發明專利說明書

200539907

（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：93132840

※ 申請日期：93.10.28　　※IPC 分類：A61M 37/00 A61K 38/00, 39/00

一、發明名稱：（中文/英文）

經由經塗覆之微注射物進行之治療性胜肽及蛋白質之聚合物共軛物之傳遞

DELIVERY OF POLYMER CONJUGATES OF THERAPEUTIC PEPTIDES AND PROTEINS VIA COATED MICROPROJECTIONS

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 2 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 山謬　薩利斯基
ZALIPSKY, SAMUEL

2. 喬漢納　H　般茲
BENTZ, JOHANNA H.

國　籍：（中文/英文）

1.-2.均美國 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10月28日；60/515,398

2. 美國；2004年10月21日；10/972,231

☐ 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藥劑或藥物之傳遞系統及方法。更特定言之，本發明係關於用以傳送治療性胜肽及蛋白質之聚合物共軛物之經皮膚藥劑之傳遞方法及設備。

【先前技術】

活性藥劑(或藥物)最慣用地係經口或以注射方法投藥。不幸地，許多藥劑在經口投予時完全無效或具有根本上降低之功效，因為其不被吸收或在進入血流之前受到不利影響，從而不能發揮所要的活性。另一方面，雖然將藥劑直接注射入血流可確保藥劑在投藥期間不會發生改變，然而直接注射至血流係困難、不方便且不舒服的程序，有時會導致較差的患者順應性。

因此理論上，經皮傳遞提供了一種活性藥劑之投予方法，取代該等活性藥劑需經由皮下注射或靜脈內輸注來傳遞，經皮藥劑傳遞提供了該等兩個領域之改良。相較於經口傳遞，經皮傳遞避免了消化道的苛刻環境，繞過了腸胃藥物代謝，降低了初次通過效應，且避免了被消化酵素及肝臟酵素造成之可能減活作用。

本文使用單詞"經皮"作為通用術語來指活性藥劑穿過表皮層。單詞"經皮"係指藥劑(例如，諸如藥物之治療性藥劑或諸如疫苗之免疫活性藥劑)穿過皮膚傳遞至局部組織或體循環系統而無需實質切割或穿透皮膚，例如無需用外科手術刀切割或用皮下注射針刺入皮膚。經皮藥劑傳遞包括

經由被動擴散之傳遞及基於包括電(例如，離子導入療法)及超音波(例如，超音藥物透入療法(phonophoresis))之外部能源之傳遞。當活性藥劑的確擴散穿過角質層及表皮時，穿過角質層之擴散速率通常為限制步驟。為了達成有效劑量，許多化合物需要高於藉由簡單的被動經皮擴散可達成之傳遞速率。相較於注射，經皮藥劑傳遞降低或消除了相關疼痛，且降低了感染的可能性。

理論上，經皮藥劑投予途徑可有利地傳遞許多治療性蛋白質，因為蛋白質易受腸胃降解的影響，且表現出較差的腸胃吸收，且與注射相比，患者更可接受經皮裝置。然而，由於醫學上有用之胜肽及蛋白質之相對較大的大小/分子量，所以該等分子之經皮流量通常不足以在治療上有效。通常，傳遞速率或流量不足以產生所要效果，或藥劑在抵達目標部位之前已降解，例如在患者之血流中時。

此項技術中眾所周知，經皮藥劑傳遞系統一般依投予藥物之被動擴散而定，而主動經皮藥劑傳遞系統則依傳遞藥劑之外部能源而定，例如電、熱及超音波。更常用之被動經皮藥劑傳遞系統通常包括含有高濃度活性藥劑之藥物貯存器。調適貯存器以使其接觸皮膚，此能夠使活性藥劑藉由皮膚擴散進入患者之體組織或血流中。

經皮藥劑流量通常視皮膚條件、活性藥劑分子之大小及物理/化學特性、及穿過皮膚之濃度梯度而定。因為皮膚對許多藥劑具低滲透性，所以經皮傳遞具有有限應用。該低滲透性主要歸因於最外層表皮層，即角質層，其由被脂

質雙層所環繞之充滿角蛋白纖維之平的死細胞(意即角質化細胞)組成。該高度有序的脂質雙層結構使角質層具有相對不可滲透之特徵。

一種增強被動經皮擴散藥劑流量之常用方法涉及用皮膚滲透增強劑預處理皮膚或共傳遞藥劑與皮膚滲透增強劑。當將滲透增強劑施加至傳遞藥劑之體表時，其增強了藥劑穿過體表之流量。然而，至少對於較大的蛋白質而言，由於其大小，所以該等方法在增強經皮蛋白質流量方面之功效受到限制。

另一種用於增強經皮藥劑流量之方法係藉由使用主動傳送系統。如上所述，主動傳送系統使用外部能源來輔助且在許多情況下增強穿過角質層之藥劑流量。經皮藥劑傳遞之此一增強稱作"電傳送"。該機制利用電位，該電位導致電流之施加，從而輔助藥劑傳送穿過體表，例如皮膚。

亦已開發了許多技術及系統以機械地穿透或破壞最外層表皮層，進而建立進入皮膚內之路徑以增強經皮傳遞之藥劑的量。早期稱為劃痕器之接種疫苗裝置一般包括施加至皮膚以在施加區域劃開或做小的切口之多個尖齒或針。疫苗係局部施加於皮膚上，例如如美國專利第5,487,726號所揭示，或作為潤濕液體施加至劃痕器尖齒，例如如美國專利第4,453,926號、第4,109,655號及第3,136,314號所揭示。

已有人提議將劃痕器用於皮內疫苗傳遞，此部分係由於僅需要將很少量的疫苗傳遞入皮膚中以有效地使患者免

疫。另外，所傳遞之疫苗量並非特別關鍵，因為過量亦達成令人滿意的免疫。

然而，使用劃痕器來傳遞活性藥劑之一嚴重缺陷係難以測定經皮藥劑流量及所得傳遞劑量。而且，由於皮膚之彈性、變形及回彈性質可偏斜及抵抗穿刺，所以微小刺入元件經常不均勻地穿透皮膚及/或在皮膚穿透時經擦拭而不含藥劑之液體塗層。

另外，由於皮膚之自癒合過程，所以在皮膚中所形成之穿刺或裂縫易於在刺入元件自角質層移除後閉合。因此，皮膚之彈性性質起到在微小刺入元件穿透進入皮膚時移除已施加至該等元件之活性藥劑液體塗層的作用。此外，由刺入元件所形成之微小裂縫在該裝置移除後迅速癒合，從而限制液體藥劑溶液穿過由刺入元件所產生之通道且接著限制該等裝置之經皮流量。

以下專利及申請案揭示了其它採用微小皮膚刺入元件來增強經皮藥物傳遞之系統及設備：美國專利第5,879,326號、第3,814,097號、第5,279,54號、第5,250,023號、第3,964,482號、再頒予之第25,637號、及PCT公開案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；所有該等案之全文均以引用的方式併入本文中。

所揭示之系統及設備採用各種形狀及大小之刺入元件來

刺入皮膚之最外層(意即角質層)。該等文獻中所揭示之刺入元件通常自薄的平面構件(例如，墊片或薄片)垂直延伸。該等裝置中的某些裝置之刺入元件極小，有些刺入元件之微注射物長度僅為約25-400微米，且微注射物厚度僅為約5-50微米。該等微小刺入/切割元件在角質層中做相應小的微裂縫/微切口以增強穿過其之經皮藥劑傳遞。

所揭示之經皮傳遞系統通常進一步包括用於固持活性藥劑之貯存器，及自該貯存器轉移藥劑穿過角質層之傳遞系統，例如藉由裝置本身之中空尖齒。在WO 93/17754中揭示了該裝置之一實例，其具有一液體藥劑貯存器。然而，貯存器必須經加壓以迫使液體藥劑通過微小管狀元件進入皮膚。該等裝置之缺陷包括添加可加壓液體貯存器而增加的複雜化及費用以及由於壓力驅動傳遞系統之存在所引起之複雜化。

如美國專利申請案第10/045,842號所揭示(該案以引用的方式全部併入本文中)，經皮傳遞系統中待傳遞之活性藥劑係塗覆在微注射物上而非包含在實體貯存器中。此消除了獨立實體貯存器之必要性及特定為該貯存器開發藥劑調配物或組合物之必要性。

然而，存在若干與經塗覆之微注射物系統相關聯之缺點及缺陷。此項技術已知，經塗覆之微注射物系統通常受限於可塗覆及傳遞之藥物的量，且視裝置之尺寸及微注射物之數目，通常限於傳遞幾百微克的活性藥劑。

存在與用若干類活性藥劑及其調配物(例如，胜肽及蛋

白質調配物)來塗覆微注射物(或其陣列)相關聯的額外缺點。

此項技術已知，為了高效塗覆微注射物陣列，必須能夠製備穩定、通常經高度濃縮且足夠黏性之多胜肽溶液。對於大多數多胜肽而言，很難達成該等類型之溶液。許多多胜肽具有有限溶解度，或易於在接近於其pI值之pH值下或近似生理pH值下自溶液沉澱。

通常，為了增加黏度或在需要高劑量時，增加多胜肽濃度及/或常常採用各種添加劑(例如，糖及澱粉)作為黏度增強劑且在塗覆及乾燥期間保持多胜肽之穩定性。然而，通常需要添加實質量的糖，或多胜肽濃度必須高至實質上增加水溶液之黏度。相較於塗層中之固體百分比，糖亦易於稀釋胜肽。

因此，在某些情況下採用澱粉。然而，澱粉之缺陷在於大多數澱粉未核准用於親本應用(parental application)，難以獲得純形式且可不利地影響多胜肽之穩定性。

高治療劑量之多胜肽常常需要通常高濃度之多胜肽塗覆溶液，其中含有極小含量之賦形劑，例如穩定劑及黏度增強劑，以在塗層中達成高百分比之固體藥物(亦參見上文0021段)。尤其對於高蛋白質濃度而言，以及在塗覆過程中將多胜肽溶液暴露於剪力及空氣-水介面時，在製備多胜肽及/或蛋白質塗覆溶液時，以及在塗覆過程中常常會發生共價及非共價聚集及因此增加的黏度及沉澱。然而已發現，水溶性生物相容聚合物(例如，PEG)附著至蛋白質

及胜肽通常會產生經改良的溶解度、改良的物理及化學穩定性、較低的聚集趨勢及增強的流量特性(例如，黏度)。

另外，施用微注射物陣列或貼片期間及其後，經塗覆之多胜肽(在許多情況下)甚至會在抵達體循環之前就在皮膚中經歷蛋白水解降解作用。據信，蛋白水解降解作用在很大程度上係由於皮膚細胞所產生之蛋白水解酶之存在而引起的。然而，正如本文之詳細論述，聚合物(例如，PEG)附著至多胜肽將增強對蛋白水解之抗性。

另外，可設想，由於附著至多胜肽之PEG之經改良溶解度，所以皮膚中之溶解度得以改良，且溶解更快地發生。

因此，本發明之一目的係提供一種實質性可降低或消除上述與先前技術之藥劑傳遞系統相有關之缺點及缺陷之經皮藥劑傳遞設備及方法。

本發明另一目的係提供一種用以傳送治療性胜肽及蛋白質之聚合物共軛物之經皮藥劑傳遞設備及方法。

本發明另一目的係提供一種具有一以有效速率傳遞治療性胜肽及蛋白質之聚合物共軛物之經塗覆之微注射物陣列之經皮藥劑傳遞設備。

本發明另一目的係提供一種具有延長藥物傳遞概況之經皮藥劑傳遞設備及方法。

【發明內容】

根據上述目的及下文將提及且將變得顯而易見之目的，根據本發明將生物活性藥劑以經皮方式傳遞至患者之設備包括一具有多個經調適以刺入患者之角質層之微注射物之

微注射物構件，該微注射物構件具有設置於其上且具有至少一種生物活性藥劑之生物相容塗層，該生物活性藥劑係選自由胜肽及蛋白質共軛物所組成之群。

胜肽及蛋白質共軛物較佳選自由下列各物組成之群：聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶、聚乙烯甲醚、聚甲基噁唑啉、聚乙基噁唑啉、聚羥丙基噁唑啉、聚羥丙基-甲基丙烯醯胺、聚甲基丙烯醯胺、聚二甲基-丙烯醯胺、聚甲基丙烯酸羥丙酯、聚丙烯酸羥乙酯、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙二醇、聚天冬醯胺、其共聚物、及聚環氧乙烷-聚環氧丙烷。

每一微注射物之長度較佳均小於1000微米，更佳小於300微米，甚至更佳小於250微米。

在本發明之另一實施例中，生物相容塗層包括血管收縮劑。血管收縮劑較佳選自由下列各物組成之群：醯胺福林(amidephrine)、卡法米諾(cafaminol)、環噴他明(cyclopentamine)、脫氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素(felypressin)、茚唑啉(indanazoline)、美替唑啉(metizoline)、米多君(midodrine)、萘唑啉、異腎上腺素(nordefrin)、奧托君(octodrine)、鳥胺加壓素(ornipressin)、氧甲唑啉(oxymethazoline)、苯腎上腺素、苯基乙醇胺、苯基丙醇胺、六氫脫氧麻黃鹼、偽麻黃素、四氫唑啉、曲馬唑啉(tramazoline)、異庚胺、泰馬唑啉(tymazoline)、血管加壓素及丁苄唑啉(xylometazoline)。

設置於微注射物上之生物相容塗層之厚度較佳小於50微米。在本發明之一實施例中，塗層厚度小於25微米。

生物相容塗層提供生物學上有效量之生物活性藥劑及(若使用)生物學上有效量之血管收縮劑。使用此項技術中已知之乾燥方法進一步在微注射物上乾燥塗層。

可使用已知塗覆方法將生物相容塗層塗覆至微注射物上且在其上乾燥。例如，可將微注射物浸入或部分浸入塗覆水溶液中。或者，可將塗覆溶液噴射至微注射物上。噴射物之小液滴尺寸較佳為約10-200微微升。更佳利用印刷技術來精確控制小液滴尺寸及置放，以將塗覆溶液直接沉積至微注射物上而不會沉積至其它具有微注射物之"非刺入"構件部分。

根據本發明之一個實施例，用於將生物活性藥劑經皮傳遞至患者之方法包含如下步驟：(i)提供具有經調適以刺入患者角質層之多個微注射物之微注射物構件，(ii)用具有至少一種生物活性藥劑之生物相容塗層塗覆該微注射物構件，其中該生物活性藥劑係選自由胜肽及蛋白質共軛物組成之群，及(iii)將該微注射物構件施加至患者皮膚，藉此使該微注射物構件刺入患者之角質層並傳遞該生物活性藥劑。

【實施方式】

在詳細描述本發明之前應瞭解，本發明並不特定限於所舉例說明之材料、方法或結構，因而當然可變化。因此，儘管本文所述之材料及方法較佳，但在本發明之實踐中可使用大量與本文所述之材料及方法相似或均等之材料及方法。

亦應瞭解，本文所用之術語僅基於描述本發明之特定實施例的目的，且不希望進行限制。

除非另有界定，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有熟悉本發明所屬技術者所普遍瞭解的意義。

另外，本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案(不管是前述或是下述)之全文均以引用的方式併入本文中。

最後，除非本文另有清晰地要求，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式"一(a/an)"及"該(the)"包括多個對象。因此，例如，對"一活性藥劑"的提及包括兩種或兩種以上該等藥劑；對"一微注射物"的提及包括兩種或兩種以上該等微注射物；依次類推。

定義

本文所用之術語"經皮"意指藥劑傳遞進入及/或通過皮膚以用於局部或全身治療。

本文所用之術語"經皮流量"意指經皮傳遞之速率。

本文所用之術語"共傳遞"意指在傳遞藥劑之前、在藥劑之經皮流量之前及大體上同時、在藥劑之經皮流量期間、在藥劑之經皮流量期間及其後、及/或在藥劑之經皮流量之後經皮投予一(多)補充藥劑。另外，可將兩種或兩種以上生物活性藥劑塗覆至微注射物上，從而導致該等生物活性藥劑之共傳遞。

本文所用之術語"生物活性藥劑"係指含有在投予治療有效量時藥理學上有效之藥物之物質或混合物之組合物。該

等活性藥劑之實例包括(但不限於)治療性胜肽或蛋白質之聚合物共軛物或生物醫藥品。與多胜肽共軛之可能的聚合物為聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶、聚乙烯甲醚、聚甲基噁唑啉、聚乙基噁唑啉、聚羥丙基噁唑啉、聚羥丙基-甲基丙烯醯胺、聚甲基丙烯醯胺、聚二甲基-丙烯醯胺、聚甲基丙烯酸羥丙酯、聚丙烯酸羥乙酯、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙二醇、聚天冬醯胺、其共聚物、及聚環氧乙烷-聚環氧丙烷。

應瞭解：可將多於一種生物活性藥劑併入本發明之塗層中，且術語"活性藥劑"之使用決不排除兩種或兩種以上該等活性藥劑之使用。

術語"生物學上有效量"或"生物學上有效速率"應在該生物活性藥劑為醫藥活性藥劑時使用，且其係指實現所要治療(通常有益)結果所需之藥理活性藥劑之量或速率。本發明之塗層中所採用之活性劑的量將為傳遞治療有效量之活性劑以達成所要治療結果所需的量。實務上，其將視以下因素而很大變化：所傳遞之特定藥理活性藥劑、傳遞部位、所治療病症之嚴重程度、所要治療效果及自塗層傳遞藥劑進入皮膚組織之溶解及釋放動力學。

術語"生物學上有效量"或"生物學上有效速率"亦應在該生物活性藥劑為免疫活性藥劑時使用，且其係指刺激或起始所要免疫(通常有益)結果所需之免疫活性藥劑之量或速率。本發明之塗層中所採用之免疫活性藥劑的量將為傳遞達成所要免疫結果之所需量之活性藥劑所需的量。實務

上，其將視所傳遞之特定免疫活性藥劑、傳遞部位及傳遞藥劑進入皮膚組織之溶解及釋放動力學而大大變化。

本文所用之術語"微注射物"及"微突出物"係指經調適以穿過角質層刺入或切入活的動物(特定言之為哺乳動物，更特定言之為人類)之皮膚的下表皮層或表皮及真皮層之刺入元件。

在本發明之一實施例中，微注射物之注射長度小於1000微米。在另一實施例中，微注射物之注射長度小於300微米，更佳小於250微米。注射物之寬度及厚度通常為約5至50微米。微注射物可形成為不同形狀，例如針、中空針、葉片、大頭針、沖頭及其組合。

本文所用之術語"微注射物陣列"係指排列成一陣列以刺入角質層之多個微注射物。微注射物陣列之形成可藉由：自一薄片蝕刻或衝壓多個微注射物，並自該薄片平面中折疊出或彎曲出微注射物以形成諸如圖1所示之組態。微注射物陣列亦可以其它已知方式形成，例如美國專利第6,050,988號所揭示藉由形成一或多條帶，其中沿每一帶之一邊具有多個微注射物。

對薄片或構件區域的提及以及對每一薄片或構件區域之某些性質的提及均係指由薄片之外周或邊界所分界之區域。

術語"溶液"應不僅包括完全溶解之組分之組合物，且亦包括各組分之懸浮液，包括(但不限於)蛋白質病毒粒子、減能病毒及分裂病毒粒子。

本文所用之術語"圖案塗覆"係指將活性藥劑塗覆於經選擇之微注射物區域。可將多於一種生物活性藥劑圖案塗覆於單一微注射物陣列上。可使用已知之微流體分散技術(例如，微吸移及噴墨塗覆)將圖案塗層施加至微注射物。

如上所示，本發明包含擴展經皮傳遞生物活性藥劑(特定而言係治療性胜肽及蛋白質之聚合物共軛物)之設備及系統。該系統大體而言包括一具有一微注射物陣列之微注射物構件，其中該微注射物陣列包含經調適以經由角質層刺入下表皮層、或表皮及真皮層之多個微注射物。

在微注射物上較佳具有一含有至少一種生物活性藥劑之塗層。一旦刺入皮膚之角質層，含有藥劑之塗層便由體液(胞內流體及胞外流體，例如間質流體)溶解並釋放進入皮膚以用於局部或全身治療。

根據本發明，塗層溶解及釋放之動力學將視許多因素而定，包括生物活性藥劑之性質、塗覆方法、塗層厚度及塗層組成(例如，塗層調配物添加劑的存在)。根據釋放動力學概況，可能需要使所塗覆之微注射物與皮膚保持刺入關係達延長的時間期間(例如，至多達約8小時)。此可藉由使用黏著劑將微注射物構件固定至皮膚或藉由使用經固定之微注射物來實現，例如如WO 97/48440中所述，其全文以引用的方式併入本文中。

現參考圖1，其展示用於本發明之微注射物構件5之一個實施例。如圖1所示，該微注射物構件5包括一具有多數個微注射物10之微注射物陣列7。該等微注射物10較佳以實

質性為90度角自薄片12延伸，該薄片12包括多個開口14。

根據本發明，薄片12可併入於傳遞貼片(包括該薄片12之背襯15)中，且可另外包括用於將該貼片黏附至皮膚之黏著劑(參見圖5)。在該實施例中，藉由從薄金屬薄片12蝕刻或衝壓多個微注射物10並自薄片12之平面折彎出該等微注射物10而形成微注射物10。

微注射物構件5可由各種金屬製造，例如不銹鋼、鈦、鎳鈦合金或類似的生物相容材料，例如聚合物材料。微注射物構件5較佳係用鈦製造。

本發明可採用之微注射物構件包括(但不限於)美國專利第6,083,196號、第6,050,988號及第6,091,975號所揭示之構件，該等案之全文均以引用的方式併入本文中。

本發明可採用之其它微注射物構件包括藉由利用矽晶片蝕刻技術蝕刻矽或藉由使用經蝕刻之微模具模製塑料所形成之構件，例如如美國專利第5,879,326號所揭示之構件，其全文以引用的方式併入本文中。

現參考圖2，其展示具有多個微注射物10之微注射物構件5，該等微注射物10包括含有藥劑之生物相容塗層16。根據本發明，塗層16可部分或完全覆蓋每一微注射物10。例如，塗層16可為微注射物10上之乾燥圖案塗層。塗層16亦可在形成微注射物10之前或之後施加。

根據本發明，塗層16可藉由各種已知方法施加至微注射物10。該塗層較佳僅塗覆至微注射物構件5或微注射物10刺入皮膚之彼等部分(例如，尖端18)。

此一塗覆方法包含浸塗。所述之浸塗係一種藉由將微注射物10部分或全部浸入塗覆溶液中以塗覆微注射物之方式。藉由使用部分浸沒技術，有可能將塗層16僅限制在微注射物10之尖端18。

另一種塗覆方法包含輥塗，其採用類似地將塗層16限制在微注射物10之尖端18之輥塗機制。輥塗方法在美國申請案第10/099,604號中有揭示，其全文以引用的方式併入本文中。

正如所提到的申請案中所詳細論述，所揭示之輥塗方法提供一種不易在皮膚刺入期間自微注射物10去除之平滑塗層。微注射物尖端塗覆之平滑橫截面進一步圖示於圖2A中。

根據本發明，微注射物10可進一步包括經調適以接收及/或增強塗層16之體積之構件，例如孔(未圖示)、槽(未圖示)、表面不規則物(未圖示)或類似修正，其中該構件提供增加的表面積以在其上沉積更大量之塗層。

可在本發明之範疇內採用的另一種塗覆方法包含噴塗。根據本發明，噴塗可涵蓋塗覆組合物之氣溶膠懸浮液之形成。在一較佳實施例中，將具有約10至200微微升之小液滴大小之氣溶膠懸浮液噴射至微注射物10上，然後將其乾燥。

現參考圖3，在本發明之另一實施例中，將不同塗層施加至微注射物構件5之不同區段，其編號為20-26。熟習此項技術者將瞭解，所提到的配置允許在使用期間採用單一

微注射物陣列7來傳遞多於一種生物活性藥劑。

現參考圖4，在另一實施例中，經由圖案塗覆將很少量的塗覆溶液沉積至微注射物10上。如圖4所示，每一微注射物10均可進一步塗覆有不同的生物相容塗層(大體編號為30-36)。

可使用定位沉積液體之分配系統將圖案塗層塗覆至微注射物表面上。所沉積的液體量較佳在0.1至20毫微升/微注射物的範圍內。適合之精確計量的液體分配器之實例在美國專利第5,916,524號、第5,743,960號、第5,741,554號及第5,738,728號中有所揭示，該等案全部以引用的方式併入本文中。

亦可使用已知的螺線管閥分配器、任選流體原動構件及通常藉由使用電場來控制之定位構件利用噴墨技術來施加微注射物塗覆溶液。可利用來自印刷工業之其它液體分配技術或在此項技術中已知之類似液體分配技術來施加本發明之圖案塗層。

在本發明之一實施例中，施加至微注射物構件以形成固體塗層之塗覆溶液調配物包含具有一生物相容載劑及至少一種生物活性藥劑之液體組合物(或塗覆溶液)。該生物相容載劑可包括(但不限於)人類白蛋白、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、聚組胺酸、聚硫酸戊聚糖及聚胺基酸。根據本發明，該活性藥劑可在該生物相容載劑中溶解或懸浮在該載劑中。

塗覆溶液中之生物活性藥劑之濃度較佳小於約40重量

%，更佳在約2-20重量%範圍內。

根據本發明，該(該等)固體塗層中之生物活性藥劑之濃度可高達約95重量%。因此，在一實施例中，該(該等)固體塗層中之生物活性藥劑之濃度在約5-80重量%範圍內。

塗覆溶液之黏度較佳小於約500厘泊且大於3厘泊以有效地塗覆每一微注射物10。塗覆溶液之黏度更佳在約10-100厘泊範圍內。

根據本發明，所要之塗層厚度視每單位面積薄片中微注射物之密度、及塗層組合物之黏度及濃度、及所選塗覆方法而定。亦將塗層厚度限制為使其不會阻礙穿透或刺穿皮膚。塗層厚度較佳小於50微米，更佳小於25微米。

在一實施例中，塗層厚度小於50微米，更佳小於10微米，此係自微注射物表面進行量測。塗層厚度甚至更佳在約1至10微米之範圍內。

根據本發明，塗覆於微注射物陣列之微注射物上之生物活性藥劑的總量可在1微克至1毫克範圍內。可將此範圍內的量塗覆至圖1所示類型之微注射物陣列上，該陣列具有高達10 cm^2之面積及每平方釐米高達2000個微注射物之微注射物密度。

在本發明之一實施例中，自1 cm^2微注射物陣列傳遞至患者之生物活性藥劑之量在約5-75 μg範圍內。

如上所示，本發明之塗層包含至少一種生物活性藥劑。該生物活性藥劑較佳包含治療性胜肽及蛋白質之聚合物共軛物。該生物活性藥劑更佳包含下列聚合物共軛物：聚乙

二醇、聚乙烯吡咯啶、聚乙烯甲醚、聚甲基噁唑啉、聚乙基噁唑啉、聚羥丙基噁唑啉、聚羥丙基-甲基丙烯醯胺、聚甲基丙烯醯胺、聚二甲基-丙烯醯胺、聚甲基丙烯酸羥丙酯、聚丙烯酸羥乙酯、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙二醇、聚天冬醯胺、其共聚物及聚環氧乙烷-聚環氧丙烷。

申請者已發現，利用聚乙二醇化蛋白質代替未改質之天然蛋白質提供了許多優點，包括：(i)活體內活性持續時間之延長；(ii)免疫原性及抗原性之降低；(iii)凝集體形成之降低；(iv)增加的對蛋白水解降解的抵抗力；(v)改良的物理及化學穩定性，例如在塗覆及乾燥過程中及在儲存時；及(vi)改良的溶解度及形成促進高效塗覆微注射物之穩定濃縮溶液之能力。

申請者進一步發現，聚乙二醇化蛋白質在生理溶液中具有高溶解度及接近中性的pH值。聚乙二醇化蛋白質亦促進在真皮中自經塗覆之固態溶解。

根據本發明，本發明之塗層可進一步包括至少一種"路徑開放調節劑"，例如彼等在同在申請中之美國申請案第09/950,436號中所揭示之物質，該案之全文以引用的方式併入本文中。正如所提到的同在申請中之申請案所述，路徑開放調節劑預防或縮短了皮膚之自然癒合過程，進而預防藉由微注射物構件陣列在角質層中所形成之路徑或微切口之閉合。路徑開放調節劑之實例包括(但不限於)滲透劑(例如，氯化鈉)及兩性離子化合物(例如，胺基酸)。

同在申請中之申請案中所界定之術語"路徑開放調節劑"進一步包括：消炎劑，例如β米松21-磷酸二鈉鹽、去炎松(triamcinolone)丙酮化合物21-磷酸二鈉、氫可松胺鹽酸鹽(hydrocortamate hydrochloride)、皮質醇21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松龍(methylprednisolone)21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松龍21-琥珀酸鈉鹽、帕拉米松磷酸二鈉及強的松龍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)、糊精硫酸鈉、阿司匹林(aspirin)及EDTA。

本發明之塗層可進一步包括用以在施加於微注射物構件上的期間及其後控制出血之血管收縮劑。較佳之血管收縮藥包括(但不限於)醯胺福林、卡法米諾、環噴他明、脫氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素、茚唑啉、美替唑啉、米多君、萘唑啉、異腎上腺素、奧托君、烏胺加壓素、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯基乙醇胺、苯基丙醇胺、六氫脫氧麻黃鹼、偽麻黃素、四氫唑啉、曲馬唑啉、異庚胺、泰馬唑啉、血管加壓素、丁芐唑啉及其混合物。最佳之血管收縮劑包括腎上腺素、萘唑啉、四氫唑啉、茚唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉及丁芐唑啉。

亦可將其它調配物添加劑(例如，此項技術中已知之穩定劑及賦形劑)添加至塗覆溶液中，只要其不會不利地影響塗覆溶液之必要溶解度及黏度特性及乾燥塗層之實體完整性。

在所有情況中，在施加塗層後，藉由各種方法在微注射

物10上乾燥塗覆溶液。在本發明之一較佳實施例中，所塗覆之構件5係在周圍室溫條件下進行乾燥。然而，可利用各種溫度及濕度等級來在微注射物上乾燥塗覆溶液。另外，可加熱、凍乾、冷凍乾燥所塗覆之構件5，或使用類似技術自塗層移除水。

現參考圖6及圖7，為了儲存及應用，較佳藉由黏著突片6將微注射物構件5懸掛在固定環40中，如同在申請中之美國申請案第09/976,762號(公開號為2002/0091357)所詳細描述，其全文以引用的方式併入本文中。

在將微注射物構件5置放於固定環40中之後，將微注射物構件5施加至患者皮膚。較佳使用諸如同在申請中之美國申請案第09/976,798號中所揭示之衝擊施料器來將微注射物構件5施加至皮膚，該案之全文以引用的方式併入本文中。

熟習此項技術者將瞭解，本發明亦可採用同在申請中之申請案第60/514,433號中所揭示之經皮藥物傳遞系統及設備。

熟習此項技術者亦將瞭解，本發明可類似地與各種各樣的電傳送系統結合使用，因為本發明並未在這方面以任何方式受到限制。例示性電傳送藥物傳遞系統在美國專利第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，該等案之全部揭示內容以引用的方式併入本文中。

大體而言，術語"電傳送"係指有益藥劑(例如，藥劑或藥

劑前軀物)穿過體表，例如皮膚、黏膜、指甲及類似物。藉由施加電位以導致施加電流，從而傳遞藥劑或增強藥劑傳遞，或對於"逆"電傳送而言對藥劑取樣或增強藥劑之取樣，而得以誘發或增強藥劑傳送。藥劑進入或流出人體之電傳送可以各種方式來達到。

一種廣泛使用之電傳送方法，即離子導入療法，涉及帶電離子之電誘發傳送。在不帶電或中性帶電分子之經皮傳送(例如，經皮取樣葡萄糖)中所涉及之另一類型的電傳送方法電滲法涉及在電場影響下溶劑與藥劑一起移動穿過膜。另一類型之電傳送，即電穿孔，涉及藥劑穿過藉由對膜施加電脈衝、高電壓脈衝所形成之孔隙。

在許多情況下，所提到的方法中多於一種方法可在不同程度上同時出現。因此，本文給予術語"電傳送"可能的最廣泛解譯，不考慮實際傳送藥劑之特定機制，其包括至少一種帶電或不帶電藥劑或其混合物之電誘發或增強之傳送。

由以上描述，熟習此項技術者可容易地探知本發明尤其提供一種用於延長生物活性藥劑至患者之經皮傳遞的有效且高效的構件。

熟習此項技術者將瞭解，本發明提供了許多優點，例如：

- 治療性胜肽及蛋白質之聚合物共軛物的經皮傳遞；
- 生物活性藥劑之延長的傳遞概況。

使用聚乙二醇化蛋白質來代替未改質之天然蛋白質提供

了許多額外優點，包括：

- 活體內活性持續時間的延長；
- 免疫原性及抗原性的降低；
- 凝集體形成的降低；
- 增加的對蛋白水解降解的抵抗力；
- 改良的塗層溶解度；
- 改良的皮膚中之溶解度及進入循環之吸收；
- 改良的溶液及固態中之物理及化學穩定性；
- 改良的形成促進微注射物之有效塗覆之高度濃縮(在2%以上，通常在5-25%之間)的多胜肽溶液之能力；
- 在塗覆過程中進行保護(例如：剪切，空氣-水介面)。

在不背離本發明之精神及範疇下，熟習此項技術者可對本發明進行各種變化及修正以使其適應各種用法及情形。因此，該等變化及修正適當地、合理地且希望在下列申請專利範圍之均等物的全部範圍內。

【圖式簡單說明】

圖1係一實例之微注射物陣列之一部分的透視圖；

圖2係圖1所示在微注射物上沉積有一塗層的根據本發明之微注射物陣列之透視圖；

圖2A係沿圖2中2A-2A線截取的根據本發明之單一微注射物之橫截面圖；

圖3係根據本發明之微注射物陣列之皮膚近端面的平面圖，其說明將該陣列劃分為各藥物傳遞區段；

圖4係具有施加至不同微注射物之不同塗層的根據本發

明之另一實施例之微注射物陣列的側剖視圖；

圖5係具有黏著背襯之微注射物陣列之側剖視圖；

圖6係其中設置有微注射構件之固定件之側剖視圖；及

圖7係圖6所示之固定件之透視圖。

【主要元件符號說明】

5	微注射物構件
6	黏著突片
7	微注射物陣列
10	微注射物
12	薄片
14	開口
15	背襯
16	塗層
18	尖端
20, 22, 24, 26	微注射物構件5之不同區段
30, 32, 34	生物相容塗層
40	固定環

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種以經皮方式將生物活性藥劑傳遞至患者之設備，其包含具有多個經調適以刺入患者角質層之微注射物之微注射物構件，該微注射物構件具有設置於其上之生物相容塗層，該塗層包括選自由胜肽及蛋白質共軛物組成之群之生物活性藥劑。

六、英文發明摘要：

ATTORNEY DOCKET NO: ALZ5076TW

9666

DELIVERY OF POLYMER CONJUGATES OF THERAPEUTIC PEPTIDES AND PROTEINS VIA COATED MICROPROJECTIONS

ABSTRACT

An apparatus for transdermally delivering a biologically active agent to a patient comprising a microprojection member having a plurality of microprojections that are adapted to pierce the stratum corneum of the patient, the microprojection member having a biocompatible coating disposed thereon that includes a biologically active agent selected from the group consisting of peptide and protein conjugates.

原文說明書電子檔名：
P:\Foreign Spec\ 9666 -filing
存檔人：黃意晶

十、申請專利範圍：

1. 一種設備，其係用於將生物活性藥劑以經皮方式傳遞至患者，其包含微注射物構件，該微注射物構件包括其上設置有多個刺入角質層之生物相容塗層微注射物，其中該生物相容塗層包括選自由胜肽及蛋白質共軛物組成之群之生物活性藥劑。
2. 如請求項1之設備，其中該等胜肽及蛋白質共軛至一選自由下列各物組成之群之聚合物聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶、聚乙烯甲醚、聚甲基噁唑啉、聚乙基噁唑啉、聚羥丙基噁唑啉、聚羥丙基-甲基丙烯醯胺、聚甲基丙烯醯胺、聚二甲基-丙烯醯胺、聚甲基丙烯酸羥丙酯、聚丙烯酸羥乙酯、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、聚乙二醇、聚天冬醯胺、其共聚物，及聚環氧乙烷-聚環氧丙烷。
3. 如請求項1之設備，其中每一該等微注射物均具有小於1000微米之長度。
4. 如請求項3之設備，其中每一該等微注射物均具有小於300微米之長度。
5. 如請求項4之設備，其中每一該等微注射物均具有小於250微米之長度。
6. 如請求項1之設備，其中該生物相容塗層進一步包含血管收縮劑。
7. 如請求項1之設備，其中該生物相容塗層具有小於約50微米之厚度。
8. 如請求項1之設備，其中該生物相容塗層具有小於約25

微米之厚度。

9. 如請求項1之設備，其進一步包含具有一接觸表面之施料器，其中該微注射物構件係以一固定件以可釋放性方式安裝在該施料器上，且其中該施料器一經啟動就會使該接觸表面以一使得該微注射物構件在10毫秒或更少時間內以至少0.05焦耳每平方釐米微注射物構件之功率透過一患者之角質層之方式與該微注射物構件接觸。

10. 如請求項1之設備，其中塗覆該微注射物構件之該步驟包含將該等微注射物浸在該塗層調配物中。

12. 如請求項1之設備，其中塗覆該微注射物構件之該步驟包含將該塗層調配物噴灑至該等微注射物上。

十一、圖式：

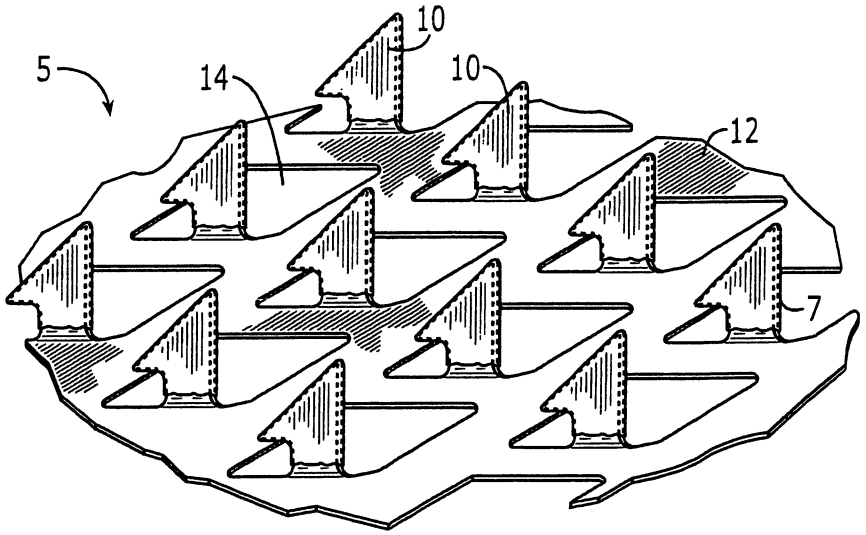


圖1

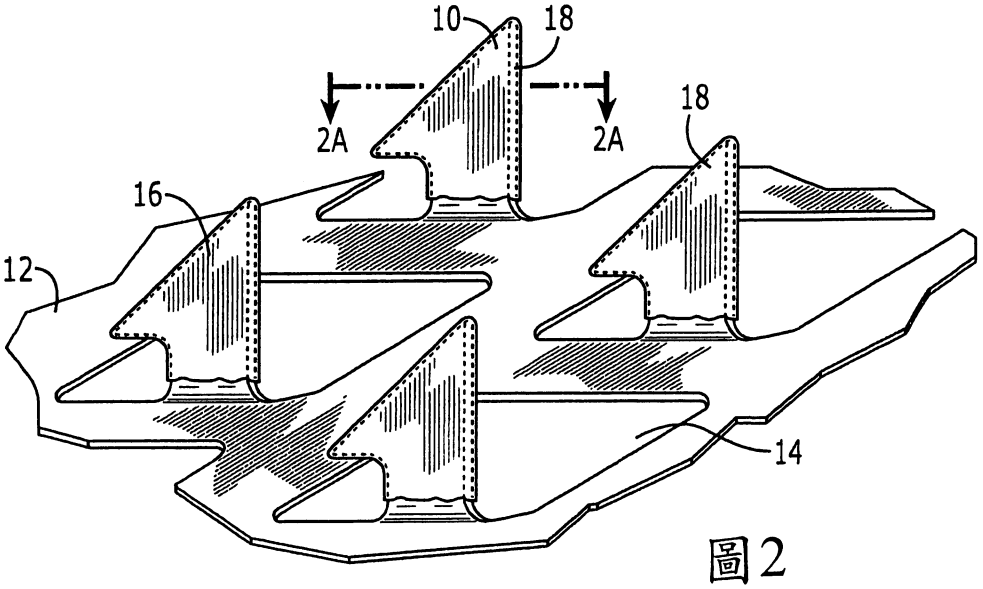


圖2

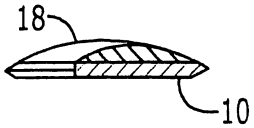


圖2A

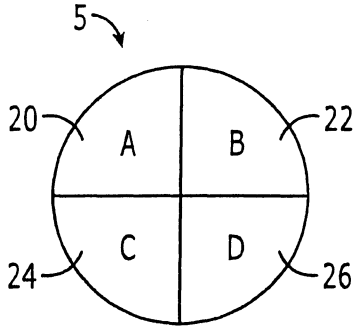


圖3

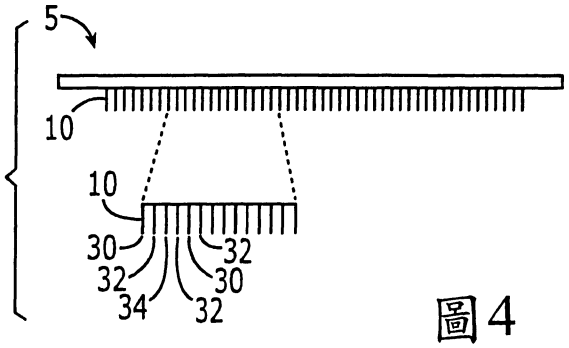


圖4

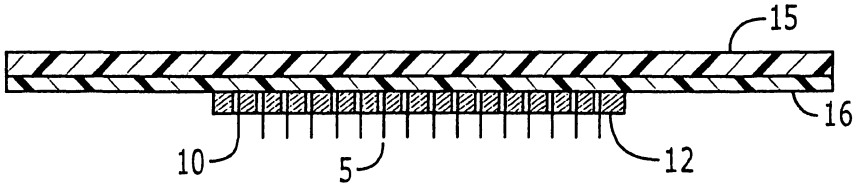


圖5

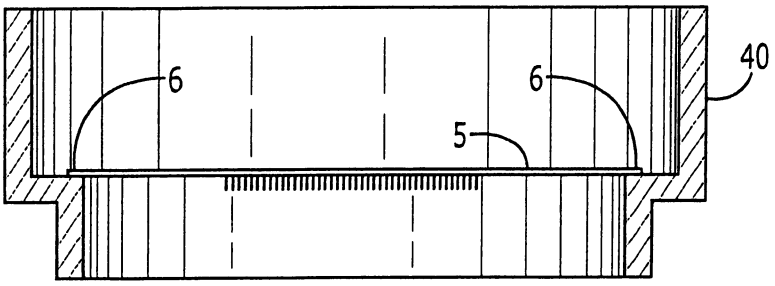


圖6

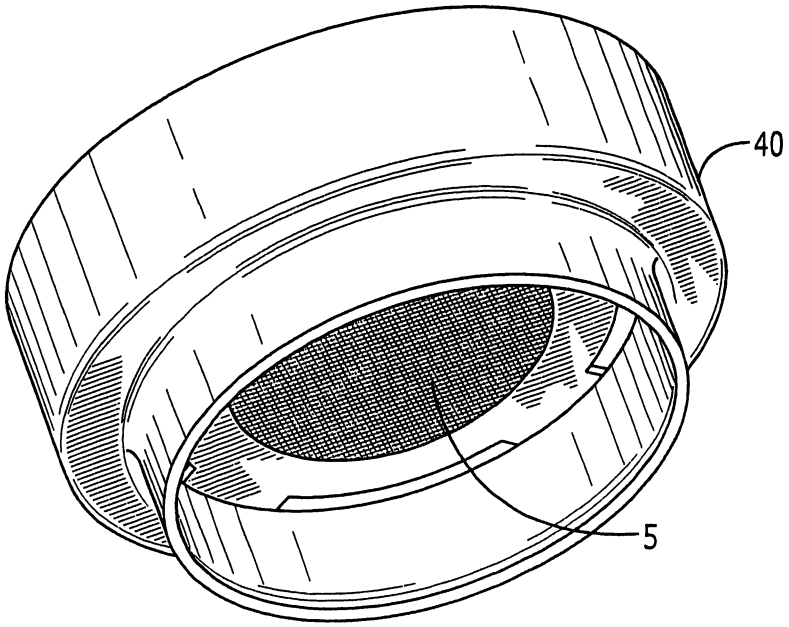


圖7

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 2 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10　微注射物

12　薄片

14　開口

16　塗層

18　尖端

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)