

發明專利說明書²⁰⁰⁵²⁶²⁸⁶

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 93134875

※ 申請日期： 93.11.12 ※IPC 分類： A61M 37/00

一、發明名稱：(中文/英文)

經皮傳送之系統及方法

SYSTEM AND METHOD FOR TRANSDERMAL DELIVERY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾加公司

ALZA CORPORATION

代表人：(中文/英文)

安琪拉 紐華奈利

NWANERI, ANGELA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州山景市查理斯頓路1900號

1900 CHARLESTON ROAD, MOUNTAIN VIEW, CA 94043 U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1.捷納漢曼 薩巴曼尼

SUBRAMONY, JANARDHANAN

2.喬革 威德拉

WIDERA, GEORG

3.喬瑟夫 B 菲立普

PHIPPS, JOSEPH B.

4.卡米爾 麥克 J.N.

CORMIER, MICHEL J.N.

國 籍：(中文/英文)

1.印度 INDIA

2.德國 GERMANY

3.4.美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年11月13日；60/520,043

2. 美國；2004年11月01日；10/978,806
本案優先權之主張應不予受理 本案優先權之主張應不予受理

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體而言係關於經皮膚傳送系統及方法。更特定言之，本發明係關於利用電位來促進物質移動之經皮及細胞內傳送系統。

【先前技術】

活性劑(或藥物)最習知係經口或藉由注射來用藥。不幸地，多種活性劑在經口用藥時完全無效或具有極度降低之功效，此係因為其無法得到吸收或在進入血流之前受到不利影響且因此不具有所要活性。另一方面，直接將藥劑注射至血流中，同時確保該藥劑在用藥期間不改質，此係困難、不方便、費力且不舒服的程序，其有時導致不良患者順應性。

文字"經皮膚"在本文中用作專業術語，其係指藥劑經皮膚層移位。文字"經皮膚"係指藥劑(例如，諸如藥物之治療劑或諸如疫苗之免疫活性劑)經皮膚傳送至局部組織或全身循環系統而無需實質性皮膚切割或穿透，例如用外科手術刀切割或用皮下注射針刺入皮膚。

因此，經皮膚傳送大體上提供一種施以活性劑之方法，否則該等活性劑將需經口或經由皮下注射或靜脈內輸注來傳送。經皮膚藥劑傳送在該等領域中提供改良。與經口傳送相比，經皮膚傳送避免消化道的粗糙環境、回避胃腸藥劑代謝作用、降低初次通過效應且避免由消化酶及肝酶引起的可能性去活作用。同樣地，諸如阿斯匹林(aspirin)之多

種藥劑均對消化道具有不良影響，因此在經皮膚用藥期間消化道並未受到活性劑影響。經皮膚傳送亦提供優於更具侵襲性之經皮膚下或經靜脈內藥劑傳送選擇的優勢。具體言之，不需顯著地切割或穿透皮膚，例如以外科手術刀切割或以皮下注射針刺入皮膚。此優勢使得感染及疼痛之危險性減至最小。

當活性劑確實經角質層與表皮進行擴散時，經角質層的高度有序脂質雙層擴散之速率通常為限制性步驟。因此，多種藥劑(尤其巨分子)經由被動經皮膚路徑的傳送速率或通量在多種狀況下均過於受限以致在治療上無效。

為了改良被動擴散之經皮膚通量，可採用諸如電(例如，離子導入療法及電穿孔)及超音波(例如，超音波藥物透入療法)之外部能源來輔助活性劑的輸送。

電遷移經皮膚傳送裝置一般採用兩個經定位為與身體某個部位(通常為皮膚)緊密接觸之電極。稱為活性電極或供體電極之第一電極係用於向身體傳送治療劑。稱為對立電極或返回電極之第二電極封閉經過身體的具有第一電極之電路。諸如電池之電能源經由該等電極向身體供給電流。例如，若待傳送至身體中之治療劑為帶正電之陽離子，則陽極為活性電極且陰極為接通電路所需之對立電極。若待傳送之治療劑為帶負電之陰離子，則陰極為供體電極且陽極為對立電極。

一廣泛使用的電遷移過程(電遷移，亦稱為離子導入療法)涉及帶電離子(例如，藥物離子)經身體表面的電誘發輸送。

另一類型之電遷移(稱為電滲透)涉及在所施加電場影響下液體經身體表面(例如,經皮膚)的流動。又一種類型之電遷移過程(稱為電穿孔)涉及藉由施加高電壓脈衝而在生物膜上形成瞬時存在的微孔。

其它改良經皮膚通量之嘗試已利用小型皮膚刺入元件來物理穿透角質層。該等方法之實例在下列文獻中有所揭示:歐洲專利EP 0 407063A1、美國專利第5,879,326號、第3,814,097號、第5,250,023號、第3,964,482號、再發佈(Reissue)第25,637號及PCT公開案第WO 96/37155、WO 96/37256、WO 96/17648、WO 97/03718、WO 98/11937、WO 98/00193、WO 97/48440、WO 97/48441、WO 97/48442、WO 98/00193、WO 99/64580、WO 98/28037、WO 98/29298及WO 98/29365號。

先前技術中亦作出嘗試,使皮膚之機械穿透與離子導入療法組合以實現經皮膚傳送。例如,美國專利第6,591,133號揭示將針與電位組合以經患者皮膚來傳送材料。所提及之系統採用一或多個針,其係用以刺入角質層且亦可用作電極。類似地,美國專利第6,256,533號揭示顯微針與離子導入療法一起在經皮膚傳送及提取上的用途。該等先前技術系統係經設計為經患者皮膚移動材料,而非旨在向細胞中傳送材料,其亦不提供用以增加所施加電場的對稱性與均一性之裝置。

因此,本發明之目的為提供經皮膚藥劑傳送系統及方法,其提供優於先前技術藥劑傳送系統的改良。

因此，本發明之目的為提供具有具備改良均勻性及對稱性的電場之經皮膚藥劑傳送系統及方法以傳送生物活性劑。

本發明之另一目的為提供對細胞膜進行電穿孔且使用所施加電場來提供生物活性劑的細胞內傳送之系統及方法。

本發明之另一目的為提供一種系統及方法以對使用所施加電場來經皮膚傳送生物活性劑進行改良。

本發明之又一目的為提供一種經組態為產生球形或半球形對稱電場之經皮膚藥劑傳送系統。

本發明之另一目的為提供一種增強電場密度之經皮膚藥劑傳送系統。

【發明內容】

根據上述目的及彼等將在下文提及且將變得顯而易見之目的，根據本發明用於經皮膚傳送生物活性劑之系統包含微突出構件，其適用於提供能夠對細胞膜進行電穿孔之電場以促進藥劑之細胞內輸送。

在本發明之一實施例中，該經皮膚傳送系統包含：一第一電極，其具有頂部與底部表面及複數個自第一電極底部表面伸出的刺入角質層之微突出；一第二電極；一生物活性劑來源，其與含有生物活性劑之第一電極相關；及一電路，其適用於將能夠對細胞膜進行電穿孔之第一電訊號傳送至第一與第二電極。因此，應用第一電訊號會促進生物活性劑之細胞內傳送。

在該等實施例中，第一電訊號較佳係經組態以產生介於

約 100 V/cm 至 5,000 V/cm 範圍內的電場密度。

較佳地，該電路亦適用於在傳送第一電訊號之前向電極傳送第二電訊號，此促進生物活性劑之經皮膚傳送。

亦較佳地，第二電極具有頂部與底部表面及複數個自該電極底部表面伸出的刺入角質層之微突出。第一與第二電極較佳產生大體上均勻電場。

在本發明之一態樣中，第一與第二電極包含第一整體微突出構件。

在一實施例中，第一電極與第二電極包含由絕緣體分離之微突出構件區。較佳地，第一電極包含微突出構件之圓形區域且第二電極包含在該圓形區域周圍之圓周區域。

更佳地，第一電訊號之傳送產生球形對稱電場與大體上均勻的電場。在所提及之實施例中，第一電極與第二電極可包含在微突出構件圓周周圍之平行板電容器幾何結構。

在一替代實施例中，第一電極與第二電極包含由絕緣體分離之刺入角質層之微突出的交替列。

在本發明之又一實施例中，第一電極與第二電極包含獨立微突出構件。第二電極較佳係相對於第一電極來定位以產生半球形對稱電場。

本發明之另一態樣包含安置在第一微突出構件上之絕緣塗層，該第一微突出構件係經組態以使得電場密度最大化以對細胞進行電穿孔。該絕緣塗層較佳係安置在電極底部表面及一部分刺入角質層的微突出上。在該等實施例中，複數個刺入角質層的微前突中之每一個各包含尖端且較佳

不將絕緣塗層安置在該尖端上。

在本發明之特定實施例中，第一或第二電極之一或多個微突出包含經組態以將該微突出構件錨定至患者皮膚的倒鉤。

在另一實施例中，本發明之微突出具有小於約1000微米且更佳小於約500微米之長度。本發明之刺入角質層的微突出亦可具有介於約5-50微米範圍內之厚度。

在本發明之特定實施例中，生物活性劑包含諸如疫苗或抗原之免疫活性劑。例示性疫苗包括病毒與細菌、基於蛋白之疫苗、基於多醣之疫苗及基於核酸之疫苗。關於疫苗及其它免疫活性劑傳送之進一步細節見於同在申請中之申請案第60/516,184號及_____申請之第_____號[代理人檔案第ALZ5085NP號]，該等申請案之全文以引用的方式併入本文中。

在本發明之其它實施例中，生物活性劑包含在主要治療領域之一中具有活性的藥劑，其包括(但不限於)：諸如抗生素及抗病毒劑之抗感染藥；止痛藥，其包括吩坦尼(fentanyl)、舒吩坦尼(sufentanil)、瑞米吩坦尼(remifentanyl)、丁基原啡因(buprenorphine)及止痛藥組合；麻醉劑；厭食劑；抗關節炎藥；諸如特布他林(terbutaline)之止喘劑；抗驚厥藥；抗抑鬱劑；抗糖尿病藥；止瀉藥；抗組胺；抗發炎藥劑；抗偏頭痛製劑；諸如東莨菪鹼(scopolamine)及昂丹司瓊(ondansetron)之抗動暈症製劑；止噁心藥；抗腫瘤藥；抗帕金森氏症藥物；止癢劑；抗精神

病藥；解熱劑；鎮痙劑，其包括胃腸及泌尿系統鎮痙劑；抗膽鹼藥；擬交感神經藥；黃嘌呤衍生物；心血管製劑，其包括諸如硝苯地平(nifedipine)之鈣通道阻斷劑； β (beta)阻斷劑；諸如多巴酚丁胺(dobutamine)及利托君(ritodrine)之 β 促效劑；抗心律失常藥；諸如阿替洛爾(atenolol)之抗高血壓藥；諸如雷尼替丁(ranitidine)之ACE抑制劑；利尿劑；血管舒張劑，其包括一般血管、冠狀血管、周邊血管及腦血管舒張劑；中樞神經系統刺激劑；咳嗽與感冒製劑；減充血劑；診斷劑；諸如副甲狀腺激素之激素；安眠藥；免疫抑制劑；肌肉鬆弛劑；消副交感神經藥；擬副交感神經藥；前列腺素；蛋白；肽；精神刺激劑；鎮靜劑；及安定劑。其它適合藥劑包括血管收縮劑、抗癒合劑及路徑開放調節劑。

在本發明之較佳實施例中，生物活性劑來源包含安置在微突出構件上之生物相容性塗層。關於適合之塗層調配物的詳述見於同在申請中之申請案第60/516,184號、_____申請之第_____號[代理人檔案第ALZ5049號]及_____申請之第_____號[代理人檔案第ALZ5085NP號]，該等申請案之全文均以引用的方式併入本文中。

如下文更詳細描述，可加入本發明之生物相容性塗層中的尤其較佳化合物包括界面活性劑、兩親媒性聚合物、親水性聚合物、生物相容性載劑、穩定劑、血管收縮劑及/或路徑開放調節劑。

在本發明之其它實施例中，生物活性劑來源可包含安置

於適於含有水凝膠調配物之供體電極附近的藥劑貯器。關於適合的水凝膠調配物之進一步詳述可見於2003年10月24日申請之同在申請中的申請案第60/514,387號，該案之全文以引用的方式併入本文中。

如下文更詳細描述，可加入本發明之水凝膠調配物中的尤其較佳化合物包括巨分子聚合物網路、界面活性劑、兩親媒性聚合物、血管收縮劑及/或路徑開放調節劑。

根據本發明，待傳送之生物活性劑可包含於安置在凝膠包貯器中之水凝膠調配物中，可包含於安置在微突出構件上之生物相容性塗層中或可包含在水凝膠調配物與生物相容性塗層中。此外，在塗層中包含生物活性劑之實施例亦可採用水凝膠貯器來水合及溶解該塗層。

本發明亦包含一種用於傳送生物活性劑之方法，其包含下列步驟：提供經皮膚傳送系統，該系統包含：一第一電極，其具有頂部與底部表面及複數個自第一電極底部表面伸出的刺入角質層之微突出；一第二電極；一生物活性劑來源，其與含有生物活性劑之第一電極相關及電路，其適於將能夠對細胞膜進行電穿孔之第一電訊號傳送至第一與第二電極；及向經組態之第一電極與第二電極傳送第一電訊號以促進生物活性劑之細胞內輸送。該等方法較佳地進一步包含在傳送第一電訊號之前將第二電訊號傳送至第一電極與第二電極的步驟，該步驟會促進生物活性劑之經皮膚轉移。第一電訊號較佳係經組態以產生介於約100 V/cm至5,000 V/cm範圍內之電場密度。

本發明之方法較佳亦包含重複傳送第一電訊號之步驟。

亦較佳地，第二電極具有頂部與底部表面及複數個自底部表面伸出之刺入角質層的微突出。

本發明之方法較佳包含傳送第一電訊號以產生大體上均勻電場之步驟。

在一實施例中，本發明包含提供其中第一與第二電極包含第一微突出構件的系統。

該方法較佳包含提供其中第一電極包含微突出構件之圓形區域且第二電極包含在圓形區域周圍之圓周區域的系統。因此，第一電訊號之傳送產生球形對稱電場。

或者，第一電極與第二電極包含在第一微突出構件上之刺入角質層之微突出的交替列，其中該等交替列係由絕緣體來分離。

在本發明之另一實施例中，該方法包含提供其中第一電極包含第一微突出構件且第二電極包含第二微突出構件的系統。較佳地，傳送第一電訊號會產生大體上均勻電場。亦較佳地，將第一與第二微突出構件定位以使得傳送第一電訊號會產生半球形對稱電場。

本發明之其它方法進一步包含將絕緣塗層安置在第一微突出構件上之步驟，該第一微突出構件係經組態以使得電場密度最大化以對細胞進行電穿孔。較佳地，將絕緣塗層安置在第一微突出構件上之步驟包含讓刺入角質層的微突出之尖端不經塗覆。

在本發明之又一實施例中，該方法包含向電極傳送適於

經皮膚傳送生物活性劑之第一電訊號，傳送適於對細胞膜進行電穿孔之第二電訊號，及隨後向電極傳送適於經細胞膜輸送生物活性劑之第三電訊號。

在本發明之一較佳實施例中，傳送生物活性劑之步驟包含傳送免疫活性劑，例如病毒、細菌、基於蛋白之疫苗、基於多醣之疫苗、基於核酸之疫苗、蛋白、多醣共軛物、寡醣、抗原劑及脂蛋白。

如附屬圖式所說明，進一步特徵及優勢將由下文及本發明之較佳實施例的更特定描述而變得顯而易見，且其中在所有圖式中所參考的相同符號一般係指相同部件或元件。

【實施方式】

在詳細描述本發明之前，應理解本發明並不限於特殊例示性材料、方法或結構，因為其當然可變化。因此，雖然與本文所述類似或相同之多種材料及方法均可用於實施本發明，但本文僅描述較佳材料及方法。

亦應理解本文所用之術語僅係為了達成描述本發明特殊實施例之目的且並不欲限制其。

除非另外定義，否則本文所用的所有技術及科學術語均具有與本發明所屬技術中之普通技術者通常所理解的涵義相同之涵義。

另外，無論在上文或下文中，本文所引用的所有公開案、專利及專利申請案之全文均以引用的方式併入本文中。

最後，除非本文另外明確指示，否則如該說明書及附屬申請專利範圍所用，單數形式之"一(a)"、"一(an)"及"該

(the)"包括複數個指示物。因此，舉例而言，"一活性劑"之引用包括兩種或兩種以上該等藥劑；"一微突出"之引用包括兩個或兩個以上該等微突出及其類似物。

定義

如本文所用，術語"經皮膚"意謂將藥劑傳送至皮膚中及/或經皮膚傳送以用於局部或全身治療。如本文所用，術語"經皮膚通量"意謂經皮膚傳送之速率。

如本文所用，術語"生物活性劑"係指含有在以治療有效量用藥時在藥理上有效的藥物之物質組合物或混合物。亦希望術語"藥劑"具有其最廣泛的解釋且用以包括任何治療劑或藥物。將術語"藥物"、"治療劑"及"生物活性劑"交替使用以指代任何傳送至活有機體以產生所要(通常有利)影響之治療活性物質。

尤其較佳的生物活性劑包括(但不限於)免疫活性劑，例如病毒、細菌、基於蛋白之疫苗、基於多醣之疫苗、蛋白、多醣共軛物、寡醣、脂蛋白、單鏈及雙鏈核酸、用於基因療法之聚核苷酸建構、RNA分子(例如 mRNA、反向寡核苷酸、核糖酶及 siRNA(RNAi)分子)、染色體、習知疫苗、DNA 疫苗、免疫材料、抗原劑及疫苗佐劑。疫苗傳送之特定實例可見於同在申請中之申請案第 60/516,184 號及 _____ 申請之第 _____ 號[代理人檔案第 ALZ5085NP 號]，該等申請案之全文以引用的方式併入本文中。

尤其就基於蛋白之疫苗及 DNA 疫苗而言，電遷移較佳在活體內提供疫苗之細胞內傳送。關於基於蛋白之疫苗，該

向皮膚呈遞細胞中之傳送會導致受驗者中基於蛋白之疫苗抗原決定基除細胞內負載於II類MHC/HLA呈遞分子上以外亦細胞內負載於I類MHC/HLA呈遞分子上。較佳產生細胞與體液反應。

就DNA疫苗而言，向皮膚呈遞細胞中傳送基於DNA之疫苗會導致受驗者中由DNA疫苗編碼之疫苗抗原的細胞表現及疫苗抗原決定基除負載於II類MHC/HLA呈遞分子上以外亦負載於I類MHC/HLA呈遞分子上。亦較佳在該受驗者中產生細胞及體液反應。或者，僅產生細胞反應。

適合的免疫活性劑包括(但不限於)呈蛋白、多醣共軛物、寡醣及脂蛋白形式之抗原。該等次單位疫苗包括百日咳桿菌(*Bordetella pertussis*)(重組PT疫苗-非細胞)、破傷風桿菌(*Clostridium tetani*)(純化、重組)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)(純化、重組)、巨細胞病毒(*Cytomegalovirus*)(糖蛋白次單位)、A群鏈球菌(糖蛋白次單位，具有破傷風類毒素、連接至毒素次單位載劑之M蛋白/肽、M蛋白、多價類型特異性抗原決定基、半胱胺酸蛋白酶、C5a肽酶之糖共軛物A群多醣)、B型肝炎病毒(重組Pre S1、Pre-S2、S、重組核心蛋白)、C型肝炎病毒(重組-表現之表面蛋白及抗原決定基)、人類乳突狀瘤病毒(衣殼蛋白、TA-GN重組蛋白L2及E7[來自HPV-6]、來自HPV-11之MEDI-501重組VLP L1、四價重組BLP L1[來自HPV-6]、HPV-11、HPV-16及HPV-18、LAMP-E7[來自HPV-16])、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)(經純化之細菌

表面蛋白)、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitides*)(具有破傷風類毒素之糖共軛物)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)(合成肽)、德國麻疹病毒(*Rubella virus*)(合成肽)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)(結合至腦膜炎球菌B OMP之糖共軛物[1、4、5、6B、9N、14、18C、19V、23F]、結合至CRM197之糖共軛物[4、6B、9V、14、18C、19F、23F]、結合至CRM1970之糖共軛物[1、4、5、6B、9V、14、18C、19F、23F])、梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*)(表面脂蛋白)、水痘帶狀疱疹病毒(*Varicella zoster virus*)(次單位,糖蛋白)及公告霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)(結合脂多醣)。

全病毒或細菌包括(但不限於): 弱化或滅活病毒, 例如巨細胞病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類乳突狀瘤病毒、德國麻疹病毒及水痘帶狀疱疹病毒; 弱化或滅活細菌, 例如百日咳桿菌(*bordetella pertussis*)、破傷風桿菌(*clostridium tetani*)、白喉棒狀桿菌(*corynebacterium diphtheriae*)、A群鏈球菌、嗜肺性退伍軍人桿菌、腦膜炎雙球菌(*neisseria meningitides*)、綠膿桿菌、肺炎鏈球菌(*streptococcus pneumoniae*)、梅毒螺旋體及公告霍亂弧菌; 及其混合物。

含有抗原劑之額外市售疫苗包括(但不限於): 流感疫苗、萊姆病(*lyme disease*)疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、水痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫苗及白喉疫苗。

包含核酸之疫苗包括(但不限於): 單鏈及雙鏈核酸, 例

如超螺旋質體DNA、線性質體DNA、黏性質粒、細菌人工染色體(BAC)、酵母人工染色體(YAC)、哺乳動物人工染色體及諸如mRNA之RNA分子。核酸之大小可達數千個千鹼基。此外，在本發明之特定實施例中，核酸可與蛋白藥劑偶合或可包括一或多種諸如硫代磷酸酯部分之化學改質。核酸之編碼序列包含需要產生免疫反應的抗原之序列。

此外，就DNA而言，亦將啟動子與聚腺苷酸化序列併入疫苗建構中。可編碼之抗原包括傳染性疾病之所有抗原組份、病原體及癌抗原。因此，吾人發現可將核酸應用於(例如)傳染性疾病、癌、過敏性疾病、自身免疫性疾病及發炎性疾病領域中。

與疫苗抗原一起可包含疫苗的合適免疫反應增強佐劑包括：磷酸鋁凝膠；氫氧化鋁；藻類葡聚糖： β -葡聚糖；霍亂毒素B次單位；CRL1005：具有 $x=8$ 及 $y=205$ 之平均值的ABA嵌段聚合物； γ (gamma)菊糖：直鏈(未分枝) β -D(2->1)聚果糖呋喃氧基(polyfructofuranoxyl)- α -D-葡萄糖；Gerbu佐劑：N-乙醯基葡糖胺-(β 1-4)-N-乙醯胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-麩醯胺酸(GMDP)、二甲基二(十八烷基)氯化銨(DDA)、鋅L-脯胺酸鹽錯合物(Zn-Pro-8)；咪喹莫特(Imiquimod)(1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺)；ImmTherTM：N-乙醯基還原葡糖胺基(glucoaminy)-N-乙醯胞壁醯基-L-Ala-D-異Glu-L-Ala-甘油二棕櫚酸酯；MTP-PE脂質體： $C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa \cdot 3H_2O$ (MTP)；Murametide：Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃；Pleuran： β -葡

聚糖；QS-21；S-28463：4-胺基-a,a-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇；斯克拉沃肽(sclavo peptide)：VQGEESNDK·HCl(IL-1 β 163-171 肽)；及羧丁胺鹽基-MDP(TermurtideTM)：N-乙醯胞壁鹽基-L-羧丁胺鹽基-D-異麩醯胺酸及介白素18、IL-2、IL-12、IL-15。佐劑亦包括DNA寡核苷酸，例如含有CpG之寡核苷酸。此外，亦可使用為諸如IL-18、IL-2、IL-12、IL-15、IL-4、IL10、 γ 干擾素及NF κ (kappa)B調節訊號蛋白之免疫調節淋巴因子進行編碼之核酸序列。

一般技術者應瞭解，摻佐劑疫苗調配物在凝固及乾燥時通常喪失效能，幾乎沒有例外。為了保持本發明之摻吸附疫苗調配物的效能及/或免疫原性，所提及之調配物可如臨時申請案第_____號[2004年9月28日申請之代理人檔案第ALZ5156PSP1號]所揭示進一步加以處理；該案之全文明確地以引用方式併入本文中。

生物活性劑亦可包含在主要治療領域之一中具有活性之藥劑，其包括(但不限於)：諸如抗生素及抗病毒藥劑之抗感染藥；止痛藥，其包括吩坦尼、舒吩坦尼、瑞米吩坦尼、丁基原啡因及止痛藥組合；麻醉劑；厭食劑；抗關節炎藥；諸如特布他林之止喘劑；抗驚厥藥；抗抑鬱劑；抗糖尿病藥；止瀉藥；抗組胺劑；抗發炎藥劑；抗偏頭痛製劑；諸如東莨菪鹼及昂丹司瓊之抗動暈症製劑；止嘔心藥；抗腫瘤藥；抗帕金森氏症藥物；止癢劑；抗精神病藥；解熱劑；鎮痙劑，其包括胃腸及泌尿系統鎮痙劑；抗膽鹼藥；擬交

感神經藥；黃嘌呤衍生物；心血管製劑，其包括諸如硝苯地平之鈣通道阻斷劑； β 阻斷劑；諸如多巴酚丁胺及利托君之 β 促效劑；抗心律失常藥；諸如阿替洛爾之抗高血壓藥；諸如雷尼替丁之ACE抑制劑；利尿劑；血管舒張劑，其包括一般血管、冠狀血管、周邊血管及腦血管舒張劑；中樞神經系統刺激劑；咳嗽與感冒製劑；減充血劑；診斷劑；諸如副甲狀腺激素之激素；安眠藥；免疫抑制劑；肌肉鬆弛劑；消副交感神經藥；擬副交感神經藥；前列腺素；蛋白質；肽；精神刺激劑；鎮靜劑及安定劑。其它適合藥劑包括血管收縮劑、抗癒合劑及路徑開放調節劑。

藥劑之進一步特定實例包括(但不限於)：生長激素釋放激素(GHRH)、生長激素釋放因子(GHRF)、胰島素、促胰島素激素(insultropin)、降鈣素、奧曲肽(octreotide)、內啡肽(endorphin)、TRN、NT-36(化學名稱：N-[[[(s)-4-氧基-2-氮雜環丁基]羰基]-L-組胺鹽基-L-脯胺鹽基])、利普瑞辛(liprecin)、垂體激素(例如，HGH、HMG、乙酸去氨加壓素等)、濾泡類黃體素(follicle luteoid)、aANF、諸如生長因子釋放因子(GFRF)之生長因子、bMSH、GH、生長抑素、緩激肽、生長激素、血小板衍生之生長因子釋放因子、天冬醯胺酶、硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)、木瓜凝乳蛋白酶(chymopapain)、激膽囊素(cholecystokinin)、絨毛膜性腺激素(chorionic gonadotropin)、紅細胞生成素、前列環素(epoprostenol)(血小板凝集抑制劑)、胰高血糖素、HCG、水蛭肽(hirulog)、透明質酸酶(hyaluronidase)、干擾素 α 、

干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素、介白素10(IL-10)、紅細胞生成素(EPO)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、顆粒球群落刺激因子(G-CSF)、胰高血糖素、黃體生成激素釋放激素(LHRH)、LHRH類似物(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprolide)、布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、戈那瑞林(gonadorelin)及那法瑞林(napfarelin)、促生育素(menotropins)(尿促卵泡素(urofollitropin)(FSH)及LH))、縮宮素(oxytocin)、鏈激酶(streptokinase)、組織血漿素原活化劑、尿激酶(urokinase)、血管加壓素(vasopressin)、去胺[Val4, D-Arg8]精胺酸血管加壓素、去氨加壓素(desmopressin)、促腎上腺皮質激素(ACTH)、諸如ACTH (1-24)之ACTH類似物、ANP、ANP清除抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、抗利尿激素促效劑、緩激肽拮抗劑、賽瑞代司(ceredase)、CSI、降鈣素基因相關肽(CGRP)、腦啡肽(enkephalin)、FAB片段、IgE肽抑制物、IGF-1、神經營養性因子、群落刺激因子、副甲狀腺激素及促效劑、副甲狀腺激素拮抗劑、副甲狀腺激素(PTH)、諸如PTH(1-34)之PTH類似物、前列腺素拮抗劑、噴替吉肽(pentigetide)、蛋白C、蛋白S、腎素抑制劑、胸腺素 α -1、溶血栓劑、TNF、血管加壓素拮抗劑類似物、 α -1抗胰蛋白酶(重組)及TGF- β 。

所提及之生物活性劑亦可為各種形式，例如游離鹼、酸、帶電或不帶電分子、分子錯合物組份或無刺激性、藥理上可接收的鹽。另外，可採用該等活性劑的單體衍生物(如醚

類、酯類、醃胺等)，其易於在人體pH值下、由酶等水解。

應理解可將一種以上生物活性劑加入本發明之藥劑來源、貯器及/或塗層中，且術語"活性劑"之使用決不排除兩種或兩種以上該等活性劑或藥物之使用。

術語"生物有效量"或"生物有效速率"應在生物活性劑為醫藥活性劑時使用且係指影響所要治療(通常有利)結果所需之醫藥活性劑的量或速率。用於本發明水凝膠調配物及塗層中之活性劑的量將為傳送用以達成所要治療結果的治療有效量活性劑所需之量。

實際上，該量將視所傳送的特殊醫藥活性劑、傳送部位、所治療病症的嚴重性、所要治療效果及自塗層將活性劑傳送至皮膚組織中之溶解與釋放動力學而廣泛變化。

如本文所用，術語"微突出"係指刺入元件，其適於刺入或切穿活動物(特定言之哺乳動物且更特定言之人類)的皮膚角質層進入下面的表皮層或表皮及真皮層。

在本發明之一實施例中，刺入元件具有小於1000微米之突出長度。在另一實施例中，刺入元件具有小於500微米、更佳小於250微米之突出長度。微突出通常具有約5至50微米的寬度及厚度。該等微突出可形成為不同形狀，如針、中空針、刀片、釘、鑽孔器及其組合。

如本文所用，術語"微突出構件"一般意謂包含用於刺入角質層之複數個以陣列來排列的微突出之微突出陣列。自薄片蝕刻或衝壓複數個微突出並自該薄片平面折疊或彎曲該等微突出以形成組態(如圖4所示)，藉此可形成微突出構

件。該微突出構件亦可以其它已知方式來形成，如美國專利第6,050,988號所揭示(其全文以引用的方式併入本文中)，例如藉由形成一或多個細長片來形成該陣列，沿各該(該等)細長片的邊緣具有微突出。

如本文所用，術語"電遷移"一般係指治療劑(帶電、不帶電治療劑或其混合物)經身體表面(如皮膚、黏膜或指甲)傳送或提取，其中傳送或提取至少部分係藉由施加電位來誘發或輔助。已發現電遷移過程適用於多種藥物之經皮膚用藥，該等藥物包括利多卡因(lidocaine)、氫化可的松(hydrocortisone)、氟化物、青黴素(penicillin)及地塞米松(dexamethasone)。電遷移之一般用途係以離子導入療法藉由傳送毛果芸香鹼(pilocarpine)來診斷囊腫性纖維化。

一廣泛使用的電遷移過程(電遷移，亦稱為離子導入療法)涉及電誘發的帶電離子(例如，藥劑離子)經身體表面輸送。另一類型之電遷移(稱為電滲透)涉及在所施加電場之影響下液體經身體表面(例如，經皮膚)流動。

在多種狀況下，一種以上所提及之過程可同時以不同程度發生。因此，本文給出術語"電遷移"之最廣泛的可能性解釋以包括至少一種帶電或不帶電藥劑或其混合物的電誘發或電增強輸送，而不考慮實際上輸送藥劑的(多種)特定機制。

如本文所用，術語"電穿孔"一般認為使細胞在強電場中曝露短時期可暫時地使細胞膜不穩定。此效應已被描述為歸因於所誘發之跨膜電位的介電擊穿且亦可稱作"電滲透"。

細胞膜之滲透狀況較佳為瞬時。在電處理停止以後約數分鐘時，細胞通常保持不穩定狀態。

如上文所指出，本發明包含一種用於將生物活性劑經皮膚傳送至患者之系統及方法。該系統一般包括活性電極及供體電極以及用於向電極供應電訊號之電路。就藥劑傳送而言，在鄰近至少一個電極處提供生物活性劑來源。一或兩個電極包含微突出構件，其具有複數個自其延伸之刺入角質層的微突出。

現參看圖1，其描繪可根據本發明來使用之例示性電遷移裝置。圖1顯示電遷移裝置10之透視分解圖，該裝置具有一呈按鈕開關12形式之啟動開關及一呈發光二極體(LED)14形式之顯示器。裝置10包含一上部外殼16、一電路板總成18、一下部外殼20、陽極電極22、陰極電極24、陽極貯器26、陰極貯器28及皮膚相容性黏著劑30。上部外殼16具有協助將裝置10固定於患者皮膚上之側翼15。上部外殼16較佳包含可射出成形之彈性體(例如乙烯乙酸乙烯酯)。印刷電路板總成18包含一耦合至離散電組件40及電池32之積體電路19。由穿過開口13a與13b之柱(圖1未示)將電路板總成18連接至外殼16，加熱/熔融該等柱的末端以將電路板總成18熱標樁至外殼16。借助於黏著劑30將下部外殼20連接至上部外殼16，將黏著劑30之上部表面34黏附至下部外殼20及包括翼15的底部表面之上部外殼16。

電路板總成18之下側(部分地)顯示為電池32，較佳為鈕扣電池且最佳為鋰電池。亦可採用其它類型的電池來對裝

置10提供動力。

電路板總成18之電路輸出(圖1未示)經由在下部外殼上形成之凹陷25、25'中的開口23、23'與貯器26及28之頂面44'、44電接觸。而電極22及24與貯器26及28之底面46'、46直接機械及電接觸。電極22與24包含微突出陣列構件，各電極均具有複數個微突出42'、42(未按比例顯示)及開口以允許來自貯器26與28的藥劑或鹽通過(如以下參考圖4所述)。電極22及24經由黏著劑30之開口29'、29與患者皮膚接觸。在按下按鈕開關12時，電路板總成18上之電子電路以預定長度之傳送時間間隔(例如約10分鐘)將預定DC電流傳送至電極/貯器22、26及24、28。較佳地，藉由LED14發光及/或來自(例如)"呼叫器(beeper)"之聽覺聲音訊號，該裝置向用戶傳輸藥劑傳送(或快速注射)時間間隔開始時之視覺及/或聽覺確認。

陽極電極22及/或陰極電極24較佳可包含銀及/或氯化銀或任何適合的導電材料且貯器26及28較佳可包含聚合物水凝膠材料。由底部外殼20來固定電極22、24及貯器26、28。就陰離子生物活性劑而言，陰極貯器28為"供體"貯器，其含有藥劑，且陽極貯器26含有生物相容性電解質。熟習此項技術者應認識到對於陽離子生物活性劑而言，應將貯器交換。

將按鈕開關12、電路板總成18上之電子電路及電池32黏附性"密封"於上部外殼16與下部外殼20之間。上部外殼16較佳包含橡膠或其它彈性體材料。下部外殼20較佳包含塑

膠或彈性體薄片材料(例如聚乙烯),其可易於模製以形成凹陷25、25'且可易於切割以形成開口23、23'。總成裝置10較佳具耐水性(意即,防濺性)且最佳具防水性。該系統具有易於順應身體之低輪廓,從而允許佩戴處及其周圍的移動自由。陽極/藥劑貯器26及陰極/鹽貯器28位於裝置10之皮膚接觸面上且充分獨立以避免在正常操作及使用期間出現意外電短路。

裝置10借助於具有上部面34與身體接觸面36之周邊黏著劑30黏附至患者身體表面(例如,皮膚)。黏著面36具有黏附特性,其確保裝置10在正常使用者活動期間在身體上保持適當位置且亦允許在預定(例如24小時)佩戴時期之後合理移除。將上部黏著面34黏附至下部外殼20且將電極與藥劑貯器保持於外殼凹陷25、25'之內,以及使下部外殼20保持與上部外殼16連接。

按鈕開關12位於裝置10之頂面上且易於通過衣服致動。在開關啟動時,可起始如本文所述經組態以促進經皮膚輸送之第一電訊號或亦如本文所述經組態以促進細胞內輸送的第二電訊號。或者,可將該操作自動化。在電遷移之一實施例中,聽覺警報發送藥劑傳送開始之訊號,同時電路以預定(例如10分鐘)傳送時間間隔將預定位準之DC電流供應至電極/貯器。在整個傳送時間間隔內使LED 14保持"開啟",此表明裝置10處於活性劑傳送模式。電池較佳具有充足容量以於整個(例如24小時)佩戴期間以預定位準之DC電流對裝置10持續提供動力。

如圖2所圖示，在替代實施例中，本發明之系統為裝置50。裝置50可大體上具有任何適宜尺寸或形狀，無論其為方形、橢圓形、圓形或為身體之特定位置所設計的形狀。裝置50具可撓性且可易於順應身體(例如皮膚)表面且隨著正常身體移動而彎曲。裝置50具有電子電路52，該電子電路具有安裝於其中的電池54。電路52通常相對較薄且較佳包含印刷、噴漆或沉積於可撓性薄基材56(例如薄膜或聚合網狀體)上之電子傳導路徑，例如電路52為經印刷之可撓性電路。除了電源54之外，電路52亦可包括一或多個控制由裝置50所施加電流之位準、波形形狀、極性、時序等的電子組件。例如，電路52可含有一或多個下列電子組件：諸如電流控制器之控制電路(例如基於電阻器或電晶體之電流控制電路)、接通/斷開開關及/或適於隨時間來控制電源之電流輸出的微處理器。電路52具有兩個電路輸出，每個均由導電黏著劑(ECA)層58來覆蓋。電路52及ECA層58較佳由不滲水之背襯層60來覆蓋。

裝置50包括兩個由托架62與64所顯示之電極總成。由電絕緣體66使電極總成62與64彼此分離，且由此形成單一自含式單元。為了達成說明之目的，電極總成62有時係指"供體"電極總成，而電極總成64有時係指"對立"電極總成。電極總成之該等指定並不關鍵且可在所示任何特殊裝置或裝置之操作中交換。

在裝置50中，供體電極68位於藥劑貯器70之鄰近處，而對立電極72位於含有電解質之回流貯器74的鄰近處。電極

68及/或72可包含本發明之微突出構件且由任何適當導電性材料形成。貯器70與74可為適於容納液體溶劑之聚合基質或凝膠基質。在經諸如皮膚之生物膜傳送藥劑時，水性或極性溶劑(尤其水)通常為較佳。當使用水性溶劑時，貯器之基質較佳包含持水材料且最佳包含諸如水凝膠之親水性聚合物。可採用天然或合成聚合物基質。同在申請中之申請案第60/514,433號揭示了適合的水凝膠調配物，該案之全文以引用的方式併入本文中。

絕緣體66包含非導電性及非離子傳導性材料，該材料避免電流(意即，呈電子或離子形式之電流)直接通過電極總成62與64之間且藉此使裝置所連接之身體短路。絕緣體66可為氣隙、非離子傳導性聚合物或黏著劑或其它適合的離子與電子流之障壁。

裝置50可借助於選擇性離子傳導黏著劑層而黏附至皮膚上。或者，本發明之微突出可經組態為倒鉤以將該裝置錨定至皮膚上，或兩者併用。裝置50較佳亦包括僅在將該裝置應用於皮膚之前移除的可剝離之釋藥襯膜76。或者，裝置10可借助於習知用於經皮膚藥劑傳送裝置之類型的黏著劑覆蓋層而黏附至皮膚上。一般而言，黏著劑覆蓋層接觸該裝置周邊之皮膚以維持貯器24及25與患者皮膚之間的接觸。

在典型裝置50中，藥劑貯器70含有中性、已電離或可電離的待傳送藥物或藥劑供應且對立貯器74含有諸如氯化鈉、氯化鉀或其混合物之適合電解質。或者，裝置50可在

貯器 70 與 74 中含有可電離的或中性藥劑供應且以該方式使電極總成 62 與 64 充當供體電極總成。例如，正藥劑離子可自陽極電極總成經皮膚傳送，而負藥劑離子可自陰極電極總成引入。電極總成之經組合皮膚接觸區域一般可介於約 1 cm 至約 200 cm 範圍內，然而通常將介於約 5 cm 至約 50 cm 範圍內。

傳送裝置 50 之藥劑貯器 70 及回流貯器 74 必須以與患者成藥劑傳輸關係來置放以經皮膚傳送生物活性劑。此舉一般意謂將該裝置與患者皮膚緊密接觸來置放。可視醫師或患者之偏好、藥劑傳送方案或諸如裝飾之其它因子來選擇人體之各種部位。

圖 3 顯示包含經皮膚傳送系統 80 之本發明較佳實施例，該系統具有包含複數個刺入角質層之微突出 84 的微突出構件 82。圖 3A 顯示在微突出 84 上塗覆有生物活性劑 86 之微突出構件 82 的詳圖。該塗層較佳具有小於約 10 微米之厚度。亦較佳地，藉由使用施藥器 88 (例如，偏動 (例如彈簧驅動) 衝擊施藥器) 將微突出構件 82 再現性且均一地施加於患者。該等裝置以 Trautman 等人於 2001 年 10 月 12 日申請之美國專利申請案第 09/976,673 號所述之類型來加以討論，該案之揭示內容以引用的方式併入本文中，該等裝置可用於施加本發明之經塗覆微突出陣列。最佳地，在 10 微秒或更少時間內以每 cm^2 微突出陣列上至少 0.05 焦耳 (joule) 之衝擊來施加經塗覆之微突出陣列。

圖 4 顯示本發明之微突出構件 90 的部分透視詳圖。微突出

92在角質層中形成微裂口或微孔。微突出92可視需要與倒鉤94經組態以輔助將該構件錨定至患者皮膚。本發明之生物活性劑可通過開口96。在藥物傳送應用中，藥劑由微突出92之外部表面向下遷移且穿過角質層以達成局部或全身治療。使用本發明之電遷移方法來協助該移動。根據本發明，微突出陣列24之微突出94及開口96之數目可關於下列因子來變化：所要通量率、經取樣或傳送的藥劑、所用傳送裝置(意即，電遷移、被動式、滲透性、壓力驅動等)及此項技術中的普通技術者顯而易見的其它因子。一般而言，每單位區域之微突出數目(意即，突出密度)越大，所分佈的經皮膚的藥劑通量因存在更多路徑而愈多。

在本發明之一實施例中，微突出密度至少為約10個微突出/cm²，更佳介於至少約200-600個微突出/cm²範圍內。類似地，藥劑所通過之每單位區域的開口數目為至少約10個開口/cm²且小於約1000個開口/cm²。類似地，在較佳實施例中，微突出刺入元件具有小於1000微米之突出長度。在另一實施例中，刺入元件具有小於500微米、更佳小於250微米之突出長度。該等微突出通常具有約5至約50微米之寬度與厚度。

上述微突出構件90及可用於本發明範疇內之其它微突出裝置及陣列的進一步細節在美國專利第6,322,808號、第6,230,051 B1號及同在申請中之美國申請案第10/045,842號中有所揭示，該等申請案之全文均以引用的方式併入本文中。

現參看圖5-7，其顯示本發明之經皮膚傳送系統100的示意圖。系統100包含包含控制器及電源之電路102及第一與第二電流導體104，其更詳細地顯示於圖6中。微突出構件106具有複數個自該第一微突出構件之該底部表面伸出的刺入角質層之微突出。如圖7所詳細顯示，微突出構件106具有連接至導體104之供體電極108。受體或對立電極110係在供體電極108之圓周周圍經組態且亦由導體104連接至電路102。絕緣體112避免電極108與110之間的短路。

在該實施例中，供體電極108與對立電極110均包含微突出陣列。該實施例提供具有均一穿透角質層深度之系統。在將電壓施加於電極時，此均一穿透作用產生極均勻之電場。因為角質層電極介面未出現中斷，所以均勻性增加。該均勻場會促進藥劑經過皮膚之電遷移效率、可靠性及再現性。熟習此項技術者亦應瞭解：如圖8所圖示，該組態提供對稱地圍繞微突出構件106的圓周之平行板電容器幾何結構114。該組態使通過絕緣體介面之表面電荷密度最大化，其接著增加總靜電場。圖9所示之由該幾何結構產生的電場116為球形對稱。該組態亦將該場分佈於廣闊區域，使得生物活性劑與該場交互作用之幾率最大化。此外，微突出陣列之應用會促進巨分子的輸送。

本發明之另一實施例顯示於圖10中。在該組態中，經皮膚傳送裝置包含以適當距離隔開之兩個微突出電極。該組態產生包含供體電場122及對立電場124之半球形對稱電場120。如上所述，使用兩個電極之微突出陣列會因該等微突

出之均一穿透作用而產生極均一且均勻之電場。

如圖11所示，在本發明之又一實施例中，微突出相互交叉之列形成兩個電極。特定言之，微突出構件130具有複數個刺入角質層之微突出132。由絕緣體134使微突出之列電絕緣以形成供體電極136及對立電極138。開口140允許生物活性劑通過。該組態亦提供供體及對立電極之均一穿透作用的益處。在施加電訊號時，供體電極136與對立電極138的列之間的放電可產生足以對細胞膜進行電穿孔之電場，因此增強生物活性劑之細胞內傳送。

例如，隨即可將圖5與11所示之實施例製造成兩個獨立單元，其接著可與其間之絕緣層固定在一起。

本發明之另一態樣顯示於圖12中，其為微突出構件140之部分透視圖。如圖所示，微突出構件140具有複數個刺入角質層之突出142。絕緣塗層144覆蓋微突出構件140之基底146及微突出142之主體。由於將該等突出之尖端保留裸露狀態，該處之電場密度高度集中。將適當電壓施加於電極會產生能夠在細胞膜上形成微孔之膜滲透能量。

本發明之方法包含將該控制作用組態以向微突出構件傳送第一電訊號以促進電穿孔及生物活性劑之細胞內電遷移。較佳地，該控制作用亦經組態以在傳送第一電訊號之前向微突出構件傳送第二電訊號以促進生物活性劑之經皮膚轉移。

本發明之電遷移實施例使用至少兩個與皮膚、指甲、黏膜或身體其它表面之某個部分電接觸的電極。一通常稱為

"供體"電極之電極為自其將治療劑傳送至身體中之電極。通常稱為"對立"電極之另一電極係用來封閉通過身體之電路。例如，若待傳送之治療劑為帶正電的陽離子，則陽極為供體電極，而陰極為對立電極，其係用來接通電路。或者，若治療劑為帶負電的陰離子，則陰極為供體電極且陽極為對立電極。另外，若需傳送陰離子與陽離子治療劑離子或不帶電之經溶解治療劑，則陽極與陰極均可作為供體電極。此外，電遷移傳送系統一般需要至少一個待向身體傳送之治療劑的貯器或來源。該等供體貯器之實例包括囊腔或空腔、多孔海綿或襯墊及親水性聚合物或凝膠基質。該等供體貯器係電連接至陽極或陰極與身體表面且位於其間以提供一或多種治療劑或藥物之固定或可更新之來源。

電遷移裝置係由諸如一或多個電池之電源供給動力。通常，電源之一極在任一時間均係電連接至供體電極，而異性極係電連接至對立電極。由於電遷移藥劑傳送速率已顯示出與裝置所施加之電流近似地成正比，多種電遷移裝置通常具有控制施加於電極上之電壓及/或電流的電控制器，從而調節藥劑傳送速率。該等控制電路使用各種電組件來控制電訊號，意即由電源所供應之電流及/或電壓的振幅、極性、時序、波形形狀等。美國專利第5,047,007號揭示若干適合的參數及特徵，該案之全文以引用的方式併入本文中。在包含微突出構件電極之本發明之實施例中，可能需要以習知電遷移電極增強該等裝置從而增強經皮膚傳送。

電穿孔藉由形成微孔及/或增強細胞膜之可滲透性來提供通向細胞內部之臨時入口。成功的電穿孔提供顯著益處，例如產生單株抗體、細胞-細胞融合、細胞-組織融合、膜蛋白插入及遺傳轉化。此外，使用電穿孔進行染料及螢光分子之細胞內傳送可有利於研究與診斷。

為了達成包括電穿孔之治療益處，可使用電極與電極陣列來傳送電波形。以由最小細胞毒性導致臨時膜不穩定的方式來進行電治療。電治療強度通常由所施加電場之量值來描述。將該電場定義為施加於電極的電壓除以該等電極之間的距離。電訊號包含脈衝量值、持續時間、波形及其它適合特徵。例示性脈衝量值及持續時間範圍包括(但不希望限於)在介於奈秒至秒範圍內之持續時間內為1-20,000伏特/cm。較佳範圍包含100-5,000伏特/cm。一特殊實施例包含在介於毫秒範圍內之持續時間內介於1-500伏特/cm範圍內之脈衝或複數個脈衝或在毫秒範圍內介於750-15000伏特/cm範圍內之脈衝或複數個脈衝。該等值僅以例示給出且熟習此項技術者將能夠基於所希望之應用來選擇適當值。目前，用於活體內傳送分子之較佳電場密度可介於1000至5000伏特/cm範圍內。過高場強度造成細胞溶解，而低場強度造成降低之功效。脈衝常為方形波類型；然而，亦可使用呈指數衰減之脈衝。各脈衝之持續時間稱為脈衝寬度。可以介於微秒至毫秒範圍內之脈衝寬度來進行電穿孔。脈衝數目通常介於一至百範圍內，且較佳利用多重脈衝。

對於藉由電穿孔傳送至細胞內部之分子而言，當細胞處

於可滲透狀態時，相關分子位於細胞膜外部的附近是重要的。本發明之電遷移功能非常適於在電穿孔之前向適當區域傳送生物活性劑。因此，需要向電極傳送電子訊號，其將促進生物活性劑之經皮膚輸送。電訊號將經組態以由離子導入療法經患者皮膚來轉移藥劑。隨後可將經組態以對細胞膜進行電穿孔之電子訊號施加於電極以促進生物活性劑的細胞內輸送。本發明之另一增強作用包含將經組態以經可滲透細胞膜來輸送藥劑之額外電子訊號供應至電極。熟習此項技術者應瞭解，可重複一步驟或所有步驟來控制及修正本發明之電遷移與電穿孔態樣。說明性電遷移與電穿孔藥劑傳送系統在美國專利第5,147,296號、第5,080,646號、第5,169,382號及第5,169,383號中有所揭示，其揭示內容之全文以引用的方式併入本文中。

根據本發明，塗層調配物較佳包括至少一種濕潤劑。如此項技術所熟知，濕潤劑一般可描述為兩親媒性分子。在將含有濕潤劑之溶液應用至疏水性基材時，該分子之疏水性基團與疏水性基材結合，而該分子之親水性部分保持與水接觸。結果，該基材之疏水性表面並未經濕潤劑之疏水性基團塗覆，使得其易於由溶劑潤濕。濕潤劑包括界面活性劑及呈現兩親媒性特性之聚合物。

在本發明之一實施例中，塗層調配物包括至少一種界面活性劑。根據本發明，該(該等)界面活性劑可為兩性離子、兩性、陽離子、陰離子或非離子界面活性劑。界面活性劑之實例包括：月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、

氯化十六烷基吡啶 (CPC)、十二烷基三甲基氯化銨 (TMAC)、氯苄烷銨、聚山梨醇酯 (例如吐溫 (Tween) 20 與吐溫 80)、其它山梨糖醇酐 (sorbitan) 衍生物 (例如山梨糖醇酐月桂酸酯) 及烷氧基化醇 (例如月桂醇醚-4)。最佳界面活性劑包括吐溫 20、吐溫 80 及 SDS。

界面活性劑之濃度較佳介於塗層溶液調配物的約 0.001-2 重量 % 範圍內。

在本發明之另一實施例中，塗層調配物包括至少一種具有兩親媒性特性之聚合材料或聚合物。所提及之聚合物的實例包括 (但不限於) 諸如羥乙基纖維素 (HEC)、羥丙基甲基纖維素 (HPMC)、羥丙基纖維素 (HPC)、甲基纖維素 (MC)、羥乙基甲基纖維素 (HEMC) 或乙基羥乙基纖維素 (EHEC) 之纖維素衍生物及普朗尼克類 (pluronic)。

在本發明之一實施例中，呈現兩親媒性特性之聚合物的濃度較佳介於塗層調配物的約 0.01-20 重量 % 範圍內，更佳介於塗層調配物的約 0.03-10 重量 % 範圍內。甚至更佳地，濕潤劑濃度係介於塗層調配物約 0.1-5 重量 % 之範圍內。

一般技術者應瞭解，所提及之濕潤劑可單獨使用或組合使用。

根據本發明，塗層調配物可進一步包括親水性聚合物。該親水性聚合物較佳係選自以下之群：聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸 2-羥基乙酯)、聚(正乙烯基吡咯啉酮)、聚乙二醇及其混合物及類似聚合物。如此項技術所熟知，所提及之聚合物增加黏度。

親水性聚合物在塗層調配物中之濃度較佳介於該塗層調配物的約0.01-20重量%範圍內，更佳介於該塗層調配物的約0.03-10重量%範圍內。甚至更佳地，濕潤劑之濃度介於塗層調配物的約0.1-5重量%範圍內。

根據本發明，塗層調配物可進一步包括生物相容性載劑，例如同在申請中之美國申請案第10/127,108號所揭示之彼等載劑，該申請案之全文以引用的方式併入本文中。合適的生物相容性載劑之實例包括人類白蛋白、生物工程人類白蛋白、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、聚組胺酸、木聚硫、聚胺基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖及水蘇糖。

生物相容性載劑在塗層調配物中之濃度較佳介於該塗層調配物的約2-70重量%範圍內，更佳介於該塗層調配物的約5-50重量%範圍內。甚至更佳地，濕潤劑之濃度介於塗層調配物的約10-40重量%範圍內。

根據本發明，塗層調配物可進一步包括穩定劑，例如同在申請中之美國申請案第60/514,533號所揭示之彼等穩定劑，該申請案之全文以引用的方式併入本文中。適合的穩定劑之實例包括(但不限於)：非還原糖、多醣、還原糖或DNase抑制劑。

本發明之塗層可進一步包括血管收縮劑，例如同在申請中之美國申請案第10/674,626號及第60/514,433號所揭示之彼等血管收縮劑，該等申請案之全文以引用的方式併入本文中。如所提及之同在申請中的申請案所述，血管收縮劑係用於在應用微突出構件期間及之後控制出血狀況。較佳

之血管收縮劑包括(但不限於): 鹽胺福林(amidephrine)、卡法米諾(cafaminol)、環噴他明(cyclopentamine)、去氧腎上腺素(deoxyepinephrine)、腎上腺素、苯賴加壓素(felypressin)、節唑啉(indanazoline)、美替唑啉(metizoline)、米多君(midodrine)、萘甲唑啉(naphazoline)、異腎上腺素(nordefrin)、奧托君(octodrine)、鳥胺酸加壓素(ornipressin)、氧甲唑啉(oxymethazoline)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯乙醇胺(phenylethanolamine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、環己丙甲胺(propylhexedrine)、假麻黃鹼(pseudoephedrine)、四氫唑啉(tetrahydrozoline)、曲馬唑啉(tramazoline)、異庚胺(tuaminoheptane)、泰馬唑啉(tymazoline)、血管加壓素(vasopressin)、賽洛唑啉(xylometazoline)及其混合物。最佳之血管收縮劑包括: 腎上腺素、萘甲唑啉、四氫唑啉、節唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉及賽洛唑啉。

若採用血管收縮劑，則其濃度較佳介於塗層的約0.1重量%至10重量%範圍內。

在本發明之又一實施例中，塗層調配物包括至少一種"路徑開放調節劑"，例如同在申請中之美國申請案第09/950,436號所揭示之彼等試劑，該案之全文以引用的方式併入本文中。如所提及之同在申請中的申請案所陳述，路徑開放調節劑預防或降低皮膚的自然癒合過程，藉此預防由微突出構件陣列在角質層中所形成的路徑或微裂口閉合。路徑開放調節劑之實例包括(但不限於)滲透劑(例如氣

化鈉)及兩性離子化合物(例如胺基酸)。

如同在申請中之申請案所界定，術語"路徑開放調節劑"進一步包括：抗發炎試劑，例如倍他米松(betamethasone)21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松(triamcinolone acetonide)21-磷酸二鈉、鹽酸氫皮質酮胺(hydrocortamate hydrochloride)、氫化可的松(hydrocortisone)21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松(methylprednisolone)21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-琥珀酸鈉鹽、派拉美松(paramethasone)磷酸二鈉及強的松(prednisolone)21-琥珀酸鈉鹽；及抗凝劑，例如檸檬酸、檸檬酸鹽(例如檸檬酸鈉)、葡聚糖硫酸鈉、阿斯匹林及EDTA。

根據本發明，塗層調配物亦可包括：非水溶劑(例如乙醇、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)、染料、顏料、惰性填充劑、滲透增強劑、賦形劑及此項技術中已知的醫藥產品或經皮膚裝置之其它習知組份。

亦可將其它已知之調配物添加劑添加於塗層調配物中，其條件為其不會不利地影響塗層調配物之必需溶解度及黏度特徵及經乾燥塗層之物理完整性。

塗層調配物較佳具有小於約500厘泊(cenipoise)且大於3厘泊之黏度以有效塗覆各微突出10。塗層調配物更佳具有介於約3-200厘泊範圍內之黏度。

根據本發明，所要塗層厚度取決於以下因子：每單位面積薄片上的微突出密度及塗層組合物之黏度及濃度以及所選塗覆方法。塗層厚度較佳小於50微米。

在一實施例中，如對微突出表面所量測，塗層厚度小於

25微米，更佳小於10微米。甚至更佳地，塗層厚度介於約1至10微米範圍內。

在本發明之一態樣中，水凝膠調配物含有生物活性劑。鄰近該等電極之一之貯器所含的該(該等)水凝膠調配物較佳包含基於水之水凝膠，例如同在申請中之申請案第60/514,433號所揭示之水凝膠調配物，該案之全文以引用的方式併入本文中。

如此項技術中已為吾人所熟知，水凝膠為在水中膨脹之巨分子聚合網路。合適的聚合網路之實例包括(但不限於)：羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)、乙基羥乙基纖維素(EHEC)、羧甲基纖維素(CMC)、聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥基乙酯)、聚(正乙基吡咯啉酮)及普朗尼克類。最佳之聚合材料為纖維素衍生物。該等聚合物可以呈現不同平均分子量之各種等級來獲得且因此展現出不同流變學特性。

根據本發明，水凝膠調配物亦包括一界面活性劑(意即濕潤劑)。根據本發明，該(該等)界面活性劑可為兩性離子、兩性、陽離子、陰離子或非離子界面活性劑。界面活性劑之實例包括：月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、氯化十六烷基吡啶(CPC)、十二烷基三甲基氯化銨(TMAC)、氯苄烷銨、聚山梨醇酯(例如吐溫20及吐溫80)、其它山梨糖醇酐衍生物(如山梨糖醇酐月桂酸酯)及烷氧基化醇(例如月桂醇醚-4)。最佳之界面活性劑包括吐溫20、吐

溫 80 及 SDS。

水凝膠調配物較佳地進一步包括具有兩親媒性特性之聚合材料或聚合物。所提及之聚合物的實例包括(但不限於)：諸如羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)或乙基羥乙基纖維素(EHEC)之纖維素衍生物以及普朗尼克類。

界面活性劑之濃度較佳介於水凝膠調配物的 0.001 重量% 與 2 重量% 之間。展現兩親媒性特性之聚合物的濃度較佳介於水凝膠調配物的約 0.5-40 重量% 範圍內。

如上文所指出，根據本發明之至少一個額外實施例，本發明之水凝膠調配物含有至少一種生物活性劑，例如疫苗。該疫苗較佳包含上述疫苗之一，其包括(但不限於)：病毒及細菌、基於蛋白之疫苗、基於多醣之疫苗及基於核酸之疫苗。

在本發明之另一實施例中，水凝膠調配物含有至少一種路徑開放調節劑，例如同在申請中之美國申請案第 09/950,436 號所揭示之彼等試劑，該案之全文以引用的方式併入本文中。合適的路徑開放調節劑包括(但不限於)：滲透劑(例如氯化鈉)；兩性離子化合物(例如胺基酸)；及抗發炎試劑，例如倍他米松 21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松 21-磷酸二鈉、鹽酸氫皮質酮胺、氫化可的松 21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松 21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松 21-琥珀酸鈉鹽、派拉美松 磷酸二鈉及強的松 21-琥珀酸鈉鹽；及抗凝劑，例如檸檬

酸、檸檬酸鹽(例如檸檬酸鈉)、葡聚糖硫酸鈉及EDTA。

根據本發明，水凝膠調配物亦可包括非水溶劑(例如乙醇、異丙醇、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)、染料、顏料、惰性填充劑、滲透增強劑、賦形劑及此項技術中已知的醫藥產品或經皮膚裝置之其它習知組份。

水凝膠調配物可進一步包括至少一種血管收縮劑。合適之血管收縮劑類似地包括(但不限於)：腎上腺素、萘甲唑啉、四氫唑啉、茛唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉、賽洛唑啉、鹽胺福林、卡法米諾、環噴他明、去氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素、茛唑林、美替唑林、米多君、萘甲唑啉、異腎上腺素、奧托君、鳥胺酸加壓素、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯乙醇胺、苯丙醇胺、環己丙甲胺、假麻黃鹼、四氫唑啉、曲馬唑啉、異庚胺、泰馬唑啉、血管加壓素及賽洛唑啉及其混合物。

實例 1

使用圖 5-7 所示類型之微突出陣列構件來觀察本發明系統之電穿孔效應。該微突出構件包含具有在核心微突出陣列周圍之同心額外微突出陣列電極環的電穿孔脈衝傳送電極。由非導電環使兩個陣列分開，此產生兩個電穿孔電極，各電極在需要細胞內攝取之位置處提供複數個微突出。在該實例中，藉由經微突出陣列電極施加電穿孔脈衝來達成在 HGP 中之微突出 DNA 傳送之後細胞內 DNA 攝取的增加。藉由偵測 mRNA 水平之基因表現來監測 DNA 攝取且使該系統與先前技術之習知巨針陣列電極進行功效對照。該實例

包括七個治療組，其包含具有及不具有電遷移增強作用之微突出陣列與市售之巨針電穿孔系統。

組1：以微突出陣列MF S250進行DNA傳送，不具有細胞內傳送之任何電遷移增強作用。

組2：以微突出陣列S250進行DNA傳送，繼而經市售之巨針陣列電極(Cytopulse, Inc.)來應用電穿孔。

組3：以微突出陣列S250進行DNA傳送，繼而經由同心微突出陣列電極來施加經組態以用於電穿孔之電穿孔脈衝。

組4：以微突出陣列MF 1065進行DNA傳送，不具有細胞內傳送之任何電遷移增強作用。

組5：以微突出陣列MF 1065進行DNA傳送，繼而經由市售之巨針陣列電極(Cytopulse, Inc.)來應用電穿孔。

組6：以微突出陣列MF 1066進行DNA傳送，不具有細胞內傳送之任何電遷移增強作用。

組7：以微突出陣列MF 1066進行DNA傳送，繼而經由市售之巨針陣列電極(Cytopulse, Inc.)來應用電穿孔。

材料及方法

包含與薄片平面成約90°角度彎曲、具有約2 cm²面積且增加前突長度的鈦微突出之微突出陣列、MF S250(250 μm)、MF 1065(400 μm)及MF 1066(600 μm)均可使用。用CEN014(β-半乳糖苷酶表現質體)以每陣列40 μg DNA之負載來塗覆該等陣列。使用閉合之背襯黏附襯墊來將該陣列固定在皮膚上。電遷移條件係經組態以用於電穿孔(EP)且以在微突出陣列傳送部位插入皮膚中之Cytopulse 2 × 6針

陣列電極(6NA)進行傳送時，該等條件為4 EP脈衝、100 V/cm、40毫秒、2 Hz，且使用BioRad GenePulser Xcell脈衝產生器由微突出陣列電極進行傳送時，其為4 EP脈衝、100 V/cm、40毫秒、2 Hz。

如下所述將DNA傳送至無毛天竺鼠(HGP)之皮膚。將經塗覆之微突出陣列施加至活HGP，歷經1分鐘且標記施加部位。如表1所示，由微突出陣列進行之DNA傳送因電遷移而增強。剩餘分析顯示平均傳送率為48%，或平均傳送至皮膚中之DNA為19.5 μg 。在由微突出陣列傳送DNA之後立即進行電穿孔(EP)，同時所有動物均保持麻醉狀態。

表 1

組	n	MF	電極類型	增強方法	基因表現 (rtPCR)
1	2	S250	無	無	0/2 陽性
2	3	S250	6針陣列	EP	0/3 陽性
3	3	S250	MF巨針陣列	EP	2/3 陽性
4	2	1065	無	無	1/2 陽性
5	3	1065	6針陣列	EP	1/3 陽性
6	2	1066	無	無	1/2 陽性

藉由以rtPCR量測mRNA水平上經編碼 β -半乳糖苷酶蛋白的基因表現來測定微突出陣列DNA傳送之後質體DNA的細胞內攝取。在DNA傳送之後一日(24小時)，犧牲動物且獲得8 mm皮膚組織切片。組織切片係獲自所有治療部位、皮下注射部位及未治療皮膚部位的中心。將組織切片稱重，藉由切碎及短暫超音波處理使其均勻化。根據製造者之協定使用Stratagen RNA萃取套組(絕對RNA™ RT-PCR

Miniprep 套組 (Stratagene 400800)) 來萃取 RNA，並使用 ProSTAR 第一鏈 RT-PCR 套組 (Stratagene，目錄 # 200420) 來產生第一鏈 cDNA。使用 Invitrogen 套組：PCR Supermix (Invitrogen 10572014) 來進行 rtPCR 反應。

用於此實例之 PCR 條件係如下所述。所使用之引子包括：Intron RT 5' 引子 -5' CCG GGA ACG GTG CAT TGG AA 3' [SEQ ID NO：1]；及 #1057 b-gal 內含子 RT 3' 引子 -5' ATC GGC CTC AGG AAG ATC GC 3' [SEQ ID NO：2]。所提供之片段為 1286 bp (質體) 或 459 bp (訊息)。將 2 μ l 引子與 5 μ g 總起始 RNA 用於 50 μ l 反應中。PCR 反應條件為：95°C 下歷經 5 分鐘；92°C 下歷經 1 分鐘，進行 40 週期；66°C 下歷經 30 秒；72°C 下歷經 1 分鐘；及 72°C 時延長 10 分鐘。以凝膠電泳法來分析 8 μ l PCR 反應以確定 131 種核苷酸之 β -半乳糖苷酶 mRNA 特異性片段的的存在。此方法以定性方式來偵測 β -半乳糖苷酶表現。

由表 1 可看出，當使用微突出陣列 S250 將 DNA 轉移至 HGP 皮膚而無電遷移增強作用時 (組 1)，無法偵測到表現 (n = 2)。在使用市售 6 針陣列施藥器 (n = 3) 進行電穿孔之後亦偵測不到表現 (組 2)。然而，使用具有積體同心電極之微突出陣列進行 DNA 傳送且在 DNA 傳送之後直接施加電場得到 2/3 mRNA 陽性組織切片，此顯示出該電極適用於傳送放電且增強皮膚中之細胞內 DNA 攝取及表現。在該實驗組中，微突出陣列電極在以微突出構件傳送 DNA 之後在增強基因表現上優於市售之 6 巨針兩列電極。

在不悖離本發明之精神及範疇的狀況下，一般技術者可對本發明作出各種改變及修正以使其適應各種用途及條件。同樣地，該等改變及修正恰當地、公正地且意欲屬於下列申請專利範圍之完全等效範圍內。

【圖式簡單說明】

圖1為本發明系統之一實施例的分解透視圖；

圖2為本發明之另一實施例的剖面側視圖；

圖3為本發明微突出構件及例示性施藥器之詳細透視圖；

圖4為根據本發明之微突出構件的透視圖；

圖5為根據本發明用於經皮膚傳送生物活性劑之系統的一實施例的示意圖；

圖6為圖5所示系統之微突出構件的一部分的詳圖；

圖7為顯示圖5所示系統之一部分的詳細示意圖；

圖8為可使用圖5所示實施例產生之雙極電荷分佈概況的示意圖；

圖9為由圖5所示微突出構件產生之電場的示意圖；

圖10為由本發明之另一實施例產生之電場的示意圖；

圖11為代表本發明之一實施例的微突出構件的部分透視圖；及

圖12為代表本發明之另一實施例的微突出構件的部分透視圖。

【主要元件符號說明】

10 電遷移裝置

12 按鈕開關

13a, 13b	開口
14	發光二極體(LED)
15	側翼
16	上部外殼
18	電路板總成/印刷電路板總成
19	積體電路
20	下部外殼
22	陽極電極
23, 23'	開口
24	陰極電極
25, 25'	凹陷
26	陽極貯器
28	陰極貯器
29, 29'	開口
30	皮膚相容性黏著劑/周邊黏著劑
32	電池
34	上部表面/上部面/上部黏著面
36	身體接觸面/黏著面
40	離散電組件
42, 42'	微突出
44, 44'	頂面
46, 46'	底面
50	裝置
52	電子電路

54	電池 / 電源
56	可撓性薄基板
58	導電黏著劑 (ECA) 層 / ECA 層
60	背襯層
62	電極總成 / 托架
64	電極總成 / 托架
66	電絕緣體 / 絕緣體
68	供體電極
70	藥劑貯器
72	對立電極
74	回流貯器
76	可剝離之釋藥襯膜
80	經皮膚傳送系統
82	微突出構件
84	刺入角質層之微突出
86	生物活性劑
88	施藥器
90	微突出構件
92	微突出
94	倒鉤
96	開口
100	經皮膚傳送系統
102	電路
104	第一與第二電流導體

106	微突出構件
108	供體電極
110	受體或對立電極
112	絕緣體
114	平行板電容器幾何結構
116	電場
120	半球形對稱電場
122	供體電場
124	對立電場
130	微突出構件
132	刺入角質層之微突出
134	絕緣體
136	供體電極
138	對立電極
140	開口
142	刺入角質層之突出
144	絕緣塗層
146	基底

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於經皮膚傳送生物活性劑之系統及方法，其包含一或多個具有刺入角質層的突出之電極及向該等電極傳送電訊號以對細胞膜進行電穿孔之電路。較佳地，該系統係經組態以產生均勻電場且更佳地產生球形或半球形對稱電場。本發明之方法包括應用第一電訊號以促進藥劑之經皮膚輸送且應用第二電訊號以促進藥劑之細胞內輸送。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種用於經皮膚傳送生物活性劑之系統，其包含：
 - 一第一電極，其具有頂部與底部表面及複數個由該第一電極之該底部表面伸出的刺入角質層之微突出；
 - 一第二電極；
 - 一生物活性劑來源，其與含有該生物活性劑之該第一電極結合；
 - 及一電路，其適於將能夠對細胞膜進行電穿孔之第一電訊號傳送至該第一電極與該第二電極。
2. 如請求項1之系統，其中該第一電訊號促進該生物活性劑之細胞內轉移。
3. 如請求項1之系統，其中該第一電訊號係經組態以產生介於約100 V/cm至5,000 V/cm範圍內之電場密度。
4. 如請求項2之系統，其中該電路進一步經組態以將促進該生物活性劑之經皮膚轉移的第二電訊號傳送至該第一電極與該第二電極。
5. 如請求項1之系統，其中該第二電極具有頂部與底部表面及複數個由該第二電極之該底部表面伸出的刺入角質層之微突出。
6. 如請求項5之系統，其中該第一電訊號產生大體上均勻電場。
7. 如請求項6之系統，其中該第一電極與該第二電極包含第一微突出構件。
8. 如請求項7之系統，其中該第一電極與該第二電極包含該

第一微突出構件之區域，且其中該第一電極與該第二電極係由絕緣體來分離。

9. 如請求項8之系統，其中該第一電極包含一圓形區域，且該第二電極包含在該圓形區域周圍之一圓周區域。
10. 如請求項9之系統，其中該第一電訊號產生一球形對稱電場。
11. 如請求項9之系統，其中該第一電極與該第二電極包含在該微突出構件圓周的周圍之平行板電容器幾何結構。
12. 如請求項7之系統，其中該第一電極與該第二電極包含由絕緣體分離之該等刺入角質層之微突出的交替列。
13. 如請求項6之系統，其中該第一電極包含第一微突出構件，且其中該第二電極包含第二微突出構件。
14. 如請求項13之系統，其中該第一微突出構件與該第二微突出構件係經定位以產生一半球形對稱電場。
15. 如請求項5之系統，其進一步包含經組態成使電場密度最大化以對細胞進行電穿孔之安置在該第一微突出構件上之絕緣塗層。
16. 如請求項1之系統，其中該生物活性劑包含免疫活性劑。
17. 如請求項1之系統，其中該生物活性劑係選自由下列各物組成之群：抗感染藥、抗生素、抗病毒劑、止痛藥、吩坦尼 (fentanyl)、舒吩坦尼 (sufentanil)、瑞米吩坦尼 (remifentanyl)、丁基原啡因 (buprenorphine)、止痛藥組合、麻醉劑、厭食劑、抗關節炎藥、止喘劑、特布他林 (terbutaline)、抗驚厥藥、抗抑鬱劑、抗糖尿病藥、止瀉

藥、抗組胺劑、抗發炎藥劑、抗偏頭痛製劑、諸如東莨菪鹼(scopolamine)及昂丹司瓊(ondansetron)之抗動暈症製劑、止噁心藥、抗腫瘤藥、抗帕金森氏症藥物、止癢劑、抗精神病藥、解熱劑、鎮痙劑、抗膽鹼藥、擬交感神經藥、黃嘌呤衍生物、心血管製劑、鈣通道阻斷劑、硝苯地平(nifedipine)、 β (beta)阻斷劑、 β 促效劑、多巴酚丁胺(dobutamine)、利托君(ritodrine)、抗心律失常藥、抗高血壓藥、阿替洛爾(atenolol)、ACE抑制劑、雷尼替丁(ranitidine)、利尿劑、血管舒張劑、中樞神經系統刺激劑、咳嗽與感冒製劑、減充血劑、診斷劑、激素、副甲狀腺激素、安眠藥、免疫抑制劑、肌肉鬆弛劑、消副交感神經藥、擬副交感神經藥、前列腺素、蛋白質、肽、精神刺激劑、鎮靜劑及安定劑。

18. 如請求項1之系統，其中該生物活性劑來源包含在該等微突出上之生物相容性塗層。
19. 如請求項18之系統，其中該塗層進一步包含選自由下列各物組成之群之化合物：界面活性劑、兩親媒性聚合物、親水性聚合物、生物相容性載劑、穩定劑、血管收縮劑及路徑開放調節劑。
20. 如請求項1之系統，其中該生物活性劑來源包含水凝膠。
21. 如請求項20之系統，其中該水凝膠進一步包含選自由下列各物組成之群之化合物：巨分子聚合物網路、界面活性劑、兩親媒性聚合物、血管收縮劑及路徑開放調節劑。
22. 一種用於傳送生物活性劑之方法，其包含以下步驟：

a)提供一經皮膚傳送系統，其包含：

i)一第一電極，其具有頂部與底部表面及複數個由該第一電極之底部表面伸出的刺入角質層之微突出；

ii)一第二電極；

iii)一生物活性劑來源，其與含有生物活性劑之第一電極結合；

iv)一電路，其適於將能夠對細胞膜進行電穿孔之第一電訊號傳送至該第一與該第二電極；及

b)將該第一電訊號傳送至該第一電極與該第二電極以促進該生物活性劑之細胞內輸送。

23. 如請求項22之方法，其中傳送該第一訊號之步驟產生介於約100 V/cm至5,000 V/cm範圍內之電場密度。

24. 如請求項22之方法，其進一步包含重複傳送該第一電訊號之步驟。

25. 如請求項22之方法，其進一步包含下列步驟：將促進該生物活性劑之經皮膚轉移的第二電訊號傳送至該第一電極與該第二電極，其中傳送該第二電訊號發生於傳送該第一電訊號之前。

26. 如請求項22之方法，其中該第二電極具有頂部與底部表面及複數個由該第二電極之底部表面伸出的刺入角質層之微突出，且其中傳送第一電訊號之步驟進一步包含產生一大體上均勻電場。

27. 如請求項26之方法，其中該第一電極與該第二電極包含第一微突出構件。

28. 如請求項 27 之方法，其中該第一電極包含該微突出構件之一圓形區域，且該第二電極包含在該圓形區域周圍之一圓周區域，且其中傳送該第一電訊號之步驟產生一球形對稱電場。
29. 如請求項 27 之方法，其中該第一電極與該第二電極包含在該第一微突出構件上之該等刺入角質層之微突出的交替列，且其中該等交替列係由絕緣體來分離。
30. 如請求項 26 之方法，其中該第一電極包含第一微突出構件且該第二電極包含第二微突出構件，且其中該第一微突出構件與該第二微突出構件經定位以使得傳送該第一電訊號產生一半球形對稱電場。
31. 如請求項 26 之方法，其進一步包含將絕緣塗層安置於該等微突出上之步驟，以使得電場密度最大化以對細胞進行電穿孔。
32. 如請求項 31 之方法，其中將絕緣塗層安置於該等微突出上之步驟包含保留該等微突出之尖端未經塗覆。
33. 如請求項 25 之方法，其進一步包含在傳送該第二電訊號與傳送該第一電訊號之步驟之後向該第一電極與該第二電極傳送第三電訊號之步驟，以將該生物活性劑輸送通過該細胞膜。

十一、圖式：

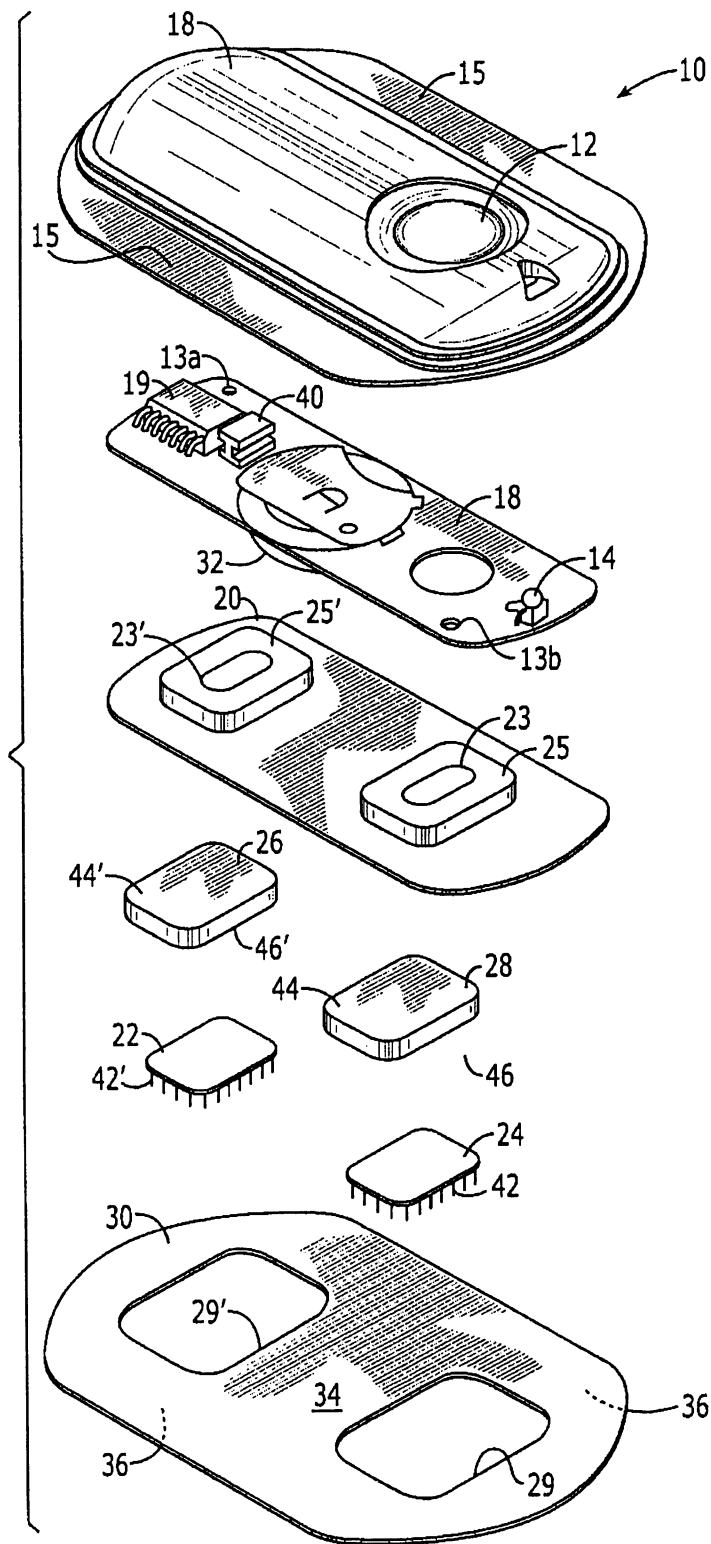


圖 1

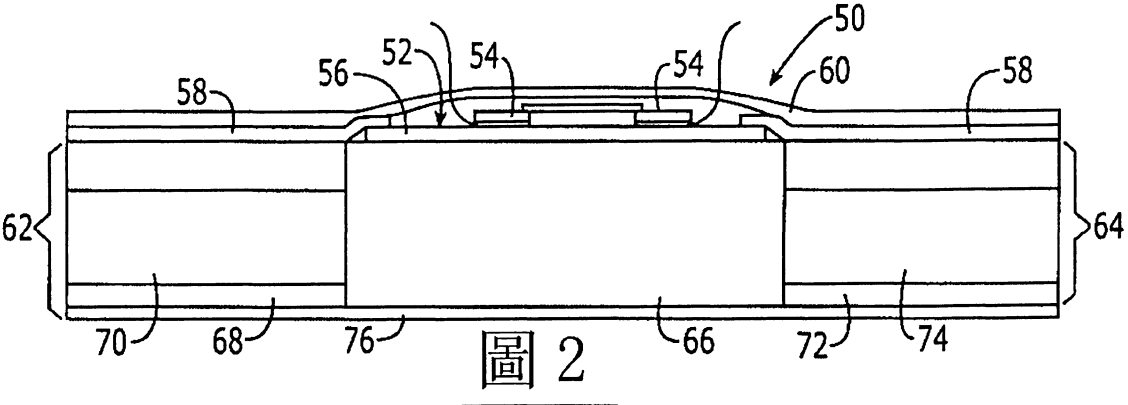


圖 2

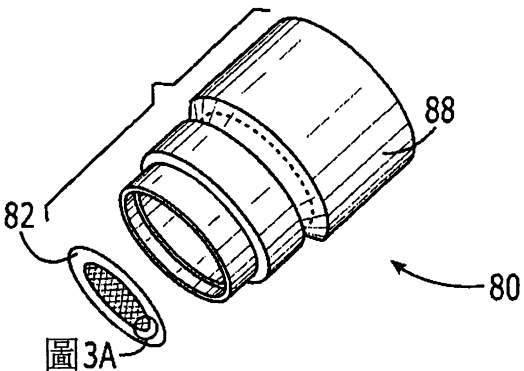


圖 3

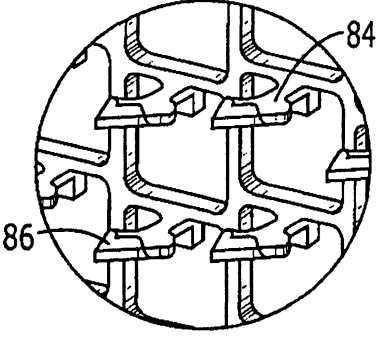


圖 3A

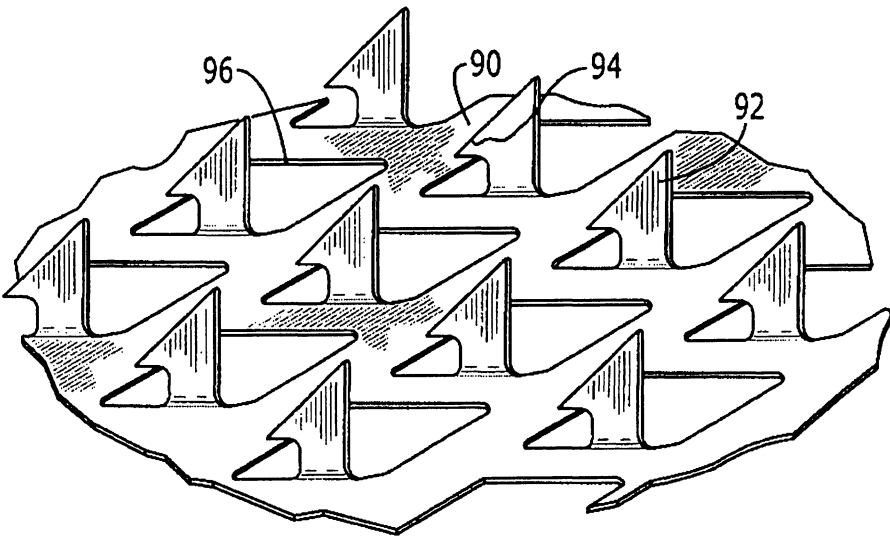


圖 4

圖 7

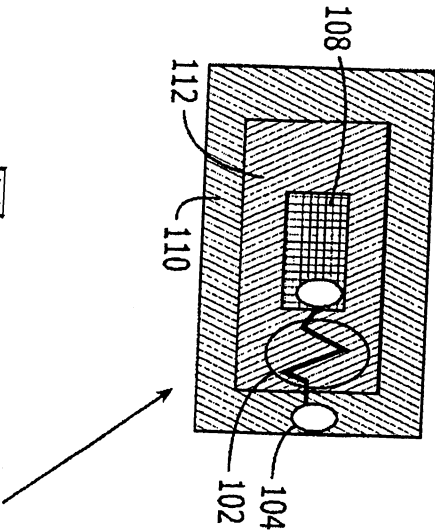
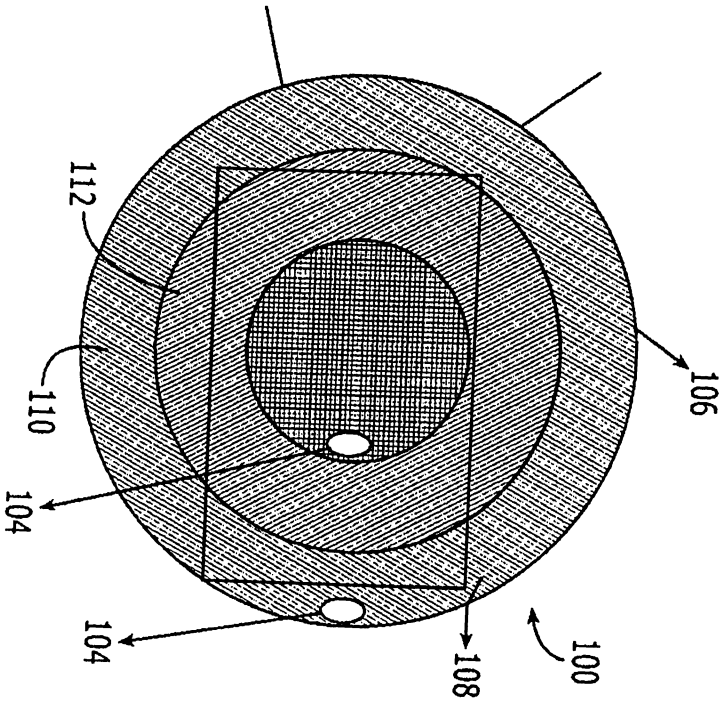


圖 5



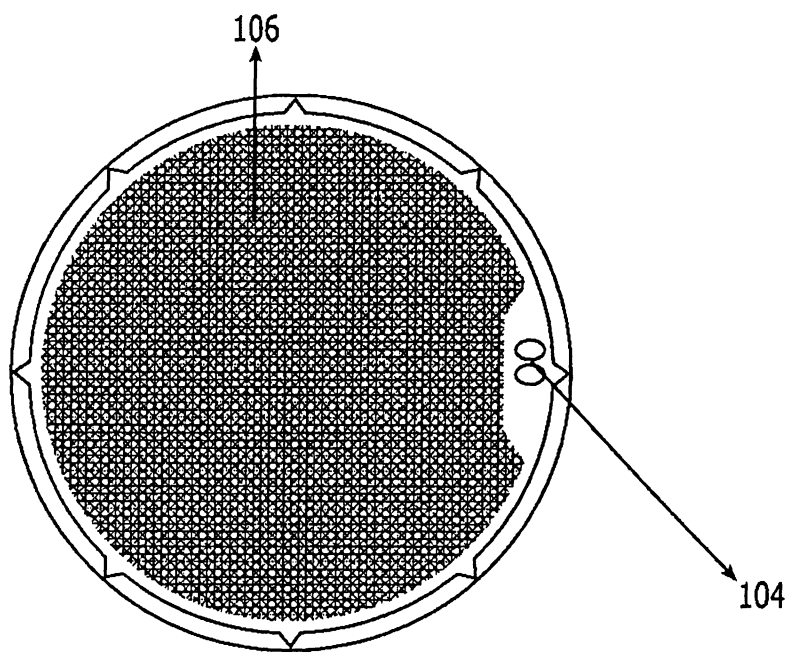


圖 6

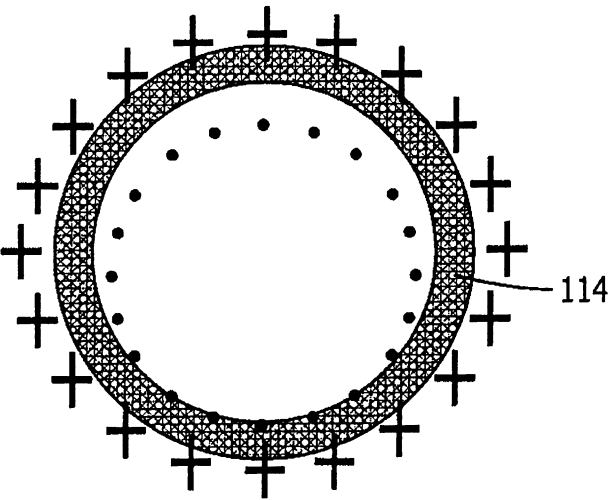


圖 8

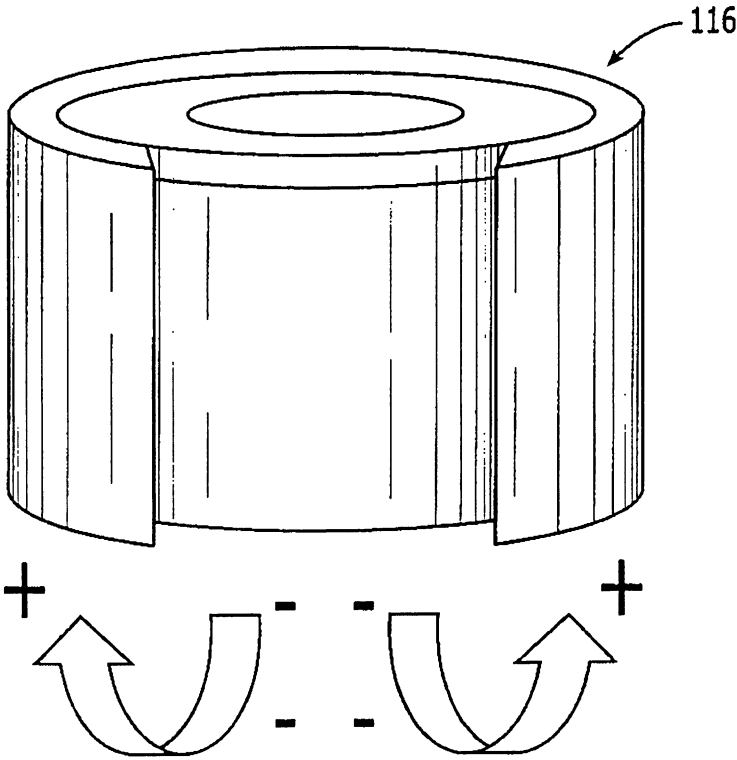


圖 9

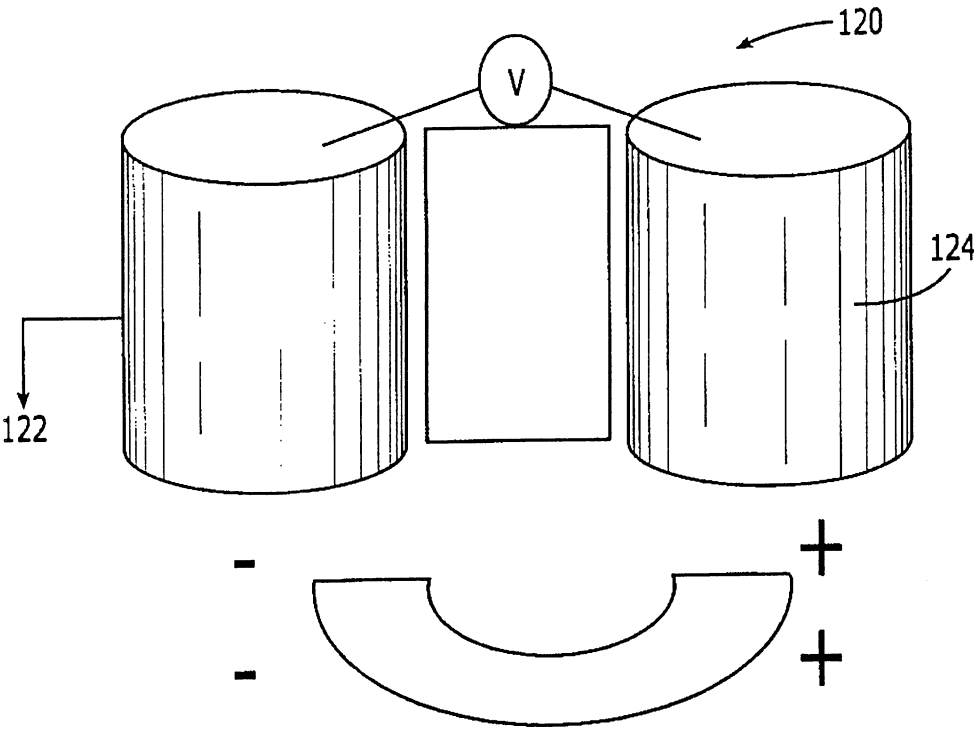


圖 10

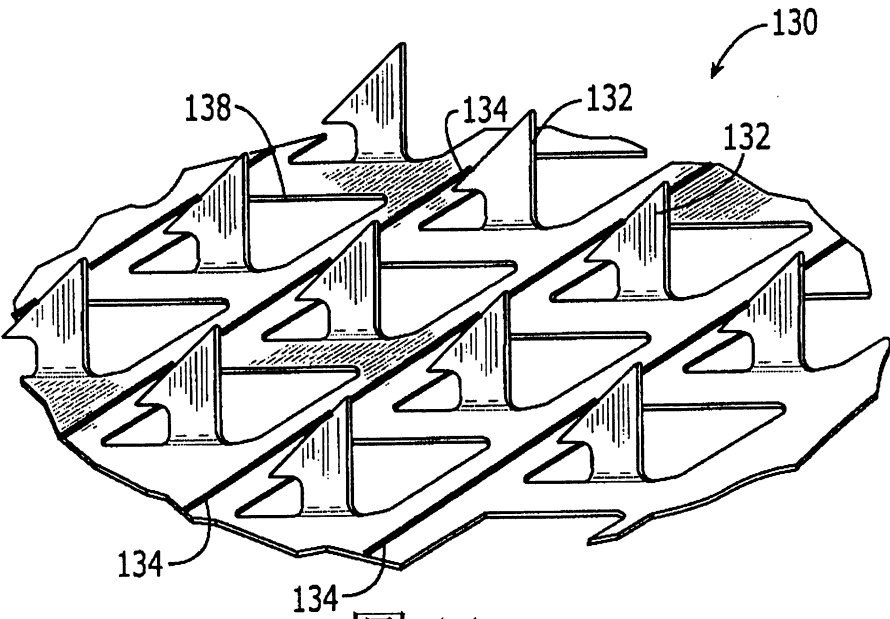


圖 11

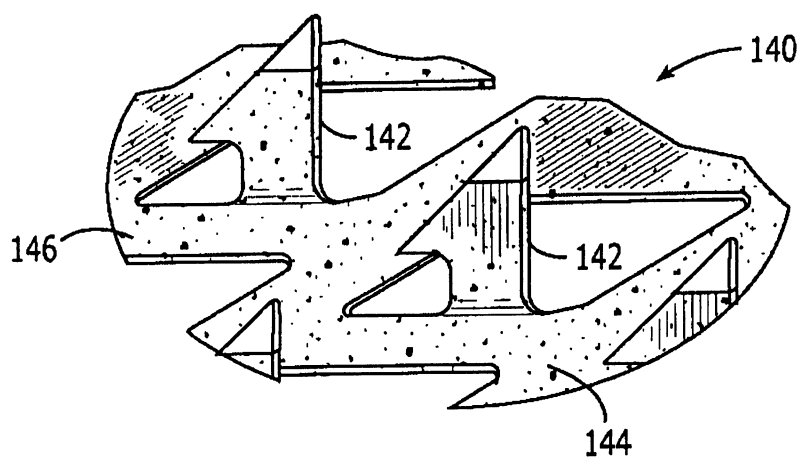


圖 12

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

- 10 電遷移裝置
- 12 按鈕開關
- 13a 開口
- 13b 開口
- 14 發光二極體(LED)
- 15 側翼
- 18 電路板總成/印刷電路板總成
- 19 積體電路
- 20 下部外殼
- 22 陽極電極
- 23 開口
- 23' 開口
- 24 陰極電極
- 25 凹陷
- 25' 凹陷
- 26 陽極貯器
- 28 陰極貯器
- 29 開口
- 29' 開口
- 30 皮膚相容性黏著劑/周邊黏著劑
- 32 電池

34 上部表面/上部面/上部黏著面

36 身體接觸面

40 離散電組件

42 微突出

42' 微突出

44 頂面

44' 頂面

46 底面

46' 底面

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)