



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1842320 B

(45) 授权公告日 2013.06.19

(21) 申请号 200480024334.7

(22) 申请日 2004.06.29

(30) 优先权数据

60/484,020 2003.06.30 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.02.24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/021004 2004.06.29

(87) PCT申请的公布数据

W02005/004842 EN 2005.01.20

(73) 专利权人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·阿梅里 林伟琦

M·J·N·科尔米尔 马御方

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张轶东 王景朝

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2002085447 A, 2002.10.31, 实施例 3.

WO 0141863 A1, 2001.06.14, 说明书第
23-25 页, 实施例 4.

WO 2003051284 A, 2003.06.26, 说明书第
25-27 页, 实施例 5.

WO 02094368 A, 2002.11.28, 说明书第
14-18 页, 实施例 .

审查员 审查员

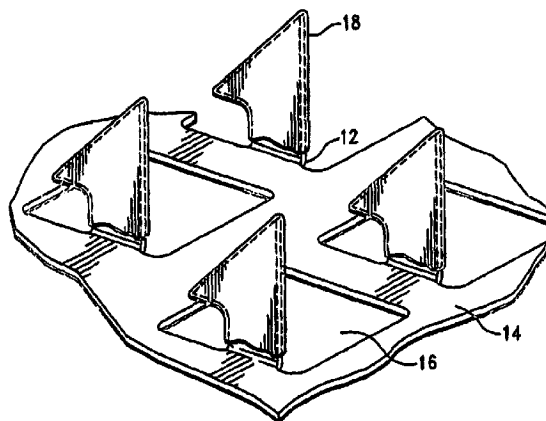
权利要求书2页 说明书24页 附图6页

(54) 发明名称

含有不挥发性平衡离子的用于经涂覆的微突出物的制剂

(57) 摘要

本发明提供了用于涂覆一个或多个微突出物的制剂,其减小或最小化平衡离子从涂层的丧失以便实现 pH 稳定化的制剂。



1. 用于涂覆具有穿刺角质层的微突出物的经皮递送装置的组合物,其包含 hPTH(1-34) 和非挥发性平衡离子的制剂,其中所述 hPTH(1-34) 在所述制剂 pH 下具有正电荷,且其中所述非挥发性平衡离子是弱酸或强酸,其中所述非挥发性平衡离子选自:(i) 具有至少一个酸性 pKa 和在 Patm 下高于 50°C 的熔点或者高于 170°C 的沸点的弱酸,(ii) 具有至少两个酸性 pKa 和至少一个碱性 pKa 的酸性两性离子,从而与碱性基团数目相比具有至少一个额外的酸性基团,(iii) 具有至少一个低于 2 的 pKa 的强酸,其中所述非挥发性平衡离子以中和在制剂的 pH 下所述 hPTH(1-34) 上存在的电荷所必需的量存在,其中 hPTH(1-34) 有在 4 到 10 的 pH 下不带电种类和带电种类之间至少 1 比 100 的摩尔比,且其中所述制剂当干燥时具有增加的 pH 稳定性和溶解性。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述弱酸选自柠檬酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡糖酸、葡糖醛酸、乳酸、苹果酸、丙酮酸、酒石酸、羟基丙二酸和富马酸。

3. 权利要求 1 的组合物,其中所述制剂具有 pH,所述生物活性剂在所述制剂 pH 下具有正电荷,并且所述非挥发性平衡离子是强酸。

4. 权利要求 3 的组合物,其中所述强酸选自盐酸、氢溴酸、硝酸、磺酸、硫酸、马来酸、磷酸、苯磺酸和甲磺酸。

5. 权利要求 1 的组合物,其中所述制剂具有 pH,所述 hPTH(1-34) 在所述制剂 pH 下具有正电荷,并且所述非挥发性平衡离子包含平衡离子的混合物,所述混合物包含至少一种非挥发性强酸和至少一种非挥发性弱酸,其中所述非挥发性强酸平衡离子具有至少一个低于 2 的 pKa,且其中所述非挥发性弱酸平衡离子具有至少一个酸性 pKa 和在 Patm 下高于 50°C 的熔点或者高于 170°C 的沸点。

6. 权利要求 1 的组合物,其中所述制剂具有 pH,所述 hPTH(1-34) 在所述制剂 pH 下具有正电荷,并且所述非挥发性平衡离子包含平衡离子的混合物,所述混合物包含至少一种非挥发性酸和至少一种挥发性弱酸,其中所述非挥发性酸平衡离子选自:

(i) 具有至少一个酸性 pKa 和在 Patm 下高于 50°C 的熔点或者高于 170°C 的沸点的弱酸,

(ii) 具有至少两个酸性 pKa 和至少一个碱性 pKa 的酸性两性离子,从而与碱性基团数目相比具有至少一个额外的酸性基团,和

(iii) 具有至少一个低于 2 的 pKa 的强酸;且其中所述挥发性弱酸具有至少一个高于 2 的 pKa 和在 Patm 下低于 50°C 的熔点或者低于 170°C 的沸点。

7. 用于经皮递送生物活性剂的装置,其包含用制剂涂覆的至少一个角质层穿刺性微突出物,其中所述制剂包含 hPTH(1-34) 和非挥发性平衡离子,其中所述 hPTH(1-34) 在所述制剂 pH 下具有正电荷,且其中所述非挥发性平衡离子是弱酸或强酸,其中所述非挥发性平衡离子选自:(i) 具有至少一个酸性 pKa 和在 Patm 下高于 50°C 的熔点或者高于 170°C 的沸点的弱酸,(ii) 具有至少两个酸性 pKa 和至少一个碱性 pKa 的酸性两性离子,从而与碱性基团数目相比具有至少一个额外的酸性基团,(iii) 具有至少一个低于 2 的 pKa 的强酸,其中所述非挥发性平衡离子以中和在制剂的 pH 下所述 hPTH(1-34) 上存在的电荷所必需的量存在,其中所述 hPTH 有在 4 到 10 的 pH 下不带电种类和带电种类之间至少 1 比 100 的摩尔比,并且所述制剂当干燥时具有增加的 pH 稳定性和溶解性。

8. 权利要求 7 的装置,其中所述微突出物适于通过角质层穿刺到小于 500 微米的深度。

9. 权利要求 7 的装置,其中所述涂层的厚度等于或者小于所述微突出物的厚度。

10. 用于涂覆具有角质层穿刺性微突出物的经皮递送装置的组合物,其包含 hPTH(1-34) 和非挥发性平衡离子和制剂佐剂的制剂,其中所述 hPTH(1-34) 在所述制剂 pH 下具有正电荷,且其中所述非挥发性平衡离子是弱酸或强酸,其中所述非挥发性平衡离子选自:(i) 具有至少一个酸性 pKa 和在 Patm 下高于 50°C 的熔点或者高于 170°C 的沸点的弱酸,(ii) 具有至少两个酸性 pKa 和至少一个碱性 pKa 的酸性两性离子,从而与碱性基团数目相比具有至少一个额外的酸性基团,(iii) 具有至少一个低于 2 的 pKa 的强酸,其中所述非挥发性平衡离子以中和在制剂的 pH 下所述 hPTH(1-34) 上存在的电荷所必需的量存在,其中所述 hPTH 有在 4 到 10 的 pH 下不带电种类和带电种类之间至少 1 比 100 的摩尔比,且其中所述制剂当干燥时具有增加的 pH 稳定性和溶解性。

11. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含抗氧化剂。

12. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含表面活性剂。

13. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含两亲的聚合物。

14. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含亲水聚合物。

15. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含生物相容的载体。

16. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含稳定剂。

17. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含血管收缩剂。

18. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含途径开放调节剂。

19. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含增溶/络合剂。

20. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂包含非水性溶剂。

21. 权利要求 10 的组合物,其中所述制剂佐剂具有小于 500 厘泊和大于 3 厘泊的粘度。

22. 将生物活性剂涂层应用于经皮递送装置的方法,其中所述经皮递送装置包含许多角质层穿刺性微突出物,所述方法包括步骤:

提供所述生物活性剂的制剂,其中所述活性剂是 hPTH;

通过加入非挥发性平衡离子稳定所述制剂的 pH,其中所述非挥发性平衡离子是弱酸或强酸,其中所述非挥发性平衡离子选自:(i) 具有至少一个酸性 pKa 和在 Patm 下高于 50°C 的熔点或者高于 170°C 的沸点的弱酸,(ii) 具有至少两个酸性 pKa 和至少一个碱性 pKa 的酸性两性离子,从而与碱性基团数目相比具有至少一个额外的酸性基团,(iii) 具有至少一个低于 2 的 pKa 的强酸,其中所述非挥发性平衡离子以中和在制剂的 pH 下所述 hPTH(1-34) 上存在的电荷所必需的量存在,其中所述 hPTH 有在 4 到 10 的 pH 下不带电种类和带电种类之间至少 1 比 100 的摩尔比;和

对所述微突出物应用所述制剂。

23. 权利要求 22 的方法,其中稳定所述制剂的 pH 的步骤包括加入足够的非挥发性平衡离子以中和所述生物活性剂上的电荷。

24. 权利要求 23 的方法,其中向所述生物活性剂加入过量平衡离子以便控制 pH 和提供足够缓冲能力。

含有不挥发性平衡离子的用于经涂覆的微突出物的制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及施用和增强试剂跨过皮肤的经皮递送。更具体地,本发明涉及使用皮肤穿刺微突出物 (microprojection) 通过角质层施用生物活性剂的经皮药物递送系统,所述微突出物具有所述生物活性剂的干燥涂层。当微突出物刺穿患者的皮肤并且患者的组织液接触并溶解活性剂时,实现所述试剂的递送。更特别地,涉及涂层制剂,其抵抗涂层的 pH 改变并且在微突出物刺穿皮肤后促进涂层的溶解。

[0002] 发明背景

[0003] 经口或者通过注射可以最常规地施用药物。不幸地,许多药物当经口施用时完全无效或者功效彻底降低,因为它们不被吸收或者进入血流前受到不利影响并从而不具有所希望的活性。另一方面,药物向血流的直接注射虽然在施用期间可以保证不改变药物,但是是困难的、不方便的、痛苦或者不舒服的方法,有时导致很差的患者顺从性。

[0004] 因此,原则上,经皮递送提供了施用药物的方法,否则所述药物将需要通过皮下注射或者静脉内输注递送。经皮药物递送提供了这些方面的改进。当与经口递送比较时,经皮递送避免了消化道的恶劣环境,绕过了胃肠药物代谢,减小了首过效应 (first-pass effect),并避免了消化酶和肝脏酶的可能的失活作用。相反地,在经皮施用期间消化道不受到药物的影响。实际上,许多药物如阿司匹林对消化道具有不利影响。然而,在许多情况中,通过被动经皮途径的许多试剂的递送速率或者通量受到太大限制,以致于不能在治疗上有效。

[0005] 词语“经皮”在本文中作为一般术语使用,指试剂穿过皮肤层。词语“经皮”指通过皮肤递送试剂(如治疗剂,如药物)到局部组织或者全身循环系统,而不相当大地切割或者穿刺皮肤,如用手术刀切割或者用皮下针穿刺皮肤。经皮试剂递送包括通过被动扩散以及通过外部能源包括电(例如,离子电渗疗法)和超声(例如,超声药物透入疗法)递送。尽管药物跨过角质层和表皮扩散,但是通过角质层扩散的速率通常是限制步骤。为了实现治疗剂量,许多化合物需要比通过简单被动经皮扩散可以实现的递送速率更高的递送速率。当与注射比较时,经皮试剂递送消除了相关疼痛并减小了感染的可能性。

[0006] 理论上,试剂施用的经皮途径在许多治疗蛋白质的递送中是有利的,因为蛋白质易受胃肠降解并且显示出弱的胃肠吸收,并且经皮装置比注射更容易让患者接受。然而,医学上有用的肽和蛋白质的经皮通量由于这些分子的大尺寸/分子量而通常不足以在治疗上有效。通常,递送速率或者通量不足以产生所希望的效果或者试剂在达到靶位点之前,例如,在患者的血流中就被降解。

[0007] 经皮药物递送系统通常依赖于被动扩散来施用药物,而主动经皮药物递送系统依赖外部能源(例如,电)来递送药物。被动经皮药物递送系统更常见。被动经皮系统具有药物贮库 (reservoir),其含有适于接触皮肤的高浓度药物,在那里药物通过所述皮肤扩散并进入患者的身体组织或者血流。经皮药物通量取决于皮肤的状况、药物分子的大小和物理/化学性质,和穿过皮肤的浓度梯度。因为皮肤对许多药物的低透性,所以经皮递送具有有限的应用。该低透性主要归因于角质层,其是最外面的皮肤层,由充满脂双层包围的角质

纤维的扁平死亡细胞（角质形成细胞）组成。脂双层的该高度有序的结构赋予了角质层的相对不透性特征。

[0008] 主动运输系统使用外部能源帮助药物流过角质层。经皮药物递送的一种此类增强作用称作“电转运”。该机制使用电位，其导致应用电流帮助试剂通过身体表面，如皮肤的转运。其他主动运输系统使用超声（超声药物透入疗法）和热作为外部能源。

[0009] 还有许多尝试来机械穿透或者破坏最外皮肤层，从而产生进入皮肤的途径，以便增强经皮递送的试剂的量。称作划痕器的早期接种装置通常具有许多尖齿或者针头，其应用于皮肤并在所应用的区域产生划痕或者产生小切口。将疫苗局部应用于皮肤（如授予 Rabenau 的美国专利号 5,487,726）或者作为湿润液体应用于划痕器尖齿（如授予 Galy 的美国专利号 4,453,926 或者授予 Chacornac 的 4,109,655 或者授予 Kravitz 的 3,136,314）。已经提出将划痕器用于经皮疫苗递送，这部分是因为为了有效免疫患者，仅需要将非常少量的疫苗递送到皮肤。此外，所递送的疫苗的量不是特别关键的，因为过量与最小量都实现满意的免疫。然而，使用划痕器递送药物的一个严重缺点是难以确定经皮药物通量和所递送的剂量。还由于皮肤的弹性、变形和反弹性质偏转和抵抗穿刺，所以小穿刺元件通常不均匀地穿过皮肤和 / 或皮肤穿透后被擦除试剂的液体涂层。此外，由于皮肤的自身愈合过程，所以从角质层除去穿刺元件后，在皮肤中产生的孔或者裂缝倾向于闭合。从而，在这些元件穿透皮肤后，皮肤的弹性性质除去应用于小穿刺元件的活性剂涂层。此外，通过穿刺元件形成的小裂缝在除去所述装置后快速愈合，从而限制试剂通过穿刺元件产生的通路经过，且这又限制了此类装置的经皮通量。

[0010] 使用小皮肤穿刺元件增强经皮药物递送的其他装置在欧洲专利 EP0407063A1、授予 Godshall 等人的美国专利号 5,879,326、授予 Ganderton 等人的美国专利号 3,814,097、授予 Gross 等人的美国专利号 5,279,544、授予 Lee 等人的美国专利号 5,250,023、授予 Gerstel 等人的美国专利号 3,964,482、授予 Kravitz 等人的再颁专利 (Reissue) 25,637 和 PCT 公开号 WO 96/37155、W096/37256、W096/17648、W097/03718、W0 98/11937、W0 98/00193、W097/48440、W097/48441、W0 97/48442、W0 98/00193、W099/64580、W098/28037、W0 98/29298 和 W0 98/29365 中描述，将所有这些文献都完整引用作为参考。这些装置使用多种形状和大小的穿刺元件来穿刺皮肤的最外层（即，角质层）。这些参考文献中公开的穿刺元件通常从薄的平坦部件（如垫或者片）垂直延伸。这些装置的一些中的穿刺元件非常小，一些具有仅约 25-400 μm 的尺寸（即，微刀片 (microblade) 长度和宽度）和仅约 5-50 μm 的微刀片厚度。这些小的穿刺 / 切割元件在角质层产生相应的小的微裂缝 (microslit) / 微切口 (microcut) 以增强通过微裂缝 / 微切口的经皮试剂递送。

[0011] 通常，这些系统包括用于保持药物的贮库和用于将贮库的药物通过角质层转移，如通过装置自身的中空尖齿转移的递送装置。另一备选方案是提供微突出物自身上的含有活性剂的涂层。此类方法已经公开在公开的美国专利申请号 2002/0132054、2002/0193729、2002/0177839 和 2002/0128599，将它们引入本文作为参考。

[0012] 使用微突出物装置经皮递送涂覆在微突出物上的试剂赋予了许多益处。然而，用于涂覆微突出物的一些制剂不能实现穿刺皮肤后容易溶解的涂层。

[0013] 因此，本发明的目的是提供具有提高的溶解性的涂层。

[0014] 本发明的另一目的是提供稳定涂层的 pH 并且可以增加不带电的生物活性剂的量

的涂层,所述生物活性剂在生理溶液溶解性较小。

[0015] 发明概述

[0016] 根据上面的目的和下文将提及和变得明显的目的,经皮递送根据本发明的生物活性剂的装置和方法通常包含具有微突出物部件(或系统)的递送系统,所述微突出物部件(或系统)包括适宜通过角质层穿刺到下面的表皮层或者表皮和真皮层的至少一个微突出物(或其阵列)。在一个实施方案中,所述微突出物包括生物相容的涂层,其中具有至少一种生物活性剂。

[0017] 同样,本发明的一个实施方案是用于涂覆经皮递送装置的组合物,所述经皮递送装置具有角质层穿刺微突出物,所述组合物包含生物活性剂制剂和不挥发性平衡离子,其中所述制剂当干燥时 pH 稳定性和溶解性增加。

[0018] 适宜的生物活性剂包括所有主要治疗领域的治疗剂,包括但不限于:抗感染药,如抗生素和抗病毒剂;镇痛药,包括芬太尼、舒芬太尼、雷米芬太尼、丁丙诺啡和镇痛药组合;麻醉剂;厌食剂;抗关节炎药;止喘药,如特布他林;抗惊厥剂;抗抑郁药;抗糖尿病剂;止泻药;抗组胺药;消炎药;抗偏头痛制剂;抗运动病制剂,如东莨菪碱和奥丹西隆;止恶心药;抗癌剂;抗帕金森综合征药物;止痒剂;抗精神病药;退热药;镇痉剂,包括胃肠和泌尿镇痉剂;抗胆碱能药;拟交感神经药;黄嘌呤衍生物;心血管制剂,包括钙通道阻断剂,如硝苯地平; β -阻断剂; β 激动剂,如多巴酚丁胺和利托君;抗心律不齐剂;抗高血压药,如阿替洛尔;ACE抑制剂,如雷尼替丁;利尿剂;血管舒张剂,包括全身、冠状、外周和脑血管舒张剂;中枢神经系统刺激剂;咳嗽和感冒制剂;减充血剂;诊断剂;激素,如甲状旁腺激素;安眠药;免疫抑制剂;肌肉松弛剂;抗副交感神经药;拟副交感神经药;前列腺素;蛋白质;肽;精神兴奋剂;镇静药;和安定剂。其他适宜的试剂包括血管收缩剂、抗愈合剂和途径开放调节剂。

[0019] 试剂的其他特定实例包括,但不限于,生长激素释放激素(GHRH)、生长激素释放因子(GHRF)、胰岛素、insultropin、降钙素、奥曲肽、内啡肽、TRN、NT-36(化学名称:N-[[s)-4-氧代-2-氮杂环丁基]羰基]-L-组氨酰-L-脯氨酰胺)、liprecin、垂体激素(例如,HGH、HMG、醋酸去氨加压素,等等)、卵泡类黄体素、aANF、生长因子,如生长因子释放因子(GFRF)、bMSH、GH、促生长素抑制素、缓激肽、促生长素、血小板衍生生长因子释放因子、天冬酰胺酶、硫酸博来霉素、木瓜凝乳蛋白酶、缩胆囊素、绒毛膜促性腺激素、促红细胞生成素、依前列醇(血小板聚集抑制剂)、胰高血糖素、HCG、水蛭肽(hirulog)、透明质酸酶、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、白细胞介素、白细胞介素-10(IL-10)、促红细胞生成素(EPO)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、胰高血糖素、促黄体生成激素释放激素(LHRH)、LHRH类似物(如性瑞林、醋酸亮丙瑞林、布噻来灵、曲普瑞林、高那瑞林和napfarelin、促卵泡激素(尿促卵泡素(urofollitropin)(FSH)和LH))、催产素、链激酶、组织纤溶酶原激活物、尿激酶、血管加压素、脱氨基[Val4, D-Arg8]精氨酸血管加压素、去氨加压素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、ACTH类似物,如ACTH(1-24)、ANP、ANP清除抑制剂、血管紧张肽II拮抗剂、抗利尿激素激动剂、缓激肽拮抗剂、ceredase、CST、降钙素基因相关肽(CGRP)、脑啡肽、FAB片段、IgE肽抑制因子、IGF-1、神经营养因子、集落刺激因子、甲状旁腺激素和激动剂、甲状旁腺激素拮抗剂、甲状旁腺激素(PTH)、PTH类似物,如PTH(1-34)、前列腺素拮抗剂、喷替替特、C蛋白、S蛋白、肾素抑制剂、胸腺素 α -1、溶栓剂、

TNF、血管加压素拮抗剂类似物、 α -1 抗胰蛋白酶（重组的）和 TGF- β 。

[0020] 生物活性剂还可以包含疫苗，包括病毒和细菌、基于蛋白质的疫苗、基于多糖的疫苗、基于核酸的疫苗和其他抗原剂。适宜的抗原剂包括，但不限于，蛋白质、多糖缀合物、寡糖和脂蛋白形式的抗原。这些亚基疫苗包括百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*)（重组的 PT accince- 无细胞的）、破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*)（纯化的，重组的）、白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)（纯化的，重组的）、巨细胞病毒（糖蛋白亚基）、A 组链球菌（糖蛋白亚基、糖缀合物 A 组多糖与破伤风类毒素，M 蛋白质 / 肽连接到毒性亚基载体，M 蛋白质，多价型特异的表位，半胱氨酸蛋白酶，C5a 肽酶）、乙型肝炎病毒（重组 Pre S1、Pre-S2、S、重组核心蛋白质）、丙型肝炎病毒（重组表达的 表面蛋白质和表位）、人乳头瘤病毒（衣壳蛋白，TA-GN 重组蛋白质 L2 和 E7[来自 HPV-6]、来自 HPV-11 的 MEDI-501 重组 VLP L1、四价重组 BLP L1[来自 HPV-6]、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18、LAMP-E7[来自 HPV-16])、侵肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)（纯化的细菌表面蛋白质）、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitides*)（与破伤风类毒素的糖缀合物）、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonasaeruginosa*)（合成肽）、风疹病毒（合成肽）、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)（缀合脑膜炎球菌 B OMP 的糖缀合物 [1、4、5、6B、9N、14、18C、19V、23F]、缀合 CRM197 的糖缀合物 [4、6B、9V、14、18C、19F、23F]、缀合 CRM1970 的糖缀合物 [1、4、5、6B、9V、14、18C、19F、23F]、苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*)（表面脂蛋白）、水痘带状疱疹病毒（亚基，糖蛋白）和霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)（缀合脂多糖）。

[0021] 完整病毒或细菌包括，但不限于，弱化或者杀死的病毒，如巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、风疹病毒和水痘带状疱疹病毒，弱化或杀灭的细菌，如百日咳博德特氏菌、破伤风梭菌、白喉棒杆菌、A 组链球菌、侵肺军团菌、脑膜炎奈瑟氏球菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、苍白密螺旋体和霍乱弧菌，和它们的混合物。

[0022] 额外的通过商业途径可得到的含有抗原剂的疫苗包括，但不限于，流感疫苗、莱姆病疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、禽痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫苗和白喉 (*diphtheria*) 疫苗。

[0023] 包含核酸的疫苗包括，但不限于，单链和双链核酸，如超螺旋的质粒 DNA；线性质粒 DNA；粘粒；细菌人工染色体 (BAC)；酵母人工染色体 (YAC)；哺乳动物人工染色体；和 RNA 分子，如 mRNA。核酸的大小可以最长达数千碱基。此外，在本发明的某些实施方案中，核酸可以与蛋白剂偶联或者可以包括一种或多种化学修饰，如硫代磷酸酯部分。核酸的编码序列包含抗原序列，希望针对所述抗原产生免疫应答。此外，对于 DNA，启动子和多腺苷酸化序列也整合到疫苗构建体中。可以编码的抗原包括传染病的所有抗原性成分、病原体以及癌抗原。从而，所述核酸可以应用于例如，传染病、癌症、变态反应、自身免疫病和炎性疾病领域。

[0024] 与疫苗抗原一起可以组成疫苗的适宜的免疫应答增强性佐剂包括磷酸铝凝胶；氢氧化铝；藻类葡聚糖；b- 葡聚糖；霍乱毒素 B 亚基；平均值为 $x = 8$ 和 $y = 205$ 的 CRL1005:ABA 嵌段聚合物； γ 菊糖；线性（不分枝的） β -D(2- > 1) 聚呋喃果糖氧基 (polyfructofuranoxyl)- α -D- 葡萄糖；Gerbu 佐剂；N- 乙酰葡糖胺-(b1-4)-N- 乙酰胞壁酰-L- 丙氨酸-D- 谷氨酰胺 (GMDP)、二甲基二(十八烷基)氯化铵 (DDA)、L- 脯氨酸锌盐络合物 (Zn-Pro-8)、咪唑莫特 (1-(2- 甲基丙基)-1H- 咪唑并 [4,

5-c] 喹啉-4-胺; **ImmTherO**:N-乙酰葡萄糖胺基(acetyglucoaminy1)-N-乙酰胞壁酰-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-甘油二棕榈酸酯;MTP-PE脂质体;C59H108N6O19PNa-3H₂O(MTP);Murametide;Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃;Pleuran;b-葡聚糖;QS-21;S-28463:4-氨基-a, a-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇;sclavo肽;VQGEESNDK.HCl(IL-1b163-171肽);和苏氨酸-MDP(**TermurtideO**):N-乙酰胞壁酰-L-苏氨酸-D-异谷氨酰胺,和白细胞介素18、IL-2、IL-12、IL-15,佐剂还包括DNA寡核苷酸,如含有CpG的寡核苷酸。此外,还可以使用编码免疫调节性淋巴因子的核酸序列,所述免疫调节性淋巴因子为例如IL-18、IL-2、IL-12、IL-15、IL-4、IL-10、 γ 干扰素和NK κ B调节信号传导蛋白质。

[0025] 通常,在本发明的所提到的实施方案中,平衡离子的量应该中和生物活性剂的电荷。在此类实施方案中,平衡离子或者平衡离子混合物以中和在制剂的pH下试剂上存在的电荷所必需的量存在。可以向肽加入过量平衡离子(作为游离酸或者盐)以控制pH和提供足够缓冲能力。

[0026] 在另一优选实施方案中,平衡离子是强酸。强酸可以定义为具有至少一个低于约2的pKa。此类酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、磺酸、硫酸、马来酸、磷酸、苯磺酸和甲磺酸。

[0027] 另一优选的实施方案涉及平衡离子的混合物,其中至少一种平衡离子是强酸,并且至少一种平衡离子是低挥发性弱酸。

[0028] 另一优选实施方案涉及平衡离子的混合物,其中至少一种平衡离子是强酸,并且至少一种平衡离子是高挥发性弱酸。挥发性弱酸平衡离子具有至少一种高于约2的pKa和在P_{atm}下低于约50°C的熔点或者低于约170°C的沸点。此类酸的实例包括乙酸、丙酸、戊酸等等。

[0029] 酸性平衡离子以中和在制剂的pH下药物上存在的正电荷所需的量存在。可以将过量平衡离子(作为游离酸或者盐)加入药物中以控制pH和提供足够缓冲能力。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,涂层制剂包括至少一种抗氧化剂,其可以是螯合剂,如柠檬酸钠、柠檬酸、EDTA(乙二胺四乙酸)或者自由基清除剂,如抗坏血酸、甲硫氨酸、抗坏血酸钠,等等。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,涂层制剂包括至少一种表面活性剂,其可以是两性离子的、兼性的、阳离子的、阴离子的或者非离子表面活性剂,包括但不限于,月桂酰两性基乙酸钠(sodiumlauroamphoacetate)、十二烷基硫酸钠(SDS)、十六烷基氯化吡啶鎓(CPC)、十二烷基三甲基氯化铵(TMAC)、盐酸胍胺、氯化物、聚山梨酸酯(如Tween 20和Tween 80)、其他山梨聚糖衍生物(如失水山梨糖醇月桂酸酯)和烷氧基化醇(如聚乙二醇单十二醚4)。

[0032] 在本发明的另一实施方案中,涂层制剂包括具有两亲性质的至少一种聚合物材料或者聚合物,其可以包含,但不限于,纤维素衍生物,如羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)或者乙基羟基-乙基纤维素(EHEC)以及普流罗尼(pluronic)。

[0033] 在另一实施方案中,涂层制剂包括亲水聚合物,其选自下面的组:羟乙基淀粉、葡聚糖、聚(乙烯醇)、聚(环氧乙烷)、聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)、聚(正乙烯吡咯烷

酮)、聚乙二醇和它们的混合物,和类似聚合物。

[0034] 在本发明的另一实施方案中,涂层制剂包括生物相容性载体,其可以包括,但不限于,人清蛋白、生物工程化人清蛋白、聚谷氨酸、聚天冬氨酸、聚组氨酸、多硫酸戊聚糖、聚氨基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖和水苏糖。

[0035] 在另一实施方案中,涂层制剂包括稳定剂,其可以包含,但不限于,非还原糖、多糖或者还原糖。用于本发明的方法和组合物中的适宜的非还原糖包括,例如,蔗糖、海藻糖、水苏糖或者棉子糖。用于本发明的方法和组合物中的适宜的多糖包括,例如,葡聚糖、可溶性淀粉、糊精和胰岛素。用于本发明的方法和组合物中的适宜的还原糖 包括,例如,单糖,例如,芹菜糖、阿拉伯糖、来苏糖、核糖、木糖、洋地黄毒糖、岩藻糖、栎醇、鸡纳糖、鼠李糖、阿洛糖、阿卓糖、果糖、半乳糖、葡萄糖、古洛糖、金缕梅糖、艾杜糖、甘露糖、塔格糖等等;和二糖,如樱草糖、荚豆二糖、芸香糖、绵枣儿二糖、纤维二糖、龙胆二糖、乳糖、乳果糖、麦芽糖、蜜二糖、槐二糖和松二糖等等。

[0036] 在另一实施方案中,涂层制剂包括血管收缩剂,其可以包含,但不限于,阿米福林、咖啡氨醇、甲环戊丙胺、去氧肾上腺素、肾上腺素、苯赖加压素、茛咪唑啉、甲噻噁唑啉、甲氧胺福林、萘唑林、盐酸异肾上腺素、异辛胺、鸟氨酸加压素、羟甲唑啉、苯福林、苯乙醇胺、苯丙醇胺、环己丙甲胺、假麻黄碱、四氢唑啉、萘胺唑啉、庚胺、麝草唑啉、血管加压素、丁苄唑啉和它们的混合物。最优选的血管收缩剂包括肾上腺素、萘唑林、四氢唑啉、茛咪唑啉、甲噻噁唑啉、萘胺唑啉、麝草唑啉、羟甲唑啉和丁苄唑啉。

[0037] 在本发明的另一实施方案中,涂层制剂包括至少一种“途径开放调节剂”,其可以包含,但不限于,渗透性试剂(例如,氯化钠)、两性离子化合物(例如,氨基酸)和消炎药,如倍他米松 21-磷酸二钠盐、醋酸去炎松 21-磷酸二钠、盐酸氢可他酯、氢化可的松 21-磷酸二钠盐、甲基氢化泼尼松 21-磷酸二钠盐、甲基氢化泼尼松 21-琥珀酸钠盐、对氟米松磷酸酯二钠和强的松龙 21-琥珀酸钠盐,和抗凝血剂,如柠檬酸、柠檬酸盐(例如,柠檬酸钠)、硫酸糊精钠(dextrin sulfatesodium)、阿司匹林和 EDTA。

[0038] 在本发明的再一个实施方案中,涂层制剂包括增溶/络合剂,其可以包含 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、葡糖基- α -环糊精、麦芽糖基- α -环糊精、葡糖基- β -环糊精、麦芽糖基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精、2-羟丙基- γ -环糊精、羟乙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、磺丁基醚- α -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精和磺丁基醚- γ -环糊精。最优选的增溶/络合剂为 β -环糊精、羟丙基 β -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精和磺丁基醚 β -环糊精。

[0039] 在本发明的另一实施方案中,涂层制剂包括至少一种非水溶剂,如乙醇、异丙醇、甲醇、丙醇、丁醇、丙二醇、二甲基亚砷、甘油、N,N-二甲基甲酰胺和聚乙二醇 400。

[0040] 优选地,涂层制剂具有小于约 500 厘泊且大于 3 厘泊的粘度。

[0041] 在本发明的一个实施方案中,生物相容性涂层的厚度小于 25 微米,更优选小于 10 微米。

[0042] 本发明还包括经皮递送装置,其具有至少一个涂覆了所述制剂的微突出物,其配置为可以穿透角质层。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,所述装置具有至少约 10 个微突出物/cm²,更优选至少约 200-2000 个微突出物/cm² 的微突出物密度。

[0044] 在一个实施方案中,由不锈钢、钛、镍钛合金或者相似的生物相容性材料制造所述微突出物。

[0045] 在另一实施方案中,由非传导性材料,如聚合物制造微突出物。备选地,可以将微突出物用非传导性材料,如 **Parylene[®]**、或者疏水材料,如 **Teflon[®]**、硅或者其他低能量材料涂覆。

[0046] 通常,本发明的方法包括对经皮递送装置应用生物活性剂的涂层,其中经皮递送装置包含许多角质层穿刺性微突出物,所述方法包括如下步骤:提供生物活性剂制剂,通过加入不挥发性平衡离子稳定剂,和对微突出物应用所述制剂。优选地,以中和生物活性剂上的电荷的量加入平衡离子。可以使用本发明的算法确定所述试剂的电荷。

[0047] 附图简述

[0048] 将参考在附图中阐明的优选实施方案更详细地描述本发明,其中:

[0049] 图 1 显示了作为 pH 函数的乙酸 (pKa 4.75) 的电荷特征的图;

[0050] 图 2 显示了作为 pH 函数的不带电乙酸和带电的乙酸盐离子的摩尔比的图;

[0051] 图 3 显示了作为 pH 函数的芬太尼的电荷特征的图。

[0052] 图 4 显示了作为 pH 函数的中性(芬太尼碱)和带电的(芬太尼 +1)芬太尼种类的摩尔比的图;

[0053] 图 5 显示了作为 pH 函数的 hPTH(1-34) 的电荷特征的图;

[0054] 图 6 显示了作为 pH 函数的 hPTH(1-34) 的净电荷种类的摩尔比的图;

[0055] 图 7 显示了作为 pH 函数的乙酸芬太尼、乙酸和芬太尼中性形式(芬太尼碱)的摩尔比的图;

[0056] 图 8 显示了作为 pH 函数的乙酸和 hPTH(1-34) 的净中性形式的摩尔比的图;

[0057] 图 9 显示了包含 hGRF 类似物的肽的电荷特征的图;

[0058] 图 10 是显示挥发性平衡离子从涂层的外层丧失的图解;

[0059] 图 11 是将结合本发明使用的微突出物阵列的透视图;

[0060] 图 12 是微突出物阵列的透视图,其显示了已经涂覆的若干微突出物。

[0061] 发明详述

[0062] 定义

[0063] 除非另外指出,本文所用的下面的术语具有下面的含义。

[0064] 术语“经皮”指为了局部或者全身性治疗,将试剂递送到皮肤里面和/或穿过皮肤递送。

[0065] 术语“经皮通量”指经皮递送速率。

[0066] 文中所用术语“共同递送”指在试剂递送之前、试剂经皮通量之前和期间、试剂经皮通量期间,试剂经皮通量期间和之后,和/或试剂经皮通量之后经皮施用补充试剂。此外,两种或者更多种试剂可以涂覆到微突出物上,导致试剂的共同递送。

[0067] 文中所用术语“生物活性剂”或者“活性剂”指含有药物的物质组合物或者混合物,其当以治疗有效量施用是药理学有效的。

[0068] 此类试剂包括所有主要治疗领域的治疗剂,包括,但不限于:抗感染药,如抗生素和抗病毒剂;镇痛药,包括芬太尼、舒芬太尼、雷米芬太尼、丁丙诺啡和镇痛药组合;麻醉

剂；厌食剂；抗关节炎药；止喘药，如特布他林；抗惊厥剂；抗抑郁药；抗糖尿病剂；止泻药；抗组胺药；消炎药；抗偏头痛制剂；抗运动病制剂，如东莨菪碱和奥丹西隆；止恶心药；抗癌剂；抗帕金森综合征药物；止痒剂；抗精神病药；退热药；镇痉剂，包括胃肠和泌尿镇痉剂；抗胆碱能药；拟交感神经药；黄嘌呤衍生物；心血管制剂，包括钙通道阻断剂，如硝苯地平； β -阻断剂； β 激动剂，如多巴酚丁胺和利托君；抗心律不齐剂；抗高血压药，如阿替洛尔；ACE抑制剂，如雷尼替丁；利尿剂；血管舒张剂，包括全身、冠状、外周和脑血管舒张剂；中枢神经系统刺激剂；咳嗽和感冒制剂；减充血剂；诊断剂；激素，如甲状旁腺激素；安眠药；免疫抑制剂；肌肉松弛剂；抗副交感神经药；拟副交感神经药；前列腺素；蛋白质；肽；精神兴奋剂；镇静药；和安定剂。其他适宜的试剂包括血管收缩剂、抗愈合剂和途径开放调节剂。

[0069] 试剂的其他特定实例包括，但不限于，生长激素释放激素 (GHRH)、生长激素释放因子 (GHRF)、胰岛素、insultropin、降钙素、奥曲肽、内啡肽、TRN、NT-36 (化学名称：N-[[(s)-4-氧代-2-氮杂环丁基] 羰基]-L-组氨酸-L-脯氨酸)、liprecin、垂体激素 (例如，HGH、HMG、醋酸去氨加压素，等等)、卵泡类黄体素、aANF、生长因子，如生长因子释放因子 (GFRF)、bMSH、GH、促生长素抑制素、缓激肽、促生长素、血小板衍生生长因子释放因子、天冬酰胺酶、硫酸博来霉素、木瓜凝乳蛋白酶、缩胆囊素、绒毛膜促性腺激素、促红细胞生成素、依前列醇 (血小板聚集抑制剂)、胰高血糖素、HCG、水蛭肽、透明质酸酶、干扰素 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、白细胞介素、白细胞介素-10 (IL-10)、促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、胰高血糖素、促黄体生成激素释放激素 (LHRH)、LHRH 类似物 (如性瑞林、醋酸亮丙瑞林、布噻来灵、曲普瑞林、高那瑞林和 napfarelin)、促卵泡激素 (尿促卵泡素 (FSH) 和 LH)、催产素、链激酶、组织纤溶酶原激活物、尿激酶、血管加压素、脱氨基 [Val4, D-Arg8] 精氨酸血管加压素、去氨加压素、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、ACTH 类似物，如 ACTH(1-24)、ANP、ANP 清除抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、抗利尿激素激动剂、缓激肽拮抗剂、ceredase、CST、降钙素基因相关肽 (CGRP)、脑啡肽、FAB 片段、IgE 肽抑制因子、IGF-1、神经营养因子、集落刺激因子、甲状旁腺激素和激动剂、甲状旁腺激素拮抗剂、甲状旁腺激素 (PTH)、PTH 类似物，如 PTH(1-34)、前列腺素拮抗剂、喷替替特、C 蛋白、S 蛋白、肾素抑制剂、胸腺素 α -1、溶栓剂、TNF、血管加压素拮抗剂类似物、 α -1 抗胰蛋白酶 (重组的) 和 TGF- β 。

[0070] 文中所用术语“生物活性剂”或“活性剂”还指物质组合物或者混合物，其含有疫苗或者其他免疫活性剂或者能够引发产生免疫活性剂、并且当以免疫学有效量施用是直接或者间接免疫学有效的试剂。

[0071] 适宜的疫苗包括病毒和细菌、基于蛋白质的疫苗、基于多糖的疫苗、基于核酸的疫苗和其他抗原剂。适宜的抗原剂包括，但不限于，蛋白质、多糖缀合物、寡糖和脂蛋白形式的抗原。这些亚基疫苗包括百日咳博德特氏菌 (重组的 PT accince- 无细胞的)、破伤风梭菌 (纯化的，重组的)、白喉棒杆菌 (纯化的，重组的)、巨细胞病毒 (糖蛋白亚基)、A 组链球菌 (糖蛋白亚基、糖缀合物 A 组多糖与破伤风类毒素，M 蛋白质 / 肽连接到毒性亚基载体，M 蛋白质，多价型特异的表位，半胱氨酸蛋白酶，C5a 肽酶)、乙型肝炎病毒 (重组 Pre S1、Pre-S2、S、重组核心蛋白质)、丙型肝炎病毒 (重组表达的表面蛋白质和表位)、人乳头瘤病毒 (衣壳蛋白，TA-GN 重组蛋白质 L2 和 E7 [来自 HPV-6]、来自 HPV-11 的 MEDI-501 重组 VLP

L1、四价重组 BLP L1[来自 HPV-6]、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18、LAMP-E7[来自 HPV-16])、侵肺军团菌(纯化的细菌表面蛋白质)、脑膜炎奈瑟氏球菌(与破伤风类毒素的糖缀合物)、铜绿假单胞菌(合成肽)、风疹病毒(合成肽)、肺炎链球菌(缀合脑膜炎球菌 B OMP 的糖缀合物 [1、4、5、6B、9N、14、18C、19V、23F])、缀合 CRM197 的糖缀合物 [4、6B、9V、14、18C、19F、23F]、缀合 CRM1970 的糖缀合物 [1、4、5、6B、9V、14、18C、19F、23F]、苍白密螺旋体(表面脂蛋白)、水痘带状疱疹病毒(亚基,糖蛋白)和霍乱弧菌(缀合脂多糖)。

[0072] 完整病毒或细菌包括,但不限于,弱化或者杀死的病毒,如巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头瘤病毒、风疹病毒和水痘带状疱疹病毒,弱化或杀灭的细菌,如百日咳博德特氏菌、破伤风梭菌、白喉棒杆菌、A 组链球菌、侵肺军团菌、脑膜炎奈瑟氏球菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、苍白密螺旋体和霍乱弧菌,和它们的混合物。

[0073] 额外的通过商业途径可得到的含有抗原剂的疫苗包括,但不限于,流感疫苗、莱姆病疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、禽痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫苗和白喉疫苗。

[0074] 包含核酸的疫苗包括,但不限于,单链和双链核酸,如超螺旋的质粒 DNA;线性质粒 DNA;粘粒;细菌人工染色体(BAC);酵母人工染色体(YAC);哺乳动物人工染色体;和 RNA 分子,如 mRNA。核酸的大小可以最长达数千碱基。此外,在本发明的某些实施方案中,核酸可以与蛋白剂偶联或者可以包括一种或多种化学修饰,如硫代磷酸酯部分。核酸的编码序列包含抗原序列,希望针对所述抗原产生免疫应答。此外,对于 DNA,启动子和多腺苷酸化序列也整合到疫苗构建体中。可以编码的抗原包括传染病的所有抗原性成分、病原体以及癌抗原。从而,所述核酸可以应用于例如,传染病、癌症、变态反应、自身免疫病和炎性疾病领域。

[0075] 与疫苗抗原一起可以组成疫苗的适宜的免疫应答增强性佐剂包括磷酸铝凝胶;氢氧化铝;藻类葡聚糖;b-葡聚糖;霍乱毒素 B 亚基;平均值为 $x = 8$ 和 $y = 205$ 的 CRL1005:ABA 嵌段聚合物; γ 菊糖;线性(不分枝的) β -D(2->1) 聚吡喃果糖氧基-a-D-葡萄糖;Gerbu 佐剂:N-乙酰葡糖胺-(b1-4)-N-乙酰胞壁酰-L-丙氨酸-D-谷氨酰胺(GMDP)、二甲基二(十八烷基)氯化铵(DDA)、L-脯氨酸锌盐络合物(Zn-Pro-8)、咪唑莫特(1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺;ImmTher0:N-乙酰葡糖胺基-N-乙酰胞壁酰-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-甘油二棕榈酸酯;MTP-PE 脂质体:C59H108N6O19PNa-3H₂O(MTP);Murametide:Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃;Pleuran;b-葡聚糖;QS-21;S-28463:4-氨基-a,a-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇;sclavo 肽:VQGEESNDK.HCl(IL-1b 163-171 肽);和苏氨酸 - **MDP(Termurtide[®])**:N-乙酰胞壁酰-L-苏氨酸-D-异谷氨酰胺,和白细胞介素 18、IL-2、IL-12、IL-15,佐剂还包括 DNA 寡核苷酸,如含有 CpG 的寡核苷酸。此外,还可以使用编码免疫调节性淋巴因子的核酸序列,所述免疫调节性淋巴因子为例如 IL-18、IL-2、IL-12、IL-15、IL-4、IL-10、 γ 干扰素和 NK κ B 调节信号传导蛋白质。

[0076] 应该理解一种以上的试剂可以掺入到本发明方法中的试剂制剂中,并且术语“活性剂”的使用绝不排除使用两种或更多种此类试剂或药物。试剂可以为多种形式,如游离碱、酸、带电或不带电分子、分子络合物的组分或者非刺激性、药学上可接受的盐。同样,可以使用在身体 pH、酶等条件下容易水解的试剂的简单衍生物(如醚、酯、酰胺等)。

[0077] 当生物活性剂是药学活性剂时,应该使用术语“生物有效量”或者“生物有效比率”,并且其表示实现所希望的治疗效果(通常有益的效果)所需的药学活性剂的量或者比率。用于涂层的试剂的量将是递送治疗有效量的试剂以实现所希望的治疗结果所需的量。实践中,这将取决于所递送的具体药学活性剂、递送部位、所治疗的状况的严重性、所希望的治疗效果和将试剂从涂层递送到皮肤组织的溶解和释放动力学而有很大变化。定义根据本文描述的方法掺入到微突出物的和经皮递送的药学活性剂的治疗有效量的精确范围是不实际的。

[0078] 当生物活性剂是免疫活性剂时,也可以使用术语“生物有效量”或者“生物有效比率”,并且其表示刺激或引起所希望的免疫学(通常有益)效果所需的免疫学活性剂的量或者比率。用于涂层中的免疫学活性剂的量将是递送需要实现所希望的免疫学结果的试剂量所需的量。实践中,这将取决于所递送的具体免疫学活性剂、递送部位以及将试剂从涂层递送到皮肤组织的溶解和释放动力学而有很大变化。

[0079] 术语“微突出物”指穿刺元件,其适于通过角质层穿刺或者切割到活动物,尤其人的皮肤下面的表皮层,或者表皮和真皮层。穿刺元件不应该穿刺皮肤到导致出血的深度。通常,穿刺元件具有小于 500 μm ,且优选小于 250 μm 的刀片长度。微突出物通常具有约 10 到 200 μm 的宽度和约 5 到 50 μm 的厚度。微突出物可以形成不同的形状,如针、中空针、刀片、针、穿孔器和它们的组合。

[0080] 文中所用的术语“微突出物阵列”指用于穿刺角质层的以阵列排列的多个微突出物。通过从薄片蚀刻或者冲压许多微突出物并将所述微突出物折叠或者弯曲到薄片平面外来形成图 11 中所示的结构可以形成微突出物阵列。还可以以其他公知的方式形成微突出物阵列,所述方法为例如 Zuck 的美国专利号 6,050,988 中公开的形成一个或多个条,其沿着每一个条的边有微突出物。微突出物阵列可以包括中空针头,其装有干燥的药学活性剂。

[0081] 文中所用“聚电解质”指具有离子种类的生物活性剂的制剂。聚电解质是大分子物质,其当溶于水或者另一离子化溶剂中时,解离得到多电荷的阴离子或者阳离子。例如,包含多肽的试剂经常具有复杂的离子特征,其由具有酸性和碱性官能团的多个氨基酸残基导致。

[0082] 挥发性平衡离子定义为至少一个 pK_a 高于约 2 和具有在 P_{atm} 下低于约 50°C 的熔点或者低于约 170°C 的沸点的弱酸。此类酸的实例包括乙酸、丙酸、戊酸等等。挥发性平衡离子还定义为具有低于约 12 的至少一种 pK_a 和在 P_{atm} 下低于约 50°C 的熔点或者低于约 170°C 的沸点的弱碱。此类碱的实例包括氨和吗啉。

[0083] 非挥发性平衡离子定义为具有至少一个酸性 pK_a 和在 P_{atm} 下高于约 50°C 的熔点或者高于约 170°C 的沸点的弱酸。此类酸的实例包括柠檬酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡糖酸、葡糖醛酸、乳酸、苹果酸、丙酮酸、酒石酸、羟基丙二酸和富马酸。非挥发性平衡离子还定义为具有至少两个酸性 pK_a 和至少一个碱性 pK_a 的酸性两性离子,从而与碱性基团数目相比具有至少一个额外的酸性基团。此类化合物的实例包括谷氨酸和天冬氨酸。

[0084] 非挥发性平衡离子还定义为具有至少一个碱性 pK_a 和在 P_{atm} 下高于约 50°C 的熔点或者高于约 170°C 的沸点的弱碱。此类碱的实例包括单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、葡甲胺(methylglucamine)、葡糖胺。非挥发性平衡离子也可以定义为具有至少一个酸性 pK_a 和至少两个碱性 pK_a 的碱性两性离子,其中碱性 pK_a 数大于酸性 pK_a 数。此类化合

物的实例包括组氨酸、赖氨酸和精氨酸。

[0085] 非挥发性平衡离子还定义为具有至少一个低于约 2 的 pKa 的强酸。此类酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、磺酸、硫酸、马来酸、磷酸、苯磺酸和甲磺酸。非挥发性平衡离子还定义为具有至少一个高于约 12 的 pKa 的强碱。此类碱的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙和氢氧化镁。

[0086] 当指平衡离子的挥发性时,将总是提及平衡离子的非离子形式的挥发性(例如,乙酸对乙酸盐)。

[0087] 某些药物具有类似强碱或者强酸(例如,季铵盐,如溴化可利啉或者甘罗溴铵,硫酸衍生物,如多硫酸戊聚糖,一些磷酸衍生物,如核酸)的表现并且在通常用于生产药物制剂的宽 pH 范围(即,4-10)中被完全离子化。其他化合物,如中性多糖(即,胰岛素和葡聚糖)不表现酸性或者碱性功能。对于这些化合物类别,水中的溶解性不明显受到 pH 的影响,并且本发明不适用。

[0088] 相反地,许多药物具有弱酸或弱碱的表现。它们的中性形式通常具有低水溶解性。例如,许多小分子化合物,如芬太尼或者肽如 hPTH(1-34) 的中性形式在水中是明显不溶的。这些化合物当处于带电状态时在水中显示出最大溶解性。因为它们的弱酸性或者碱性特性,所以中性和离子形式的各个浓度,以及从而在水中的溶解性是依赖 pH 的。本发明应用于这类药物。如从下面讨论的实施例中看是显然的,该类型药物与该非挥发性平衡离子以足够最小化药物的中性形式的存在的比例组合可确保制剂中药物的水溶解性、固态储存期间的稳定性,和施用时生物学流体的溶解。

[0089] 对片或者部件区域的参考和片或者部件的每区域的一些性质的参考指所述片的外圆周或者边界包围的区域。

[0090] 术语“模式涂覆”指将试剂涂覆到微突出物的所选区域。一种以上的试剂可以模式涂覆到一个微突出物阵列上。可以使用已知的微流体分配技术,如微量移液或者喷墨涂覆可以将模式涂层应用于微突出物。

[0091] 将从本发明受益的药物含有至少一种弱酸性和/或一种弱碱性功能,并且在 pH4 到 pH10 的 pH 范围内以中性种类存在。不带电种类和带电种类之间的摩尔比在该 pH 范围内将为至少 1 比 100。

[0092] 不挥发性平衡离子以足够将药物的不带电种类和带电种类之间的摩尔比减小到小于约 1 比 100 的量存在。

[0093] 本发明基于如下发现,即从掺入挥发性平衡离子的制剂制备的涂层将从该涂层的外表面丧失挥发性平衡离子。这导致涂层的 pH 的改变并且可以增加不带电的生物活性剂的量,所述活性剂在生理学流体中溶解性较小。

[0094] 本发明提供了含有生物活性剂的涂层制剂,其当在一个或多个微突出物上涂覆并干燥时将形成涂层,插入到皮肤时,该涂层减小平衡离子从涂层的丧失,稳定涂层的 pH 和增强涂层的溶解性。本发明还包括装置,其具有从该装置延伸的许多角质层穿刺性突出物。所述微突出物适于通过角质层穿刺到下面的表皮层,或者表皮和真皮层,但是不刺入如此之深以致于达到毛细血管床和导致明显出血。微突出物上具有干燥涂层,其含有生物活性剂。所述涂层配制成可减小、最小化和/或消除挥发性平衡离子从涂层的损失,这增强了穿刺皮肤后涂层的溶解性。穿刺皮肤的角质层后,含有试剂的涂层被体液(细胞内液和细胞

外液,如组织液)溶解并释放到皮肤中用于局部或者全身治疗。

[0095] 如美国专利申请公开号 2002/0128599 描述的,通过在微突出物上干燥制剂得到固体涂层。所述制剂通常是水性制剂。在干燥过程期间,主要除去所有挥发物,包括水(最终固体涂层将含有最高达约 10%水)。如果处于离子化和非离子化形式之间平衡的挥发性化合物存在于溶液中,那么当发生干燥过程时,仅非离子化形式从制剂中消失,并且离子化形式保留在溶液中并掺入到涂层中。

[0096] 在微突出物阵列上的固体涂层中,药物通常以小于约 1mg/单位剂量的量存在。加入赋形剂和平衡离子时,固体涂层的总质量小于 3mg/单位剂量。阵列通常存在于粘性衬垫上,该衬垫附着到一次性聚合物固位体环。将该组件单独包装在小药袋或者聚合物罩中。

[0097] 除了所述组件,该包装还含有至少 3mL 体积的大气(通常惰性的)。该大体积(与涂层相比)作为任何挥发性成分的槽起作用。例如,在 20°C 下,由于蒸汽压,存在于 3mL 大气的乙酸的量将为约 0.15mg。该量通常是将乙酸用作平衡离子时固体涂层中存在的量。此外,组件的成分,如粘合剂可能作为挥发性成分的额外的槽。结果,在长期储存期间,可能涂层中存在的挥发性成分的浓度将显著改变。

[0098] 上面的条件不是药物化合物的典型的常规包装,在典型常规包装中通常存在大量赋形剂。即使使用冻干用于注射的非常有效的生物技术化合物,在干饼中也存在非常大量过量的缓冲剂和赋形剂。从而,一种或多种挥发性平衡离子的丧失的效果不影响这些常规剂型的溶解。

[0099] 对于在所希望的 pH 具有阳性电荷的目的药物,平衡离子是酸。在优选实施方案中,酸性平衡离子是非挥发性弱酸。在另一优选实施方案中,平衡离子是非挥发性强酸。

[0100] 另一优选实施方案涉及平衡离子的混合物,其中至少一种平衡离子是强酸,并且至少一种平衡离子是非挥发性弱酸。

[0101] 另一优选实施方案涉及平衡离子的混合物,其中至少一种平衡离子非挥发性酸,并且至少一种平衡离子是具有高挥发性的弱酸。

[0102] 酸性平衡离子以在制剂的 pH 下中和药物上存在的正电荷所必需的量存在。为了控制 pH 和提供足够缓冲能力,可以向药物加入过量平衡离子(作为游离酸或者盐)。

[0103] 对于在所希望的 pH 带负电荷的目的药物,平衡离子是碱。

[0104] 在优选实施方案中,碱性平衡离子是具有低挥发性的弱碱。

[0105] 在另一优选实施方案中,平衡离子是强碱。

[0106] 另一优选实施方案涉及平衡离子的混合物,其中至少一种平衡离子是强碱,并且至少一种平衡离子是具有低挥发性的弱碱。

[0107] 另一优选实施方案涉及平衡离子混合物,其中至少一种平衡离子非挥发性碱,并且至少一种平衡离子是具有高挥发性的弱碱。

[0108] 碱性平衡离子以在制剂的 pH 下中和目的药物上存在的负电荷所必需的量存在。为了控制 pH 和提供足够缓冲能力,可以向药物加入过量平衡离子(作为游离碱或者盐)。

[0109] 本发明涉及药物剂型,其是应用于微突出物阵列上的一个或多个微突出物的固体涂层。涂层含有离子化药物,其具有至少一种弱和/或一种碱性官能团。

[0110] 含有活性剂的涂层溶解和释放的动力学将取决于许多因素,包括药物的性质、涂覆方法、涂层厚度和涂层组成(例如,涂层制剂添加剂的存在)。取决于释放动力学特征,必

需保持经涂覆的微突出物与皮肤长时间（例如，最长达约 8 小时）的穿刺联系。这可以通过使用粘合剂将递送装置锚定到皮肤来实现，或者通过使用如 WO 97/48440 中描述的锚定的微突出物来实现，将所述文献完整引用作为参考。

[0111] 图 11 描绘了用于本发明的角质层穿刺微突出物经皮递送装置的一个实施方案。图 11 显示了具有多个微突出物 10 的装置的一部分。微突出物 10 以基本上 90° 角从具有开口 14 的片 12 延伸。片 12 可以掺入包括片 12 的衬垫的递送贴剂中，并且可以还包括用于将贴剂粘附到皮肤的粘合剂。在该实施方案中，通过从薄金属片 12 蚀刻或者冲压许多微突出物 10 并将微突出物 10 弯折出所述片的平面可以形成微突出物。优选诸如不锈钢和钛的金属。金属微突出物公开在 Trautman 等人的美国专利 6,083,196 ;Zuck 的美国专利 6,050,988 ;和 Daddona 等人的美国专利 6,091,975, 将所述专利的公开并入本文作为参考。通过用硅芯片蚀刻技术或者通过使用蚀刻的微模对塑料成型来形成可以用于本发明的其他微突出物。硅和塑料微突出物公开在 Godshall 等人, 美国专利 5,879,326, 将其公开内容完整引用作为本文的参考。

[0112] 图 12 阐明了具有微突出物 10 的微突出物经皮递送装置，其具有含有生物活性剂的涂层 16。涂层 16 可以部分或完全覆盖微突出物 10。例如，涂层可以是微突出物上的干燥模式涂层。可以在形成微突出物之前或之后应用涂层。

[0113] 可以通过多种已知方法形成微突出物上的涂层。一种此类方法是浸涂。浸涂可以描述为通过将微突出物部分或完全浸入到含有药物的涂层溶液中来涂覆微突出物。备选地，可以将整个装置浸入涂层溶液中。优选仅涂覆穿刺皮肤的微突出物的那些部分。

[0114] 通过使用上述部分浸渍技术，可能将涂层限制于仅微突出物的顶端。也有辊涂机制，其将涂层限制于微突出物的顶端。该技术描述于 2002 年 3 月 15 日提交的美国专利申请序号 10/099,604, 将其完整引用作为本文的参考。

[0115] 其他涂覆方法包括将涂层溶液喷雾到微突出物上。喷雾可以包括形成涂层组合物的气溶胶悬浮液。在优选实施方案中，将形成约 10 到 200 皮升的液滴大小的气溶胶悬浮液喷雾到微突出物然后干燥。在另一实施方案中，非常小量的涂层溶液可以作为模式涂层 18 沉积在微突出物上。可以使用用于将沉积的液体定位在微突出物表面的分配系统应用模式涂层 18。沉积的液体的量优选为 0.5 到 20nl/ 微突出物。适宜的精确定量的液体分配器的实例公开在美国专利 5,916,524、5,743,960、5,741,554 和 5,738,728, 将它们的公开内容完整引用作为本文参考。使用喷墨技术，用已知的电磁阀分配器，任选使用通常使用电场控制的流体运动装置和定位装置也可以应用微突出物涂层溶液。来自本领域已知的印刷工业或者类似的液体分配技术的其他液体分配技术也可以用于应用本发明的模式涂层。

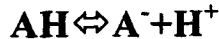
[0116] 在所有情况中，应用涂层后，通过多种方法使涂层溶液在微突出物上干燥。在优选实施方案中，经涂覆的装置在环境温度下干燥。然而，可以用多种温度和湿度水平将涂层溶液干燥到微突出物上。此外，可以将装置加热、冻干、冷冻干燥或者用类似技术从涂层除去水。

[0117] 许多因素影响化合物的挥发性。这些因素包括温度、大气压和化合物的蒸汽压。挥发过程是依赖时间的。此外，离子化化合物与它们的非离子化形式相比具有低得多的挥发性。例如，乙酸具有 118°C 的沸点，而乙酸钠基本上是不挥发的。如果溶液中存在处于离子化和非离子化形式平衡的挥发性化合物，那么仅非离子化形式从溶液消失并且离子化形式

保留在溶液中。

[0118] 如果挥发性化合物是弱酸 AH, 那么在溶液中发生下面的平衡:

[0119]



[0120] K_{a1} 为 AH 的平衡常数, 该平衡可以写作:

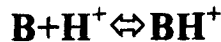
[0121] $K_{a1} = (\text{A}^-) \times (\text{H}^+) / (\text{AH})$

[0122] (A^-) 、 (H^+) 和 (AH) 代表溶液中存在的种类的浓度。

[0123] 如果 AH 是挥发性的, 那么平衡将向 $\text{A}^- + \text{H}^+ \Rightarrow \text{AH}$ 移动以满足平衡定律。最后, 挥发性弱酸的全部物质将从溶液中消失。

[0124] 如果挥发性化合物是弱碱 (B), 那么发生下面的平衡:

[0125]



[0126] K_{a2} 为平衡常数, 该平衡可以写作:

[0127] $K_{a2} = (\text{B}) \times (\text{H}^+) / (\text{BH}^+)$

[0128] (B) 、 (H^+) 和 (BH^+) 代表溶液中存在的种类的浓度。

[0129] 如果 B 是挥发性的, 那么平衡向 $\text{BH}^+ \Rightarrow \text{B} + \text{H}^+$ 移动以满足平衡定律。最后挥发性弱碱的全部物质将从溶液中消失。

[0130] 当弱酸和弱碱在溶液中混合时, 根据下面的平衡, 它们形成盐:

[0131]



[0132] K_{a1} 和 K_{a2} 分别代表 AH 和 B 的平衡常数, 该平衡可以写作:

[0133] $K_{a1}/K_{a2} = (\text{A}^-) \times (\text{BH}^+) / (\text{AH}) \times (\text{B})$ 。

[0134] 如果 AH 是挥发性的, 则平衡将向 $\text{A}^- + \text{BH}^+ \Rightarrow \text{AH} + \text{B}$ 移动以满足平衡定律。净结果将是游离碱的浓度的增加和导致 pH 的增加。

[0135] 相反地, 如果 B 是挥发性的, 则平衡将相同地移动, 净结果是游离酸的浓度增加和 pH 的减小。强酸是一个特例, 因为许多强酸是高度挥发性的。实际上, 盐酸在环境条件下是气体。当与碱结合时, 它们形成不挥发性盐, 因为除了某些酸的极端 pH 之外, 它们在宽 pH 范围内是完全离子化的。在溶液或者固态, 在溶液和大气或者固体和大气界面发生平衡离子的挥发。在溶液中, 溶质的高扩散系数使得界面和溶液主体之间的浓度差异最小。

[0136] 相反地, 在固态, 扩散系数非常低或者不存在, 且在界面和溶液的主体之间实现了挥发性平衡离子的更大浓度梯度。最后, 涂层的外层中平衡离子耗尽, 而与最初干燥状态相比固体涂层的主体相对不变 (见图 10)。如果平衡离子与在其中性净电荷状态基本上不溶的药物结合, 那么该情形可以导致高度不溶的外部涂层。实际上, 如将在实施例 1 中详细解释的, 平衡离子的挥发导致形成水不溶性的中性种类。这反过来又危害在暴露于生物学流体后药物从固体涂层的溶解。

[0137] 可以将其他已知的制剂佐剂加入到涂层溶液中, 只要它们不会不利地影响涂层溶液的必要的溶解性和粘性特征和干燥涂层的物理完整性。

[0138] 通常, 在本发明提到的实施方案中, 平衡离子的量将中和生物活性剂的电荷。在这种实施方案中, 平衡离子或者平衡离子混合物以中和在制剂的 pH 下存在于试剂上的电荷

必需的量存在。可以将过量平衡离子（作为游离酸或者盐）加入到肽中以控制 pH 和提供足够缓冲能力。

[0139] 在另一优选实施方案中，平衡离子是强酸。强酸可以定义为具有至少一个低于约 2 的 pKa。此类酸的实例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、磺酸、硫酸、马来酸、磷酸、苯磺酸和甲磺酸。

[0140] 另一优选实施方案涉及平衡离子的混合物，其中至少一种平衡离子是强酸，并且至少一种平衡离子是低挥发性弱酸。

[0141] 另一优选实施方案涉及平衡离子的混合物，其中至少一种平衡离子是强酸，并且至少一种平衡离子是高挥发性弱酸。挥发性弱酸平衡离子具有至少一个高于约 2 的 pKa 和在 P_{atm} 下低于约 50°C 的熔点或者低于约 170°C 的沸点。此类酸的实例包括乙酸、丙酸、戊酸等等。

[0142] 酸性平衡离子可以以中和在制剂 pH 下药物上存在的正电荷所需的量存在。可以将过量平衡离子（作为游离酸或者盐）加入药物中以控制 pH 和提供足够缓冲能力。

[0143] 在本发明的一个实施方案中，涂层制剂包括至少一种抗氧化剂，其可以是螯合剂，如柠檬酸钠、柠檬酸、EDTA（乙二胺四乙酸）或者自由基清除剂，如抗坏血酸、甲硫氨酸、抗坏血酸钠，等等。当前优选的抗氧化剂包括 EDTA 和甲硫氨酸。

[0144] 在本发明的一个实施方案中，涂层制剂包括至少一种表面活性剂，其可以是两性离子的、兼性的、阳离子的、阴离子的或者非离子表面活性剂，包括但不限于，月桂酰两性基乙酸钠、十二烷基硫酸钠（SDS）、十六烷基氯化吡啶鎓（CPC）、十二烷基三甲基氯化铵（TMAC）、盐酸胍、氯化物、聚山梨酸酯（如 Tween20 和 Tween80）、其他山梨聚糖衍生物（如失水山梨糖醇月桂酸酯）和烷氧基化醇（如聚乙二醇单十二醚 4）。

[0145] 在本发明的另一实施方案中，涂层制剂包括具有两亲性质的至少一种聚合物材料或者聚合物，其可以包含，但不限于，纤维素衍生物，如羟乙基纤维素（HEC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟丙基纤维素（HPC）、甲基纤维素（MC）、羟乙基甲基纤维素（HEMC）、或者乙基羟基-乙基纤维素（EHEC）以及普流罗尼。

[0146] 在另一实施方案中，涂层制剂包括亲水聚合物，其选自下面的组：羟乙基淀粉、葡聚糖、聚（乙烯醇）、聚（环氧乙烷）、聚（甲基丙烯酸 2-羟乙酯）、聚（正乙烯吡咯烷酮）、聚乙二醇和它们的混合物，和类似聚合物。

[0147] 在本发明的另一实施方案中，涂层制剂包括生物相容性载体，其可以包括，但不限于，人清蛋白、生物工程化人清蛋白、聚谷氨酸、聚天冬氨酸、聚组氨酸、多硫酸戊聚糖、聚氨基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖和水苏糖。

[0148] 在另一实施方案中，涂层制剂包括稳定剂，其可以包含，但不限于，非还原糖、多糖或者还原糖。用于本发明的方法和组合物中的适宜的非还原糖包括，例如，蔗糖、海藻糖、水苏糖或者棉子糖。用于本发明的方法和组合物中的适宜的多糖包括，例如，葡聚糖、可溶性淀粉、糊精和胰岛素。用于本发明的方法和组合物中的适宜的还原糖包括，例如，单糖，例如，芹菜糖、阿拉伯糖、来苏糖、核糖、木糖、洋地黄毒糖、岩藻糖、栎醇、鸡纳糖、鼠李糖、阿洛糖、阿卓糖、果糖、半乳糖、葡萄糖、古洛糖、金缕梅糖、艾杜糖、甘露糖、塔格糖等等；和二糖，如樱草糖、荚豆二糖、芸香糖、绵枣儿二糖、纤维二糖、龙胆二糖、乳糖、乳果糖、麦芽糖、蜜二糖、槐二糖和松二糖等等。

[0149] 在另一实施方案中，涂层制剂包括血管收缩剂，其可以包含，但不限于，阿米福林、

咖啡氨醇、甲环戊丙胺、去氧肾上腺素、肾上腺素、苯赖加压素、茛咪唑啉、甲噻恩唑啉、甲氧胺福林、萘唑林、盐酸异肾上腺素、异辛胺、鸟氨酸加压素、羟甲唑啉、苯福林、苯乙醇胺、苯丙醇胺、环己丙甲胺、假麻黄碱、四氢唑啉、萘胺唑啉、庚胺、麝草唑啉、血管加压素、丁苄唑啉和它们的混合物。最优的血管收缩剂包括肾上腺素、萘唑林、四氢唑啉、茛咪唑啉、甲噻恩唑啉、萘胺唑啉、麝草唑啉、羟甲唑啉和丁苄唑啉。

[0150] 如本领域技术人员将理解的，向涂层制剂加入血管收缩剂和因此 本发明的固体生物相容的涂层可以尤其用于防止应用微突出物装置或者阵列后的出血，以及通过减小应用部位的血流和降低从皮肤部位向全身循环的吸收速率而延长活性剂的药物代谢动力学。

[0151] 在本发明的另一实施方案中，涂层制剂包括至少一种“途径开放调节剂”，其可以包含，但不限于，渗透性试剂（例如，氯化钠）、两性离子化合物（例如，氨基酸）和消炎药，如倍他米松 21- 磷酸二钠盐、醋酸去炎松 21- 磷酸二钠、盐酸氢可他酯、氢化可的松 21- 磷酸二钠盐、甲基氢化泼尼松 21- 磷酸二钠盐、甲基氢化泼尼松 21- 琥珀酸钠盐、对氟米松磷酸酯二钠和强的松龙 21- 琥珀酸钠盐，和抗凝血剂，如柠檬酸、柠檬酸盐（例如，柠檬酸钠）、硫酸糊精钠、阿司匹林和 EDTA。

[0152] 在本发明的再一个实施方案中，涂层制剂包括增溶 / 络合剂，其可以包含 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、葡糖基- α -环糊精、麦芽糖基- α -环糊精、葡糖基- β -环糊精、麦芽糖基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精、2-羟丙基- γ -环糊精、羟乙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、磺丁基醚- α -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精和磺丁基醚- γ -环糊精。最优的增溶 / 络合剂为 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、2-羟丙基- β -环糊精和磺丁基醚- β -环糊精。

[0153] 在本发明的另一实施方案中，涂层制剂包括至少一种非水溶剂，如乙醇、异丙醇、甲醇、丙醇、丁醇、丙二醇、二甲基亚砜、甘油、N,N-二甲基甲酰胺和聚乙二醇 400。

[0154] 优选地，涂层制剂具有小于约 500 厘泊且大于约 3 厘泊的粘度。

[0155] 在本发明的一个实施方案中，如通过从微突出物表面测量的，生物相容性涂层的厚度小于 25 微米，更优选小于 10 微米。

[0156] 给出下面的实施例以使得本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。不应将它们理解为限制本发明的范围，而应理解为仅仅是作为本发明的代表阐明的。已经设计了一种方法用以计算多肽和其他电解质中离子种类的分布。多年来已可以利用用于平衡计算的方程。它们基于经典平衡定律。它们可以成功地用于计算聚电解质如多肽的净电荷以及蛋白质的 pI。净电荷和 pI 计算是表征和纯化多肽的有效工具。然而，这些计算不产生关于存在于特定 pH 下溶液中的种类的直接信息。例如，从这些方法不能预测其中存在怀疑具有低溶解性的种类的 pH 范围。已经进行了多种尝试以估计聚电解质中不同离子形式之间的平衡。这些尝试已经由 Edsall J. T. (Proteins as acids and bases, in proteins, amino acids and peptides as ions and dipolar ions, Cohn E. J. & Edsall J. T. 编著; Hafner Pub; New York and London, 1943, 444-505) 概述。

[0157] 最成功的方法描述了独立离子化的基团的系统的概率分布函数。在该处理中，多种基团通过类别分类，每个类相应于一个 pKa 值。该方法有点麻烦并且不容易实现自动化计算。此外，计算局限于净电荷种类并且不包括描述分子内的电荷分布。令人惊奇地，对于聚电解质而言，对存在于溶液中的实际种类的浓度很少关注。这似乎是缺少描述存在重叠

pK_a 值时种类分布的方程所导致的,所述重叠 pK_a 值即为通过小于约 3pH 单位分开的两个或更多个 pK_a 值。在该情况中,用近似值计算种类的分布。在多肽分子中,其中 10 个以上重叠的 pK_a 值是常见的,基于这些近似值的计算是不实际的并且当然将产生错误结果。结果,显然还没有描述多肽中种类的分布。已经设计了一种方法,其提供描述任何聚电解质的种类分布的方程,前提是它们的 pK_a 值是已知的。还提供了进行这些计算的计算算法。

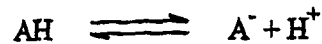
[0158] 方法

[0159] 对于多肽,有关酸-碱基和它们的 pK_a 值分别为:末端羧基, $pK_a = 3.05$; 天冬氨酸的 β -羧基, $pK_a = 3.93$; 谷氨酸的 γ -羧基, $pK_a = 4.43$; 半胱氨酸的巯基, $pK_a = 8.38$; 酪氨酸的酚, $pK_a = 10.36$; 组氨酸的咪唑鎓盐, $pK_a = 5.96$; 末端铵, $pK_a = 8.1$; 赖氨酸的 ϵ -铵, $pK_a = 10.59$; 精氨酸的胍基, $pK_a = 12.48$ 。上面的 pK_a 值是从文献汇编的平均值并且用于实施例。从它们的 pK_a 值计算的分子的净电荷曲线外推 pI 值。

[0160] 确定聚电解质中的种类浓度

[0161] 对于弱酸 AH, 平衡可以写作:

[0162]



[0163] 其解离常数为:

$$[0164] \quad K_a = (A^-) \times (H^+) / (AH)$$

[0165] (A^-) 、 (H^+) 和 (AH) 是这些种类的各自浓度。

[0166] 根据上面的,可以得到经典 Henderson-Hasselbalch 方程:

$$[0167] \quad pH = pK_a + \text{Log}((A^-) / (AH))$$

[0168] 假设: $(A^-) + (AH) = 1$, 则该方程得到:

$$[0169] \quad \text{中性摩尔份数} = 1 / (1 + 10^{pH - pK_a}) = P$$

[0170] 其也可以定义为酸为中性的概率。类似地:

$$[0171] \quad \text{离子化、带负电的摩尔份数} = 1 - 1 / (1 + 10^{pH - pK_a}) = 1 - P$$

$$[0172] \quad \text{净电荷} = 1 / (1 + 10^{pH - pK_a}) - 1。$$

[0173] 对于弱碱 B, 平衡可以写作:

[0174]



[0175] 其解离常数为:

$$[0176] \quad K_a = (B) \times (H^+) / (BH^+)$$

[0177] 类似地:

$$[0178] \quad pH = pK_a - \text{Log}(BH^+ / B),$$

$$[0179] \quad \text{中性摩尔份数} = 1 / (1 + 10^{pK_a - pH}) = Q$$

$$[0180] \quad \text{离子化、带正电荷的摩尔份数} = 1 - 1 / (1 + 10^{pK_a - pH}) = 1 - Q,$$

$$[0181] \quad \text{净电荷} = 1 - 1 / (1 + 10^{pK_a - pH})$$

[0182] 这些种类定义为溶液中化合物的酸性功能和碱性功能的电荷的所有可能的组合。例如,如果化合物仅呈现酸性功能,那么种类取像 0^- 、 1^- 、 2^- 等的值。类似地,如果化合物仅呈现碱性功能,那么种类取像 0^+ 、 1^+ 、 2^+ 等的值。如果化合物具有酸性和碱性功能,那么种类取 0^-0^+ 、 0^-1^+ 、 1^-0^+ 、 1^-1^+ 等的值。净带电种类定义为呈现相同净电荷的所有种类的总和。它

们取值： $\dots -2, -1, 0, +1, +2 \dots$ 。

[0183] 对于具有一个酸性（带负电） pK_a 的化合物，在任意 pH 下存在于溶液中的种类为： 0^- 和 1^- （一个种类是中性的：无正电荷并且无负电荷；其他种类具有一个正电荷并且无负电荷）。 P_1 是酸性基团为中性的概率，在特定 pH 下这些种类的摩尔份数为：

$$[0184] \quad 0^- : P_1$$

$$[0185] \quad 1^- : 1 - P_1$$

[0186] 对于具有一个酸性 pK_a 和一个碱性（带正电） pK_a 的化合物，存在于特定 pH 下溶液中的种类为 0^-0^+ 、 0^-1^+ 、 1^-0^+ 、 1^-1^+ 。

[0187] P_1 和 Q_1 分别是酸性和碱性基团为中性的概率，在特定 pH 下这些种类的摩尔份数为：

$$[0188] \quad 0^-0^+ : P_1 \times Q_1$$

$$[0189] \quad 0^-1^+ : P_1 \times (1 - Q_1)$$

$$[0190] \quad 1^-0^+ : (1 - P_1) \times Q_1$$

$$[0191] \quad 1^-1^+ : (1 - P_1) \times (1 - Q_1)$$

[0192] 对于具有一个酸性 pK_a 和两个碱性 pK_a 的化合物，任一 pH 下溶液中存在的种类为 0^-0^+ 、 0^-1^+ 、 0^-2^+ 、 1^-0^+ 、 1^-1^+ 、 1^-2^+ 。

[0193] P_1 是酸性基团为中性的概率，且 Q_1 和 Q_2 是碱性基团为中性的概率，特定 pH 下这些种类的摩尔份数为：

$$[0194] \quad 0^-0^+ : P_1 \times Q_1 \times Q_2$$

$$[0195] \quad 0^-1^+ : (P_1 \times Q_1 \times (1 - Q_2)) + (P_1 \times (1 - Q_1) \times Q_2)$$

$$[0196] \quad 0^-2^+ : P_1 \times (1 - Q_1) \times (1 - Q_2)$$

$$[0197] \quad 1^-0^+ : (1 - P_1) \times Q_1 \times Q_2$$

$$[0198] \quad 1^-1^+ : ((1 - P_1) \times Q_1 \times (1 - Q_2)) + ((1 - P_1) \times (1 - Q_1) \times Q_2)$$

$$[0199] \quad 1^-2^+ : (1 - P_1) \times (1 - Q_1) \times (1 - Q_2) \text{ 等等。}$$

[0200] 可以看到，有 $(N+1)(M+1)$ 个种类， N 和 M 分别为酸性和碱性 pK_a 的数目。在前面的实例中，有 6 个可能种类。可能的净电荷种类为 $-1, 0, +1, +2$ 。可能的净电荷种类的数为 $(N+M+1)$ 。可以容易地推导在特定 pH 下这些净带电种类的摩尔份数。使用前面的实例：

$$[0201] \quad -1 : (1 - P_1) \times Q_1 \times Q_2$$

$$[0202] \quad 0 : (P_1 \times Q_1 \times Q_2) + ((1 - P_1) \times Q_1 \times (1 - Q_2)) + ((1 - P_1) \times (1 - Q_1) \times Q_2)$$

$$[0203] \quad +1 : P_1 \times Q_1 \times (1 - Q_2) + (P_1 \times (1 - Q_1) \times Q_2) + (1 - P_1) \times (1 - Q_1) \times (1 - Q_2)$$

$$[0204] \quad +2 : P_1 \times (1 - Q_1) \times (1 - Q_2)$$

[0205] 聚电解质的种类和化合价的计算算法：

[0206] 基于上面的方程，已经得到了用于计算聚电解质中存在的电荷、净电荷、种类和化合价的算法。在下面，粗体和大写字母表示向量或者矩阵，小写字母代表向量或者矩阵的元素。

[0207] 假设我们已知化合物中具有 N 个酸性功能和 M 个碱性功能，则给出了它们的 pK_a 值，并且还给出了溶液的 pH 值。设 PKA_a 为酸性 pK_a 值的 $N \times 1$ 向量，且 PKA_b 为碱性 pK_a 值的 $M \times 1$ 向量：

$$[0208] \quad PKA_a = (pKa_{a1}, pKa_{a2}, \dots, pKa_{aN})^T$$

$$[0209] \quad PKA_b = (pKa_{b1}, pKa_{b2}, \dots, pKa_{bM})^T$$

$$[0210] \quad P = (p_1, p_2, \dots, p_N)^T$$

$$[0211] \quad Q = (q_1, q_2, \dots, q_M)^T$$

$$[0212] \quad p_i = 1/(1+10^{pH-pK_{a_i}}) \quad (1)$$

$$[0213] \quad q_j = 1/(1+10^{pK_{a_j}-pH}) \quad (2)$$

[0214] 其中 P 和 Q 分别是酸性组分和碱性功能中性的摩尔份数。它们还可以理解为酸或碱中性的概率。让电荷_a 表示酸的电荷的 N×1 向量, 而电荷_b 为碱的 M×1 向量:

[0215]

$$\text{电荷}_a = (\text{电荷}_{a1}, \text{电荷}_{a2}, \dots, \text{电荷}_{aN})^T$$

[0216]

$$\text{电荷}_b = (\text{电荷}_{b1}, \text{电荷}_{b2}, \dots, \text{电荷}_{bM})^T$$

[0217]

$$\text{电荷}_{ai} = 1/(1+10^{pH-pK_{a_i}}) - 1 \quad (3)$$

[0218]

$$\text{电荷}_{bj} = 1 - 1/(1+10^{pK_{a_j}-pH}) \quad (4)$$

[0219]

$$\text{净电荷} = \sum_{i=1}^N \text{电荷}_{ai} + \sum_{j=1}^M \text{电荷}_{bj} \quad (5)$$

[0220] 其中净电荷为溶液中络合分子的电荷。

[0221] 接着, 让我们考虑分子化合物的种类。为了简单起见, 我们用 α 代表种类。为了理解种类计算算法, 我们从简单的情况开始。假设化合物仅有 N 种酸, 我们则想得到溶液中 α 的概率。基于上面的推导, P 为酸为中性的概率向量。让我们考虑统计学实验。假如通过一种接一种地加入酸得到溶液中的化合物。在开始时, 仅向溶液中加入一种酸, 我们有:

$$[0222] \quad \text{Prob}(\alpha = 0^-, 1 \text{ 酸}) = p_1$$

$$[0223] \quad (6)$$

$$[0224] \quad \text{Prob}(\alpha = 1^-, 1 \text{ 酸}) = 1 - p_1$$

$$[0225] \quad (7)$$

$$[0226] \quad \text{Prob}(\alpha = 2^-, 1 \text{ 酸}) = \dots =$$

$$[0227] \quad = \text{Prob}(\alpha = N^-, 1 \text{ 酸}) = 0$$

$$[0228] \quad (8)$$

[0229] 然后假设我们在溶液中已经有 i 种酸, 并之后再加入一种酸。概率关系为:

$$[0230] \quad \text{Prob}(\alpha = 0^-, i+1 \text{ 酸})$$

$$[0231] \quad = \text{Prob}(\alpha = 0^-, i \text{ 酸} \mid \text{第 } (i+1) \text{ 种酸} = 0) \text{Prob}(\text{第 } (i+1) \text{ 种酸} = 0)$$

$$[0232] \quad \text{Prob}(\alpha = j^-, i+1 \text{ 酸})$$

$$[0233] \quad = \text{Prob}(\alpha = j^-, i \text{ 酸} \mid \text{第 } (i+1) \text{ 种酸} = 0) \text{Prob}(\text{第 } (i+1) \text{ 种酸} = 0)$$

$$[0234] \quad + \text{Prob}(\alpha = (j-1)^-, i \text{ 酸} \mid \text{第 } (i+1) \text{ 种酸} = 1) \text{Prob}(\text{第 } (i+1) \text{ 种酸} = 1)$$

[0235] 这里, 我们假设所有酸都是独立的, 因此我们可以改写上面的方程:

$$[0236] \quad \text{Prob}(\alpha = 0^-, i+1 \text{ 酸})$$

$$[0237] \quad = \text{Prob}(\alpha = 0^-, i \text{ 酸}) \text{Prob}(\text{第 } (i+1) \text{ 种酸} = 0)$$

$$[0238] \quad (9)$$

[0239] $\text{Prob}(\alpha = j^-, i+1 \text{ 酸})$

[0240] $= \text{Prob}(\alpha = j^-, i \text{ 酸})\text{Prob}(\text{第 } i+1 \text{ 种酸} = 0)$

[0241] $+ \text{Prob}(\alpha = (j-1)^-, i \text{ 酸})\text{Prob}(\text{第 } i+1 \text{ 种酸} = 1)$

[0242] (10)

[0243] 方程 (9) 和 (10) 使得我们可以容易地计算概率。为了实现它们, 设 R 为 $(N+1) \times N$ 矩阵:

[0244] $r[j, i] = \text{Prob}(\alpha = (j-1)^-, i \text{ 酸})$

[0245] 我们可以将 (6)、(7)、(8)、(9) 和 (10) 改写作:

[0246] $r[1, 1] = P_1$ (11)

[0247] $r[2, 1] = 1 - P_1$ (12)

[0248] $r[3, 1] = \dots = r[N+1, 1] = 0$ (13)

[0249] $r[1, i+1] = r[1, i]P_{i+1}$ (14)

[0250] $r[j+1, i+1] = r[j+1, i]P_{i+1} + r[j, i](1 - P_{i+1})$

[0251] (15)

[0252] $i = 1 \dots (N-1), j = 1, \dots, N$

[0253] 可以非常直接地通过循环编码上面的递归算法, 且 R 的最后一列仅代表当具有 N 种酸的化合物存在于溶液中时种类的概率。不丧失一般性时, 设 A 为 R 的最后列。类似地, 当 M 种碱的化合物存在于溶液中时, 设 B 为种类概率向量, 并且维数为 $(M+1) \times 1$ 。B 的计算遵循与 A 的相同法则。如果化合物具有 N 种酸和 M 种碱, 那么种类的概率为:

[0254] $C = A \times B^T$ (16)

[0255] $c[i, j] = \text{Prob}(\alpha = (i-1)^-(j-1)^+)$ (17)

[0256] $i = 1, 2, \dots, N+1$

[0257] $j = 1, 2, \dots, M+1$

[0258] 其中 C 为 $(N+1) \times (M+1)$ 矩阵。最后, 可以基于 C 构造净电荷种类 (β):

[0259]
$$\text{Prob}(\beta = i) = \sum_{\substack{i=k-j \\ k=1, \dots, M+1 \\ j=1, \dots, N+1}} c[j, k] \quad (18)$$

[0260] 其中 $i = -N, \dots, -1, 0, 1, \dots, M$

[0261] 基于上面的, 可以计算所选化合物的带电或者中性种类的分布, 其在下面的实例中阐明。

[0262] 实施例 1:

[0263] 图 1 显示了作为 pH 函数的乙酸 ($pK_a 4.75$) 的电荷特征。在低于约 2.5 的 pH 下, 乙酸的羧基被完全质子化, 从而分子上没有电荷。随着 pH 从约 2.5 增加到约 7, 一个或多个羧基部分变为离子化的, 从而形成带负电的乙酸盐离子。在约 pH7 时, 所有羧基都被离子化。

[0264] 图 2 显示了乙酸和乙酸盐的摩尔比。在 pH0 时, 随着乙酸的羧基完全质子化, 基本上仅有乙酸, 从而摩尔份数为 1。在约 pH2.5, 开始羧基的离子化, 并且图中代表乙酸的实线曲线开始向下移动。同时, 代表离子化乙酸盐的虚线开始向上移动离开 0.00 线。在约 pH4.7 时, 有相等数目的带电和不带电部分。在大于约 7 的 pH 时, 不再有任何不带电的乙酸, 并且基本上所有种类都是带电的乙酸盐离子。

[0265] 许多药物当为带电状态时在水中显示出最大溶解性。图 3 显示了具有一种碱性

pKa(8.5)的小分子量弱碱性药物芬太尼的电荷特征。在低于6的pH下,基本上所有芬太尼都带正电,而在高于11的pH下,基本上所有芬太尼都是中性的。

[0266] 图4显示了不同pH下中性(芬太尼碱-实线)和带电芬太尼(芬太尼⁺¹-虚线)种类的摩尔比。从pH0到约pH6,基本上没有芬太尼碱存在并且100%都是带电芬太尼⁺¹。从pH约6到约pH11,存在转变。芬太尼⁺¹以与芬太尼碱增加的相同速率减小。在或者高于pH11时,基本上所有芬太尼都以不带电的、中性芬太尼碱存在。

[0267] 复杂分子如肽和蛋白质也显示出带电特征,其取决于pH。图5显示了hPTH(1-34)的电荷特征,hPTH(1-34)是具有11种碱性pKa和6种酸性pKa的肽。在pH9时,肽具有0净电荷。该点也称作等电点或者pI。

[0268] 图6显示了PTH的净电荷种类的摩尔比。所述种类在+11电荷到-6电荷范围内。中性种类仅在约6到约11.5的pH范围内以显著量存在。在该pH范围内,PTH从溶液沉淀出来。

[0269] 图7显示了乙酸芬太尼(虚线)、乙酸(实线)和芬太尼的中性形式(芬太尼碱-点线)的摩尔比。当各种比例的芬太尼碱和乙酸在溶液中混合时,这些是在不同pH下存在于溶液中的种类。预测溶液中乙酸芬太尼(摩尔比1比1)的pH为约6.6。在该pH下,约1%的芬太尼以芬太尼碱存在,对于10mg/mL溶液总芬太尼,所述芬太尼碱将处于或者高于碱的溶解性极限,从而将沉淀出来。通过对制剂补充过量乙酸可以实现增溶,这将导致制剂的酸化并且将因此导致芬太尼碱的量降低。然而,在干燥和随后贮存期间,游离乙酸将蒸发,这将不可避免地导致形成水不溶性碱。随后在水中的重构将不允许芬太尼的完全溶解。使用不挥发性平衡离子将提供芬太尼的固体可溶制剂,只要pH保持在低于芬太尼的pKa至少2pH单位,优选3pH单位即可。这可以通过向制剂提供至少稍微过量的不挥发性平衡离子(即,不挥发性平衡离子与芬太尼的摩尔比稍微大于1比1)来实现。此外,可以向该制剂加入挥发性平衡离子而不影响干燥涂层的溶解性。

[0270] 图8显示了乙酸(实线)和hPTH(1-34)的中性形式(点线)的摩尔比。预测溶液中hPTH(1-34)六乙酸盐(摩尔比1比6)的pH为约5(见图5)。在该pH下,可忽略量的hPTH(1-34)以hPTH(1-34)0净电荷(PTH0-见图6中“0”电荷种类的电荷曲线)存在,并且hPTH(1-34)在20%过量浓度下在水中是高度可溶的。与芬太尼的情况相同,在干燥和随后贮存期间,挥发性游离乙酸将蒸发,其将导致移向更高pH,其导致形成水不溶性PTH0。随后在水中重构将不允许hPTH(1-34)的完全溶解。使用不挥发性平衡离子将提供hPTH(1-34)的固体可溶制剂,只要pH保持在低于hPTH(1-34)的pI至少2.5pH单位,优选3pH单位即可。这可以通过对hPTH(1-34)的每种分子提供至少约2种不挥发性平衡离子来实现。与芬太尼的情况相同,可以向该制剂加入挥发性平衡离子而不影响干燥涂层的溶解性。

[0271] 实施例2

[0272] 制备含有hPTH(1-34)的几种水性制剂。这些制剂含有挥发性平衡离子乙酸。几种制剂含有额外的不挥发性平衡离子盐酸、羟基乙酸或者酒石酸(见表1)。微突出物阵列(微突出物长200 μ m,每个阵列595个微突出物)具有2cm²的皮肤接触区。使用2002年3月15日提交的美国专利申请序号10/099,604中公开的方法和装置,通过将阵列穿过携带hPTH(1-34)制剂的旋转鼓用这些制剂涂覆微突出物的顶端,将所述专利申请完整引用作为本文的参考。在2-8 $^{\circ}$ C下在每个微突出物阵列上进行四次连续涂覆。通过在275nm波长下的紫外光谱评估阵列上涂覆的肽的量。扫描电子显微镜术揭示固体涂层具有非常平滑的表

面,没有断裂迹象。此外,观察到微突出物到微突出物的涂层的良好均一性,其中涂层局限于微突出物顶部的前 100 μm 。一些顶端涂覆的阵列随后用于在无毛豚鼠 (HGP) 中进行药物递送研究。

[0273] 通过肌肉注射甲苯噻嗪 (8mg/kg) 和盐酸氯胺酮 (44mg/kg) 麻醉 HGP。对麻醉的 HGP 通过颈动脉插入导管。将导管用肝素化盐水 (20IU/mL) 冲洗以防止凝固。在整个实验中通过向导管直接注射戊巴比妥钠 (32mg/mL) 使动物保持在麻醉状态 (0.1mL/注射)。应用涂覆的微突出物阵列之前,将血样采集到肝素化小瓶 (肝素的终浓度为 15IU/mL),该血样作为 0 或者基线样品。

[0274] 用弹簧驱动的冲击敷料器 (总能量 = 0.4 焦耳,以小于 10 毫秒递送) 将经涂覆的微突出物阵列应用于麻醉动物的肋腹,所述敷料器的类型公开在 2001 年 10 月 12 日提交的美国专利申请序号 09/976,798 中,将其完整引用作为本文参考。所应用的系统包含经涂覆的微突出物阵列装置,将其用粘合剂粘附到 LDPE 衬垫的中心 (7cm² 盘)。将贴剂在皮肤上保持 1 小时 (n = 4-5)。一组动物 (n = 5) 接受静脉内注射 22 μg hPTH(1-34) 而不是微突出物阵列。贴剂应用或者 IV 注射后以一定时间间隔通过颈动脉导管收集血样。立即离心所有血样以收集血浆,然后将其在 -80°C 贮存直到分析。通过 EIA 测定血浆 hPTH(1-34),EIA 是来自 Peninsula Lab. (San Carlos, CA) 的用于 hPTH(1-34) 的商业化酶免疫测定试剂盒。基于与静脉内施用 hPTH(1-34) 相比曲线下面积 (AUC) 计算来外推通过微突出物阵列递送的 hPTH(1-34) 剂量。

[0275] 结果在表 1 中显示,其表明从每种固体制剂递送了不同量的 hPTH(1-34)。仅含有 hPTH(1-34) 乙酸盐的固体制剂 (No. 1 和 2) 平均递送小于 2 μg 。加入不挥发性平衡离子羟基乙酸 (No. 5) 后,向 hPTH(1-34) 乙酸盐加入不挥发性平衡离子使递送显著增加到最高达 11.2 μg 。试验的两种其他不挥发性平衡离子酒石酸 (No. 6) 和盐酸 (No. 3 和 4) 也增加了 hPTH(1-34) 递送。

[0276] 表 1

[0277] 无毛豚鼠中 PTH 制剂和 hPTH(1-34) 递送

[0278]

No	制剂溶液 (wt%)	比例 (hPTH(1-34) : 乙酸盐 : 不挥发性平衡离子)	阵列上涂覆的 hPTH(1-34) 的量 (μg) \pm SD	递送的量 (μg) \pm SD
1	21.2% hPTH(1-34), 3.8% 乙酸, 水适量	1 : 3 : 0	28.0 \pm 6.6	1.1 \pm 1.1
2	21.2% hPTH(1-34), 3.8% 乙酸, 水适量	1 : 3 : 0	35.0 \pm 11.4	1.5 \pm 1.7
3	22.3% hPTH(1-34), 2.7% 乙酸, 0.4% HCl, 水适量	1 : 2 : 2	40.0 \pm 9.8	5.9 \pm 2.5
4	16.2% hPTH(1-34), 3.8% 乙酸, 0.5% HCl, 20.2% 赋形剂, 水适量	1 : 3 : 3	30.5 \pm 2.3	6.1 \pm 4.0
5	6.2% hPTH(1-34), 3.8% 乙酸, 2.1% 羟基乙酸, 12.2% 赋形剂, 水适量	1 : 3 : 4	45.9 \pm 11.7	11.2 \pm 2.7
6	16.2% hPTH(1-34), 3.8% 乙酸, 1.2% 酒石酸, 20.23% 赋形剂, 水适量	1 : 3 : 2	29.0 \pm 4.3	4.2 \pm 1.5

[0279] 实施例 3

[0280] 为了证明含有挥发性平衡离子的涂层的排除,我们用 pH5 的水性制剂涂覆 1cm² 钛盘,所述水性制剂为通过溶解 20wt% 的肽 (一种 hGRF 类似物) 的乙酸盐形式制备的。涂覆后,每个盘在 20mL 氮气氛下室温下保存 3 个月。

[0281] 表 2 中的结果比较了最初和 3 个月时间点时乙酸盐 / 肽摩尔比。在一摩尔肽的最初时间点,有 6.5 摩尔乙酸。在 pH5 时,肽具有约 4.5 个正电荷 (见图 9),剩下每摩尔肽 2 摩尔游离乙酸。环境条件贮存 3 个月后,每摩尔肽的乙酸盐摩尔数降低到 3.8,表明挥发性

平衡离子从涂层的排除。从图 9 的电荷特征外推表明水中涂层的重构将产生 pH9.5 的溶液,其代表 pH 从最初溶液的 pH 的显著增加。

[0282] 表 2 Ti 涂覆的样品中乙酸盐 /hGRF 类似物摩尔比

[0283]

样品	贮存条件	药物含量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	平均涂层厚度 (μm)	乙酸盐 / 肽摩尔比 (最初的 = 6.5)
Ti 盘	3 个月室温 N^2 气氛	384	3.8	3.8 ± 0.1

[0284] 不背离本发明的精神和范围,技术人员可以对本发明做出多种改变和修饰以使其适于多种用途和条件。同样地,这些改变和修饰适当地、等同地、并且意在处于所附权利要求书的等价方案的完整范围内。

乙酸

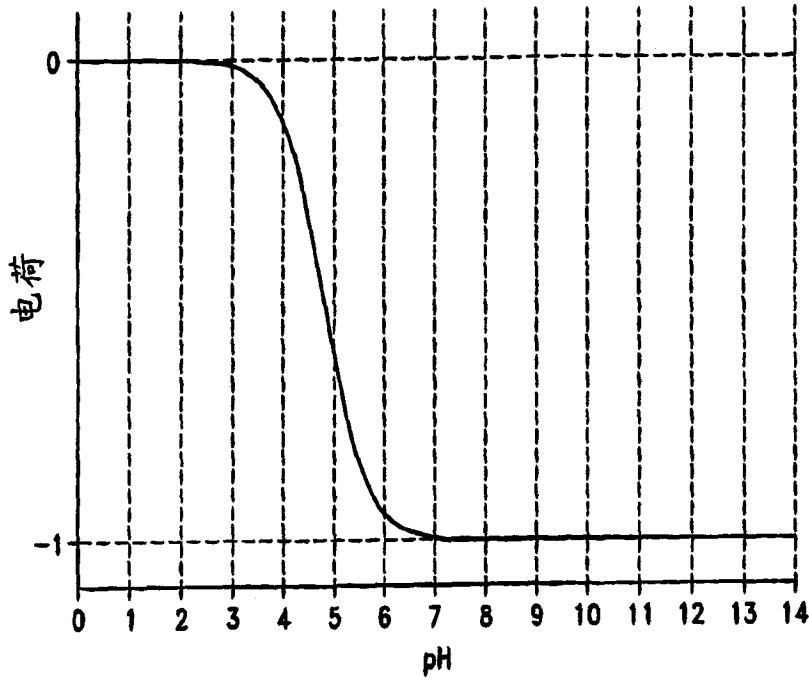


图 1

—— 乙酸
- - - 乙酸盐

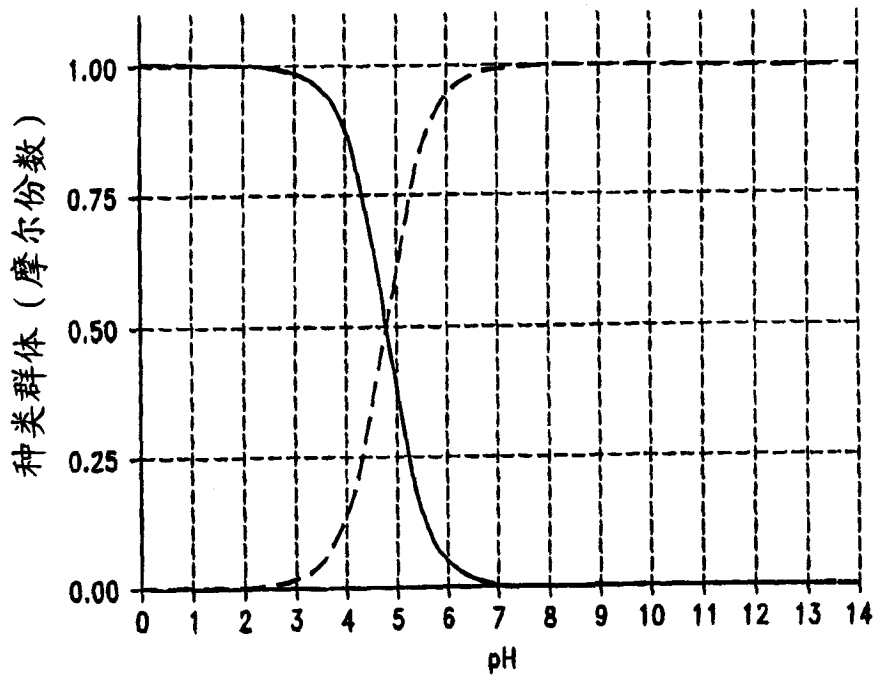


图 2

芬太尼

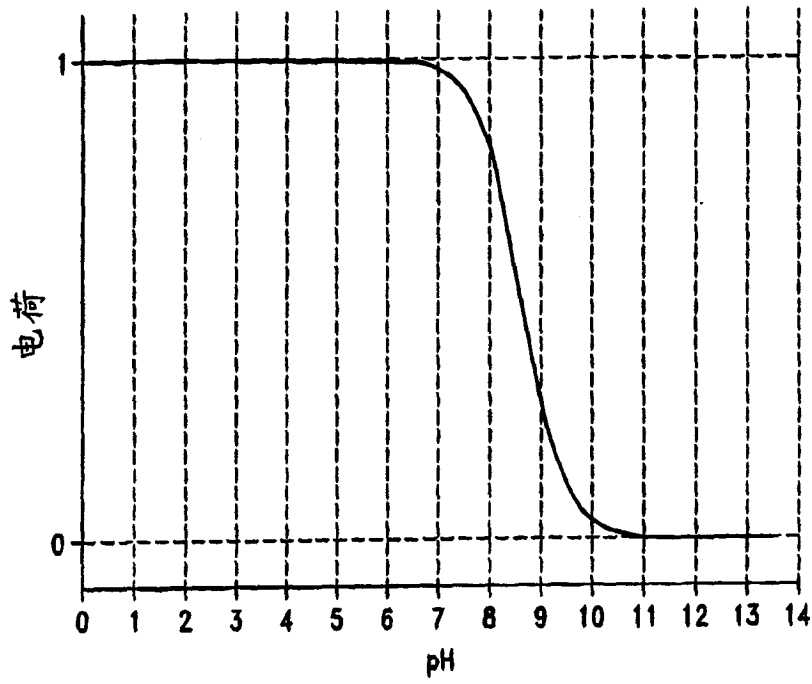


图 3

—— 芬太尼碱
--- 芬太尼 +1

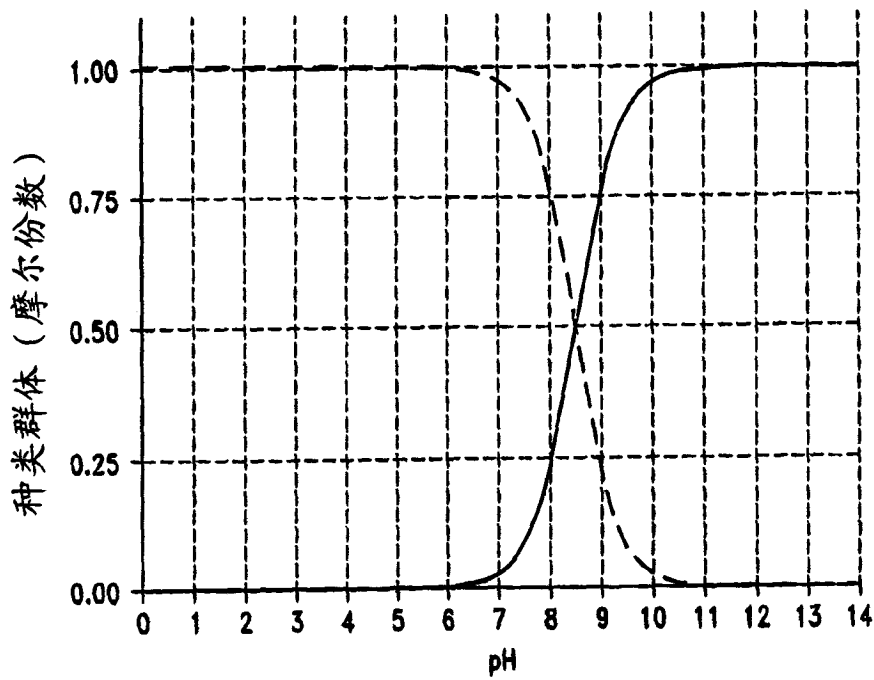


图 4

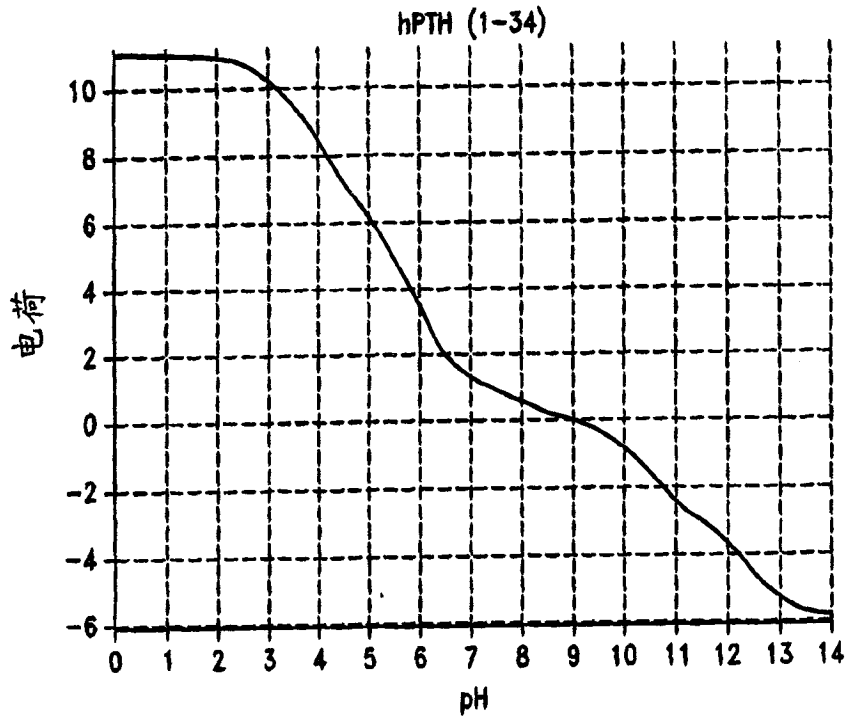


图 5

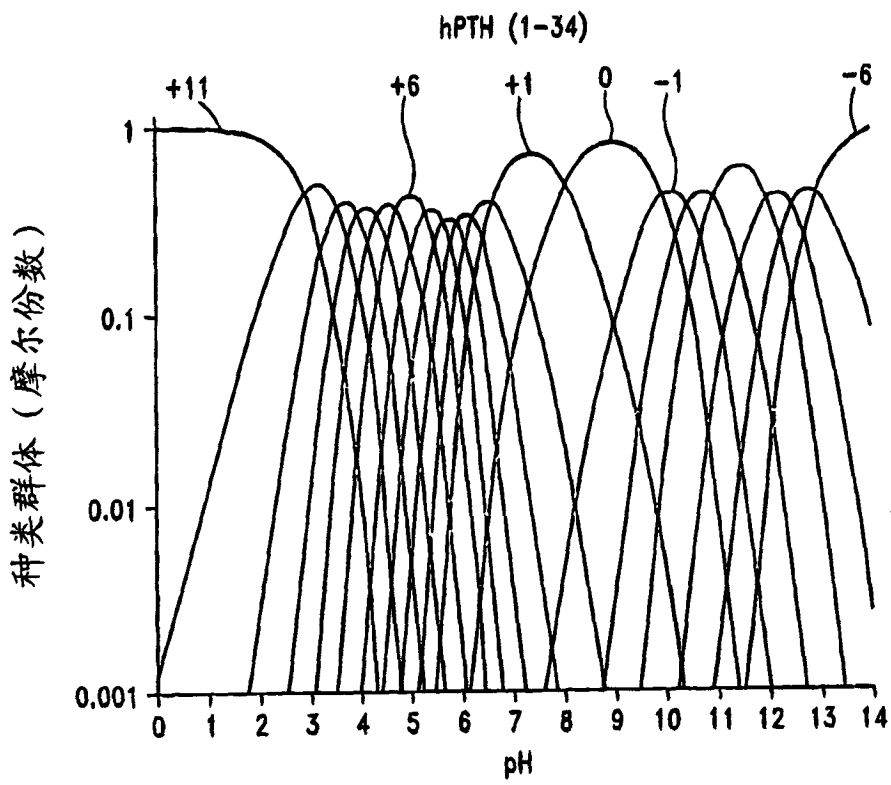


图 6

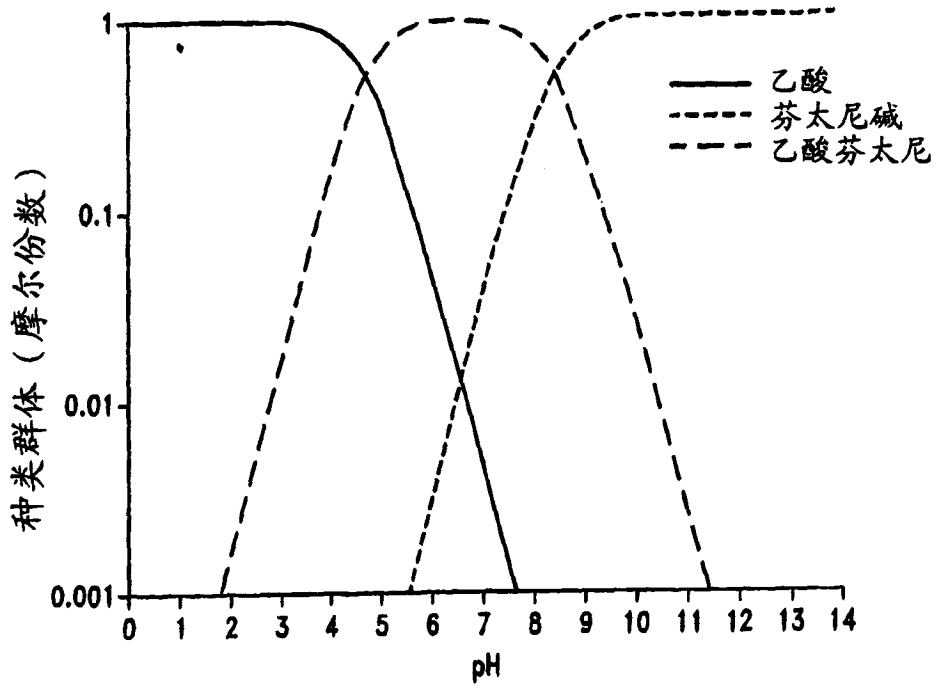


图 7

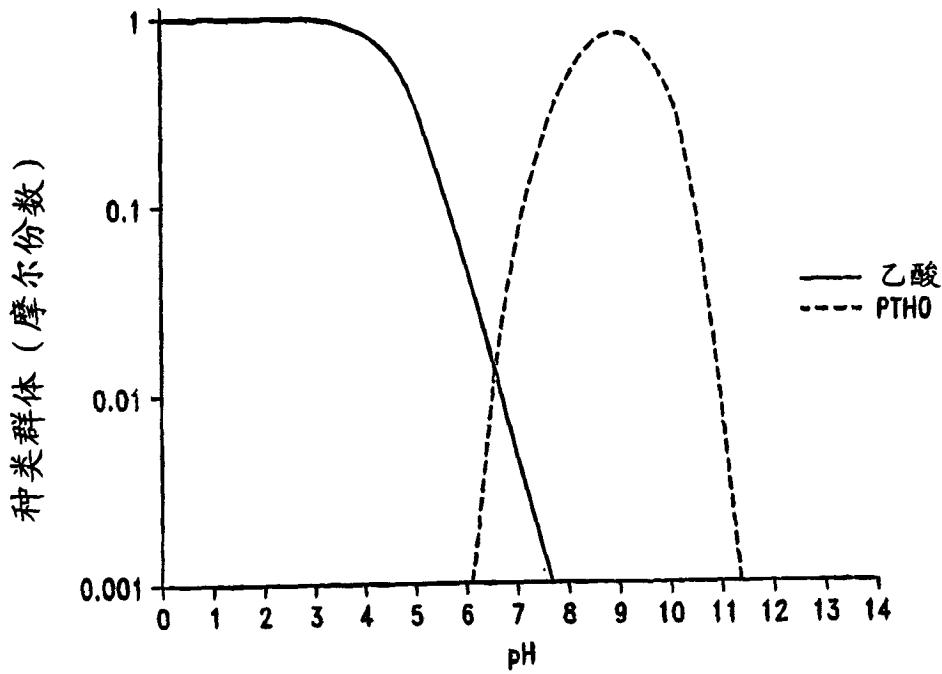


图 8

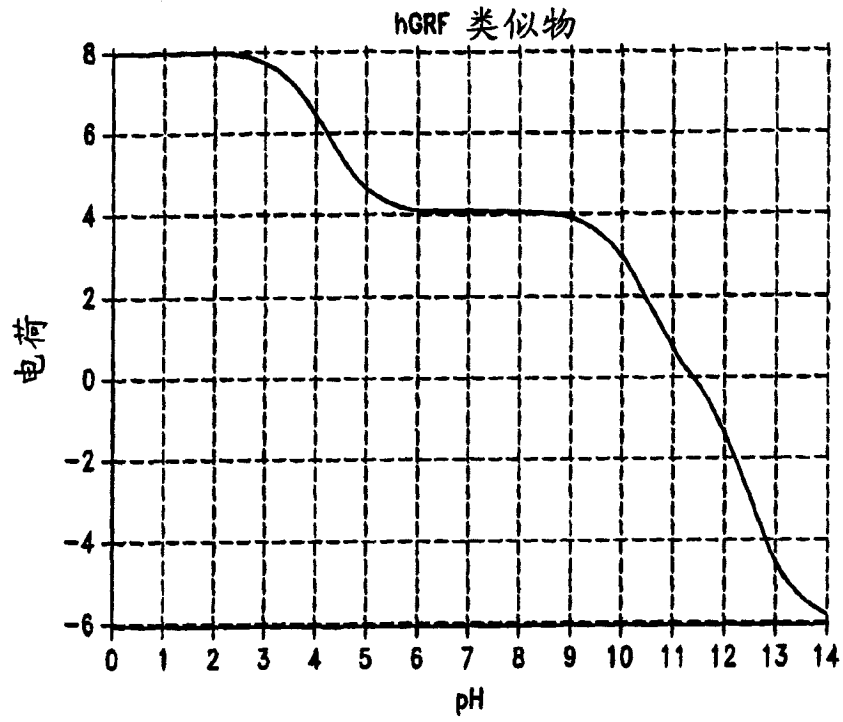


图 9

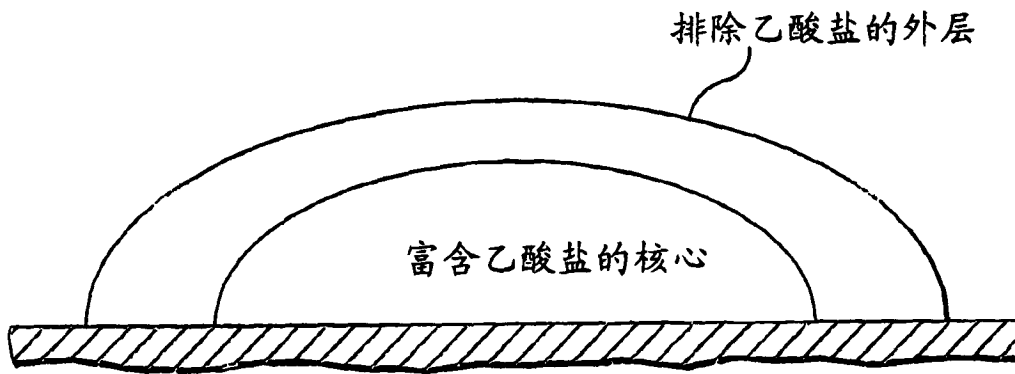


图 10

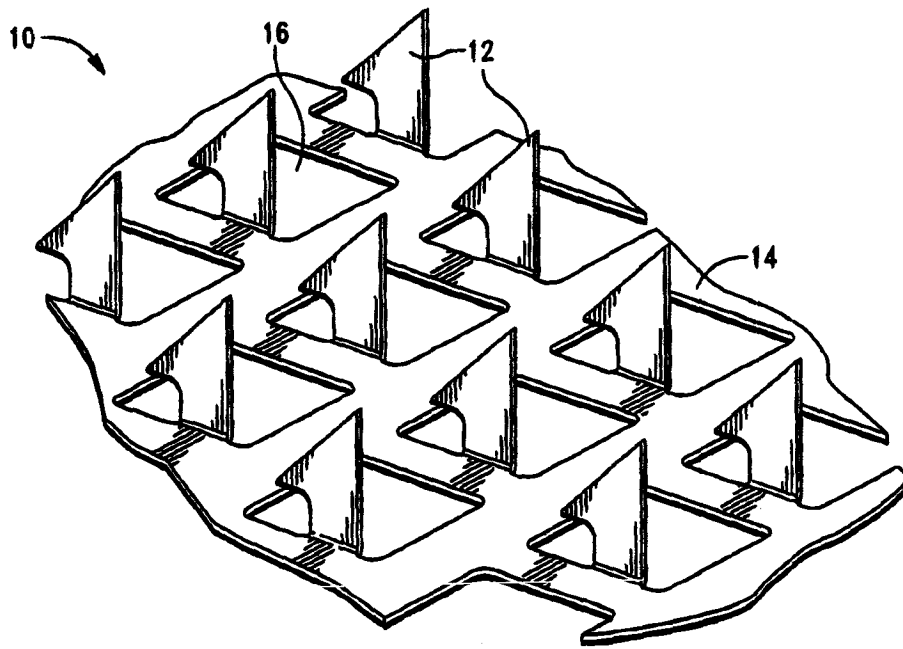


图 11

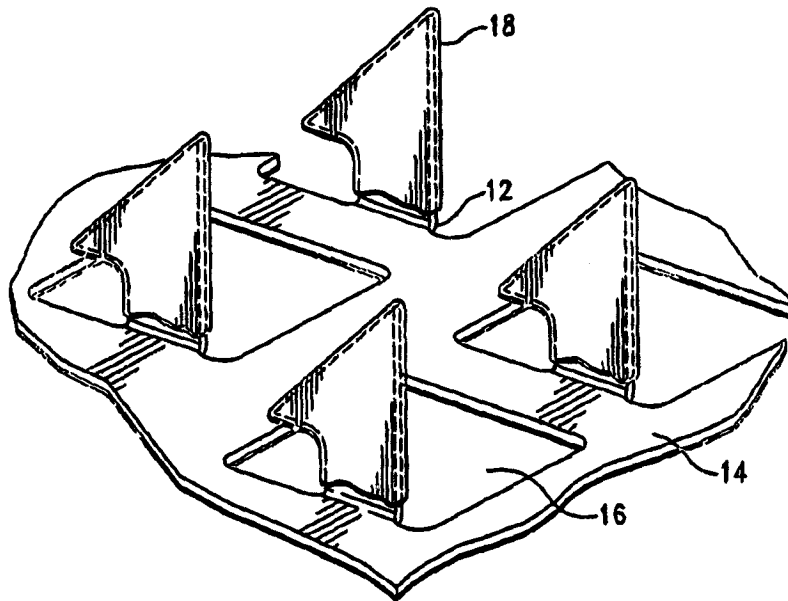


图 12