



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102958557 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 03

(21) 申请号 201180032623. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 04. 27

A61M 37/00(2006. 01)

A61M 5/158(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/328723 2010. 04. 28 US

61/411071 2010. 11. 08 US

61/435939 2011. 01. 25 US

(56) 对比文件

US 2008/0097352 A1, 2008. 04. 24,

WO 2008/024141 A2, 2008. 02. 28,

US 6334856 B1, 2002. 01. 01,

CN 101076409 A, 2007. 11. 21,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 12. 28

审查员 伍新中

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2011/051864 2011. 04. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/135532 EN 2011. 11. 03

(73) 专利权人 金伯利-克拉克环球有限公司

地址 美国威斯康星州

(72) 发明人 R·F·罗斯

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 王勇 王博

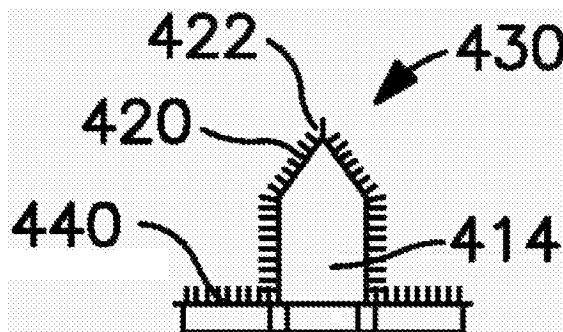
权利要求书1页 说明书25页 附图23页

(54) 发明名称

其上含有纳米结构的复合微针阵列

(57) 摘要

所公开的是一种复合微针阵列,其包括微针和微针上敷设的薄膜。所述薄膜包括其上加工的多个纳米尺度结构。装置可以用于与皮肤结缔组织成分交互作用。可以加工随机的或非随机的结构图案,诸如包括不同尺寸和/或形状结构的复合图案。装置可以有利地用于输送药剂至细胞或组织。装置还可以通过所加工的纳米形貌与细胞的质膜和/或与细胞外基质成分的交互用于直接或间接改变细胞行为。



1. 一种复合微针阵列,其包括微针组件,其包括多个微针;和薄膜,其敷设在所述微针组件的各所述微针上,所述薄膜具有第一表面和第二表面,所述薄膜至少部分地与所述微针一致,其中所述薄膜的所述第一表面粘附至所述微针组件,所述薄膜包括在所述第二表面上间隔并且以预定图案布置的多个纳米结构。
2. 根据权利要求1所述的复合微针阵列,所述微针中的至少一个包含沿所述微针长度的通道。
3. 根据权利要求1或2所述的复合微针阵列,至少部分所述纳米结构具有小于500纳米且大于5纳米的横截面尺寸。
4. 根据权利要求1或2所述的复合微针阵列,其中所述图案还包括微米结构,所述纳米结构具有小于所述微米结构的横截面尺寸。
5. 根据权利要求4所述的复合微针阵列,还包括第二纳米结构,其具有小于所述微米结构横截面尺寸且大于所述纳米结构横截面尺寸的横截面尺寸。
6. 根据权利要求1或2所述的复合微针阵列,其中至少部分所述纳米结构具有从10纳米至20微米的高度。
7. 根据权利要求1或2所述的复合微针阵列,其中至少部分所述纳米结构具有从0.15至30的纵横比。
8. 一种透皮贴,其包括权利要求1-7中任一项所述的复合微针阵列。
9. 根据权利要求8所述的透皮贴,还包括贮液器,其用于保持药物化合物。
10. 根据权利要求9所述的透皮贴,还包括与贮液器流体连通的速率控制膜。
11. 根据权利要求10所述的透皮贴,还包括释放膜,其对药物化合物不渗透,并毗邻速率控制膜定位。
12. 根据权利要求9所述的透皮贴,其中所述药物化合物具有大于100kDa的分子量。
13. 一种形成复合微针阵列的方法,其包括:  
在微针组件上敷设薄膜,所述微针组件包括多个微针,所述薄膜具有第一表面和第二表面,所述薄膜至少部分地与所述微针一致,其中所述薄膜的所述第一表面接触所述微针组件,所述薄膜包括在所述第二表面上间隔并且以预定图案布置的多个纳米结构;以及  
将所述薄膜结合至所述微针组件以使得所述薄膜至少部分地与所述微针阵列一致并粘附至所述微针组件。
14. 根据权利要求13所述的方法,还包括在所述薄膜上形成所述结构。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述薄膜和所述纳米结构同时加工。
16. 根据权利要求14所述的方法,其中根据纳米压印光刻工艺在所述薄膜上加工所述结构。
17. 根据权利要求13-16中任一项所述的方法,其中将所述薄膜结合至所述微针组件的步骤包括在薄膜上施加热和压力中的至少一种。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述压力是真空压力。
19. 根据权利要求17所述的方法,其中所述压力被施加至所述薄膜的所述第二表面。
20. 根据权利要求13所述的方法,还包括在微针尖端或靠近微针尖端穿孔所述薄膜。

## 其上含有纳米结构的复合微针阵列

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求申请日期为2010年4月28日的美国临时专利申请系列号61/328,723、申请日期为2010年11月8日的美国临时专利申请序列号61/411,071以及申请日期为2011年1月25日的美国临时专利申请序列号61/435,939的优先权,它们的全部内容都通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 主要的药物给药方法包括口服和注射,但是这些方法存在困难。例如,注射会带来疼痛以及这两种方法都容易导致药剂的猝发而不是优选的稳态给药。另外,口服和注射给药的长期成功使用都需要患者一贯地遵守该给药方法的时间要求。

[0004] 已经开发了经皮给药材料以试图提供无痛路线用于在持续时间上输送活性剂,而很少或不会中断患者的日常工作。不幸的是,天然皮肤特性,诸如角质层的重叠角质细胞、颗粒层的紧密连接、以及可能引起免疫反应和/或身体排异反应的棘层郎格罕氏细胞,都呈现出针对活性剂成功经皮给药的屏障。

[0005] 包括可以促进活性剂的经皮给药的微针的装置改善了经皮给药。微针经皮装置包括针阵列,它们可以至少穿透皮肤的角质层并到达皮肤的底层。在一些装置中,微针被设计为穿透至不刺激神经末梢和引起疼痛反应的深度。微针装置的实例已经在Allen等人的美国专利No.6,334,856和Prausnitz等人的美国专利No.7,226,439中描述,它们均通过引用并入本文。

[0006] 不幸的是,即使在经皮装置上包含微针,经皮装置目前仅限于输送具有中等的亲油性且没有电荷的低分子量的药剂。即使在成功的穿过天然皮肤屏障后,与维持所输送药剂的活性水平以及避免身体排异反应和免疫反应的相关的问题依然存在。

[0007] 已经发现毗邻细胞的表面的纳米形貌影响了该表面与细胞这两者之间的粘合特性,以及影响了包括形态学、运动性、细胞骨架结构、增殖和分化的细胞行为(例如参加Hart等人,European Cells and Materials,2005年增刊2第10卷;Lim等人,J R Soc Interface,2005年3月22日第2卷第2期第97-108页;Yim等人的Biomaterials,2005年9月第26卷第26期第5405-5413页)。作为该初期研究的延伸,在组织工程学中支承衬底的纳米形貌已被检验使用(例如参见Borenstein等人的美国专利申请公开号2008/0026464和Schapira等人的2008/0311172)。

[0008] 本领域所需的是改善的给药装置。例如,提供活性剂有效给药同时降低对给药装置和给药药剂的潜在免疫反应和身体排异反应的装置是有益的。

### 发明内容

[0009] 根据一个实施例,所公开的是一种复合微针阵列。阵列可以包括微针组件,其包括具有第一表面和第二表面的支承件,其中多个微针从所述第一表面向外延伸。阵列还可以包括覆盖在微针组件的微针上的薄膜,其至少部分地符合这些微针的形状。所述薄膜可以

具有第一表面和第二表面。所述薄膜的第一表面可以粘附至微针组件,而所述薄膜的第二表面可以在其上包括多个纳米结构,这些纳米结构以预定图案布置。

[0010] 还公开了一种用于形成复合微针阵列的方法。方法可以包括在微针组件上敷设薄膜,并将该薄膜结合至微针组件以使得所述薄膜至少部分地与所述微针阵列一致并粘附至所述微针组件。

## 附图说明

[0011] 一个全面而允许公开的主题,其包括针对本领域技术人员的最佳实施方式,将参照附图更加具体地在本说明书的剩余部分中加以阐明。其中:

[0012] 图1示意性的说明了微针阵列的一个实施例。

[0013] 图2是微针阵列的另一实施例的扫描电子显微镜(SEM)图像。

[0014] 图3和4是可根据本发明公开实施例形成的微针阵列的局部截面图。

[0015] 图5A和5B示意了可施加至微针阵列的纳米图案薄膜的相对两侧。

[0016] 图6示意了可以形成在薄膜表面上的复合图案的一个实施例。

[0017] 图7示意了包括图6复合图案的多次迭代的图案。

[0018] 图8A-8D示意了复合分形和类分形的纳米形貌的实例。

[0019] 图9示意了可形成在薄膜表面上的另一复合图案。

[0020] 图10A-10C示意了可以用于纳米尺寸结构的例证性堆积密度,如这里所描述的,其包括方形堆积设计(图10A)、六边形堆积设计(图10B)、以及圆形堆积设计(图10C)。

[0021] 图11示意了公知为Sierpensi三角形的分形图。

[0022] 图12示意性的说明了微针的一个实施例,其包括表面上的薄膜,该薄膜限制了纳米形貌,其可与细胞外基质(ECM)相互作用。

[0023] 图13示意性的说明了在阵列的微针上覆盖纳米图案薄膜以形成复合微针阵列的方法。

[0024] 图14A和14B示意性的说明了分解视图(图14A)和组装视图(图14B)的给药装置的一个实施例。

[0025] 图15是输送药物化合物之前的透皮贴的一个实施例的透视图。

[0026] 图16是图15的贴的正视图。

[0027] 图17是图15的贴的透视图,其中的释放构件从该贴部分地被撤出。

[0028] 图18是图15的贴的正视图。

[0029] 图19是图15的透皮贴在释放构件移除后和使用期间的透视图。

[0030] 图20是图19的贴的正视图。

[0031] 图21是输送药物化合物之前的透皮贴的另一个实施例的透视图。

[0032] 图22是图21的贴的正视图。

[0033] 图23是图21的贴中释放构件从该贴部分地被剥离的透视图。

[0034] 图24是图23的贴的正视图。

[0035] 图25是图21的贴中释放构件从该贴完全剥离后的透视图。

[0036] 图26是图21的透皮贴在释放构件移除后和使用期间的透视图。

[0037] 图27A-27E示意了如这里描述的多个纳米形貌图案。

- [0038] 图28是包括纳米图案化表面的薄膜的SEM。
- [0039] 图29A和29B是包括另一纳米图案表面的薄膜的两个SEM。
- [0040] 图30是包括另一纳米图案表面的薄膜的SEM。
- [0041] 图31是包括另一纳米图案表面的薄膜的SEM。
- [0042] 图32是包括另一纳米图案表面的薄膜的SEM。
- [0043] 图33是包括另一纳米图案表面的薄膜的SEM。
- [0044] 图34是包括另一纳米图案表面的薄膜的SEM。
- [0045] 图35是包括另一纳米图案表面的薄膜的SEM。
- [0046] 图36是包括另一纳米图案表面的薄膜的SEM。
- [0047] 图37是包括覆盖于微针上的薄膜的微针阵列,所述薄膜在其上限定 纳米结构图案。
- [0048] 图38是图37的阵列中的单个微针。
- [0049] 图39以图表示意了通过图37所示装置给药的蛋白治疗剂的PK曲线。
- [0050] 图40A和40B是蛋白治疗剂经皮给药穿过皮肤后的皮肤截面图像。图40A是与其上限定纳米形貌的经皮装置接触的皮肤截面,以及图40B是与不包括形成于其上的纳米形貌的经皮装置接触的皮肤截面。
- [0051] 图41以图表示意了通过这里所描述的装置给药的蛋白治疗剂的血清浓度。

### 具体实施方式

[0052] 现在将参照所公开主题的各个实施方式予以详细描述,这些实施例中的一个或多个实例将在下面阐明。通过解释说明而非限制性的提供每个实例。事实上,对于本领域技术人员显而易见的是,可以在不脱离本发明主题的范围和精神的条件下对本发明公开做出各种变型及改变。例如,作为一个实施例所解释或描述的特征可以用于另一个实施例以产生又一其他实施例。因此,本发明旨在覆盖这些变型和改变,它们包括在所附权利要求和它们等效物的范围内。

[0053] 总体上,这里公开了一种微针阵列。该微针阵列是复合结构,其包括微针组件和施加在该组件表面上并接触微针的薄膜。该薄膜在表面上限定了多个加工结构。至少一部分结构是以纳米级加工的。如这里所使用的,术语“加工”通常指代已经特定设计、加工和/或构造的结构,从而存在于表面上而并不等同于仅是形成过程中的附带产品的表面特征。因此,在微针表面上将是预定的纳米结构图案。

[0054] 还公开了一种形成复合阵列的方法。形成过程可以包括在微针组件上覆盖或敷设薄膜以使得该薄膜至少部分地符合微针的形状,以及该薄膜的纳米尺寸结构背对微针,即该结构暴露于复合微针阵列的表面上。该薄膜与微针组件相结合并足够强力地粘附至微针组件以使得在使用中薄膜不会从微针组件脱落。

[0055] 微针阵列,其包括微针组件以及施加于其上的包括多个纳米尺寸结构的薄膜,可以用于给药应用中。例如,微针阵列可以构造为被置于与给药组件流体连通。给药组件可以包括在使用中与微针组件流体连通的药物化合物。在一个优选实施例中,微针组件可以是用于给药的透皮贴的部件。有益的是,定位在微针组件表面上的该纳米尺寸结构可以提供活性剂的有效输送,所述活性剂包括大分子量活性剂,而减少对该给药装置和通过该装置

输送的药剂的免疫反应和身体排异反应。

[0056] 现在将更加详细的描述本公开的各个方面。

#### [0057] I. 微针组件

[0058] 微针组件包含多个微针,它们从支承件向外延伸。例如参照图1,示出了微针组件10的一个特定实施例,其含有多个从支承件20延伸的微针12。支承件20可以由金属、陶瓷、塑料或其他材料的刚性片或软性片构成。支承件20厚度可以变化以符合该装置的各种需求,诸如约1000微米或更小,在一些实施例中从约1至约500微米,以及在一些实施例中从约10至约200微米。

[0059] 图2示意了微针组件11的另一实施例,每个微针14与形成在支承件15中的孔28流体连通。孔28贯穿支承件15。微针14从支承件15的表面延伸。

[0060] 应该理解的是,附图中所示的微针数量仅是示意性目的。微针组件中所使用的实际微针数量,举例来说,可以在从约500至约10000的范围,在一些实施例中数量在约2000至约8000的范围,以及在一些实施例中数量在约4000至约6000的范围。

[0061] 微针的尺寸和形状也可以根据需求变化。例如,图2的微针14包括圆柱部,在其上定位有具有尖端的圆锥部。然而,在可替代的实施例中,微针14可以具有整体金字塔形或整体圆锥形。无论如何,微针14通常包括基座320和尖端322。如图2所示,基座320是微针318中接近支承件15表面的部分。微针14的尖端322是微针中距基底320最远的点。尽管尖端322能够以不同的方式形成,但其通常具有小于或等于约1微米的半径。微针14通常具有在应用中足够穿刺角质层并进入表皮、但不穿过表皮并进入真皮的长度,其为期望以最小化疼痛的长度。在某些实施例中,微针具有介于约1微米和约1毫米之间的长度(从它们的尖端322至它们的基座320),例如约500微米或更少,或介于约10微米和约500微米之间,或介于约30微米和约200微米之间。

[0062] 能够根据所期望的目标深度、避免针在特定组织类型中破坏的强度要求等来最优化各个针的尺寸。例如,经皮微针的截面尺寸可以介于约10 纳米(nm)和1毫米(mm)之间,或介于约1微米( $\mu\text{m}$ )和约200微米之间,或介于约10微米和约100微米之间。空心针的外径可以介于约10微米和约100微米之间,以及空心针的内径可以介于3微米和约80微米之间。尖端通常具有小于或等于约1微米的半径。

[0063] 微针14可以以各种图案布置在衬底上,以及这些模式可以设计用于特定用途。例如,微针14可以均匀方式间隔,诸如以矩形或方形栅格或以同心圆方式。该间隔可以取决于多种因素,包括微针14的高度和宽度、施加至微针14表面的薄膜的特性、以及旨在从微针14通过的物质的量和类型。虽然微针的各种布置是有用的,微针14的一种特别有用的布置是微针之间的“尖端-尖端”间隔为约50微米或更大,在一些实施例中从约100至约800微米,以及在一些实施例中从约200微米至约600微米。

[0064] 微针14可由各种物质形成,诸如例如聚合物、陶瓷和金属。虽然有多种工艺可以用于制造微针,一种合适的生产系统是MEMS(微机电系统)技术和微加工工艺。MEMS能够使用诸如蚀刻、微机械加工或其他工艺的微加工工艺来在单个硅衬底上形成微机械和诸如半导体的其他元素。支承件15可从硅制成,微针随后通过微蚀刻工艺来形成。还可以使用微成型技术来形成微针14和支承件15。

[0065] 在一个实施例中,微针14可以限定至少一个通道16,其与支承件15的孔28的至少

一部分流体连通。通道16存在时,其尺寸可以具体选定以引导药物化合物的毛细流动。毛细流动通常发生在通道壁对流体的粘附力大于流体分子之间的粘合力时。具体而言,毛细压力与通道16的横截面尺寸成反比,以及与流体的表面张力乘以流体接触形成通道材料的接触角的余弦的积成正比。因此,为促进贴内的毛细流动,可选择的控制通道16的横截面尺寸(例如,宽度、直径等),其中较小的尺寸通常导致较高的毛细压力。例如,在一些实施例中,通道的横截面尺寸通常介于约1微米到约100微米的范围,在一些实施例中,从约5微米到约50微米,以及在一些实施例中,从约10微米到约30微米。该尺寸可以是恒定的或可以作为通道16的长度的函数变化。通道的长度可以变化以适应不同药物化合物的体积、流动速率以及停留时间。例如,通道的长度可以从约10微米到约800微米,在一些实施例中,从约50微米到约500微米,以及在一些实施例中,从约100微米到约300微米。通道的横截面面积也可以变化。例如,该横截面面积可以从约50平方微米到约1000平方微米,在一些实施例中,从约100平方微米到约500平方微米,以及在一些实施例中,从约150平方微米到约350平方微米。此外,通道的纵横比(长度/横截面尺寸)可以从约1到约50的范围,在一些实施例中,从约5到约40,以及在一些实施例中,从约10到约20。在横截面尺寸(例如,宽度、直径等)和/或长度根据长度变化时,可从平均尺寸确定纵横比。

[0066] 参照图3-4,所示意的微针318包括至少一个通道330。该通道可以定位在各种不同的位置,诸如在微针的内部、或在外表面上等。例如在图3-4所示意的实施例中,通道330定位在微针318的外表面上。通道的横截面可以是任何适合的形状。例如图2所示的通道16大致为U形。该通道可以是弓形的或具有适于物质从中移动通过的任何其他构造,诸如,V形或C形。无论如何,并回到参照图3-4,通过通道330和孔328形成通路326,其汇合于交汇处332,该交汇处大致位于表面316平面内。如图3-4所描绘的,每个微针318可以通过通路326穿过皮肤输送或提取药物化合物。通路326使该化合物从第一表面314流经孔328、交汇处332流出并进入通道330。通过使这些化合物流经支承件并直接进入通道330,可以更加精确地控制输送位置和被输送物质的量。

[0067] 在某些实施例中并如图3所示,孔328经交汇处332与单个通道330对齐。可替代的并如图4所示,单个孔328可以供给两个或更多独立通道330。

[0068] 通道330可以自位于所述微针基座320处的交汇处332延伸至尖端322。在其他实施例中,通道330可以不延伸微针318的整个长度至尖端322,如图3-4所示。每个微针318可以包括多于一个通道330,如图4中的实施例。可替代的实施例可以在需要时包括多个通道。可将通道330变化地定位在外表面324上,以形成从基底320朝向尖端322的大致直线路径,或沿着外表面324形成蜿蜒的或迂曲的路径。在存在两个或更多通道的微针中,可以以对称的或非对称的方式将通道330分别环绕微针318分隔地布置。

## [0069] II. 纳米图案薄膜

[0070] 微针组件可以覆盖或敷设在表面上限定有多个结构的薄膜。图5A和5B示意性地说明了限定第一侧501和第二侧502的薄膜500的一个实施例的图案侧(图5A)和非图案侧(图5B)。薄膜500的第一侧501上形成多个结构505。在一个实施例中,薄膜500从第一侧501至第二侧502的厚度可以大于约2微米。例如,薄膜500可以具有约1微米至约1毫米之间的厚度。在一个实施例中,薄膜500还可以具有约5微米至约200微米之间的厚度,或具有约5微米至约100微米之间的厚度。

[0071] 薄膜500可以包括形成在第一表面501上的多个相同结构或可以包括以随机或非随机模式由不同尺寸、形状或它们的组合形成的结构。预定的结构图案可以包括具有各种长度、直径、横截面形状、和/或结构间间隔的结构的混合。例如,这些结构可以以均匀方式间隔,诸如矩形或方形栅格或以同心圆。

[0072] 复合纳米形貌可以形成在薄膜上,其可以限定分形或类分形的几何图案。如这里所使用的,术语“分形”通常指代如下的几何或物理结构或图案:在最大和最小尺寸之间所有尺度具有一种片段形状,以使得该结构的某些数学或物理性质表现为该结构的尺寸大于空间的尺寸。重要的数学或物理性质可以包括例如曲线的周长或多孔介质中的流动速率。分形的几何形状可以分为多个部分,其中每个部分都具有自相似性。另外,分形具有递归定义并在任意小尺度上具有精细结构。

[0073] 如这里所使用的,术语“类分形”通常指代如下的几何或物理结构或图案:其具有分形特征中的一个或多个但不是全部。例如,类分形结构可以包括其具有自相似部分的几何形状,但不包括在任意小尺度上的精细结构。在另一例子中,类分形几何形状或物理结构的尺寸虽然会在图案几何形状的递归迭代过程中增大或减小,但其尺寸并不像分形一样在尺寸迭代过程中以相等的比例减小(或增大)图案。类分形图案可以比分形图案更简单。例如,它可以是规则的并可相对容易地以传统欧几里得几何语言描述,而分形却不能。

[0074] 薄膜500可以包括形状(例如,柱)大致相同的结构,这些柱可以被制成为不同尺寸(例如,纳米级柱以及微米级柱)。此外,薄膜可以包括在尺寸和形状上均变化或仅在形状上变化而形成相同纳米尺度级的表面结构。这些结构可以在尺寸和/或形状方面变化并形成复合纳米形貌。

[0075] 至少部分结构可以是纳米尺度级上形成的纳米结构,例如限定横截面尺寸小于约500纳米,例如小于约400纳米、小于250纳米、或小于约100纳米。该横截面尺寸通常可以大于约5纳米,例如大于约10纳米、或大于约20纳米。例如,该纳米结构可以限定横截面尺寸介于约5纳米和约500纳米之间、介于约20纳米和约400纳米之间、或介于约100纳米和约300纳米之间。在纳米结构的横截面尺寸作为该纳米结构高度的函数变化时,横截面尺寸可以确定为从纳米结构的基部至尖端的平均值来确定,或为该结构的最大横截面尺寸,例如在锥形纳米结构基底的横截面尺寸。

[0076] 图4示意了可以形成在表面上的复合纳米形貌的一个实施例。特定图案包括中心大柱体100和周围以规则图案设置的较小尺寸的柱体102、104。可以看出,该图案包括柱体的迭代,其中每个由大致相同的形状形成,但在水平尺寸上不同。该特定复合图案是类分形图案的实例,其在相继递归迭代之间不包括尺度的相同变化。例如,柱体102是第一纳米结构,其限定了作为微米结构的大柱体100的三分之一的水平尺寸,而柱体104是第二纳米结构,其限定了大约是柱体102的一半的水平尺寸。

[0077] 包括不同尺寸结构的图案可以包括较大结构与较小纳米结构的组合,所述较大结构具有较大尺度上形成的横截面尺寸,例如具有大于500纳米的横截面尺寸的微米结构。在一个实施例中,复合纳米形貌的显微结构可以具有的横截面尺寸介于约500纳米和约10微米之间、介于约600纳米和约1.5微米之间、或介于约650纳米和约1.2微米之间。例如,图8的复合纳米形貌包括微米尺度柱体100,其具有约1.2微米的横截面尺寸。

[0078] 在图案包括一个或多个更大显微结构时,例如具有大于约500纳米的横截面尺寸,



其确定为该结构的平均横截面尺寸或为该结构的最大横截面尺寸,该复合纳米形貌也包括纳米结构,例如尺寸和/或形状等不同的第一纳米结构、第二纳米结构。例如,图6的复合纳米形貌的柱体102具有约400纳米的横截面尺寸,以及柱体104具有约200纳米的横截面尺寸。

[0079] 纳米形貌可以任意数量的不同元素形成。例如,各元素的图案可以包括两个不同元素、三个不同元素(其一实例示意于图6)、四个不同元素、或更多。每个不同元素再现的相对比例也可以变化。在一个实施例中,图案的最小元素的数量比较大元素的数量更多。例如在图6的图案中,针对每个柱体102具有八个柱体104,以及针对中央大柱体100具有八个柱体102。随着元素在尺寸上的增加,元素在纳米形貌中的再现通常更少。通过实例,第一元素,其在横截面尺寸上为第二、较大元素的约0.5倍,例如约0.3至0.7倍,在该形貌中出现的数量为第二元素的五倍或更多。第一元素,其在横截面尺寸上为第二、较大元素的约0.25倍,例如约0.15至0.3倍,在该形貌中出现的数量为第二元素的十倍或更多。

[0080] 各个元素的间隔也可以变化。例如,各个结构的中心至中心间隔可以介于约50纳米和约1微米之间,例如介于100纳米和约500纳米之间。例如,各结构之间的中心至中心间隔可以是纳米尺度级。例如,在考虑纳米尺度结构间隔时,各结构的中心至中心间隔可以小于约500纳米。然而这不是形貌图的要求,而各个结构可以更远的间隔。各结构之间的中心至中心间隔可根据各结构的尺寸变化。例如,两个相邻结构的平均横截面尺寸与这两个结构的中心至中心间隔的比值可以介于约1:1(例如,接触)和约1:4之间、介于约1:1.5和约1:3.5之间、或介于约1:2和约1:3之间。例如,中心至中心间隔可以大约是相邻结构的平均横截面尺寸的两倍。在一个实施例中,其中每个具有约200纳米横截面尺寸的两个相邻结构可以具有约400纳米的中心至中心间隔。因此,在该情形中平均直径与中心至中心间隔的比值为1:2。

[0081] 图案中结构间隔可以相同,即等距,或针对各结构可以变化。例如,图案的最小结构可以间隔第一距离,以及这些最小结构和图案的较大结构之间或图案的两个较大结构之间的间隔可以与第一距离相同或不同。

[0082] 例如,在图6的图案中,最小结构104具有约200纳米的中心至中心间隔。较大柱体102和每个周围柱体104之间的距离小于约100纳米。最大柱体100和每个周围柱体104之间的距离也小于最小柱体104之间约100纳米的中心至中心间隔。当然,这不是必须的,并且所有结构相互之间的距离可以相等或任意变化。在一个实施例中,不同结构可以彼此接触,例如在彼此顶上,这将在下文讨论,或彼此相邻并彼此接触。

[0083] 形貌图的结构可以形成为相同高度,通常介于约10纳米和约1微米之间,然而这不是必须的,以及图案的各个结构尺寸可以在一维、二维或三维上变化。在一个实施例中,形貌图的一些或所有结构可具有小于约20微米的高度、小于约10微米的高度、或小于约1微米的高度,例如小于约750纳米、小于约680纳米、或小于约500纳米。例如这些结构能够具有约50纳米和约20微米之间、或100纳米和约700纳米之间的高度。例如,各个纳米结构或微米结构可具有约20nm和约500nm之间、约30nm和约300nm之间、或约100nm和约200nm之间的高度,然而应该理解的是这些结构可以是在横截面尺度上是纳米尺度的并可以在微米尺度级上度量其高度,例如大于约500nm。微米尺度结构能够具有与相同图案中纳米尺寸结构相同或不同的高度。例如,微米尺度结构能够在另一实施例中具有约500纳米和约20微米之间、或1

微米和约10微米之间的高度。微米尺度结构还可以具有大于约500nm的微米尺度横截面尺寸,并可以具有小于约500纳米的纳米尺度级高度。

[0084] 这些结构的纵横比(某结构的高度与该结构的横截面尺寸的比值)能够是介于约0.15和约30之间、介于约0.2和约5之间、介于约0.5和约3.5之间、或介于约1和约2.5之间。例如,这些纳米结构可以具有落入这些范围内的纵横比。

[0085] 薄膜表面可以包括单一实例的图案,如图6所示,或可以包括相同或不同图案的多次迭代。例如,图7示意了表面上包括图6的图案多次迭代的表面图案。

[0086] 图8A和8B示意了另一实例复合纳米形貌的递增放大图。图8A和8B的纳米形貌包括定位在衬底上的纤维状柱体70的阵列。在每个单个柱体的远端,柱体分割为多个更小纤维60。在这些更小纤维60中每个的远端,每个纤维再次分割为多个细丝(在图8A和8B中不可见)。形成在表面上的具有大于约1纵横比的结构可以是柔性的,如图8A和8B所示意的结构,或可以是刚性的。

[0087] 图8C和8D示意了另一实例复合纳米形貌。在该实施例中,基底上形成多个柱体72,每个包括通过其的环形空心71。在每个空心柱体的远端,形成多个更小柱体62。可以看出,图8C和8D的柱体保持了它们的刚性和竖直的取向。另外的,并与先前图案形成对比,该实施例的较小柱体62在形状上不同于较大柱体72。具体而言,较小柱体62不是空心的,而是实心的。因此,包括被形成不同尺度的结构的纳米形貌不需要所有结构具有以相同形状,这些结构可以在尺寸和形状上均不同于不同尺度的结构。

[0088] 图9示意了包括可以形成在装置表面上的纳米尺度结构的另一图案。可以看出,在该实施例中,各个图案结构可以大体相同的尺寸形成,但具有彼此不同的取向和形状。

[0089] 可以设计各个结构的图案以影响堆积密度。例如,可以利用方形堆积(图10A)、六边形堆积(图10B)、或它们的一些变形来将这些结构图案化在薄膜上。在设计其中横截面面积A、B及C尺寸不同的结构在衬底上彼此邻接的图案时,可以利用图10C中指示的圆形堆积。当然,堆积密度的变化和表面特性的有关变化的确定是处于本领域技术人员能力范围内的。

[0090] 在薄膜表面上形成纳米形貌可以增加薄膜的表面积而不会相应的增加体积。通常,薄膜的表面积与体积比可以大于约 $10000\text{cm}^{-1}$ 、大于约 $150000\text{cm}^{-1}$ 、或大于约 $750000\text{cm}^{-1}$ 。可以根据本领域公知的标准方法来执行表面积与体积比的确定。例如,可以通过以氮气作为吸附气体的物理气体吸附法(B.E.T方法)来获得表面的比表面积,这通常是本领域公知的,并由Brunauer、Emmet以及Teller(J. Amer. Chem. Soc, vol. 60, Feb., 1938, pp. 309-319)所描述,其通过引用合并于此。BET表面积可以在一个实施例中小于约 $5\text{m}^2/\text{g}$ ,例如介于约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $4.5\text{m}^2/\text{g}$ 之间、或介于约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 和约 $3.5\text{m}^2/\text{g}$ 之间。针对表面积和体积的值还可以通过用于形成表面的铸模的几何形状根据标准几何计算来估计。例如,该体积可以根据针对每个图案元素的所计算体积与给定面积上(例如,单个微针面积上)的图案元素的总数来估算。

[0091] 可以通过确定薄膜上各结构图案的分形维数来表征薄膜的纳米形貌。在一个实施例中,该装置的表面的纳米形貌可以表现为大于约1的分形维数,例如介于约1.2和约5之间、介于约1.5和约3之间、或介于约1.5和约2.5之间。

[0092] 分形维数是给出随着递归迭代继续至越来越小的尺度分形如何完全填满空间的

程度的统计量。二维结构的分形维数可以表示为：

$$[0093] \quad D = \frac{\log N(e)}{\log(e)}$$

[0094] 其中 $N(e)$ 是对象在每个空间方向上减小 $1/e$ 时覆盖整个对象所需的自相似结构的数量。

[0095] 例如,在考虑公知为图11所示意的Sierpensi三角的二维分形时,其中等边三角形的三条边的中点相连接,并且所产生的内部三角形移除,该分形维数可以如下计算:

$$[0096] \quad D = \frac{\log N(e)}{\log(e)}$$

$$[0097] \quad D = \frac{\log 3}{\log 2}$$

$$[0098] \quad D \approx 1.585。$$

[0099] 因此,Sierpensi三角形分形表现了初始二维等边三角形上线条长度的增加。另外,该线条长度的增加不伴随面积的相应增加。

[0100] 图6所示意的图案的分形维数约为1.84。在一个实施例中,该装置的表面纳米形貌可以表现为大于约1的分形维数,例如介于约1.2和约5之间、介于约1.5和约3之间、或介于约1.5和约2.5之间。

[0101] 薄膜表面还可以通过测量表面粗糙度来表征。确定表面粗糙度的方法通常是本领域公知的。例如,可以利用原子力显微镜的接触或非接触模式根据标准操作来确定材料的表面粗糙度。可以用来表征微针的表面粗糙度可以包括平均表面粗糙度( $R_A$ )、均方根粗糙度、偏斜、和/或峰度。一般来说,其上限定所加工的纳米形貌的表面平均表面粗糙度(即,表面的算术平均高度是ISO25178系列中定义的粗糙度参数)可以小于约200纳米、小于约190纳米、小于约100纳米、或小于约50纳米。例如,平均表面粗糙度可以介于约10纳米和约200纳米之间、或介于约50纳米和约190纳米之间。

[0102] 薄膜可以通过纳米图案表面的弹性模量来表征,例如通过纳米形貌添加至表面后在弹性模量上的变化来表征。一般而言,在表面上添加形成纳米形貌的多个结构会降低材料的弹性模量,这是由于表面上纳米尺度结构的添加会导致表面连续性的减少以及表面积的相关改变。对比于根据相同工艺以及相同材料形成但不具有纳米形貌图案的类似表面,其上包括纳米形貌的薄膜会表现出弹性模量减少约35%和约99%之间,例如介于约50%和约99%之间、或介于约75%和约80%之间。通过实例,纳米图案表面的有效抗压模量可以小于约50MPa,或小于约20MPa。在一个实施例中,有效抗压模量可以介于约0.2MPa和约50MPa之间、介于约5MPa和约35MPa之间、或介于约10MPa和约20MPa之间。有效剪切模量可以小于约320MPa,或小于约220MPa。例如,在一个实施例中,有效剪切模量可以介于约4MPa和约320MPa之间、或介于约50MPa和约250MPa之间。

[0103] 对比于不具有其上限定纳米形貌图案的表面的类似薄膜而言,其上包括纳米形貌的薄膜还可以表现为表面能的增加。例如,对比于由相同材料并根据相同方法形成但除了表面上具有纳米形貌图案的类似薄膜,其上形成纳米形貌的薄膜可以表现出表面能的增加。例如,其上包括纳米形貌的表面的水接触角可以大于约80°、大于约90°、大于约100°、或

大于约  $110^\circ$ 。例如在一个实施例中,表面的水接触角可以介于约  $80^\circ$  和约  $150^\circ$  之间、介于约  $90^\circ$  和约  $130^\circ$  之间、或介于约  $100^\circ$  和约  $120^\circ$  之间。

[0104] 可以根据任何已知方法来形成其上包括多个纳米结构的薄膜。可以单步或多步工艺来形成纳米结构薄膜。例如,可以首先形成薄膜,并然后在薄膜的表面上模制或加工纳米结构图案。在另一个实施例中,可以执行单步过程,其中薄膜与其上的结构一起形成。

[0105] 在一个实施例中,可以形成其上限定多个纳米结构的母片,并然后通过压力模制该母片来模制薄膜。可以根据任何纳米加工方法来在母片上形成结构图案,包括但不限于纳米压印、光刻、压花模制、等等。

[0106] 对于首先的图案限定和母片的形成可以利用光刻技术,包括光刻、电子束光刻、X射线光刻等等。还可以利用自组装技术来在母片表面上形成纳米形貌,所述自组装技术包括相位分离的嵌段共聚物、聚合物分层和胶体光刻技术。

[0107] 如所公知的,可以使用这些方法的组合。例如,以胶体图案化的衬底可以暴露至活性离子蚀刻(RIE,也公知为干法蚀刻)从而精制所加工的纳米结构的特征,诸如纳米柱体直径、轮廓、高度、斜度等等。还可以利用湿法蚀刻来产生改变根据不同工艺(例如,聚合物分层技术)初始形成的所加工纳米结构的轮廓。

[0108] 可以通过选择合适的材料和方法来控制结构直径、形状和斜度。例如,蚀刻最初蒸发到胶体图案衬底上的金属,其后然后移除(lift-off)胶体,通常产生棱柱状柱体。然后可以利用蚀刻工艺来实现所需的结构。还可以通过温控烧结技术来加工有序非球形聚合纳米结构,其在胶体中形成有序三角形纳米特征,然后选择性地溶解聚合物纳米颗粒。这些和其他合适的形成过程通常是本领域公知的(例如参见Wood, J R Soc Interface, 2007February 22;4(12):1-17,其通过引用合并于此)。

[0109] 其他可以利用来形成母片的方法包括利用超高精密激光加工技术,其实例已经由Hunt等人(美国专利号6,995,336)和Guo等人(美国专利号7,374,864)描述,它们均通过引用合并于此。

[0110] 还可以根据化学添加法来形成这些结构。例如,可以利用膜沉积、溅射、化学汽相沉积(CVD)、外延生长(气相、液相以及分子束)、电镀等等来在母片上构造纳米结构。

[0111] 可以利用本领域公知的自组装单分子层(SAM)工艺来形成纳米结构图案。例如,可以利用嵌段共聚物自组织能力来在表面上形成单分子层图案。然后根据该单分子层图案可以使用该图案作为用于所期望结构(例如,胶体)生长的模板。

[0112] 通过实例,可从具有两个或多个反应活性部位的单体来产生二维、交联聚合物网络。这些交联单分子层可以使用本领域所公知的SAM(例如,金/烷基硫醇系统)或Langmuir-Blodgett(LB)单分子层技术(Ahmed等, Thin Solid Films 187:141-153(1990))来制成。该单分子层可以是交联的,这将导致更加结构性的鲁棒单分子层的形成。

[0113] 用于形成图案化的单分子层的单体可以结合所有所需的结构成分以作用于所期望的聚合技术和/或单分子层形成技术,以及影响诸如整体溶解度、分离方法和光刻方法的性质。单体可以包括至少一种以及更加经常的是至少两种反应官能团。

[0114] 用于形成有机单分子层的分子可以包括任意不同的与亚甲基链穿插的有机官能团。例如,分子可以是包括亚甲基链的长链碳结构以促进组装。亚甲基链之间的组装可以允许弱范德瓦尔斯键合的产生,从而增强所生成的单分子层的稳定性以及抵消形成有序相

相关的熵损失。此外,分子的一端上可以存在诸如氢键成分的不同终端成分,从而允许在所形成单分子层上的结构生长,在该情形中,聚合化学成分可以定位在链的中间或在相对终端。可以使用任何合适的分子识别化学来形成该组装。例如,可以基于静电相互作用、范德瓦尔斯相互作用、金属螯合物、配位键(即路易斯酸/碱相互作用)、离子键、共价键或氢键来在单分子层上组装这些结构。

[0115] 在利用SAM基系统时,可以利用另外的分子来形成模板。该另外的分子可以在其一个末端上具有适当的功能性从而形成SAM。例如,在金表面上,可以包括终端巯基。具有广泛的有机分子可以利用来实现复制。局部化学聚合成分,诸如二烯烃和丁二炔,是特别期望作为聚合组分的。这些可以穿插以不同长度的亚甲基连接体。

[0116] 对于LB单分子层,只需要一种单体分子,这是因为分子识别成分还可以作为用于LB形成目的的极性官能团。可以在转移到衬底上的LB单分子层上执行光刻,或直接在槽中执行光刻。例如,丁二炔单体的LB单分子层可以通过穿过模板的UV曝光或通过电子束曝光而被图案化。

[0117] 可以利用单分子层相中经历局部化学聚合的分子来促进单分子层形成。通过将组装薄膜暴露至聚合催化剂,薄膜可在原处生长,并可从动态分子组装变化至更加鲁棒的聚合组装以用作母片。

[0118] 用于在单分子层图案化的技术包括但不限于光刻、电子束技术、聚焦离子束技术、以及软光刻。诸如光致抗蚀剂的各种保护方案可被用于SAM基系统。类似的,可以在金上形成嵌段共聚物图案并选择性的蚀刻以形成图案。对于双组分系统而言,还可以通过方便可用的技术来实现图案。

[0119] 可以利用软光刻技术来图案化单分子层,其中可使用紫外线和模板来进行图案化。例如,可以使用无图案基底单分子层作为UV/粒子束流反应单体单分子层组装的平台。然后即使该基底SAM是无图案的,可以通过UV光刻、电子束光刻、或离子束光刻来图案化单体单分子层。

[0120] 可以通过各种生长机制来实现图案化的单分子层上的结构生长,诸如通过适当的金属盐还原化学以及使用晶种或模板介导晶核。在单分子上使用识别元素,在该界面上可以通过各种方法催化无机生长。例如,可以形成以胶体形式的无机化合物,其支承图案化的有机单分子层形状。例如,可以通过诸如羧酸和羧酰胺的各种羰基官能团来模板化碳酸钙或二氧化硅结构。通过控制晶体生长条件,能够控制矿物生长的厚度和晶体形态学。还可以模板化二氧化钛。

[0121] 可以使用模板化无电敷镀技术,使用现有有机官能团来合成金属。特别地,通过螯合金属原子至有机图案的羰基成分,可以在图案上催化无电金属沉积,以形成图案化金属胶体。例如,可以使用能够通过无电敷镀条件可镀的Cu、Au、Ni、Ag、Pd、Pt以及很多其他金属来形成以有机单分子层形状的金属结构。通过控制无电敷镀条件,能够控制镀层金属结构的厚度。

[0122] 可以利用本领域公知的其他“自底向上”类型生长方法来形成母片,例如可以利用Tuominen等人的美国专利No. 7,189,435所描述的方法,其通过引用合并于此。根据该方法,导电衬底或半导体衬底(例如,金属,诸如金)可以涂覆以嵌段共聚物薄膜(例如,异丁烯酸甲酯和苯乙烯的嵌段共聚物),其中该共聚物中的一种组分形成该共聚物另一组分基体中

的纳米圆柱体。可以在该共聚物顶上放置导电层以形成复合结构。在垂直定向该复合结构后,通过例如暴露至UV辐射、电子束、或臭氧、降解、或其他诸如此类的方法,一些第一组分可以被移除以在第二组分区域中形成纳米孔。

[0123] 在另一实施例中,在Nealev等人的美国专利No.6,926,953(其通过引用合并于此)中描述,共聚物结构可以通过将其上具有成像层(例如烷基硅氧烷或十八烷基三氯硅烷自组装单分子层)的衬底曝光至两束或多束选定波长光束,以在成像层上形成干涉图样从而根据干涉图样改变成像层润湿性来形成。然后选定嵌段共聚物的层、例如聚苯乙烯和聚(甲基丙烯酸甲酯)可以沉积在所曝光的成像层上并退火以根据润湿性图案分离共聚物的组分以及在共聚物层中复制成像层的图案。因此已分离组分的带状或隔离区域可以形成以具有100纳米或更小范围内的周期性尺寸。

[0124] 可以利用母片来在柔性膜上形成期望结构。根据从母片形成膜的模制方法,母片可以是正片或负片。例如,母片可以是负模母片,其限定将形成在膜上纳米结构的负片,以及该膜可以通过在该负片上应用热和/压力来形成或模制。在另一实施例中,可使用正片来形成负片,例如通过电铸工艺,以及然后该负片可用于成膜工艺中。电铸工艺包括将正模片置于电铸罐中,该电铸罐在母片的特征周围沉积金属。这可以是任何适合的金属。该金属沉积至期望的厚度,在该期望的点上正模片从形成负模组件的电铸金属分离。这种形式的模制通常称为电铸。形成后,该电铸可以接下来被切割以用于模制薄膜表面。

[0125] 在一个实施例中,可以根据Olsson等人的美国专利No.7,754,131中描述的方法和装置将来自母片的图案转移至薄膜,其通过引用合并于此。例如,母片可以连同对齐的、无图案薄膜定位。然后可以在足够热量和压力下将母片压在薄膜上以将该图案转移至薄膜。优选的压力和温度可以取决于形成薄膜的材料。例如,在被按压至母片之前,薄膜可以加热至约500℃的温度。可替代的利用本领域公知的用于在薄膜上形成纳米结构图案的其他方法和装置,诸如那些在美国专利Nos.6,923,930、7,022,465、7,041,228、7,137,336、7,195,734、7,252,492、7,670,127、7,670,452、7,687,007、7,704,425、7,717,693、7,855,046以及7,862,849中所描述的,它们全部均通过引用合并于此。

[0126] 薄膜通常可以是由可模压的热塑性或热固性聚合物形成的生物兼容性聚合薄膜。通过实例,薄膜可以包括聚烯烃(例如,聚丙烯、聚乙烯)、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如,聚甲基丙烯酸甲酯)等的均聚物和/或共聚物。在一个实施例中,薄膜可以包括本领域所公知的生物可降解聚合物,包括但不限于聚交酯(例如,PLA-PGA共聚物)、聚羟基脂肪酸酯等的均聚物和/或共聚物。

### [0127] III. 复合阵列的形成

[0128] 在至少一侧具有多个纳米尺寸结构形成的薄膜可以施加至微针组件以形成复合微针阵列。图12示意性地说明了两个代表性微针22的端部,其包括薄膜26,该薄膜26在微针22的表面上限定加工的纳米结构。在该特定实施例中,微针22限定中心孔24,其可用于经由微针22的药剂输送。微针22的表面25敷设以薄膜26,其上限定有纳米结构图案。在该特定实施例中,薄膜26的纳米形貌在表面上限定随机图案。

[0129] 图13A-13C示意性的说明了复合微针阵列的形成过程。微针组件418包括表面上形成的微针414。在图13A中,能够看出微针414的侧视图和顶视图。微针414包括通道412和与通道412对齐的孔410。图13B示意了薄膜420,其包括形成在薄膜420第一侧面上的多个纳米

结构424。如图13C所示,复合微针阵列430包括施加至微针414表面的薄膜420。

[0130] 薄膜420覆盖并结合在微针414上以使得其与微针的形状至少部分一致。这在一个实施例中通过施加压力至薄膜420来实现,可以配合热量以使薄膜符合微针的形状并将薄膜粘附至微针表面。例如,已覆盖的微针可以在一段时间(例如,在大约15分钟和约1个小时之间)在低于形成薄膜420的聚合物材料软化点(例如,在大约100°C和约130°C之间)的高温上保持在热真空盒上(例如,大约3英寸的H<sub>2</sub>O真空)以至少部分地使该薄膜与微针表面一致而保持薄膜的纳米图案表面。因此,在该应用中,压下薄膜420以使其结合到微针414的表面。针对任何具体系统的优选压力和温度取决于薄膜所包括的具体材料(例如聚合材料)以及微针组件的微针的尺寸和材料。

[0131] 在另一实施例中,薄膜420可以通过在薄膜420顶部施加压力、可选的是施加热量而与微针414的表面结合。例如,薄膜420可以覆盖在微针组件的表面上,以及可以施加压力至薄膜表面而推压薄膜420至该组件,并从而使薄膜420结合到该组件的微针表面以及至少部分地使薄膜420与微针表面一致。在一个实施例中,可以推压微针组件负表面至薄膜420从而将薄膜420与微针组件418结合。在一个实施例中,按压装置可以在薄膜的特定位置接触薄膜,例如在薄膜420与微针组件的表面440汇合的地方,其位于各个微针之间,和/或在薄膜420覆盖通道412的地方,并且按压装置可以在薄膜420覆盖微针414的地方避免与薄膜420的接触,从而避免结合过程期间通过置于纳米结构424上的过大的力而引起对纳米结构424的破坏。

[0132] 在一个实施例中,按压装置可以在薄膜420覆盖通道412的这些位置直接施加压力至薄膜420。这可以用于将薄膜420与微针组件418相结合,并可以在薄膜420中在通道412处形成穿孔,这可以帮助药剂通过该复合微针装置的流动。

[0133] 在图13的实施例中,薄膜420在微针414的尖端422上是连续的。在使用期间,可以施加压力至该装置,例如通过施加透皮贴至使用者的皮肤表面,以及在使用中,穿孔可以形成在薄膜420中的微针尖端422上或微针尖端422附近。根据另一实施例,可以在使用前施加压力至微针尖端422,例如在薄膜420与微针阵列418的结合期间,或在结合了复合微针阵列430的给药装置的形成期间,并且这可以在敷设在微针组件418上的薄膜420中形成穿孔。薄膜420中在微针尖端422和/或在通道412上的穿孔提供了从给药装置至输送部位输送药剂的路径。根据另一实施例,可以形成使得针对通过复合阵列输送的药剂多孔渗透的薄膜,以及这些药剂可以由于该多孔性通过该薄膜扩散,例如从微针的通道出来。

[0134] 复合微针阵列的表面可以功能化以在使用期间改善与组织或个体细胞的交互作用。例如,在使用前,诸如多核苷酸、多肽、全部蛋白质、多聚糖等的一种或多种生物分子可以结合至结构化表面。在一些实施例中,其上包括纳米尺度结构的表面可以已经包含适当的活化性以使得其他期望的功能性可以同时依附于表面而无需表面的预处理。然而,在其他实施例中,能够在附接所需化合物前实施对结构化表面的预处理。例如,可以通过表面上添加或形成胺、羧酸、羟基、醛、巯基、或酯基来增加结构表面的活化性。在一个代表性实施例中,其上形成纳米结构图案的微针表面可以通过接触诸如3-氨基丙基三乙氧基硅烷的含胺化合物来胺化,从而增加该表面的胺功能性并通过该增加的胺功能性而结合一个或多个生物分子至表面。在表面上形成各结构前进行薄膜表面的功能化。另外,可以根据需要在将该薄膜应用至微针组件表面前或在该应用过程后,使该薄膜表面功能化。

[0135] 需要结合至复合微针阵列表面的材料可以包括ECM蛋白质,诸如层粘连蛋白、弹性蛋白原和/或弹性蛋白、原胶原和/或胶原质、纤连蛋白等。短肽段可以结合至图案化装置的表面,诸如RGD序列,其是结合许多ECM蛋白质的整联蛋白的识别序列的一部分。因此,具有RGD的纳米结构表面的功能化可以促进该装置与ECM蛋白质的交互作用,以及还能限制使用中对该装置的排异反应。

#### [0136] IV. 代表性使用方法

[0137] 可以使用复合微针阵列诸如在生物活性剂输送至细胞时与组织交互作用。例如,微针阵列可以是用于输送药剂至组织或至组织的一种或多种细胞类型的透皮贴的组件,或可以是用于组织的结构性支承件、用于组织的部分或成分的移除等。在一个实施例中微针阵列可以用于穿过皮肤的一层或多层来输送物质。

[0138] 在使用中,该阵列的纳米形貌可以与周围生物组分交互作用,并调节或调制(即,改变)细胞内和/或细胞间关于细胞/细胞交感作用、内吞作用、炎症反应等的信号转导。例如,通过微针表面上纳米形貌和周围生物材料或结构之间的交互作用,该装置可以调节和/或调制膜电位、膜蛋白、和/或胞间连接点(例如,紧密连接、间隙连接、和/或细胞桥粒)。可以利用微针阵列来穿过诸如皮肤、血脑屏障、黏膜组织、血液和淋巴管等的生物屏障来经皮给药或收回材料而不会引起身体排异反应或免疫反应。

[0139] 纳米形貌结构可以是模拟和/或交互作用于诸如胶原质、层粘连蛋白、纤连蛋白等的一个或多个ECM蛋白。微针周围的局部区域细胞可以保持在消炎微环境中,这是由于微针表面可以更好地直接或间接地模拟局部环境,例如,基于表面的蛋白吸附。因此,通过使用该装置可以输送材料而不会发生排异反应或免疫反应。

[0140] 在一个实施例中,阵列的纳米形貌可以与接触上皮组织的一个或多个组分交互以基于细胞旁和/或经皮传输机制增加组织的多孔性。通过使用复合微针阵列而能呈现更加多孔渗透的上皮组织可以包括单层上皮和复层上皮,其包括角化上皮和移行上皮。这里所包括的上皮组织可以包括上皮层的任意细胞类型,包括但不限于角质化细胞、鳞状细胞、柱状细胞、立方细胞和假复层细胞。

[0141] 该装置纳米形貌与表面的细胞网络或细胞层组分的交互可以调制(即,改变)其中的胞间连接点结构。胞间连接点可以是从小紧密连接、间隙连接和细胞桥粒组成的群组中选择的至少一种连接。通过实例,生物组分和纳米形貌结构之间的交互作用可以调制细胞网络的蛋白质从而引起颗粒层的紧密连接的打开,进而提供活性剂穿过表皮的改进的输送,以及在一个特定实施例中,所述活性剂是高分子量活性剂。已经发现颗粒层中的紧密连接和紧密连接的打开可以提供用于改进活性剂输送的细胞旁路,所述活性剂特别是大分子量活性剂和/或先前被经皮输送所阻断的呈现低亲油性的药剂。

[0142] 基于与周围生物组分的改进交互作用,该装置可以促进所输送药剂的吸收。例如,通过利用包括纳米形貌图案的装置可以增强蛋白治疗剂的药物动力学(PK)曲线(即,穿过上皮细胞膜的吸收曲线)。通过实例,可以通过其上限定了复合微针阵列的透皮贴经皮输送具有超过100kDa分子量的蛋白治疗剂,所述分子量例如介于约100kDa至约200kDa之间、或约150kDa。在一个实施例中,可利用透皮贴来输送例如介于约200至约500 $\mu$ L、或约250 $\mu$ L的单剂量蛋白治疗剂。在将透皮贴附接至皮肤后,受体可以表现出PK曲线,该曲线反映在1至4小时给药时间内每平方厘米透皮贴面积每毫升约500和约1000纳克治疗剂、例如每平方厘



米透皮贴面积每毫升约750和约850纳克治疗剂的血清浓度快速升高。血清水平的最初快速升高,其反映通过皮肤屏障的治疗剂的快速吸收,随后经过约20至约30小时、例如经过约24小时后,血清浓度非快速地下降至可忽略的治疗剂血清浓度。此外,可以实现所输送治疗剂的快速吸收而有很小的或没有炎症反应。具体而言,除了促进药剂通过经皮屏障的输送,该装置还限制了排异反应和其他不期望的反应,诸如炎症。使用先前已知的装置,诸如皮肤接触表面上不具有纳米形貌的透皮贴,经常导致局部炎症或刺激症状。

#### [0143] V. 装置

[0144] 该装置可以与经由微针阵列输送的药剂相关联。例如,可以利用微针透皮贴用于将角质层下的材料输送至棘层或生发层、甚至更深的进入真皮。通常,可以穿过关联于微针的角质层输送药剂,例如微针内、微针的表面上或遮盖微针的薄膜表面上。

[0145] 该装置可以包括贮液器,例如容器、多孔基质等,其可以储存药剂并提供待输送药剂。该装置在装置本身内可以包括贮液器。例如,该装置可以包括空心、或多个孔,其可以负载用于输送的一种或多种药剂。该药剂可以通过装置的部分或整体的降解或通过来自装置的药剂的扩散来从装置释放。

[0146] 图14A和14B是包括贮液器的装置的透视图。装置110包括通过非渗透垫层114限定的贮液器112以及微针阵列116。垫层和微针阵列116一起结合在装置的外围表面,如118处所指示。非渗透垫层114可以通过粘合剂、热封等结合。该装置110还包括多个微针120。可剥离的衬垫122可以在使用此装置暴露出微针120之前被移除。

[0147] 包括一种或多种药剂的成份保持在贮液器112中。适于用于非渗透垫层114的材料可以包括诸如聚脂、聚乙烯、聚丙烯和其他合成聚合物。这些材料通常加热或其他的可密封至垫层以提供阻碍贮液器内容物横流的屏障。

[0148] 贮液器112,其由非渗透垫层114和微针阵列116的基底之间的间隔或间隙限定,提供了储存结构,其中保持待给药的药剂悬液。该贮液器可由与其中包含的药剂兼容的各种材料形成。通过实例,自然和合成聚合物、金属、陶瓷、半导体材料和其复合物可以形成贮液器。

[0149] 在一个实施例中,贮液器可以连接至定位微针的基底。根据另一实施例,贮液器可以是独立的并可拆卸地连接至微针阵列或与微针阵列流体连通,例如通过合适的导管、鲁尔锁等。

[0150] 该装置可以包括一个或多个贮液器用于储存待输送的药剂。例如,该装置可以包括单个贮液器,其储存单种药剂或多种药剂成份,或该装置可以包括多个贮液器,其每个储存待输送至全部或部分微针阵列的一种或多种药剂。多个贮液器中的每个可以储存不同材料,它们可以组合用于输送。例如,第一贮液器可以包含例如药物的药剂,以及第二贮液器可以包含例如生理盐水的载体。在输送前可以混合这些不同的药剂。可以通过例如包括机械破坏(即,刺破、降解或破坏)、改变多孔性、或隔离腔室的壁或隔膜的电化学降解来触发混合。多个贮液器可以包含用于输送的不同活性剂,它们可以彼此一起输送或相继输送。

[0151] 贮液器可以与经皮装置的一个或多个微针流体连通,以及微针可以限定结构(例如,中心或横向孔)以允许所输送药剂在屏障层之下的传输。

[0152] 在可替代实施例中,装置可以包括微针组件和贮液器组件,在使用前这两者之间具有流动阻止装置。例如,装置可以包括邻接贮液器和微针阵列定位的可释放构件。该可释

放构件在使用前隔离该装置而使得在使用期间贮液器和微针阵列彼此流体连通。通过可释放构件的部分或完全分离实现隔离。例如,参照图15-20,示出了可释放构件的一个实施例,其配置以分离于透皮贴以启动药物化合物流动。更特别地,图15-16示出了透皮贴300,其包含药物输送组件370和微针组件380。药物输送组件370包括贮液器306,其定位于邻近速率控制膜308。

[0153] 速率控制膜可以在释放药物化合物时减缓药物化合物的流速。具体而言,从药物贮液器经由微流体通道至微针组件的流体药物化合物可以经历压力降低而导致流速的降低。如果该差异太大,会形成一些反压,其会阻止化合物的流动并可能地克服通过微流体通道的流体的毛细压。因此,使用速率控制膜可以改善压力差异并允许药物化合物以更加可控的速率引入至微针。可以基于诸如药物化合物的粘度、期望输送时间等多种因素来改变速率控制膜的特定材料、厚度等。

[0154] 速率控制膜可由本领域公知的用于控制药物化合物速率并具有比贮药器的渗透促进剂低的渗透性的可渗透、半渗透或多微孔材料制成。例如,用于形成速率控制膜的材料可以具有平均孔径大小从约50纳米至约5微米,在一些实施例中从约100纳米至约2微米,以及在一些实施例中,从约300纳米至约1微米(例如,约600纳米)。合适的膜材料包括例如纤维状网(例如,编织或非编制的)、有孔薄膜、泡沫、海绵等,它们由诸如聚乙烯、聚丙烯、聚乙酸乙烯酯、乙烯乙酸正丁酯和乙烯醋酸乙酯共聚物的聚合物形成。这些膜材料在美国专利Nos.3,797,494、4,031,894、4,201,211、4,379,454、4,436,741、4,588,580、4,615,699、4,661,105、4,681,584、4,698,062、4,725,272、4,832,953、4,908,027、5,004,610、5,310,559、5,342,623、5,344,656、5,364,630和6,375,978中更加详细的描述,通过引用将它们整体合并于此以用于所有相关目的。特别适合的膜材料可从Lohmann Therapie-Systeme获得。

[0155] 参照图15-16,尽管是可选的,组件370还包括粘合层304,其邻接贮液器306定位。微针组件380类似地包括支承件312,具有如上所述的通道331的多个微针330从该支承件延伸。药物输送组件370和/或微针组件380的各层在需要时可以使用任何公知的结合技术附接在一起,诸如通过粘合剂结合、热结合、超声结合等。

[0156] 无论所利用的特定配置,透皮贴300还包括释放构件310,其定位在药物输送组件370和微针组件380之间。虽然释放构件310可任选地结合至邻接的支承件312和/或速率控制膜308,通常期望的是轻微结合,如果这样则释放构件310可以从透皮贴300方便地分离。在需要时,释放构件310还可以包括拉片部371(图15-16),其至少部分地延伸超过贴300的外围以方便使用者能够抓住该构件并在期望的方向上牵拉。在如图15-16所示的“非活性”配置中,透皮贴300的给药组件370牢固地保持药物化合物307,从而其不会流动任何有效量至微针330。通过简单施力至释放构件以使其从透皮贴分离可“启动”该透皮贴。

[0157] 参照图17-18,示出了用于启动透皮贴300的一个实施例,其中在纵向方向上牵拉释放构件310。整个释放构件310可如图19-20所示的移除,或可以如图17-18所示的简单地部分分离。然而在任一种情形中,先前形成在释放构件310和支承件312的孔(未示出)之间的密封会被破坏。这样,药物化合物107可以开始从给药组件170中流出并经由支承件112进入微针130的通道131。图19-20示出了药物化合物307流出贮液器306并进入通道331的例证性示意。特别地,药物化合物307流是无源地启动而不需要任何有源的位移机构(例如,泵)。

[0158] 在图15-20所示的实施例中,由于给药组件已经于微针组件流体联通,因此释放构件的分离即刻地启动了药物化合物流动至微针的流动,这是因为给药组件已经布置与微针组件流体连通。然而在某些实施例中,期望的是为用户提供在药物化合物释放时间上更大程度的控制。这可以通过使用微针组件最初不与给药组件流体连通的贴结构来实现。在需要使用透皮贴时,使用者可以物理地操作这两个独立组件进入流体连通。可以在该物理操作发生前或后分离该释放构件。

[0159] 例如参照图21-26,示出了透皮贴200的特定实施例。图21-22示意了使用前的透皮贴200,并示出了由微针组件280组成的第一部分250和由给药组件270形成的第二部分260。给药组件270包括贮液器206,其邻接上述的速率控制膜208定位。尽管是可选的,组件270还包括粘合层204,其邻接贮液器206定位。微针组件280类似的包括支承件212,从该支承件延伸出具有上述通道231的多个微针230。

[0160] 在该实施例中,支承件212和速率控制膜208最初彼此相邻水平地定位,以及释放构件210在支承件212和速率控制膜208上延伸。在该特定实施例中,通常期望释放构件210通过粘合剂(例如,压敏粘合剂)可释放地连接至支承件212和速率控制膜208。在如图21-22所示的“非活性”配置中,透皮贴200的给药组件270牢固地保持药物化合物207,从而其不会流动任何有效量至微针230中。在需要“启动”该透皮贴时,可以剥离并移除该释放构件210,如图23-24中所示意的,以破坏先前形成在释放构件210和支承件212的孔(未示出)之间的密封。此后,第二部分260可以绕图25中箭头方向所示的折叠线“F”折叠,从而速率控制膜208垂直邻接支承件212定位并与其流体连通。可替代的,可以折叠第一部分250。无论如何,各部分250和/或260的折叠启动了药物化合物207从给药组件270流出并经由支承件212进入微针230的通道231(参见图26)。

[0161] 该装置能够在使得治疗上有速率下输送药剂。根据该目的,经皮装置可包括壳体,其具有微电子和其他微机械结构,以根据预编进度或通过与患者、健康护理专家、或生物传感器的动态接口控制输送速率。该装置可以在表面上包括具有预定降解速率的材料从而控制包含在该装置中药剂的释放。可以通过操纵各种因素来控制输送速率,包括待输送的成份的特征(例如,粘度、电荷、和/或化学成分)、每个装置的尺寸(例如,任意开口的外径和体积)、透皮贴上微针的数量、载体基体中各个独立装置的数量、驱动力的施加(例如,浓度梯度、电压梯度、压力梯度)、阀的使用等等。

[0162] 例如可以使用阀、泵、传感器、致动器和微处理器的各种组合来控制或监控通过装置的药剂输送。可以通过使用标准制造或微加工技术来产生这些组件。可与该装置一起使用的致动器包括微型泵、微型阀和定位器。例如,可以对微处理器编程以控制泵或阀进而控制输送速率。

[0163] 可以基于扩散作用或毛细作用、或使用传统的机械泵或非机械驱动力(诸如电渗、电泳或对流)来产生药剂流穿过装置。例如,在电渗中,电极定位在生物表面(例如,皮肤表面)、微针、和/或邻接微针的衬底上来产生对流,其负载相反电荷的离子种类和/或中性分子朝向或进入输送部位。

[0164] 可以通过选择形成微针表面的材料来操纵药剂流。例如,邻接装置微针表面的一个或多个大沟槽可以用于引导药物、特别是液态药物的通道。可替代的,还可以操纵该装置的物理表面特性来促进或抑制沿表面的物料传输,诸如通过控制亲水性或疏水性。

[0165] 使用本领域公知的阀或门控来调节药剂流。各个阀可以重复地打开和关闭,或者它们可以是单次使用阀。例如,易碎屏障或单向门控可以安装在装置中贮液器和图案化表面之间。在准备使用时,可以破坏该屏障或打开门控以允许通过微针表面的流动。用于本装置的其他阀或门控可以热启动、电化学启动、机械启动或磁力启动以选择性地启动、调节或停止通过该装置的分子流。在一个实施例中,通过使用限速膜作为“阀”来控制流动。

[0166] 通常,任何药剂输送控制系统,包括本领域公知的贮液器、流动控制系统、传感系统等等,可与该装置结合。通过实例,美国专利Nos.7,250,037、7,315,758、7,429,258、7,582,069和7,611,481描述了贮液器和控制系统,其可以结合在该装置中。

[0167] 可以通过该装置输送的药剂可用于靠近该装置的局部区域或可用于更广泛分布。例如,在一个实施例中,例如在骨关节炎或风湿性关节炎中,该装置可以输送针对疼痛管理或炎症管理的药剂至关节周围的局部区域。

[0168] 该装置的纳米形貌可以改进药剂输送而最小化排异反应和免疫反应。这在考虑低聚核苷酸或其他治疗剂输送至核膜时证实是特别有益的。在过去,已经证实至核膜的物料(例如,质粒、siRNA、RNAi等)输送是有问题的,这是因为即使实现了细胞内吞作用时,至核膜的合适胞内输送被证实是困难的,其更加可能地归因于排异反应和免疫反应。一旦在细胞质中,所输送的物料经常被次级内体循环或在溶酶体中降解。通过使用所公开的装置,微针与ECM的交互作用可以阻止细胞内吞作用后细胞内的排异反应并促进物料输送至细胞核。

[0169] 在过去也类似的证实了蛋白治疗剂输送有问题。例如,诸如蛋白治疗剂的高分子量药剂的输送已经证实由于皮肤的自然屏障难以用于经皮输送路径。微针上纳米形貌的存在可以有利地影响ECM的热力学并改进蛋白治疗剂的输送和吸收效率。如这里所使用的,术语“蛋白治疗剂”通常指代任何生物活性蛋白质化合物,包括但不限于自然的、合成的和重组的化合物、融合蛋白、嵌合体等,以及包括20标准氨基酸和/或合成氨基酸的化合物。例如,该装置在颗粒层中或靠近颗粒层可以打开紧密结合并允许高分子量药剂的细胞旁输送。在一个实施例中,该装置可以用于高分子量药剂(例如,限定分子量大于约400Da、大于约10kDa、大于约20kDa、或大于约100kDa、例如约150kDa的药剂)的经皮输送。另外地,可以利用该装置表面积与体积比的变化来改变装置表面上的蛋白质吸收,其可以转而改变物料的输送和细胞吸收。因此,可以通过该装置的表面/体积比的优化来最优化特定物料的输送。

[0170] 即使考虑小分子量药剂的输送时,由于该装置与真皮结缔组织组分的交互作用,该装置可提供增加的效率和改进的吸收,并伴随地提供减少的排异反应和局部区域化学势的改进。

[0171] 当然,该装置不限于药剂的靶向输送。药剂的系统输送这里还包含经由该装置从对象排出药剂。

[0172] 针对通过使用该装置传输的药剂没有特别的限制。药剂可以包括蛋白质剂,诸如胰岛素、免疫球蛋白(例如,IgG、IgM、IgA、IgE)、TNF- $\alpha$ 、抗病毒药物等;多聚核苷酸,其包括质粒、siRNA、RNAi、核苷酸抗癌药物、疫苗等;以及小分子量药剂,诸如生物碱、糖苷、酚类等。药剂可以包括抗感染药物、激素、调节心脏动作或血液流动的药物、镇痛药等。根据本公开可以输送的其他物质是能够用于预防、诊断、缓解、处理或治疗疾病的药剂。非限定性的

药剂列表包括：抗血管生成剂、抗抑郁药、抗糖尿病药物、抗组胺、抗炎剂、布托啡诺、降钙素及其类似物、COX-II抑制剂、皮肤病药剂、多巴胺受体激动剂和拮抗剂、脑啡肽和其他阿片肽、表皮生长因子、促红细胞生成素及其类似物、卵泡刺激素、胰高血糖素、生长激素及其类似物(包括生长激素释放激素)、生长激素拮抗剂、肝素、水蛭素和诸如水蛭肽的水蛭素类似物、IgE抑制素和其他蛋白抑制剂、免疫抑制剂、胰岛素、促胰岛素及其类似物、干扰素、白细胞介素、促黄体激素、促黄体生成激素释放激素及其类似物、单克隆或多克隆抗体、晕车准备剂、肌肉松弛剂、麻醉性镇痛药、尼古丁、非类固醇消炎药、低聚糖、甲状旁腺激素及其类似物、甲状旁腺激素拮抗剂、前列腺素拮抗剂、前列腺素、东莨菪碱、镇静剂、五羟色胺激动剂和拮抗剂、性功能减退药、组织纤溶酶原激活剂、安定药、具有或不具有载体/佐药的疫苗、血管舒张药、诸如结核菌素和其他超敏反应剂的主要诊断剂，其如名称为“经皮注射物质的方法”(“Method of Intradermally Injecting Substances”)的美国专利No.6,569,143中所描述的，其整体内容通过引用合并于此。疫苗成份可以包括能够诱发抵抗人类病原体或来自其他病毒性病菌的免疫反应的抗原或抗原组合。

[0173] 在一个优选实施例中，该装置可在诸如风湿性关节炎的慢性病的治疗中用于输送稳定药剂流至需要的对象。通过该公开装置可输送的RA药物可以包括症状抑制化合物，诸如镇痛药和消炎药，其包括甾族和非甾族消炎药(NSAID)，以及抗风湿疾病调修药(DMARD)。

[0174] 该装置可以包括并输送症状抑制化合物，诸如镇痛药和消炎药，以及包括生物DMARD的DMARD化合物。虽然不希望结合任何特定理论，应该理解的是，该装置表面上加工的纳米尺度结构改进了穿过皮肤屏障的化合物传输。通过利用该装置，可以在持续期间上以稳定浓度传输RA药物。该装置还能阻止在利用先前已知的输送RA药物方法(包括口服和注射)中所常见的初始浓度猝发。

[0175] 通过参照下面提供的实例能够进一步理解本发明公开。

#### [0176] 实例1

[0177] 使用类似于那些设计和制造电路所用的光刻技术来准备多种不同的模具。各个工艺步骤通常是本领域已知并已经描述的。

[0178] 最初，通过使用丙酮、甲醇和异丙醇清洁准备硅衬底，并然后根据化学汽相沉积工艺沉积258纳米(nm)二氧化硅层。

[0179] 通过本领域公知的电子束曝光图案形成工艺使用JEOL JBX-9300FS EBL系统在每个衬底上形成图案。工艺条件如下：

[0180] 束流=11nA

[0181] 加速电压=100kV

[0182] 射击节距=14nm

[0183] 剂量=260 $\mu$ C/cm<sup>2</sup>

[0184] 抗蚀剂=ZEP520A, ~330nm厚度

[0185] 显影剂=醋酸正戊酯

[0186] 显影时间=沉浸2分钟, 30秒后异丙醇冲洗。

[0187] 然后通过STS先进氧化物刻蚀(AOE)执行二氧化硅蚀刻。在4mTorr、400W线圈、200W反应离子刻蚀(RIE)和404-414直流偏压下利用55标准立方厘米每分钟(sccm)的He、22sccm的CF<sub>4</sub>、20sccm的C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>蚀刻50秒。

[0188] 接下来,通过STS氧化硅蚀刻(SOE)执行硅蚀刻。在5mTorr、600W线圈、50W反应离子刻蚀(RIE)和96-102直流偏压下利用20sccm的Cl<sub>2</sub>和5sccm的Ar蚀刻2分钟。硅蚀刻的深度是500纳米。

[0189] 使用缓冲氧化物蚀刻剂(BOE)用于剩余的氧化还原,其包括三分钟BOE浸渍,然后是去离子水冲洗。

[0190] Obducat NIL-Eitre®6纳米压印机用于在各种聚合物薄膜基底上形成纳米图案。使用外部水作为冷却剂。UV模块利用200至1000纳米之间波长1.8W/cm<sup>2</sup>的单脉冲灯。使用250-400纳米的UV滤光器。曝光面积是6英寸,其以200°C的最大温度和80巴。纳米压印机包括半自动分离单元和自动控制脱模。

[0191] 为促进纳米压印薄膜从模具的释放,以十三烷-(1,1,2,2-四氢)-辛基三氯硅烷(F<sub>13</sub>-TCS)处理模具。为处理模具,首先通过丙酮、甲醇和异丙醇冲洗清洁硅模具并通过氮气干燥。有盖培养皿在氮保护气氛中置于加热板上,并添加1-5ml的F<sub>13</sub>-TCS至该有盖培养皿。硅模具置于该有盖培养皿中并遮盖10-15分钟以允许移去模具前F<sub>13</sub>-TCS蒸汽浸湿该硅模板。

[0192] 利用下表1中给出了用于形成各种纳米形貌设计的五种不同聚合物。

[0193] 表1

[0194]

聚合物	玻璃化温度 T <sub>g</sub> (K)	拉伸模量 (MPa)	表面张力 (mN/m) 在 20°C
聚乙烯	140-170	100-300	30
聚丙烯	280	1,389	21
聚甲基丙烯酸甲酯	322	3,100	41
聚苯乙烯	373	3,300	40
聚碳酸酯	423	2,340	43

[0195] 形成了多种不同纳米形貌图案,它们的示意性代表示于图27A-27E。图27E所示意的纳米形貌图案是从日本东京NTT先进科技公司购买的平板衬底表面。图案指定为DN1(图27A)、DN2(图27B)、DN3(图27C)、DN4(图27D)和NTTAT2(图27E)。模具的SEM图像示于图27A、27B和27C,以及薄膜的图像示于图27D和27E。图11示意了通过使用图27A的模具(DN1)形成的纳米图案薄膜。在该特定薄膜中,通过先前所讨论的温度变动得出聚合物特征。发现图27E图案的表面粗糙度为34纳米。

[0196] 根据该纳米压印工艺还形成图8C和8D所示意的图案。该图案包括柱体72和柱体62,如所示意。较大柱体72形成为3.5微米(μm)直径和30μm高度以及6.8μm的中心至中心间隔。柱体62高500纳米、直径200纳米、以及中心至中心间隔250纳米。

[0197] 下表2中提供了聚丙烯薄膜所用的纳米压印工艺条件。

[0198] 表2

[0199]

时间(s)	温度(C)	压强(巴)
-------	-------	-------

10	50	10
10	75	20
10	100	30
420	160	40
180	100	40
180	50	40
180	25	40

[0200] 实例2

[0201] 薄膜如实例1所描述的形成,其包括各种不同图案,聚苯乙烯(PS)或聚丙烯(PP)形成。底层衬底厚度变化。所利用的图案是DN2、DN3或DN4,其利用实例1所描述的形成过程。在孔深度和特征间距方面改变图案化模具以形成具有指定图案的各种不同尺寸特征。通过使用0.6 $\mu$ m微孔聚碳酸酯过滤器作为模具来形成样本8(指定为BB1)。在该过滤器顶上放置25 $\mu$ m聚丙烯薄膜,并然后加热熔化以使得聚丙烯能够流入过滤器的孔中。然后冷却该模具,并通过使用二氯甲烷溶剂来溶解该聚碳酸酯模具。

[0202] 所形成的SEM示于图28-36,以及所形成的薄膜的特征在下表3中概括描述。

[0203] 表3

[0204]

样本编号	图	图案	材料	膜厚 ( $\mu\text{m}$ )	图案特征 <sup>1</sup>	横截面尺寸 <sup>2</sup>	特征高度 <sup>3</sup>	纵横比	表面粗糙度 (nm)	分形维数	水接触角
1	28	DN3	PS	75	A	1100nm	520nm	0.47	150	2.0	100°
					B	400nm	560nm	1.4			
					C	200nm	680nm	3.4			
2	29A、 29B	DN2	PP	5.0	n/a	200nm	100nm	0.5	16	2.15	91°
3	30	DN2	PS	75	n/a	200nm	1.0 $\mu\text{m}$	5	64	2.2	110°
4	31	DN2	PP	25.4	n/a	200nm	300nm	1.5	38	1.94	118°
5	32	DN3	PS	75	A	1100nm	570nm	0.52	21.1	1.98	100°
					B	400nm	635nm	1.6			
					C	200nm	-	-			
6	33	DN4	PS	75	n/a	200nm	-	-	30.6	2.04	80°
7	34	DN4	PP	25.4	n/a	200nm	-	-	21.4	2.07	112°
8	35	BB1	PP	25.4	n/a	600nm	18 $\mu\text{m}$	30	820	2.17	110°
9	36	DN3	PP	5	A	1100nm	165 $\mu\text{m}$	0.15	50	2.13	-
					B	400nm	80nm	0.2			
					C	200nm	34nm	0.17			

[0205] <sup>1</sup>图案特征示于附图中

[0206] <sup>2</sup>横截面尺寸值源自模具并换算为该结构最大尺寸的近似值,然而应该理解的是,任何给定单个结构的实际尺寸能够轻微变化,如图所示。

[0207] <sup>3</sup>特征高度设置为多个单独确定的特征高度的平均值。

[0208] 对于每个样本利用AFM表征该薄膜。表征包括扫描式电子显微照片(SEM)的形成、表面粗糙度的确定、最大测量特征高度的确定、以及分形维数的确定。

[0209] 所利用的原子力显微(AFM)探针是系列16硅探针和悬臂,其可从 $\mu\text{Masch}$ 获得。悬臂具有170kHz的共振频率、40N/m的弹簧常数、 $230 \pm 5 \mu\text{m}$ 的长度、 $40 \pm 3 \mu\text{m}$ 的宽度、以及 $7.0 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 的厚度。探针尖端是n-型掺磷硅探针,其通常具有10纳米的探针尖端半径、 $40^\circ$ 的全尖端锥角、20-25 $\mu\text{m}$ 的整个尖端高度、以及0.01-0.05ohm-cm的体电阻率。

[0210] 表3所给出的表面粗糙度值是根据ISO 25178系列定义的表面分布粗糙度参数的算术平均高度。

[0211] 通过分析傅里叶振幅谱针对不同角度计算分形维数;针对不同角度提取振幅傅里叶曲线以及计算频率和振幅坐标的对数。针对每个方向的分形维数D然后计算为:



[0212]  $D=(6+s)/2$ ,

[0213] 其中s是对数-对数曲线的(负)斜率。所报告的分形维数是针对所有方向的平均值。

[0214] 分形维数还可以通过应用对数-对数函数从2D傅里叶谱估算。如果该结构是分形的,对数-对数图应该是高度线性的,其具有负斜率(参加Fractal Surfaces, John C. Russ, Springer-Verlag New York, LLC, 2008年7月)。

[0215] 实例3

[0216] 形成了包括覆盖膜的微针阵列,所述覆盖面限定纳米图案表面。最初,在硅片上通过光蚀刻工艺形成微针阵列。每个针包括两个相对放置的侧通道,与针的基部中有一个穿孔片孔对齐。

[0217] 根据典型的显微机械加工工艺在硅基片上形成微针。该片敷设以抗蚀剂和/或氧化层,后面是根据标准方法选择性蚀刻(氧化蚀刻、DRIE蚀刻、iso蚀刻)、脱胶、脱氧化物、以及光刻技术(例如, iso光刻、孔光刻、狭缝光刻)以形成微针阵列。

[0218] 在形成微针阵列后,5 $\mu$ m聚丙烯膜敷设在微针阵列上,所述5 $\mu$ m聚丙烯膜包括其上形成的DN2图案,如实例1所描述的,其特征描述于表3的样本2。片/膜结构在高温(130 $^{\circ}$ C)下持续一小时的时间保持在加热真空盒(3英寸H<sub>2</sub>O真空)上以轻柔地牵拉微针表面上的薄膜同时保持薄膜表面的纳米图案。

[0219] 图37示意了微针阵列顶部的薄膜,以及图38是阵列的单个针的近景图,其包括覆盖针顶部的纳米图案薄膜。

[0220] 实例4

[0221] 形成包括微针阵列的透皮贴,所述微针阵列如实例3所描述的形成。贴形成为具有微针阵列上的DN2图案或DN3图案。

[0222] 限定应用至微针图案的薄膜描述于下表4中。薄膜1与表3的样本No. 2相同,以及薄膜2与表3的样本No. 9相同。

[0223] 表4

[0224]

性质	薄膜1	薄膜2
图案	DN2	DN3
材料	聚丙烯	聚丙烯
薄膜厚度	5微米	5微米
结构高度	100nm	165nm, 80nm, 34nm
结构纵横比	0.5	0.18
平均表面粗糙度R <sub>A</sub>	16nm	50nm
分形维数	2.15	2.13

[0225] 还可以如下形成对照贴,其在薄膜上不形成图案并随后在其上施加微针阵列。根据药物供应商的说明书制备依那西普(Enbrel<sup>®</sup>)的经皮和皮下配方。制备皮下剂量配方(针对有效对照)来促进4mg/kg的皮下药物剂量。调节用于经皮输送的Enbrel<sup>®</sup>浓度以使得在24小时期间内实现预期的200mg/kg给予剂量。

[0226] 该研究中使用总计10只BALB/C小鼠(指定的目标#1-#10),其中8个经皮给予剂量

Enbrel® (组1)以及2个皮下给予剂量Enbrel® (组2),如下表5所描述。应用透皮贴至除毛的皮肤区域,将透皮贴施加到皮肤时在微针尖端附近形成孔。

[0227] 表5

[0228]

组号	试验样品	药物	剂量路径	剂量水平	剂量体积	血液浓度时间点	动物编号
1	透皮贴	Enbrel®	经皮	5mg /对象	0.2ml	贴之前	#1, #5
						0.5h	#2, #6
						2h	#3, #7
						6h	#4, #8
						24h	#2, #6
						72h	#3, #7
2	皮下输送	Enbrel®	皮下	4mg/kg	0.1ml	24h	#9, #10

[0229] 所使用的透皮贴包括两种那些表面上限定纳米形貌的(DN2和DN3图案,如上所述),以及不具有纳米形貌图案的贴。

[0230] 在表5所指示的时间点上采集整个血液样本。通过下颌出血采集约100至200 $\mu$ l血液并在冷冻离心分离机(设定4 $^{\circ}$ C)以大约1300rpm离心分离10分钟。在血液收集/离心分离30分钟内吸出并转移所产生的血清至合适的标记管。这些管以<-70 $^{\circ}$ C冷冻并储存在黑暗中直至使用Human sTNF-receptor ELISA套件(R&D Systems cat#DRT200)分析Enbrel®水平。相同对象的两个血液样本的间隔时间是24小时,用于防止置于对象上不必要的应力。

[0231] 图39以图表示意了其上限定纳米形貌的透皮贴的平均PK曲线。针对所有包括纳米形貌的透皮贴的结果平均值用于代表结合纳米形貌连同微针透皮贴的整体效果。可以看出,在衔接的最初两小时内贴区域的血清水平迅速升高至超过800ng/mL/cm<sup>2</sup>。接着,在衔接的24小时时间内,血清水平逐渐降低至可忽略。用于导出图39的数据提供于下表6中。

[0232] 表6

[0233]

时间(小时)	血清浓度(ng/ml)
0	0
0.5	192.1
2	249.25
6	24.4
24	7.2
65	4.0875

[0234] 图40A和40B示意了与贴保持接触的皮肤的电子显微镜横截面图。在移除贴后(衔接后72小时)采集图像。图40A的样本接触表面上包括纳米形貌的贴。具体而言,如上所述的DN2图案形成在该贴的表面上。图40B的样本与透皮贴保持接触,该透皮贴的表面上没有有限定纳米形貌图案。可以看出,图40B的样本显示了发炎信号和高浓度的巨噬细胞存在。

[0235] 实例5

[0236] 形成透皮贴,其包括如实例3中的描述所形成的微针阵列。贴形成为微针阵列上具有DN2图案或DN3图案,如实例4的表4所述。也可以如下形成对照贴,其在薄膜上不形成图案并随后施加至微针阵列。根据药物供应商的说明书制备依那西普(Enbrel®)的经皮和皮下配方。

[0237] 测试对象(兔)经皮给予剂量Enbrel®或皮下(SubQ)给予剂量Enbrel®。图41中以图表示意的结果,其提供了以pg/ml为单位的血清浓度对时间的函数。用于形成图41的数据提供于下表7中。

[0238] 表7

[0239]

时间	无结构微针	皮下的	DN2	皮下的	DN3
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	157.49	0.00	1611.21	0.00
2	0.00	3029.07	0.00	3504.92	497.17
6	0.00	3545.14	338.23	3699.24	796.64
12	0.00	3577.13	731.22	3571.80	1080.60

[0240]

24	116.78	3778.71	785.49	3464.70	1924.24
48	134.23	3416.73	638.18	3885.31	1006.95
72	88.68	3356.64	572.77	3803.42	1172.67

[0241] 虽然本主题已经关于其特定实施例尽量详细描述,应该意识到的是本领域技术人员在获得对前述的理解后可以容易地预想到针对这些实施例的改变、变体或等效物。因此,本发明公开的范围应该由所附权利要求书及其任意等效物确定。

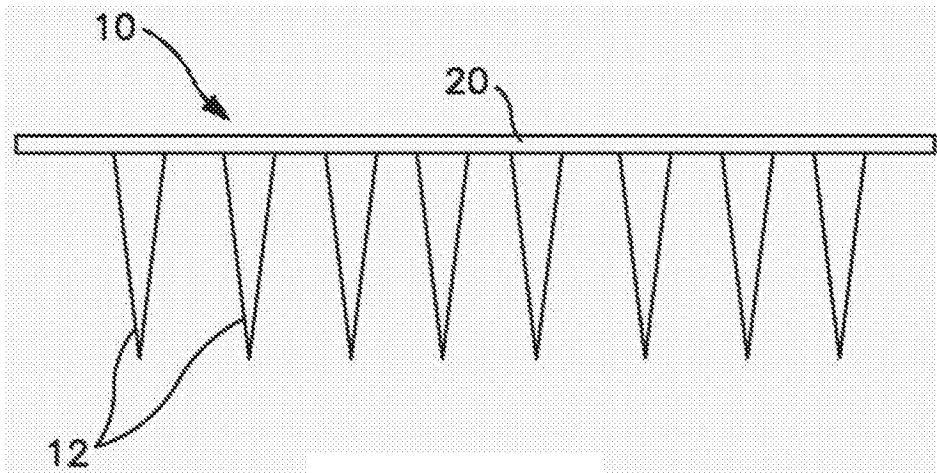


图1

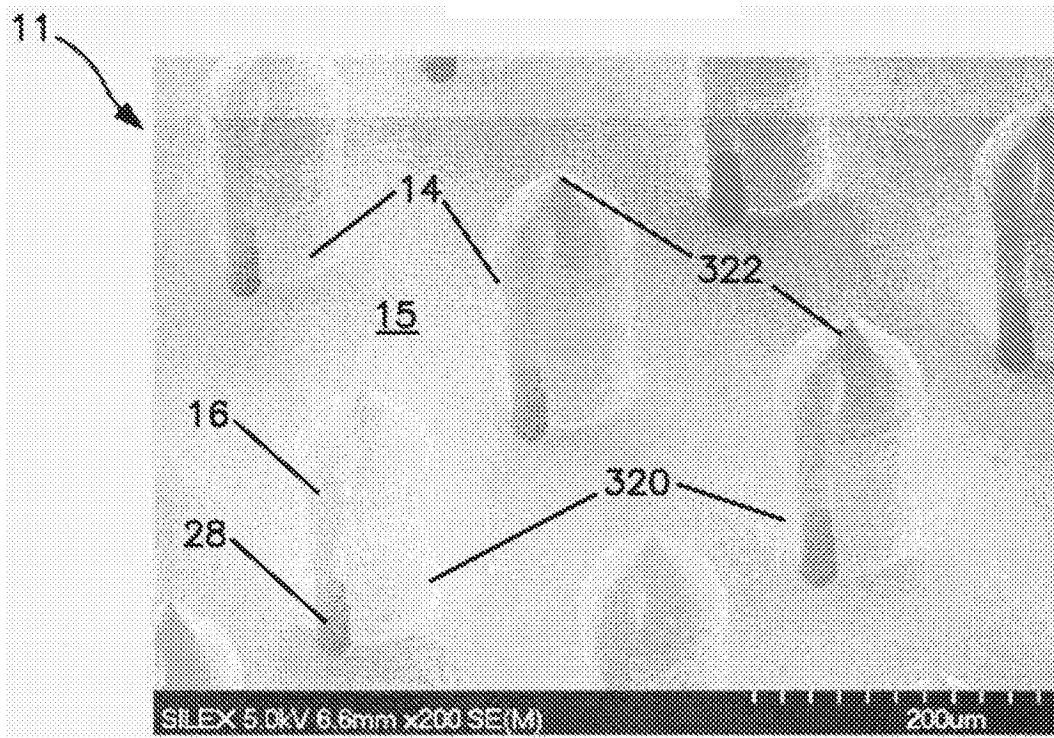


图2

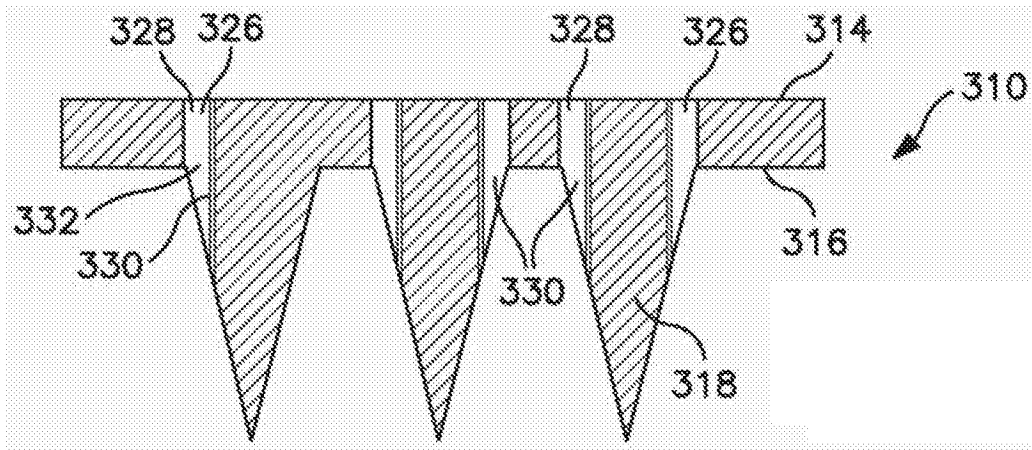


图3

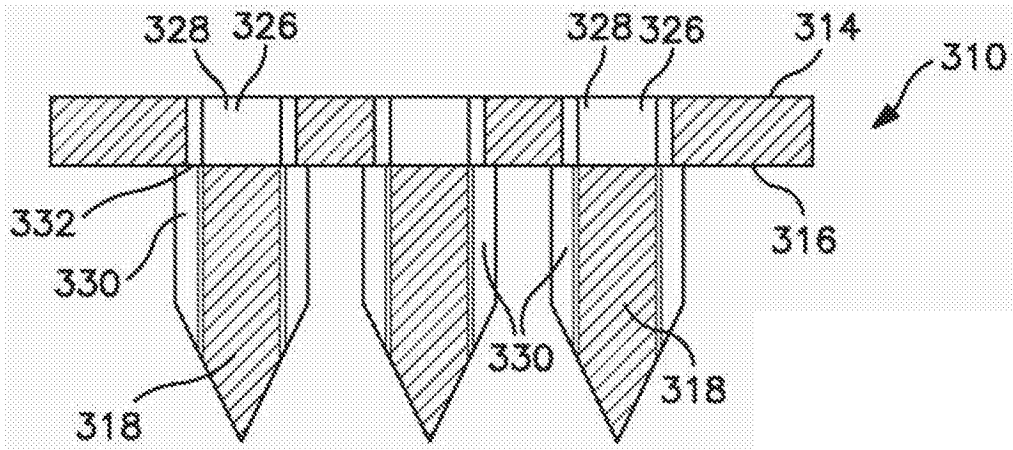


图4

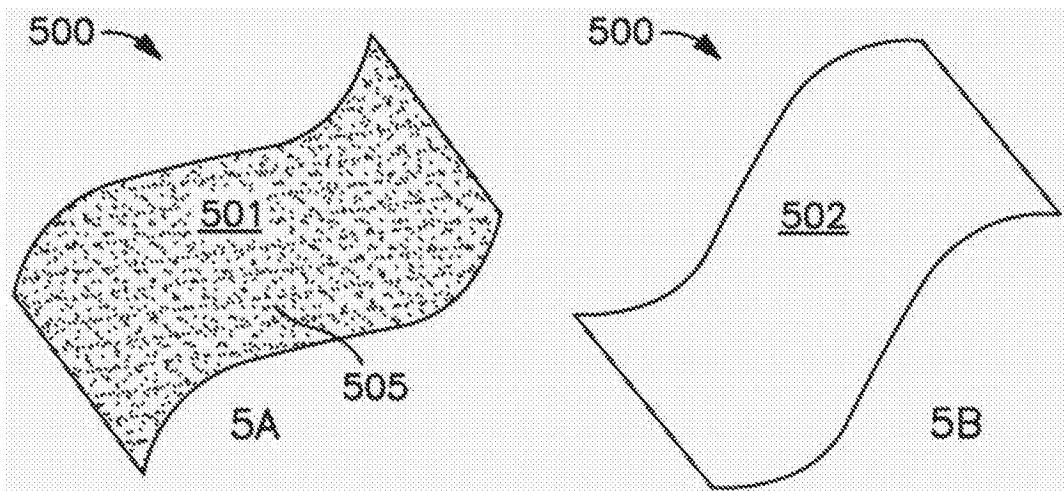


图5

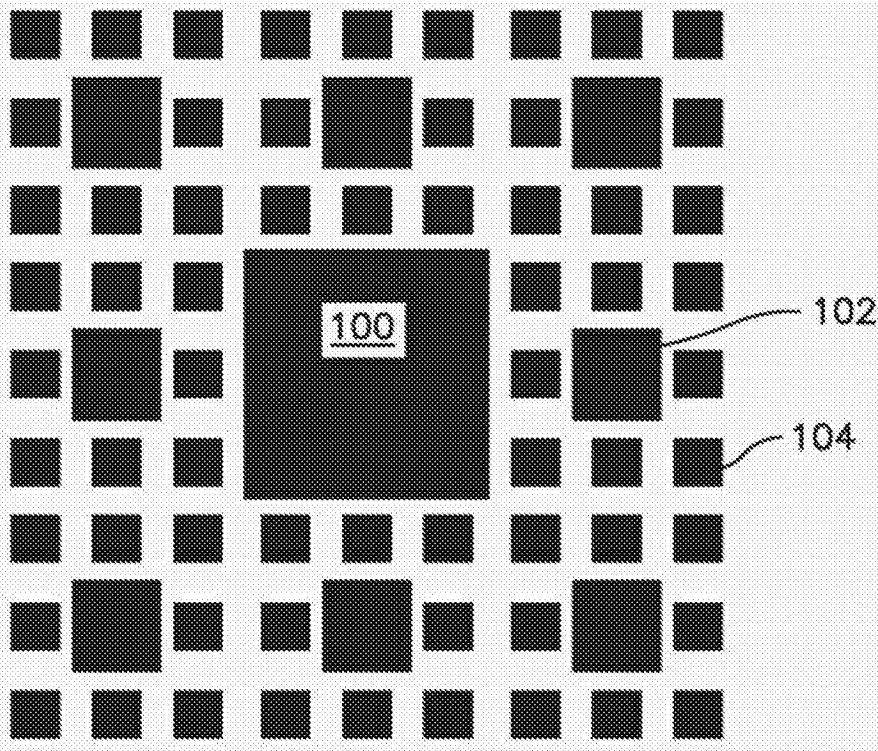


图6

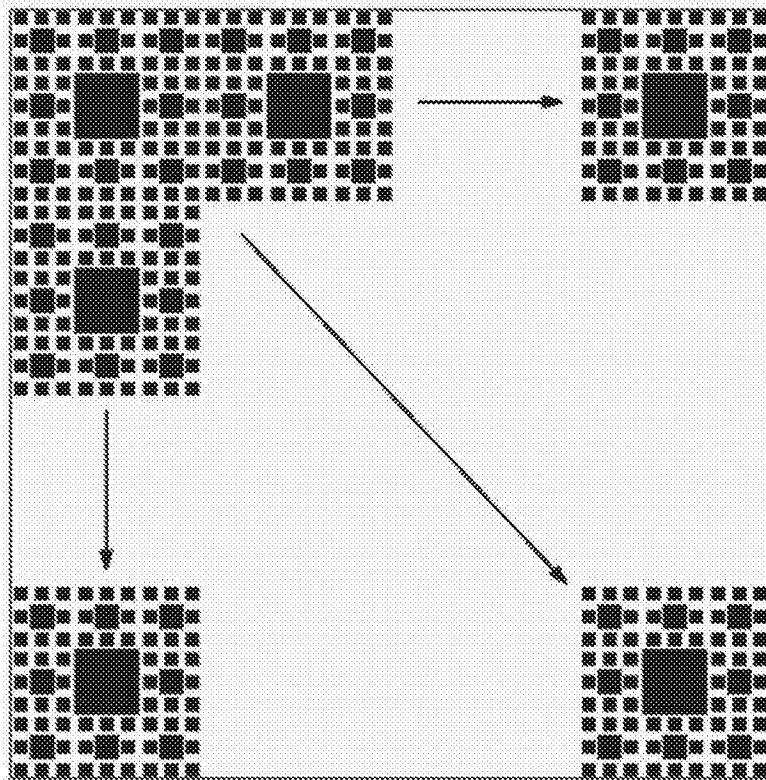


图7

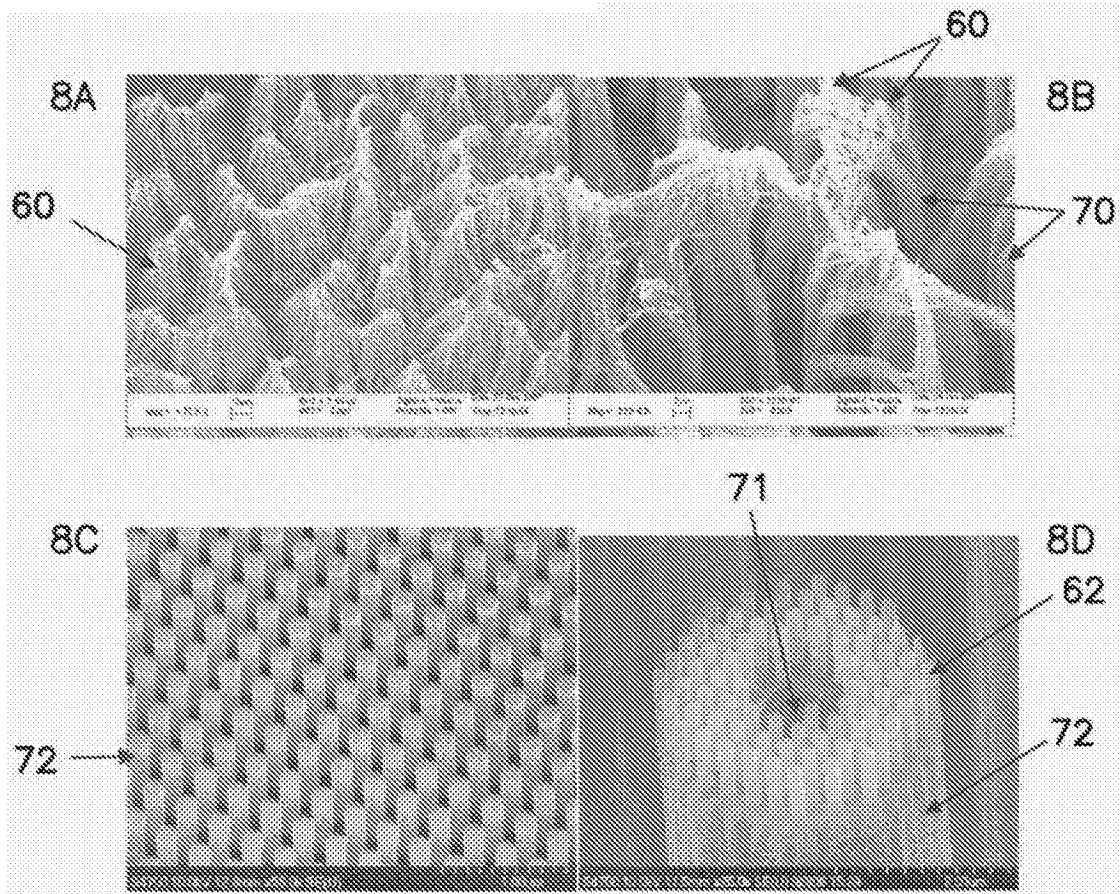


图8

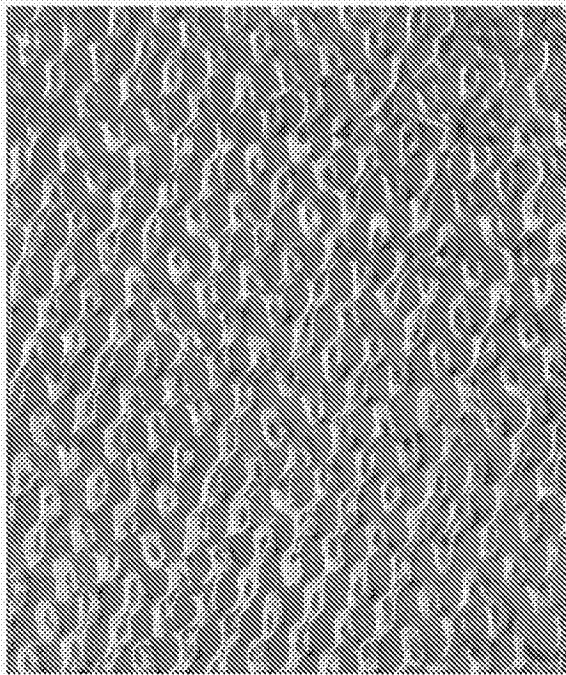


图9

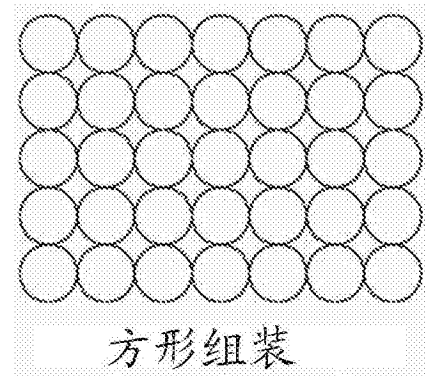


图10A

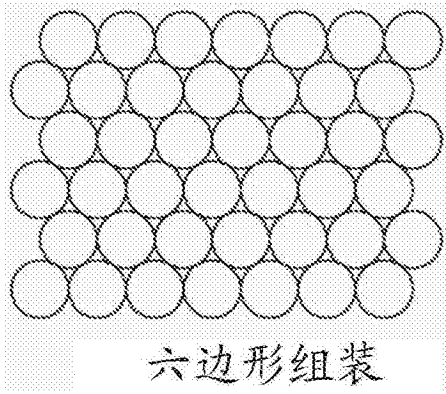


图10B

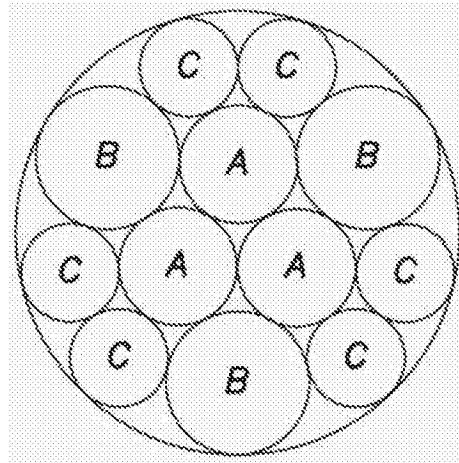


图10C

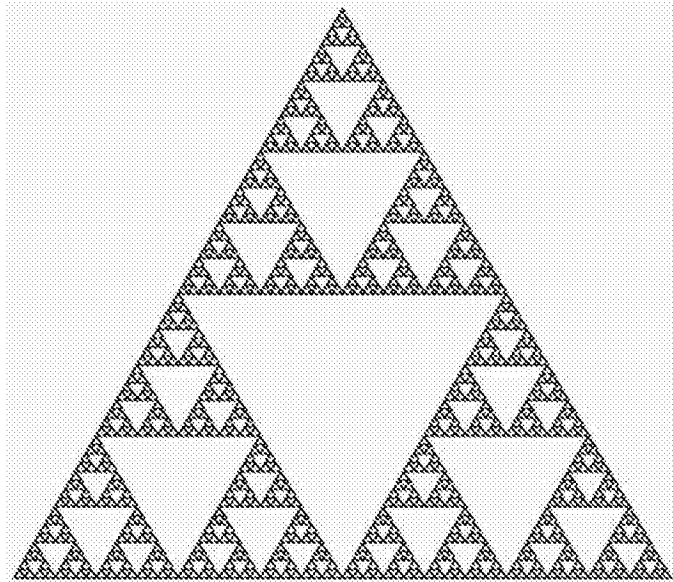


图11



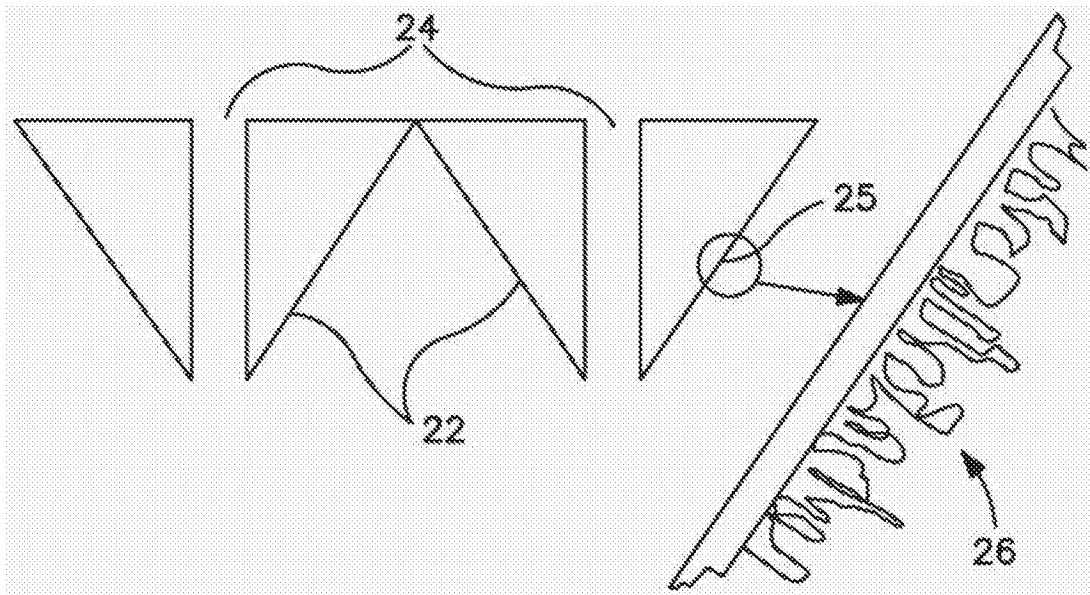
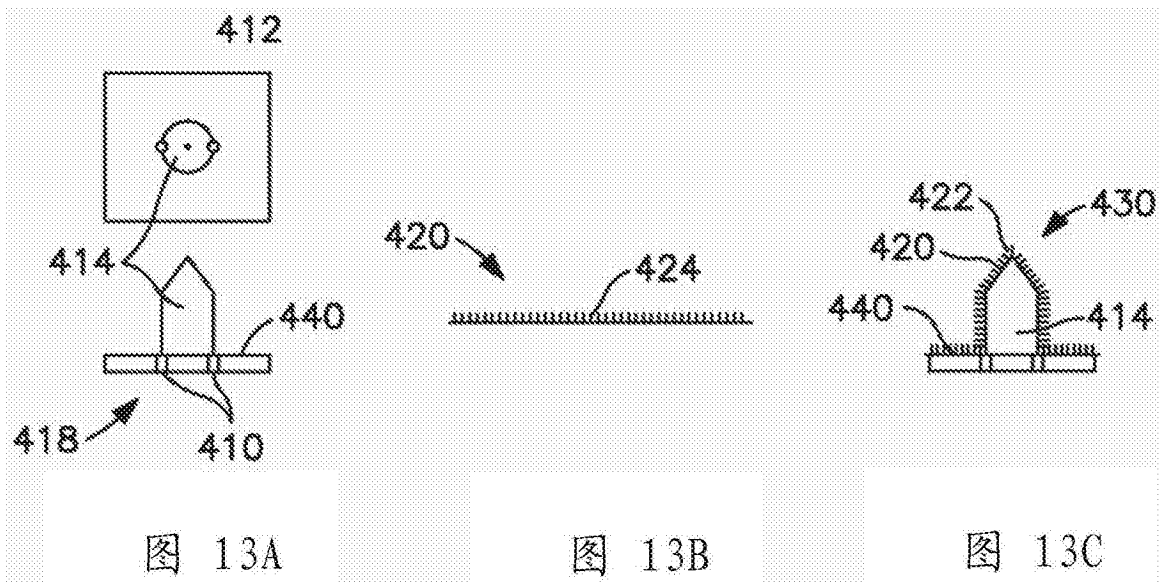


图12



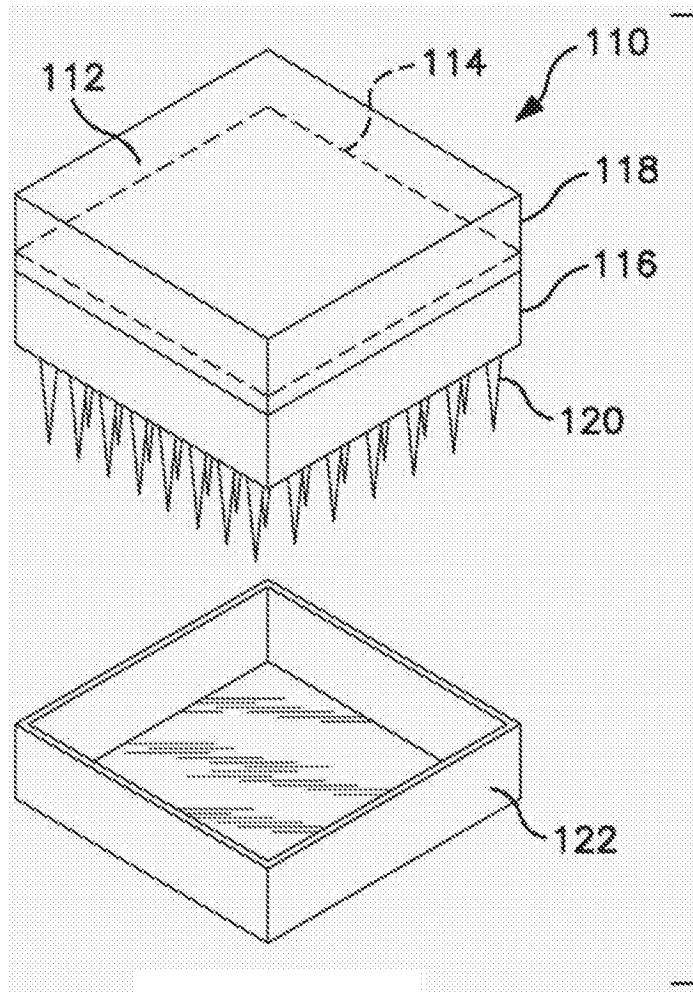


图14A

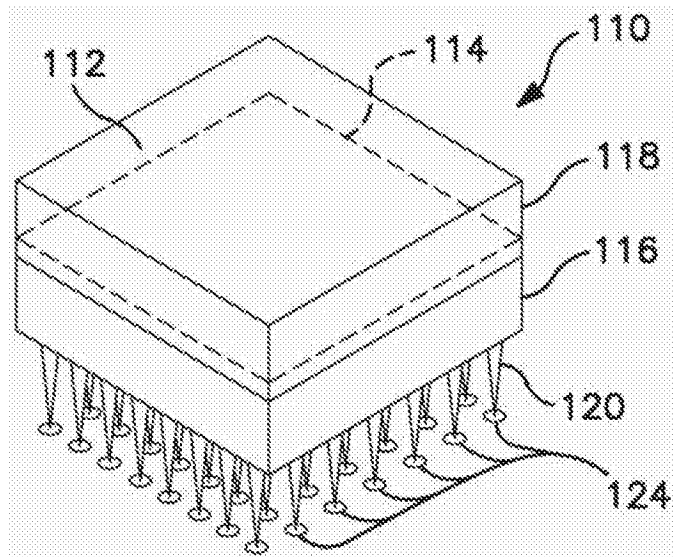


图14B

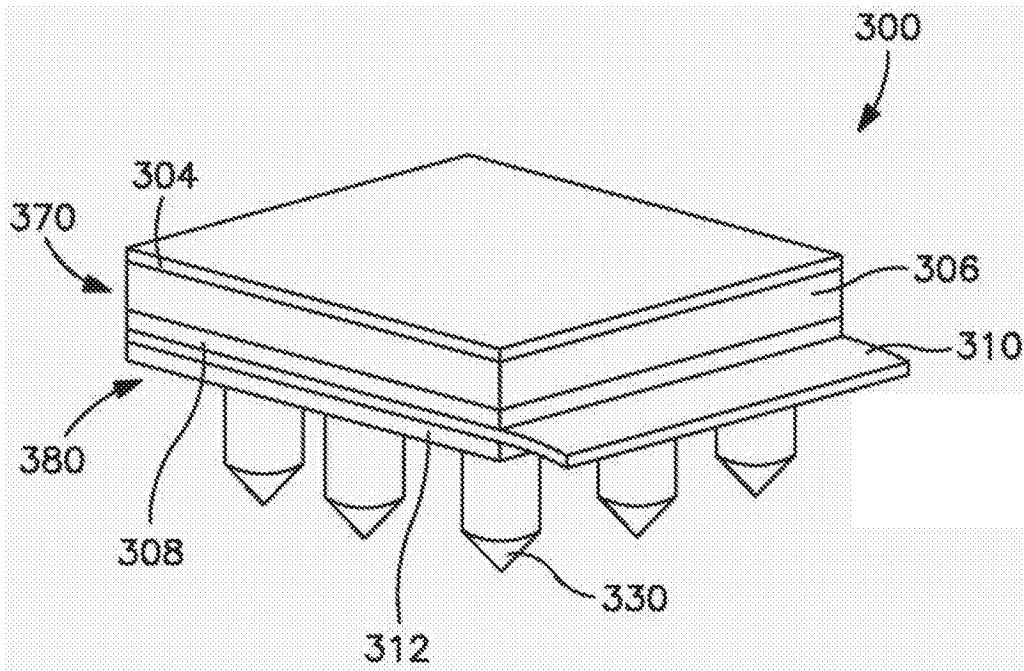


图15

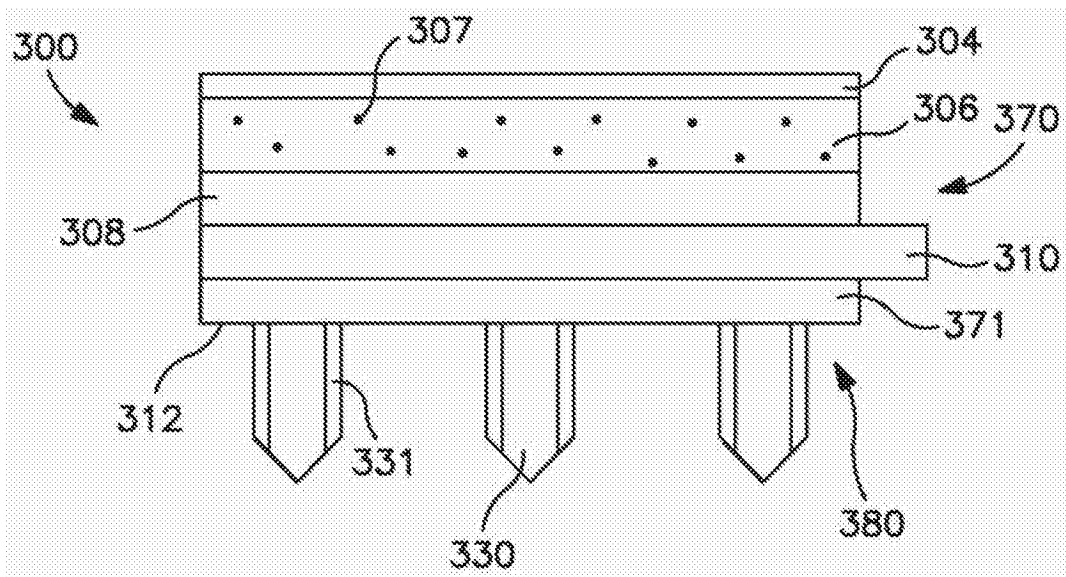


图16

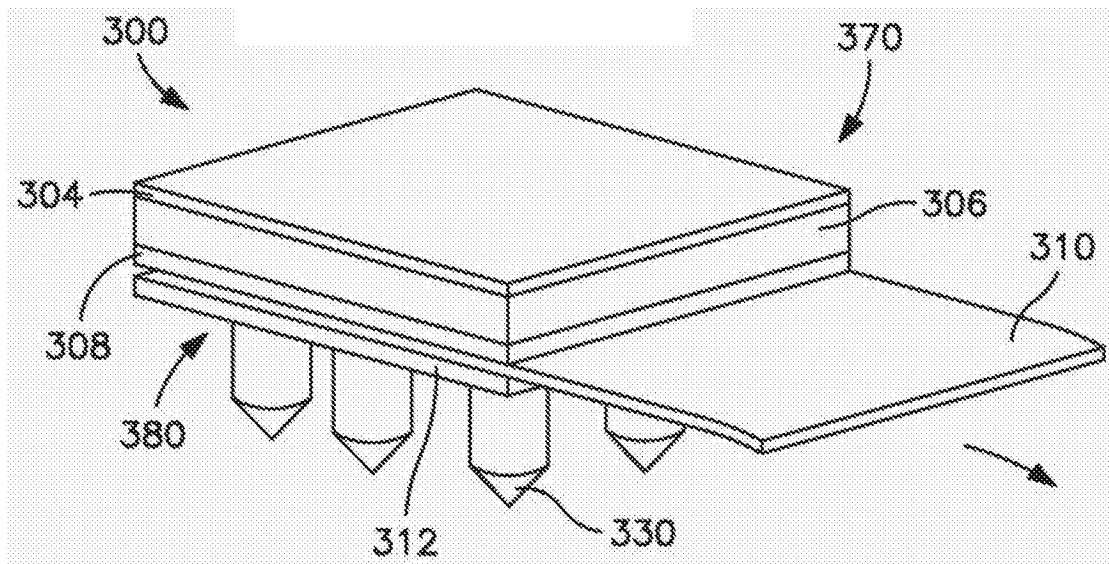


图17

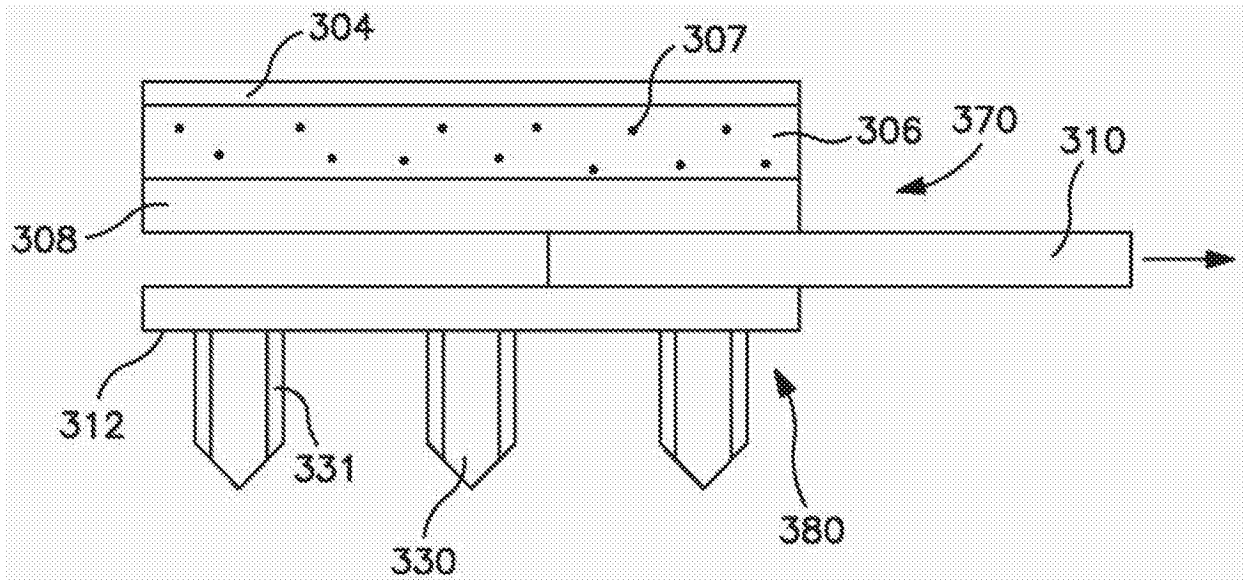


图18

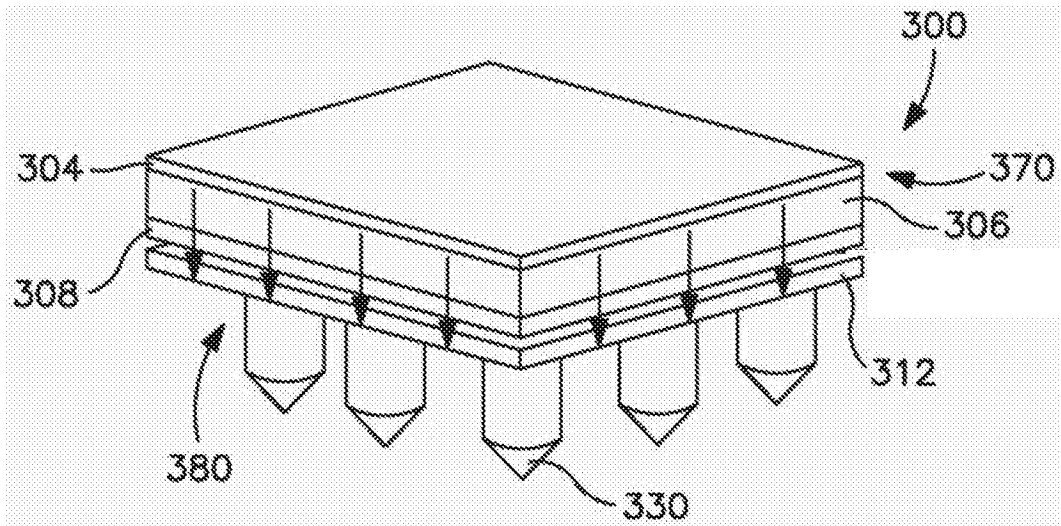


图19

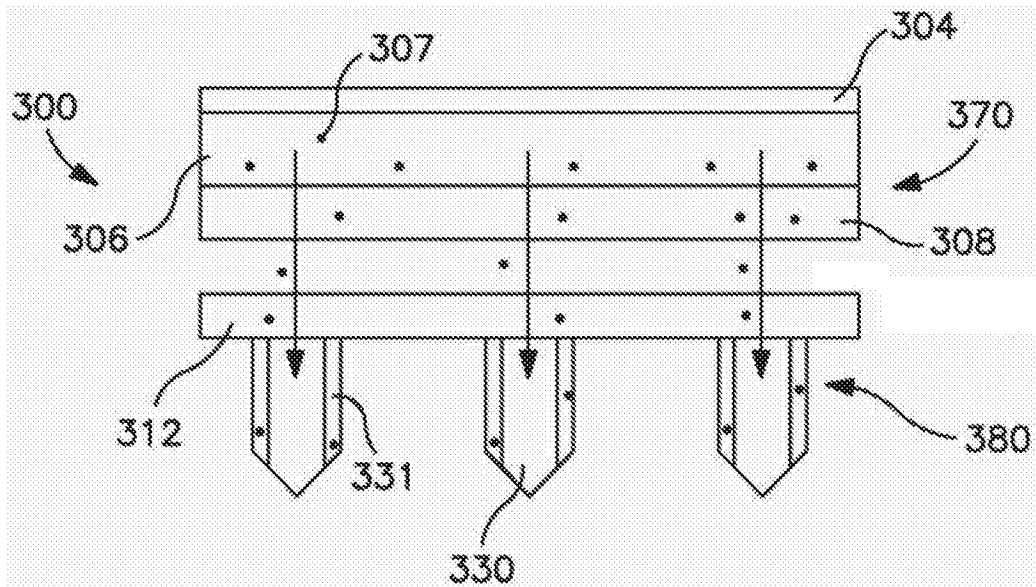


图20

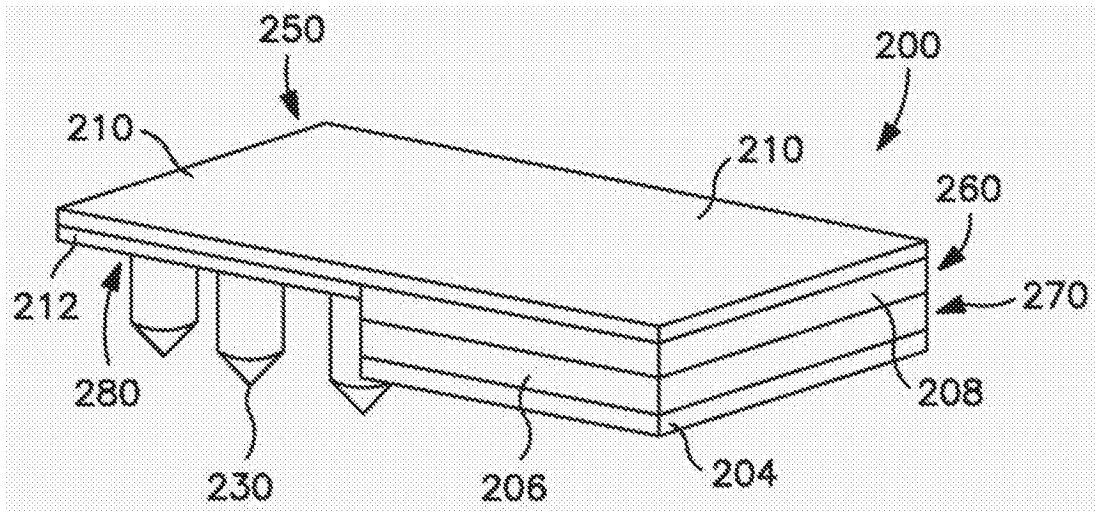


图21

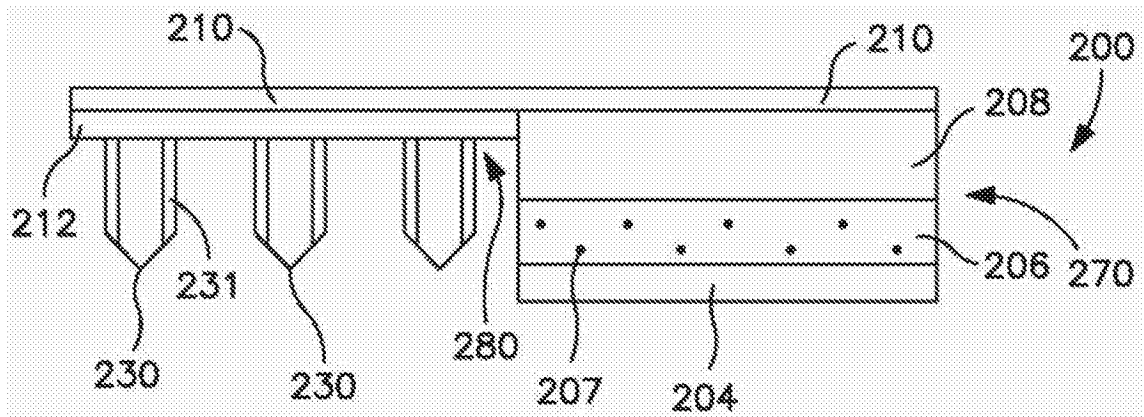


图22

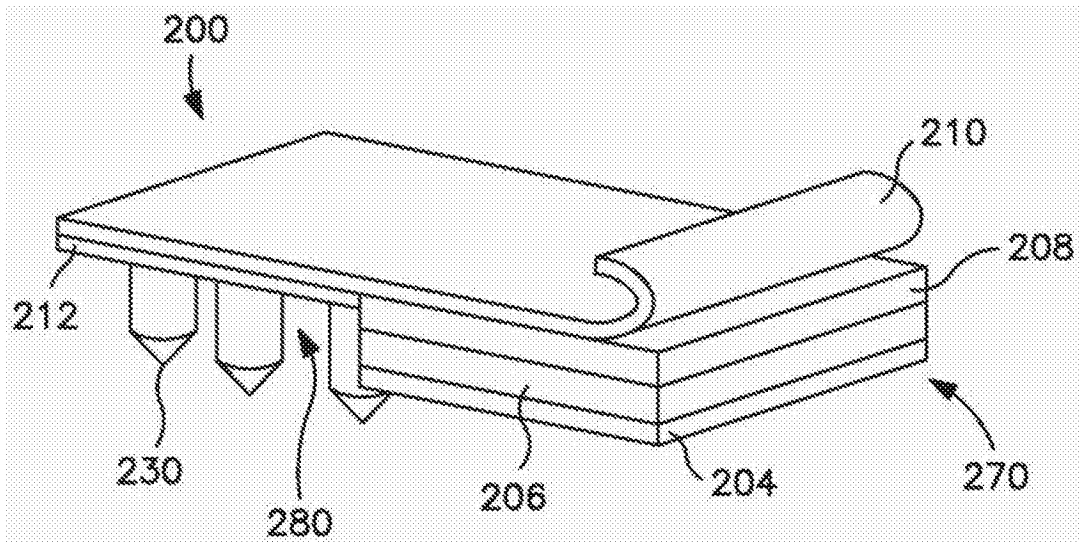


图23

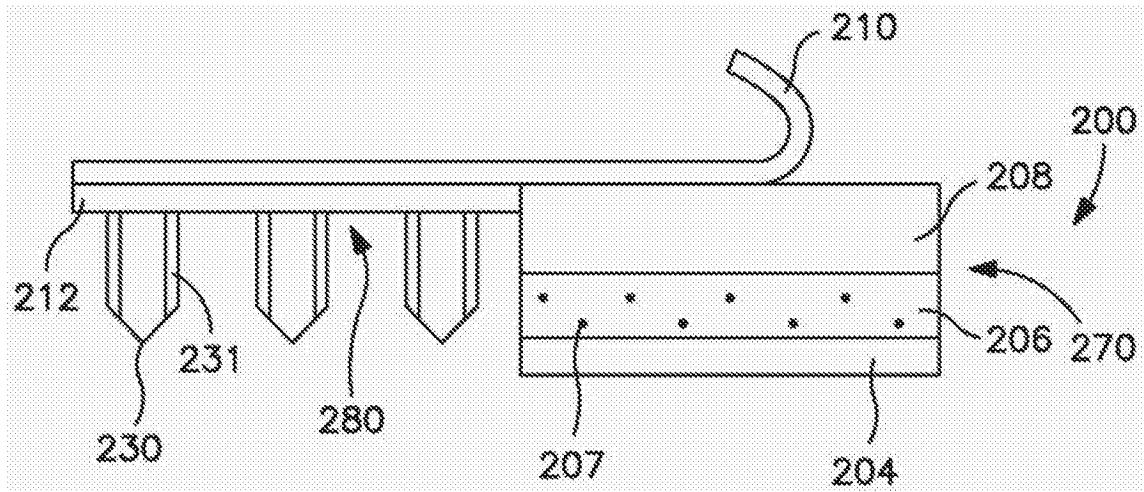


图24

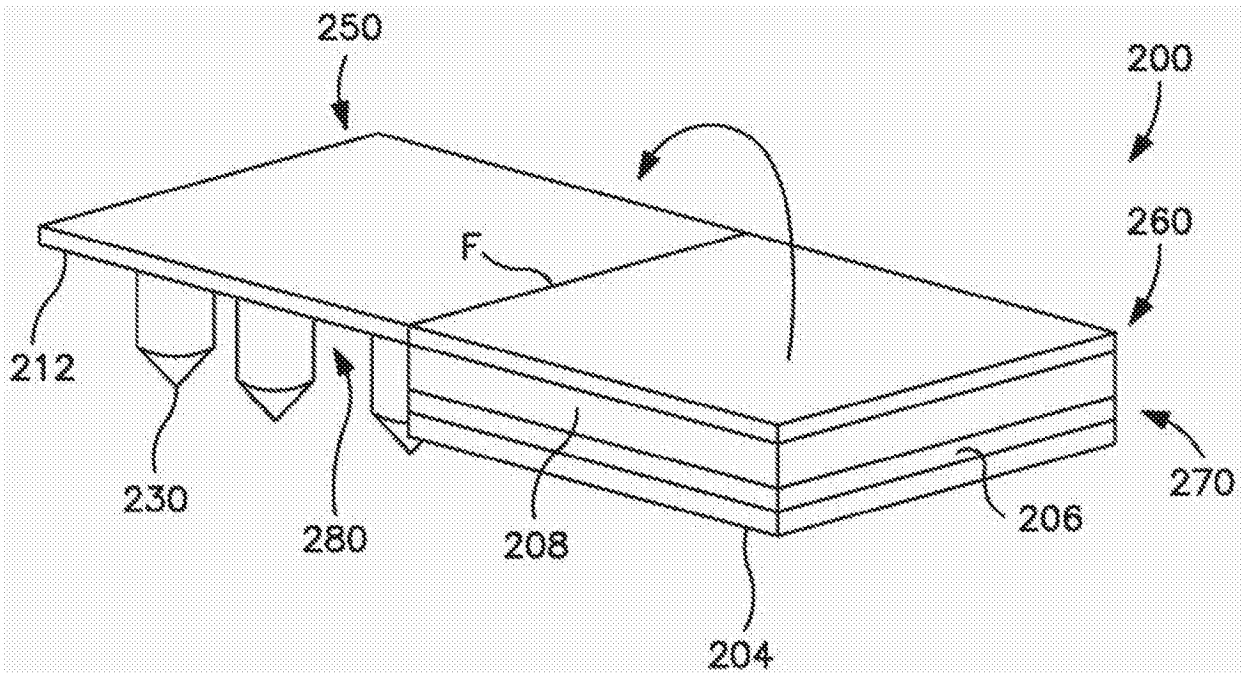


图25

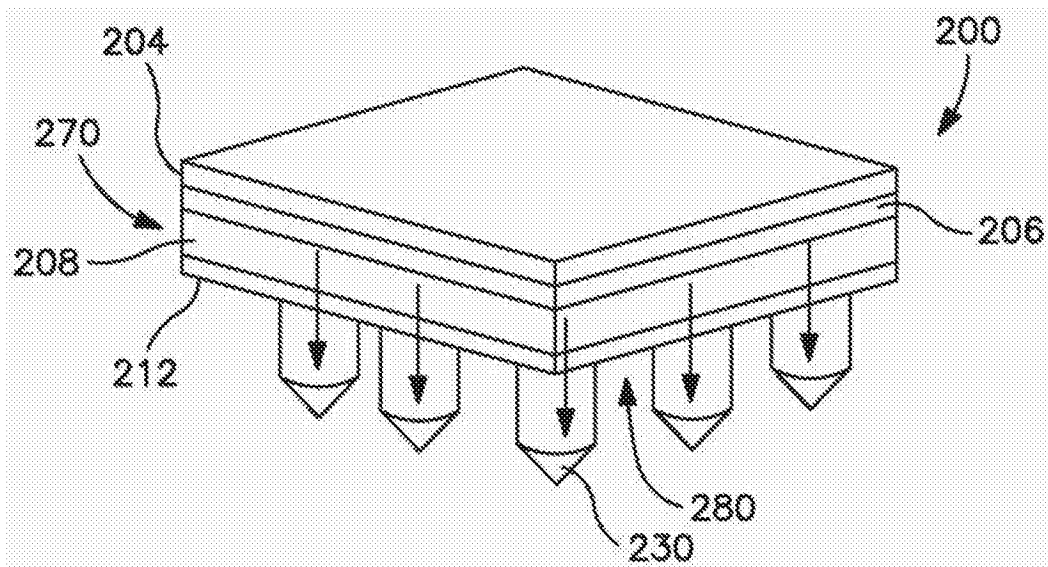


图26



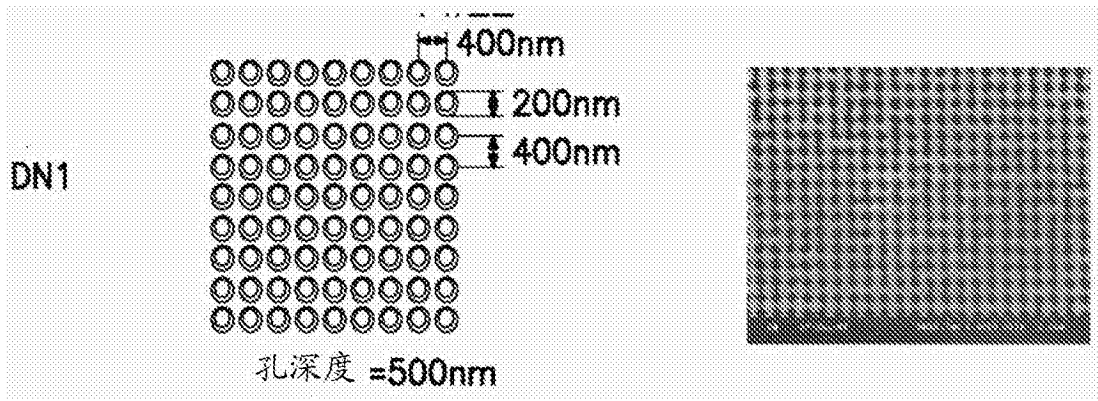


图27A

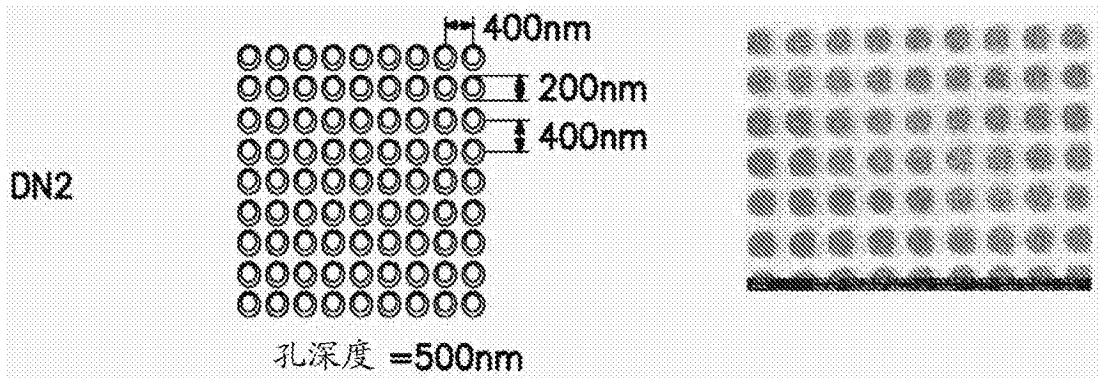


图27B

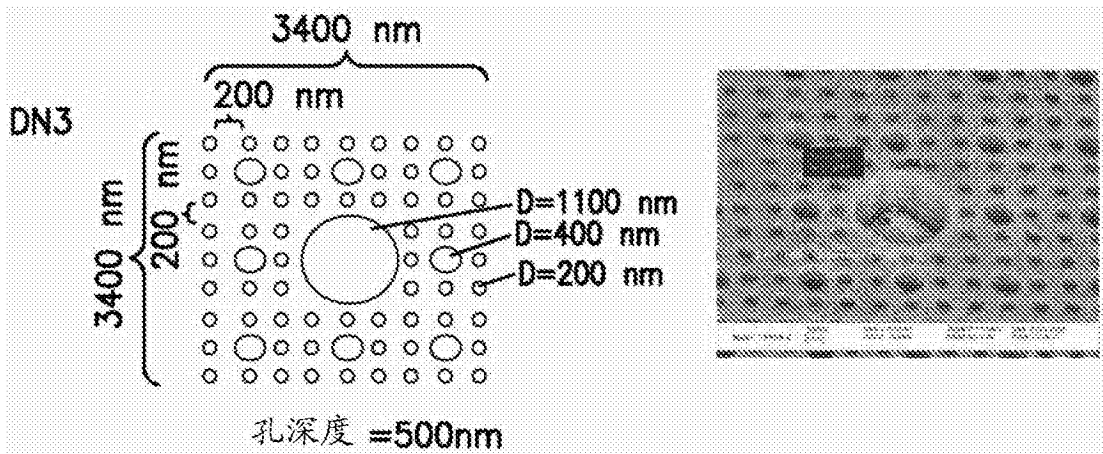


图27C

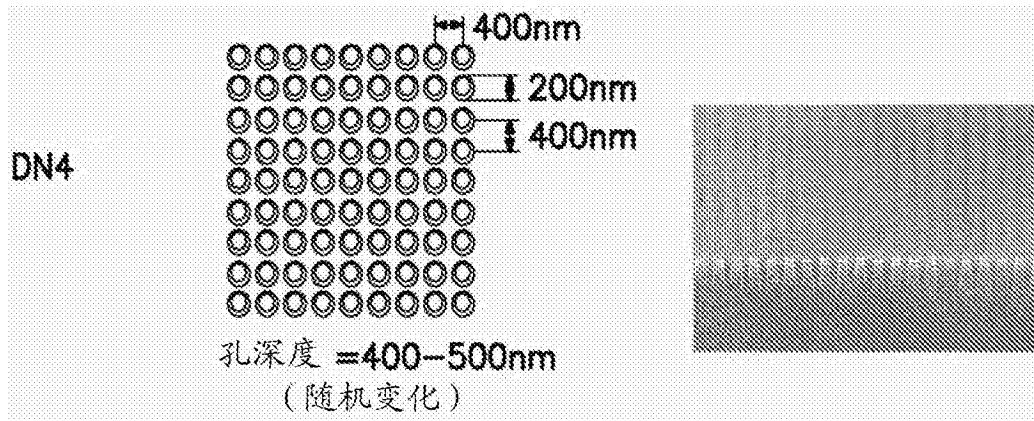


图27D

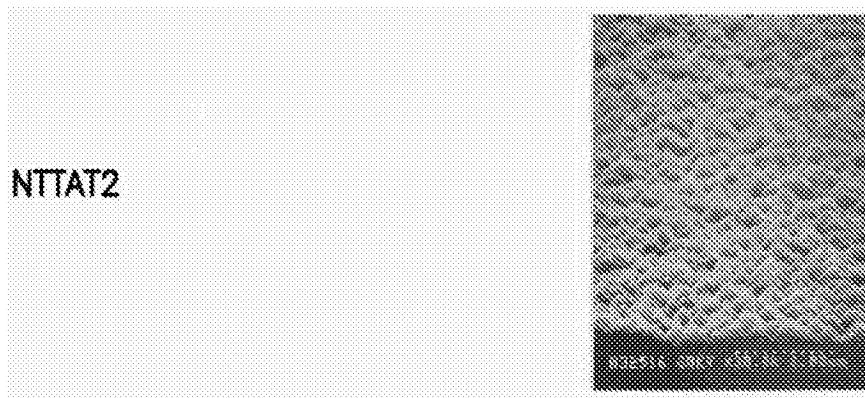


图27E

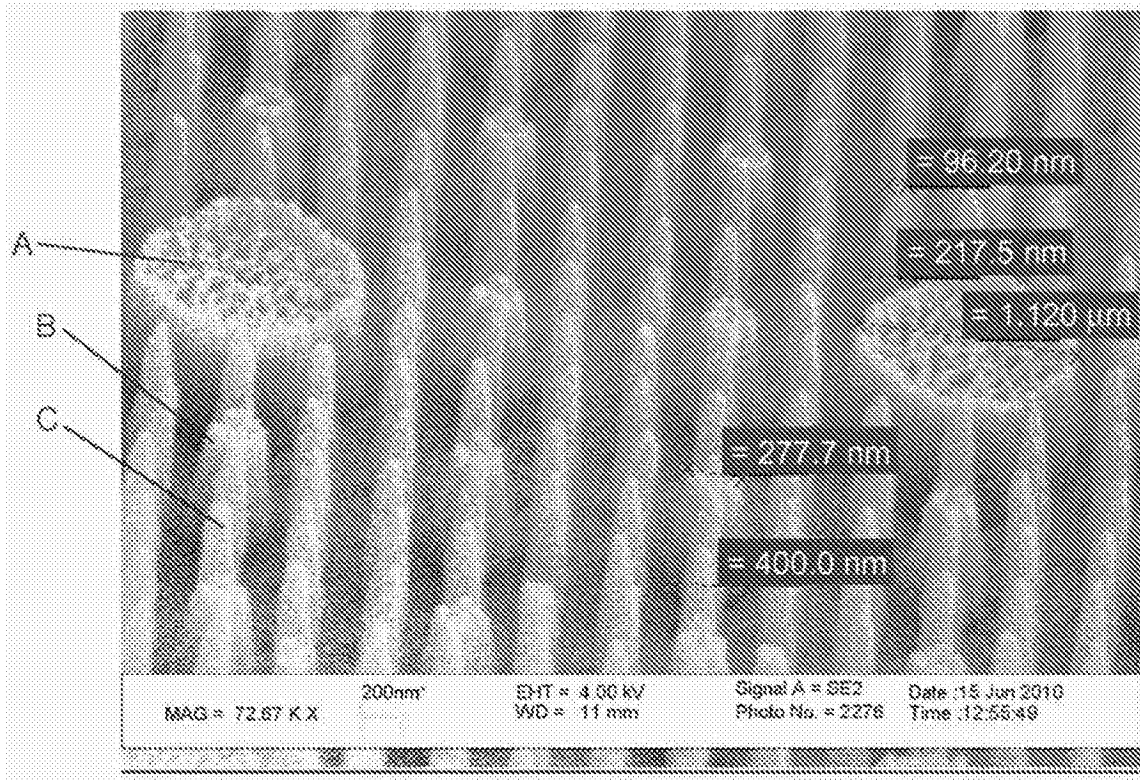


图28

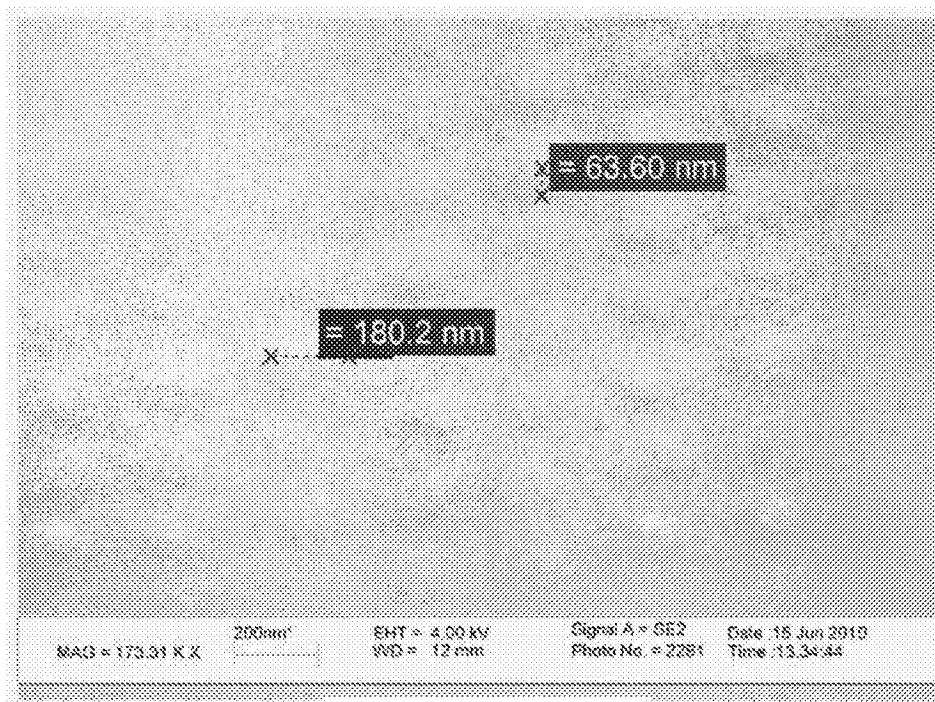


图29A

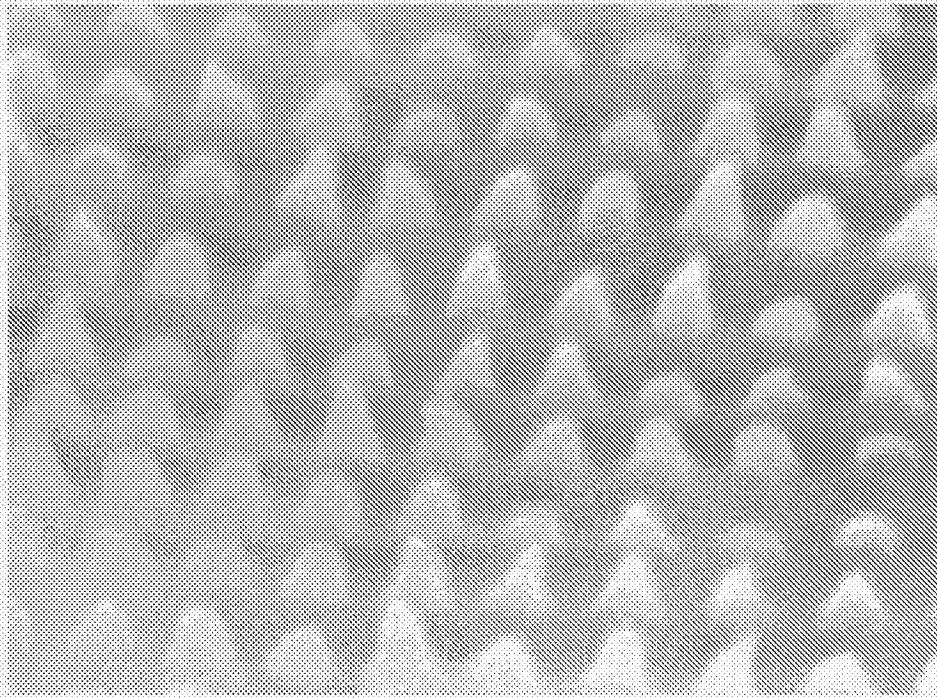


图29B

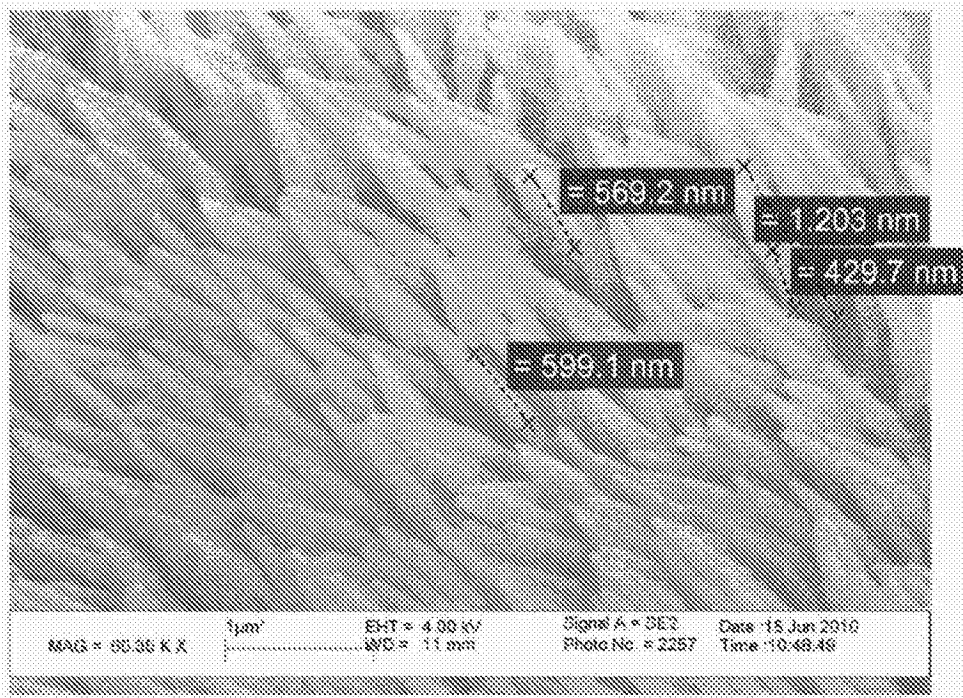


图30

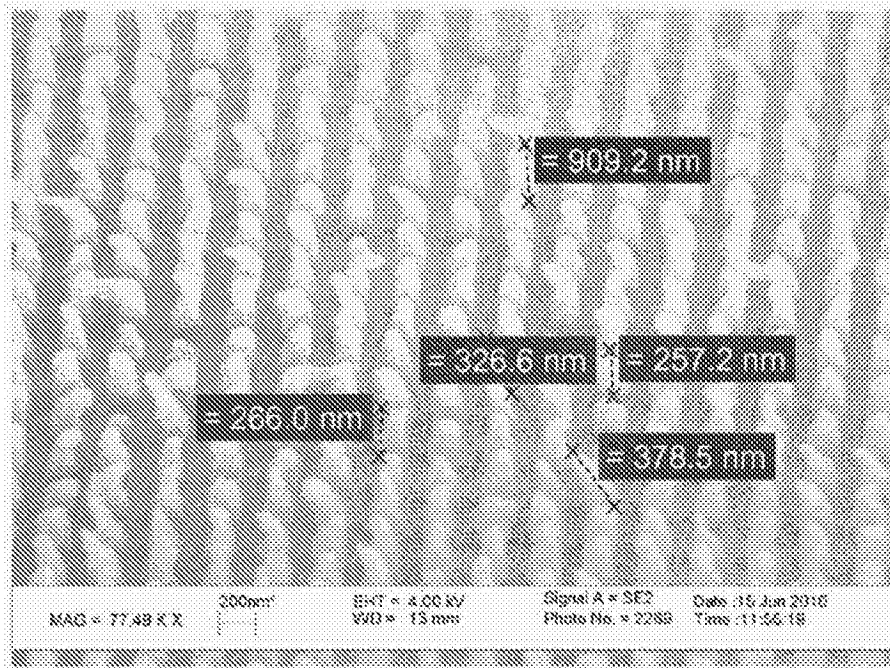


图31

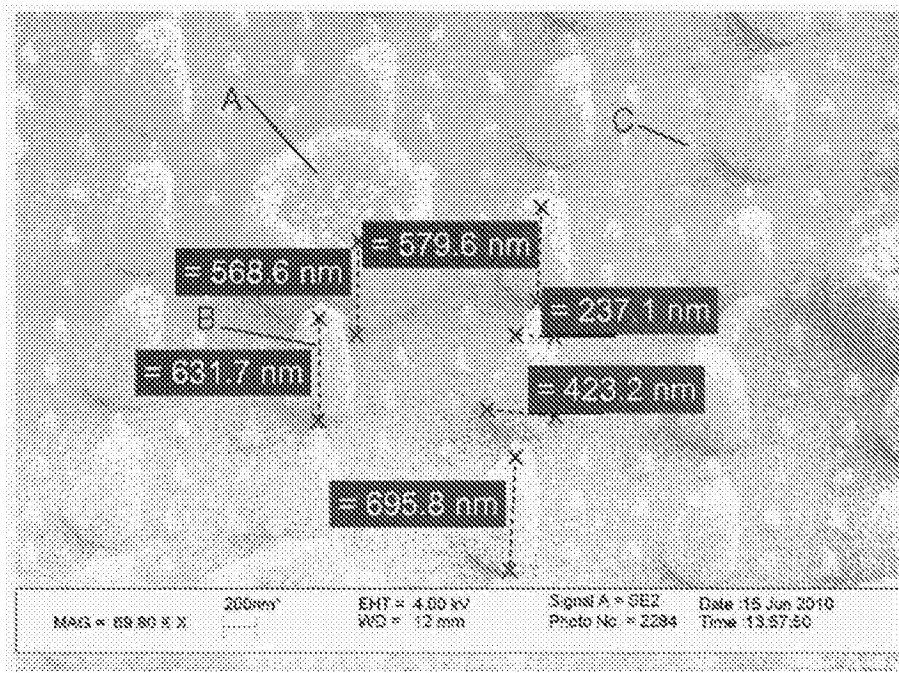


图32



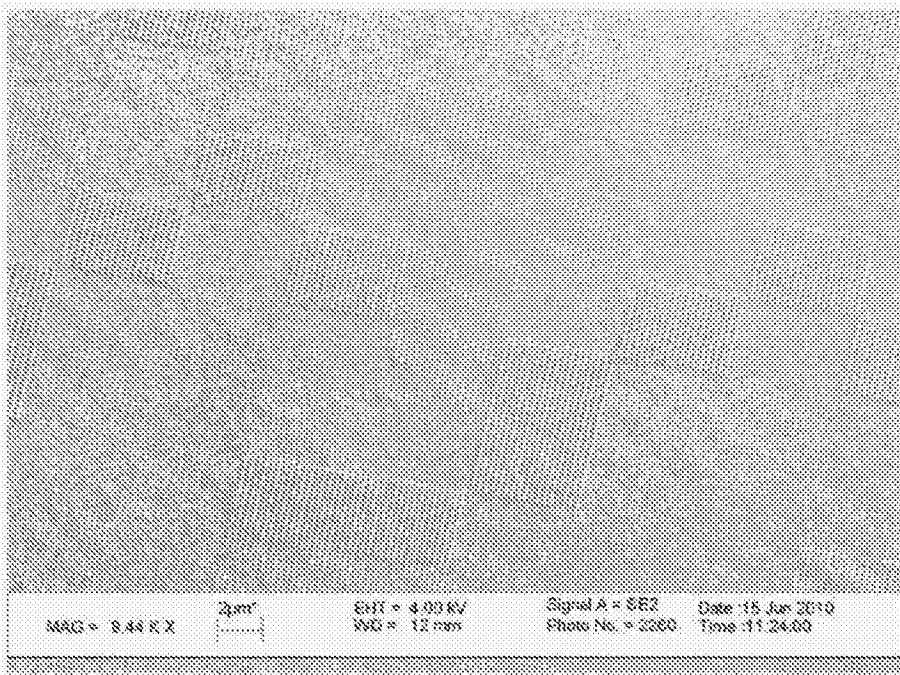


图33

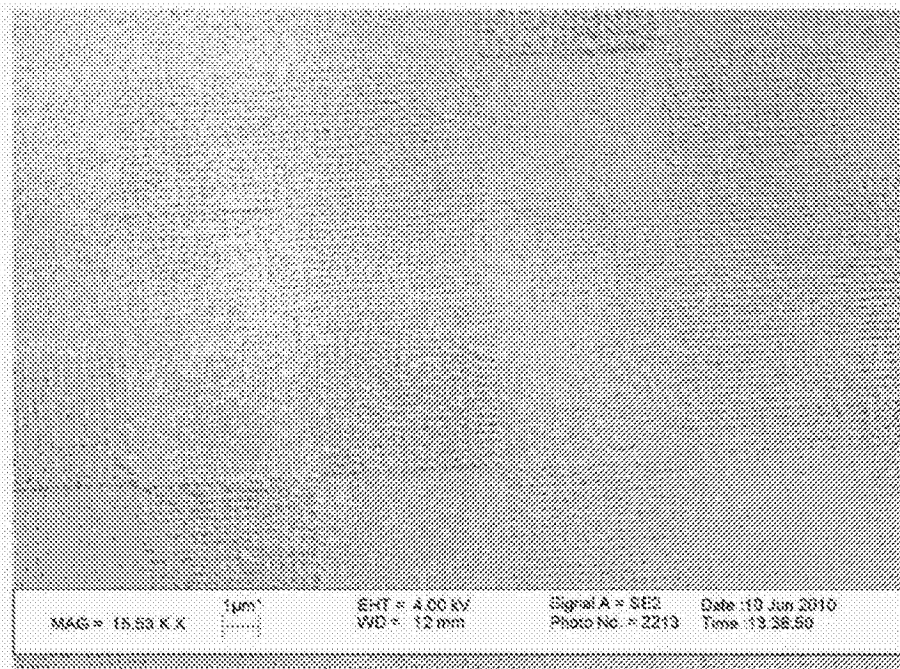


图34

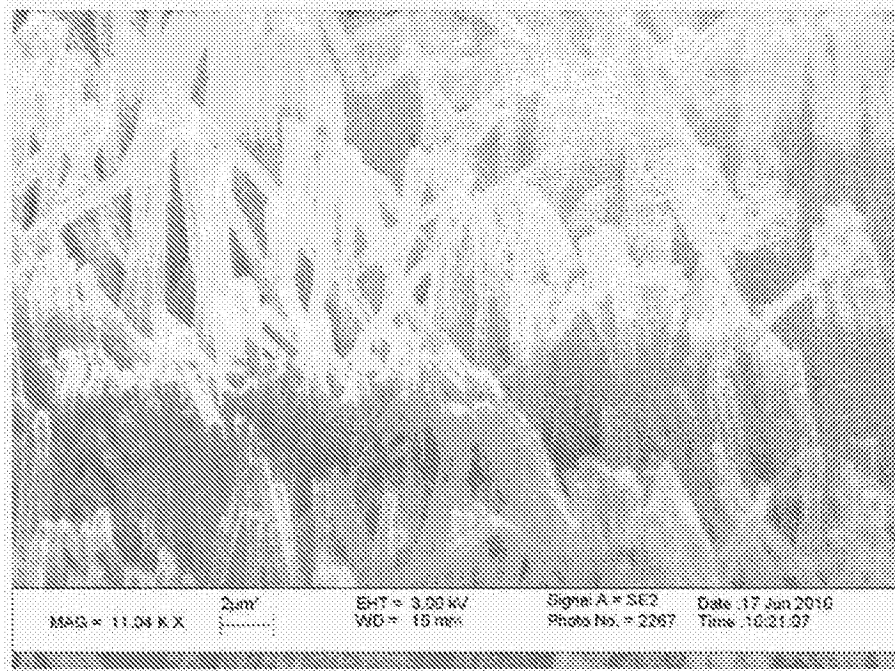


图35

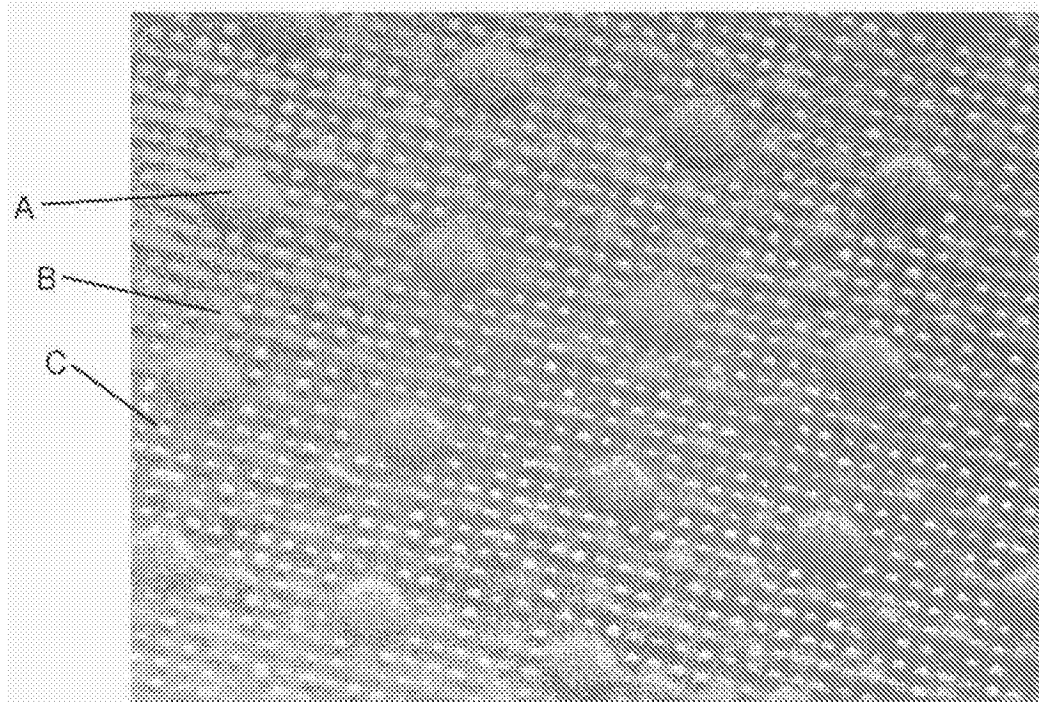


图36

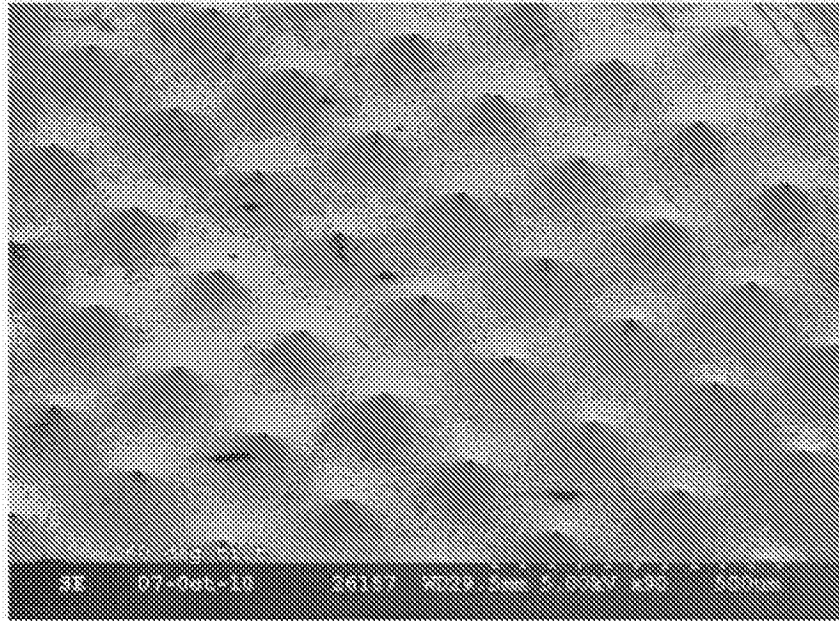


图37

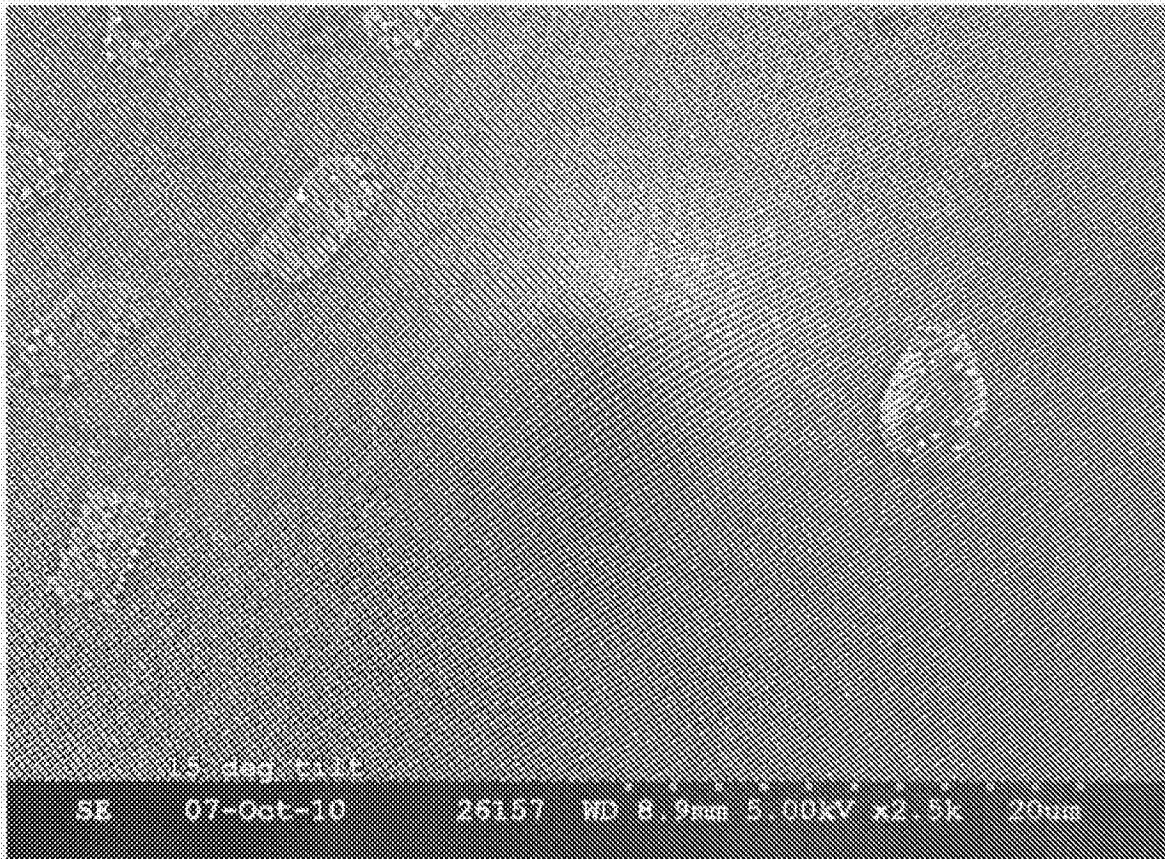


图38



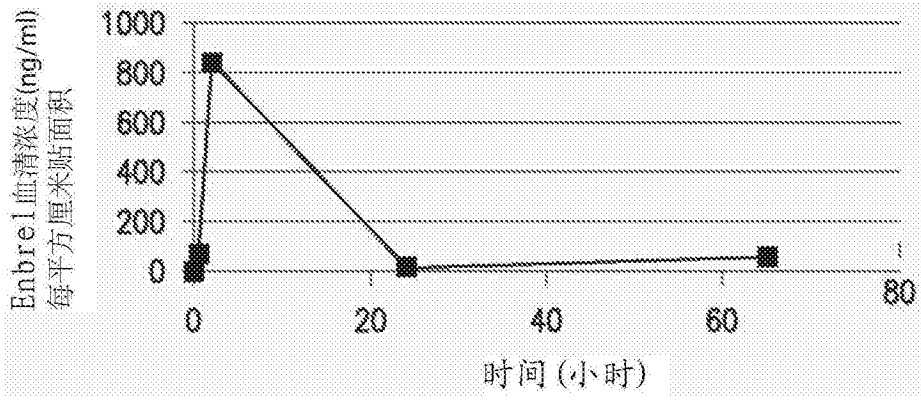


图39

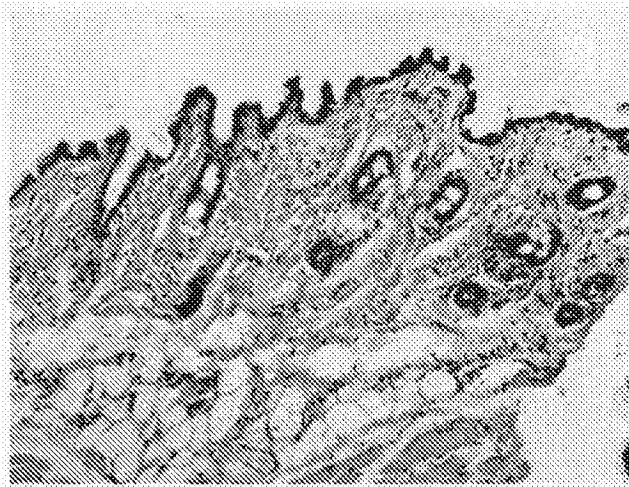


图40A

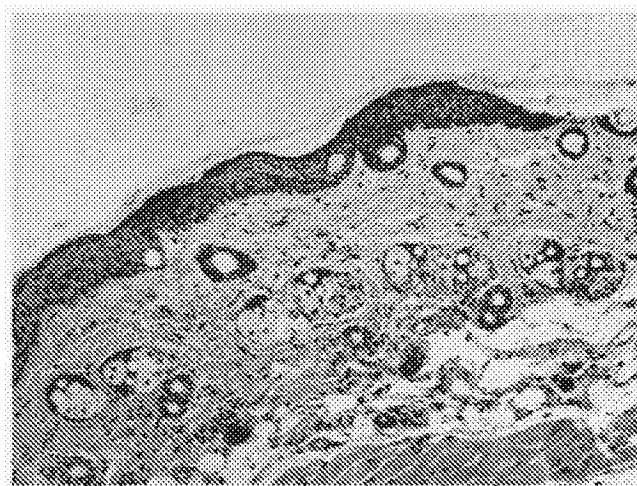


图40B

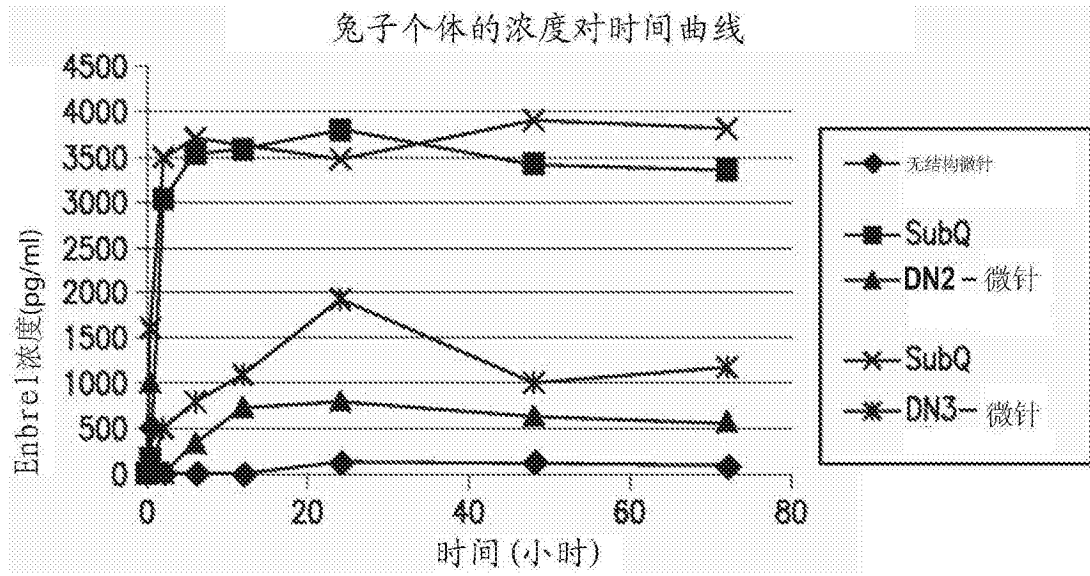


图41