



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107050635 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201611265832.1

(22)申请日 2016.12.30

(71)申请人 向卓林

地址 518000 广东省深圳市南山区侨城西  
街深圳西组团社区26栋304

(72)发明人 向卓林 王昊

(74)专利代理机构 广州市越秀区哲力专利商标  
事务所(普通合伙) 44288

代理人 邵穗娟 汤喜友

(51) Int. Cl.

A61M 37/00(2006.01)

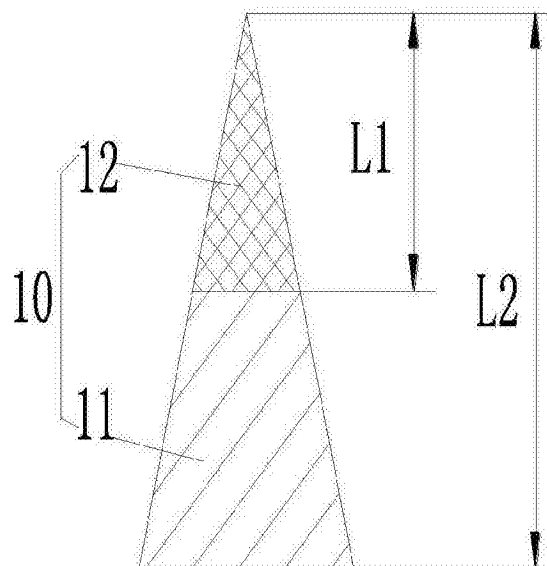
权利要求书2页 说明书7页 附图5页

## (54)发明名称

一种分段式可溶性微针、微针阵列及其制备方法

## (57)摘要

本发明涉及一种分段式可溶性微针、微针阵列及其制备方法,包括由可溶的聚合物制备而成的针体,所述针体至少包括针基部和针尖部,整个针体中只有针尖部包埋有效药物成分;针基部的高度大于表皮层的厚度,使得针基部能够穿过表皮层,不会在表皮层释放有效药物成分;针尖部的顶端到针基部的底面的距离大于真皮层到表皮层外表面的距离,使得针尖部能够进入到真皮层,在真皮层释放有效药物成分。本发明制作的微针能够精确控制微针的输药量、输药地点以及微针的溶解时间,能够使得可溶微针注入的药物完全释放在真皮层而不是浪费在表皮层,同时提供了一种操作方便、控制精准和重复性好的微针阵列的制作方法。



1. 一种分段式可溶性微针,包括由可溶的聚合物制备而成的针体,其特征在于,所述针体至少包括针基部和针尖部,整个针体中只有针尖部包埋有效药物成分;针基部的高度大于表皮层的厚度,使得针基部能够穿过表皮层,不会在表皮层释放有效药物成分;针尖部的顶端到针基部的底面的距离大于真皮层到表皮层外表面的距离,使得针尖部能够进入到真皮层,在真皮层释放有效药物成分。

2. 根据权利要求1所述的分段式可溶性微针,其特征在于,所述可溶的聚合物选自麦芽糖、蚕丝蛋白、明胶、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、PLGA中的至少一种。

3. 根据权利要求1所述的分段式可溶性微针,其特征在于,当针体分为2段时,针基部的体积为 $V_2$ ,针尖部的体积为 $V_1$ , $V_2:V_1=1:3-3:1$ 。

4. 根据权利要求3所述的分段式可溶性微针,其特征在于,所述针基部由生长激素、硫酸软骨素和丝素溶液制备而成,其中,生长激素与硫酸软骨素的重量比为1:35,生长激素与丝素溶液的重量体积比为1:80mg/微升;所述针尖部由去氨加压素、硫酸软骨素和丝素溶液制备而成,其中,去氨加压素与硫酸软骨素的重量比为1:25,生长激素与丝素溶液的重量体积比为1:40mg/微升。

5. 根据权利要求4所述的分段式可溶性微针,其特征在于,所述丝素溶液的浓度为0.1%-1%。

6. 根据权利要求1所述的分段式可溶性微针,其特征在于,当针体分为3段以上时,所述针体包括针基部、针尖部以及位于针基部、针尖部之间的至少一个针中部,针中部包埋与有效药物成分不同的辅助性药物成分。

7. 根据权利要求1所述的分段式可溶性微针,其特征在于,所述针体的形状为圆锥形、正三棱锥、正四棱锥、正六棱锥、正八棱锥中的任意一种。

8. 一种微针阵列,其特征在于,包括基层和设置在基层上的两个以上的如权利要求1-7任意一项所述的分段式可溶性微针,相邻的两个分段式可溶性微针的针轴距为20微米到500微米。

9. 根据权利要求8所述的微针阵列,其特征在于,所述基层为PET基板。

10. 一种根据权利要求8所述的微针阵列的制作方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 微针材料溶液制备:将天然蚕丝依次经过脱胶、溶解、透析后制得重量百分比浓度为0.1%-1%丝素溶液;或者是,直接采用购买获得的重量百分比浓度为0.1%-1%丝素溶液;

2) 微针包裹药物的制备:在此以去氨加压素作为多肽类药物,用于多层微针的制备和精准药物释放控制的介绍;将5mg的生长激素和175mg的硫酸软骨素与400微升的丝素溶液混合作为混合液A,将10mg的去氨加压素和250mg的硫酸软骨素与400微升的丝素溶液混合作为混合液B;将制备的混合溶液放入负压环境下的贮存箱中保存3小时,使得其中的气泡能够完全抽空;

3) 多层微针的制备:

3-1) PDMS灌注:将标准微针阵列用润滑剂润滑之后,置于具有凹腔的容器中;所述标准基板包括基层和设置在基层上的两个以上的标准微针,所述容器的凹腔的底面面积与标准微针阵列的基板的面积相同;用移液管将液态的第一PDMS缓慢滴入容器的凹腔内,形成第一PDMS固化层;然后将整个容器放入真空环境中抽真空以排除气泡,然后在95℃的温度下加热5小时,取出容器并分离出覆盖有第一PDMS固化层的标准微针阵列;

3-2) 将覆盖有第一PDMS固化层的标准微针阵列放入磁控金属溅射腔内,在第一PDMS固化层的上表面溅射镀上金属薄膜;

3-3) 将镀有金属薄膜的标准微针阵列倒置地贴在微动控制器上,缓慢地将标准微针阵列插入到液态的第二PDMS中;由于标准微针阵列的基层的面积大,整个标准微针阵列的金属薄膜以上的部分将浮在液态的第二PDMS的表面;整体放入真空环境中抽真空以排除气泡之后,然后在95℃的温度下加热5小时,使得液态的第二PDMS固化后,将标准微针阵列脱离,得到微针模具甲,微针模具甲具有至少两个针尖容纳槽;

3-4) 在微针模具甲的每个针尖容纳槽中滴满混合液A,真空抽离气泡之后,待风干凝固后,形成针尖部;

3-5) 将PET基板粘贴在微针模具甲的表面,作为分离的受力基板;

3-6) 将PET基板、粘附在PET基板上的针尖部从微针模具甲中脱离,得到粘附有针尖部的PET基板,备用;

3-7) 将整个标准微针阵列插入液态的第三PDMS中,整体放入真空环境中抽真空以排除气泡之后,然后在95℃的温度下加热5小时,使得液态的PDMS固化后,将标准微针阵列脱离,得到微针模具乙,微针模具乙具有至少两个针体容纳槽;

3-8) 将步骤3-6)中所得的粘附有针尖部的PET基板与微针模具乙对齐,用微动控制器将其缓慢放下,使得各个针尖部对应插接于微针模具乙的针体容纳槽中;

3-9) 在50℃的温度条件下对粘附有针尖部的PET基板加热15分钟,使得各个针尖部与PET基板脱离后掉入到微针模具乙的针体容纳槽的底部;

3-10) 在带有针尖部的微针模具乙的每个针体容纳槽中注满混合液B,真空抽离气泡之后,待风干凝固后,形成针基部,使得每个针体容纳槽中的针尖部与针基部互相结合形成针体;

3-11) 将PET基板粘贴在微针模具乙的表面,作为分离的受力基板;

3-12) 将PET基板、粘附在PET基板上的针体从微针模具乙中脱离,得到微针阵列。

## 一种分段式可溶性微针、微针阵列及其制作方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种可溶性微针,具体涉及一种分段式可溶性微针、微针阵列及其制作方法。

### 背景技术

[0002] 经过皮肤的药物输入是一种主要的药物输送手段,但是当一些超过500Da的大分子物质想要通过皮肤进入到体内的时候,依靠药物本身的渗透作用,收效甚微。皮肤的多层结构会阻碍药物分子的释放,特别是真皮层更难接受到有效物质的输送。为了解决这些困难,最近出现的微针,能够实现最小损伤、无痛的、无感染风险的药物输送工具。皮肤的结构是由多层组织构成的,我们一般需要药物输送到真皮层的组织里,而上面的表皮层起到了主要的阻碍药物释放和传输的作用。微针,正是被发明出来解决这一难题。因为体积微小,微针通常会刺破表皮层,在上面制造出一些细小的输药通路,这些物理制造的通路打开了药物输送的通道。与此同时,微针因为比较小,不会刺入到真皮层的血管和神经里面,由此就会产生两个好处:第一、不会产生明显的疼痛;第二,不会引起流血症状。各种各样的微针被制造出来来解决这一问题,而其中一种就是可溶性微针。可溶性微针因为制作微针的材料能够被体液溶解,微针在刺入之后,即可融化掉。各种各样的制作方法和制作材料在之前的研究中,被提到来制作这种可溶性微针。

[0003] 中国专利申请号为201310248518.2的发明专利公开了一种可溶性同轴锥多层微针,其外观为圆锥体形,其内部结构包含圆锥体形或圆锥柱形的中心层和一层或一层以上包裹于中心层的外层,所述中心层和外层均由活性药物和/或结构材料制备而成,所述活性药物和结构材料中二者的质量比为10:1~1:100;它可以在皮内与体液接触过程中逐层分步溶解,从而实现一种或多种药物的释药时间和释药量的程序可控。但是这种结构的微针并没有完全解决如下问题:第一、如何来控制可溶微针刺入之后药物注入的量;第二、可溶微针注入的药物完全释放在真皮层而不是浪费在表皮层。

### 发明内容

[0004] 为了克服现有技术的不足,本发明的第一个目的在于提供一种分段式可溶性微针,它能够精确控制微针的输药量、输药地点,能够使得可溶微针注入的药物完全释放在真皮层而不是浪费在表皮层。

[0005] 本发明的第二个目的在于提供一种具有上述分段式可溶性微针的微针阵列。

[0006] 本发明的第三个目的在于提供一种操作方便、控制精准和重复性好的微针阵列的制作方法,该制作方法制作的微针能够精确控制微针的输药量、输药地点以及微针的溶解时间,能够使得可溶微针注入的药物完全释放在真皮层而不是浪费在表皮层。

[0007] 为解决上述问题,本发明的第一个目的所采用的技术方案如下:

[0008] 一种分段式可溶性微针,包括由可溶的聚合物制备而成的针体,其特征在于,所述针体至少包括针基部和针尖部,整个针体中只有针尖部包埋有效药物成分;针基部的高度

大于表皮层的厚度,使得针基部能够穿过表皮层,不会在表皮层释放有效药物成分;针尖部的顶端到针基部的底面的距离大于真皮层到表皮层外表面的距离,使得针尖部能够进入到真皮层,在真皮层释放有效药物成分。

[0009] 作为优选,所述可溶的聚合物选自麦芽糖、蚕丝蛋白、明胶、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、PLGA中的至少一种。

[0010] 作为优选,当针体分为2段时,针体的体积为 $V_2$ ,针尖部的体积为 $V_1$ , $V_2:V_1=1:3-3:1$ 。

[0011] 作为优选,所述针基部由生长激素、硫酸软骨素和丝素溶液制备而成,其中,生长激素与硫酸软骨素的重量比为1:35,生长激素与丝素溶液的重量体积比为1:80mg/微升;所述针尖部由去氨加压素、硫酸软骨素和丝素溶液制备而成,其中,去氨加压素与硫酸软骨素的重量比为1:25,生长激素与丝素溶液的重量体积比为1:40mg/微升。

[0012] 作为优选,所述丝素溶液的浓度为0.1%-1%。

[0013] 作为优选,当针体分为3段以上时,所述针体包括针基部、针尖部以及位于针基部、针尖部之间的至少一个针中部,针中部包埋与有效药物成分不同的辅助性药物成分。

[0014] 作为优选,所述针体的形状为圆锥形、正三棱锥、正四棱锥、正六棱锥、正八棱锥中的任意一种。

[0015] 为解决上述问题,本发明的第二个目的所采用的技术方案如下:

[0016] 一种微针阵列,其特征在于,包括基层和设置在基层上的两个以上的如本发明第一目的所述的分段式可溶性微针,相邻的两个分段式可溶性微针的针轴距为20微米到500微米。

[0017] 作为优选,所述基层为PET基板。

[0018] 为解决上述问题,本发明的第三个目的所采用的技术方案如下:

[0019] 一种微针阵列的制作方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0020] 1) 微针材料溶液制备:将天然蚕丝依次经过脱胶、溶解、透析后制得重量百分比浓度为0.1%-1%丝素溶液;或者是,直接采用购买获得的重量百分比浓度为0.1%-1%丝素溶液;

[0021] 2) 微针包裹药物的制备:在此以去氨加压素作为多肽类药物,用于多层微针的制备和精准药物释放控制的介绍;将5mg的生长激素和175mg的硫酸软骨素与400微升的丝素溶液混合作为混合液A,将10mg的去氨加压素和250mg的硫酸软骨素与400微升的丝素溶液混合作为混合液B;将制备的混合溶液放入负压环境下的贮存箱中保存3小时,使得其中的气泡能够完全抽空;

[0022] 3) 多层微针的制备:

[0023] 3-1) PDMS灌注:将标准微针阵列用润滑剂润滑之后,置于具有凹腔的容器中;所述标准基板包括基层和设置在基层上的两个以上的标准微针,所述容器的凹腔的底面面积与标准微针阵列的基板的面积相同;用移液管将液态的第一PDMS缓慢滴入容器的凹腔内,形成第一PDMS固化层;然后将整个容器放入真空环境中抽真空以排除气泡,然后在95℃的温度下加热5小时,取出容器并分离出覆盖有第一PDMS固化层的标准微针阵列;

[0024] 3-2) 将覆盖有第一PDMS固化层的标准微针阵列放入磁控金属溅射腔内,在第一PDMS固化层的上表面溅射镀上金属薄膜;

[0025] 3-3) 将镀有金属薄膜的标准微针阵列倒置地贴在微动控制器上,缓慢地将标准微针阵列插入到液态的第二PDMS中;由于标准微针阵列的基层的面积大,整个标准微针阵列的金属薄膜以上的部分将浮在液态的第二PDMS的表面;整体放入真空环境中抽真空以排除气泡之后,然后在95℃的温度下加热5小时,使得液态的第二PDMS固化后,将标准微针阵列脱离,得到微针模具甲,微针模具甲具有至少两个针尖容纳槽;

[0026] 3-4) 在微针模具甲的每个针尖容纳槽中滴满混合液A,真空抽离气泡之后,待风干凝固后,形成针尖部;

[0027] 3-5) 将PET基板粘贴在微针模具甲的表面,作为分离的受力基板;

[0028] 3-6) 将PET基板、粘附在PET基板上的针尖部从微针模具甲中脱离,得到粘附有针尖部的PET基板,备用;

[0029] 3-7) 将整个标准微针阵列插入液态的第三PDMS中,整体放入真空环境中抽真空以排除气泡之后,然后在95℃的温度下加热5小时,使得液态的PDMS固化后,将标准微针阵列脱离,得到微针模具乙,微针模具乙具有至少两个针体容纳槽;

[0030] 3-8) 将步骤3-6)中所得的粘附有针尖部的PET基板与微针模具乙对齐,用微动控制器将其缓慢放下,使得各个针尖部对应插接于微针模具乙的针体容纳槽中;

[0031] 3-9) 在50℃的温度条件下对粘附有针尖部的PET基板加热15分钟,使得各个针尖部与PET基板脱离后掉入到微针模具乙的针体容纳槽的底部;

[0032] 3-10) 在带有针尖部的微针模具乙的每个针体容纳槽中注满混合液B,真空抽离气泡之后,待风干凝固后,形成针基部,使得每个针体容纳槽中的针尖部与针基部互相结合形成针体;

[0033] 3-11) 将PET基板粘贴在微针模具乙的表面,作为分离的受力基板;

[0034] 3-12) 将PET基板、粘附在PET基板上的针体从微针模具乙中脱离,得到微针阵列。

[0035] 相比现有技术,本发明的有益效果在于:

[0036] 1、本发明整个微针所述针体至少包括针基部和针尖部,整个针体中只有针尖部包埋有效药物成分;针基部的高度大于表皮层的厚度,使得针基部能够穿过表皮层,不会在表皮层释放有效药物成分;针尖部的顶端到针基部的底面的距离(即整个针体的高度)大于真皮层到表皮层外表面的距离,使得针尖部能够进入到真皮层,在真皮层处释放所需要的有效药物成分。因此,本发明能够精确控制微针的输药量、输药地点,能够使得可溶微针注入的药物完全释放在真皮层而不是浪费在表皮层。

[0037] 2、本发明的针尖部可以携带诱导性药物,针尾可以携带增强性药物。当为多层结构以上的时候,微针可以携带多种不同药物同时释放,因为针尖部体积小溶解速度快,针尾部的体积大溶解速度慢。针尖部可以携带诱导性药物,针尾可以携带增强性药物,使得可溶微针能够进行分层次和批次的药物释放。

[0038] 3、本发明一种操作方便、控制精准和重复性好的分段式可溶性微针的制作方法。

## 附图说明

[0039] 图1是实施例1所述分段式可溶性微针的结构示意图。

[0040] 图2是实施例1所述微针阵列的结构示意图。

[0041] 图3、4是实施例1所述微针阵列的制作流程示意图。

- [0042] 图5是微针分别为插入1min,3min,5min后的溶解情况的对照图。
- [0043] 图6是微针刺入皮肤后微针的融化过程的对照图。
- [0044] 图7是不同阵列的微针所插入皮肤之后释放的不同深度的对照图。
- [0045] 图8是微针插入皮肤之后的皮肤切面图。
- [0046] 图9是在药物不同长度下的微针输送生长激素的效果图。
- [0047] 其中,10、针体;11、针基部;12、针尖部;20、基层。

### 具体实施方式

[0048] 以下结合附图对本发明进行进一步的说明。

[0049] 实施例1:

[0050] 参照图1,本实施例提供一种分段式可溶性微针,包括由可溶的聚合物制备而成的针体10,所述针体10包括针基部11和针尖部12,整个针体10中只有针尖部12包埋有效药物成分;针基部的高度大于表皮层的厚度,使得针基部能够穿过表皮层,不会在表皮层释放有效药物成分;针尖部的顶端到针基部的底面的距离(即整个针体的高度)大于真皮层到表皮层外表面的距离,使得针尖部能够进入到真皮层,在真皮层处释放所需要的有效药物成分。

[0051] 针体10的高度为L2,针尖部12的高度为L1。

[0052] 所述可溶的聚合物选自蚕丝蛋白。所述针基部由生长激素、硫酸软骨素和丝素溶液制备而成,其中,生长激素与硫酸软骨素的重量比为1:35,生长激素与丝素溶液的重量体积比为1:80mg/微升;所述针尖部由去氨加压素、硫酸软骨素和丝素溶液制备而成,其中,去氨加压素与硫酸软骨素的重量比为1:25,生长激素与丝素溶液的重量体积比为1:40mg/微升。所述丝素溶液的浓度为0.1%~1%。

[0053] 作为优选,所述针体的形状为正四菱锥。

[0054] 参照图2,一种微针阵列,包括基层20和设置在基层20上的两个以上的所述的分段式可溶性微针,相邻的两个分段式可溶性微针的针轴距为20微米到500微米。所述基层为PET基板。

[0055] 参照图3、4,一种微针阵列的制作方法,包括以下步骤:

[0056] 1) 微针材料溶液制备:在此以蚕丝蛋白为例;将100g天然蚕丝放入5L浓度为0.1%的碳酸钠溶液中,用煮沸的去离子水加热半小时,将加热分离出的丝胶进行分离;以上过程进行五次,减少丝胶的含量,提升蚕丝溶液的纯度。在五次分离过程结束之后,将蚕丝溶液过滤,分散之后于60℃的烤箱中干燥24小时,得到纯净的丝素纤维;将纯净丝素纤维混合在2%溴化锂溶液之中,加热至60℃,待1小时完全溶解之后,将溶液冷却。然后将溶解于溴化锂溶液中的丝素纤维去除放置于去离子水中透析三次,每次一天。之后用脱脂棉进行过滤成纯丝素溶液,室温下进行浓缩。将小分子溶胀剂缩二脲用纯水稀释至0.2g/mL,与所得的纯丝素溶液按照质量比1:20进行充分的混合,制得重量百分比浓度为0.1%~1%丝素溶液;或者是,直接采用购买获得的重量百分比浓度为0.1%~1%丝素溶液;

[0057] 2) 微针包裹药物的制备:在此以去氨加压素作为多肽类药物,用于多层微针的制备和精准药物释放控制的介绍;将5mg的生长激素和175mg的硫酸软骨素与400微升的丝素溶液混合作为混合液A,将10mg的去氨加压素和250mg的硫酸软骨素与400微升的丝素溶液混合作为混合液B;将制备的混合溶液放入负压环境下的贮存箱中保存3小时,使得其中的

气泡能够完全抽空；

[0058] 3) 多层微针的制备：

[0059] 微针的制备过程如图所示，下面分步骤阐述：

[0060] 3-1) PDMS灌注：将标准微针阵列用润滑剂润滑之后，置于具有凹腔的容器中；所述标准基板包括基层和设置在基层上的两个以上的标准微针，所述容器的凹腔的底面面积与标准微针阵列的基板的面积相同；用移液管将液态的第一PDMS (PDMS为聚二甲基硅氧烷) 缓慢滴入容器的凹腔内，形成一层高度为 $L_2-L_1$ 的第一PDMS固化层；然后将整个容器放入真空环境中抽真空以排除气泡，然后在 $95^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热5小时，取出容器并分离出覆盖有第一PDMS固化层的标准微针阵列；(参照图3中的A)。

[0061] 3-2) 将覆盖有第一PDMS固化层的标准微针阵列放入磁控金属溅射腔内，在第一PDMS固化层的上表面溅射镀上金属薄膜；第一PDMS固化层的高度与金属薄膜的高度之和约为 $L_2-L_1$  (金属薄膜的厚度为纳米级，可以忽略不计)，留出的针尖部 (标准微针的未被PDMS层及金属薄膜覆盖的部分) 的高度为 $L_1$ ；所述金属薄膜为20纳米的钛和/或50纳米的金；(参照图3中的B)。

[0062] 3-3) 将镀有金属薄膜的标准微针阵列倒置地贴在微动控制器上，缓慢地将标准微针阵列插入到液态的第二PDMS中；由于标准微针阵列的基层的面积大，整个标准微针阵列的金属薄膜以上的部分将浮在液态的第二PDMS的表面；整体放入真空环境中抽真空以排除气泡之后，然后在 $95^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热5小时，使得液态的第二PDMS固化后，将标准微针阵列脱离，得到微针模具甲，微针模具甲具有至少两个高度为 $L_1$ 的针尖容纳槽。由于有金属镀膜在表面，可以很容易地将标准微针阵列与固化了的微针模具甲进行分离；(参照图3中的C、D)。

[0063] 3-4) 在微针模具甲的每个针尖容纳槽中滴满混合液A，真空抽离气泡之后，待风干凝固后，形成针尖部；(参照图3中的E)。

[0064] 3-5) 将PET基板粘贴在微针模具甲的表面，作为分离的受力基板。(参照图3中的F)。

[0065] 3-6) 将PET基板、粘附在PET基板上的针尖部从微针模具甲中脱离，得到粘附有针尖部的PET基板，备用；((参照图3中的G)。

[0066] 3-7) 将整个标准微针阵列插入液态的第三PDMS中，整体放入真空环境中抽真空以排除气泡之后，然后在 $95^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热5小时，使得液态的PDMS固化后，将标准微针阵列脱离，得到微针模具乙，微针模具乙具有至少两个高度为 $L_2$ 的针体容纳槽；(参照图4中的H、I)。

[0067] 3-8) 将步骤3-6) 中所得的粘附有针尖部的PET基板与微针模具乙对齐，用微动控制器将其缓慢放下，使得各个针尖部对应插接于微针模具乙的针体容纳槽中。(参照图4中的J)。

[0068] 3-9) 在 $50^{\circ}\text{C}$ 的温度条件下对粘附有针尖部的PET基板加热15分钟，使得各个针尖部与PET基板脱离后掉入到微针模具乙的针体容纳槽的底部；此时的针尖部融化并在模具中形成新的针尖部，但是其高度仍然为 $L_1$ ，药物含量能够得到精确控制。(参照图4中的K)。

[0069] 3-10) 在带有针尖部的微针模具乙的每个针体容纳槽中注满混合液B，真空抽离气泡之后，待风干凝固后，形成针基部，使得每个针体容纳槽中的针尖部与针基部互相结合形



成针体；(参照图4中的L)。

[0070] 3-11) 将PET基板粘贴在微针模具乙的表面,作为分离的受力基板。(参照图4中的M)。

[0071] 3-12) 将PET基板、粘附在PET基板上的针体从微针模具乙中脱离,得到微针阵列。这样设计能够准确控制微针的各部分高度,且各部分微针的药物含量是可控制的。(参照图4中的N)。

[0072] 结果验证:

[0073] 参照图5,多层可溶性微针的可溶测试,分别为插入1min,3min,5min后的溶解情况。

[0074] 参照图6,刺入皮肤后微针的融化过程。

[0075] 参照表1,药物溶解速度可通过对于微针的加热处理得到控制。

[0076] 表1

[0077]

	60℃	70℃	80℃
加热2小时	4分钟完全溶解	11分钟完全溶解	23分钟完全溶解
加热4小时	62分钟完全溶解	68分钟完全溶解	73分钟完全溶解
加热6小时	325分钟完全溶解	355分钟完全溶解	387分钟完全溶解

[0078] 参照表2,分层的微针采用不同注入体积之后,药物的含量变化,可以通过体积来控制所输药的用量。

[0079] 表2

[0080]

	药物含量(微克)	微针总长度 L2(微米)	含药物部分长度 L1(微米)
甲	26.4±1.0	493.6±0.5	162.1±3.2
乙	32.7±1.7	472±11.2	193.2±1.7
丙	51.6±2.3	486±5.6	221.5±2.1

[0081] 参照图7,不同阵列所插入皮肤之后释放的不同深度。通过分层的荧光染色图片可以观测出,释放荧光药物的皮下具体地点,和针尖部所含药物的长度(L1)相关,可以通过L1的长度,来精确控制需要释放药物的地点。

[0082] 参照图8,切面图可以看出刺入的深度也能和微针长度吻合,刺入的地点可以通过微针的长度来得到控制。

[0083] 参照图9,药物不同长度下的微针输送生长激素的效果,当所含药物部分越长的時候,注射的小鼠,其血液中生长激素的含量越高。

[0084] 其它实施例:

[0085] 所述可溶的聚合物选自麦芽糖、蚕丝蛋白、明胶、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮、PLGA中的至少一种。

[0086] 当针体分为3段以上时,所述针体包括针基部、针尖部以及位于针基部、针尖部之间的至少一个针中部,针中部包埋与有效药物成分不同的辅助性药物成分。比如:针尖部可以携带诱导性药物,针尾可以携带增强性药物。当为多层结构以上的时候,微针可以携带多种不同药物同时释放,因为针尖部体积小溶解速度快,针尾部的体积大溶解速度慢。针尖

部可以携带诱导性药物,针尾可以携带增强性药物,使得可溶微针能够进行分层次和批次的药物释放。

[0087] 本发明中,有效药物成分可以包括蛋白质类药物,疫苗或基因类药物,蛋白类药物包括多肽类生化药物,蛋白生化药物,细胞生长因子,抗体药物,抗菌肽或酶类药物;疫苗类药物包括蛋白类疫苗,DNA疫苗或者病毒类疫苗;基因类药物包括核酸及其降解物或者衍生物。

[0088] 所述针体的形状为圆锥形、正三菱锥、正六菱锥、正八菱锥中的任意一种。

[0089] 上述实施方式仅为本发明的优选实施方式,不能以此来限定本发明保护的范围,本领域的技术人员在本发明的基础上所做的任何非实质性的变化及替换均属于本发明所要求保护的范畴。

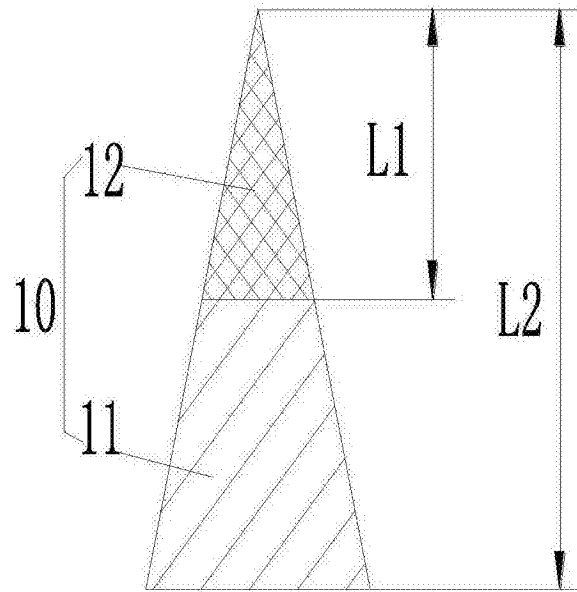


图1

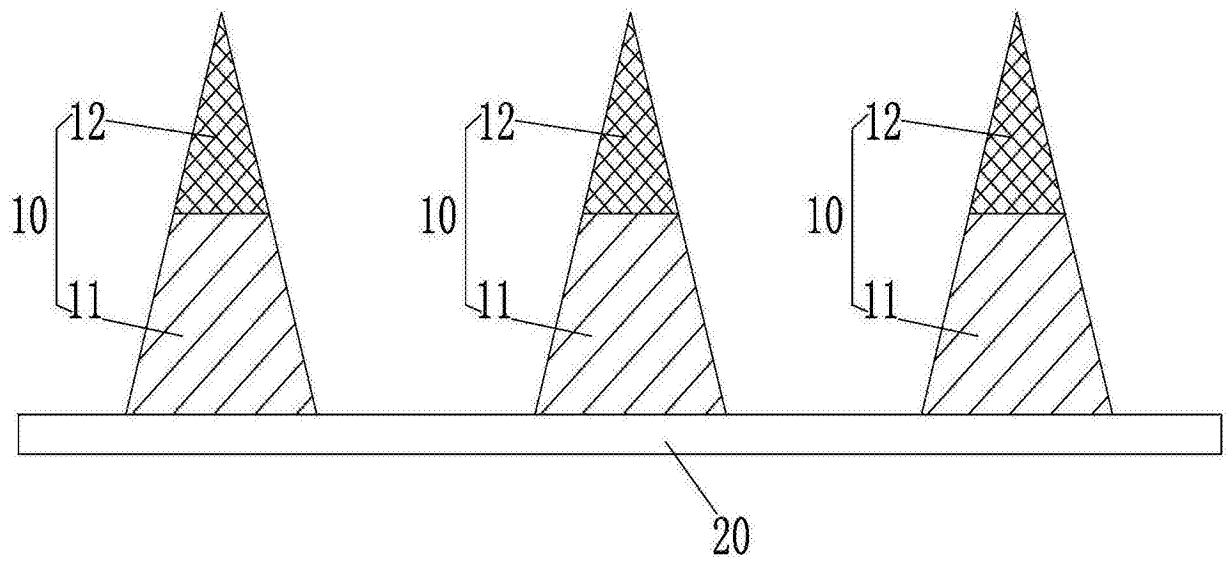


图2

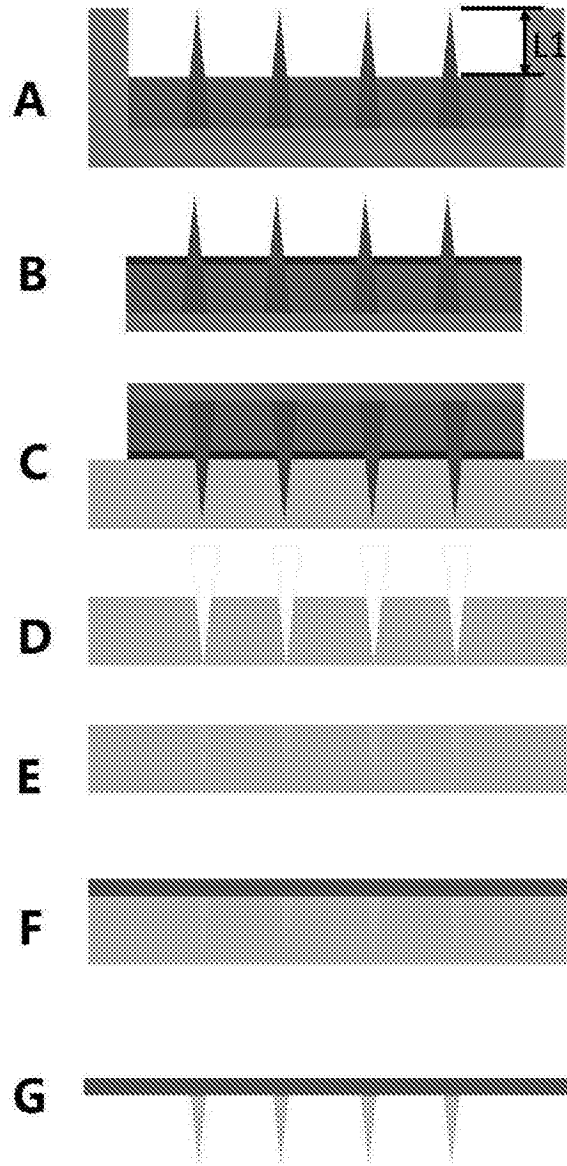


图3

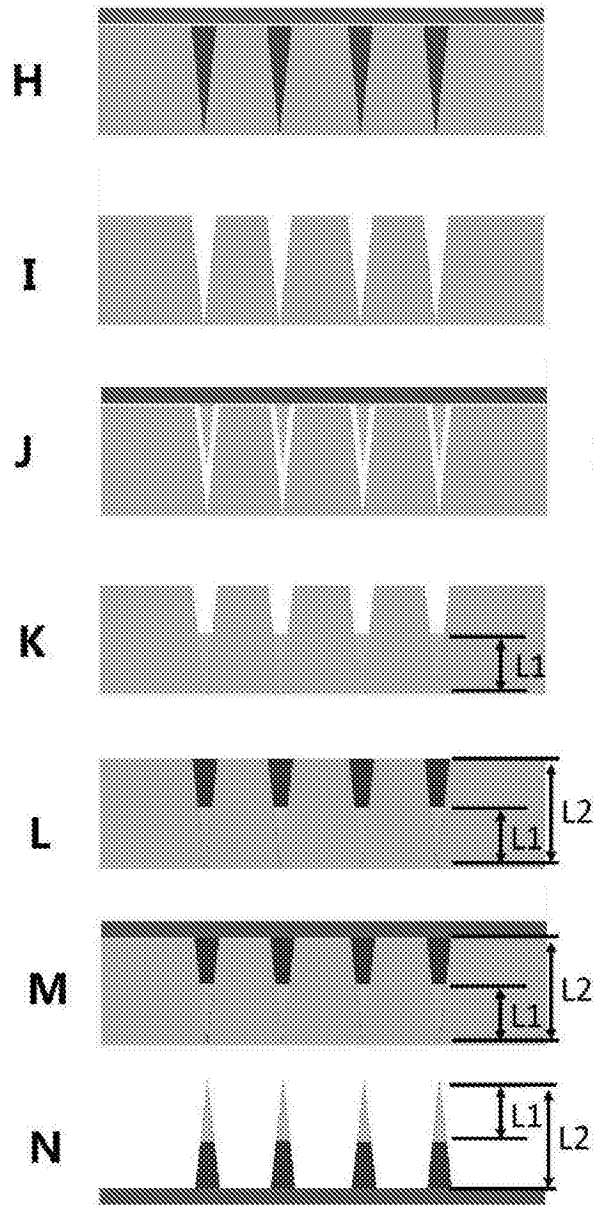


图4

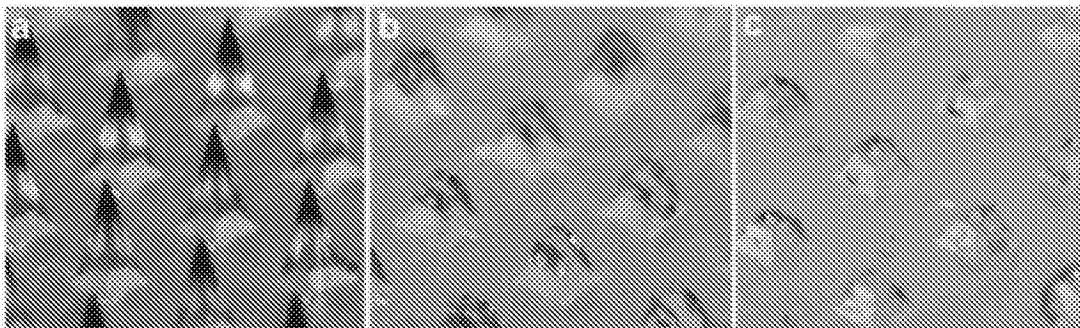


图5

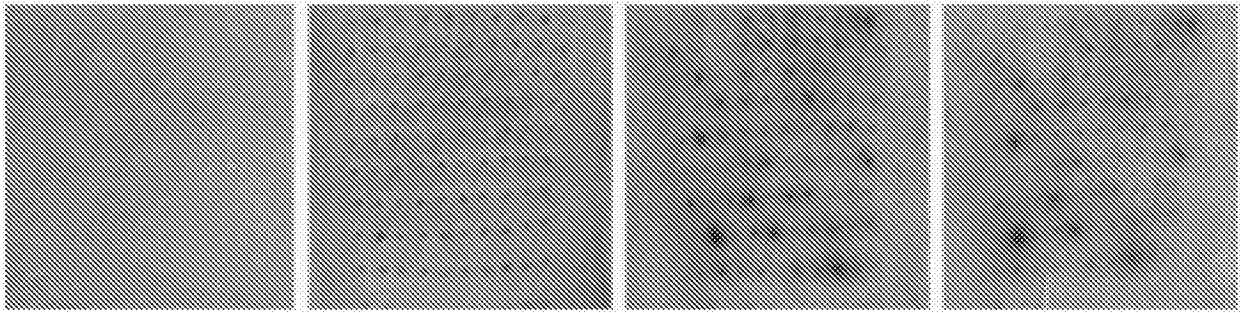


图6

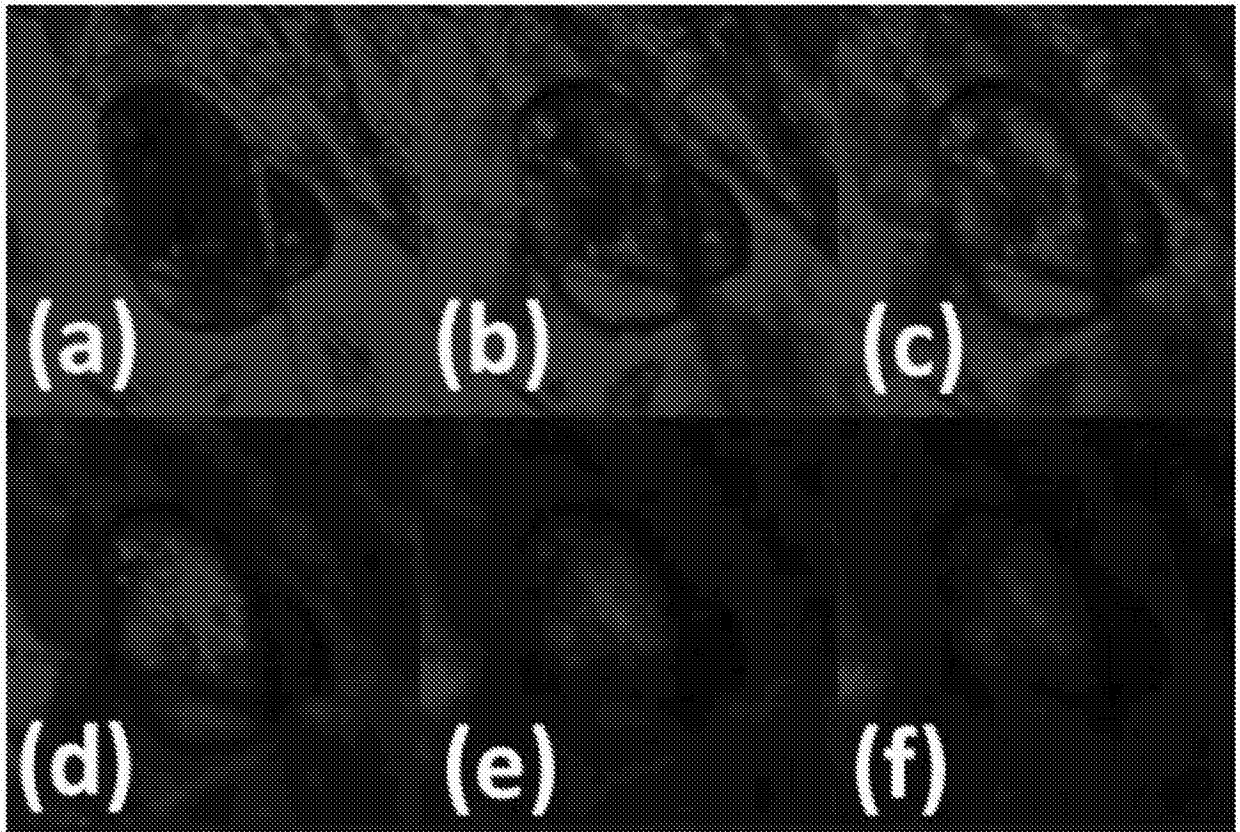


图7



图8

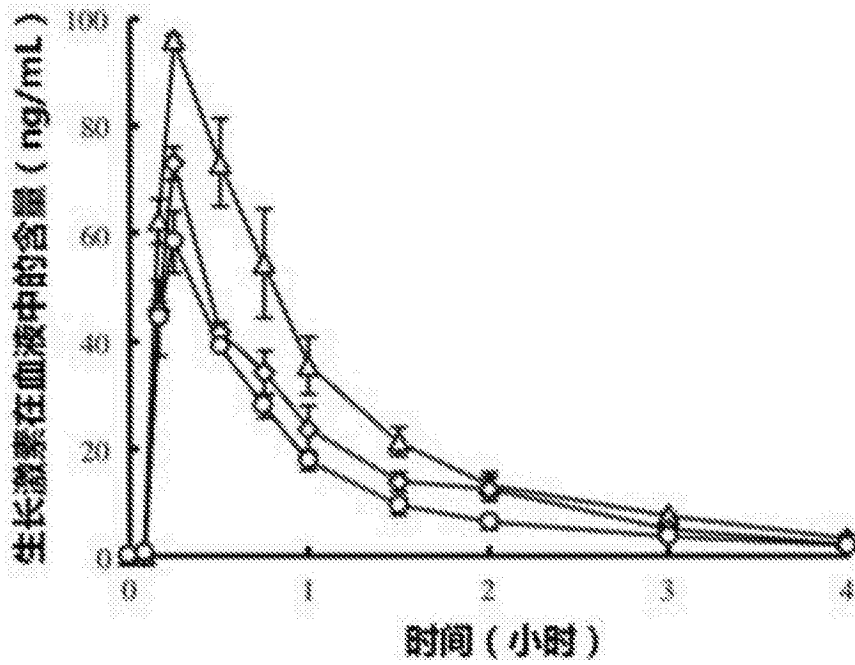


图9