(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 122006101 A
(43)申请公布日 2026.05.12

(21)申请号 202610360389.3

(22)申请日 2026.03.23

(71)申请人 北京航空航天大学
地址 100191 北京市海淀区学院路37号

(72)发明人 常凌乾 刘冯 董再再 姚福起 童一航

(74)专利代理机构 重庆恩洲知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 50263
专利代理师 熊传亚

(51)Int.Cl.
A61N 1/32(2006.01)
A61N 1/36(2006.01)
A61M 37/00(2006.01)

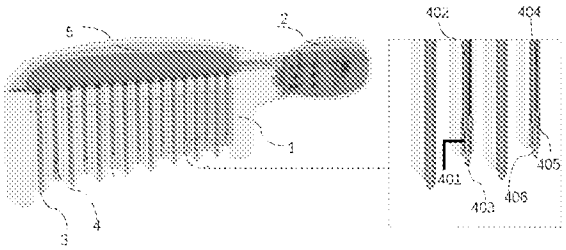
权利要求书2页 说明书14页 附图4页

(54)发明名称

一种用于头皮深层电递送的装置及方法

(57)摘要

本发明涉及透皮给药技术领域,具体涉及一种用于头皮深层电递送的装置及方法。该装置包括用于产生脉冲电压的电信号发生器,与电信号发生器电连接的主控模块,以及梳形外壳,电信号发生器和主控模块集成在梳形外壳内。装置还包括:与电信号发生器电连接,用于形成定向电场的多个第一电极和多个第二电极,以及供药模块;多个第一电极和多个第二电极按照预设排布规则设置在梳形外壳上,第一电极的长度大于第二电极的长度。梳形外壳包括:梳柄,连接在梳柄一端的梳身。其中,主控模块被配置为当接收到触发信号,控制电信号发生器生成相应的脉冲电压,以通过第一电极和第二电极向目标区域施加定向电场,以将药物输送至头部的毛囊深处。



CN 122006101 A

1.一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,包括用于产生脉冲电压的电信号发生器,与所述电信号发生器电连接的主控模块,以及梳形外壳(1),所述电信号发生器和所述主控模块集成在所述梳形外壳(1)内;

所述装置还包括:与所述电信号发生器电连接,用于形成定向电场的多个第一电极(3)和多个第二电极(4),以及供药模块;多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4)按照预设排布规则设置在所述梳形外壳(1)上,所述第一电极(3)的长度L1大于所述第二电极(4)的长度L2;所述梳形外壳(1)包括:梳柄(2),连接在所述梳柄(2)一端的梳身(5);其中,

所述主控模块被配置为当接收到触发信号,控制所述电信号发生器生成相应的脉冲电压,以通过所述第一电极(3)和所述第二电极(4)向目标区域施加定向电场,以将药物输送至头部的毛囊深处。

2.根据权利要求1所述的一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,所述预设排布规则包括:二维平面布设规则和三维立体布设规则;其中,

所述二维平面布设规则包括:多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4)沿所述梳身(5)长度方向交替设置,作为与所述梳身(5)相连的一排梳齿;

所述三维立体布设规则包括:

多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4)分别位于相互平行的至少两个平面,作为与所述梳身(5)相连的至少两排梳齿;

或者,与所述梳身(5)相连的至少两排梳齿,且每排梳齿中多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4)沿所述梳身(5)长度方向交替设置;

或者,多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4)分别位于围绕在所述梳身周围间隔设置的多个安装面上,从而作为围绕所述梳身(5)周向间隔设置的多排梳齿,且相邻两个安装面分别安装多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4);

或者,多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4)分别位于围绕在所述梳身(5)周围间隔设置的多个安装面上,从而作为围绕所述梳身(5)周向间隔设置的多排梳齿,且每个安装面上交替设置多个所述第一电极(3)和多个所述第二电极(4)。

3.根据权利要求2所述的一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,所述第二电极(4)包括:沿梳齿轴向方向延伸的第二导电元件(404),相应地,所述供药模块包括:内置在所述第二电极(4)内的储药舱(402);

其中,所述第二导电元件(404)内置在所述储药舱(402)内,并可沿所述储药舱(402)的轴向往复运动;所述第二导电元件(404)的末端设置有可导电的封堵件(403),且所述第二导电元件(404)的末端设置有弹性复位件(401);

当无外作用力时,在所述弹性复位件(401)的作用下,所述第二导电元件(404)末端的封堵件(403)将所述储药舱(402)的出口进行封堵;

当所述第一电极(3)的末端和所述第二电极(4)的封堵件(403)作用于头部时,在头部挤压作用下,所述封堵件(403)脱离所述储药舱(402)的出口,从而使得药液可从所述出口流出,并在所述第一电极(3)和所述第二电极(4)之间形成的定向电场作用下进行渗透。

4.根据权利要求1所述的一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,所述供药模块包括:涂覆在所述第二电极(4)末端与皮肤相接触的接触面上的药物涂层。

5.根据权利要求1至4任一所述的一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,所述

第一电极(3)的长度L1与所述第二电极(4)的长度L2之差大于0mm且小于2mm。

6.根据权利要求5所述的一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,所述第一电极(3)与所述第二电极(4)之间的间距L3大于0mm且小于14mm。

7.根据权利要求3所述的一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,所述储药舱(402)内固定设置有第一限位件(405),所述储药舱(402)的出口处可拆卸地设置有第二限位件(406),所述弹性复位件(401)的两端分别抵靠在所述第一限位件(405)和所述第二限位件(406),且所述第二导电元件(404)贯穿所述第一限位件(405),并可沿所述储药舱(402)的轴向相对于所述第一限位件(405)往复运动;

其中,所述第二限位件(406)上设置有与所述封堵件(403)配合的贯通孔。

8.根据权利要求7所述的一种用于头皮深层电递送的装置,其特征在于,所述第二限位件(406)呈漏斗状。

9.一种用于头皮深层电递送的方法,其特征在于,基于权利要求1-8中任一项所述的一种用于头皮深层电递送的装置实施,包括以下步骤:

S1、配置设备参数;所述设备参数包括:脉冲电压值;

S2、当接收到触发信号时,根据预设的所述脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极(3)和第二电极(4)发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极(3)和所述第二电极(4)在头部形成定向电场,以打开通道的同时将药物输送至所述头部的毛囊深处。

10.一种用于头皮深层电递送的方法,其特征在于,基于权利要求1-8任一项所述的一种用于头皮深层电递送的装置实施,包括以下步骤:

S1、配置设备参数;所述设备参数包括:工作模式,其中,所述工作模式包括:电刺激模式、药物电递送模式和混合模式;

S2、当接收到触发信号时,识别当前的工作模式,若为电刺激模式,执行步骤S3;若为药物电递送模式,执行步骤S4;若为混合模式,执行步骤S5;

S3,根据第一预设脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极(3)和第二电极(4)发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极(3)和所述第二电极(4)在头部形成定向电场,以进行电刺激;

S4,根据第二预设脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极(3)和第二电极(4)发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极(3)和所述第二电极(4)在头部形成定向电场,以将打开通道的同时将药物输送至所述头部的毛囊深处;

S5,根据预设的间隔时间T,先后分别启动电刺激模式和药物电递送模式,从而使得通过电刺激模式先打开通道,然后通过药物电递送模式通过打开的通道进行药物的高效递送。

一种用于头皮深层电递送的装置及方法

技术领域

[0001] 本发明涉及透皮给药技术领域,具体涉及一种用于头皮深层电递送的装置及方法。

背景技术

[0002] 雄激素性脱发(Androgenetic Alopecia,AGA)是一种常见的慢性进行性毛发脱落疾病,其病理机制主要与遗传易感性和雄激素(特别是二氢睾酮)对毛囊的毒性作用相关,导致毛囊逐渐微型化、生长期缩短,最终造成头发稀疏甚至秃发。有效的AGA治疗依赖于将活性药物或生物因子精准递送至毛囊深部,尤其是毛乳头细胞等关键靶点,以抑制雄激素信号通路、逆转毛囊萎缩并促进毛发生长。因此,药物能否高效穿透头皮屏障并富集于毛囊深层组织,是决定治疗成败的核心因素。

[0003] 目前临床上主流的AGA治疗手段主要包括口服药物和局部外用制剂。口服5α-还原酶抑制剂(如非那雄胺)可通过系统性降低体内二氢睾酮水平发挥疗效,但因其缺乏局部靶向性,常伴随性欲减退、勃起功能障碍等全身性不良反应,部分患者因担忧副作用而拒绝长期用药,且停药后易出现疗效反弹。相比之下,局部外用血管扩张剂(如米诺地尔)因使用便捷、安全性较高而被广泛采用,但其依赖被动扩散机制,受限于头皮角质层的天然屏障作用以及密集毛发对药物分布的物理阻碍,导致药物难以有效渗透至毛囊深部。大量药液滞留于皮肤表面或附着于毛干,不仅生物利用度低,而且疗效个体差异大、起效缓慢,难以满足稳定、高效的治疗需求。

[0004] 为克服上述局限,近年来涌现出多种新型透皮递送技术,其中以微针类装置为代表。微针通过在角质层形成微米级通道,显著提升药物渗透效率,在实验室条件下展现出良好的毛囊靶向潜力。然而,该类技术本质上属于微创或侵入性方法,在实际应用中存在明显短板:一方面,反复穿刺可能引发疼痛、红肿、出血甚至继发感染,患者耐受性差;另一方面,在毛发覆盖区域,微针贴片难以紧密贴合头皮,密封性不足导致药物泄漏或分布不均,严重影响递送效率。更重要的是,AGA作为需长期管理的慢性病,要求治疗方案具备高度的日常可操作性与舒适性,而现有微针装置普遍操作繁琐、不适感强,难以支持每日、大面积、长期的家庭使用。

[0005] 基于此,有研究尝试将物理促渗技术(如离子导入和磁疗技术)用于局部给药。

[0006] 例如,申请公布号为CN116764090A的发明专利公开了一种利用药物电离子导入吸收头皮膜的理疗方法及系统,包括如下步骤:步骤一,在头皮上涂布一层吸收头皮膜;步骤二,电离处理,将药物通过药物电离模块进行电离处理;步骤三,将药物电离子导入头皮膜中;步骤四,通过电离子导入促进药物在头皮中的吸收。该方法虽然利用电离处理来进行给药,然后其需要在头皮上覆盖一层单独的头皮膜,也即药物载体,而要在头皮上覆盖头皮膜就需要提前将头发剔除,以消除头皮的物理干扰,这会使得用户产品较大的心理抗拒,也即降低用户体验,从而使得配合度不高。

[0007] 又如,公开号为CN1178103A的发明专利提供了一种多功能按摩理梳,集磁疗、脉冲

电疗、药疗、远红外理疗及振动按摩于一体。该梳子内置电池及电子线路以产生电脉冲，设有可磁化药物的药囊与导管，并在梳齿前端采用类似药枕的挥发性结构释放药物，同时在接触部位覆盖远红外辐射材料，梳齿或按摩头内嵌磁铁以增强理疗效果。该设计旨在通过长期使用改善发质、预防脱发，并宣称对多种头部及全身疾病具有辅助治疗作用。该专利申请中利用磁化技术将药液磁化，来提高药液的渗透压，使其溶解氧能力增强，从而更容易被头皮吸收，进而增强药效。

[0008] 由此可见，现有技术给出了两种不同的非侵入式给药方案，但这两种方式的给药方案下的药物吸收效果有待进一步提升。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种用于头皮深层电递送的装置及方法，部分地解决或缓解现有技术中的上述不足，能够促进药物吸收。

[0010] 为了解决上述所提到的技术问题，本发明具体采用以下技术方案：

本发明的第一方面，在于提供一种用于头皮深层电递送的装置，包括用于产生脉冲电压的电信号发生器，与所述电信号发生器电连接的主控模块，以及梳形外壳，所述电信号发生器和所述主控模块集成在所述梳形外壳内；

所述装置还包括：与所述电信号发生器电连接，用于形成定向电场的多个第一电极和多个第二电极，以及供药模块；多个所述第一电极和多个所述第二电极按照预设排布规则设置在所述梳形外壳上，所述第一电极的长度L1大于所述第二电极的长度L2；所述梳形外壳包括：梳柄，连接在所述梳柄一端的梳身；其中，

所述主控模块被配置为当接收到触发信号，控制所述电信号发生器生成相应的脉冲电压，以通过所述第一电极和所述第二电极向目标区域施加定向电场，以将药物输送至头部的毛囊深处。

[0011] 进一步，所述预设排布规则包括：二维平面布设规则和三维立体布设规则；其中，

所述二维平面布设规则包括：多个所述第一电极和多个所述第二电极沿所述梳身长度方向交替设置，作为与所述梳身相连的一排梳齿；

所述三维立体布设规则包括：

多个所述第一电极和多个所述第二电极分别位于相互平行的至少两个平面，作为与所述梳身相连的至少两排梳齿；

或者，与所述梳身相连的至少两排梳齿，且每排梳齿中多个所述第一电极和多个所述第二电极沿所述梳身长度方向交替设置；

或者，多个所述第一电极和多个所述第二电极分别位于围绕在所述梳身周围间隔设置的多个安装面上，从而作为围绕所述梳身周向间隔设置的多排梳齿，且相邻两个安装面分别安装多个所述第一电极和多个所述第二电极；

或者，多个所述第一电极和多个所述第二电极分别位于围绕在所述梳身周围间隔设置的多个安装面上，从而作为围绕所述梳身周向间隔设置的多排梳齿，且每个安装面上交替设置多个所述第一电极和多个所述第二电极。

[0012] 进一步，所述第二电极包括：沿梳齿轴向方向延伸的第二导电元件，相应地，所述供药模块包括：内置在所述第二电极内的储药舱；

其中,所述第二导电元件内置在所述储药舱内,并可沿所述储药舱的轴向往复运动;所述第二导电元件的末端设置有可导电的封堵件,且所述第二导电元件的末端设置有弹性复位件;

当无外作用力时,在所述弹性复位件的作用下,所述第二导电元件末端的封堵件将所述储药舱的出口进行封堵;

当所述第一电极的末端和所述第二电极的封堵件作用于头部时,在头部挤压作用下,所述封堵件脱离所述储药舱的出口,从而使得药液可从所述出口流出,并在所述第一电极和所述第二电极之间形成的定向电场作用下进行渗透。

[0013] 进一步,所述供药模块包括:涂覆在所述第二电极末端与皮肤相接触的接触面上的药物涂层。

[0014] 进一步,所述第一电极的长度L1与所述第二电极的长度L2之差大于0mm且小于2mm。

[0015] 进一步,所述第一电极与所述第二电极之间的间距L3大于0mm且小于14mm。

[0016] 进一步,所述储药舱内固定设置有第一限位件,所述储药舱的出口处可拆卸地设置有第二限位件,所述弹性复位件的两端分别抵靠在所述第一限位件和所述第二限位件,且所述第二导电元件贯穿所述第一限位件,并可沿所述储药舱的轴向相对于所述第一限位件往复运动;

其中,所述第二限位件上设置有与所述封堵件配合的贯通孔。

[0017] 进一步,所述第二限位件呈漏斗状。

[0018] 本发明的第二方面,在于提供一种用于头皮深层电递送的方法,基于上述所述的一种用于头皮深层电递送的装置实施,包括以下步骤:

S1、配置设备参数;所述设备参数包括:脉冲电压值;

S2、当接收到触发信号时,根据预设的所述脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极和第二电极发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极和所述第二电极在头部形成定向电场,以打开通道的同时将药物输送至所述头部的毛囊深处。

[0019] 本发明的第三方面,在于提供一种用于头皮深层电递送的方法,基于上述所述的一种用于头皮深层电递送的装置实施,包括以下步骤:

S1、配置设备参数;所述设备参数包括:工作模式,其中,所述工作模式包括:电刺激模式、药物电递送模式和混合模式;

S2、当接收到触发信号时,识别当前的工作模式,若为电刺激模式,执行步骤S3;若为药物电递送模式,执行步骤S4;若为混合模式,执行步骤S5;

S3,根据第一预设脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极和第二电极发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极和所述第二电极在头部形成定向电场,以进行电刺激;

S4,根据第二预设脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极和第二电极发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极和所述第二电极在头部形成定向电场,以将打开通道的同时将药物输送至所述头部的毛囊深处;

S5,根据预设的间隔时间T,先后分别启动电刺激模式和药物电递送模式,从而使

得通过电刺激模式先打开通道,然后通过药物电递送模式通过打开的通道进行药物的高效递送。

[0020] 本发明的有益技术效果:

本发明提出的梳形装置,与当前雄激素性脱发的各类治疗方法相比,在技术原理、作用方式和适用性上存在根本性区别,并由此带来显著的优越性。本发明技术方案的优势如下:

1.突破了现有技术中长期存在的核心难点:成功解决了在有毛发覆盖的头皮区域,如何实现无创、高效、深层的靶向药物递送这一业界难题。它将看似矛盾的“无创”与“高效”统一起来,克服了传统外用制剂渗透不足和微针装置有创、不适用的缺点。

[0021] 2.实现了更高的治疗效率与疗效潜力:靶向性增强:定向电场力驱动药物向毛囊定向移动,减少了药物在非靶组织的浪费;渗透深度与细胞内递送:不仅能将药物送至毛囊深层,还能通过可逆电穿孔大幅提升细胞对药物的摄取效率;协同效应:结合了电刺激生发和药物作用的双重疗效,有望产生优于单一疗法的效果。

[0022] 3.极大地提升了患者依从性与治疗可及性:无痛无创:消除了使用微针等设备的恐惧和不适感;便捷易用:梳头式的操作无缝融入日常生活,简单快捷,适合长期坚持。适用于大面积治疗:梳形设计方便对整个脱发区域进行均匀、快速地覆盖治疗。

[0023] 4.开辟了新的技术思路与应用前景:本方案将电动力递送技术与符合人体工学的梳形器械创新结合,为皮肤科、医美领域的透皮给药提供了一种全新的范式。它不仅可用于AGA,其原理未来可能拓展至其他需要头皮或皮肤局部深部给药的适应症。

[0024] 5.本发明通过设置梳形装置,并设置具有高度差的第一电极和第二电极,相较于采用等高电极/对齐电极的方式,将对称的二维平面电场升级为三维立体电场,相较于无高度差的均匀电场的方式,利用正负电极(如作为正极的第一电极和作为负极的第二电极)在组织中形成具有方向性的穿透电场(也即定向电场,例如,作为正极的第一电极指向作为负极的第二电极;或者,作为正极的第二电极指向作为负极的第一电极),且高度差的设计使电流流经更深的组织区域才能到达另一个电极,从而增加了电场的穿透深度,给予深层电刺激的同时,引导药物分子沿着特定的路径进行深层递送。另外,由于无需增设头皮膜作为载药层,并且是电极直接与头皮接触给药,避免了头皮膜的物理阻挡,从而有助于实现深层靶向递送,进而提高药物递送效率。

[0025] 通过将机械式通断开关(即第二导电元件末端的封堵件)与流体通路控制耦合在同一个可动部件上,实现了“接触即导通、受压即给药”,无需额外的电控阀门和复杂的控制电路,大大降低了成本,也提升了用户体验。

[0026] 6.本发明不仅可以提供单一的电刺激模式或单一的递送模式,还可以提供电刺激模式和递送模式协同作用的混合模式(例如,按照预设的时间间隔分别先进行电刺激,然后进行药物递送)。

[0027] 总结而言,本发明并非对现有技术的简单改进,而是通过原理创新(电动力主动驱动)、设计创新(适配多毛环境的梳形结构)和模式创新(无创协同治疗),系统性解决了AGA治疗中的深层递送瓶颈与患者依从性难题,提供了一种更高效、更友好、更具潜力的下一代解决方案。

附图说明

[0028] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍。在所有附图中,类似的元件或部分一般由类似的附图标记标识。附图中,各元件或部分并不一定按照实际的比例绘制。显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动性的前提下,还可以根据这些附图获得其它的附图。

[0029] 图1A为本发明实施例提供的用于头皮深层电递送的装置的结构示意图;

图1B为发明实施例提供的用于头皮深层电递送的装置的部分结构示意图;

图1C为发明实施例提供的用于头皮深层电递送的装置中盖体部分被拆卸的示意图;

图2为本发明实施例提供的用于头皮深层电递送的装置将治疗分子深层递送至毛囊细胞促进毛发再生的示意图;其中,A为递送调节分子SRD5A2 siRNA和VEGF-A(SRD5A2 siRNA可降低雄激素水平,促进毛发生长;VEGF-A则促进血管再生,促进毛发生长)的示意图;B为递送装置实现SRD5A2 siRNA与VEGF-A质粒深层递送的机制示意图;C为递送装置内部电路示意图;D为递送装置中电极接触头皮时施加在头部的脉冲信号的示意图;

图3为本发明实施例提供的用于头皮深层电递送的装置与对齐梳齿的递送装置所形成的电场的仿真模拟结果的对比示意图;A为对齐梳齿(即等高电极)的递送装置所形成的对称电场示意图,B为本发明实施例的递送装置的定向电场示意图;C为施加相同脉冲电压(例如30V)的前提下,A中相邻梳齿和B中相邻梳齿之间形成的两种电场强度对比柱状图;

图4为验证本发明实施例提供的用于头皮深层电递送的装置的递送效果;其中,A为四组实验动物头部的双光子显微镜(TPM)图像,其反映了四组中皮肤中分子递送的效率;B为四组实验动物头部皮肤中分子递送深度(红色信号表示递送深度)的组织切片图像(A-B碘化丙啶用作递送的验证分子);C为基于A中所示四组皮肤中荧光强度PI的定量分析结果示意图;D为基于B中所示四组皮肤中分子递送深度的定量分析结果示意图;E为模拟电场下深层毛囊细胞的跨膜电位;F为使用本发明递送装置进行深度分子递送的原理示意图;G和H为通过qPCR分析对四组皮肤组织中递送的分子:VEGFA质粒和SRD5A2 siRNA进行含量分析得到的分析结果图;

图5为验证本发明实施例提供的用于头皮深层电递送的装置促进毛发再生的效果:A为六组采用不同方法的AGA小鼠模型的治疗方案示意图;B为利用本发明实施例的装置进行分子递送后VEGFA mRNA的表达水平;C为利用本发明实施例的装置进行分子递送后SRD5A2 mRNA的表达水平;D分别为VEGFA和SRD5A2蛋白表达水平的蛋白质印迹分析;E为VEGFA和SRD5A2蛋白表达水平的定量分析;F为显示从第1天到第28天每组毛发生长的代表性照片;G为第28天皮肤组织的代表性H&E染色纵切片;H为皮肤组织中毛囊活化标志物CD31(红色)和CD34(绿色)的免疫荧光染色图像;I和J分别为治疗后第28天头发恢复面积和头发生长周期评分的比较量化结果图;K为第28天皮肤组织中毛囊计数的统计分析结果;L和M分别为细胞在第28天时,CD31的FI强度定量分析结果、CD34的FI强度定量分析结果。

[0030] 附图标记标识汇总:

1、梳形外壳;2、梳柄;3、第一电极;4、第二电极;5、梳身;

401、弹性复位件;402、储药舱;403、封堵件;404、第二导电元件;405、第一限位件;

406、第二限位件。

具体实施方式

[0031] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本发明实施例中的附图，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

[0032] 本文中，使用用于表示元件的诸如“模块”、“部件”或“单元”的后缀仅为了有利于本发明的说明，其本身没有特定的意义。因此，“模块”、“部件”或“单元”可以混合地使用。

[0033] 本文中，术语“上”、“下”、“内”、“外”、“前”、“后”、“一端”、“另一端”等指示的方位或位置关系为基于附图所示的方位或位置关系，仅是为了便于描述本发明和简化描述，而不是指示或暗示所指的装置或元件必须具有特定的方位、以特定的方位构造和操作，因此不能理解为对本发明的限制。此外，术语“第一”、“第二”仅用于描述目的，而不能理解为指示或暗示相对重要性。

[0034] 本文中，除非另有明确的规定和限定，术语“安装”、“设置有”、“连接”等，应做广义理解，例如“连接”，可以是固定连接，也可以是可拆卸连接，或一体地连接；可以是机械连接，可以是直接相连，也可以通过中间媒介间接相连，可以是两个元件内部的连通。对于本领域的普通技术人员而言，可以具体情况理解上述术语在本发明中的具体含义。

[0035] 本文中“和/或”包括任何和所有一个或多个列出的相关项的组合。

[0036] 本文中“若干”、“多个”意指两个或两个以上，即其包含两个、三个、四个、五个等。

[0037] 在本说明书中使用的，术语“大约”，典型地表示为所述值的+/-5%，更典型的是所述值的+/-4%，更典型的是所述值的+/-3 %，更典型的是所述值的+/-2 %，甚至更典型的是所述值的+/-1 %，甚至更典型的是所述值的+/-0.5%。

[0038] 在本说明书中，某些实施方式可能以一种处于某个范围的格式公开。应该理解，这种“处于某个范围”的描述仅仅是为了方便和简洁，且不应该被解释为对所公开范围的僵化限制。因此，范围的描述应该被认为是已经具体地公开了所有可能的子范围以及在此范围内的独立数字值。例如，范围1-6的描述应该被看作已经具体地公开了子范围如从1到3，从1到4，从1到5，从2到4，从2到6，从3到6等，以及此范围内的单独数字，例如1，2，3，4，5和6。无论该范围的广度如何，均适用以上规则。

[0039] 本文中“透皮深层”是指从表皮到毛囊部位之间的区域。

[0040] 实施例一：

如图1A和图1B所示，本实施例提供一种用于头皮深层电递送的装置，包括用于产生脉冲电压的电信号发生器，与所述电信号发生器电连接的主控模块，以及梳形外壳1，所述电信号发生器和主控模块集成在梳形外壳1内。所述梳形外壳1包括：梳柄2、连接在所述梳柄2一端的梳身5。

[0041] 特别地，梳形外壳指常见类似梳子的形状，例如：可以手持的部分，以及具有梳齿的梳身部分。具体地，如具有一排梳齿的梳子，以及具有多排平行梳齿的梳子，或相互之间具有一定角度的梳齿的扇形梳子，或者梳身呈圆柱形，让梳身周向均匀排布的多排梳齿。本装置是在外形上设计为梳形，内部为中空结构用于安装各种电子设备，如主控模块，电信号

发生器,以及其他部件(如第一电极和第二电极)与主控模块相连的线路等。在使用时,设计为梳形结构可利用其结构拨开毛发,避免了头发的物理干扰,直接接触于头皮上,确保了定向电场和电极与靶向皮肤区域的有效接触。

[0042] 所述装置还包括:与所述电信号发生器电连接,用于形成定向电场的多个第一电极3和多个第二电极4,以及供药模块;多个所述第一电极3和多个所述第二电极4按照预设排布规则设置在所述梳形外壳1上,所述第一电极3的长度L1大于所述第二电极4的长度L2。

[0043] 具体地,在本实施例中,第一电极3和第二电极4设置在梳齿的中空结构中,或者,其本身结构就可作为梳齿。优选地,电信号发生器设置在梳身内部的中空内,主控模块设置在梳柄的中空内。或者电信号发生器与主控模块集成在一起,并设置在梳柄(梳形外壳中)中。本装置在有限空间内巧妙地将其功能组件(如电信号发生器,主控模块等)组装为一体。

[0044] 在一些实施例中,所述预设排布规则包括:二维平面布设规则,所述二维平面布设规则包括:多个所述第一电极3和多个所述第二电极4沿所述梳身5长度方向交替设置,作为与所述梳身5相连的一排梳齿,如图1A和图1B所示。

[0045] 本实施例中,第一电极3和第二电极4的排布规则需要使得其形成定向电场,从而对头皮深层进行药物递送,例如:具有高度差的第一电极3和第二电极4采用交替排布方式,这种结构设计在与头皮接触时会引起局部皮肤形变,形成微凸起,并形成回路,当与电信号发生器配合时,能够在约20V-33V(优选30V)的脉冲电压输入下实现对头皮组织的有效深层电刺激,从而实现可逆电穿孔,以形成递送药物分子的微通道。

[0046] 本实施例中,多个第一电极3和第二电极4被设计为交替的梳齿状从而形成定向电场。具体地,第一电极的长度L1大于第二电极的长度L2。

[0047] 其中,较长的第一电极3作为正极,而较短的第二电极4作为负极,且较短的第二电极4与供药模块集成在一起。当然,若需要利用负极的作用输送药物时,将供药模块集成在作为负极的电极上。

[0048] 当然,在另一些实施例中,若需要利用正极的作用输送药物时,将供药模块集成在作为正极的电极上,相应地,较短的第二电极4作为正极,而较长的第一电极作为负极。

[0049] 在一些实施例中,所述第二电极4包括:沿梳齿轴向方向延伸的第二导电元件404,相应地,所述供药模块包括:沿梳齿轴向方向延伸的储药舱402(例如,梳形外壳还包括中空梳齿,该储药舱402即为该中空梳齿内的空腔)。其中,所述第二导电元件404内置在所述储药舱402内,并可沿所述储药舱402的轴向往复运动;所述第二导电元件404的末端设置有可导电的封堵件403,且所述第二导电元件404的末端设置有弹性复位件401。

[0050] 在一些实施例中,所述储药舱402内固定设置有第一限位件405,所述储药舱402的出口处可拆卸地(例如螺纹连接)设置有第二限位件406,所述弹性复位件401的两端分别抵靠在所述第一限位件405和所述第二限位件406,且所述第二导电元件404贯穿所述第一限位件405,并可沿所述储药舱402的轴向相对于所述第一限位件405往复运动。其中,所述第一限位件405上设置有至少一个药液流通通道,以连通第一限位件405上下两侧的空间;所述第二限位件406上设置有与所述封堵件403配合的贯通孔。优选地,所述第二限位件406呈漏斗状。

[0051] 当无外作用力时,在所述弹性复位件401的作用下,所述第二导电元件404末端的封堵件403将所述储药舱402的出口进行封堵;当所述第一电极3的末端作用于头部时,在头

部挤压作用下,所述封堵件403脱离所述储药舱402的出口,从而使得药液可从所述出口流出。

[0052] 优选地,储药舱402内的药物采用滚珠的释放机制,功能类似于圆珠笔。具体地,由第二电极4末端的封堵件403作为储药舱402的阀门开关,一旦该封堵件403接触头部并受到挤压,使得封堵件403与第二限位件406的贯通孔之间形成间隙,也即开启储药舱402的出口,从而使得药物流出。并且,在操作过程中(例如,梳头过程中),相邻梳齿(第一电极3和第二电极4)的高度差会产生从作为正极的梳齿到作为负极的梳齿的定向电场。该定向电场驱动释放出的治疗分子进行主动透皮转运,将其导向毛囊深部区域。此外,所施加的电场会在毛囊细胞膜上引起可逆电穿孔,瞬时增强膜通透性以加速细胞内分子摄取。设备移除、电场消散后,膜完整性可自发恢复,确保了递送过程的安全性和有效性。

[0053] 本申请中,通过弹性复位件401,当接触到头皮,并受到挤压时,使得第二电极4的第二导电元件沿其轴向移动,进一步加大第二电极与第一电极之间的高度差。

[0054] 本装置的工作原理:当接收到触发信号(例如,用户通过预先设置的触发按键所产生的触发信号)时,电信号发生器生成相应的脉冲电压(预先存储有该脉冲电压的幅值),此时,由于第一电极3和第二电极4之间没有形成回路,因此,没有形成定向电场。

[0055] 当用户利用该装置梳头,使得所述第一电极3的末端和第二电极4的封堵件403作用于头部时,在头部挤压作用下,第二导电元件404沿其轴向向靠近梳身方向移动,使得所述封堵件403脱离所述储药舱402的出口(这里的脱离是指封堵件403表面与储药舱402的出口,如第二限位件的贯通孔,之间有供药物流出的间隙),使得药物流出,但第二电极4的封堵件403仍与头部有接触,从而在第一电极3和第二电极4之间形成回路,进而在第一电极和第二电极之间形成定向电场,驱动药物输送至头部的毛囊深处。

[0056] 本申请通过设置梳形装置,并设置具有高度差的电极,相较于采用等高电极/对齐电极的方式,将二维平面电刺激升级为三维立体刺激,也即将平面均匀对称电场转化为从正极到负极且具有更高穿透能力的定向电场,以打开皮肤表面屏障,从而形成递送药物的通道,参见图2。并且,由于无需增设头皮膜作为载药层,并且是电极直接与头皮接触给药,避免了头皮膜的物理阻挡,从而更加有助于实现深层靶向递送,进而提高药物递送效率。

[0057] 更进一步,通过将机械式通断开关(即第二导电元件末端的封堵件)与流体通路控制耦合在同一个可动部件上,实现了“接触即导通、受压即给药”,无需额外的电控阀门和复杂的控制电路,大大降低了成本,也提升了用户体验。

[0058] 在另一些实施例中,所述供药模块也可以是直接涂覆在整个所述第二电极4上,或涂覆在第二电极4末端与皮肤相接触的接触面(如封堵件与皮肤相接触的局部区域)上的药物涂层。

[0059] 在一些实施例中,所述第一电极3的末端可采用可导电的球形结构,其与头皮直接接触,其形状与第二电极的封堵件相似。

[0060] 参见图3可知,正负电极之间施加相同的电压的前提下,相较于对齐梳齿的方式,采用具有高度差的电极阵列,在正负电极之间形成的电场的电场强度更大。例如,在施加30V电压的情况下,具有高度差的电极阵列中正负电极之间形成的电场的电场强度比对齐梳齿阵列中正负电极之间电场的电场强度的3倍还大。

[0061] 在一些实施例中,所述第一电极3的长度L1与所述第二电极4的长度L2之差大于

0mm且小于2mm(优选地,两个电极长度之差为1mm-2mm,更优选地,1.5mm);所述第一电极3与所述第二电极4之间的间距L3大于0mm且小于14mm(优选地,两个电极之间间距为7mm-14mm),此处两个电极之间的间距L3是指相邻两个电极(梳齿)边缘之间的距离,参见图1C。

[0062] 本实施例中,作为整体形状为梳形的装置,第二电极和第一电极作为其梳齿形状,适当的齿间距作用在于能够拨开毛发。

[0063] 为了与日常梳理习惯相适应,该装置被设计成梳状构型。与传统的梳子不同,该装置采用两种具有交替高度差的金属尖端齿梳排列。这种结构设计在与头皮接触时会引起局部皮肤形变,形成微凸起,当与集成的电信号发生器配合时,能够在约30V的脉冲电压输入下实现对头皮组织的有效深层电刺激(图2)。

[0064] 为了实现治疗分子的高效导入,将深层组织分子递送功能整合到该装置中。具体地,较低的梳齿中集成载药模块,用以预先装载治疗分子;其尖端采用基于滚珠的释放机制,功能类似于圆珠笔,可实现接触即触发给药。

[0065] 并且,在操作过程中,具有高度差的电极阵列中相邻的第一电极和第二电极之会产生从正负到负极的定向电场。该电场驱动释放出的治疗分子进行主动透皮转运,将其导向毛囊深部区域。此外,所施加的电场会在毛囊细胞膜上引起可逆电穿孔,瞬时增强膜通透性以加速细胞内分子摄取。而设备移除、电场消散后,膜完整性可自发恢复,确保了递送过程的安全性和有效性。

[0066] 在一些实施例中,参见图2,该装置的电路部分包括:触发按钮、主控模块(例如MCU),以及与该主控模块电连接的电压调制器,其中,电压信号发生器(可采用现有的电压信号发生器来生成相应的脉冲电压;当然,在另一些实施例中,该电压信号发生器也可不集成在主控模块中)集成在主控模块内。具体地,一旦用户按压触发按钮,主控模块接收到相应的触发信号,即通过电压信号发生器输出较小的脉冲电压(例如,3.3V作用的脉冲电压),并由调制器将该脉冲电压调制为预先设定幅值(例如,30V)的脉冲电压。其中,该调制器包括:线性稳压器LDO(优选3.3V)、升压转换器DC-DC Boost、作为电子开关的MOSFET管、线性稳压器LDO(优选30V),该调制器为现有技术,其内部结构和工作原理,这里不再赘述。

[0067] 在一些实施例中,梳身5包括与各个中空结构的梳齿连接的主体部分,以及可拆卸地安装在该主体部分的盖体部分,当拆卸下盖体部分时,可直接通过主体部分上各个与储药舱连通的注入口向储药舱内注入所需递送的药物。具体地,该盖体部分与主体部分可采用卡扣连接等方式实现可拆卸连接。在一些实施例中,该盖体部分内集成一个电路板,梳柄内集成一个电路板,两个电路板之间通过可插拔且可导电的连接线电连接。优选地,梳柄中的电路板集成了主控模块、触发按键(或开关按键)和电信号发生器等;而梳身中的电路板主要集成了可将梳柄中电路板输出的脉冲电压输出给各个电极可插拔的供电接口。具体地,第一电极靠近盖体部分的顶部设置一个可与供电接口进行插拔导电的导电端子;第二电极靠近盖体部分的顶部设置一个可与供电接口进行插拔导电的导电端子,且该导电端子与第二电极的顶部之间通过一个导线电连接,通过设置该导线和导电端子,使得第二电极可在储药舱内沿其轴向上下往复移动而不影响其与主控模块之间的电连接。

[0068] 实施例二:

本实施例提供了另一种用于头皮深层电递送的装置,其结构与上述实施例一的装置结构相同,不同点在于,第一电极与第二电极的预设排布方式。

[0069] 本实施例中,第一电极与第二电极的预设排布方式采用三维立体布设规则。具体地,与所述梳身5相连的至少两排梳齿,且每排梳齿中多个所述第一电极3和多个所述第二电极4沿所述梳身5长度方向交替设置。

[0070] 本实施例中,第一电极和第二电极的高度差及其药物递送方式原理与上述实施例相同,即其作为梳齿结构,使得拨开头发覆盖的头皮区域。

[0071] 实施例三:

本实施例三提供了另一种用于头皮深层电递送的装置,其结构与上述实施例一的装置结构相同,不同点在于,第一电极与第二电极的预设排布方式采用另一种三维立体布设规则。

[0072] 具体地,多个所述第一电极3和多个所述第二电极4分别位于相互平行的至少两个平面,作为与所述梳身5相连的至少两排梳齿。其中,两个平面之间的间距即为第一电极和第二电极之间的间距。

[0073] 实施例四:

本实施例提供了另一种用于头皮深层电递送的装置,其结构与上述实施例一的装置结构相同,不同点在于,第一电极与第二电极的预设排布方式采用另一种三维立体布设规则。具体地,多个所述第一电极3和多个所述第二电极4分别位于围绕在所述梳身周围间隔设置的多个安装面上,从而作为围绕所述梳身5周向间隔设置的多排梳齿,且相邻两个安装面分别安装多个所述第一电极3和多个所述第二电极4。

[0074] 优选地,本实施例中的该梳身采用具有一定宽度,且多个安装面(即同一排梳齿所在平面)沿该梳身的宽度方向间隔设置。优选地,多个安装面之间可以是相互平行的,也可以是具有一定角度的。

[0075] 当然,该梳身也可以是呈圆柱形,多个安装面沿该梳身的周向均匀间隔设置。

[0076] 实施例五:

本实施例五提供了另一种用于头皮深层电递送的装置,其结构与上述实施例一的装置结构相同,不同点在于,第一电极与第二电极的预设排布方式采用另一种三维立体布设规则;具体地,多个所述第一电极3和多个所述第二电极4分别位于围绕在所述梳身5周围间隔设置的多个安装面上,从而作为围绕所述梳身5周向间隔设置的多排梳齿,且每个安装面上交替设置多个所述第一电极3和多个所述第二电极4。

[0077] 优选地,本实施例中的该梳身采用具有一定宽度,且多个安装面(即同一排梳齿所在平面)沿该梳身的宽度方向间隔设置。优选地,多个安装面之间可以是相互平行的,也可以是具有一定角度的。当然,该梳身也可以是呈圆柱形,多个安装面沿该梳身的周向均匀间隔设置。

[0078] 实施例六:

本实施例提供一种用于头皮深层电递送的方法,基于上述任一实施例所述的一种用于头皮深层电递送的装置实施,包括以下步骤:

S1、配置设备参数;所述设备参数包括:脉冲电压值。

[0079] 在一些实施例中,可装置内可预先存储有该脉冲电压值,例如,出厂设置的默认值。在另一些实施例中,用户可通过与主控模块电连接的调节按键/设置按键来设定脉冲电压值等设备参数。

[0080] 在一些实施例中,该脉冲电压值为20-33V;优选地,30V。

[0081] S2、当接收到触发信号时,根据预设的所述脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极3和第二电极4发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极3和所述第二电极4在头部形成定向电场,以将打开通道的同时将药物输送至所述头部的毛囊深处。

[0082] 在一些实施例中,用户可通过与主控模块电连接的触发按钮(如开关按键)来产生相应的触发信号,从而触发主控模块控制电信号发生器产生相应的脉冲电压,并通过第一电极和第二电极与用户头部形成回路,从而形成定向电场,以在输送药物。具体地的工作原理可参考上述实施例一,这里不再赘述。

[0083] 实施例七:

本实施例还提供另一种用于头皮深层电递送的方法,基于上述任一实施例所述的一种用于头皮深层电递送的装置实施,包括以下步骤:

S1、配置设备参数;所述设备参数包括:工作模式。

[0084] 在一些实施例中,该装置的工作模式包括:电刺激模式、药物电递送模式和混合模式。具体地,用户可通过设置在梳柄上的开关按钮来实现模式切换,例如,短按一下(如1-2s)为电刺激模式,长按一下(如4-5s)为递送模式,连续按两下为混合模式。当然,也可采用其他触发方式,这里不再展开描述。

[0085] 其中,电刺激模式是指储药舱未开启,且电信号发生器生成第一幅值(如20V-33V)的脉冲电压,并通过第一电极和第二电极向头部施加特定的电刺激。但此时,由于用户利用该装置进行梳头时,按压力度不够,使得储药舱尚未开启,因此,仅仅只是进行电刺激。

[0086] 药物电递送模式是指储药舱开启,且电信号发生器生成第二幅值(如20V-33V)的脉冲电压并通过第一电极和第二电极向头部施加定向电场,以形成微米级通道,从而输送药物到深层。优选地,第一幅值与第二幅值相同,或者,第一幅值小于第二幅值。

[0087] 混合模式是指在一个周期内,先执行电刺激模式,再执行药物电递送模式。

[0088] 在一些实施例中,电刺激模式与药物电递送模式之间无时间间隔,仅需用户提前学习使用方法,例如,使用时,先施加较小的作用力,使得正负电极之间形成回路,但储药舱不会开启;然后施加较大的作用力,使得储药舱开启,也即两种模式之间进行无缝切换。

[0089] 对于一些皮脂较厚或皮肤屏障功能较强的用户来说,采用这种无缝切换的方式,本质上是利用连续强场维持最大孔道,强力推动药物克服油脂阻力,实现向毛囊深部的有效递送。更优选地,第一幅值小于第二幅值(例如,电刺激模式下采用30V,而递送模式时采用28V,具体地,可通过电压调制器来调制输出电压),既能保证对已开放孔道的充分利用,又可避免因电压过高而对厚皮脂区域造成的不可逆损伤。

[0090] 在另一些实施例中,对于一些皮脂较薄或皮肤屏障功能较弱的用户来说,优选在电刺激模式与药物电递送模式之间的时间间隔T。优选地,该时间间隔T小于电刺激模式下在毛囊细胞膜上形成的可逆电穿孔的恢复时间。通过将时间间隔控制在可逆电穿孔的恢复时间之内,可以利用电刺激后细胞膜通透性瞬间增大的窗口期,使后续的药物电递送模式能够以更低的电压或更短的时间实现高效深层递送,避免因膜孔闭合而导致的递送效率下降。进一步优选地,所述时间间隔T为微秒级至毫秒级,具体可根据电刺激参数(如电压、脉宽、脉冲次数)以及毛囊细胞的类型和状态进行实验获得,这里不再展开描述。

[0091] 另外,由于该时间间隔T的存在,允许细胞膜从可逆电穿孔状态进行部分修复,然而不同细胞(如表皮角质细胞与毛囊干细胞)膜修复速度具有较大差异,因此,可形成选择性递送窗口。当后续施加药物递送电场时,药物分子更倾向于被仍处于活化状态的深层靶细胞(如毛囊隆突区干细胞)所摄取,从而实现精准地细胞靶向递送,同时避免对薄弱屏障的过度损伤。

[0092] 在一些实施例中,由于电刺激模式与药物电递送模式之间有时间间隔,需要用户配合该时间间隔来施加不同的压力以开启或关闭储药舱。具体地,可在主控模块中集成一个语音播放模块和定时器,一旦用户选择该混合模式时,定时器开始计时,在每个周期中,若电刺激模式结束时,主控模块控制语音播放模块播放提示音(如“滴”等),且达到预设的时间间隔(或达到预设的时间间隔前)再次控制语音播放模块播放提示音(如“滴”或“咔”等),提醒用户,从而使得用户可轻易区分两种模式,并根据两种模式来施加不同大小的作用力。例如,使用时,在电刺激模式下,先施加较小的作用力,使得正负电极之间形成回路,但储药舱不会开启;当听到表示预设时间间隔结束(或即将结束,或开启递送模式)的提示语音后,施加较大的作用力,使得储药舱开启,从而配合递送模式进行药物分子的深层递送。

[0093] S2、当接收到触发信号时,识别当前的工作模式,若为电刺激模式,执行步骤S3;若为药物电递送模式,执行步骤S4;若为混合模式,执行步骤S5。

[0094] S3,根据第一预设脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极3和第二电极4发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极3和所述第二电极4在头部形成定向电场,以进行电刺激。

[0095] S4,根据第二预设脉冲电压值控制所述装置中的电信号发生器生成并向所述装置中的第一电极3和第二电极4发送相应的脉冲电压,并通过所述第一电极3和所述第二电极4在头部形成定向电场,以将打开通道的同时将药物输送至所述头部的毛囊深处。

[0096] S5,根据预设的间隔时间T,先后分别启动电刺激模式和药物电递送模式,从而使得通过电刺激模式先打开通道,然后通过药物电递送模式通过打开的通道进行药物的高效递送。

[0097] 实验一:为了探究本申请进行电递送的装置(后续称之为递送装置)的递送性能,通过设置不同组,且不同组采用不同的装置:(1)AGA模型对照组(雄性激素脱发模型对照组):不递送任何治疗药物;(2)外用组:提前剔除实验动物头部毛发,然后在剔除毛发的头皮局部涂抹治疗药物;(3)对齐梳齿组:采用相同长度(均为250μm长)的第一电极和第二电极的递送装置(即该递送装置与实验组所采用的递送装置的不同在于第一电极和第二电极无高度差,其余都相同);(4)实验组:利用上述实施例一所示的递送装置(相邻的第一电极和第二电极之间的高度差为1.5mm、间距为14mm)进行药物递送;然后利用双光子显微镜观察递送一次完之后的递送效果。具体地,递送的药物分子选择VEGFA质粒和SRD5A2 siRNA,其中,VEGFA质粒通过促进血管生成来增强局部代谢,SRD5A2 siRNA通过降低5α-还原酶的活性来抑制雄激素合成。

[0098] 参见图4A,为利用双光子显微镜观察得到的上述四组的递送效果图,进一步地,分别为对四组皮肤组织进行冷冻切片(纵切),然后观察到的皮肤组织分布视图,如图4B。由该图4A和图4B可知,实验组的药物递送量远远大于对齐梳齿组和外用组的药物递送量;其中,

对照组中几乎看不到药物被递送至深层。

[0099] 通过对图4A所示图像中红色荧光信号的荧光强度PI(用于表征药物分子的递送浓度/递送量)进行分析,得到四组的荧光强度对比图,如图4C:实验组的荧光强度PI接近3×10^7a.u(参见图4C中绿色方框);而参照组的荧光强度PI刚刚超出1×10^7a.u(参见图4C中橙色方框),而局部涂抹组的荧光强度PI小于1×10^7a.u(参见图4C中紫色方框);对照组的荧光强度PI几乎为0。

[0100] 通过对图4B中切片图像进行红色信号强度(用以表征药物分子递送深度)进行分析,得到四组的递送深度对比图:

如4D中绿色曲线所示,切片中红色信号持续呈现直至667μm,也即实验组的递送深度可深达660μm以上;

参见图4D中橙色曲线,切片中红色信号持续呈现直至250μm左右,也即而参照组的递送深度仅可达250μm左右;

参见图4D中紫色曲线,切片中红色信号仅持续呈现直至74μm左右,也即局部涂抹组的递送深度仅可达74μm左右;而对照组的药物递送没有达到深层组织。

[0101] 通过跨膜电势差试验(即利用上述实施例一所述的递送装置施加30V脉冲电压进行药物递送)来得到最低有效电压。参见图4E和图4F,诱导的跨膜电位超过0.7V、使电穿孔介导的有效递送进入卵泡细胞;并且,实际上,只要电压超过0.2V,即可实现药物递送。也即在特定电压参数下(约0.2V有效作用电压)该系统可实现对细胞膜电位的有效调控,为后续电穿孔递送提供依据。

[0102] 参见图4F,为实验组中递送装置的原理图:较短的第二电极与其两侧的第一电极之间均形成定向电场,从而将VEGFA mRNA和SRD5A2同时递送至毛囊细胞。

[0103] 通过qPCR分析对四组皮肤组织中递送的药物分子:VEGFA mRNA和SRD5A2 siRNA进行含量分析,得到的分析结果图,如图5G和图5H:

参见图4G中绿色线框,相较于对照组中VEGFA mRNA的递送量,实验组的递送装置实现了大于9倍的递送;

参见图4H中绿色线框,相较于对照组中SRD5A2 siRNA的递送量,实验组的递送装置实现了大于15倍的递送。

[0104] 由此可见,经过qPCR分析证实实验组的皮肤组织中VEGFA mRNA和SRD5A2 siRNA水平显著升高,明显超过对照组、外用组和对齐梳齿组,证实了本申请递送装置能够实现有效深部组织递送的能力。

[0105] 实验二:为评估本发明的递送装置对毛发再生的增强效果,建立了小鼠AGA模型,并将动物随机分为六组:AGA模型对照组(雄性激素脱发模型对照组)-G1组、递送VEGF质粒-G2组、递送SRD5A2 siRNA-G3组、同时递送VEGF和siRNA-G4组、非那雄胺组-G5组和米诺地尔-G6组。

[0106] 参见图5A,G1组即仅仅进行脱毛处理(在无干预的前提下,该组的毛发不会再生长);G2-G4每三天利用本申请中递送装置给药一次;G5组每条口服非那雄胺;G6组脱毛处理的区域每天涂抹米诺地尔。优选地,G2-G4组使用具有图1所示排布电极阵列的递送装置,其中,较长的第一电极和较短的第二电极之间的高度差为1.5mm,间距为14mm。实验期间,各治疗组小鼠体重均未出现显著变化。

[0107] 经过28天治疗后,分别检测了G1-G4组中VEGFA的表达量,以及SRD5A2的表达量,得到结果分别如图5B和图5C所示:G4组中VEGFA的表达量是对照组中VEGFA的表达量8倍多,也即相较于对照组,G4组的递送装置实现了大于8倍的递送;G1组中SRD5A2的表达量是对照组中SRD5A2的表达量1倍多,也即相较于对照组,G1组的递送装置实现了大于1倍的递送。

[0108] 进一步利用western blot对各组的蛋白含量进行分析,得到各组中VEGFA蛋白表达水平和SRD5A2蛋白表达水平结果,分别如图5D和图5E:

四组中管家基因GAPDH蛋白表达水平都高,而G4组中VEGFA蛋白表达水平最高,其次是G2组,再其次是G3组;而G1组中SRD5A2蛋白表达水平最高,其次是G2组,再其次是G3组和G4组。

[0109] 另外,分别在实验的第1、7、14、21和28天对小鼠毛发再生情况进行拍摄记录,参见图5F,并分别通过HE切片看到第1、7、14、21和28天的毛囊数量,参见图5G。进一步,利用标志物CD31(红色)和CD34(绿色)进行染色,得到皮肤组织的免疫荧光染色结果,参见图5H。其中,CD31是血管的染色标志物;CD34是毛囊干细胞的标志物。由图5H可知,G4组中毛囊干细胞最多,其次G3组,再其次是G2组和G5组。

[0110] 进一步地,基于图5H,统计得到各组的恢复面积,也即毛发生成的面积,如图5I所示:G4组的恢复面积最大,几乎达到100%的覆盖面积,其次是G2组和G3组,两组相差不大,再次是G6组大于50%,G5组接近50%;G1组最低。

[0111] 基于毛发生长的面积、颜色和长度进行评估(采用本领域中的毛发评分标准进行评估),得到各组的综合评分,参见图5J。由此可知,G4组的综合评分最高。

[0112] 进一步地,对图5G中的毛囊数量进行量化统计得到结果如图5K:G4组的毛囊数量最多:最大可接近400个,最小接近300个,如图5K中泥土色的线箱所示;其次是G2组和G6组,如图5K中橙色线箱和紫色线箱所示,其他都在200个左右,甚至低于200个。

[0113] 进一步地,分别统计图5H中CD31对应的荧光强度PI和CD34的荧光强度PI,得到图5L和图5M:G4组中CD31的荧光强度PI最大,其次是G2中CD31的荧光强度P,也即是说,G4能够显著促进血管再生;且G4组中CD34的荧光强度PI最大,且远远大于其他所有组中CD34的荧光强度,也即G4组能够显著促进毛囊再生。

[0114] 综上,利用本申请所提供的装置递送VEGFA和SRD5A2,能显著促进毛囊再生和血管生成,从而促进毛发再生进程。

[0115] 需要说明的是,在本文中,术语“包括”、“包含”或者其任何其他变体意在涵盖非排他性的包含,从而使得包括一系列要素的过程、方法、物品或者装置不仅包括那些要素,而且还包括没有明确列出的其他要素,或者是还包括为这种过程、方法、物品或者装置所固有的要素。在没有更多限制的情况下,由语句“包括一个……”限定的要素,并不排除在包括该要素的过程、方法、物品或者装置中还存在另外的相同要素。

[0116] 上面结合附图对本发明的实施例进行了描述,但是本发明并不局限于上述的具体实施方式,上述的具体实施方式仅仅是示意性的,而不是限制性的,本领域的普通技术人员在本发明的启示下,在不脱离本发明宗旨和权利要求所保护的范围情况下,还可做出很多形式,这些均属于本发明的保护之内。

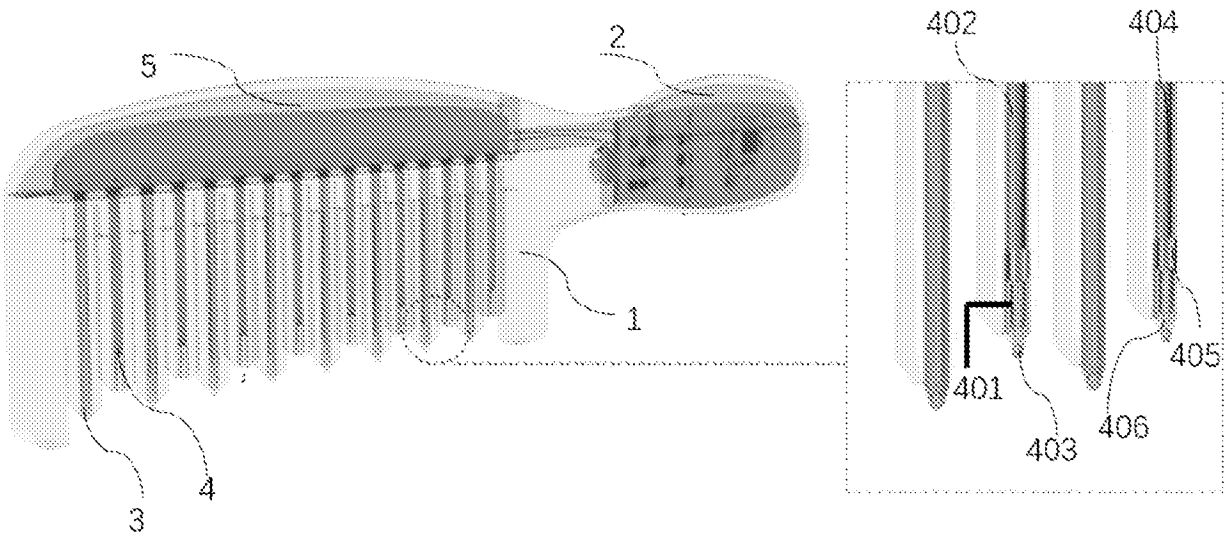


图1A

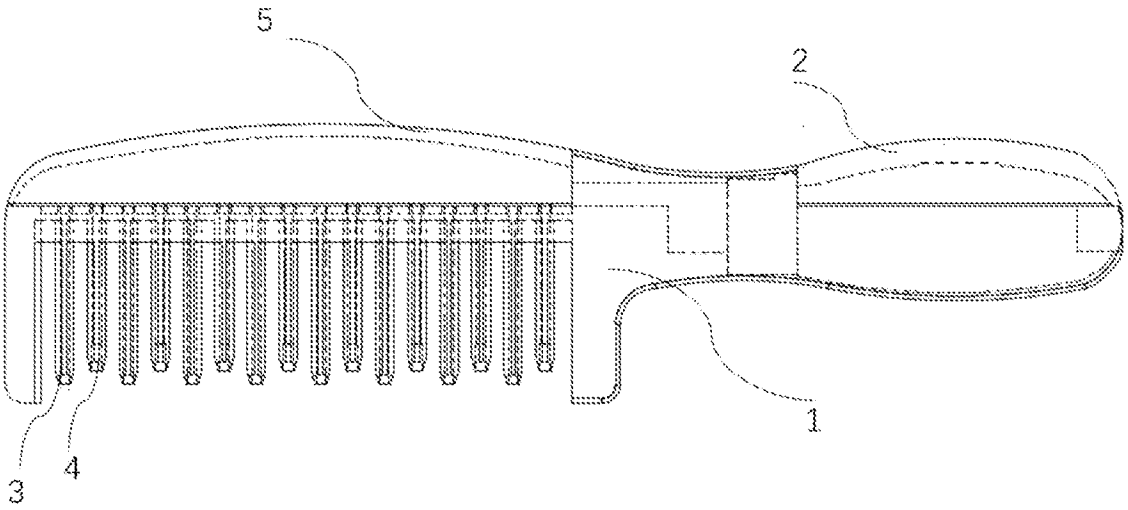


图1B

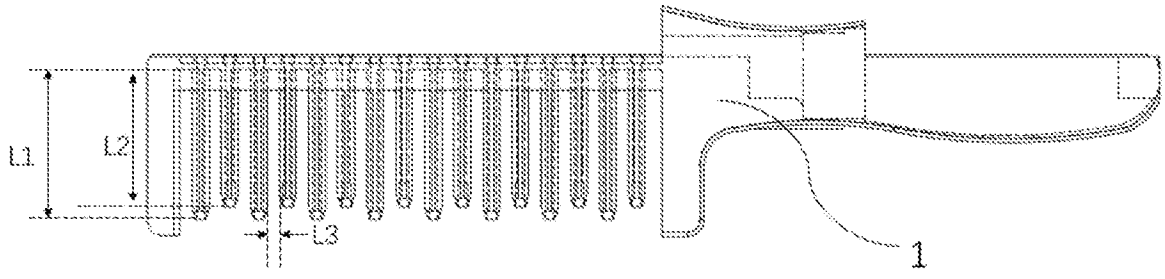


图1C

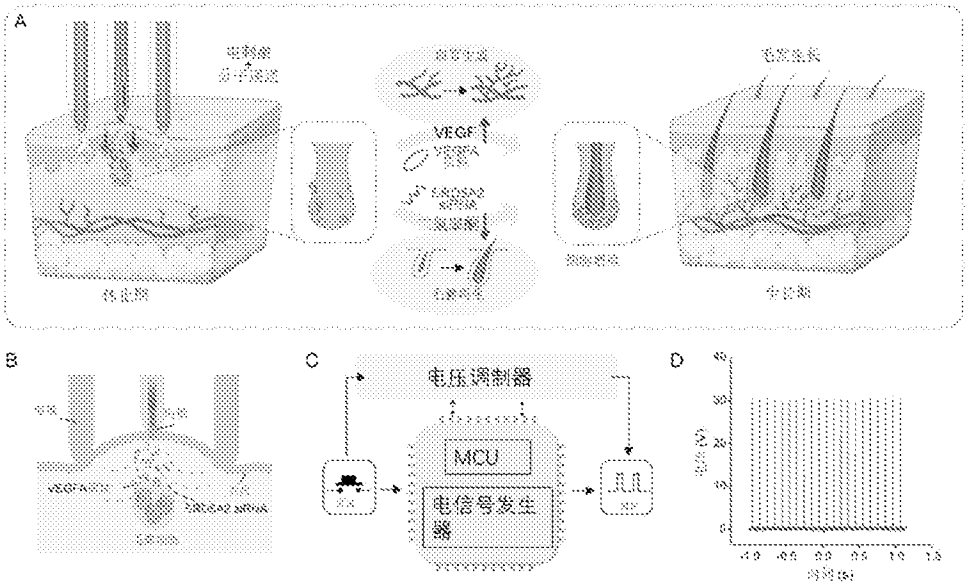


图2

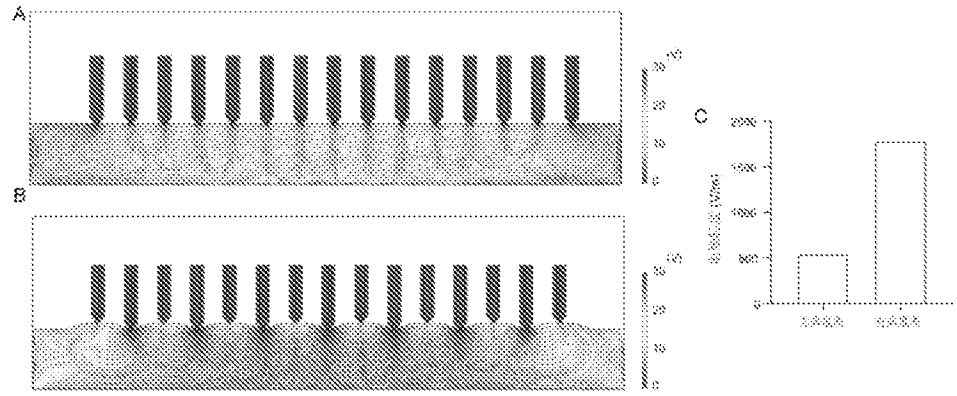


图3

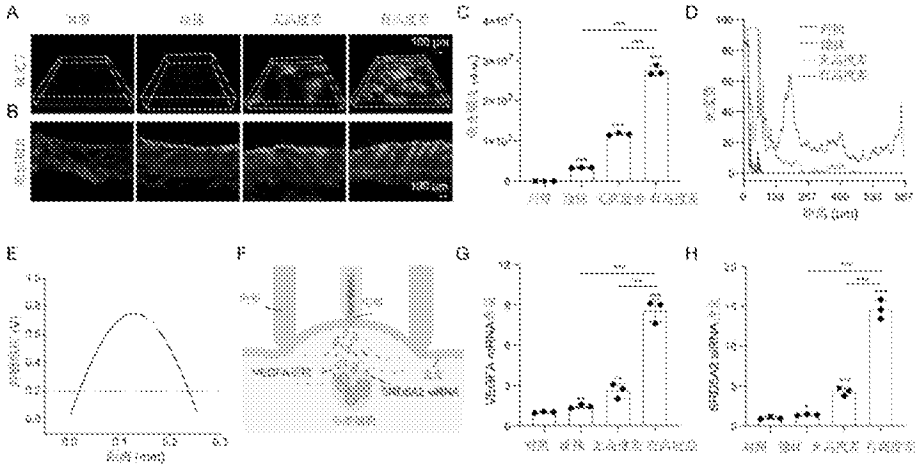


图4

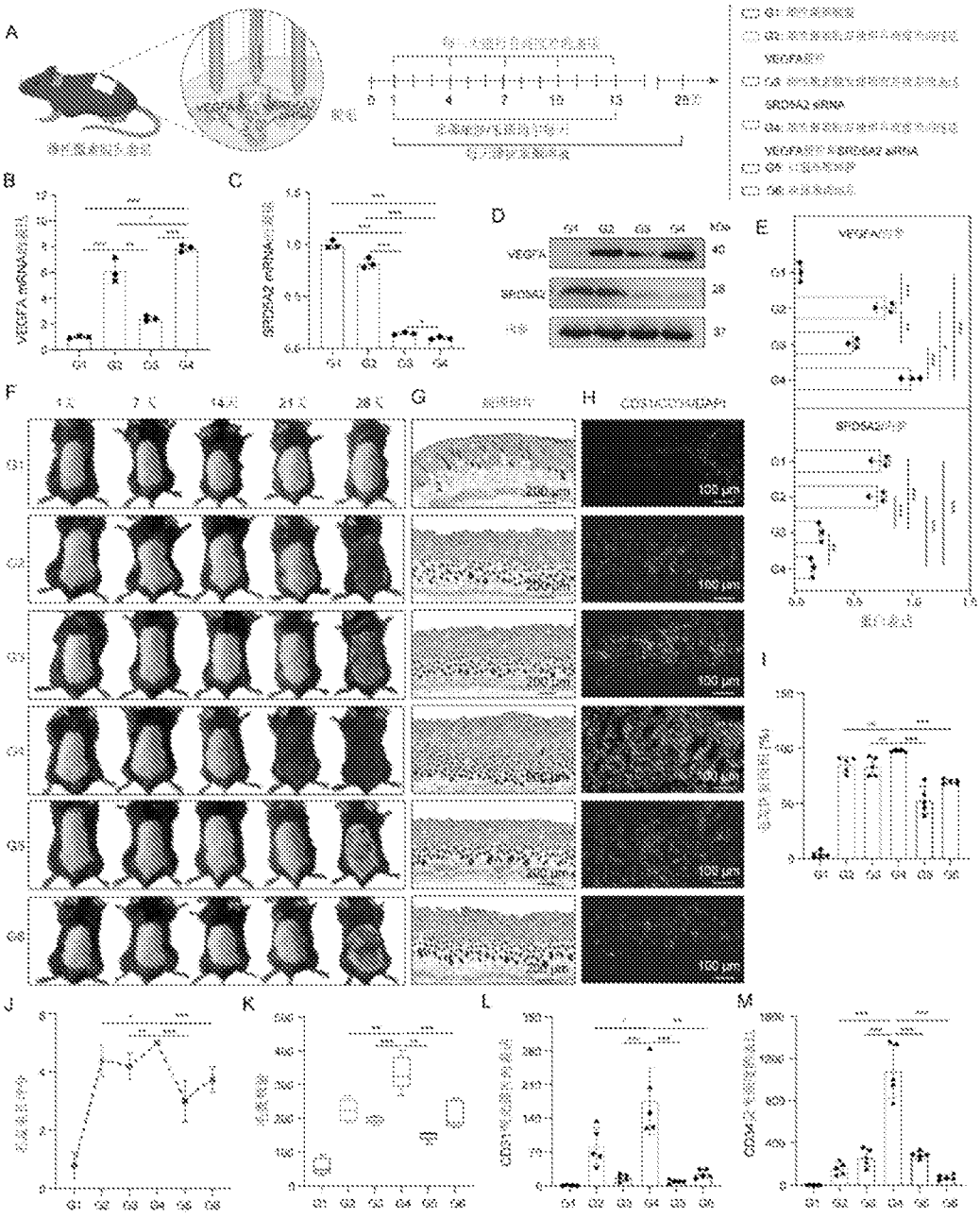


图5