

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61M 37/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780036480.5

[43] 公开日 2009年9月30日

[11] 公开号 CN 101547719A

[22] 申请日 2007.9.26

[21] 申请号 200780036480.5

[30] 优先权

[32] 2006.9.29 [33] US [31] 60/827, 493

[86] 国际申请 PCT/IB2007/053917 2007.9.26

[87] 国际公布 WO2008/038240 英 2008.4.3

[85] 进入国家阶段日期 2009.3.30

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 G·尼萨托 J·C·巴雷特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 景军平 刘红

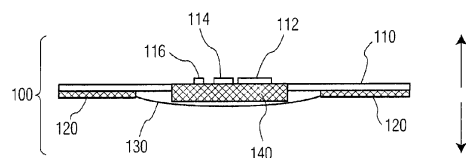
权利要求书 3 页 说明书 6 页 附图 2 页

### [54] 发明名称

多喷嘴经过皮的药物传送系统

### [57] 摘要

一种通过人或其他动物的皮肤施加可控剂量的药物的经过皮的药物传送系统(100)。在一个实施例中,该经过皮的药物传送系统(100)包括设计粘贴在皮肤上的基片(110)和连接在基片(110)的经过皮的注射器阵列(140)。经过皮的阵列(140)有一个或多个经过皮的注射器(210、220、230)埋设在其中并包括第一经过皮的注射器(210),该第一经过皮的注射器(210)构造成将第一物质以足够大的速度施加到或提供给皮肤以便在皮肤的表面上产生可评测的破口。



1. 一种用于通过皮肤供给可控制量的药物的经过皮的药物传送系统(100)，该经过皮的药物传送系统(100)包括：

用于粘贴在皮肤上的薄的粘合基片(110)；

连接到基片(110)的经过皮的注射器阵列(140)，该经过皮的注射器阵列(140)有一个或多个经过皮的注射器(210、220、230)埋设在其中，该经过皮的注射器(210、220、230)包括第一经过皮的注射器(210)，该第一经过皮的注射器(210)构造成将第一物质施加到皮肤以便在皮肤的表面中产生可评测的破口。

2. 如权利要求1所述的经过皮的药物传送系统(100)，还包括第二经过皮的注射器(220)，该第二经过皮的注射器(220)构造成将可评测剂量的药剂施加到皮肤的破口。

3. 如权利要求2所述的经过皮的药物传送系统(100)，还包括第三经过皮的注射器(230)，该第三经过皮的注射器(230)构造成将可评测剂量的凝结剂施加到皮肤的破口。

4. 如权利要求3所述的经过皮的药物传送系统(100)，其特征在于凝结剂包括有抗菌特性的物质。

5. 如权利要求1所述的经过皮的药物传送系统(100)，其特征在于第一经过皮的注射器(210)还构造成将可评测剂量的药剂施加到皮肤的破口。

6. 如权利要求1所述的经过皮的药物传送系统(100)，还包括连接到每个经过皮的注射器(210、220、230)的控制器(114)，该控制器(114)构造成在用户请求和预编程的定时方案中的至少一个的作用下起动每个经过皮的注射器(210、220、230)。

7. 如权利要求6所述的经过皮的药物传送系统(100)，其特征在于每个经过皮的注射器(210、220、230)包括有喷嘴(214)的保持室(310)，其中每个保持室(310)包括起动器(312)，起动器(312)构造成将物质从保持室(310)经过喷嘴(214)排放到皮肤上。

8. 如权利要求7所述的经过皮的药物传送系统(100)，其特征在于保持室起动器(312)是压电装置。

9. 如权利要求7所述的经过皮的药物传送系统(100)，其特征在于每个经过皮的注射器(210、220或230)进一步包括连接在保持室

(310)的储存器(320)。

10. 如权利要求9所述的经过皮的药物传送系统(100),其特征  
在于每个储存器(320)包括储存器室起动器(312),该储存器室起  
动器(312)构造成将物质从储存器(320)排放到保持室(310)中。

11. 如权利要求6所述的经过皮的药物传送系统(100),还包括  
连接在控制器(114)的用户界面(116)。

12. 如权利要求11所述的经过皮的药物传送系统(100),其特征  
在于用户界面(116)包括至少一个起动装置、可视的指示器和计算机  
到计算机的接口。

13. 如权利要求1所述的经过皮的药物传送系统(100),其特征  
在于经过皮的阵列(140)有至少两个经过皮的注射器(210、220、230),  
它们共享喷嘴(214)的一部分。

14. 一种用于通过人或其他动物的皮肤提供可控剂量的药物的经过  
皮的药物传送系统(100),该经过皮的药物传送系统(100)包括:

设计粘贴在皮肤上的薄的粘合基片(110);

连接到基片(110)的第一经过皮的注射器(210)机构,用于将第  
一物质施加到皮肤以便在皮肤的表面中产生可评测的破口。

15. 如权利要求14所述的经过皮的药物传送系统(100),还包括  
用于控制第一经过皮的注射机构(210)的控制机构(114)。

16. 如权利要求14所述的经过皮的药物传送系统(100),还包括  
连接在基片(110)的第二经过皮的注射机构(220),用于将药剂施加  
到皮肤的破口。

17. 如权利要求16所述的经过皮的药物传送系统(100),还包括  
凝结机构(230),用于提供保护物质给破口。

18. 一种用于通过人或其他动物的皮肤提供可控剂量的药物的经过  
皮的药物传送系统(100),该经过皮的药物传送系统(100)包括:

设计粘贴在皮肤上的薄的粘合基片(110);

连接在基片(110)的被压电驱动的经过皮的注射器(210、220、  
230),经过皮的注射器(210、220、230)构造成将多种不同的物质施  
加到皮肤,该多种不同的物质包括用于在皮肤表面中产生可评测的破口  
的第一物质。

19. 如权利要求18所述的经过皮的药物传送系统(100),其特征

在于经过皮的注射器（210、220、230）包括有一个或多个喷嘴（214）的保持室（310），其中该经过皮的注射器（210、220、230）进一步包括连接在保持室（310）的多个储存器（320），每个储存器（320）保持一种不同的药物相关的物质。

20. 如权利要求 19 所述的经过皮的药物传送系统（100），其特征在于保持室（310）有多个起动机（312），该多个起动机（312）构造成产生多个射流速度。

21. 如权利要求 19 所述的经过皮的药物传送系统（100），其特征在于每个储存器（320）包括相应的储存器室起动机（312），该储存器室起动机（312）构造成从各个储存器（320）排出物质。

## 多喷嘴经过皮的药物传送系统

### 背景技术

已广泛定义，经过皮的药物传送系统是设计用来不使用常规皮下注射针而直接经过皮肤施加可评测剂量（appreciable dose）的某些药物的任何系统。经过皮的药物传送系统的例子包括“膏药”（“the patch”，即一种设计用于给烟草成瘾者传送尼古丁的粘性膏药）、含阿斯匹林的药膏和设计用于施给强力止痛药的粘性膏药。

尽管药物的皮下注射和口服常常是药物传送的优选方法，经过皮的药物传送有许多优点，包括延长释放药物的时间和良好的病人反应。

不幸的是，现有的经过皮的各种膏药缺乏通用性，所用药物的动力学、与皮肤的互相作用和药物的可溶性可能妨碍它们的效能。还有，现有的经过皮的膏药不能给予周期性的剂量或按照要求的剂量。另外，有很多各种各样的药物不容易透过人的皮肤。因此，需要与经过皮的药物传送系统相关的新技术。

### 发明内容

公开了一种经过皮的药物传送系统，它用于经过人或别的动物的皮肤供给一种药物的可控剂量。该经过皮的药物传送系统包括粘接到皮肤的薄的粘性基片，和至少一个连接在该基片的经过皮的注射机构，该注射机构用于将第一种物质施加或提供给皮肤以便在皮肤的表面上产生可评测（appreciable）的破口。

该经过皮的注射机构可以是经过皮的注射器阵列，有一个或多个经过皮的注射器埋设在其中，包括至少一个经过皮的注射器，该注射器构造成将至少一种物质施加或提供给皮肤以便在皮肤的表面上产生可评测的破口。

该经过皮的注射机构进一步可以是连接到基片的被压电驱动的经皮注射器，该经皮注射器构造成将多种不同物质施加或提供给皮肤，该多种不同物质包括在皮肤表面中产生可评测破口的第一物质。

根据一个或多个上面说明的实施例，本公开的方法和系统产生的各种优点包括提供“按照要求给予药物”的系统，其中与常规的经过皮的

膏药相反，可以按照任意个数的时间间隔进行剂量传送。还有，在手轮（fly）上可以调节独立剂量和总药量，并且可以从一个病人到另一个病人考虑他们不同的体重或新陈代谢来调节独立剂量和总药量。

#### 附图说明

当与所附的各附图一起阅读时能很好地理解下面的详细描述。要强调的是各图不是一定按比例绘制的。事实上，为了讨论清晰起见尺寸可以任意地增加或减小。无论在可应用和可实施的是什么地方，相同的附图标记表示相同的元件。

图 1 表示按照公开的方法和系统示范的经过皮的药物传送系统的剖面侧视图。

图 2A 表示示范的经过皮的注射器阵列自上向下看的图；

图 2B 表示与图 2A 中所示不同的替代实施例的自上向下看的图；

图 3 表示示范性的经过皮的注射器；和

图 4 是经过皮的药物传送系统的方块图。

#### 具体实施方式

在下面的详细描述中，为了解释说明的目的（而不是限制）给出了示范实施例的各具体细节以便提供对本提议的充分理解。但是，对本发明所属技术领域已获得本公开说明书益处的普通技术人员来说，将很清楚与这里公开的具体细节不同的按照本提议的其他实施例仍属于附录的权利要求范畴内。还有，可以省略众所周知的装置和方法的描述以便不影响示范的各实施例的描述。这样的装置和方法很清楚是在本提议的范畴之内。

图 1 表示示范的经过皮的药物传送系统 100。如在图 1 中所示，示范的经过皮的药物传送系统 100 包括有用户界面 116 的柔性基片 110、（直接或间接地）设置在基片 110 上侧的控制器 114 和电池 112。将粘合剂 120 设置在基片 110 的下侧以便将基片 110 固定到病人的皮肤上。将经过皮的注射器阵列 140 埋设在基片 110 内，和可将可选的抗菌的凝胶 130 设置在经过皮的注射器阵列 140 上。

图 2A 表示图 1 的经过皮的注射器阵列 140 自上向下看的图。经过皮的注射器阵列 140 包括三个经过皮的注射器 210、220 和 230，每个经

过皮的注射器 210、220 和 230 都有各自的喷嘴 214，而每个喷嘴 214 互相紧靠。

经过皮的注射器 210、220 和 230 可以为同一目的一起操作或者按互相不同的目的相互独立操作。例如，可以用第一经过皮的注射器 210 在最外层皮肤表面层中（角质层）产生破口；然后可以用第二经过皮的注射器 220 将各种药物或其他药剂施加或供给到皮肤的破口；可以用第三经过皮的注射器 230 来密封该皮肤破口以及给皮肤破口提供各种愈合剂。要强调的是，使用 3 个经过皮的注射器仅是为了说明，可以使用更多或更少的注射器。

为了造成所需的皮肤破口，第一破裂皮肤的经过皮的注射器 210 可以采用水或水基溶液的有效负荷来产生速度在约 60-160 米/秒范围内的射流。利用所获得的射流的高速产生所需的皮肤破口。皮肤破口的好处是用其他方法不能透过人/动物皮肤施加有效剂量的各种药物分子现在可以通过皮肤破口进入到病人的血液流动中。也就是说，通过使用第一破裂皮肤的经过皮的注射器 210 可以使后面施加的任意数量药剂的有效负荷被有效地传送。

皮肤破口也为细菌提供敞开的路径。因此，一旦已经施加合适的药剂，第三经过皮的注射器 230 可以传送“凝结”（clotting）物质以便减小由注射过程造成的在角质层中的破口所可能引起的负面效应。第三经过皮的注射器 230 的有效负荷可以包括胶凝点为约 37°C 的聚合物混合物以便阻塞破口，和/或在皮肤上有相对较大粘合作用的凝胶，藉由蒸发该聚合物混合物可以传送机械应力给皮肤以便帮助闭合每个皮肤破口。第三经过皮的注射器 230 的有效负荷也可以包括任意数目的抗菌剂，如低粘度的油、水和银、蛋白质的混合物，该抗菌剂促进组织的恢复，或任何数目的可以有助愈合过程的其他药剂。

图 2B 表示图 2A 的替代实施例，其中第三经过皮的第三注射器 230 被多个注射器代替，该多个注射器特别适合就地进行化学、生物、或生物化学反应。即，第三经过皮的注射器 230 被第一经过皮的注射器 230A 和第二经过皮的注射器 230B 取代。第一经过皮的注射器 230A 散布不同单体的混合物，而第二经过皮的注射器 230B 散布使各单体聚合的交联剂。然后可以在病人的皮肤上产生单体和交联剂的混合或者在放置到病人的皮肤上之前在公共的内室里产生这种混合。

在另一个没有示出的替代实施例中，从同一个注射器可以施加或提供两种不同的物质。例如，可以用第一经过皮的注射器 210 传送皮肤破口物质和药剂。但是，可以设计第二经过皮的注射器 220 在低速下传送它自有的药物有效负荷，速度通常约在 5 米/秒或以下。使用低射流速度的优点是减小某些药剂的降质，不然的话由于经过皮的注射过程可能会产生这种降质情况。例如，以使皮肤表面层破口所需的射流速度传送高分子量的多肽（其使用在基因疗法或接种疫苗）时产生的剪切速率可能使多肽降质，而在 5 米/秒的射流速度下将可忽略这种效应。

还有，一个或多个经过皮的注射器 210、220 和 230 可以共享位于经过皮的注射器阵列体底部的公用开口以及共享公共喷嘴的各部分。

尽管说明和描述的图 1、图 2A 和 2B 的经过皮的注射器阵列 140 有多个注射器而每个注射器有不同的功能，应该理解公开的方法和系统可以扩展到包括这样一个系统，它的注射器阵列使用多个喷嘴来同步传送一种或多种药物的剂量（即并行散布），从而使药物传送能产生较大的动态范围。另外，使用多个喷嘴可以提供更强的装置，特别是当加上一个或多个传感器来检测故障时（如压电元件检测压力），它可以测定什么时候喷嘴受到损伤或堵塞。可将故障信息提供给用户界面 116 以便给病人提供可视的指示，可以由控制器 114 存储或用无线方式传输给某些基地单位从而使医护人员（医生、护士等）可以进行适当的测量。

图 3 表示另一个示范性经过皮的注射器（总体标记为经过皮的注射器 300）。如在图 3 中所示，经过皮的注射器 300 包括在其底部有喷嘴 214 的保持室 310 和排列在保持室 310 顶端的第一起动机 312（其一般为压电装置，但不局限于此）。保持室 310 通过通道 324 连接到储存器 320，并且第二起动机 322 排列在储存器 320 的顶端。

在操作中，起动机 322 以便迫使多种流体从储存器 320 通过通道 324 流入到保持室 310。一旦残余的流体已经从保持室 310 中排出，则重新起动机 322 以便再充入保持室 310，从而为经过皮的注射器 210 下一次传送作准备。

作为图 3 实施例的替代，如果需要同时或顺序地施加或提供多种物质（如上述单体和交联剂的例子），可将多个储存器室（未表示）连接到保持室 310。一旦保持室 310 被适当地填充，则起动机 312 以将残留在保持室 310 内的流体通过喷嘴 214 推动而产生射流，从而将



残留的流体散布到病人的皮肤上或皮肤中。

任何所获得射流的特定速度均可作为第一起动机构造的因素而改变。可以用多个起动机代替第一起动机 312 以便控制射流的速度。例如，通过采用有 3 个起动机的阵列，可以以多至 7 种不同的速度从保持室 310 散布流体。

在经过皮的注射器采用多个储存器室时，一个或多个其他储存器室（未表示）中的每一个可以用不同的流体来填充保持室 310 以便随后排出。例如，经过皮的注射器可以有 4 个分离的储存器室，用于将下面任何一种物质分离地保持且顺序地传送到保持室以便排出：（1）皮肤破口物质、（2）药剂、（3）聚合物混合物和（4）消毒剂。

继续看图 4，表示出了经过皮的传送系统 400。图中示出了图 1 中的大多数元件 110-140，以及多个传感器 470（包含在凝胶 130 中和/或粘合剂层 120 中）。还示出控制器 114 的各种内部组件，包括定时器 420、驱动器阵列 410、起动机阵列 432、和用于监测传感器 470 的模拟-数字转换器（ADC）414。

在操作中且由电池 112 提供能量时，通过用户界面 160 启动控制器 114。用户界面 116 是启动按钮和多色发光二极管的组合，按钮用于启动给药或启动定时给药的序列，且二极管用于指示系统的状态，如工作/不工作/耗尽，良好/失败/故障等。但是，在其他的实施例中，用户界面 116 可以取各种各样的形式，如有线或无线计算机到计算机的接口。在这样的情况下，可启动和编程经过皮的系统 400 以便以精确的间隔和/或以特定的时间施加或提供确定的药物剂量。

假定将经过皮的系统 400 施加到病人的皮肤上（其中控制器 114 是适当地编程和被启动），则控制器 114 可以执行它的基本程序，程序包括合适地设定和重置定时器 420、适时地启动经过皮的注射器阵列 140 和监测用于病人反馈的各种传感器 470。

可操作起动机阵列 432 以便启动一个或多个储存器 320，以将流体通到保持室 310，并且可操作同一个起动机阵列 432 以便启动保持室 310 以从该室排出流体。

还有，在操作时，可使用传感器 470 以便提供各种形式的反馈，例如用皮肤阻力来测定经过皮的系统 400 是否被合适地附接，测定病人皮肤的温度、测定脉搏速率和血氧、监测刺激和肿胀等。还有，利用反馈

可以调节特殊药物的给药。例如，假设采用红外脉搏—血氧计来测量脉搏，无论何时病人的脉搏降到一定的速率之下都可利用经过皮的系统400施加各种刺激物。

另外，可以使用传感器470提供基本的自我测试功能，例如能允许控制器测定某个特定的注射器是否工作，储存器是否空了等等。

回到图4，应该理解上述系统400的各种实施例比任何常规的药物传送系统有明显的优点。可以生产高度便携的和符合人机工程学的药物传送系统，以精确地定时传送精确的剂量。分子结构不易被皮肤吸收的药物可以用皮肤-膏药的形式给药。还有，采用合适的控制器和用户界面可允许医护人员监测病人的用药量，如监测病人自我用药的次数和在什么时间间隔内用药。

在实现上述系统和/或方法的各种实施例中使用可编程的装置，如计算机为基础的系统或可编程的逻辑电路，应该理解使用各种已知的或后来开发的任何编程语言，如“C”、“C++”、“FORTRAN”、“Pascal”、“VHDL”和类似的语言都可以实现上述的系统和方法。

因此，各种存储介质，如计算机磁盘、光盘、电子存储器和类似器件都可以包含能引导一个装置（如计算机）实现上述系统和/或方法的信息。一旦合适的装置已经读取包含在存储介质上的信息和程序，存储介质就能给该装置提供信息和程序，从而使该装置去执行上述的系统 and /或方法。

例如，如果将包含合适材料如源文件、目标文件、可执行文件或类似文件的计算机盘提供给计算机，该计算机就可接受该信息并适当地配置自身且执行由上面图表和流程图概述的各种系统和方法的各种功能以便实现这些功能。也就是说，计算机可以从该盘接受与上述系统和/或方法的不同元件有关的各部分信息，执行各个系统和/或方法，并协调上述独立系统和/或方法的各种功能。

根据本发明的公开，请注意在硬件或软件中可以实现这里描述的各种方法和装置。还有，仅通过实例的形式包括各种方法和参数，而对它们没有任何限制的意思。根据本发明的公开，本发明所属技术领域的普通技术人员，按照他们自己制定的技术和实现这些技术所需的设备可以实现本提议，同时仍保持在所附的权利要求书的范畴内。

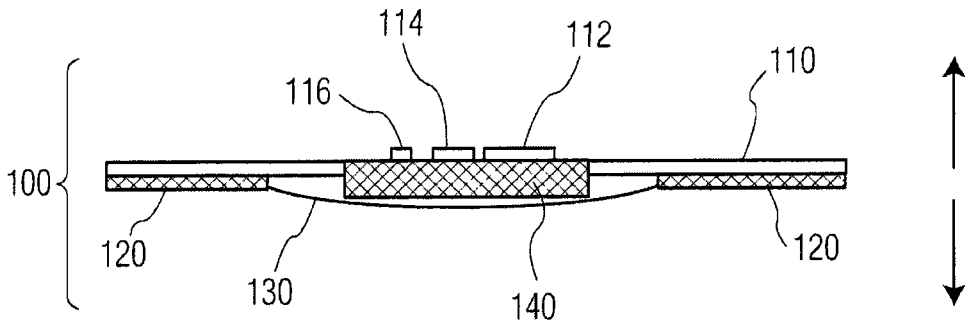


图 1

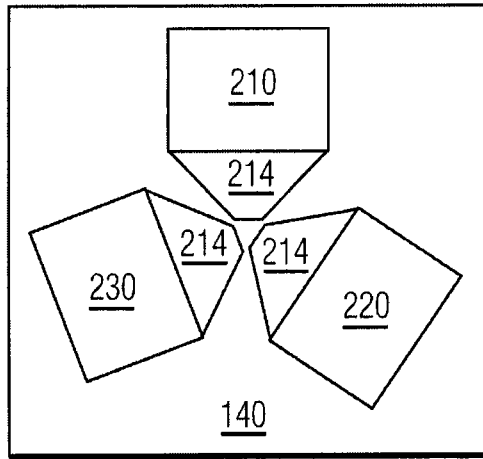


图 2A

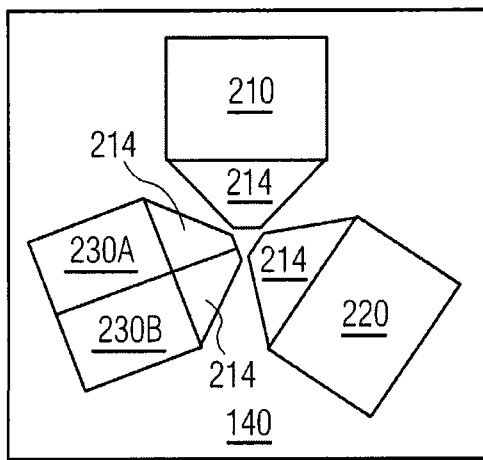


图 2B

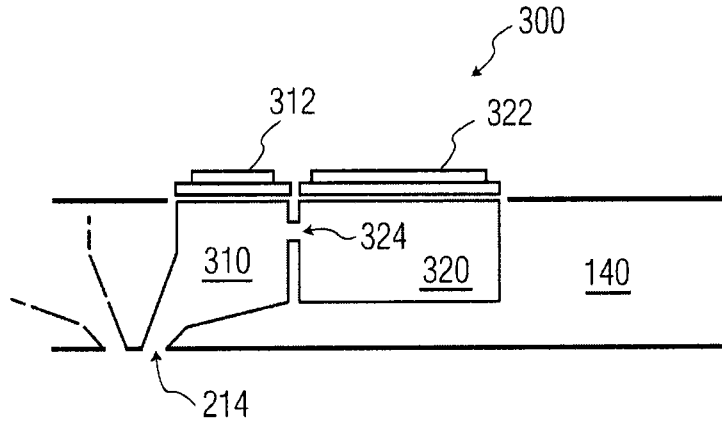


图 3

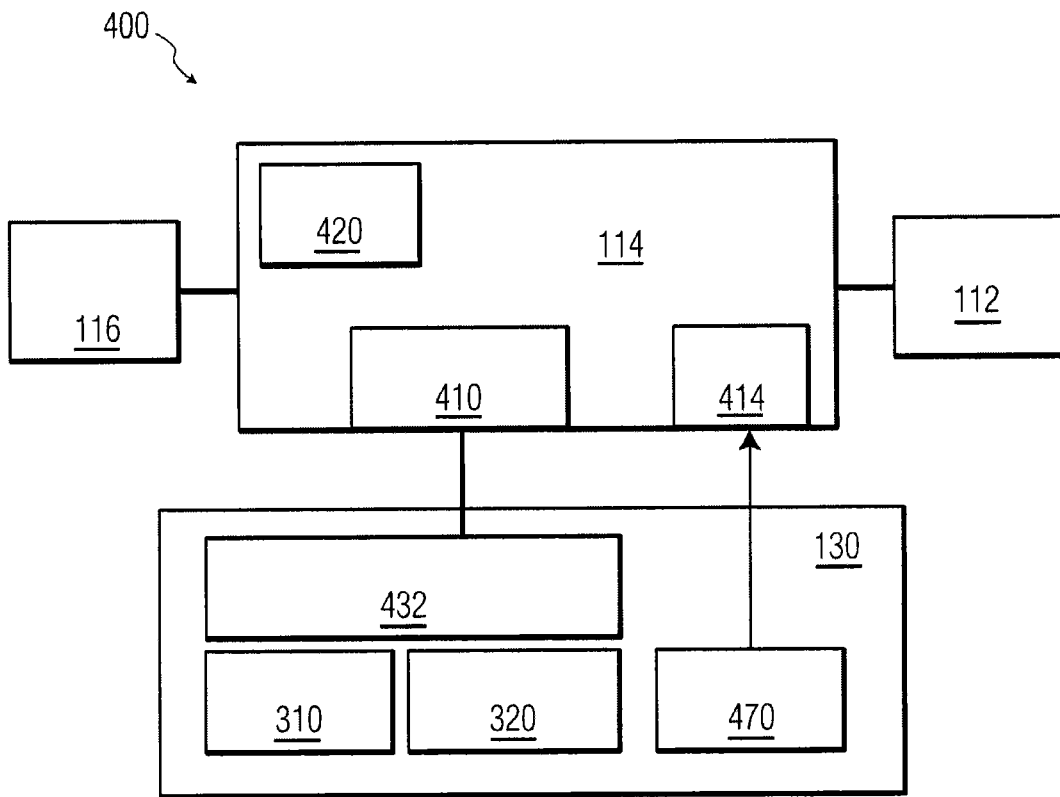


图 4