

三、發明人：(共 8 人)

姓名：(中文/英文)

1. 喬漢那 依皮斯坦
EPPSTEIN, JONATHAN
2. 大衛 安斯可
ENSCORE, DAVID
3. 法蘭克 泰格來法利
TAGLIAFERRI, FRANK
4. 瓜瑞弗 托利亞
TOLIA, GAURAV
5. 張叔倫
CHANG, SHULUN
6. 艾倫 史密斯
SMITH, ALAN
7. 優吉 派提爾
PATEL, YOGI
8. 史都華 麥克瑞
MCRAE, STUART

國籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 印度 INDIA
5. 中華民國 ROC (TAIWAN)
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 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；2005年06月17日；60/691,898

2.

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】

本發明大體係關於經皮滲透傳送領域，且更特定地係關於其設備、系統及方法。

【先前技術】

在過去20年間，經皮藥物傳送系統已經市場化用於治療多種病徵。經皮傳送系統通常製造成為多層聚合層，其中藥物儲集層或藥物聚合物基質夾於兩個聚合層之間：一外部不透底襯層，其生成封閉環境且防止藥物經底襯表面損失；及一內部聚合層，其充當黏接及/或速率控制膜。就藥物儲集層設計而言，儲集層夾於底襯與速率控制膜之間。藥物僅通過速率控制膜釋放，該速率控制膜可為微孔或無孔。在藥物儲集層隔室中，藥物可呈溶液、懸浮液或凝膠之形式或分散於固體聚合物基質中。在聚合膜外表面上，可塗覆一薄層藥物相容、低變應性黏接聚合物。

就藥物基質設計而言，有兩種類型：藥物於黏接劑中之系統及基質分散系統。在藥物於黏接劑中之系統中，藥物儲集層藉由將藥物分散於黏接聚合物中接著塗佈加有藥物之聚合物黏接劑(藉由以澆注溶劑於不透底襯層上或藉由使黏接劑(在熱熔黏接劑的情況下)於不透底襯層上熔融)來形成。在儲集層頂部，塗覆未加藥物之黏接聚合物層。就基質分散系統而言，藥物均勻分散於親水性或親脂性聚合物基質中且固定於不透藥物之底襯層上。塗覆黏接劑以形成外圍黏接劑，而不是將黏接劑塗覆於藥物儲集層之表面

上。

大多數習知之經皮產品含有小分子量藥物(小於500道爾頓(Dalton))，該等藥物性質上為親脂性，允許其溶於皮膚之外層之脂質雙分子層(角質層)中且擴散通過該雙分子層。大多數經皮產品含有親脂鹼形式之藥物，而不是親水或水溶性鹽之形式。經皮傳送通常限制於小分子，以允許足夠流量經合理尺寸化之貼片區進入體內。為提高經皮流量，化學滲透增強劑已添加至經皮調配物中。然而，使用化學滲透增強劑未能成功實現親水性或水溶性藥物的足夠流量或使任一大於1000道爾頓之分子達到治療含量。因此，此項技術中需要改良方法、系統及設備以實現將親水性滲透物以治療傳送速率經皮傳送至受試者。

【發明內容】

本發明提供使滲透物之經皮流量經由至少一個形成路徑而穿過受試者之皮膚層之設備、系統及方法。

為此，在第一態樣中，本發明提供一種使滲透物之經皮流量經穿過受試者之皮膚層之至少一個形成路徑進入受試者體內之設備。該設備包含一傳送儲集層，其包含一非生物可降解基質，該非生物可降解基質具有一底表面且於該基質內界定複數個管道，該複數個管道之至少一部分與該底表面連通。一未溶解親水性滲透物置於基質之複數個管道之至少一部分中。

在第二態樣中，本發明提供一種使滲透物之經皮流量經穿過受試者之皮膚層之至少一個形成路徑進入受試者體內

之系統。根據本發明之該態樣，該系統包含一用於有意形成如本文所述根據本發明皮膚層中之至少一個形成路徑及至少一個傳送儲集層之構件。

在第三態樣中，本發明提供一種使滲透物之經皮流量經穿過受試者之皮膚層之至少一個形成路徑進入受試者體內之方法。根據本發明之該態樣，該方法包含提供一具有經皮滲透投藥位點之受試者，該投藥位點包含穿過皮膚層之該至少一個形成路徑，且亦提供一如本文所述根據本發明之傳送儲集層。傳送儲集層以與穿過皮膚層之至少一個形成路徑流體連通之方式置放且保持與穿過皮膚層之該至少一個形成路徑之流體連通以自受試者從該至少一個形成路徑吸取皮下流體且接著以所要流量經由該至少一個形成路徑經皮傳送滲透物。

本發明之額外態樣部分地於隨後之實施方式、圖示及任一申請專利範圍中闡述，且部分地自實施方式獲得，或可藉由實踐本發明習得。應瞭解，上述發明內容及下文實施方式均僅為示範性及說明性且不限所揭示之本發明。

【實施方式】

參考下列詳細描述、實例及申請專利範圍及其先前及隨後描述可更容易理解本發明。

在揭示及描述本組合物、設備及/或方法前，應瞭解，除非另外說明，否則本發明不限於所揭示之特定物品、設備及/或方法。亦應瞭解本文所用之術語係僅用於描述特定態樣之目的且不欲限制本發明。

提供本發明之下列描述從而能夠以最佳、普遍已知之實施例教示本發明。熟習此項技術者應瞭解所述實施例可進行多種改變，同時仍獲得本發明之有益結果。亦應明白某些本發明之所要益處可藉由選擇本發明之一些特徵而不利用其他特徵來獲得。因此，熟習此項技術者應瞭解本發明之許多更改及修改為可能的且在一定條件下甚至可為所期望的且為本發明之一部分。因此，提供下列描述以作為本發明之原理的說明且不限制本發明。

如本文所使用，單數形式"一"("a"、"an")及"該"包括複數個所指事物，除非上下文另外明確指出。因此，例如一"滲透傳送儲集層"之引用包括具有兩個或兩個以上滲透傳送儲集層之態樣，除非上下文另外明確指出。

本文中範圍可表示為"約"一特定值及/或至"約"另一特定值。當表示該範圍時，另一態樣包括自一特定值及/或至另一特定值。類似地，當藉由使用先行詞"約"以近似值表示值時，應瞭解特定值形成另一態樣。進一步應瞭解各範圍之端點無論與另一端點有關還是無關皆很重要。

如本文所使用，術語"視情況"("optional"或"optionally")指隨後所述之事件或情形可發生可不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及未發生之情況。

如本文所使用，除非相反地特定說明，組份之"重量%"("weight percent"或"percent by weight")係以包括該組份之調配物或組合物之總重量計。

如本文所使用，術語或短語"有效"、"有效量"或"有效

於.....之條件"係指能夠執行有效量所表現之功能或性質之量或條件。如下文所指出，所需之確切量或特定條件在一實施例與另一實施例之間不同，視諸如所用材料及所觀察之處理條件之認識到的變量而定。因此，始終不可能規定確切"有效量"或"有效於.....之條件"。然而，應瞭解一般技術者僅使用常規實驗可容易地確定適當有效量或有效條件。

如本文所使用，術語"親水性滲透物"在一態樣中係指對皮下流體具有親和性之滲透物。在一態樣中，皮下流體可為細胞內及/或細胞外流體。在一態樣中，親水性滲透物可至少大體上為水溶性的，以使得其一與水或水分源(諸如皮下流體)接觸，親水性滲透物至少大體上溶於皮下流體中。在另一態樣中，親水性滲透物可大體上不溶於皮下流體中而可形成微粒親水性滲透物於皮下流體中之懸浮液。

如本文所使用，"皮下流體"可包括(但不限於)水分、血漿、血液、一或多種蛋白質、間質液、皮膚組織液、汗液、血清、淋巴流體及/或以上兩種或兩種以上的組合。在一態樣中，根據本發明之皮下流體為包含水之水分源。

如本文所使用，術語"非生物可降解"指當與皮下流體接觸時至少大體上不降解或不被侵蝕之物質、化合物或組合物。在一態樣中，非生物可降解物質、化合物或組合物可為大體上水不可溶物質、化合物或組合物。

如本文所使用，術語"滲透物利用率"指在預定滲透投藥期內置於自儲集層經皮傳送至受試者之滲透傳送儲集層內

的初始滲透物含量之百分比。

如本文所使用，"受試者"指任何具有至少一個可穿過其獲得流體之外膜。在一態樣中，示範性外膜可為可穿過其獲得皮下流體之至少一個皮膚層。舉例而言，在一態樣中，受試者可為植物。或者，在另一態樣中，受試者可為動物。在一態樣中，動物可為哺乳動物。在一替代態樣中，動物可為非哺乳動物。動物亦可為冷血動物，諸如魚、爬行動物或兩棲動物。或者，動物可為溫血動物，諸如人類、農畜、家畜甚或實驗室動物。因此，應瞭解本發明並不限於與任一特定受試者或受試者之群有關之使用。

如本文所使用，"皮膚層"可為受試者之任一表皮層或多個表皮層。舉例而言，在一態樣中，皮膚層包括皮膚之最外層，意即角質層。在另一態樣中，皮膚層可包括表皮之一或多個底襯層，通常稱作顆粒層、棘狀細胞層及生髮層。一般技術者應瞭解對於滲透物穿過表皮之低襯層輸送或吸收存在大體上幾乎無阻力或無阻力。因此，在本發明之一態樣中，受試者皮膚層中至少一個形成路徑為受試者角質層中之一路徑。

如本文所使用"增強劑"、"化學增強劑"、"穿透增強劑"、"滲透增強劑"及類似術語包括所有提高滲透物、分析物或其他分子穿過生物膜之通量之增強劑且僅受功能性限制。換言之，希望包括所有細胞外被膜無序化化合物及溶劑及任何其他化學增強劑。此外，包括所有主動力增強技術，諸如使用聲能、機械抽吸、壓力或局部組織變形、超音波

導入法、離子導入法或電穿孔。可將一或多個增強技術按順序或同時組合。舉例而言，可首先應用化學增強劑以滲透毛細管壁，接著可應用離子導入法或聲能場以有效地將滲透物驅入包圍且包含毛細管床之組織中。

如本文所使用"經皮"或"經皮的"包括滲透物進入且穿過生物膜以達成滲透物之有效治療血液含量或局部組織含量。

如本文所使用術語"生物膜"或"組織膜"指將一有機體之一個區域與另一區域分開之結構，諸如毛細管壁、內臟襯套，或將有機體與其外部環境分開之有機體之外層，諸如上皮組織、皮膚、頰黏膜或其他黏膜。皮膚角質層亦可作為生物膜包括在內。

如本文所使用"人工開口"或"微孔"指具有適合尺寸且用於經其傳送或吸取流體之生物膜之任一生理裂口，包括微孔。因此"人工開口"或"微孔"或任一類似術語指於生物膜中或穿過生物膜形成至所要深度之小孔、開口或裂隙。開口應藉由如美國專利第5,885,211號所述的熱能之傳導形成或藉由機械方法或藉由煙火法(pyrotechnic process)形成。舉例而言，洞或孔之尺寸為直徑約1-1000微米。應瞭解，為了簡單術語微孔使用單數形式，但設備及方法可形成多個開口或孔。

如本文所使用，"離子導入法"指經由使用兩個或兩個以上電極將外部電場施加於組織表面且以與離子輸送(電滲透)相關之水流量傳送所載運之離子化形式之藥物或未離

子化藥物至組織中或生物流體或分析物之類似吸取物中。

如本文所使用"電穿孔"指藉由電流流動於細胞壁中形成數量級比微孔小的開口。以電穿孔形成之開口在任一維度上通常僅為數奈米。在一實例中，在滲透物穿過微孔進入組織之較深層中之後，電穿孔可用於促進有機體外層下之目標組織細胞吸收經選擇滲透物。

如本文所使用，"超音波導入法"或"超音導入法"指聲能，其可包括通常稱作超聲之頻率，由振動壓電晶體產生或其他機電元件藉由使交流電穿過該物質產生。使用聲能提高皮膚對藥物分子的滲透性稱作超音波導入法或超音導入法。

本發明部分地基於新的經皮傳送方法，該等方法藉由穿過至少一皮膚層形成微小人工開口使其物理改變使受試者皮膚滲透性提高而發展。該等開口可提供流體進入表皮及角質層下面的真皮組織之含水活層中。為此，該等開口或微孔可看作含水通道，不僅滲透物可通過其擴散且流體可通過其抽吸，微粒可通過其傳送或來自受試者體內之流體可通過其滲至皮膚表面。在一態樣中，藉由使用流體流動及該類型微孔之雙向性，本發明提供經皮滲透傳送之改良設備、系統及方法，下文將對其詳述。

如上述內容之簡要概括及圖1之說明，在第一態樣中，本發明提供一種使滲透物之經皮流量經穿過受試者之皮膚層之至少一個形成路徑進入受試者體內之一設備10。該設備包含一滲透傳送儲集層20，其具有一頂表面22及一正對底

表面 24 且包含置於其中之至少一種未溶解親水性滲透物。當儲集層之底表面以與穿過受試者皮膚層之至少一個形成路徑流體連通之方式定位時，該親水性滲透物可與皮下流體接觸。有效量皮下流體一旦與傳送儲集層接觸，該流體隨即就提供一擴散路徑以經皮傳送至少一部分滲透物穿過皮膚回至受試者體內。舉例而言，在一態樣中且不限於該態樣，親水性滲透物可具有對皮下流體之親和性，以使得當儲集層底表面經定位與穿過受試者皮膚層之至少一個形成路徑流體連通時，未溶解滲透物之至少一部分可自受試者吸取有效量皮下流體。

應瞭解，當實踐本發明時，在一態樣中，置於非生物可降解基質內之未溶解親水性滲透物為非經皮活性的或不可用於經皮傳送直至第一次與自受試者吸取之皮下流體接觸。

此外，使用高水溶性藥物形式之習知可植入或口服傳送系統通常經歷在所得 PK 曲線中所見之突釋效應。然而，藉由將親水性滲透物之儲集層保持於皮膚表面上，且提供可確保指定釋放速率之一儲集層，該突釋效應可由本發明之傳送儲集層消除。

在一態樣中，該滲透傳送儲集層包含一非生物可降解基質，如上所述，該非生物可降解基質進一步包含置於其中之至少一種親水性滲透物。滲透傳送儲集層之基質組份包含一非生物可降解物質或非生物可降解物質之組合，對於通常應用於受試者外皮膚層而用於長滲透應用，其為生物

劑。在一態樣中，親水性滲透物可占滲透傳送儲集層之約20重量%至約80重量%，包括滲透傳送儲集層之25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%及75重量%額外量且包括任一自該等值導出之重量百分比範圍。

如本文所使用，"生物活性劑"包括引發所要生物或藥理作用之任一藥物、化學或生物物質。該作用可為局部的，諸如提供局部麻醉作用，或其可為全身性的。該等物質包括通常包括穿過體表面及膜(包括皮膚)傳送至體內之若干種類較寬之化合物。為此，在一態樣中，生物活性劑可為小分子劑。在另一態樣中，生物活性劑可為大分子劑。一般而言且不限於此，示範性生物活性劑包括(但不限於)：抗感染劑，諸如抗生素及抗病毒劑；鎮痛劑及鎮痛組合物；減食慾藥；抗溶血劑；抗關節炎藥；止喘劑；抗驚厥藥；抗抑鬱藥；抗糖尿劑；止瀉藥；抗組胺劑；消炎劑；抗偏頭痛製劑；止嘔心藥；抗腫瘤藥；抗帕金森氏綜合症藥物；止癢藥；安定藥；解熱藥；抗痙攣藥；抗膽鹼能藥；擬交感神經藥；黃嘌呤衍生物；心血管製劑，包括鉀及鈣離子通道阻斷劑、 β -阻斷劑、 α -阻斷劑及抗心律失常藥；抗高血壓藥；利尿藥及抗利尿藥；血管擴張劑，包括總冠狀血管擴張劑、周邊及大腦血管擴張劑；中樞神經系統興奮劑；血管收縮劑；咳嗽及感冒製劑，包括減充血劑；激素，諸如雌二醇及其他類固醇，包括皮質類固醇；安眠藥；免疫抑制劑；肌肉鬆弛劑；副交感神經抑制劑；精神刺激劑；

鎮靜藥；及鎮定藥。

本發明之設備及方法亦可用於經皮傳送肽、多肽、蛋白質或其他已知由於其之尺寸而現存習知技術難以經皮傳送之大分子。該等大分子物質通常具有至少約300道爾頓之分子量，且更通常在約300至40,000道爾頓之範圍內。根據本發明可傳送之多肽及蛋白質之實例包括(但不限於)：抗體、LHRH、LHRH類似物(諸如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprolide)、布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、戈那瑞林(gonadorelin)、那伐瑞林(napharelin)及亮丙瑞林(leuprolide))、GHRH、GHRF、胰島素、胰島素促生素、降鈣素、奧曲肽(octreotide)、安多芬(endorphin)、TRH、NT-36(化學名稱：N-[[[(s)-4-氧代-2-氮雜環丁基]-羰基]-L-組胺鹽基-L-脯胺鹽基)、立普森(liprecin)、垂體激素(例如HGH、HMG、HCG、醋酸去氨加壓素(desmopressin acetate)等)、毛囊類黃體素(follicle luteoid)、 α -ANF、諸如釋放因子(GFRF)之生長因子、 β -MSH、GH、生長抑素、緩激肽、生長激素、血小板源生長因子、天冬醯胺酶、硫酸博萊黴素、木瓜凝乳酶、膽囊收縮素、絨膜促性腺激素、促皮質素(ACTH)、紅血球生成素、依前列醇(血小板凝集抑制劑)、胰高血糖素、水蛭素及諸如水蛭肽之水蛭素類似物、玻尿酸酶、介白素-2、尿促性素(尿促卵泡素(FSH)及LH)、催產素、鏈球菌激酶、組織血纖維蛋白溶酶原活化劑、尿酶、血管加壓素、去氨加壓素、ACTH類似物、ANP、ANP廓清抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、抗利尿素激動劑、抗利尿素

拮抗劑、緩激肽拮抗劑、CD4、阿糖苷酶、CSI's、腦啡肽、FAB片段、IgE肽抑制因子、IGF-1、神經營養因子、群落刺激因子、副甲狀腺素及激動劑、副甲狀腺素拮抗劑、前列腺素拮抗劑、細胞激素、淋巴介質、噴替吉肽、蛋白C、蛋白S、腎素抑制劑、胸腺素 α -1、血栓溶解劑、TNF、GCSF、EPO、PTH、具有3000至12,000道爾頓分子量之肝素、疫苗、血管加壓素拮抗劑類似物、干擾素- α 、- β 及- γ 、 α -1抗胰蛋白酶(重組性)及TGF- β 基因；肽；多肽；蛋白質；寡聚核苷酸；核酸；及多醣。

如本文所使用"肽"指具有任一長度之肽且包括蛋白質。本文使用術語"多肽"及"寡肽"無任何特定所希望之尺寸限制，除非另外說明一特定尺寸。可使用之示範性肽包括(但不限於)：催產素、血管加壓素、促腎上腺皮質激素、表皮生長因子、泌乳刺激素、促黃體素釋放素(luliberin或luteinising hormone releasing hormone)、生長激素、生長激素釋放因子、胰島素、生長激素抑制素、胰高血糖素、干擾素、胃泌素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、惡瓜斯因(urogastroine)、胰泌素、降血鈣素、腦啡肽、內啡肽、血管收縮素、腎素、緩激肽、枯草菌素、多黏菌素、黏菌素、短桿菌酪肽、短桿菌肽、及其合成類似物、修改劑及其藥理活性片段、單株抗體及可溶性疫苗。預期對可使用之肽或蛋白質的唯一限制為各功能性中之一功能。

含有一或多個胺基之肽及蛋白質藥物之實例包括(但不限於)：抗癌劑、抗生素、止吐劑、抗病毒劑、消炎劑及鎮

痛劑、麻醉劑、抗潰瘍劑、高血壓治療劑、高血鈣治療劑等，其之各者在分子中具有至少一個一級、二級或三級胺基，較佳為肽、蛋白質或酶，可提及之肽及蛋白質藥物諸如胰島素、降鈣素、生長激素、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、紅血球生成素(EPO)、骨形態發生蛋白(BMP)、干擾素、介白素、血小板源生長因子(PDGF)、血管內皮生長因子(VEGF)、纖維母細胞生長因子(FGF)、神經生長因子(NGF)、尿激酶等。蛋白質藥物之其他實例包括(但不限於)：胰島素、 α -、 β -及 γ -干擾素、人類生長激素、 α -及 β -1-轉化生長因子、粒細胞群落刺激因子(G-CSF)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(G-MCSF)、副甲狀腺素(PTH)、人類或鮭魚降鈣素、胰高血糖素、生長抑素、血管活性腸肽(VIP)及LHRH類似物。

在另一態樣中，生物活性劑可作為未溶解無水親水性鹽存在於傳送儲集層內。為此，如本文所使用"親水性鹽"及類似術語包括(但不限於)離子形式之生物活性劑、藥物或醫藥製劑，諸如其鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、三甲胺或其他陽離子鹽、其硫酸鹽或其他陰離子鹽、鹼性藥物之酸加成鹽及酸性藥物之鹼加成鹽。該等鹽之例示性實例包括雙氯芬酸鈉、色甘酸鈉、氣苳青黴素鈉(sodium acyclovir)、安比西林鈉(sodium ampicillin)、殺鼠靈鈉、酮酪酸氨基丁三醇(ketorolac tromethamine)、鹽酸安洛林(amiloride HCl)、鹽酸麻黃鹼(ephedrine HCl)、鹽酸洛沙平(loxapine HCl)、鹽酸氫噻噸(thiothixene HCl)、鹽酸三氟哌嗪(trifluoperazine

HCl)、鹽酸納曲酮(naltrexone HCl)、鹽酸納洛酮(naloxone HCl)、鹽酸納布啡(nalbuphine HCl)、鹽酸丁螺環酮(buspirone HCl)、鹽酸布普瑞朋(bupripriion HCl)、鹽酸苯福林(phenylephrine HCl)、鹽酸妥拉唑啉(tolazoline HCl)、順丁烯二酸氯苯那敏(chlorpheniramine maleate)、鹽酸去甲麻黃鹼(phenylpropanolamine HCl)、鹽酸可樂定(clonidine HCl)、氫溴酸右美沙芬(dextromethorphan HBr)、琥珀酸美托洛爾(metoprolol succinate)、酒石酸美托洛爾(metoprolol tartrate)、腎上腺素酒石酸氫鹽(epinephrine bitartrate)、延胡索酸克托托芬(ketotofin fumarate)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、檸檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、硫酸阿撲嗎啡(apomorphine sulfate)、鹽酸普萘洛爾(propranolol HCl)、鹽酸吲哚洛爾(pindolol HCl)、利多因鹽酸鹽(lidocaine HCl)、鹽酸四環素(tetracycline HCl)、鹽酸土黴素(oxytetracycline HCl)、鹽酸丁卡因(tetracaine HCl)、鹽酸地布卡因(dibucaine HCl)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)、scopolamine HBr、順丁烯二酸溴苯那敏(brompheniramine maleate)及鹽酸氫嗎啡酮(hydromorphone HCl)。

除一或多種生物活性劑外，滲透物亦可含有一生物相容性填補劑。滲透物或填補劑亦可含有賦形劑、吸濕劑、滲透劑、穿透增強劑、抗癒合劑、抗凝固劑、消炎劑、抗菌劑、表皮再植抑制劑、一氧化亞氮產生抑制劑、黑素生成抑制劑、給藥劑、潤膚劑、保濕劑及其類似物之任一者或多者。為此，滲透物或生物相容性填補劑亦可展示出上述

兩種或兩種以上生物相容性填補劑之功能。賦形劑亦可充當例如(且不限於)消炎劑及/或甚至吸濕劑。在另一態樣中，生物相容性填補劑可占滲透傳送儲集層之約20重量%至約80重量%，包括滲透傳送儲集層之25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%及75重量%額外量，且包括任一自該等值導出之重量百分比範圍。

如本文所使用，抗癒合劑可包括例如抗凝劑、消炎劑、細胞遷移抑制劑、表皮再植抑制劑及滲透劑。適當抗凝劑可包括(例如)具有3000至12,000道爾頓分子量之肝素、多硫酸戊聚糖(pentosan polysulfate)、檸檬酸、檸檬酸鹽、EDTA及具有2000至10,000道爾頓分子量之葡聚糖。適當消炎劑可包含(例如)氫化可體松磷酸鈉、培他米松磷酸鈉及曲安西龍磷酸鈉。適當細胞遷移抑制劑可包含(例如)昆布胺酸及/或其相關肽。

如本文所使用，滲透劑可包括任一可在溶液中產生大於約2000千帕斯卡(kilopascal)之滲透壓之生物相容性物質、化合物或組合物或其混合物。舉例而言且不限於此，在一態樣中，滲透劑可包含具有足夠高的濃度以在溶液中產生所要滲透壓之生物相容性鹽(諸如氯化鈉)或中性化合物(諸如葡萄糖)或兩性離子化合物(諸如甘氨酸)。舉例而言，在一態樣中，滲透劑在溶液可產生大於約2000千帕斯卡之滲透壓。在另一態樣中，滲透劑在溶液可產生大於約3000千帕斯卡之滲透壓。

為此，應瞭解，在一替代態樣中，生物活性劑亦可提供上述任一或多種生物相容性填補劑之功能。舉例而言且不限於此，生物活性劑亦可展示出如上所述之抗癒合作用。詳言之，在一態樣中，生物活性劑可在溶液或懸浮液中產生大於約2000千帕斯卡之滲透壓，以使其能夠抑制穿過受試者皮膚之至少一個形成路徑之復原過程。

如本文所使用，吸濕劑希望包括對皮下流體具有親和性之生物相容性物質、化合物或組合物，以使得當其存在於滲透物中時，其可增強自受試者吸取皮下流體進入傳送儲集層。舉例而言且不限於此，在一態樣中，根據本發明可使用之適合吸濕劑為甘露醇。添加吸濕填補物質亦可充當自所處理皮膚滲出流體之引誘劑，幫助將流體送至儲集層中且與生物活性劑接觸，同時亦用於自儲集層之皮膚表面側產生更多進入可進出更多生物活性劑之儲集層體中的擴散通道。應選擇該等填補物質以將對傳送至受試者體內、經增溶及/或經懸浮之生物活性劑的任何抑制作用將至最低。

在一態樣中，生物相容性填補劑可包含丙三醇、丙二醇(PG)或其組合。當作為生物相容性填補劑之至少一部分併入時，丙三醇及/或丙二醇可充當保濕劑、吸濕劑、潤膚劑、增塑劑、抗菌劑、皮膚滲透增強劑及/或抗刺激劑之一或多者。此外，應瞭解，丙三醇及丙二醇亦可有效用於提高生物活性劑自本文所述之儲集層基質的釋放速率且提高生物活性劑利用率。當使用時，丙三醇及/或丙二醇存在之量通

常在滲透傳送儲集層之大於0.0重量%至約5.0重量%之範圍內，包括0.5重量%、1.0重量%、1.5重量%、2.0重量%、2.5重量%、3.0重量%、3.5重量%、4.0重量%、4.5重量%及任一自上述重量百分比導出之量之範圍。

在另一態樣中，可選擇生物相容性填補劑以使其所接觸之流體pH保持酸性。此可提供針對多種微生物之固有抗菌活性，該等微生物包括(但不限於)細菌、酵母菌及黴菌。此外，一或多種抗菌劑亦可添加至聚合物薄膜調配物中以進一步增強薄膜的抗菌活性。

應瞭解，實踐本發明時，使用包含未溶解滲透物之無水儲集層設計可改良產品的存放穩定性，減少在許多情況下的冷凍需要。舉例而言，就蛋白質、肽或疫苗抗原而言，不需冷凍而儲存產品的能力為一優勢，此消除了整個分配銷售網絡中的冷凍需要。就疫苗貼片而言，此為允許疫苗在全世界分配銷售而不需可靠冷藏鏈的特徵。因為不存在維持穩定滲透溶液所需之所要濃度，所以使用無水調配物可提供其他益處，包括不含水之調配物所提供之固有抗菌活性及提供實體上較小儲集層之能力。

如上所述，至少一種親水性滲透物通常置於或載入非生物可降解基質中。為此，在一示範性態樣中，建構且排列傳送儲集層，以使其具有一底表面且於該基質內界定複數個管道，其中該複數個管道之至少一部分與該基質底表面連通。根據該態樣，未溶解親水性滲透物可置於基質之複數個管道之至少一部分中。因而，該示範性傳送儲集層藉

此適於使用由皮膚流體損失提供之所吸取皮下流體來溶解或懸浮置於基質中之滲透物的至少一部分，藉此能夠將滲透物擴散或輸送至較深皮膚層中。

多種輸送機制可實現未溶解滲透物自儲集層分散且移動至皮膚組織中。概言之，但並非僅僅如此，在釋放時藉由保持微粒形式且通常在周圍組織中變為溶液或懸浮液，置於基質內之滲透物變為生物體可利用。一旦微粒滲透物呈溶液或懸浮液形式，則擴散可提供微粒滲透物經由已處理外層且進入或穿過活皮膚層且進入受試者體內之輸送機制。當該過程隨時間繼續時，由離開儲集層且移動至皮膚中之滲透物形成之空隙形成穿透儲集層本體之通道，藉此提供比初始存在於儲集層表面上之入口滲透性更佳之額外入口。因此，藉由將儲集層與穿過受試者皮膚層之至少一個形成路徑流體連通之方式安置，皮下流體可為儲集層提供有效量或水平之水合作用以溶解或懸浮滲透物。因而，可提供溶液或懸浮液中相對高濃度之滲透物，且其與活組織皮膚層連通。

應瞭解，藉由形成根據本發明之傳送儲集層，能夠實現對於經皮滲透傳送而言已知之習知經皮傳送設備、系統及方法迄今未能實現之相對高的滲透物利用率水平。習知經皮產品極少利用存在於儲集層內大於約30%-40%之生物活性劑。然而，在一態樣中，使用習知之殘留物分析，本發明之傳送儲集層可提供在10%至約100%之範圍內之滲透物利用率，包括至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、

50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%及95%之該等滲透物利用率且包括自該等值導出之任一範圍之滲透物利用率。

因此，應瞭解，當實踐本發明時，藉由連續溶解或懸浮置於儲集層基質內之未溶解滲透物，根據本發明之傳送儲集層能夠保持相對恆定、相對高化學勢驅動力，因此能夠使已懸浮或溶解滲透物與至少一個形成路徑流體連通以在長投藥期內保持於飽和水平或接近飽和水平。藉由使用非生物可降解基質作滲透載體，可使用惰性而有效多孔基質有效"填充"所處理皮膚位點區域上複數個形成路徑之間的空間，可將所需要流體體積保持為最小。相反，習知方法及設備需要相對大量的滲透物以形成飽和點條件，以產生與僅滲透物存在於未溶解固體形式儲集層而無任何初始流體時其所具有之滲透驅動力相同的滲透驅動力以使滲透物進入皮膚。使用傳統純液態或膠化含水調配物，需大量生物活性劑覆蓋所處理皮膚位點且產生與僅生物活性劑存在於固體形式儲集層而除身體所提供之水外無任何水時其所具有之滲透驅動力相同的飽和水平驅動力以使生物活性劑經微孔進入皮膚。在一態樣中，藉由皮膚中之含水通道賦予整個系統的功能，藉由改變最外皮膚層以使其在貼戴期內變得可滲透且達足以允許皮下流體離開受試者，溶解或懸浮生物活性劑，並接著允許已溶解或懸浮之生物活性劑經含水通道遷移至體內的程度而提供此等含水通道。

本發明之傳送儲集層可由任一習知提供一複合儲集層的

已知方法製造，該複合儲集層包含具有至少一種置於其中之未溶解親水性滲透物的固體基質。舉例而言，在一傳送儲集層包含一聚合物基質之示範性態樣中，該聚合物及滲透物(包括任一生物活性劑及/或可選填補劑)可使用加熱捏合混合器乾混到一起。若滲透物包含複數種組份，必要時，則可在混合滲透物與聚合基質物質混合前將該複數種滲透組份預混合以確保均質滲透組合物。必要時，可於(例如)習知旋轉式混合器上執行該滲透物預摻合。

混合系統之溫度設定應足夠高以允許特定聚合物質軟化，以使其可捏合，但不應過高以致引起特定滲透組份熔化。該等條件當然應視特定聚合基質物質及待置於其中之滲透物之性質而定。因此，熟習此項技術者應能夠不需過多實驗而容易地獲得該等操作參數。接著可將所得熱捏合混合物處理成傳送儲集層之單獨劑型，其包含(例如)薄膜切片或另外組態成任一所要形狀，諸如圓形、橢圓形、矩形、方形或任一其他所要形狀。

滲透傳送儲集層亦可製造成任一所要厚度，包括約0.01 mm至約30 mm之範圍內之厚度，包括諸如0.05、0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0及25.0 mm或任一自該等值導出之厚度範圍中的厚度。舉例而言，儲集層厚度可在0.01 mm至10.0 mm或0.5 mm至1.0 mm之範圍內。為此，應瞭解當實踐本發明時，所要厚度可視(例如)特定儲集層組份及/或給定儲集層之所要傳送參數而定。舉例而言，在一態樣中，希望提供較厚傳送儲集層薄膜以提供較長投藥期。因此，

熟習此項技術者僅通過起碼常規實驗應容易執行特定傳送儲集層尺寸之定製及最優化。

該處理可藉由將一些熱捏合混雜物熔融壓製為大體上均一厚度接著使用習知刀模切割法形成傳送儲集層之最終形狀來得以實現。或者，可藉由將經加熱混雜物經模擠壓形成大體上均一寬度及厚度之帶，傳送儲集層可藉由將該帶切成所要長度以形成(例如)矩形劑型或從該帶刀模切割成最終劑型而達成該混雜物之處理。在對經擠壓帶使用刀模切割法的情況下，加工機械可進一步經組態以將刀模切割程序後剩下之過量帶"邊"再循環回至混合/擠壓機器之進料中，從而實現原料組份混合及儲集層最終劑型形成之接近零損失的製程。

或者，經冷粉碎聚合粉末可與滲透物混合，直至獲得滲透物及聚合物之大體上均一且均質分佈為止。接著可將所得混合物熱壓成形或冷壓成形或熔融擠壓成最終所要傳送儲集層之形狀。

在另一態樣中，可使用習知之溶劑澆注法，其中基質物質溶於諸如二氯甲烷之有機溶劑中。接著可將未溶解滲透物添加至已溶解聚合基質物質中，接著可將所得懸浮液傾入具有所要尺寸及形狀之儲集層格式中。接著可蒸發或另外移除諸如二氯甲烷之溶劑以得到滲透傳送儲集層。

熟習此項技術者應瞭解，所有生物活性劑、填補劑組份及非生物可降解基質物質之相對量可經調節以控制滲透物進入受試者體內之所要經皮流量速率。舉例而言，滲透物

可以相對於生物活性劑之預定量包含一諸如給藥劑之填補劑組份，可提供生物活性劑之預定經皮劑量。或者，滲透組合物自身可以相對於固體基質之預定量存在，可提供經皮滲透擴散之預定速率。

在一態樣中，置於無水儲集層中之未溶解滲透物濃度經設計以提供所要統計概率，其為此統計概率：當暴露於水源(諸如自皮膚微孔獲得之皮下流體)時，水將溶解或懸浮未溶解滲透物以使含水通道發展進入且穿過儲集層，逐漸貫穿該儲集層成形直至需穿過該等微孔傳送至受試者之所需要量滲透物已經溶解或懸浮且擴散穿過該等通道、穿過該等微孔進入受試者皮膚中。藉由選擇適當比率，可建構一儲集層，其確保儲集層中之大體上所有滲透物可經該等由溶液界面逐漸移動深入儲集層中形成之含水通道而進出。

此外，可選賦形劑或填補劑可包括於儲集層中以控制生物活性劑之釋放速率，調節生物活性劑在皮膚組織中的溶解性，抑制或增強受影響組織中的所選生理現象，諸如(但不限於)增強免疫反應，抑制發炎反應、水腫或紅斑，保持組織中特定pH值範圍及其類似作用。為此，藉由建構傳送儲集層以提供比皮膚組織可吸收生物活性劑之最慢速率更受限之釋放速率，可使系統為極其可重複的，而不管通常影響生物活性劑傳送速率之受試者內部或受試者之間的多樣性。

應瞭解，本發明之設備不限於包含單一傳送儲集層之態樣且進一步包括包含複數個傳送儲集層之態樣。舉例而

言，如圖3所述，在一態樣中，本發明之設備可包含以堆疊排列定位之複數個傳送儲集層中。如圖，一傳送儲集層20可包含(例如且不限於)以堆疊排列定位之三個滲透傳送儲集層20(a)、20(b)及20(c)。

或者，根據本發明之設備可包含以相鄰或並行關係定位之複數個儲集層。在另一態樣中，根據本發明之設備可包含複數個堆疊儲集層與複數個相鄰傳送儲集層之組合。藉由提供多層複數個傳送儲集層，其中隨著溶解界面順序接近各層，預定釋放速率可在預定滲透投藥期內變化，因此熟習此項技術者能夠調整滲透物在受試者體內的所得PK曲線。舉例而言，在一態樣中，可提供複數個傳送儲集層，其中至少兩個儲集層包含不同尺寸特徵。在另一態樣中，可提供至少兩個儲集層，各儲集層具有置於其中的不同滲透組合物。在另一態樣中，預期可提供複數個傳送儲集層，其中該複數個儲集層之各層包含不同滲透組合物。

在另一態樣中，複數個滲透傳送儲集層可經排列以提供脈動生物活性劑傳送之預定圖案。此舉可以完全由一被動擴散系統進行，其中傳送儲集層建構有複數個儲集層，此等儲集層一些含有滲透物且一些不含滲透物。因此，當溶液界面穿過儲集層移動時，生物活性劑僅在含有其之層處於溶液界面邊緣之時期得以傳送。同樣地，定製生物活性劑於該等多個層中的含量允許設計可將進入通量調節為最佳之經皮傳送系統。舉例而言，一胰島素傳送系統可經建構以補充受試者葡萄糖代謝之自然週期循環，因此以漸進

式方式在投藥期內改變所傳送生物活性劑的量以提供更佳的治療。

其他提供滲透釋放速率控制之方法包括改變儲集層物理設計，改變溶解界面遷移至儲集層時所形成的擴散路徑之曲折，無水聚合物或其他基質物質之選擇，或藉由於儲集層內添加特定速率限制機構，諸如特定膜或層。舉例而言，聚合物儲集層可以特定紋理形成於皮膚接觸表面上，該紋理經設計以提高皮膚接觸表面之表面積。藉由提高儲集層與皮膚之間之表面積，生物活性劑進入貼片與微孔之間的流體界面的初始釋放速率將變大，導致生物活性劑之較高初始流量。當靠近紋理化表面之儲集層內的生物活性劑耗盡且穿透至聚合物儲集層之含水孔進一步延伸至儲集層中時，隨著增加表面積的效應變小，生物活性劑之流量將緩慢下降，此外，溶解界面移動至儲集層本體內。示範性表面積增加可包含起皺、穿孔、一系列延伸至儲集層中之孔（部分穿過或所有路徑穿過），或部分與完整孔之組合，其中部分皆具有一個深度或具有多種深度。本質上，改變暴露於經微孔存在之溶解流體的表面積之儲集層之任一實體形成可用於在貼戴期內之不同時間點調整流量。一些可用於以該方式形成儲集層之方法可為擠壓、衝壓、澆注、沖孔、刀模切割、軋製、熔融、鐳射加工、研磨、蝕刻或滾齒法或其任一組合。儲集層在層內之該等紋理化及穿孔同樣可用於夾於其他層之間的內部層，而不僅僅應用於置放於皮膚表面上的層。參考圖2，其描述一包含一增大底表面面積

之示範性傳送儲集層。如圖所示，一傳送儲集層20可包含一紋理化底表面24，其中該紋理化表面包含一系列直線穿孔28。

應瞭解，當實踐本發明時，本文所述之儲集層設備可用於經皮傳送一滲透物較長投藥期。為此，如本文所述之傳送儲集層可用於經皮傳送一滲透物至受試者體內經在約1小時至約400小時或更多之範圍內之預定投藥期，包括約5、10、50、100、150、200、250、300及350小時之投藥期。或者，本發明之設備可用於經皮傳送預定量之滲透物經6至12小時、12至30小時、30至50小時及甚至50至80小時之預定投藥期。

為此，不希望受理論限制，本發明之設備所實現之相對長投藥期可為在長時期內將所溶解或懸浮滲透物保持接近飽和點所形成之高滲透壓擴散梯度之結果。進一步咸信，該等相對高滲透壓梯度自身可對穿過受試者皮膚層開口之形成路徑具有抗癒合影響，進一步增強實現長投藥期之能力。因此，應瞭解，本發明之傳送儲集層可經建構且排列以經實際上任一所要投藥期傳送預定水平之滲透物。

圖4中描述根據本發明之一態樣之示範性設備。如圖所示，示範性設備提供一經皮貼片組件10，包含一如本文先前所述之傳送儲集層20。傳送儲集層經建構且排列以使其具有一頂表面22及一相對底表面24。具有一朝內表面32之底襯支撐層30至少部分連接至傳送儲集層之頂表面。在一態樣中，為將傳送儲集層可拆除地貼附於受試者皮膚上，

該底襯支撐層可尺寸化且定形，以使其外圍延伸超出該傳送儲集層。此外，該外圍延伸底襯支撐層之朝內表面之至少一部分可進一步包含一沈積於其上之黏接層40。熟習此項技術者應瞭解，沈積於延伸超出儲集層之底襯層之至少一部分上的黏接層可提供一外圍黏接附著系統。

或者，亦設想該傳送儲集層可經設計以具有一皮膚接觸表面，該表面具有足夠黏性以直接與受試者皮膚可拆除地黏接。此可將貼片總尺寸將至最低且減少對外圍黏著的依賴，以保持足夠的黏著力以在貼片貼戴期(例如1、2、3或7天)之持續時間內將貼片黏接於皮膚上。應瞭解，在實踐本文所揭示之發明時，該儲集層可藉由(例如)將聚合物、藥物及/或生物相容性填補劑(意即賦形劑)之百分比以及製造過程參數最佳化來獲得。熟習此項技術者不需過多實驗可確定該最佳。

在一態樣中，底襯支撐層30可至少大體上為閉合的。或者，該底襯支撐層可至少部分半可滲透。為此，在一些情況下，半可滲透底襯(諸如3M Tegaderm®產品)作為通常具有較高使用者耐受性之氣相可滲透底襯可在長貼戴期內提高使用者舒適度。此外，藥物進入皮膚中的釋放速率可藉由控制水穿過薄膜的輸送速率來控制，該控制藉由以特定平均氣相輸送率(MVTR)設計半可滲透底襯層來達成。在其他情況下，較佳為更完全閉合底襯，以確保儲集層與皮下流體之最大水合，自貼片組件下之至少一個形成路徑以及自穿過包圍形成路徑且在形成路徑之間之完整皮膚之經表

皮水損失獲取該皮下流體。或者，底襯可製造成完全閉合以促進薄膜水合，從而與皮下流體接觸，同時外圍黏接可製成半可滲透的，以允許更佳貼戴特徵，諸如更好黏著力及/或更低刺激。

貼片組件10可進一步包含一可剝離保護釋放層50，其經尺寸化及定形以保護傳送儲集層底表面之至少一部分免受環境因素影響直至使用該設備為止。在一態樣中，保護釋放層可移除地固定於具有其上沈積之黏接層之外圍延伸底襯支撐層之一部分上。應瞭解，定位根據該態樣之釋放層不僅為傳送儲集層之底表面提供保護，且可進一步為沈積於底襯支撐層之外圍延伸部分上之黏接層添加一保護層。接著可將包含傳送儲集層、底襯支撐層及黏接層及保護釋放層之貼片組件置於單獨袋中且密封封閉。

使用中，根據本發明之示範性傳送儲集層提供一種使滲透物之經皮流量經穿過受試者之皮膚層之至少一個形成路徑進入受試者體內之方法。在一態樣中，該方法包含提供一具有經皮滲透投藥位點之受試者，該投藥位點包含該穿過皮膚層之至少一個形成路徑。如本文所使用，受試者可為任何具有至少一個能夠經皮滲透投藥之皮膚層的活生物體。為此，受試者可為哺乳動物，諸如人類受試者。在另一態樣中，受試者可為非哺乳動物。在另一態樣中，本發明之該等方法及系統可用於植物上。

經皮滲透投藥位點包含穿過受試者皮膚層之至少一個形成路徑。該路徑可由任何目前已知提供穿過受試者皮膚層

之路徑之方法形成。為此，皮膚處理可為在皮膚中形成一或多個1-1000微米寬且10至500微米深之尺寸範圍內的小的人工開口或微孔之某些方法，該等開口或微孔允許生物活性劑或儲集層與有機體皮膚最外層(通常為人類之角質層)下的皮膚之活細胞層之間的流體連通。該等微孔可允許皮下流體穿過微孔滲至皮膚表面。

在示範性態樣中，且不意欲限於此，受試者皮膚中的微孔或路徑可藉由應用熱穿孔設備，使用微型針、刺血針或刀、鐳射切除、電穿孔或切除及/或水力噴射的機械皮膚穿孔來形成。由機械方法生成路徑包括使用諸如堅硬微型針或"錐"之凸出物刺穿皮膚或劃出穿過角質層的通道或路徑。皮膚處理亦可包括(但不限於)以下方法以使皮膚適合滲透，諸如對皮膚應用聲能或超音導入以提高皮膚滲透性；電穿孔、帶式剝離、研磨剝離或研磨處理、氣體噴射研磨處理、藉由經諸如PowderJect Pharmaceutical PLC所述之裝置對皮膚應用高速惰性粒子的微穿孔、化學處理、熱處理或機械處理。形成所要微孔之示範性系統、裝置及方法於美國專利申請案第5,885,211、6,527,716、6,597,794、6,611,707、6,692,456、6,708,060及6,711,435號及美國專利申請案第2004-0220456、2004-0039342及2004-0039343號中描述，以上全文內容全部以引用之方式併入本文中。

在移除保護釋放層後，接著貼片組件可定位於受試者皮膚上以使傳送儲集層之底表面至少大體上協同定位之方式置於具有如本文所述穿過受試者皮膚層之至少一個形成路

徑之滲透投藥位點上，以使包含一未溶解親水性滲透物之滲透傳送儲集層與穿過受試者皮膚層之至少一個形成路徑流體連通。多種簡化將貼片有效區域與經微穿孔皮膚位點協同定位之方法可併入一整合系統設計中，諸如在應用微穿孔法以允許使用者將貼片置放於正確位置後所留下的視覺標記系統(此時該等標記用作參考點)。該等標記可以染料或墨水形成或甚至簡單地藉由於皮膚上留下臨時圖案而獲得之機械紋理形成；折疊式協同定位系統，其中貼片以當完成穿孔且穿孔系統自皮膚位點移除時一小"鉸鏈"部件留下來以固持貼片以便當貼片折疊起來且鉸鏈彎曲180度時確保所需協同定位之方式臨時性附著於穿孔系統；在移除提供正確置放貼片所需導引之穿孔系統後於皮膚上留下外圍定位環指示器；使用一完全自動化施藥器系統，其按順序應用穿孔系統，移除穿孔系統且然後以完全明顯及視情況甚至隱蔽之方式將貼片應用於使用者；使用一完全整合系統，其中該穿孔組件為生物相容性的，直接整合於貼片之皮膚側中且經設計以允許其在穿孔過程完成後留在與儲集層下皮膚相對之適當位置。因此，穿孔器為足夠多孔的以允許所需流體流量自微孔進入儲集層且已溶解或懸浮之生物活性劑自儲集層回至/穿過穿孔器周圍/上且進入微孔中。

接著可保持滲透傳送儲集層與至少一個形成路徑流體連通以自受試者經至少一個形成路徑吸取有效量之皮下流體，且接著以所要流量穿過該形成路徑經皮傳送滲透物之

至少一部分。為此，經至少一個形成路徑吸取之皮下流體可發起溶解及/或懸浮置於儲集層中之滲透物之至少一部分的過程，隨後可為滲透物穿過皮膚中之至少一個形成路徑經皮擴散回至受試者體內提供活擴散路徑。一旦滲透物已經皮傳送至受試者之活皮膚層，滲透物就可為局部活性或可被循環系統吸收且分佈於全身。舉例而言，在一態樣中，滲透物可被淋巴系統吸收。

除上文所述基於驅動力之被動化學擴散外，設想額外滲透增強劑亦可與本發明之滲透傳送儲集層組合使用。舉例而言(且不限於此)，本發明之傳送儲集層可與主動力增強技術組合使用，諸如應用聲能、機械抽吸、壓力或局部組織變形，其包括超音波導入法、離子導入法或電穿孔。

另外，額外電動勢亦可應用於滲透物以提高滲透物穿過受試者皮膚中之至少一個形成路徑之經皮滲透流量。使用電動勢尤其可用於經皮傳送治療量之較大大分子劑穿過經微穿孔皮膚，諸如蛋白質、肽及甚至基因。此外，在其他態樣中，該等有效傳送模式可與比通常經僅被動擴散系統之等效流量所需之路徑較少及/或較小的路徑一起使用。因此，在一態樣中，藉此使用有效電動勢可減少所切除皮膚之體積，使系統對使用者的傷害更小。

為此，在一態樣中，根據本發明之滲透傳送系統可經組態以提供一電滲泵(EOP)組件。根據該態樣，且如圖5所述，具有一頂表面及一相對底表面之經微穿孔傳送儲集層20(d)可進一步包含一或多個第一電極之組件60及一或多個第二

電極之組件 70，組件 60 經定位與頂表面電連通，組件 70 經定位與底表面電連通。該等電極組件可以熟習此項技術者已知之任何習知電極沈積技術來提供，該等沈積技術諸如濺鍍法、電鍍法或無電鍍法。接著藉由將第一及第二電極組件以與電壓或電流源 (V) 選擇性或可控制電連通之方式置放形成一完整電路。將適當極化電場穩定施加於處於經微穿孔儲集層中之滲透物可引發滲透物在經微穿孔儲集層之開口附近累積，從而提供擴散梯度驅動經皮傳送進入受試者體內的相對增強。

在另一態樣中，根據本發明之電滲泵組件可進一步包含一第三或反電極，其與傳送儲集層遠距定位且適於經定位與受試者皮膚電連通。併入第三或反電極可使能夠施加一電動勢，該電動勢能夠增強滲透物自經微穿孔傳送儲集層之底表面橫向運動以與受試者皮膚中之至少一個形成路徑焦點重合。應瞭解，本發明之該態樣可提供額外經皮流量效率，因為穿過完整皮膚部分之流量大體上為零，該完整皮膚部分仍具有未破壞角質層且不具有開向活皮膚層之形成路徑。

使用中，可根據電滲泵組件內之各個電極組件之一選擇性開關循環操作如上所述之三電極組件。舉例而言，在第一電滲泵循環中，可藉由完成第一與第二電極組件之間的一電路來啟動電滲泵 (EOP)，以在傳送儲集層之底表面中的微孔開口附近生成相對高濃度之生物活性劑。在第二電輸送循環過程中，該第一與第二 EOP 電極組件之一者或兩者

可由與待經皮傳送之特定生物活性劑上之淨電荷相同極性充電。第三電極組件(其可與傳送儲集層遠距定位且與皮膚表面連通)則可作為反電極操作。在該電輸送模式中，施加於生物活性劑上的電排斥力可有效將生物活性劑驅入受試者微孔中。

當然，應瞭解該電輸送模式(ETM)及電滲泵模式(EOP)可以開關方式調變或調變在關與最大強度之間的任一水平。藉由將ETM之量及持續時間保持於一特定示範性限制內，諸如10 ms開及50 ms關，在ETM過程中流穿過受試者皮膚組織流動之平均電流可保持於足夠低的水平，使得在ETM停止時間內局部pH值的任何變化可被無電場存在時皮膚組織中的自然微流體作用及自然離子擴散中和。熟習此項技術者應瞭解，此可用於建立所有可移動物質之均一濃度，從而使pH值回至其正常生理狀態。因而，ETM之開運行時間至關時間之該調變亦可消除歸因於皮膚組織正常pH值破壞而致之刺激。

應瞭解，EOP模式或循環及ETM模式或循環之特定工作循環可視待經皮傳送之特定滲透物及施加至EOP及ETM之電流位準而定。雖然可進行粗略計算確保活組織之pH值保持於某些預定界限內，但是實際上，可藉由簡單地將一小pH感應器置放於貼片下以監視不同工作循環的影響來試驗測定該等工作循環。本發明之進一步特徵為將pH感應元件併入貼片中且將該pH感應元件所產生之輸出作為至系統控制器之反饋訊號，以便實現一閉合迴路環控制電路，確保

將 pH 值保持於經程式化界限內，而不管不同受試者局部皮膚生理上的不同、環境因素或可影響局部環境的其他力。

參考圖 6，其描述一進一步包含一三電極滲透泵組件之示範性貼片組件。如圖所示，該示範性設備包含一經皮貼片組件 10，該經皮貼片組件包含一如本文先前所述之經微穿孔傳送儲集層 20(d)。該傳送儲集層經建構且排列以使其具有一頂表面 22 及一相對底表面 24。具有一朝內表面 32 之一底襯支撐層 30 至少部分連接至傳送儲集層之頂表面。經微穿孔傳送儲集層 20(d) 包含一頂表面 22 及一相對底表面 24。一第一電極組件 60 經定位與該頂表面電連通且一第二電極 70 經定位與該底表面電連通。一第三或反電極 80 與傳送儲集層遠距定位且適於經定位與受試者皮膚電連通。接著可藉由將該第一、第二及第三電極組件之至少任兩者置放以與電壓或電流源(未圖示)選擇性或可控制電連通而在該第一、第二及第三電極之至少任兩者之間形成一完整電路。

實例

提出下列實例以提供熟習此項技術者一完整揭示內容及關於如何製造、執行及評價本文所主張權利之設備、系統及方法之描述。該等實例希望僅為本發明之示範性實例且不希望限制發明者所認為的其發明之範疇。已努力確保數字的準確性(例如量、溫度等)，然而，可能存在一些錯誤及偏差。除非另外說明，否則份數為重量份數，溫度為攝氏度或為周圍溫度且壓力處於或接近大氣壓。

實例 1：製備包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生

物相容性填補劑之丙二醇的之滲透傳送儲集層

包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮之示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

儲集層可藉由饋入約1140 mg包含約40%乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙烯酯、約1330 mg鹽酸氫嗎啡酮來製備；約1330 mg甘露醇及約200 mg丙二醇可於一小瓶中且將混合物摻合隔夜。接著可將小瓶於矽油浴中加熱至約80°C至100°C之範圍內之溫度，同時以調藥刀連續攪拌。在混合物達到麵團狀稠度後，接著將混合物移至底襯薄膜，諸如購自3M®之Scotchpak底襯。

一旦沈積於底襯材料上，該麵團狀稠度儲集層物質可壓縮於底襯層與保護釋放襯墊層（諸如1521單側聚乙烯薄膜，亦購自3M®）之間以提供具有所要厚度之儲集層。在儲集層物質冷卻後，接著切割所得薄膜以提供一具有（例如）1 cm²之儲集層表面積之貼片。舉例而言，根據前述程序製備之儲集層可每貼片包含約35 mg鹽酸氫嗎啡酮之生物活性劑濃度。在將示範性儲集層應用於測試受試者前，首先移除保護釋放層以暴露儲集層之底表面。

實例2：製備包含作為生物活性劑之胰島素之滲透儲集層

包含作為生物活性劑之凍乾胰島素之示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

首先可藉由將約40 mg原料胰島素物質與40 mg甘露醇、約3.48 mg精氨酸及約16 mg海藻糖溶於0.9 mL蒸餾水中製備凍乾胰島素。必要時，接著以1 N氫氧化鈉或以約0.1 N

鹽酸調節 pH 值以使 pH 值在約 8.8-9.0 之範圍內。接著可將所得溶液於約 -80°C 之溫度下冷凍，接著於真空下乾燥至少約 16 小時，得到凍乾胰島素。

接著可由溶劑澆注法製備包含凍乾胰島素之滲透儲集層。為此，可在劇烈震盪下將約 350 mg 乙烯乙酸乙烯酯共聚物溶於約 4 mL 二氯甲烷中。接著可將約 1225 mg 經濾網過濾甘露醇及約 174 mg 經濾網過濾凍乾胰島素添加至 EVA 與二氯甲烷溶液中。接著將所得懸浮液於 1200 rpm 下攪拌約 10 分鐘，接著又管軋約 30 分鐘。

混合後，接著可將所得懸浮液傾於 Scotchpak® 底襯薄膜上且使用微薄膜施藥器(諸如購自 Paul N. Gardner Co., Inc 之 50 mil 施藥器)拉伸為 50 mil 厚度。接著將拉伸薄膜於通風櫃中於周圍溫度及壓力下乾燥 3 至 16 小時之範圍內之時期。接著將經乾燥薄膜儲存於冷凍乾燥器中直至使用。

實例 3: 製備包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生物相容性填補劑之丙二醇之滲透傳送儲集層

包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生物活性填補劑之丙二醇之示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

最初，塊狀鹽酸氫嗎啡酮及甘露醇在使用前可使用 200 目篩過濾。接著可藉由將約 9975 mg 鹽酸氫嗎啡酮及約 9975 mg 甘露醇饋入一小瓶中以將混合物摻合至少 4 小時來製備儲集層。可將約 8550 mg 包含約 40% 乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙烯酯及 1500 mg 丙二醇添加至鹽酸氫嗎啡酮與甘露

醇之摻合混合物中。可將所饋入物質連續攪拌且於溫度控制容器中加熱至約80°C至120°C之範圍內。在混合物達到麵團狀稠度後，接著將混合物移至底襯薄膜，諸如購自3M®之Scotchpak底襯。

一旦沈積於底襯材料上，麵團狀儲集層物質可壓縮於底襯層與一保護釋放襯墊層(諸如1521單側聚乙烯薄膜，亦購自3M®)之間以提供具有所要厚度之儲集層。在儲集層物質冷卻後，接著切割所得薄膜以提供具有一具(例如)約1 cm²之儲集層表面積之貼片。舉例而言，根據前述程序製備之儲集層可每貼片包含約21 mg鹽酸氫嗎啡酮之生物活性劑濃度。在將示範性儲集層應用於測試受試者前，首先移除保護釋放層以暴露儲集層之底表面。

實例4：製備包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生物相容性填補劑之1%丙三醇之滲透傳送儲集層

包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生物活性填補劑之1.0重量%丙三醇的示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

又，塊狀鹽酸氫嗎啡酮及甘露醇在使用前可使用200目篩過濾。可藉由將約10575 mg鹽酸氫嗎啡酮及約10575 mg甘露醇饋入一小瓶中且將混合物摻合至少4小時來製備儲集層。將約8550 mg包含約40%乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙酯及300 mg丙三醇添加至鹽酸氫嗎啡酮與甘露醇之摻合混合物中。可將所饋入物質連續攪拌且於溫度控制容器中加熱至約80°C至120°C之範圍內之溫度。在混合物達到麵團

狀稠度後，接著將混合物移至底襯薄膜，諸如購自3M®之Scotchpak底襯。

一旦沈積於底襯材料上，麵團狀稠度儲集層物質可壓縮於底襯層與保護釋放襯墊層(諸如1521單側聚乙烯薄膜，亦購自3M®)之間以提供具有所要厚度之儲集層。在儲集層物質冷卻後，接著切割所得薄膜以提供具有一具(例如)約1 cm²之儲集層表面積之貼片。舉例而言，根據前述程序製備之儲集層可每貼片包含約23 mg鹽酸氫嗎啡酮之生物活性劑濃度。在將示範性儲集層應用於測試受試者前，首先移除保護釋放層以暴露儲集層之底表面。

實例5：製備包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生物相容性填補劑之0.5%丙三醇之滲透傳送儲集層

包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生物活性填補劑之0.5重量%丙三醇之示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

為製備儲集層，塊狀鹽酸氫嗎啡酮及甘露醇在使用前可首先使用200目篩過濾。可藉由將約10650 mg鹽酸氫嗎啡酮及約10650 mg甘露醇饋入一小瓶中且將混合物摻合至少4小時來製備接著儲集層。可將約8550 mg包含約40%乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙烯酯及150 mg丙三醇添加至鹽酸氫嗎啡酮與甘露醇之摻合混合物中。可將所饋入物質連續攪拌且於溫度控制容器中加熱至約80°C至120°C之範圍內之溫度。在混合物達到麵團狀稠度後，接著將混合物移至底襯薄膜，諸如購自3M®之Scotchpak底襯。

一旦沈積於底襯材料上，麵團狀儲集層物質可壓縮於底襯層與一保護釋放襯墊層(諸如1521單側聚乙烯薄膜，亦購自3M®)之間以提供具有所要厚度之儲集層。在儲集層物質冷卻後，接著切割所得薄膜以提供具有一具(例如)約1 cm²之儲集層表面積之貼片。舉例而言，根據前述程序製備之儲集層可每貼片包含約23.5 mg鹽酸氫嗎啡酮之生物活性劑濃度。在將示範性儲集層應用於測試受試者前，首先移除保護釋放層以暴露儲集層之底表面。

實例6：製備包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮而無作為生物相容性填補劑之丙三醇或丙二醇之滲透傳送儲集層

包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮而無作為生物活性填補劑之丙三醇或丙二醇之示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

為製備儲集層，塊狀鹽酸氫嗎啡酮及甘露醇在使用前可使用200目篩過濾。接著可藉由將約10725 mg鹽酸氫嗎啡酮及約10725 mg甘露醇饋入一小瓶中且將混合物摻合至少4小時來製備儲集層。可將約8550 mg包含約40%乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙烯酯添加至鹽酸氫嗎啡酮與甘露醇之摻合混合物中。可將所饋入物質連續攪拌且於溫度控制容器中加熱至約80°C至120°C之範圍內之溫度。在混合物達到麵團狀稠度後，接著將混合物移至底襯薄膜，諸如購自3M®之Scotchpak底襯。

一旦沈積於底襯材料上，麵團狀儲集層物質可壓縮於底襯層與一保護釋放襯墊層(諸如1521單側聚乙烯薄膜，亦購

自 3M®)之間以提供具有所要厚度之儲集層。在儲集層物質冷卻後，接著切割所得薄膜以提供具有一具(例如)約 1 cm²之儲集層表面積之貼片。舉例而言，根據前述程序製備之儲集層可每貼片包含約 21 mg 鹽酸氫嗎啡酮之生物活性劑濃度。在將示範性儲集層應用於測試受試者前，首先移除保護釋放層以暴露儲集層之底表面。

實例 7：製備包含作為生物活性劑之 10% 檸檬酸芬太尼之滲透儲集層

包含作為生物活性劑之 10% 檸檬酸芬太尼之示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

為製備儲集層，甘露醇在使用前使用 200 目篩過濾。接著可藉由將約 3000 mg 檸檬酸芬太尼及約 18450 mg 甘露醇饋入一小瓶中且將混合物摻合至少 6 小時來製備儲集層。可將約 8550 mg 包含約 40% 乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙烯酯添加至檸檬酸芬太尼與甘露醇之摻合混合物中。可將所饋入物質連續攪拌且於溫度控制容器中加熱至約 80°C 至 120°C 之範圍內之溫度。在混合物達到麵團狀稠度後，接著將混合物移至底襯薄膜，諸如購自 3M® 之 Scotchpak 底襯。

一旦沈積於底襯材料上，麵團狀儲集層物質可壓縮於底襯層與保護釋放襯墊層(諸如 1521 單側聚乙烯薄膜，亦購自 3M®)之間以提供具有所要厚度之儲集層。在儲集層物質冷卻後，接著切割所得薄膜以提供具有一具(例如)約 1 cm²之儲集層表面積之貼片。舉例而言，根據前述程序製備之儲集層可每貼片包含約 3.8 mg 檸檬酸芬太尼之生物活性劑濃

度。在將示範性儲集層應用於測試受試者前，首先移除保護釋放層以暴露儲集層之底表面。

實例 8：製備包含作為生物活性劑之 5% 檸檬酸芬太尼之滲透儲集層

包含作為生物活性劑之 5% 檸檬酸芬太尼之示範性滲透傳送儲集層可根據以下所述之示範性程序製備。

為製備儲集層，甘露醇在使用前可首先使用 200 目篩過濾。接著可藉由將約 1500 mg 檸檬酸芬太尼及約 19950 mg 甘露醇饋入一小瓶中且將混合物摻合至少 6 小時來製備儲集層。可將約 8550 mg 包含約 40% 乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙烯酯添加至檸檬酸芬太尼與甘露醇之摻合混合物中。可將所饋入物質連續攪拌且於溫度控制容器中加熱至約 80°C 至 120°C 之範圍內之溫度。在混合物達到麵團狀稠度後，接著將混合物移至底襯薄膜，諸如購自 3M® 之 Scotchpak 底襯。

一旦沈積於底襯材料上，麵團狀儲集層物質可壓縮於底襯層與一保護釋放襯墊層（諸如 1521 單側聚乙烯薄膜，亦購自 3M®）之間以提供具有所要厚度之儲集層。在儲集層物質冷卻後，接著切割所得薄膜以提供具有一具（例如）1 cm² 之儲集層表面積之貼片。舉例而言，根據前述程序製備之儲集層可每貼片包含約 1.8 mg 檸檬酸芬太尼之生物活性劑濃度。在將示範性儲集層應用於測試受試者前，首先移除保護釋放層以暴露儲集層之底表面。

滲透儲集層效能研究

為達評價本發明之傳送儲集層功效之目的，使用類似於可根據實例1至8所述之程序製備之滲透傳送儲集層執行數個測試。評價本發明之滲透傳送儲集層各種不同測試的結果於圖7至28中報告且在下文簡要討論。

圖7藉由比較報告滲透傳送儲集層厚度對本發明之不同滲透傳送儲集層體外藥物釋放動力學的影響。根據本發明製備4個滲透傳送儲集層。該4個儲集層基質各包含乙烯乙酸乙烯酯共聚物(EVA)。置於EVA儲集層中之滲透調配物包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮(HM)及作為填補劑組份之丙二醇(PG)且面積為約 1.44 cm^2 。第一儲集層具有約1.00 mm之厚度且包含約67 mg氫嗎啡酮。第二儲集層具有約0.50 mm之厚度且包含約25 mg鹽酸氫嗎啡酮。第三儲集層具有約0.44 mm之厚度且包含約22 mg氫嗎啡酮。第四儲集層具有約0.22 mm之厚度且包含約11 mg鹽酸氫嗎啡酮。

將使用該4個儲集層之各者之體外測試進行約24小時之投藥期。使用習知方法分析，以圖7所述之圖表報告該4個儲集層之各者經24小時投藥期之累積鹽酸氫嗎啡酮釋放及鹽酸氫嗎啡酮釋放之相對百分比。

圖8報告於4個不同無毛大鼠受試者腹部上所測試的根據本發明之示範性滲透傳送儲集層之平均藥物代謝動力學曲線(PK曲線)。滲透儲集層為具有約1.4毫米之厚度之薄膜，且包含作為基質物質50重量%具有約40%乙酸乙烯酯組份之乙烯乙酸乙烯酯聚合物。滲透組合物包含作為生物活性劑之25重量%鹽酸氫嗎啡酮(相對於滲透儲集層之總重量

%)及作為額外填補劑組份之25重量%甘露醇(相對於滲透儲集層之總重量%)。圖8中報告作為24小時投藥期之函數的無毛大鼠體內平均血清氫嗎啡酮濃度。

圖9說明圖8所報告之藥物代謝動力學曲線與具有約0.7 mm厚度之類似滲透傳送儲集層之藥物代謝動力學曲線之比較。如圖所示，具有約1.4 mm厚度之滲透儲集層展示出約80%之平均鹽酸氫嗎啡酮利用率，而具有約0.7 mm厚度之儲集層展示出約100%之平均氫嗎啡酮利用率。

圖10說明含有氫嗎啡酮含水儲集層與根據本發明之含有氫嗎啡酮滲透儲集層之平均藥物代謝動力學曲線之比較。含水儲集層包含呈4% HPMC(羥丙基甲基纖維素)凝膠之形式之氫嗎啡酮。本發明之示範性滲透儲集層包含約40重量% EVA(具有40%乙酸乙烯酯組份)、約30重量%甘露醇及約30重量%氫嗎啡酮。於8個無毛大鼠測試受試者上，藉由將儲集層施加於1 cm²經微穿孔投藥位點來分別測試各個滲透儲集層。藉由使用具有一80個熱穿孔長絲之陣列之裝置(諸如購自Altea Therapeutics, Tucker, Georgia USA之PassPort™熱穿孔系統)進行熱穿孔來於無毛大鼠受試者皮膚上提供投藥位點。熱穿孔裝置以10毫秒脈衝操作4次。如所報告，含水儲集層提供約小於5%之平均氫嗎啡酮利用率，而根據本發明之滲透儲集層之氫嗎啡酮利用率為約95%。

圖11報告作為滲透儲集層厚度之函數的根據本發明之兩個不同滲透儲集層之平均藥物代謝動力學曲線之比較。上

曲線代表自具有約35 mg氫嗎啡酮之組合物且包含約28.5重量% EVA、33.25重量%甘露醇、5重量%丙二醇及33.25重量%氫嗎啡酮之儲集層所得之資料。下曲線代表自具有約67 mg氫嗎啡酮且具有約兩倍於包含35 mg氫嗎啡酮之儲集層之厚度的類似儲集層所得之資料。如所報告，當於11個無毛大鼠受試者上測試時，包含約67 mg鹽酸氫嗎啡酮之較厚儲集層提供約50%之平均利用率。相反，當於7個無毛大鼠受試者上測試時，具有較小厚度且包含約35 mg鹽酸氫嗎啡酮之儲集層提供約95%之平均利用率。

圖12報告於16個無毛大鼠受試者腹部上所測試的根據本發明之示範性滲透傳送儲集層之平均藥物代謝動力學曲線(PK曲線)。滲透儲集層為根據類似於實例1之方法所產生之薄膜儲集層，其具有約0.22毫米之厚度且包含約15.5 mg鹽酸氫嗎啡酮。於16個無毛大鼠測試受試者上，藉由將儲集層施加於1 cm²經微穿孔投藥位點來測試該等滲透儲集層。藉由使用具有42個熱穿孔長絲陣列之裝置(諸如購自Altea Therapeutics之PassPort™熱穿孔系統)進行熱穿孔來於無毛大鼠受試者皮膚上提供投藥位點。42個長絲陣列以2毫秒脈衝操作。如圖12所報告，在24小時投藥期結束時，傳送儲集層之平均殘餘氫嗎啡酮含量為約10.7 mg氫嗎啡酮。此外，該儲集層提供約0.18 mg/cm²-小時之平均流量，而目標流量為約0.13 mg/cm²-小時。

使用於圖12獲得且報告之平均資料，圖13報告使給定滲透傳送儲集層之藥物利用率最佳化之示範性能力。為此，

圖 12 所報告之資料表明其中所測試的滲透儲集層提供約 31% 之平均氫嗎啡酮利用率。使用該資料之線性外推法，可估計藉由提供具有約 0.08 mm 之厚度之儲集層，可提供展示出約 90% 平均利用率之儲集層。

圖 14 報告投藥位點內之孔密度對根據本發明之滲透儲集層之平均藥物代謝動力學曲線之影響。如圖所示，在一態樣中，改變孔密度可導致不同流量。亦如圖所示，在一態樣中，增加孔密度可用於提供較高流量。

圖 15 報告在 6-24 小時投藥期內孔密度對平均氫嗎啡酮血清濃度的影響。如所報告，平均血清濃度可表示為用於提供熱穿孔投藥位點之長絲密度之函數。從此可見，在一態樣中，另一種最佳化及/或定製給定滲透儲集層之所要傳送效能之方法包含在給定滲透投藥位點中選擇特定微孔密度。

圖 16 報告在 24 小時投藥期內作為時間之函數的 8 個正常測試受試者之平均血清氫嗎啡酮濃度，該投藥期包含使用根據本發明所提供之滲透儲集層將氫嗎啡酮投與測試受試者。如圖所示，在一態樣中，本發明之滲透儲集層可提供約 87.5% 之平均利用率，在其該實例中係由約 79.3% 至約 92.7% 之利用率範圍得到。

圖 17 藉由比較而報告使用本文所述之儲集層傳送至 9 個正常人類測試受試者體內之氫嗎啡酮的平均藥物代謝動力學曲線與使用含有處於或接近飽和點之含氫嗎啡酮之含水儲集層傳送至 10 個正常人類測試受試者體內的之氫嗎啡

酮之平均藥物代謝動力學曲線。

圖 18 報告根據實例 2 可提供之滲透傳送儲集層之平均累積胰島素釋放動力學。測試 4 個滲透儲集層經 24 小時投藥期。傳送儲集層包含約 20 重量% 乙烯乙酸乙烯酯共聚物，該乙烯乙酸乙烯酯共聚物包含約 40% 乙酸乙烯酯組分。將相對於傳送儲集層總重量之 20 重量% 胰島素、相對於傳送儲集層總重量之 52 重量% 甘露醇及、相對於傳送儲集層總重量之 8 重量% 海藻糖置於 EVA 基質內。

圖 19 報告 15 個經本文所述之傳送儲集層投與胰島素之無毛大鼠受試者的平均血清胰島素濃度水平。為此，圖 19 所報告之資料說明本發明傳送儲集層(包含作為生物活性劑之胰島素)將有效量胰島素經 24 小時投藥期經皮傳送至受試者體內之能力。

圖 20 報告經本文所述之滲透傳送儲集層經皮投與胰島素之 4 個無毛大鼠受試者之血糖濃度的平均變化。為此，圖 20 所報告之資料再次表明使用本文所述之儲集層成功經皮傳送胰島素，此由血糖濃度之相應變化表徵。

圖 21 藉由比較而報告在包括健康人類測試受試者之臨床藥物代謝動力學曲線研究中丙二醇可對穩定狀態血清氫嗎啡酮含量具有增強影響。製備一系列包含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮及作為生物相容性填補劑之丙二醇之薄膜滲透傳送儲集層，其具有以下配方：33.25%(w/w) 鹽酸氫嗎啡酮、28.5%(w/w) 乙烯乙酸乙烯酯 (40% VA) 薄膜、33.25%(w/w) 甘露醇及 5%(w/w) 丙二醇。同樣地，亦製備包

含作為生物活性劑之鹽酸氫嗎啡酮而無作為生物相容性填補劑之丙二醇之一系列薄膜滲透傳送儲集層，其具有以下配方：35.75%(w/w)鹽酸氫嗎啡酮、28.5%(w/w)乙烯乙酸乙酯(40% VA)薄膜、及35.75%(w/w)甘露醇。

於13個健康人類測試受試者上臂上製備之1 cm²經微穿孔投藥位點上測試無丙二醇之滲透傳送儲集層，歷時24小時之投藥期。同樣地低，於7個健康人類測試受試者上臂上製備之1 cm²經微穿孔投藥位點上測試具有丙二醇之滲透傳送儲集層，亦歷時24小時之投藥期。藉由使用具有120個熱穿孔長絲陣列之裝置(諸如購自Altea Therapeutics, Tucker, Georgia USA之PassPort™熱穿孔系統)進行熱穿孔來於測試受試者皮膚上提供投藥位點。長絲陣列以2毫秒脈衝操作。如圖21所示，無丙二醇之調配物導致氫嗎啡酮平均穩定狀態血清含量比包含丙二醇之調配物所獲得之氫嗎啡酮平均穩定狀態血清含量約2.5倍低。

圖22說明比較自根據類似於實例4之程序所製備且包含作為生物相容性填補劑之丙三醇的儲集層基質所釋放的氫嗎啡酮百分比與自根據類似於實例6之程序所製備而不包含作為生物相容性填補劑之丙三醇的類似儲集層基質所釋放的氫嗎啡酮百分比的體外溶解研究結果。

圖23用圖說明展示提高丙三醇含量對穩定狀態氫嗎啡酮血清含量之影響的體內無毛大鼠藥物代謝動力學研究結果。在該研究中，於4個無毛大鼠上經24小時投藥期分別測試根據類似於以上實例4、5及6所述之示範性程序製備的分

別包含1%丙三醇、0.5%丙三醇及0.0%丙三醇之鹽酸氫嗎啡酮傳送儲集層。

圖24報告經含有1.0%丙三醇之傳送儲集層、經24小時投藥期投與根據類似於以上實例4之程序所製備之氫嗎啡酮之7個人類測試受試者的平均血清氫嗎啡酮濃度水平。亦將該資料與經不含丙三醇之傳送儲集層、亦經24小時投藥期投與根據類似於以上實例6之程序所製備之氫嗎啡酮之8個人類測試受試者的平均血清氫嗎啡酮濃度含量相比較。於人類測試受試者上，藉由將儲集層施加於 1 cm^2 經微穿孔投藥位點來測試該等滲透儲集層。藉由使用具有120個熱穿孔長絲陣列之裝置(諸如購自Altea Therapeutics之PassPort™熱穿孔系統)進行熱穿孔來於測試受試者皮膚上提供投藥位點。長絲陣列以2毫秒脈衝操作。所得PK曲線展示出丙三醇(類似於以上所述之丙二醇之效果)可顯著提高所達到之穩定狀態血清氫嗎啡酮含量以及氫嗎啡酮自薄膜之釋放速率，此由藥物利用率之提高證明。

圖25報告3組包含作為生物活性劑之檸檬酸芬太尼之根據本發明示範性滲透傳送儲集層設備的平均藥物代謝動力學曲線。各組滲透傳送儲集層係根據與實例7所述之程序類似或相同之程序製備，且包含約28.5% EVA、10%檸檬酸芬太尼及61.5%甘露醇。於無毛大鼠測試受試者腹部上，藉由將儲集層施加於 1 cm^2 經微穿孔投藥位點來測試各組之4個傳送儲集層。藉由使用具有120個熱穿孔長絲陣列之裝置(諸如購自Altea Therapeutics之PassPort™熱穿孔系統)進行

熱穿孔來於測試受試者皮膚上提供投藥位點。長絲陣列以2毫秒脈衝操作。投藥期延長為約24小時之持續時間。如圖25所示，所得各組儲集層之平均PK曲線表明本發明之傳送儲集層經24小時投藥期可再現地提供檸檬酸芬太尼之相對穩定傳送的能力。

圖26藉由比較而報告包含不同濃度之檸檬酸芬太尼之本發明的滲透傳送儲集層之平均檸檬酸芬太尼血清含量PK曲線。詳言之，其展示根據類似於實例7及8之程序所製備且分別包含10%檸檬酸芬太尼及5%檸檬酸芬太尼之傳送儲集層之平均檸檬酸芬太尼血清含量PK曲線之比較。圖26展示在本發明之一態樣中檸檬酸芬太尼可穿過皮膚中之微孔傳送且穩定狀態含量可由傳送儲集層之芬太尼含量控制。

圖27報告包含作為生物活性劑之凍乾胰島素之4組本文描述之示範性滲透傳送儲集層設備的平均胰島素血清含量PK曲線。各組滲透傳送儲集層包含約20重量% EVA、約76%賦形劑及約4重量%胰島素。經磁性攪拌及溶液澆注之方法處理該等儲集層。於無毛大鼠測試受試者腹部上，藉由將儲集層施加於1 cm²經微穿孔投藥位點來測試各組之4個傳送儲集層。藉由使用具有80個熱穿孔長絲陣列之裝置(諸如購自Altea Therapeutics之PassPort™熱穿孔系統)進行熱穿孔來於測試受試者皮膚上提供投藥位點。長絲陣列以7.5毫秒脈衝操作。一旦使用，則投藥期延長為約24小時之持續時間。如圖27所示，所得各組儲集層之平均PK曲線表明本發明之傳送儲集層經24小時投藥期且以(例如)53%至93%

之範圍內之藥物利用率可再現地提供胰島素之相對穩定傳送的能力。

圖28藉由比較報告在包括無毛大鼠測試受試者之藥物代謝動力學曲線研究中丙三醇可對穩定狀態血清胰島素含量具有增大影響。再次於三個無毛大鼠測試受試者腹部區域上測試以上關於圖27所述之一系列三個滲透傳送儲集層。同樣地，亦於三個無毛大鼠測試受試者腹部區域上測試包含約20重量% EVA、約70.17%賦形劑、約8重量%胰島素、約1.0重量%丙三醇及約0.83重量%甲酚之一系列三個滲透傳送儲集層。特定而言，將上述滲透傳送儲集層分別施加於1 cm²經微穿孔投藥位點，其藉由使用具有120個熱穿孔長絲陣列之裝置(諸如購自Altea Therapeutics之PassPort™熱穿孔系統)進行熱穿孔於測試受試者皮膚上而提供。長絲陣列以7.5毫秒脈衝操作。一旦使用，則投藥期延長為約24小時之持續時間。如圖28所示，與無丙三醇之調配物比較，具有丙三醇之調配物導致明顯較高平均穩定狀態血清胰島素含量。

【圖式簡單說明】

圖1說明根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層之側視圖。

圖2說明根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層之側視圖，其中該傳送儲集層包含一藉由穿孔提供之增大表面積。

圖3說明根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層之側視圖，其中該儲集層包含呈堆疊排列而定位之複數個傳送儲

集層。

圖4說明根據本發明之一態樣之一示範性經皮滲透傳送貼片。

圖5說明根據本發明之一態樣之電滲式泵組件之示意圖。

圖6說明根據本發明之一態樣之一示範性經皮滲透傳送貼片，其中該貼片組件進一步包含一第一、第二及第三電極組件。

圖7為一報告本發明之滲透傳送儲集層之示範性體外釋放動力學之圖表。

圖8為一報告根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層之示範性藥物代謝動力學曲線資料的圖表。

圖9為一報告儲集層厚度對根據本發明之一態樣之滲透儲集層所提供之示範性藥物代謝動力學曲線之影響的圖表。

圖10為一報告含水傳送儲集層與根據本發明之一態樣之滲透儲集層相比較所得之示範性藥物利用率的比較的圖表。

圖11為一報告藥物儲集層厚度對根據本發明之一態樣之滲透儲集層之利用率的影響的圖表。

圖12為一報告根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層設備之平均藥物代謝動力學曲線(PK曲線)之圖表。

圖13為一報告說明根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層使藥物利用率最佳化之示範性能力之資料的圖表。

圖14為一報告滲透投藥位點內之孔密度對根據本發明之

一態樣之滲透儲集層的平均藥物代謝動力學曲線之影響的圖表。

圖 15 為一報告在使用根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層 6-24 小時投藥期內孔密度對平均氫嗎啡酮血清濃度之影響之圖表。

圖 16 為一報告由投予根據本發明之一態樣之示範性滲透傳送儲集層所得之測試對象的平均血清氫嗎啡酮濃度資料的圖表。

圖 17 為一報告含水傳送儲集層與根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層相比較所得之示範性藥物代謝動力學曲線之比較的圖表。

圖 18 為一報告根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層之平均累積胰島素釋放動力學之圖表。

圖 19 為一報告經根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層投與胰島素之受試者中平均血清胰島素濃度水平的圖表。

圖 20 為一報告經根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層經皮投與胰島素的受試者中血糖濃度之平均變化的圖表。

圖 21 為一報告經包含丙二醇之本發明之滲透傳送儲集層經皮投與氫嗎啡酮的測試受試者與經無丙二醇之滲透傳送儲集層經皮投與氫嗎啡酮之測試受試者的血清氫嗎啡酮 PK 曲線的比較之圖表。

圖 22 報告比較無丙三醇之氫嗎啡酮薄膜與亦包含 1.0 重量%丙三醇之氫嗎啡酮薄膜所釋放之氫嗎啡酮百分比的體外溶解研究的資料。

圖 23 報告展示提高丙三醇百分比對穩定狀態氫嗎啡酮血清含量之影響的體內無毛大鼠藥物代謝動力學研究的資料。

圖 24 報告展示將 1.0 重量%丙三醇添加至本發明之氫嗎啡酮聚合物薄膜之影響的第 1 階段臨床研究之血清氫嗎啡酮 PK 曲線。

圖 25 報告根據本發明之一態樣之滲透傳送儲集層之平均累積檸檬酸芬太尼釋放動力學。

圖 26 報告根據本發明之一態樣且包含不同濃度之檸檬酸芬太尼之滲透傳送儲集層的平均累積檸檬酸芬太尼釋放動力學。

圖 27 報告根據本發明之另一態樣之滲透傳送儲集層的平均胰島素血清含量 PK 曲線。

圖 28 報告丙三醇可具有對根據本發明之另一態樣之滲透傳送儲集層之平均胰島素血清含量 PK 曲線的增強效應。

【主要元件符號說明】

20	滲透傳送儲集層
22	頂表面
24	底表面
20(a)	滲透傳送儲集層
20(b)	滲透傳送儲集層
20(c)	滲透傳送儲集層
20(d)	經微穿孔傳送儲集層
28	直線穿孔

30	底襯支撐層
40	黏接層
60	第一電極組件
70	第二電極
80	第三或反電極

五、中文發明摘要：

本發明揭示一種使滲透物之經皮流量經穿過受試者之皮膚層之至少一個形成路徑進入受試者體內之設備。該設備包含一傳送儲集層，該傳送儲集層包含：i)一非生物可降解基質，該非生物可降解基質具有一底表面且於該基質內界定複數個管道，該複數個管道之至少一部分與該底表面連通；及ii)一未溶解親水性滲透物，其置於基質之複數個管道之至少一部分中，其中當基質之底表面經定位與該至少一個形成路徑流體連通時，親水性滲透物可與受試者之皮下流體接觸。亦揭示使滲透物之經皮流量經穿過受試者之皮膚層之至少一個形成路徑進入受試者體內之系統及方法。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

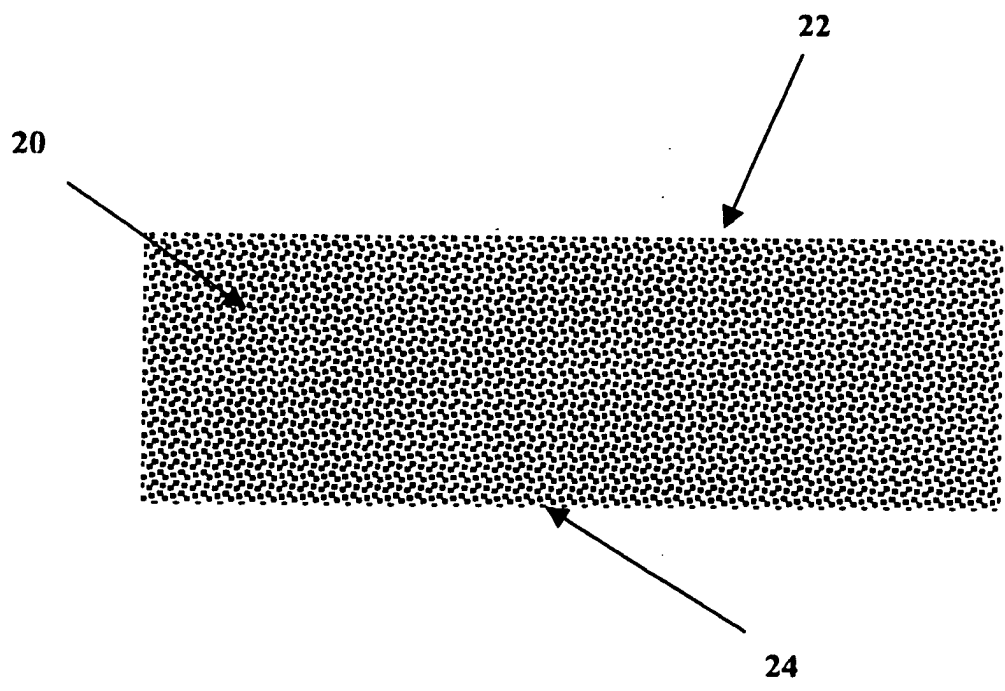


圖1

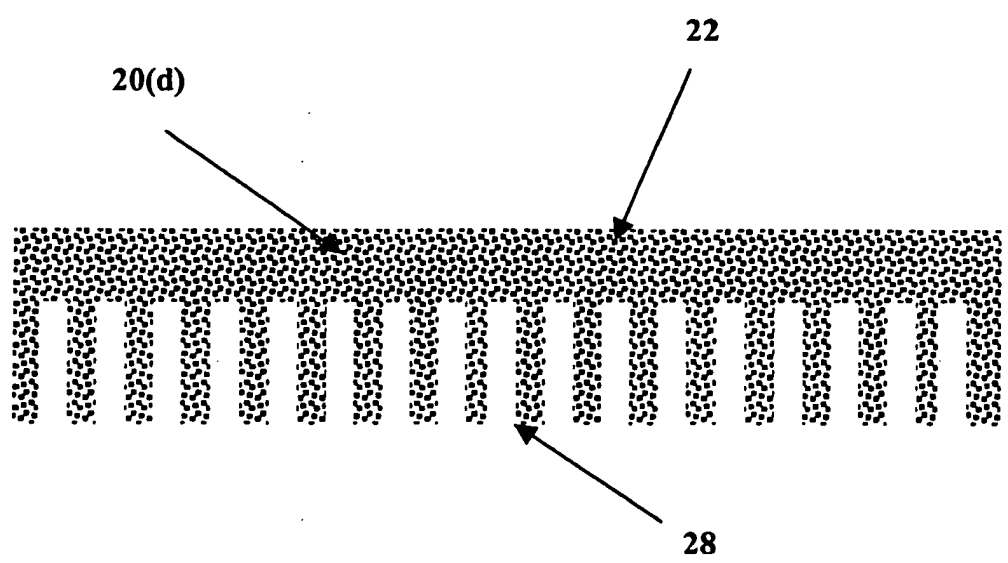


圖2

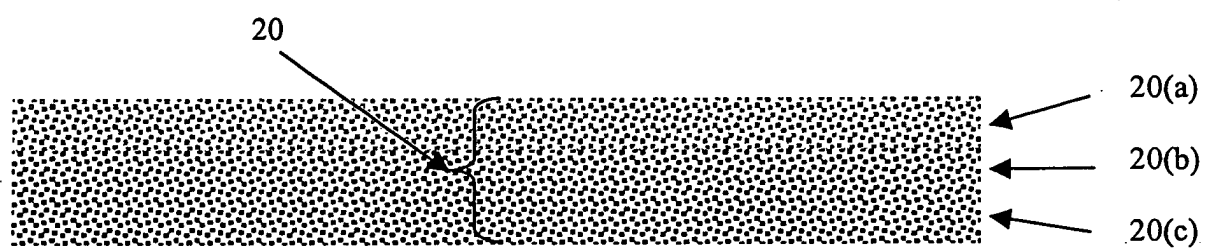


圖3

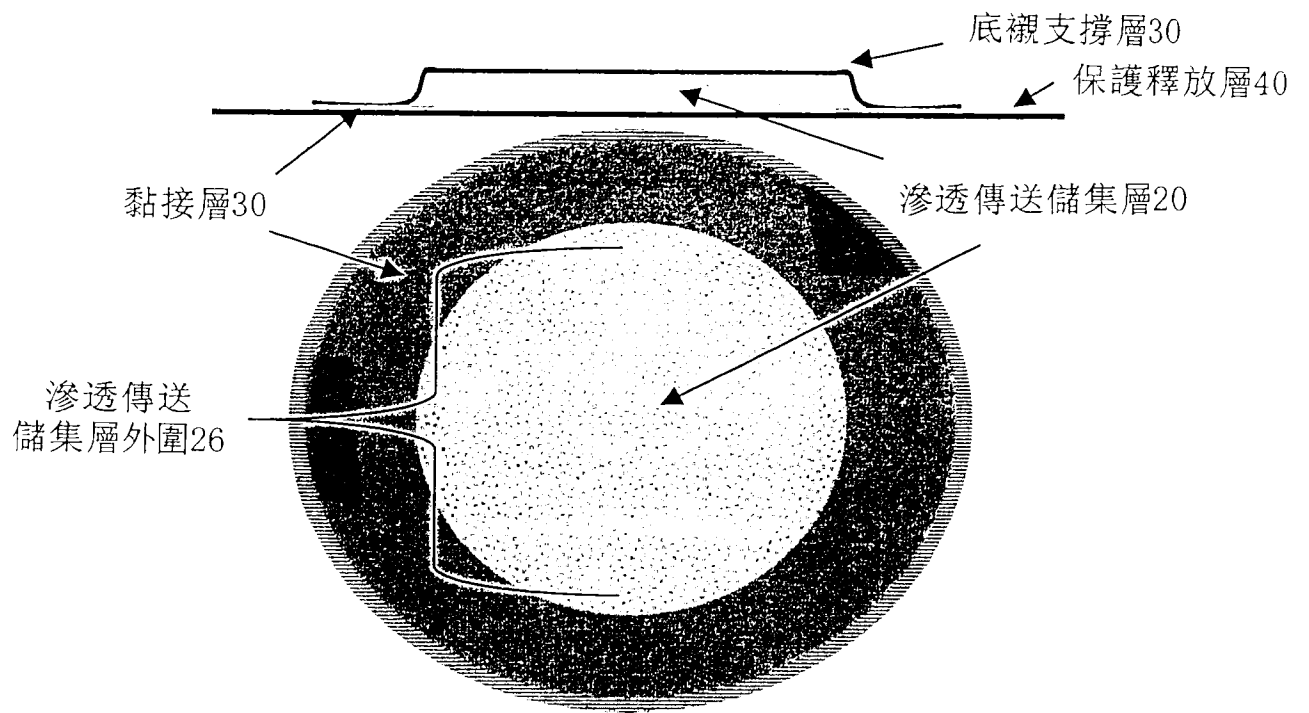


圖4

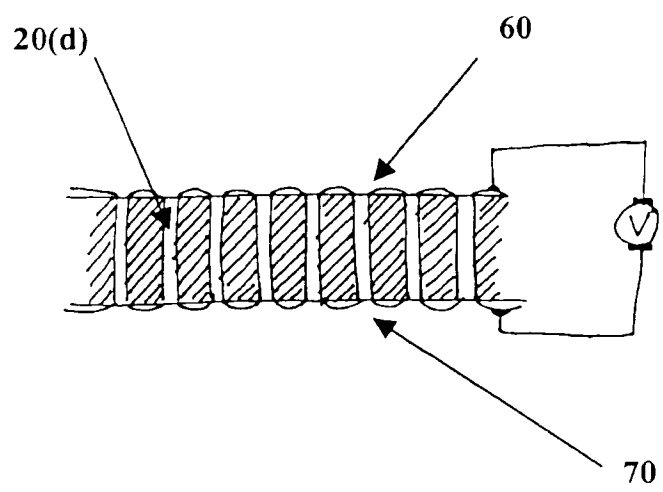


圖5

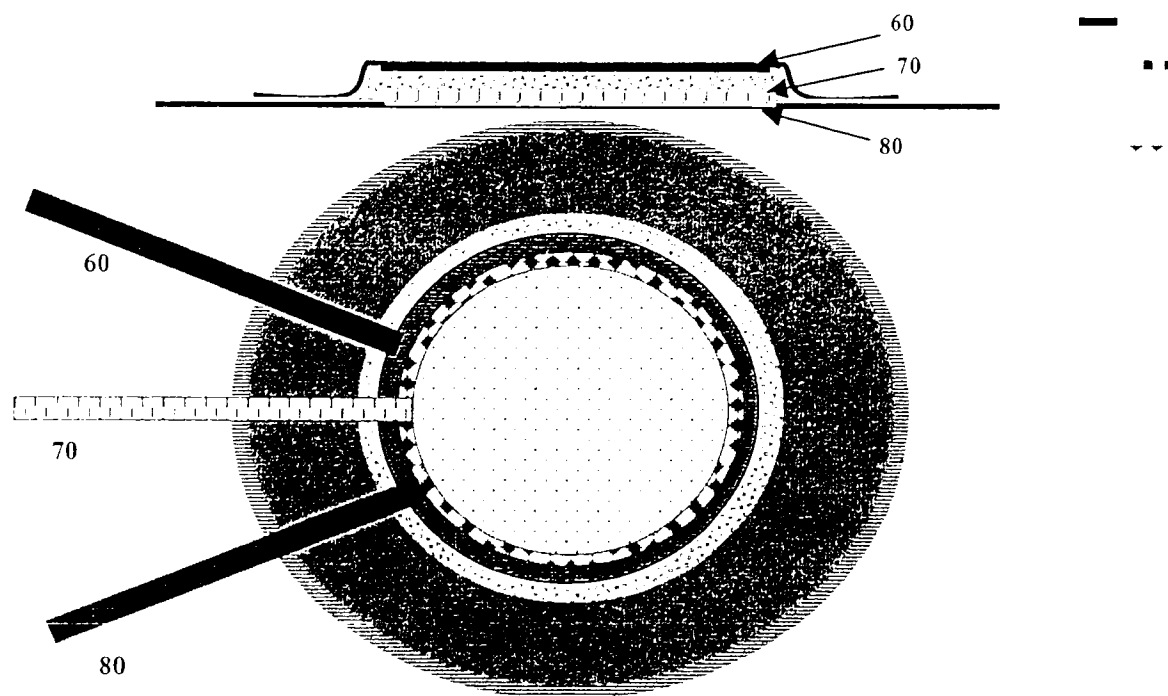


圖6

體外藥物釋放動力學
儲集層厚度之影響

👤	EVA/HMI 甘露醇/PG - 1.00 mm - 67 mg 藥物
👤	EVA/HMI 甘露醇/PG - 0.50 mm - 25 mg 藥物
👤	EVA/HMI 甘露醇/PG - 0.44 mm - 22 mg 藥物
👤	EVA/HMI 甘露醇/PG - 0.22 mm - 11 mg 藥物

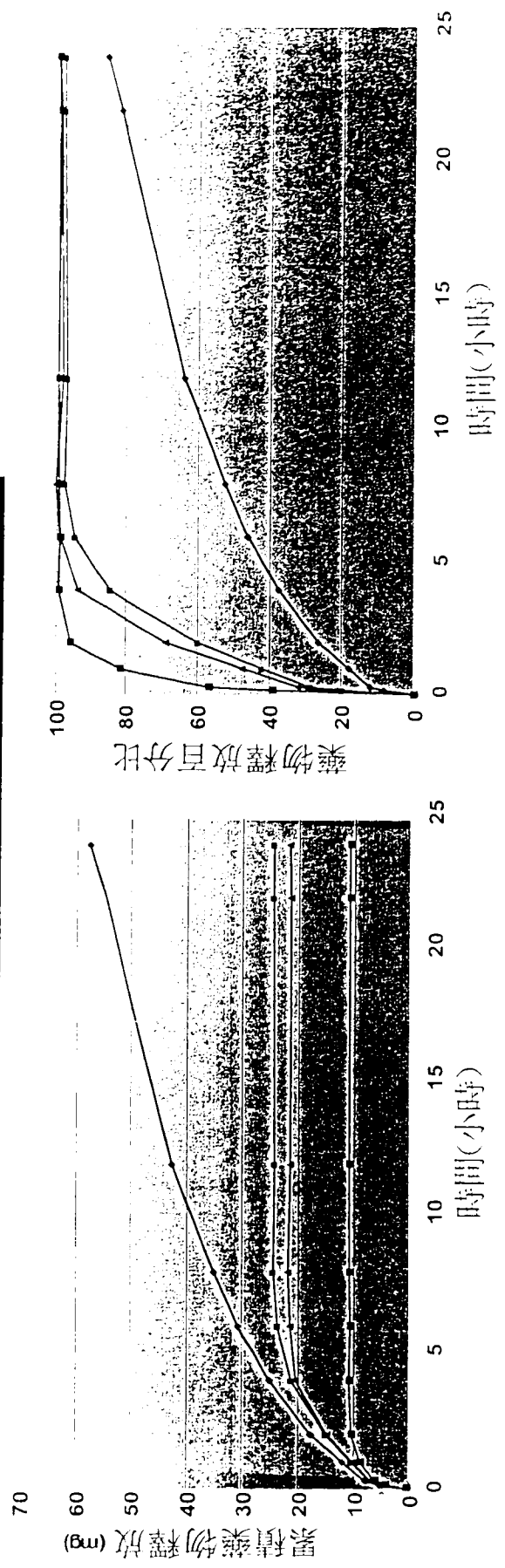


圖7

基於EVA之調配物
在EVA薄膜中使用藥物之單次24小時應用

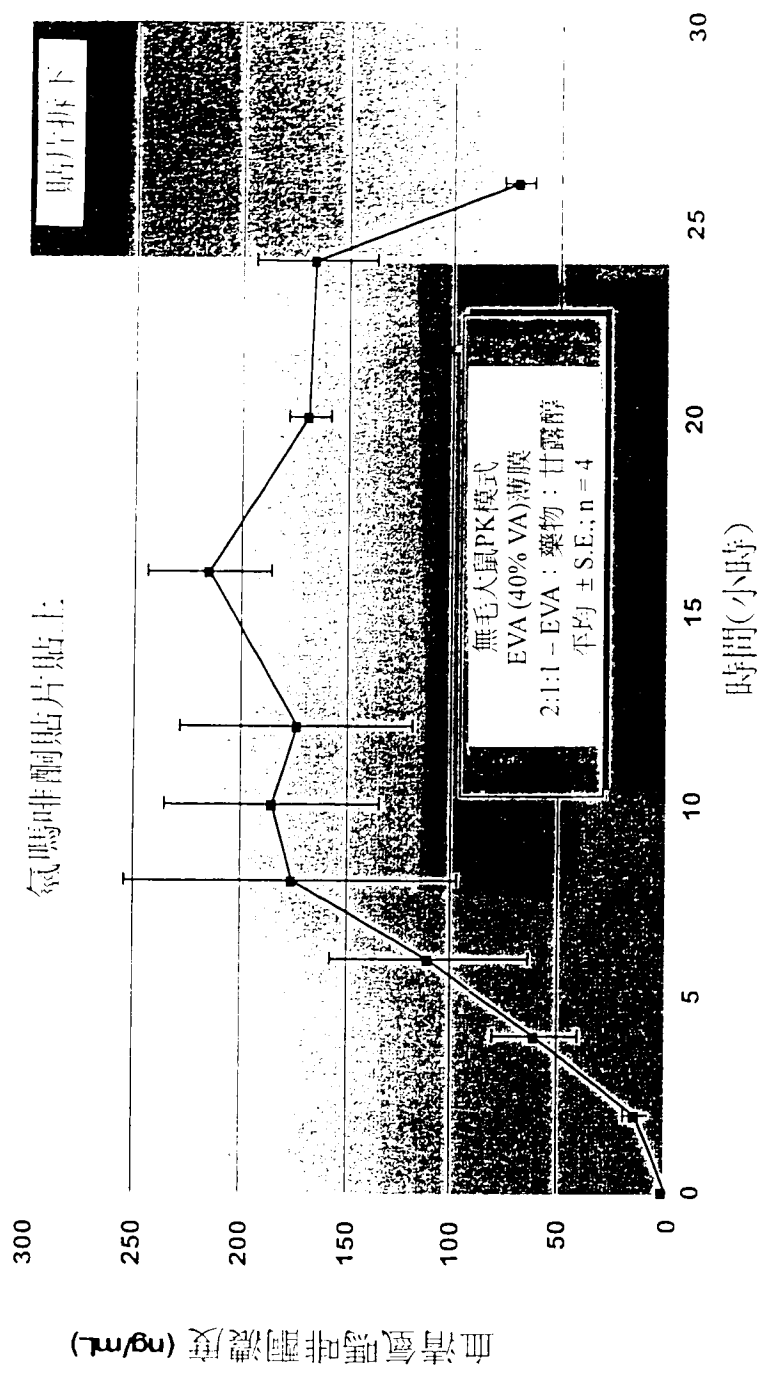


圖8

基於EVA之調配物
儲集層厚度之影響

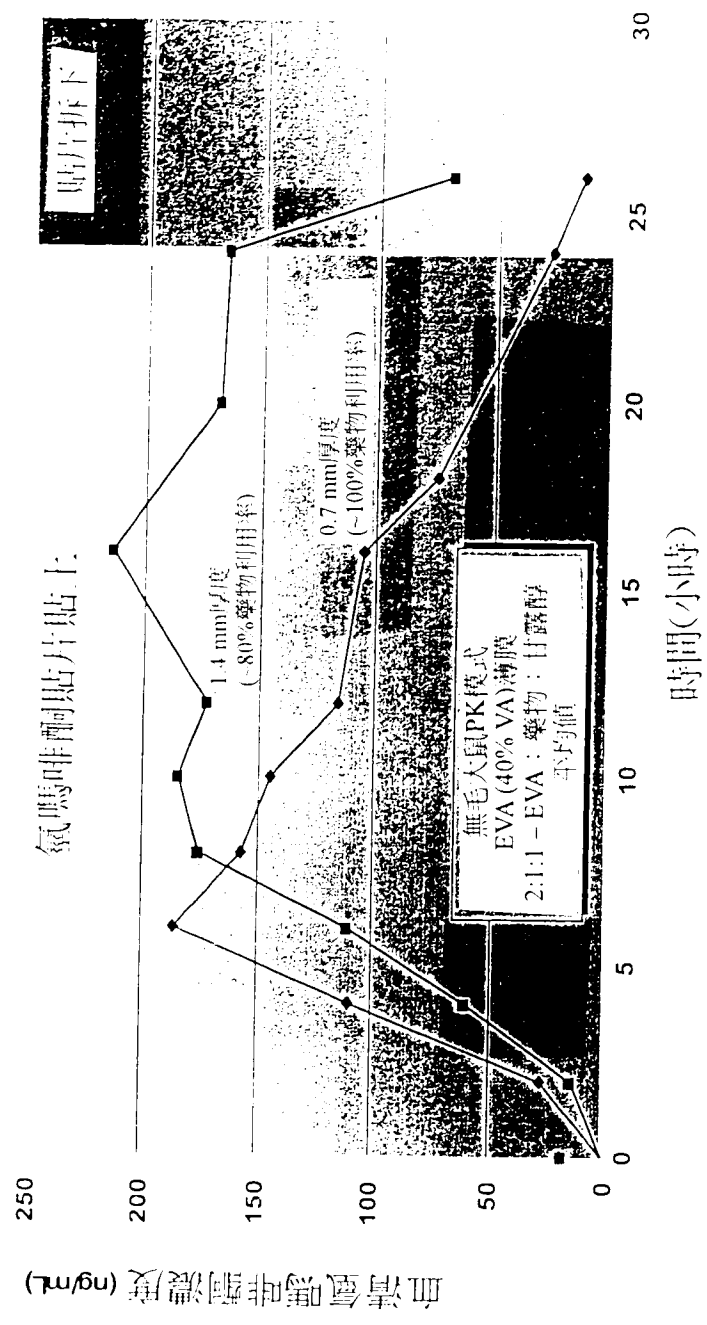


圖9

藥物利用率
含水凝膠及聚合儲集層

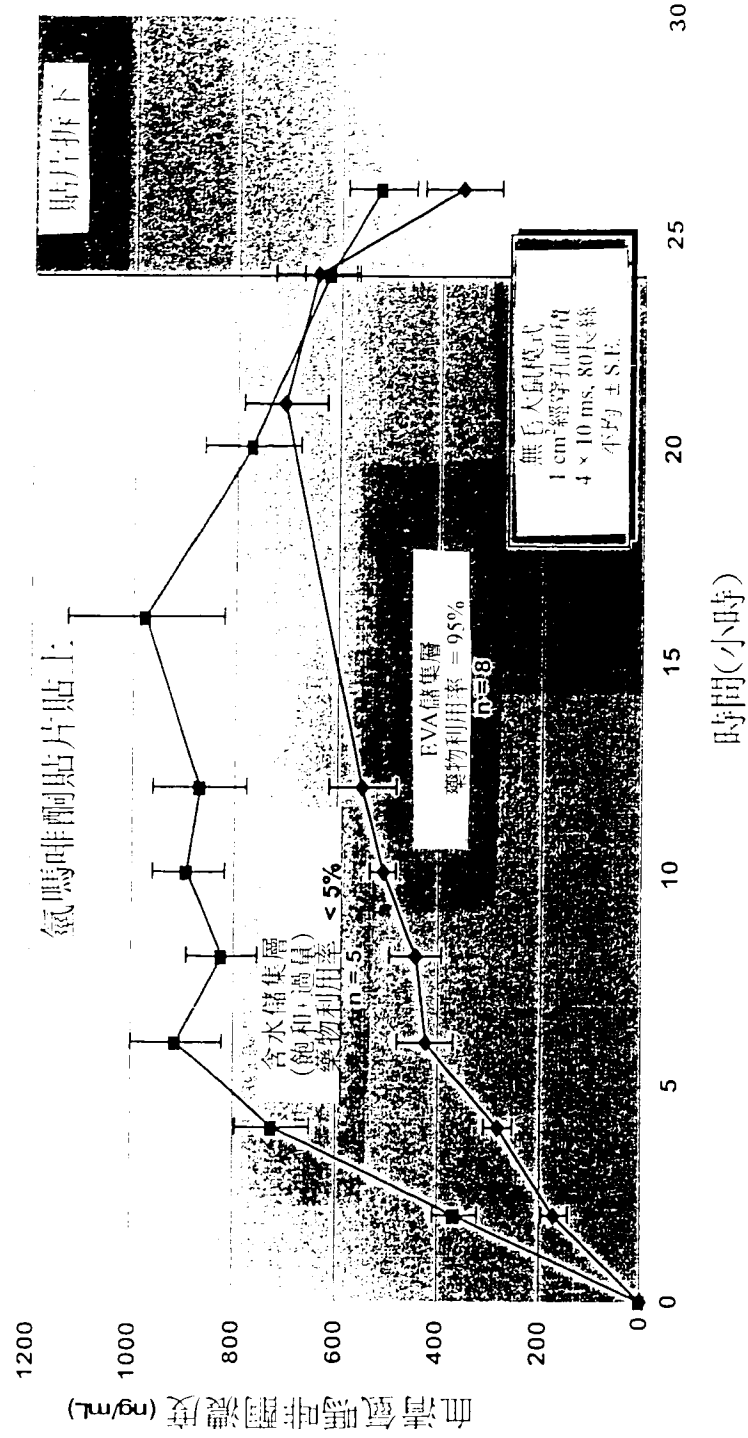


圖10

藥物利用率-聚合儲集層
與儲集層厚度成正比

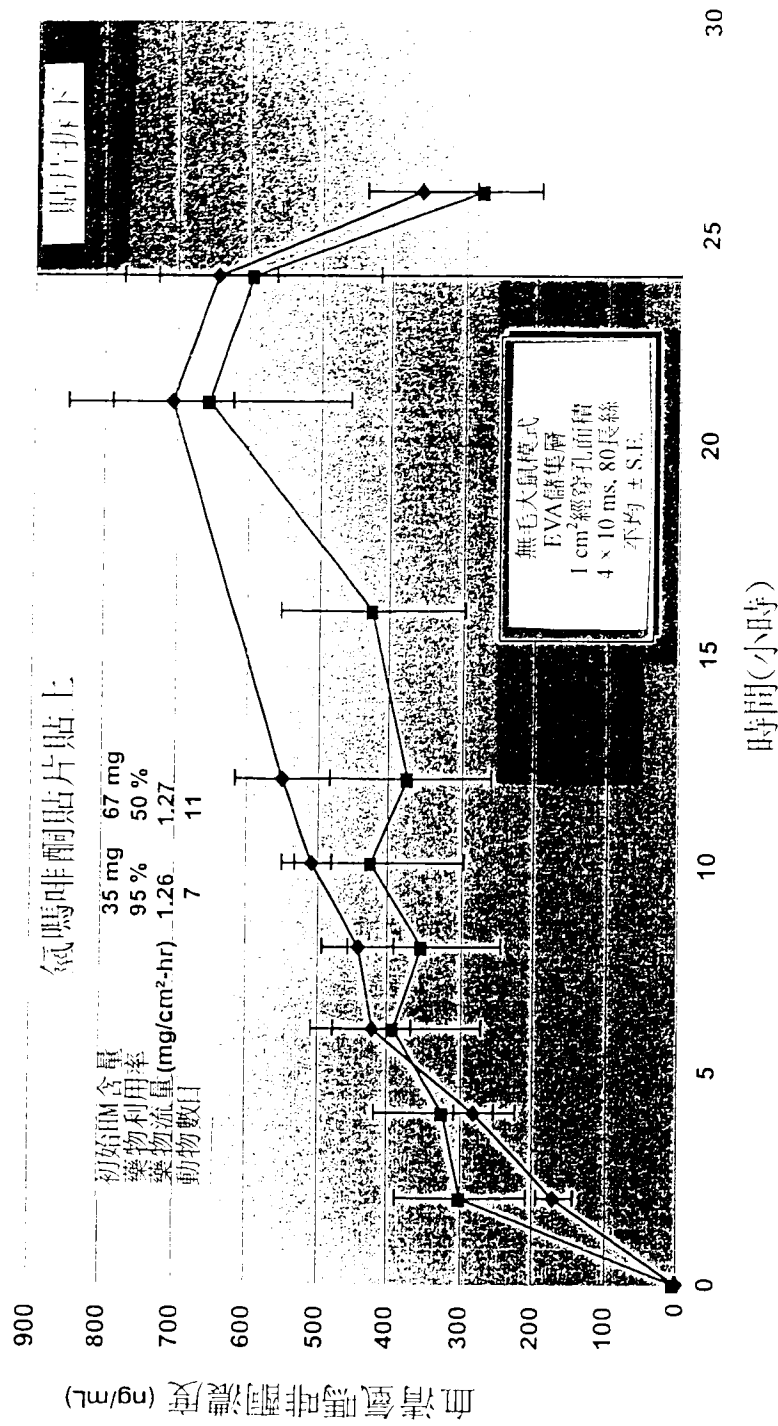


圖11

聚合儲集層
與儲集層厚度成正比

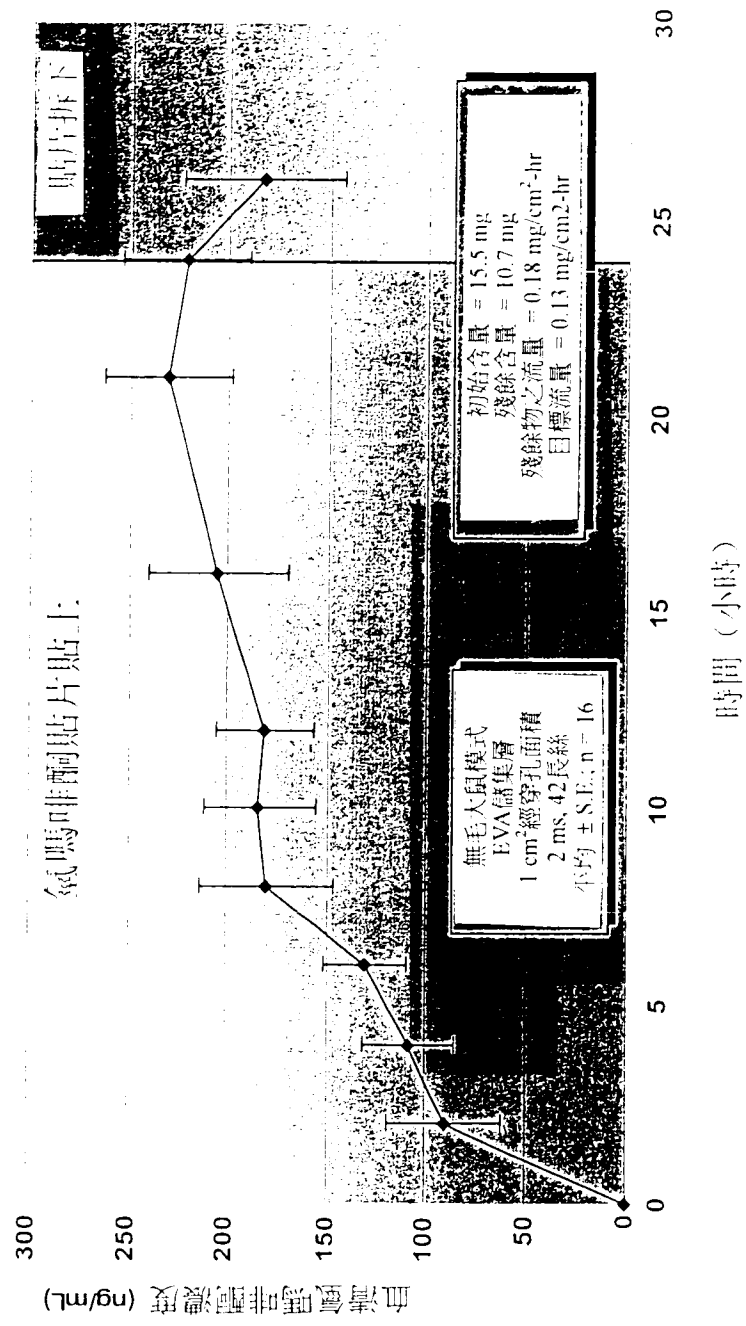
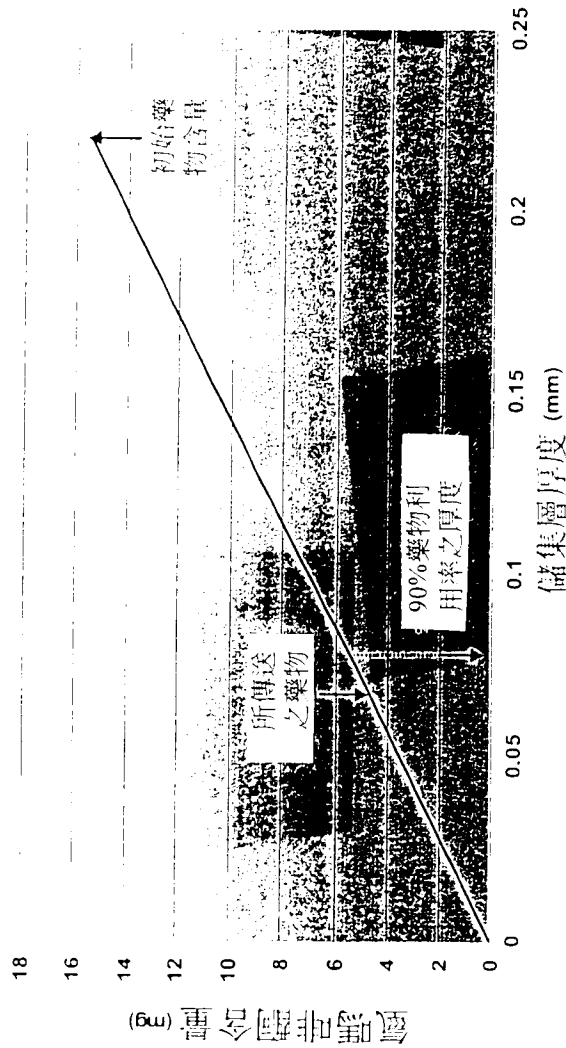


圖12

藥物利用率最優化
基於無毛大鼠模式



儲集層厚度 = 0.22 mm
 初始藥物含量 = 15.5 mg
 殘餘藥物 = 10.7 mg
 所傳送之藥物 = 4.8 mg
 藥物利用率 = 31%

90% 藥物利用率之
 儲集層厚度 = 0.08 mm
 = 3.0 mil

圖 13

孔密度之影響
EVA調配物/2 ms穿孔脈衝

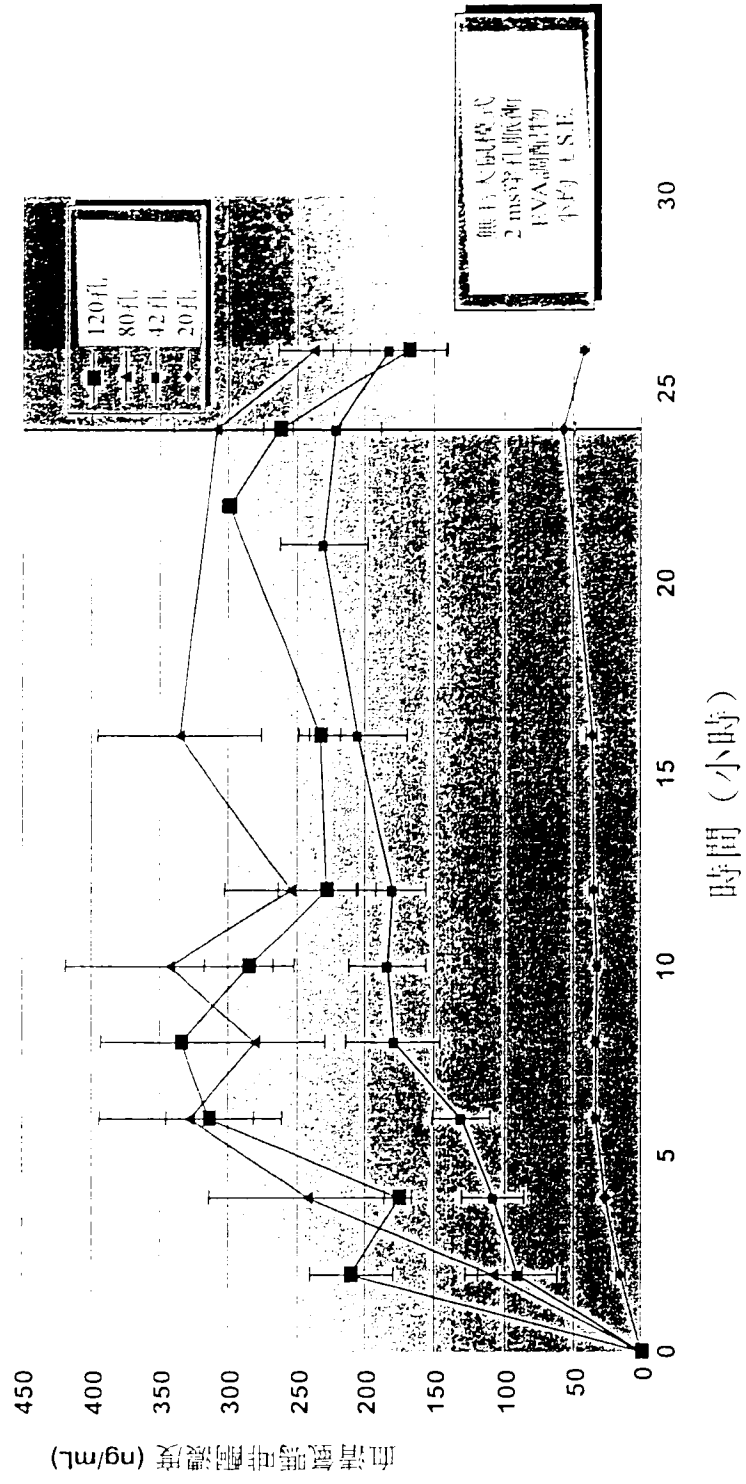


圖14

孔密度之影響

EVA調配物/2 ms穿孔脈衝

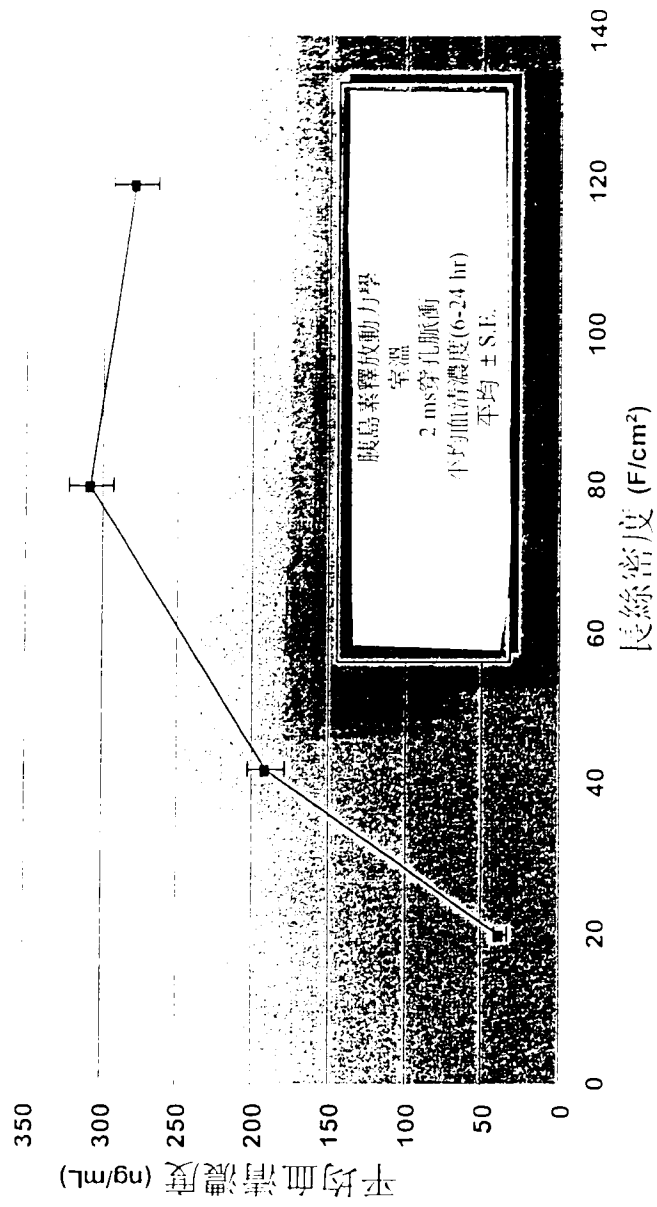
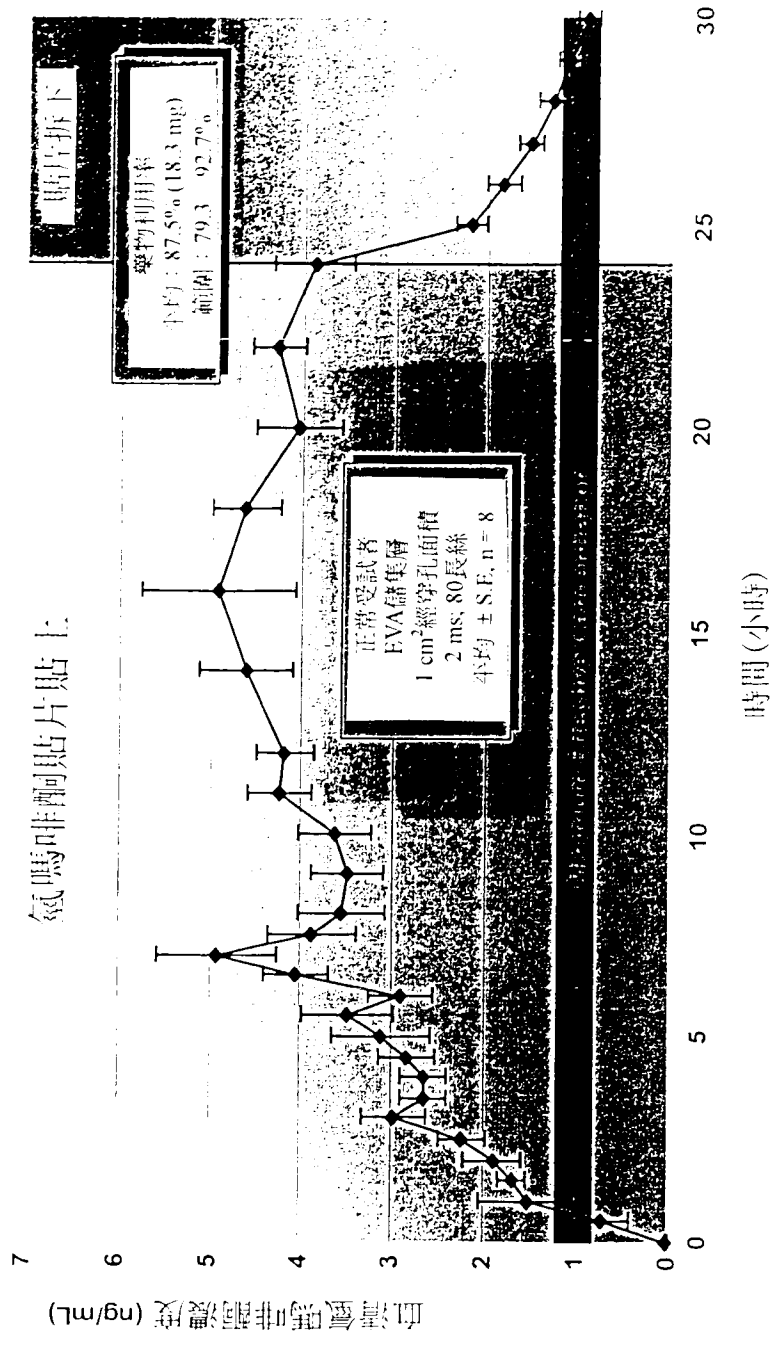


圖15

氫嗎啡酮經皮貼片

第1階段研究：聚合物調配物



時間(小時)

圖 16

氫嗎啡酮經皮貼片

EVA與含水凝膠儲集層之比較

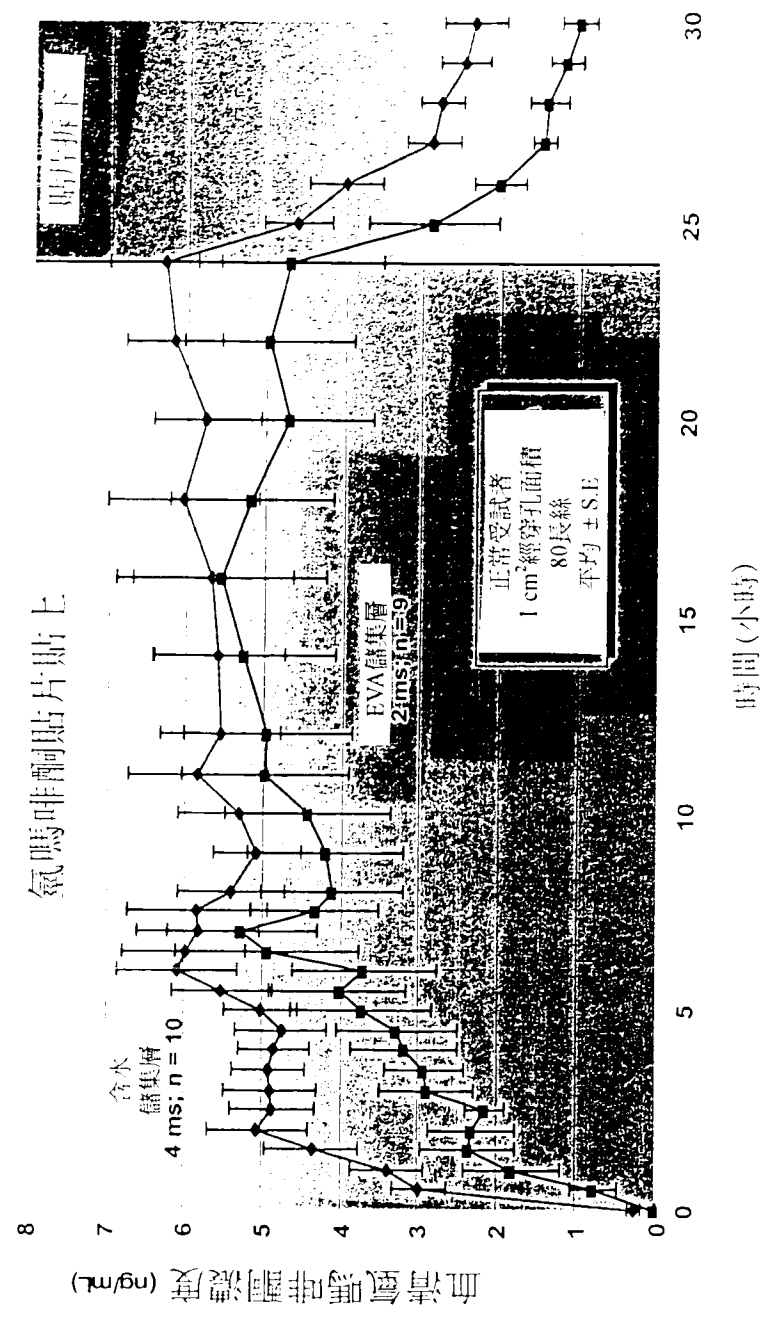


圖17

基於EVA之胰島素儲集層
體外胰島素釋放動力學

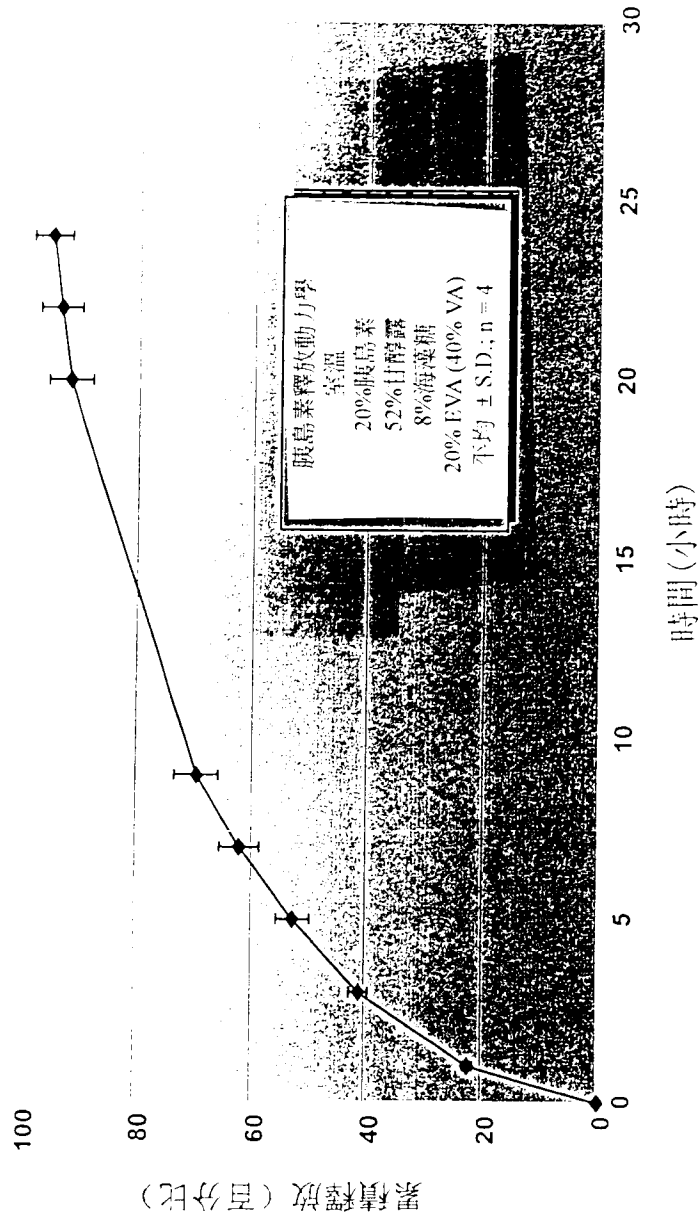


圖18

基於EVA之胰島素儲集層
無毛大鼠中之PK

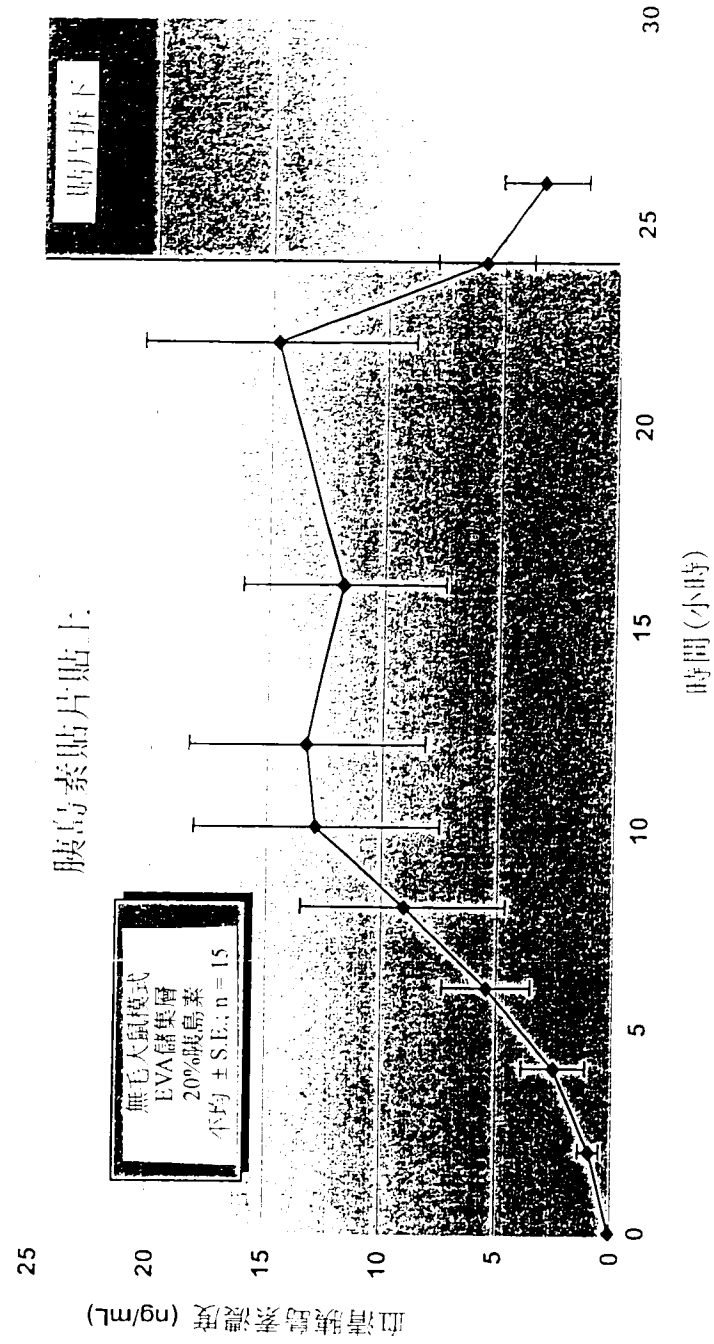


圖19

基於EVA之胰島素儲集層
血糖變化

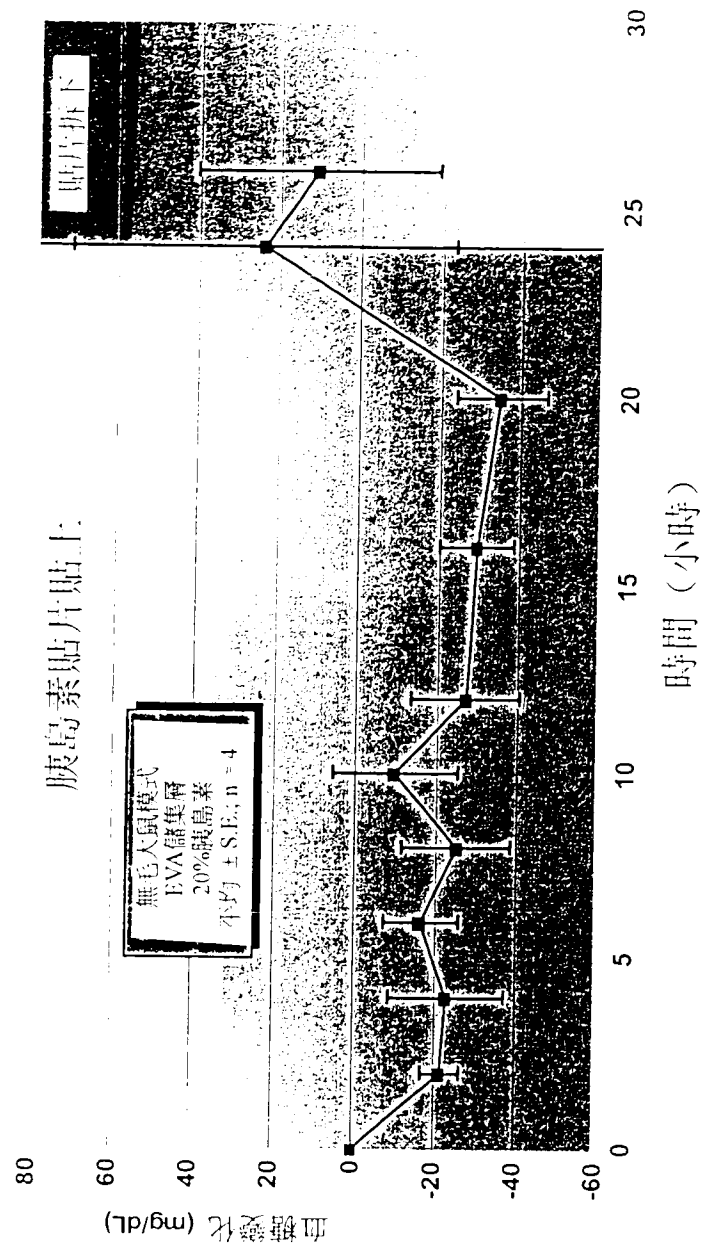


圖20

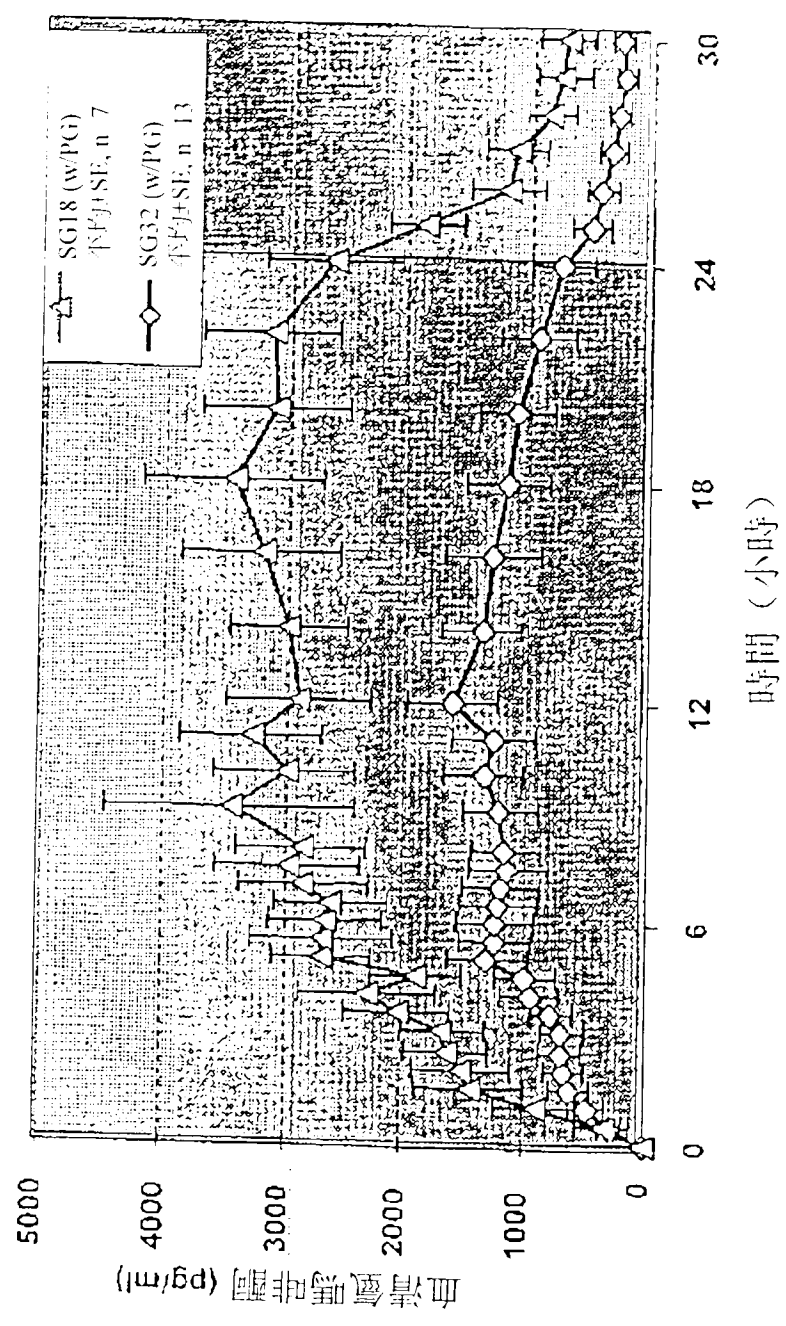


圖21

HM HCL自具有及無1%丙三醇之EVA
(40% VA)薄膜之體外釋放

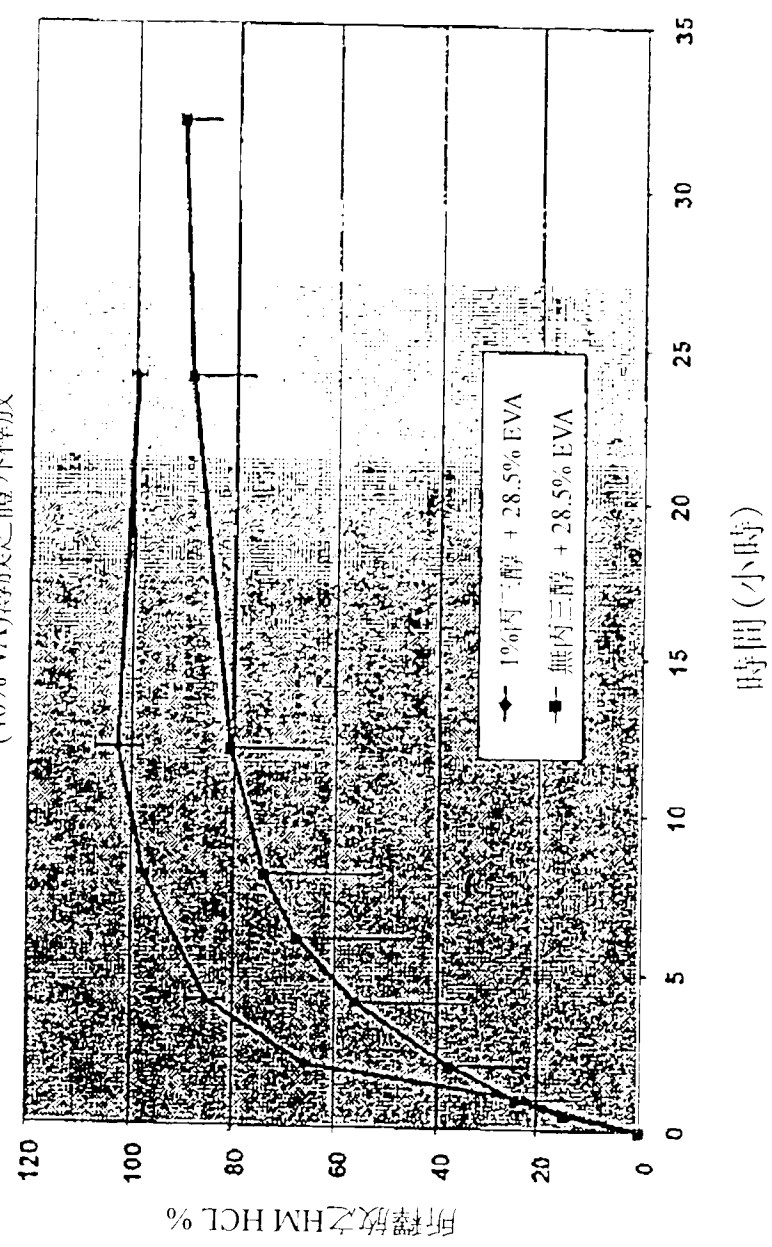
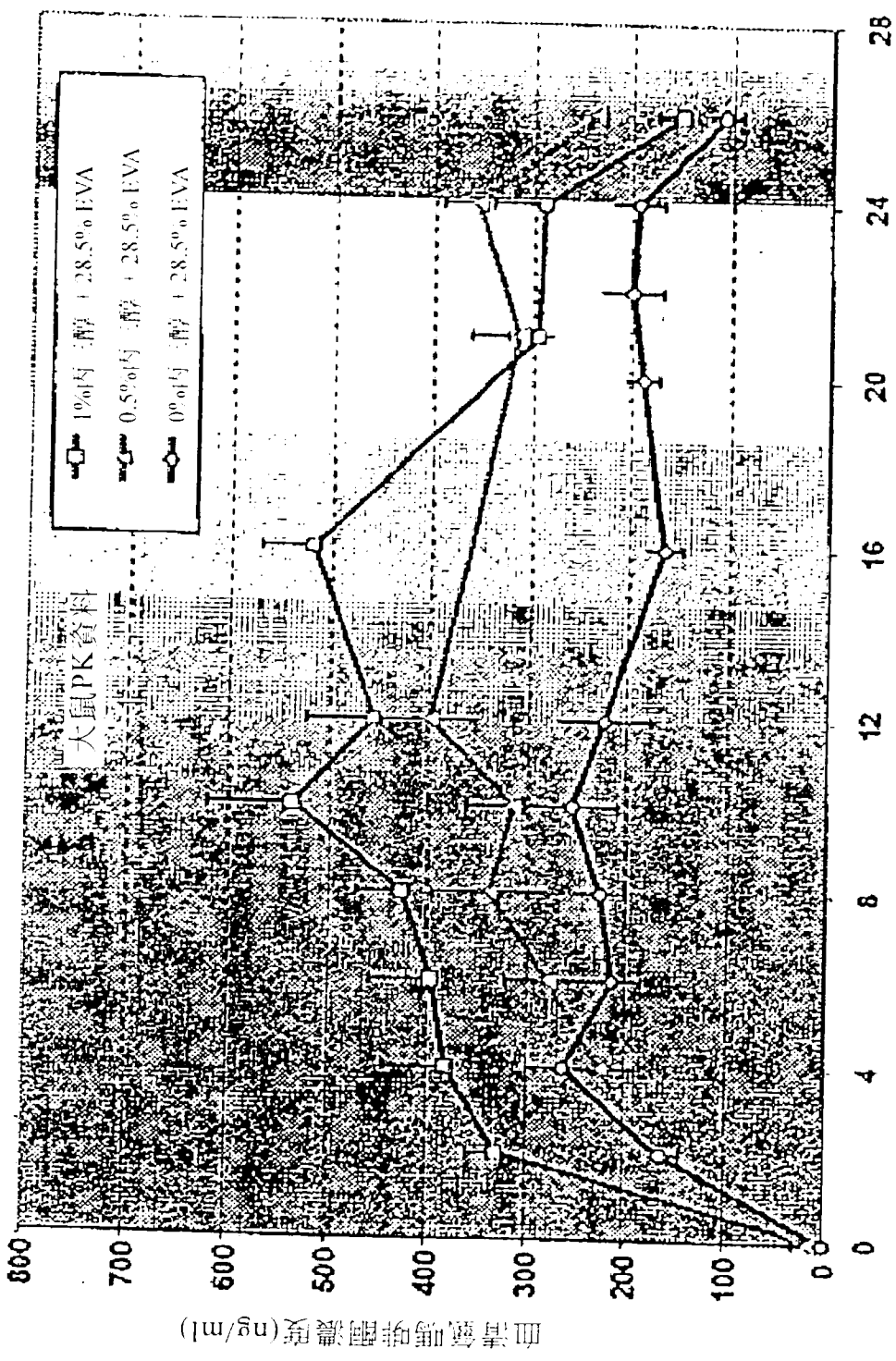
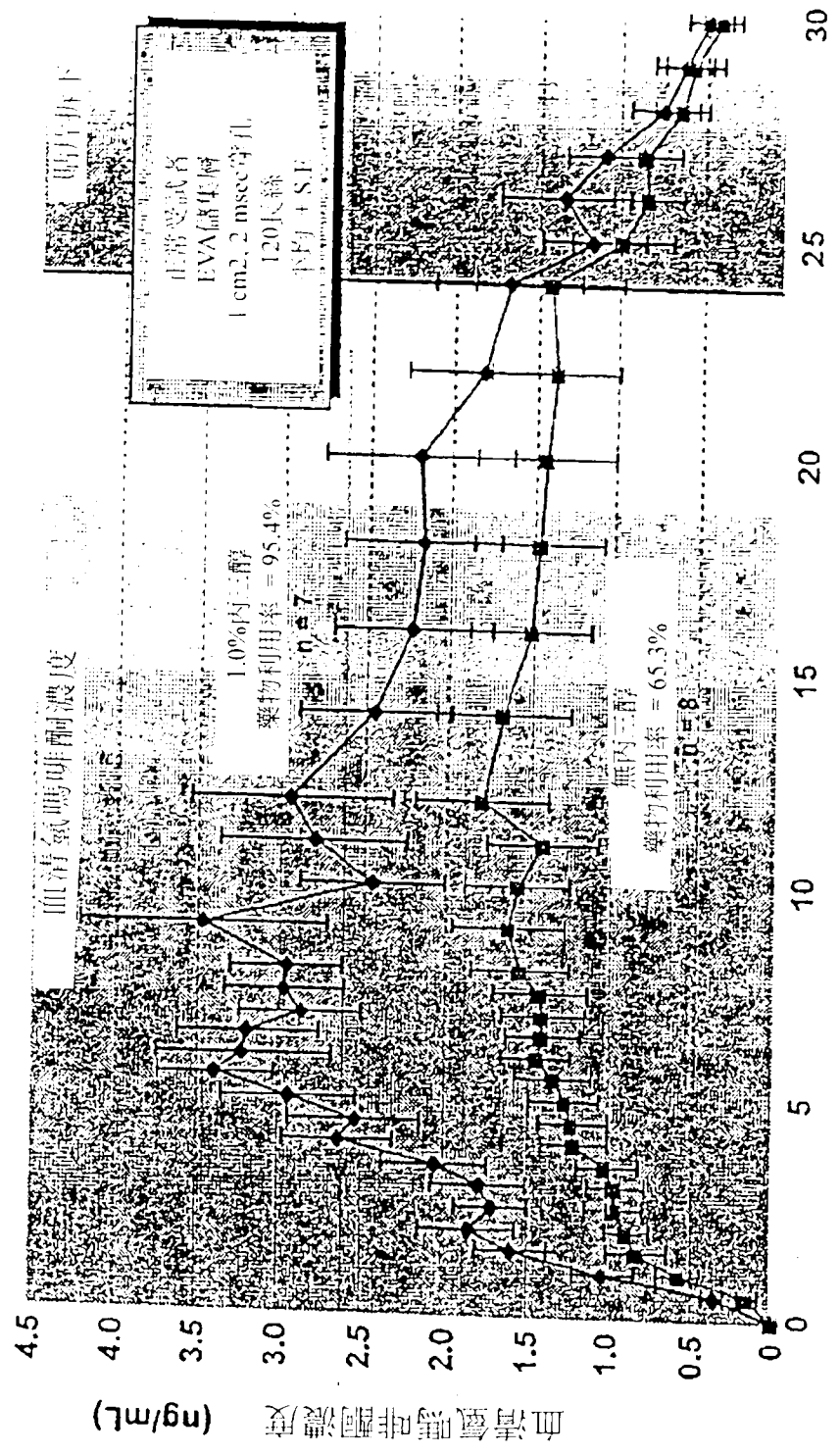


圖22



時間 (小時)

圖23



時間(小時)

圖 24

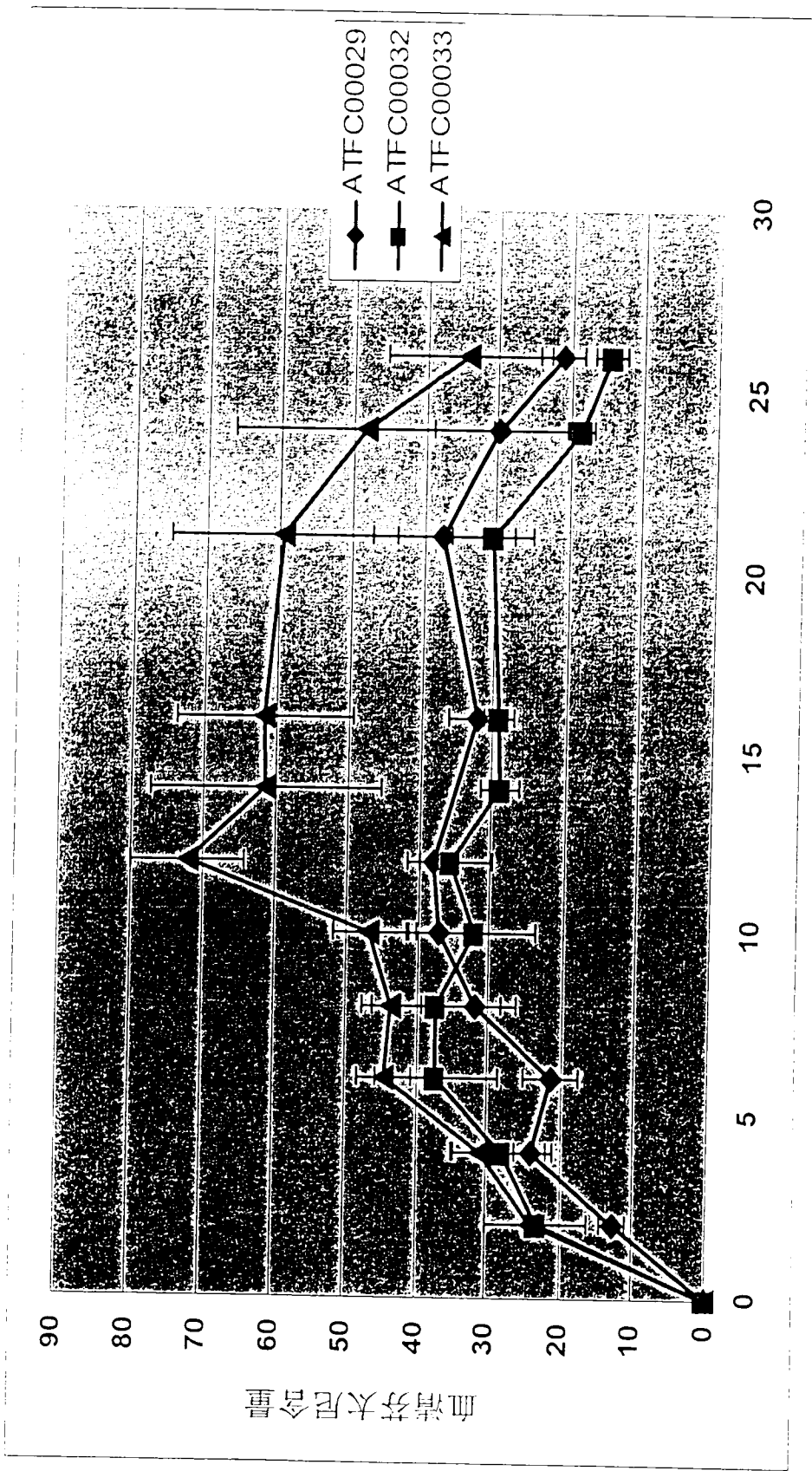


圖 25

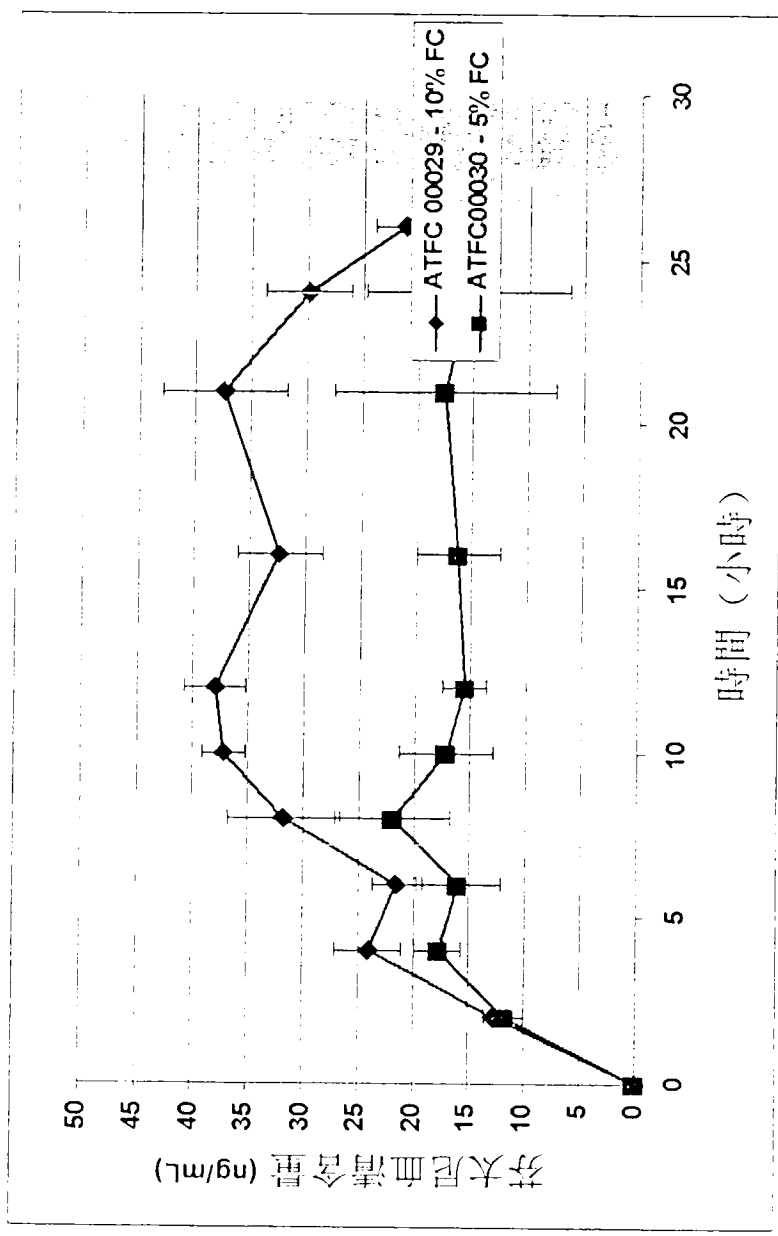


圖26

無毛大鼠中可重現胰島素薄膜傳送
高含量、高利用率、多批次

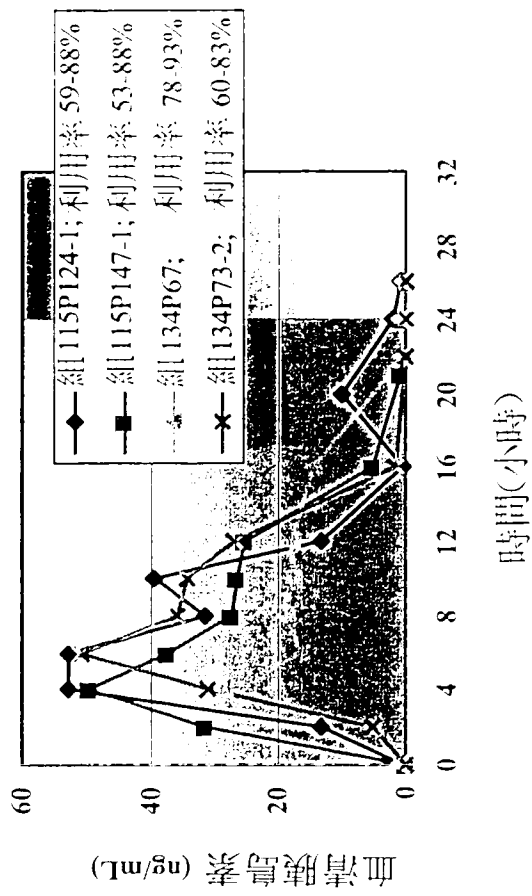


圖 27

胰島素PK - 大鼠模式
添加丙三醇之影響

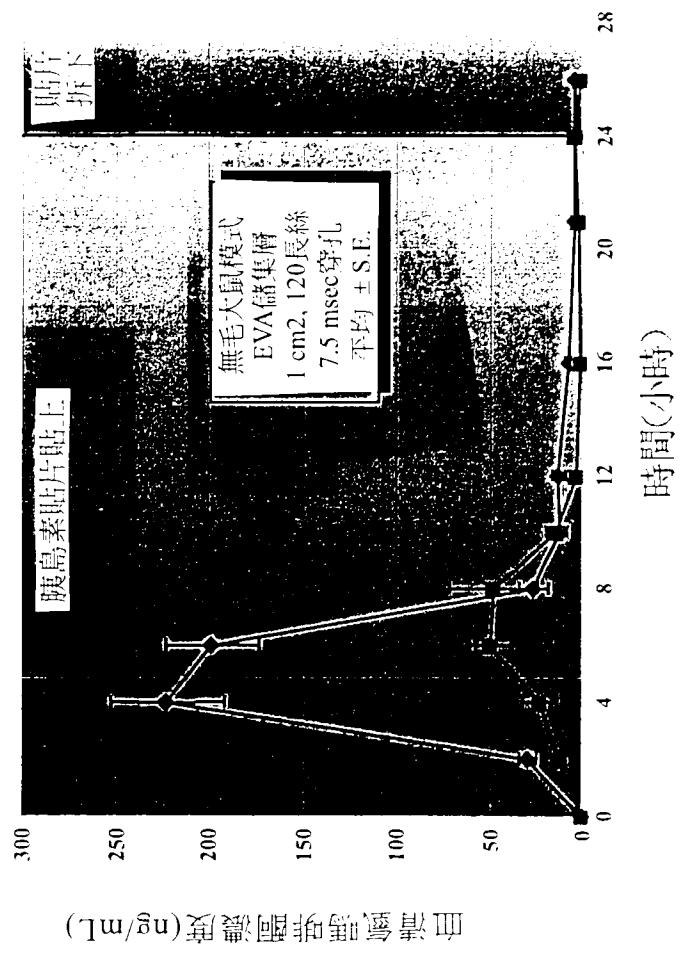


圖28

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：

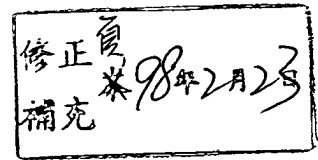
20 滲透傳送儲集層

22 頂表面

24 底表面

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)



發明專利說明書

中文說明書替換頁(98年2月)

(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：095121835

※ 申請日期：95.6.16

※IPC 分類：A61M

一、發明名稱：(中文/英文)

滲透傳送系統及其使用方法

PERMEANT DELIVERY SYSTEM AND METHODS FOR USE
THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商歐提醫療股份有限公司

ALTEA THERAPEUTICS CORP.

代表人：(中文/英文)

馬西亞斯 波

POHL, MATTHIAS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國喬治亞州亞特蘭大市技術圓環 387 號 100 室

387 TECHNOLOGY CIRCLE, NW, SUITE 100, ATLANTA, GA

30313-2412, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

102年7月	修正
--------	----

相容性的。在一非限制性態樣中，非生物可降解物質可占滲透傳送儲集層之約20重量%至約80重量%，包括滲透傳送儲集層之25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%及75重量%額外量，且包括任一自該等值導出之重量百分比範圍。

在一態樣中，非生物可降解基質可包含一非生物可降解聚合物質或聚合物質之組合。在一態樣中，非生物可降解聚合物質為非水溶性的或疏水性的。舉例而言且不限於此；在一態樣中，非生物可降解基質可包含乙烯乙酸乙烯酯(EVA)共聚物、聚乙烯、聚丙烯酸乙酯及乙烯與丙烯酸乙酯之共聚物及其任一組合。在一態樣中，該基質包含乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，其具有於0%至約60%之範圍內之相對乙酸乙烯酯百分比，包括約0%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%及60%及任一自該等值導出之百分比範圍內的額外乙酸乙烯酯百分比。在另一態樣中，乙烯-乙酸乙烯酯共聚物包含約28%乙酸乙烯酯。

親水性滲透物可包含適於藉由此項技術中先前已知之習知方法及/或藉由本發明所教示之方法投藥之任一化學或生物物質、化合物或組合物。為此，滲透物可包含任一或多種期望經皮投藥之組份。舉例而言，親水性滲透物可選自生物活性劑、填補劑、抗癒合劑、滲透劑及適於提供或增強滲透物之所要經皮傳送的任何其他通常已知之添加

十、申請專利範圍：

1. 一種傳遞滲透物穿過受試者之生物膜之貼片，其包含：
 - i) 單一或複數個傳送儲集層，其皆包含一非生物可降解基質以及存在於該基質中之至少一種親水性滲透物，
 - ii) 置於該傳送儲集層之頂表面的底襯支撐層；以及
 - iii) 置於該傳送儲集層之底表面的可剝離保護層，其中：

該基質具有複數個界定於其中之管道，該複數個管道之至少一部分與該基質之底表面連通，以及該親水性滲透物置於該基質之該複數個管道之至少一部分中，

該親水性滲透物包含至少一種生物活性劑及至少一種生物相容性填補劑，該非生物可降解基質包含水不可溶性或疏水性非生物可降解聚合物。
2. 如請求項1之貼片，其中該非生物可降解基質係乙烯醋酸乙烯酯共聚物。
3. 如請求項1之貼片，其中該生物相容性填補劑占該傳送儲集層之約20重量%至約80重量%。
4. 如請求項1之貼片，其中該生物相容性填補劑包含丙三醇、丙二醇、甘露醇或一或多種該等填補劑之組合。
5. 如請求項4之貼片，其中該生物相容性填補劑更進一步包含至少一種滲透劑，其係選自由氯化鈉、葡萄糖及甘氨酸所組成之群。
6. 如請求項1之貼片，其中該傳送儲集層係經由加熱捏合或溶劑澆注而製造。
7. 如請求項1之貼片，其中，相對於生物活性劑之預定量，

該生物相容性填補劑係以一可提供生物活性劑之預定經皮劑量之量存在。

8. 如請求項1之貼片，其中該滲透物係以一可提供經皮滲透擴散之預定速率之量及組成存在。
9. 如請求項1之貼片，其中該生物活性劑係呈親水性鹽之形式。
10. 如請求項1之貼片，其中該生物活性劑包含氫嗎啡酮。
11. 如請求項1之貼片，其中該生物活性劑包含檸檬酸芬太尼。
12. 如請求項1之貼片，其中該生物活性劑包含蛋白質。
13. 如請求項1之貼片，其中該生物活性劑包含肽。
14. 如請求項1之貼片，其中該生物活性劑包含胰島素。
15. 如請求項1之貼片，其中該傳送儲集層具有一大體上平坦且光滑之底表面。
16. 如請求項1之貼片，其中該傳送儲集層具有一網紋底表面。
17. 如請求項1之貼片，其中該傳送儲集層之該底表面之至少一部分為不平坦者。
18. 如請求項1之貼片，其中該滲透物在由流體活化前為非經皮活性者。
19. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約10%的置於該傳送儲集層中之滲透物。
20. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約20%的置於該傳送儲集層中之滲透物。

21. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約40%的置於該傳送儲集層中之該滲透物的。
22. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約60%的置於該傳送儲集層中之滲透物。
23. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約80%的置於該傳送儲集層中之滲透物。
24. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約10%的置於該傳送儲集層中之生物活性劑。
25. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約20%的置於該傳送儲集層中之生物活性劑。
26. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約40%的置於該傳送儲集層中之生物活性劑。
27. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約60%的置於該傳送儲集層中之生物活性劑。
28. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約80%的置於該傳送儲集層中之生物活性劑。
29. 如請求項1之貼片，其中該貼片可經皮傳送至少約90%的置於該傳送儲集層中之滲透物。
30. 如請求項1之貼片，其中該底襯支撐層之一部分向外圍延伸超出該貼片含滲透物之部分，且其中該外圍延伸支撐層之至少一部分具有一沉積於其該朝內表面上之黏接層。
31. 如請求項1之貼片，其中該保護釋放層係可移除地固定於該外圍延伸底襯支撐層之至少一部分。

32. 如請求項1之貼片，其中，當該保護釋放層被移除時，該傳送儲集層之底表面可經定位而與受試者之皮膚中至少一個路徑流體連通。
33. 如請求項1之貼片，其中該親水性滲透物之至少一部分溶於來自受試者之皮下流體。
34. 如請求項1之貼片，其中一第一電極係經定位而與該傳送儲集層之該頂表面電連通，且一第二電極係經定位而與該傳送儲集層之該底表面電連通。
35. 如請求項34之貼片，其進一步包含一第三電極，其係與該貼片遠距定位且適於經定位與該受試者皮膚電連通。
36. 如請求項34之貼片，其中該第一及該第二電極係與一可控電壓或電流源選擇性電連通。
37. 如請求項35之貼片，其中該第一、第二及第三電極係與一可控電壓或電流源選擇性電連通。
38. 如請求項1之貼片，其中該受試者為哺乳動物。
39. 如請求項38之貼片，其中該受試者為人類。
40. 如請求項1之貼片，其中該貼片具有0.01 mm至10.0 mm範圍內之厚度。
41. 如請求項40之貼片，其中該厚度係在0.5 mm至1.0 mm之範圍內。
42. 如請求項40之貼片，其中該貼片包含複數個傳送儲集層，且該複數個傳送儲集層係複數個相鄰之傳送儲集層、複數個堆疊傳送儲集層，或其組合。
43. 如請求項42之貼片，其中該複數個傳送儲集層中至少兩

個包含不同之滲透物。

44. 如請求項42之貼片，其中該複數個傳送儲集層各包含不同滲透物。
45. 如請求項42之貼片，其中該複數個傳送儲集層可以一預定傳送速率經一段預定投藥期經皮傳送至少一種滲透物。
46. 一種傳遞滲透物穿過受試者之生物膜之系統，其包含：
 - a) 一欲在該生物膜中形成至少一個形成路徑之構件；及
 - b) 如請求項1至45中任一項之貼片。
47. 如請求項46之系統，其中預定傳送速率在一預定投藥期內大體上保持恆定。
48. 如請求項47之系統，其中該投藥期為約0.1小時至400小時。
49. 如請求項47之系統，其中該投藥期為約6小時至12小時。
50. 如請求項47之系統，其中該投藥期為約12小時至30小時。
51. 如請求項47之系統，其中該投藥期為約30小時至50小時。
52. 如請求項47之系統，其中該投藥期為約50小時至80小時。
53. 如請求項46之系統，其中該預定傳送速率可在該投藥期內改變。
54. 如請求項46之系統，其中該特定用於製造在該生物膜中之至少一個路徑之設備係熱穿孔設備。