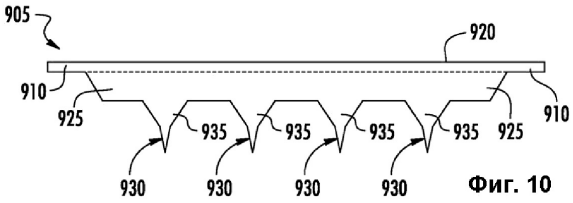


Фиг. 8

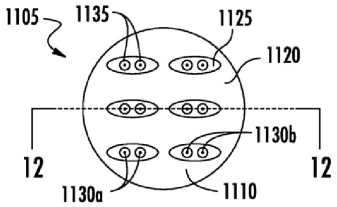
4



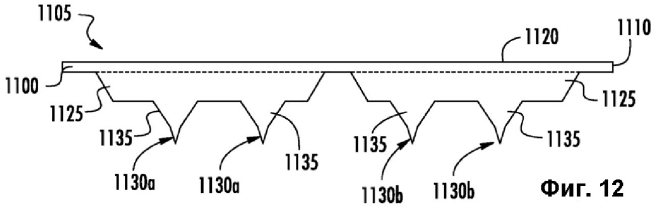
Фиг. 9



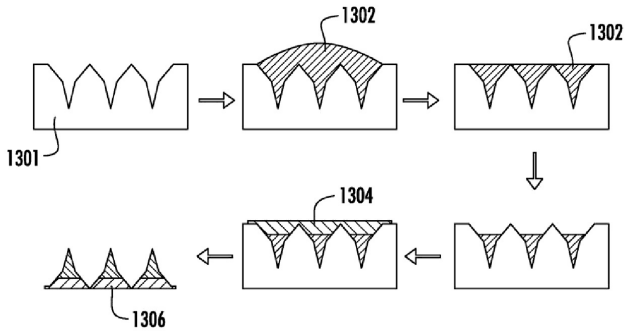
Фиг. 10



Фиг. 11

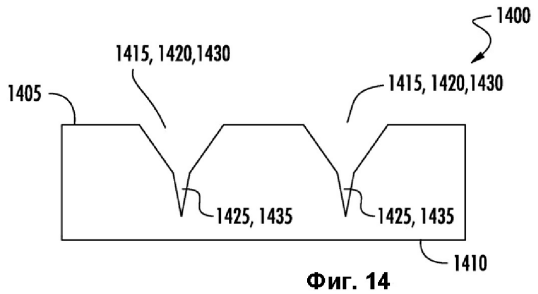


Фиг. 12

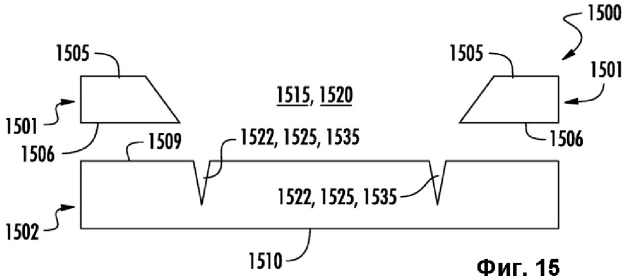


Фиг. 13

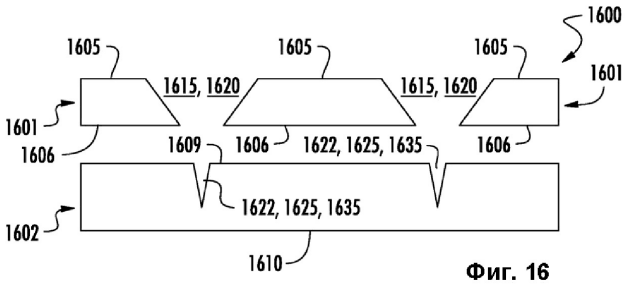
6



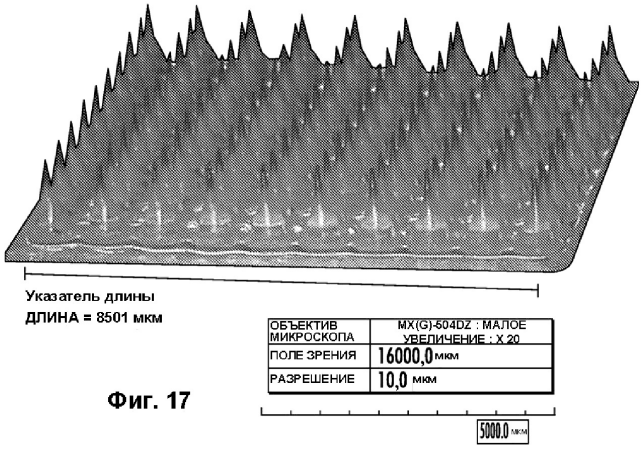
Фиг. 14



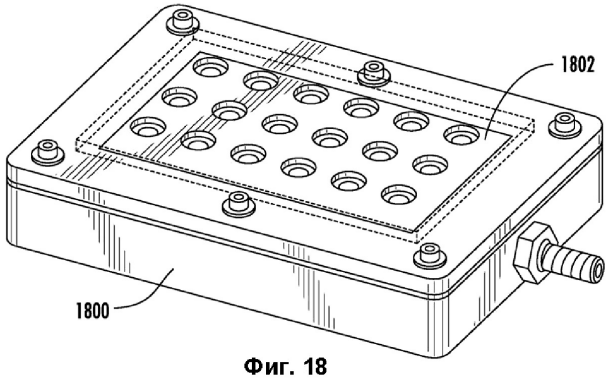
Фиг. 15



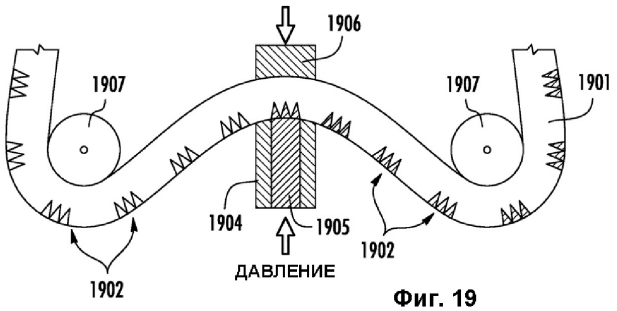
Фиг. 16


Указатель длины
ДЛИНА = 8501 мкм
ОБЪЕКТИВ МИКРОСКОПА
MX(G)-604DZ : МАЛОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ : X 20
ПОЛЕ ЗРЕНИЯ
16000,0 мкм
РАЗРЕШЕНИЕ
10,0 мкм
5000.0 мкм

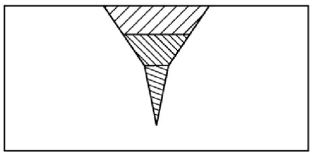
Фиг. 17


1802
1800

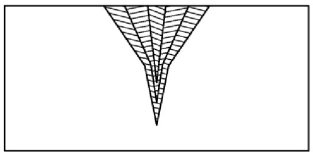
Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20

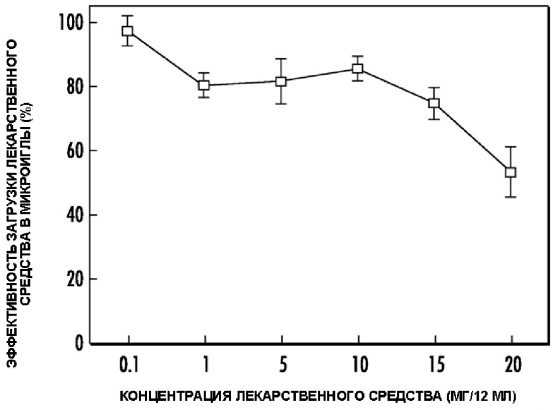


Фиг. 21

9

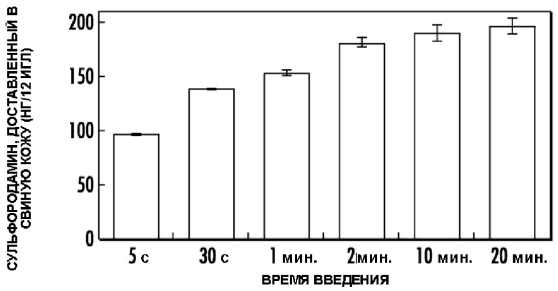


Фиг. 22



Фиг. 23

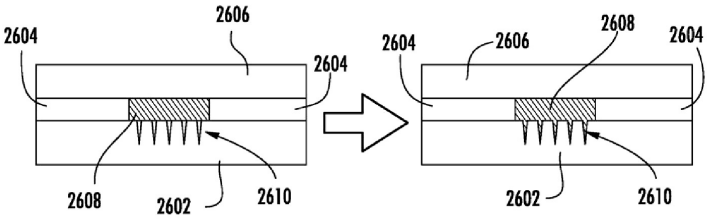
10


СУЛЬФОРОДАМИН, ДОСТАВЛЕННЫЙ В СВИНУЮ КОЖУ (НГ/12 ИГП)
200
150
100
50
0
5 с
30 с
1 мин.
2мин.
10 мин.
20 мин.
ВРЕМЯ ВВЕДЕНИЯ

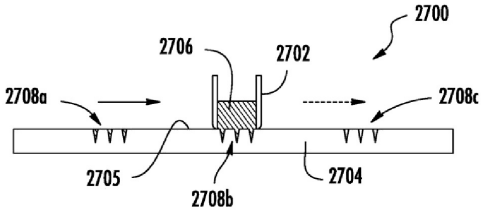
Фиг. 24


ЗАПОЛНЕНИЕ ФОРМЫ ДЛЯ ЗАЛИВКИ ПЕРВЫМ МАТЕРИАЛОМ
ВЫСУШИВАНИЕ ПЕРВОГО МАТЕРИАЛА
ЗАПОЛНЕНИЕ ФОРМЫ ДЛЯ ЗАЛИВКИ ВТОРЫМ МАТЕРИАЛОМ
ВЫСУШИВАНИЕ ВТОРОГО МАТЕРИАЛА
ИЗВЛЕЧЕНИЕ МАТРИЦЫ МИКРОИГЛ ИЗ ФОРМЫ ДЛЯ ЗАЛИВКИ

Фиг. 25


2606
2604
2604
2608
2602
2610
2604
2606
2608
2604
2602
2610

Фиг. 26


2700
2706
2702
2708a
2708c
2705
2708b
2704

Фиг. 27