

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680019269.8

[51] Int. Cl.

A61L 2/00 (2006.01)

A61L 2/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年5月28日

[11] 公开号 CN 101189031A

[22] 申请日 2006.6.1

[21] 申请号 200680019269.8

[30] 优先权

[32] 2005.6.2 [33] US [31] 60/687,636

[86] 国际申请 PCT/US2006/021587 2006.6.1

[87] 国际公布 WO2006/130868 英 2006.12.7

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.30

[71] 申请人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 M·阿梅里 马御方

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 段晓玲 刘 玥

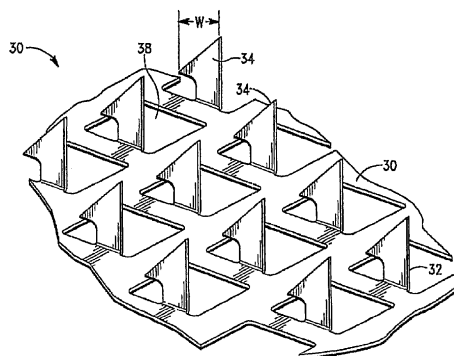
权利要求书4页 说明书24页 附图8页

[54] 发明名称

透皮递送器械的最终消毒方法

[57] 摘要

用以对用于递送基于甲状旁腺激素的药剂的透皮器械进行最终消毒的方法和系统。包括多个用于刺穿角质层的微突出物的微突出物构件上涂覆基于PTH的药剂制剂,并且暴露于充分的辐射下以消毒所述微突出物构件,同时保留所述基于PTH的药剂的充分活性。优选地,所述微突出物构件密封于具有惰性气氛和减少的水分的包装内。消毒辐射可以是伽玛辐射或电子束,优选输送的剂量是大约5-50kGy。还优选地,所述照射在-78.5-25℃下进行。在优选的实施方案中,辐射以大于3.0kGy/hr的辐射率输送。



1. 用于最终消毒用于递送基于 PTH 的药剂的透皮器械的方法，包括如下步骤：

提供微突出物构件，具有用于刺穿患者角质层的多个微突出物，在所述微突出物构件上设置有生物相容性涂层，所述涂层由涂料制剂形成，所述涂料制剂中设置有至少一种基于 PTH 的药剂；和

暴露所述微突出物构件于选自伽玛辐射和电子束的辐射，其中所述辐射足够达到理想的消毒保证水平。

2. 权利要求 1 的方法，进一步包括密封所述微突出物构件于用于控制所述微突出物构件周围环境条件的包装内的步骤。

3. 权利要求 2 的方法，其中所述包装包括箔袋。

4. 权利要求 2 的方法，进一步包括在所述包装内密封干燥剂的步骤。

5. 权利要求 2 的方法，进一步包括在密封所述微突出物构件于所述包装中之前将所述微突出物构件安装在已干燥过的保持器环上的步骤。

6. 权利要求 4 的方法，进一步包括在密封所述微突出物构件于所述包装中之前将所述微突出物构件安装在已干燥过的保持器环上的步骤。

7. 权利要求 2 的方法，进一步包括在密封所述微突出物构件前采用惰性气体吹扫所述包装的步骤。

8. 权利要求 7 的方法，其中所述惰性气体包括氮气。

9. 权利要求 2 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射的步骤发生在约  $-78.5 - 25^{\circ}\text{C}$ 。

10. 权利要求 2 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射中的步骤发生在环境温度。

11. 权利要求 2 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射中的步骤包括输送约  $5 - 50\text{kGy}$ 。

12. 权利要求 2 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射中的步骤包括输送约  $7\text{kGy}$ 。

13. 权利要求 2 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射中的步骤包括输送约  $21\text{kGy}$ 。

14. 权利要求 2 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射中的步骤包括以大于约 3.0kGy/hr 的辐射率输送辐射。

15. 权利要求 2 的方法，其中所述消毒保证水平是  $10^{-6}$ 。

16. 权利要求 2 的方法，进一步包括在所述涂料制剂中加入抗氧化剂的步骤。

17. 用于最终消毒用于递送基于 PTH 的药剂的透皮器械的方法，包括如下步骤：

提供微突出物构件，具有用于刺穿患者角质层的多个微突出物，在所述微突出物构件上设置有生物相容性涂层，所述涂层由涂料制剂形成，所述涂料制剂中设置有至少一种基于 PTH 的药剂；

将所述微突出物构件和干燥剂一起密封在被氮气吹扫的并且用于控制所述微突出物构件周围环境条件的包装内；和

暴露所述微突出物构件于选自伽玛辐射和电子束辐射的辐射，其中所述辐射足够达到理想的消毒保证水平。

18. 权利要求 17 的方法，进一步包括在密封所述微突出物构件于所述包装中之前将所述微突出物构件安装在已干燥过的保持器环上的步骤。

19. 权利要求 17 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射的步骤包括输送约 7 - 21kGy 的辐射剂量。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述暴露所述微突出物构件于辐射中的步骤发生在最高约 25°C。

21. 权利要求 17 的方法，其中所述基于 PTH 的药剂保留至少约 96% 的初始纯度。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述基于 PTH 的药剂保留至少约 98% 的初始纯度。

23. 用于最终消毒用于递送基于 PTH 的药剂的透皮器械的方法，包括如下步骤：

提供微突出物构件，具有用于刺穿患者角质层的多个微突出物，在所述微突出物构件上设置有生物相容性涂层，所述涂层由涂料制剂形成，所述涂料制剂中设置有至少一种基于 PTH 的药剂；

密封所述微突出物构件于惰性气体吹扫的并且用于控制所述微突出物构件周围环境条件的包装内；和

暴露所述微突出物构件于电子束辐射下，其中所述辐射足够达到理想的消毒保证水平。

24. 用于最终消毒用于递送基于 PTH 的药剂的透皮器械的方法，包括如下步骤：

提供微突出物构件，具有用于刺穿患者角质层的多个微突出物，在所述微突出物构件上设置有生物相容性涂层，所述涂层由涂料制剂形成，所述涂料制剂中设置有至少一种基于 PTH 的药剂；

放置所述微突出物构件于用于控制周围环境条件的包装内；

减少所述包装内的水分含量；

用所述包装密封所述微突出物构件；和

暴露所述微突出物构件于选自伽玛辐射和电子束的辐射下，其中所述辐射足够达到理想的消毒保证水平。

25. 一种用于递送基于 PTH 的药剂的透皮系统，包括：

微突出物构件，包括用于刺穿患者角质层的多个微突出物，在所述微突出物构件上设置有生物相容性涂层，所述涂层由涂料制剂形成，所述涂料制剂中设置有至少一种基于 PTH 的药剂；和

包装，其用惰性气体吹扫并且用于控制所述微突出物构件周围密封的环境条件；

其中所述密封的包装已经暴露于辐射下来消毒所述微突出物构件。

26. 权利要求 25 的系统，进一步包括和所述微突出物构件一起密封在所述包装内的干燥剂。

27. 权利要求 25 的系统，其中所述微突出物构件安装在干燥过的保持器环上。

28. 权利要求 25 的系统，其中采用氮吹扫所述包装。

29. 权利要求 25 的系统，其中所述包装包括箔袋。

30. 权利要求 25 的系统，其中所述基于 PTH 的药剂包括 hPTH(1-34)。

31. 一种用于递送基于 PTH 的药剂的透皮系统，包括：

微突出物构件，包括用于刺穿患者角质层的多个微突出物；

含有至少一种基于 PTH 的药剂的水凝胶制剂，其中所述水凝胶制剂与所述微突出物构件连通；和

包装，其用惰性气体吹扫并且用于控制所述微突出物构件周围密封的环境条件；

其中所述密封的包装已经暴露于辐射下来消毒所述微突出物构件。

32. 一种用于递送基于 PTH 的药剂的透皮系统，包括：

微突出物构件，包括用于刺穿患者角质层的多个微突出物；

设置在所述微突出物构件附近的固态膜，其中所述固态膜是由包括至少一种基于 PTH 的药剂、聚合物、增塑剂、表面活性剂和挥发溶剂的液体制剂流延形成；和

包装，用其惰性气体吹扫并用于控制所述微突出物构件周围密封的环境条件；

其中所述密封的包装已经暴露于辐射下来消毒所述微突出物构件。

## 透皮递送器械的最终消毒方法

### 技术领域

本发明通常涉及透皮药剂递送系统和方法。更具体而言，本发明涉及用于消毒用于递送甲状旁腺激素药剂的透皮器械的方法。

### 发明背景

本领域内众所周知，骨质疏松症是有进行性骨质损失特征的骨质疾病，骨质损失使个体骨折的风险增加，典型地在臀部、脊椎和腕关节。典型开始于30-40岁之间的进行性骨质损失，主要是无症状的，直到骨折发生时为止，从而导致患者高比例的发病率和死亡率。百分之八十受骨质疏松症影响的是妇女，并且基于最近研究，在更年期开始后的六年期间，妇女损失她们骨质的三分之一。

本领域内众所周知，甲状旁腺激素（PTH）是甲状旁腺分泌的，调节体内钙和磷酸盐新陈代谢的一种激素。PTH在骨质疏松症的治疗上引起了巨大兴趣，因为它促进骨头形成的能力，和因此显著减少的骨折事件。大规模临床试验表明，PTH有效和安全地减少了患有骨质疏松症妇女的椎骨和非椎骨骨折的百分比。

基于PTH的药剂在治疗骨折上（对男人和妇女）还引起了兴趣，这是由于它们具有加速骨头愈合的能力。

为此，开发了各种基于PTH的药剂的稳定制剂，所述制剂可以重构用于皮下注射，如同下面讨论的，皮下注射是常规的递送手段。示例性的为在U.S.专利No. 5,563,122（“Stabilized Parathyroid Hormone Composition”）和U.S.专利申请公开No.2002/0107200（“Stabilized Teriparatide Solutions”）中公开的制剂。被提及的此专利以其全部内容通过引用结合进来。

当前被批准的可注射的基于PTH的药剂是FORTEO™（源自特立帕肽注射的rDNA），其包括重组人类甲状旁腺激素（1-34），（rhPTH（1-34））。FORTEO™典型地用药于有骨质疏松骨折历史的妇女，她们有更多的风险因素导致骨折，或根据医师的评估，她们在以前的骨质疏松症治疗中失败或难以忍受。在更年期后有骨质疏松症的妇女

中，FORTEO™ 已经被发现用来增加骨矿物密度（BMD），并且减少椎骨和非椎骨骨折的风险。

FORTEO™ 也被发现用来增加患有初级或性腺机能减退的骨质疏松症并有骨折高风险的男人的骨质。这些包括有骨质疏松症骨折历史、或有骨折的多重风险因素、或在以前的骨质疏松症治疗中失败或难以忍受的男人。在患有初级或性腺机能减退的骨质疏松症的男人中，已发现 FORTEO™ 可类似增加 BMD。

除了皮下注射之外，并且调查了基于 PTH 的药剂递送的其它方法。例如，各种的肺递送（即吸入）法被讨论于“Pulmonary Delivery of Drugs for Bone Disorders,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 42, 第 3 期, pp. 239 – 248 (8 月 31 日, 2000), Patton, “Bioavailability of Pulmonary Delivered Peptides and Proteins: – Interferon, Calcitonins and Parathyroid Hormones,” *Journal of Controlled Release*, Vol. 28, 第 1 – 3 期, pp. 79 – 85 (1994 年 1 月), Patton 等, “Impact of Formulation and Methods of Pulmonary Delivery on Absorption of Parathyroid Hormone (1 – 34) from Rat Lungs,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 93, 第 5 期, pp. 1241 – 1252 (2004 年 5 月), Codrons 等, “Systemic Delivery of Parathyroid Hormone (1 – 34) Using Inhalation Dry Powders in Rats,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 92, 第 5 期, pp. 938 – 950 (2003 年 5 月) 和 Pfützner, A 等, “Pilot Study with Technosphere/PTH (1 – 34) — A New Approach for Effective Pulmonary Delivery of Parathyroid Hormone (1 – 34)”, *Horm. Metab. Res.*, Vol. 35 (5), pp. 319 – 23。

各种基于 PTH 的药剂的活性透皮递送方法同样被讨论于“The Effect of Electroporation on Eontophoretic Eransdermal Delivery of Calcium Regulating Hormones,” *Journal of Controlled Release*, Vol. 66, 第 2 – 3 期, pp. 127 – 133 (5 月 15, 2000) 和 Chang 等, “Prevention of Bone Loss in Ovariectomized Rats by Pulsatile Transdermal Iontophoretic Administration of Human PTH (1 – 34),” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 91, 第 2 期, pp. 350 – 361 (2002 年 2 月)。

尽管基于 PTH 的药剂在治疗疾病例如骨质疏松症有功效，依然存

在着与递送基于 PTH 的药剂的已经公开的现有技术方法,特别是通过皮下注射,有关的一些缺点和不足。主要缺点是皮下注射是一种困难和不舒服的方法,其经常导致差的患者顺应性。

基于 PTH 的药剂在体内的连续输注导致活性骨的再吸收。根据每日一次皮下注射的效力结果,任何 PTH 递送的替代途径应该提供的血液中 PTH 的浓度不低于皮下注射 PTH 所提供的浓度。因此非常重要是基于 PTH 的药剂以脉动的方式给药。

因而需要提供可以促进基于 PTH 的药剂的最小侵入给药的药剂递送系统。进一步理想的是提供如下药剂递送系统,其提供类似于在皮下给药后观察到的基于 PTH 的药剂的药物代谢动力学情况。

使用微突出物系统的皮内给药药剂,比如 hGH,已经被记录来提供相似于在皮下给药后观测的 hGH 的药物代谢动力学情况。参看例如 Cormier 等,U.S.专利申请公开 No. 2002/0128599,题目“Transdermal Drug Delivery Devices Having Coated Microprotrusions”。

透皮递送因此是一种给药基于 PTH 的药剂的可行替换方法,否则,所述基于 PTH 的药剂需要经由皮下注射或静脉输注来递送。如本文使用的术语“透皮”为总称,指递送活性剂(例如,治疗剂例如基于 PTH 的药剂,或免疫活性剂例如疫苗)穿过皮肤至局部组织或全身性循环系统,而没有明显切开或刺穿皮肤,例如用手术刀切开或用皮下注射针刺穿皮肤。因此,透皮药剂递送包括经由被动扩散以及基于外部能源例如电(例如离子电渗疗法)和超声(例如超声透入疗法)的皮内、真皮内和表皮内递送。

更常见的被动透皮药剂递送系统通常包括含有高浓度活性剂的药物储存器。该储存器适于与皮肤接触,其能使药剂扩散通过患者的皮肤和进入身体组织或血液。

本领域众所周知,透皮药物流量取决于皮肤状况、药物分子的大小和物理/化学性质及横跨皮肤的浓度梯度。因为皮肤对许多药物的低渗透性,透皮递送的应用受到限制。这一低渗透性主要应归于角质层,即最外部的皮层,其由脂质双层包围的填充有角蛋白纤维的扁平死细胞(即角质化细胞)组成。脂质双层的这一高度有序结构使得角质层相对不可渗透。

增加被动透皮扩散药剂流量的一种常见方法包括机械方式刺穿



最外部皮层（一层或多层），以在皮肤中形成微通道。已经研究了机械方式刺穿或破坏最外部皮肤以在皮肤中形成通道的许多技术和器械。示例性的为在 U.S. 专利 No. 3,964,482 中公开的递送器械。

应用微小皮肤刺穿元件以提高透皮药剂递送的其它系统和装置公开于 U.S. 专利 Nos. 5,879,326、3,814,097、5,250,023、3,964,482、再次公布的 No. 25,637 和 PCT 公布 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，和 WO 98/29365；本文将所有文通过引用而全部结合进来。

所公开的系统和装置使用各种的形状和大小的刺穿元件刺穿最外部皮层（即角质层）。在这些参考文献中公开的刺穿元件通常垂直地延伸自薄的扁平构件，例如衬垫或片。在某些这些器械中的刺穿元件非常小，某些具有的微突出物长度仅仅为约 25 - 400 微米，微突出物厚度仅仅为约 5 - 50 微米。这些微小的刺穿/切割元件在角质层中形成相应的小微裂口/微切口，促进了通过其的透皮药剂递送。

所公开的系统通常进一步包括贮存药剂的储存器，以及将药剂从储存器穿过角质层转移的递送系统，例如通过器械本身的中空叉。这种器械的一个实例公开于 WO 93/17754 中，其具有液体药剂储存器。然而，必须给该储存器加压促使液体药剂穿过微小的管状元件，进入皮肤。这些器械的缺点包括用于增加可加压液体储存器的附加复杂性和费用以及由于存在压力驱动递送系统的复杂性。

如在 U.S. 专利申请 No. 10/045,842 中公开的，将其全部通过引用结合进来，将待递送的活性剂涂覆在微突出物上而不是包含在物理储存器中也是可能的。这消除了对独立的物理储存器和开发用于所述储存器的特定药剂制剂或组合物的必要。

如所指出的，目前基于 PTH 的药剂仅仅经由静脉途径递送。因此，会需要提供一种能促进透皮给药基于 PTH 的药剂以及其它甲状旁腺激素的药剂递送系统。

非经肠药品产品例如基于 PTH 的药剂必须符合严格的消毒标准。用以保证无菌产品的一种常规方法是无菌制造。但是在整个制造工艺维持无菌的环境要求是费时、费力和极端昂贵的。

潜在地有吸引力的替代无菌制造的方案是在制造工艺结束时消毒产品。最终消毒日常被用于稳定的小分子。不幸地是此方法对于更加易发生变化的生物药品产品提出主要挑战。特别是复杂的生物分子结构，例如基于 PTH 的药剂容易受到来自电子转移、共价键的断裂、构象的变动、来自自由基和氧化作用的化学攻击的损害。因而，必须保护这样的活性剂不退化退化以保留治疗效果。

在 U.S.专利 Nos. 6,346,216 和 6,171,549 中，Kent 公开了用于各种生物分子消毒的低辐射率应用。但是，这些教导未能说明适于甲状旁腺激素或用于透皮递送器械的特殊情况。Kent 并且未能提供任何关于包装对产品稳定性的影响的讨论，他关注的是室温下的照射。

因此，本发明的目的是提供方便消毒透皮器械的方法，所述器械适于递送基于 PTH 的药剂。

本发明的另一目的是提供消毒透皮递送系统的方法，其比无菌生产更有效。

本发明的另一目的是提供适于透皮传递的基于 PTH 的药剂的最终消毒方法。

本发明的另一目的是提供用于透皮递送器械的包装条件，所述包装适于最优化在消毒过程中基于 PTH 的药剂的稳定性。

本发明的再一个目的是提供最终消毒用于递送基于 PTH 的药剂的透皮器械的方法，以至于所述药剂保留明显程度的活性。

### 发明内容

根据上述目的和本发明下述将要提及并将变得显而易见的内 容，用于最终消毒透皮递送器械的方法和系统包括如下步骤：提供微突出物构件，和暴露所述微突出物构件于选自伽玛辐射和电子束的辐射下，其中所述辐射足够达到理想的消毒保证水平。所述微突出物构件包括多个刺穿角质层的微突出物，其具有至少一种基于 PTH 的药剂在其上设置的生物相容性涂层。优选地，微突出物构件密封在包装内，其用于控制微突出物构件周围的环境条件。在一个实施方案中，所述包装包括箔袋。

在发明的一个方面，在包装内密封干燥剂减少包装内的水分。可替换地，在密封微突出物构件于包装内之前，将微突出物构件安装在

已干燥的保持器环上。在优选实施方案中，干燥剂和已干燥的保持器环均用来减少所述密封包装内的水分。

在本发明另一个实施方案中，在密封微突出物构件前用惰性气体吹扫包装。优选地，采用干燥氮气吹扫包装。

本发明还包括通过减少辐射发生时的温度来减少消毒期间基于 PTH 的药剂的退化。在一个实施方案中，微突出物构件在大约  $-78.5 - 25^{\circ}\text{C}$  下被照射。微突出物构件可以在干冰条件、 $-78.5^{\circ}\text{C}$  下被照射。在另一个实施方案中，微突出物构件在大约  $0 - 25^{\circ}\text{C}$  被照射。在另一个实施方案中，微突出物构件在约  $20 - 25^{\circ}\text{C}$  的室温下被照射。

根据本发明，微突出物构件接受辐射剂量大约  $5 - 50\text{kGy}$ 。在一个实施方案中，剂量是大约  $7\text{kGy}$ 。在另一个实施方案中，剂量是大约  $21\text{kGy}$ 。

在另一个实施方案中，本发明包括以大于约  $3.0\text{kGy/hr}$  的辐射率暴露微突出物构件于辐射中。

在本发明的进一步实施方案中，微突出物构件暴露于充足的辐射来达到  $10^{-6}$  的消毒保证水平。

在本发明的其它实施方案中，抗氧化剂加入涂料制剂。合适的抗氧化剂包括蛋氨酸和抗坏血酸。

本发明的方法也包括消毒微突出物构件以使所述基于 PTH 的药剂保留至少大约 96% 的最初纯度。更优选地，基于 PTH 的药剂保留至少大约 98% 的最初纯度。

在本发明的目前优选的实施方案中，用于最终消毒透皮递送器械的方法包括如下步骤：提供微突出物构件；将微突出物构件安装在已干燥的保持器环上；密封微突出物构件于氮气吹扫过的包装内，并且所述包装适于控制微突出物构件周围的环境条件；和暴露微突出物构件于电子束辐射下，其中辐射足够来达到理想的消毒保证水平。所述微突出物构件优选地包括多个刺穿角质层的微突出物，其具有由具有至少一种基于 PTH 的药剂的涂料制剂形成的生物相容性涂层。

在其它实施方案中，本发明的方法包括如下步骤：提供微突出物构件；放置所述微突出物构件于用于控制环境条件的包装内；减少包装内水分含量；采用所述包装密封所述微突出物构件；和暴露微突出物构件于选自伽玛辐射和电子束的辐射下，其中辐射足够来达到理想

的消毒保证水平。所述微突出物构件优选地包括多个刺穿角质层的微突出物,其具有由具有至少一种基于 PTH 的药剂的涂料制剂形成的生物相容性涂层。

在另一个实施方案中,本发明是一种透皮递送系统,包括:包含多个用于刺穿病人角质层的微突出物的微突出物构件,所述微突出物构件上设置有生物相容性涂层,所述涂层由具有至少一种设置于其上的基于 PTH 的药剂的涂料制剂形成;包装,所述包装采用惰性气体吹扫并且适于控制微突出物构件周围密封的环境条件,其中密封的包装已经暴露于辐射下来消毒微突出物构件。优选地,干燥剂和所述微突出物构件一起密封在包装内。还优选地,所述微突出物构件安装在已干燥的保持器环上。

在本发明的一个实施方案中,采用氮气吹扫包装。

在另一个实施方案中,包装包括箔袋。

在另外的实施方案中,本发明是一种用于递送基于 PTH 的药剂的透皮系统,包括:包括多个用于刺穿病人角质层的微突出物的微突出物构件;与微突出物构件连通并具有至少一种基于 PTH 的药剂的水凝胶制剂;和包装,所述包装采用惰性气体吹扫并且用于控制微突出物构件周围密封的环境条件,其中密封的包装已经暴露在辐射下来消毒微突出物构件。

在其它实施方案中,本发明是一种适于递送基于 PTH 的药剂的透皮系统,包括:含有多个用于刺穿病人角质层的微突出物的微突出物构件;具有至少一种基于 PTH 的药剂并设置在邻近微突出物构件的固态膜;和包装,所述包装采用惰性气体吹扫并且用于控制微突出物构件周围密封的环境条件,其中密封的包装已经暴露于辐射下来消毒微突出物构件。优选地,固态薄膜是由包括至少一种基于 PTH 的药剂、聚合物、增塑剂、表面活性剂和挥发溶剂的液体制剂流延形成。

在本发明的一个实施方案中,所述微突出物构件具有的微突出物密度为至少约 10 微突出物/cm<sup>2</sup>,更优选地,为至少约 200 - 2000 微突出物/cm<sup>2</sup>。

在一个实施方案中,所述微突出物构件由不锈钢、钛、镍钛合金或类似的生物相容性材料构成。

在另一个实施方案中,所述微突出物构件由非导电的材料例如聚

合物构成。

可替换地，所述微突出物构件可用非导电材料或疏水性材料涂布，所述非导电材料例如 Parylene<sup>®</sup>，所述疏水性材料例如 Teflon<sup>®</sup>、硅或其它低能量材料。

施加至微突出物构件形成固体生物相容性涂层的涂料制剂可包括水性和非水性制剂。在本发明的至少一个实施方案中，所述制剂（一种或多种）包括至少一种基于 PTH 的药剂，其可以溶解在生物相容性载体中或悬浮在载体中。

在优选的实施方案中，所述基于 PTH 的药剂选自 hPTH (1-34)、hPTH 盐和类似物、特立帕肽和相关的肽。在整个本申请中，术语“基于 PTH 的药剂”和“hPTH (1-34) 药剂”包括，但不限于，重组 hPTH (1-34)、合成的 hPTH (1-34)、PTH (1-34)、特立帕肽、hPTH (1-34) 盐、简单的 hPTH (1-34) 衍生物例如 hPTH (1-34) 氯化物，和密切相关的分子例如 hPTH (1-33) 或 hPTH (1-31) 氯化物，或任何其它密切相关的生骨肽。合成的 hPTH (1-34) 是最优选的 PTH 药剂。

药物学上可接受 hPTH 盐的例子包括，但不限于：醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐、戊酸盐、己酸盐、庚酸盐、乙酰丙酸盐、氯化物、溴化物、柠檬酸盐、丁二酸盐、马来酸盐、甘醇酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、3-羟基异丁酸盐、丙三羧酸盐、丙二酸盐、己二酸盐、柠康酸盐、戊二酸盐、衣康酸盐、甲基富马酸盐、柠革酸盐、二羟甲基丙酸盐、惕各酸盐、甘油酸盐、甲基丙烯酸盐、异巴豆酸盐、 $\beta$ -羟丁酸盐、巴豆酸盐、当归酸盐、羟基丙酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、2-羟基异丁酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙酮酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、硝酸盐、磷酸盐、苯、磺酸盐、甲烷磺酸盐、硫酸盐和磺酸盐。

在本发明的一个实施方案中，所述 PTH 占涂料制剂的量为约 1 - 30 wt%。

优选地，包含在涂料制剂中的 PTH 量为约 1 - 1000 $\mu$ g，甚至更优选地，为约 10 - 100 $\mu$ g。

还优选地，透皮递送的基于 PTH 的药剂包括特立帕肽（hPTH (1-34)）并且生物相容性涂层包括大约 10 - 100 $\mu$ g 剂量的基于 PTH 的

药剂，其中递送基于 PTH 的药剂导致一次应用后血浆  $C_{\max}$  为至少 50 pg/mL。

### 附图简述

根据本发明下述的和优选实施方案的更具体的说明，如在相应附图中图解的，进一步的特征和优点将变得显而易见，其中在所有图中的附图标记一般指相同的部分或元件，其中：

图 1 为微突出物构件一个实例的部分透视图；

图 2 为根据本发明在微突出物上沉积有涂层的显示在图 1 中的微突出物构件透视图；

图 3 为根据本发明，具有微突出物构件设置在其中的保持器的侧面剖视图；

图 4 为图 3 中显示的保持器的透视图；

图 5 为根据本发明，在不同伽玛辐射和 e 射线水平和温度下 PTH 的纯度；

图 6 为根据本发明，在不同伽玛辐射和 e 射线水平和温度下 PTH 的群聚；

图 7 为根据本发明在选择的环境条件下伽玛辐射过的 PTH 的纯度；

图 8 为根据本发明，在选择的环境条件下伽玛辐射过的 PTH 的氧化；

图 9 为根据本发明温度对伽玛辐射过的 PTH 纯度的影响；

图 10 为根据本发明包装对伽玛辐射过的 PTH 纯度的影响；

图 11 为根据本发明，在不同温度、选择的环境条件下伽玛辐射过的 PTH 的纯度；

图 12 为根据本发明，在不同温度和辐射水平、特定的环境条件下伽玛辐射过的 PTH 的纯度；

图 13 为根据本发明，在不同伽玛辐射和 e 电子束水平、不同温度下 PTH 的纯度；

图 14 为根据本发明，图 13 中所示的样品的相对于对照样的改变百分比；

图 15 为根据本发明，在不同伽玛辐射和 e 电子束水平、不同温度

下，制剂组成对 PTH 纯度的影响。

### 发明详述

在详细描述本发明之前，应当理解本发明不限于具体的示例性材料、方法或结构，因为它们当然都可以改变。因此，尽管和那些本文描述的相类似或等同的许多材料和方法可被用于实施本发明，优选的材料和方法为本文描述的。

也应当理解，本文使用的术语仅仅是用于描述本发明具体的实施方案，而不意味着限制本发明。

除非定义另有，所有使用的技术术语和科学术语具有如本发明所属领域普通技术人员通常理解相同意义。

而且，本文引用的所有的出版物、专利和专利申请，无论是上述的或下述的，本文将全部通过引用结合进来。

最后，如在本说明书和附加权利要求中所用的，单数形式“某”和“该”包括复数的指示物，除非另有明确的规定。因此，例如，所述的“肽”包括两个或更多这些肽；提及的“微突出物”包括两个或更多个这些微突出物等。

### 定义

如本文使用的术语“透皮”指递送药剂进入和/或穿过皮肤用于局部或全身性治疗。因此，术语“透皮”指和包括皮内、真皮内和表皮内递送药剂例如肽进入和/或穿过皮肤，其经由被动扩散以及能量基扩散递送例如离子电渗疗法和超声透入疗法实现。

如本文使用的术语“透皮流量”指透皮递送的率。

如本文使用的术语“共同递送”指在递送基于 PTH 的药剂之前、透皮流入基于 PTH 的药剂之前或期间、透皮流入基于 PTH 的药剂期间、透皮流入基于 PTH 的药剂期间和之后，和/或在透皮流入基于 PTH 的药剂之后，透皮给药补充性的药剂（一种或多种）。另外，可将两种或多种基于 PTH 的药剂配制在涂料和/或制剂中，产生基于 PTH 的药剂的共同递送。

用于此处的术语“基于 PTH 的药剂”和“hPTH (1-34) 药剂”包括，但不限于，hPTH (1-34)、hPTH 盐、hPTH 类似物、特立帕肽、

密切相关的肽和药剂,其具有和84-氨基酸人类甲状旁腺激素的34 N-封端的氨基酸(生物活跃区域)的序列以相同方式实现功能的肽序列。术语“基于PTH的药剂”和“hPTH(1-34)药剂”因此包括,但不限于,重组hPTH(1-34)、合成hPTH(1-34)、PTH(1-34)、hPTH(1-34)盐、特立帕肽、hPTH(1-34)的简单衍生物例如hPTH(1-34)氯化物,和密切相关的分子例如hPTH(1-33)或hPTH(1-31)氯化物,或密切相关的生骨肽。

合适的hPTH盐的例子包括,但不限于:醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐、戊酸盐、己酸盐、庚酸盐、乙酰丙酸盐、氯化物、溴化物、柠檬酸盐、丁二酸盐、马来酸盐、甘醇酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛盐、3-羟基异丁酸盐、丙三羧酸盐、丙二酸盐、己二酸盐、柠康酸盐、戊二酸盐、衣康酸盐、甲基富马酸盐、柠革酸盐、二羟甲基丙酸盐、惕各酸盐、甘油酸盐、甲基丙烯酸盐、异巴豆酸盐、 $\beta$ -羟丁酸盐、巴豆酸盐、当归酸盐、羟基丙酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、2-羟基异丁酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙酮酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、硝酸盐、磷酸盐、苯、磺酸盐、甲烷磺酸盐、硫酸盐和磺酸盐。

所述的基于PTH的药剂可以有各种形式,例如自由碱、酸、带电或不带电的分子、分子络合物的组分或无刺激性的、药物学可接受的盐。

应当理解,可以将多于一种基于PTH的药剂结合到本发明的药剂源、制剂和/或涂料和/或固态膜中,并且,使用的术语“基于PTH的药剂”并不排除使用两种或多种这些肽。

如本文使用的术语“微突出物”或“微凸起物”指刺穿元件,其适于刺穿或穿透活动物,特别是哺乳动物,更特别是人类的角质层,而进入下面的表皮层或表皮和真皮层。

在本发明的一个实施方案中,刺穿元件具有长度小于1000微米的突出物。在进一步的实施方案中,刺穿元件具有的突出物长度为小于500微米,更优选小于250微米。微突出物进一步具有的宽度(在图1中标注为“W”)为约25-500微米,厚度为约10-100微米。可将微突出物制成不同的形状,例如针状、刀片状、大头针状、钻孔器状及其组合。

如本文使用的术语“微突出物构件”通常指包含多个以阵列形式



排列的用于刺穿角质层的多个微突出物的微突出物阵列。微突出物构件可以通过如下方法制备：从薄片上蚀刻或者冲压出多个微突出物，将微突出物折叠或者弯曲到所述片平面之外，形成构型，例如在图 1 中显示的。微突出物构件也可以按其它已知方式制备，例如通过形成一个或多个带，所述带（一个或多个）的每个的边缘具有微突出物，如在 U.S. 专利 No.6,050,988 中公开的，本文将其全部通过引用结合进来作为参考。

如本文使用的术语“涂料制剂”意味着并包括用于涂覆微突出物和/或其阵列的易流动的组合物或混合物。如果基于 PTH 的药剂分布于其中，则基于 PTH 的药剂可以以溶液或悬浮液存在于制剂中。

如本文使用的术语“生物相容性涂层”和“固态涂层”意味着并包括基本上为固态的“涂料制剂”。

如上所指出的，本发明通常包括用于在制造过程结束时消毒透皮递送系统的方法。本发明并且包括消毒的递送系统。所述透皮递送系统包括：具有多个微突出物（或其阵列）的微突出物构件（或系统），其中所述的微突出物（或其阵列）用于刺穿角质层进入下面的表皮层或表皮和真皮层。所述微突出物构件（或系统）也包括基于 PTH 的药剂的至少一种源或递送介质（即生物相容性涂层、水凝胶制剂、或固态膜）。所述透皮递送系统最终消毒是通过暴露在充足辐射下以达到满意的消毒保证水平来进行。

可通过常规方法输送伽玛辐射，例如通过使用钴 60 作为辐射源。本领域技术人员将承认，商业钴 60 消毒器产生辐射率大约 0.3 Gy/hr - 9.6 kGy/hr。也可以用镅 - 241，一般辐射率约 0.3 mGy/hr。也可使用其它同位素来提供满意辐射率的伽玛辐射。传统产生的电子束辐射通常明显比伽玛辐射有更高的辐射率，例如约 100 kGy/hr。在优选的实施方案中，剂量率是 3.0 kGy/hr 或更大来使达到充分剂量以实现满意消毒水平所需的处理时间最小。

用以最终消毒所需的辐射剂量可由常规方法确定。例如，达到消毒保证水平（SAL） $10^{-6}$  的剂量要求可以从微生物学和制造业考虑来评估。在一个实施方案中，低剂量是根据零生物负担（bioburden）（8.2 kGy，根据 ISO11137 方法 2B）加上对于在四方之一剂量核查（quarterly dose audit）中消毒失败而言的一个助增（one augmentation）（15 kGy）

来确定的。通过加上处理能力 + 10%，这些计算得到的剂量是 16.5 kGy。

因此，载有基于 PTH 的药剂的微突出物构件的最终消毒通过电子束或伽玛辐射照射所述系统来实现。适合的剂量是大约 5 - 50 kGy，更优选地，是大约 10 - 40 kGy。在有些实施方案中，剂量至少是大约 7 kGy。在其它实施方案中，剂量是大约 14 kGy。在其它实施方案中，剂量是约 21 kGy。

在本发明进一步的实施方案中，微突出物构件安装在保持器环上，以和施加器一起使用。

所述系统也可以包括促进最终消毒微突出物构件的包装。

在提及的实施方案中，优选的是在微突出物构件周围维持惰性、低湿度的气氛。相应地，优选地采用惰性气体例如氮气或氩来吹扫含有微突出物构件的包装。在可选择的实施方案中，包装可以抽真空以最小化基于 PTH 的药剂的退化。在进一步的实施方案中，减少包装内氧气的量来最小化氧化退化。

进一步，优选的是包装内包含水分吸收干燥剂。在目前优选的实施方案中，干燥剂包括孔径大小 3 - 4 埃的 Minipax 分子筛。其它示例的水分吸收材料包括，但不限于：氧化铝、无水的矾土、硫酸钙、吸水粘土、活化的斑脱土黏土、硅胶或其它类似材料。任选的干燥剂包括湿度敏感颜色显示剂例如氯化钴来表明什么时间干燥剂不再生效。应该存放足够量的干燥剂来吸附微突出物系统塑料部件的任何残余的水分。例如，对于典型的微突出物系统，约 0.5g - 5g 的分子筛干燥剂是足够的。

在另一实施方案中，在组装前干燥保持器环来防止源自保持器环的水分进入密封的包装。

本发明的其它实施方案包括抗氧化剂以在辐射期间稳定基于 PTH 的药剂。适合的抗氧化剂包括蛋氨酸、抗坏血酸和其它。优选地，添加的抗氧化剂量是约 1 - 5%。

在本发明进一步的实施方案中，照射微突出物构件在降低的温度下进行以稳定基于 PTH 的药剂。在一个实施方案中，微突出物构件在大约 - 78.5 - 25℃ 被照射。微突出物构件可以在干冰条件、温度 - 78.5℃ 下被照射。在另一个实施方案中，微突出物构件在温度约 0 - 25℃

被照射。在另一个实施方案中，微突出物构件在室温约 20 - 25℃ 被照射。

可以在共同悬而未决的 U.S. 申请序列 Nos. 60/687,635, 2005 年 6 月 2 日提交、和 60/687,519, 2005 年 6 月 2 日提交中查到，关于其它生物活性药剂的最终消毒的额外信息，本文将所有文献通过引用全部结合进来。

现在参照图 1 和 2，显示了用于本发明的微突出物构件 30 的一种实施方案。如在图 1 中图解的，所述微突出物构件 30 包括具有多个微突出物 34 的微突出物阵列 32。优选地，所述微突出物 34 以基本上 90 度从片上延伸出，在已提及的实施方案中，其包括开口 38。在该实施方案中，微突出物 34 是通过从薄金属片 36 上蚀刻或冲压出多个微突出物 34，并将微突出物 34 弯曲到片 36 的面外来制备。

在本发明的一个实施方案中，微突出物构件 30 具有的微突出物密度为至少约 10 微突出物/cm<sup>2</sup>，更优选地，为至少约 200 - 2000 微突出物/cm<sup>2</sup>。优选地，其中药剂穿过的每单位面积开口数目为至少约 10 个开口/cm<sup>2</sup>，少于约 2000 个开口/cm<sup>2</sup>。

如所显示的，优选地，微突出物 34 具有的突出物长度小于 1000 微米。在一个实施方案中，微突出物 34 具有的突出物长度小于 500 微米，更优选小于 250 微米。优选地，微突出物 34 也具有宽度为约 25 - 500 微米，厚度为约 10 - 100 微米。

为了提高微突出物构件 30 的生物相容性（例如使施加到患者皮肤后的出血和发炎最小），在进一步的实施方案中，优选地，微突出物 34 具有的长度小于 145μm，更优选地，为约 50 - 145μm，更加优选地，为约 70 - 140μm。而且，微突出物构件 30 包含阵列，优选地，该阵列具有的微突出物密度大于 100 微突出物/cm<sup>2</sup>，更优选地，为约 200 - 3000 微突出物/cm<sup>2</sup>。

微突出物构件 30 可以使用各种金属制备，例如不锈钢、钛、镍钛合金或类似的生物相容性材料。

根据本发明中，微突出物构件 30 也可以由非导电材料例如聚合物制备。

另外，微突出物构件可以用非导电材料或疏水性材料涂覆，所述非导电材料例如 Parylene<sup>®</sup>，所述疏水性材料例如 Teflon<sup>®</sup>、硅或其它

低能量材料。已提及的疏水性材料和相关基质（例如光刻胶）层描述于 U.S. 申请 No.60/484,142 中，本文将其通过引用结合进来。

根据本发明，可采用的微突出物构件包括，但不限于公开于 U.S. 专利 Nos.6,083,196、6,050,988 和 6,091,975 中的构件，本文将其全部通过引用结合进来。

根据本发明可使用的其它微突出物构件包括通过使用下述方法制备的构件：通过使用硅晶片蚀刻技术蚀刻硅制备或通过使用蚀刻的微型模具来模塑塑料制备，例如公开于 U.S. 专利 No. 5,879,326 中的构件，将其以全部通过引用结合进来。

根据本发明，待给药至宿主的基于 PTH 的药剂可容纳在设置于微突出物构件 30 上的生物相容性涂层中，或容纳在水凝胶制剂中或容纳在生物相容性涂层和水凝胶制剂两者中。优选地，本发明的水凝胶制剂包含水基水凝胶。水凝胶为优选的制剂，因为它们水含量和生物相容性高。并且优选地，水凝胶被构造成凝胶包（gel pack）的形式。

在其中微突出物构件包括含有药剂的固态膜的进一步实施方案中，基于 PTH 的药剂可以容纳在生物相容性涂层、水凝胶制剂或固态膜、或所有三种递送介质中。优选地，固态膜是由液体制剂流延形成，所述液体制剂包括至少一种基于 PTH 的药剂、聚合物、增塑剂、表面活性剂和挥发溶剂。

在一个实施方案中，微突出物构件包括生物相容性涂层，该涂层包含至少一种 PTH，优选 hBNP（1-32）。微突出物构件已经最终消毒达到理想的消毒保证水平。当刺穿皮肤的角质层时，体液（细胞内液和细胞外液例如组织液）溶解包含肽的涂层，将其释放进入皮肤（即推注递送）用于全身性治疗。优选地，基于 PTH 的药剂的 20 $\mu$ g 推注剂量（bolus dose）通过使微突出物构件保持就位 15 分钟或以下以脉动方式递送。

现在参照图 2，显示了具有微突出物 34 的微突出物构件 31，微突出物包括所述基于 PTH 的药剂的生物相容性涂层 35。根据本发明，涂层 35 可以部分或完全地覆盖每个微突出物 34。例如，涂层 35 可以是位于微突出物 34 上干燥的图案化涂层。涂层 35 也可以在微突出物 34 形成之前或之后施加。关于透皮 PTH 递送系统应用的额外信息，可以于共同悬而未决的 U.S. 申请序列 Nos. 11/084,634 中查到，本文将

其全部通过引用结合进来。

根据本发明，可通过多种已知的方法将涂层 35 施加于微突出物 34 上。优选地，仅仅将涂层施加到微突出物构件 31 或微突出物 34 刺穿皮肤的那些部分上（例如尖端 39）。

一种这样的涂覆方法包括浸渍涂覆。浸渍涂覆也可描述为通过将微突出物 34 部分或全部浸渍在涂覆溶液中来涂覆微突出物。通过使用部分浸没技术，有可能将涂层 35 限制在仅仅微突出物 34 的尖端 39 上。

另一个涂层方法包含辊涂法，其使用辊涂机理，类似地将涂层 35 限定于微突出物 34 的尖端 39 上。辊涂法公开于 U.S. 申请 No. 10/099,604 (公布号 No. 2002/0132054)，将其全部通过引用结合进来。如在已提及的申请中详细描述，公开的辊涂法提供了光滑的涂层，在刺穿皮肤期间，其不容易从微突出物 34 上脱落。

根据本发明，微突出物 34 可以进一步包括用于容纳和/或提高涂层 35 容量的装置，例如孔（没有显示）、槽（没有显示）、表面不规则物（没有显示）或类似变体，其中所述装置增加了表面面积，在其上可沉积更大量的涂层。

本发明范围内可使用的另一种涂覆方法包含喷涂。根据本发明，喷涂可以包括形成涂层组合物的气溶胶悬浮液。在一种实施方案中，将具有液滴尺寸为约 10 至 200 皮升的气溶胶悬浮液喷在微突出物 34 上，然后干燥。

也可以使用图案化涂覆来涂布微突出物 34。图案化涂层可以使用将沉积的液体置于微突出物表面上的分布系统来施加。优选地，所沉积的液体量为 0.1 至 20 纳升/微突出物。适宜的精密计量的液体分布器的实例公开于 U.S. 专利 Nos. 5,916,524; 5,743,960; 5,741,554; 和 5,738,728 中，将其全部通过引用结合进来。

也可以使用喷墨技术施加微突出物涂料制剂或溶液，所述技术利用了已知的电磁阀分布器、任选的流体移动装置和定位装置，其通常可利用电场控制。也可使用来自印刷工业的其它液体分布技术或本领域已知的类似的液体分布技术来施加本发明的图案化涂层。

现在参照图 3 和 4，对于贮存和施加而言，优选地通过粘合性垂片 6 将微突出物构件 30 吊在保持器环 40 中，如在 U.S. 申请

No.09/976,762 (公开号 No. 2002/0091357) 中描述的, 将其全部通过引用结合进来。

在将微突出物构件放置在保持器环 40 中后, 将微突出物构件应用于患者皮肤。优选地, 使用冲击式施加器将微突出物构件应用于患者皮肤, 如在共同悬而未决的 U.S. 申请 No.09/976,978 中描述的, 将其全部通过引用结合进来。如同前面所讨论的, 优选地, 保持器环 40 在包装前先预干燥, 以减少照射期间微突出物构件周围气氛的水分含量。

如所显示的, 根据本发明的一个实施方案, 施加到微突出物构件 30 以形成固体生物相容性涂层的涂料制剂可包含含有至少一种基于 PTH 的药剂的水性和非水性制剂。根据本发明, 所述基于 PTH 的药剂可溶解在生物相容性载体内或悬浮于载体内。

在优选的实施方案中, 所述基于 PTH 的药剂选自 hPTH (1-34)、hPTH 盐和类似物、特立帕肽和相关的肽, 包括重组 hPTH (1-34)、合成 hPTH (1-34)、PTH (1-34)、特立帕肽、hPTH (1-34) 盐、hPTH (1-34) 的简单衍生物例如 hPTH (1-34) 氯化物、和密切相关的分子例如 hPTH (1-33) 或 hPTH (1-31) 氯化物、和其它密切相关的生骨肽。合成的 hPTH (1-34) 是最优选的基于 PTH 的药剂。

合适的 hPTH 盐的例子包括, 但不限于: 醋酸盐、丙酸盐、丁酸盐、戊酸盐、己酸盐、庚酸盐、乙酰丙酸盐、氯化物、溴化物、柠檬酸盐、丁二酸盐、马来酸盐、甘醇酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛盐、3-羟基异丁酸盐、丙三羧酸盐、丙二酸盐、己二酸盐、柠康酸盐、戊二酸盐、衣康酸盐、甲基富马酸盐、柠草酸盐、二羟甲基丙酸盐、惕各酸盐、甘油酸盐、甲基丙烯酸盐、异巴豆酸盐、 $\beta$ -羟丁酸盐、巴豆酸盐、当归酸盐、羟基丙酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、2-羟基异丁酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、丙酮酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、硝酸盐、磷酸盐、苯、磺酸盐、甲烷磺酸盐、硫酸盐和磺酸盐。

在优选的实施方案中, 所述涂料制剂包括蔗糖: hPTH 的 1: 1 制剂。其它合适的助剂包括: {人白蛋白、生物工程人白蛋白、多谷氨酸、多天冬氨酸、多组氨酸、戊聚糖聚硫酸酯、聚氨基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖、水苏糖、葡聚糖、可溶性淀粉、糊精、甘露醇和菊糖。适用于本发明的方法和组合物的还原糖包括, 例如: 单糖,

如芹菜糖、阿拉伯糖、来苏糖、核糖、木糖、毛地黄毒素糖、岩藻糖、槲皮醇、异鼠李糖、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；和二糖，如樱草糖、巢菜糖、芸香糖、绵枣儿二糖、纤维二糖、龙胆二糖、乳果糖、麦芽糖、蜜二糖、槐二糖和松二糖等。

在消毒期间，适于最优化 PTH 稳定的助剂类型和量是：人白蛋白、生物工程人白蛋白、多谷氨酸、多天冬氨酸、多组氨酸、戊聚糖聚硫酸酯、聚氨基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖、水苏糖、葡聚糖、可溶性淀粉、糊精、甘露醇和菊糖。适用于本发明的方法和组合物的还原糖包括，例如：单糖，如芹菜糖、阿拉伯糖、来苏糖、核糖、木糖、毛地黄毒素糖、岩藻糖、槲皮醇、异鼠李糖、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；和二糖，如樱草糖、巢菜糖、芸香糖、绵枣儿二糖、纤维二糖、龙胆二糖、乳果糖、麦芽糖、蜜二糖、槐二糖和松二糖等。

在一个实施方案中，助剂或助剂混合物和 hPTH (1-34) 的比例是在 20:1 到 0.25:1 之间。在优选的实施方案中，助剂或助剂混合物和 hPTH (1-34) 的比例是在 10:1 到 0.5:1 之间。在最优选的实施方案中，助剂或助剂混合物和 hPTH (1-34) 的比例是在 5:1 到 0.5:1 之间。

在本发明的一个实施方案中，所述基于 PTH 的药剂占涂料制剂的量为约 1 - 30 wt%。

更优选地，包含在微突出物构件上的生物相容性涂层中的基于 PTH 的药剂量为约 1 - 1000 $\mu$ g，甚至更优选地，为 10 - 100 $\mu$ g。

优选地，所述涂料制剂具有的粘度小于约 500 厘泊，大于 3 厘泊。

在本发明的一个实施方案中，涂层的厚度小于 25 微米，更优选地，小于 10 微米，根据微突出物表面积计算。想要的涂层厚度取决于某些因素，包括需要的剂量，和因此递送剂量必需的涂层厚度、微突出物在每单位面积片上的密度、涂料组合物的粘度和浓度、和选择的涂覆方法。施加于微突出物 34 上的涂层 35 的厚度也可以用来最优化基于 PTH 的药剂的稳定性。例如，申请者发现当药物 % 含量减少、蔗糖含量增加时，提高了药物的稳定性。

在所有的情况中，在涂料施加后，可通过各种方法将涂料制剂干

燥在微突出物 34 上。在本发明优选的实施方案中，在环境室内条件下干燥带涂层的微突出物构件 30。然而，可使用各种温度和湿度水平干燥微突出物上的涂料制剂。另外，可加热所述带涂层的构件，真空贮存或在干燥剂上存储，冻干、冷冻干燥或类似方法除去涂层中的残余水。

本领域普通技术人员应当理解，为了促进药物转运穿过皮肤屏障，本发明也可以与多种离子电渗疗法或电转运系统一起应用，在这一点上，本发明不受任何方式的限制。示例性的电转运药物递送系统公开于 U.S. 专利 Nos. 5,147,296、5,080,646、5,169,382 和 5,169,383，将其中公开的内容通过引用全部结合进来。

术语“电转运”通常指使有益药剂例如药物或药物前体穿过体表例如皮肤、粘膜、指甲等。药剂的转运通过使用电势来诱导或促进的，其应用了电流，递送药剂或促进了药剂的递送，或者“反向”电转运，采样药剂或促进了药剂的采样。可通过各种方式实现电转运药剂进入人体或从人体中运出。

一种广泛使用的电转运方法，离子电渗疗法，涉及电诱导带电离子的转运。电渗，另一个电转运方法，在透皮转运不带电的或中性电荷分子（例如透皮采样葡萄糖）中涉及的另一种电转运方法，包括在电场影响下，含有药剂的溶剂运动穿过膜。电穿孔，另一个类型的电转运，涉及使药剂穿过由施加电脉冲至膜上形成的孔，电脉冲为高压脉冲。

在许多情况下，可同时按不同程度进行多于一种提及的方法。因此，在本文中，术语“电转运”给出了其最宽的可允许的解释，以包括电诱导或提高的转运至少一种带电的或不带电的药剂或其混合物，而不考虑药剂实际上转运的特定机制（一种或多种）。另外，其它的转运提高方法，比如超声促渗或压电设备也可用于本发明。

### 实施例

给出下述实施例，以使得本领域那些技术人员能更清楚地理解和实施本发明。不应当认为它们限制本发明的范围，其仅仅是本发明的代表性阐述。



### 实施例 1

采用有效反相和尺寸排阻高压液相色谱仪 (RP-HPLC 和 SEC-HPLC, 分别地) 定量检测源自消毒辐射暴露的 PTH 氧化。制备 hPTH (1-34) 制剂, 其包括 20% w/w hPTH、20% 蔗糖、0.2% 聚山梨酸酯 20 和 0.03% EDTA。PTH 制剂涂层于微突出物阵列上, 然后将阵列装入玻璃小瓶中。在干冰或环境温度下, 采用伽玛辐射或电子束, 以剂量 7、14 或 21 kGy 来照射有涂层的阵列。如图 5 所示, 相对于对照制剂, 伽玛辐射和电子束暴露都降低了 PTH 的纯度。表 1 和 2 分别给出了伽玛辐射或电子束后, 关于纯度和退化产物的数据。

表 1

批次编号	辐射情况 伽玛	PTH(1-34) 纯度 (%)	氧化			总氧化 (%)	其它杂质 RRT	群聚
			RRT					
			0.27	0.51	0.65			
7822-90-1	无	95.7	0.06	0.26	1.0	1.4	0.36	0.10
7822-90-2B	21 kGy, 环境温度	72.5	5.7	5.0	12.2	22.9	0.42	0.37
7822-90-2A	21 kGy, 干冰	38.5	14.8	12.9	26.8	54.5	0.40	0.13
7822-90-3B	14 kGy, 环境温度	55.0	9.0	11.5	21.6	42.1	0.25	0.21
7822-980-3A	14 kGy, 干冰	64.2	12.5	5.7	12.8	31.0	0.40	0.10
7822-90-4B	7 kGy, 环境温度	77.1	1.7	5.7	12.8	20.2	0.30	0.10
7822-90-4A	7 kGy, 干冰	82.6	1.8	5.1	7.2	13.8	0.39	0.10

表 2

批次 编号	辐射情况 电子束	PTH(1-34) 纯度 (%)	氧化			总氧化 (%)	其它杂质 RRT	群聚
			RRT					
			0.27	0.51	0.65			
7822-90- 1	无	95.7	0.06	0.26	1.0	1.4	0.36	0.10
7822-90- 5B	21 kGY, 环境温度	89.7	0.8	2.1	3.7	6.6	1.02	0.27
7822-90- 5A	21 kGY, 干冰	62.0	13.5	7.5	11.2	32.2	0.38	0.17
7822-90- 1B	14 kGy, 环境温度	62.8	5.1	9.2	19.4	33.7	0.29	0.20
7822- 980-1A	14 kGy, 干冰	75.4	6.1	5.3	10.2	21.6	0.22	0.15
7822-90- 2B	7 kGY, 环境温度	79.7	1.3	6.2	8.4	15.9	0.41	0.12
7822-90- 2A	7 kGy, 干冰	87.5	1.5	2.9	5.1	9.5	0.27	0.10

从表 1 和 2 可看出，退化产物最大增加发生在相对停留时间 (RRT)，RRT 对应于 3 种不同的氧化的 PTH 的形态。虽然氧化水平通常随辐射剂量和温度增加，但是 21 kGY 的剂量，特别是环境温度下产生更少的退化。

上述数据也显示其它退化途径不充当主要角色。例如所述被照射的制剂的脱酰氨基产物和对照制剂的相当。而且，如图 6 所示，照射后群聚相对较少。

此实施例表明电子束消毒引起的退化稍微少于伽玛辐射，在高辐射剂量时低大约 5 - 10%。进一步地，干冰下低辐射剂量 7 kGY 产生最少的纯度损失。

### 实施例 2

如实施例 1 所述准备 hPTH (1 - 34) 制剂，并且涂覆于微突出物阵列上。除了上述标准的蔗糖：hPTH 为 1:1 的制剂以外，通过在选择的样品中加入 5% w/w 蛋氨酸或 3.3% w/w 抗坏血酸来评估抗氧化剂的影响。涂覆过的阵列放入氮气吹扫过的、被热密封的箔袋或玻璃小瓶里。同样，采用环氧乙烷消毒其中一个样品作为比较。剩余的样品

在干冰或环境温度下置于剂量为 7、14 或 21 kGy 的伽玛辐射下。如同上述讨论的,采用 RP-HPLC 和 SEC-HPLC 评估 PTH 制剂的纯度和退化。表 3 总结了照射方案。

表 3

批次编号	条件	包装	抗氧化剂	伽玛辐射剂量 (kGy)		
				7	14	21
24A	装货对照 (shipping control)	袋	无			
24B	干冰	袋	无	x		
24C	干冰	袋	无		x	
24D	装货对照	玻璃小瓶	无			
24E	环境温度	玻璃小瓶	无			x
25A	环氧乙烷	玻璃小瓶	无			
25B	干冰	袋	蛋氨酸		x	
25C	装货对照	袋	蛋氨酸			
25D	装货对照	袋	抗坏血酸			
25E	干冰	袋	抗坏血酸		x	

图 7 显示了辐照射后微突出物阵列上 hPTH 的纯度。可以看出,除了环境温度下输送给包装在玻璃小瓶中的阵列剂量是 21kGy 的情况以外,伽玛辐射并没有显著使 hPTH 退化。其它接受伽玛辐射的样品保留的纯度和对照样品相当。环氧乙烷消毒的样品经历了显著的退化,大概由于此消毒方法有高的相对湿度条件和 hPTH 的吸湿本质。进一步,环氧乙烷消毒的样品的形态学基本上改变了。

如图 8 所示,大多数的退化可归因于氧化作用。而且退化严重的是包装在玻璃小瓶中并在室温下照射的样品和环氧乙烷消毒的样品。包装在箔袋中的被照射的样品表明有最小的氧化,大概由于在密封袋内的惰性和相对干燥的气氛。脱酰氨基产物和群聚退化产物不显著。

### 实施例 3

如实施例 1 阐明的准备 hPTH (1 - 34) 制剂, 并且涂层于微突出物阵列上。某些阵列装配了聚碳酸酯保持器环和粘合剂。这些阵列密封在经氮或环境空气吹扫的箔袋内或玻璃小瓶内。在干冰或环境温度下这些阵列置于剂量 14 或 21kGy 的伽玛辐射下。如同上述讨论的, 采用 RP - HPLC 和 SEC - HPLC 评估 PTH 制剂的纯度和退化。

如图 9 所示, 包装在氮吹扫的箔袋内被 21kGy 照射的所述涂覆的阵列, 同对照相比在纯度上并没有显著损失。在环境温度下总体氧化的增加小于 4%, 在干冰下增加小于 2%。因此, hPTH (1 - 34) 涂覆的微突出物阵列可以用伽玛辐射来最终消毒。

图 10 通过比较包装在氮气吹扫的箔袋或氮气吹扫的玻璃小瓶内在环境温度下被 21kGy 照射的涂覆的阵列, 图解了包装的影响。同图 9 的结果一致, 在箔袋内被照射的样品在氧化上经历仅仅约 2% 的增加。相反, 包装在玻璃小瓶中的样品在相同照射条件下遭受了大约 40% 的氧化。这个结果表明玻璃小瓶不是可行的在辐射前和期间防止空气/氮气交换的屏障。

为了评估所述被氮吹扫的箔袋的保护方面, 将在氮或环境空气吹扫的箔袋里的涂覆的阵列在干冰和环境温度下被 14kGy 剂量照射。如图 11 所示, 在两种温度下, 所述被氮吹扫的箔袋内的样品保留的纯度和对照相当。相反, 被环境空气密封的样品在两种温度下遭受了显著的氧化。这些结果表明惰性气体介质是保护 hPTH 在照射时不退化的主要因素, 而不是箔袋本身。相应地, 最小化照射期间涂覆的阵列周围气体介质中氧气和湿度明显地在防止退化方面充当重要角色。

接下来, 装配了聚碳酸酯保持器环和丙烯酸酯粘合剂的涂覆的阵列被包装在氮吹扫的箔袋内, 并且在干冰下于 14 和 21kGy 下被照射。如图 12 所示, 两种样品在照射后都有充分稳定性。

### 实施例 4

在此实施例中, 制备 hPTH (1 - 34) 制剂, 其包括 20% w/w hPTH、20% 蔗糖或 40% 蔗糖、0.2% 聚山梨酸酯 20 和 0.03% EDTA。阵列装配了聚碳酸酯保持器环和粘合剂。所述阵列密封在氮吹扫过的箔袋

内。某些样品包括4埃的分子筛干燥剂。在干冰、2-8℃或环境温度下所述阵列暴露于15kGy的伽玛或电子束辐射。如同上述讨论的，采用RP-HPLC和SEC-HPLC评估PTH制剂的纯度和退化。

如同图13所示，电子束消毒在相同温度下引起的退化少于伽玛照射。进一步，没有干燥剂的样品遭受最严重的退化，凸显了照射期间最小化所述涂覆的阵列周围环境的湿度的重要性。图14显示了所述样品纯度改变的百分比。

图15比较了伽玛或者电子束照射后1:1和2:1的蔗糖:hPTH的制剂的纯度。这些结果指出涂料制剂中的蔗糖含量对照射期间hPTH(1-34)的稳定性没有明显影响。

依照上述例子和讨论显示，采用本发明的方法，具有涂料制剂(包括基于PTH的药剂)的微突出物构件可以采用伽玛照射或电子束处理最终消毒，而化学纯度仅仅有少量的减少。优选地，微突出物构件的包装被用于在最终消毒过程中提供相对低湿度的惰性气氛。例如采用干燥氮吹扫并且含有干燥剂的密封箔袋具有明显的稳定效果。并且优选地，所述微突出物构件在包装前安装在已干燥过的保持器环上。

进一步，可通过调节温度或降低消毒剂量来减少最终消毒过程中产物的退化。

在不背离本发明精神和范围下，普通技术人员可对本发明进行各种改变和修改，以使其适于各种用途和情况。同样，这些改变和修改是适当地、合理地、都将落在在下述权利要求的全部等效范围内。

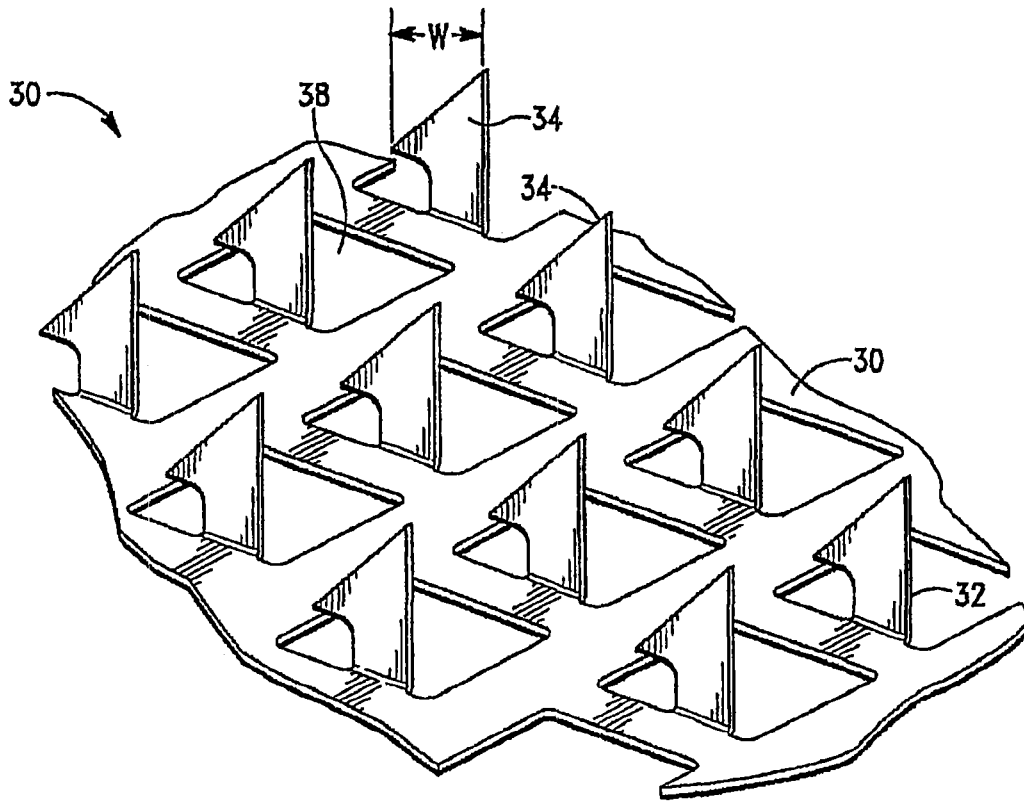


图 1

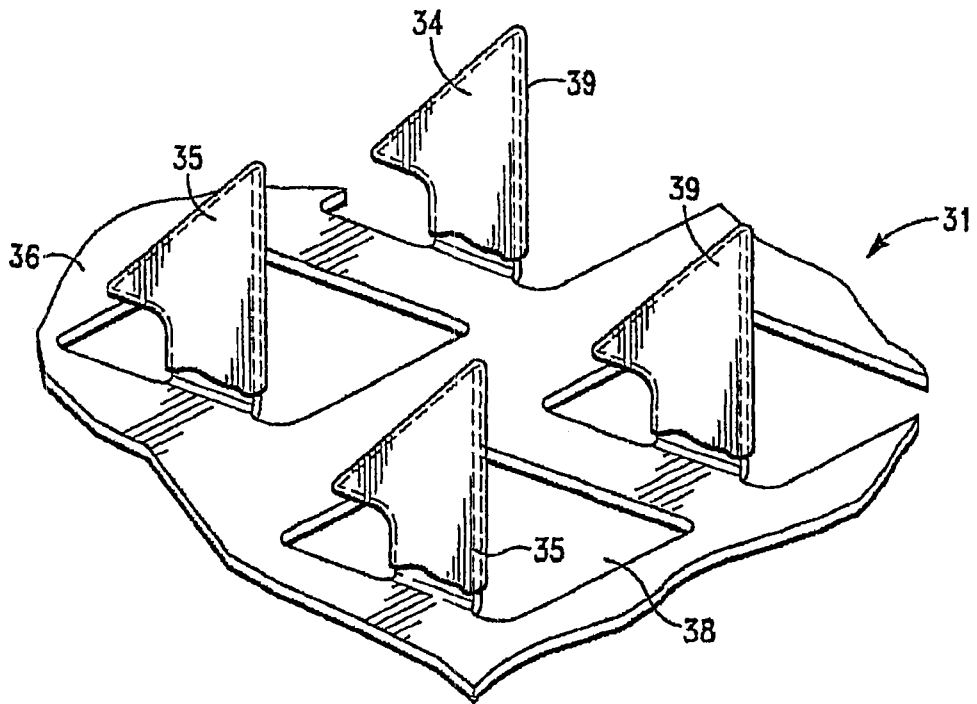


图 2

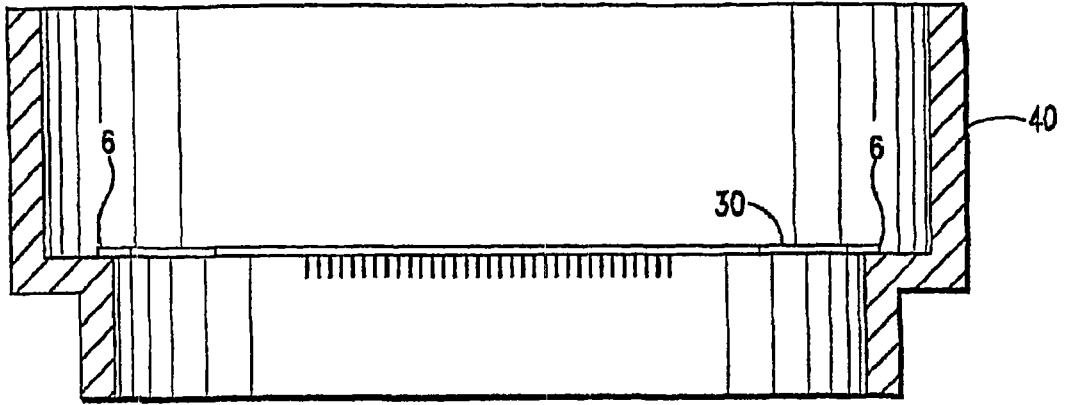


图 3

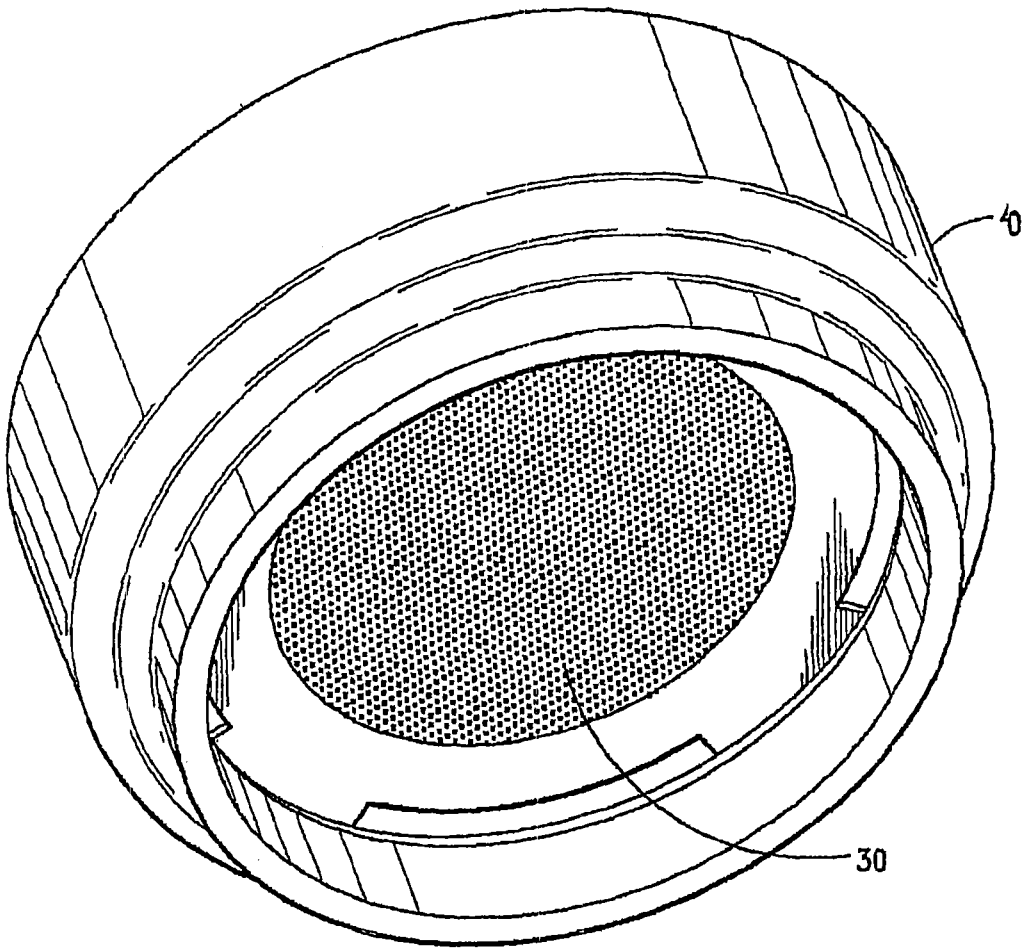


图 4

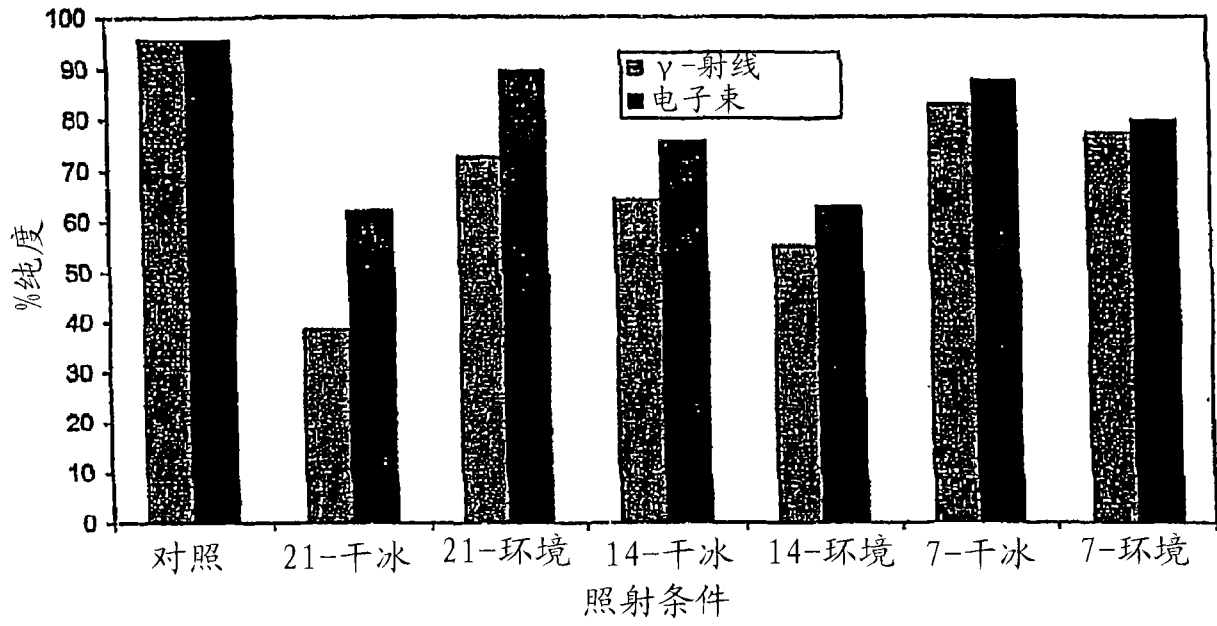


图 5

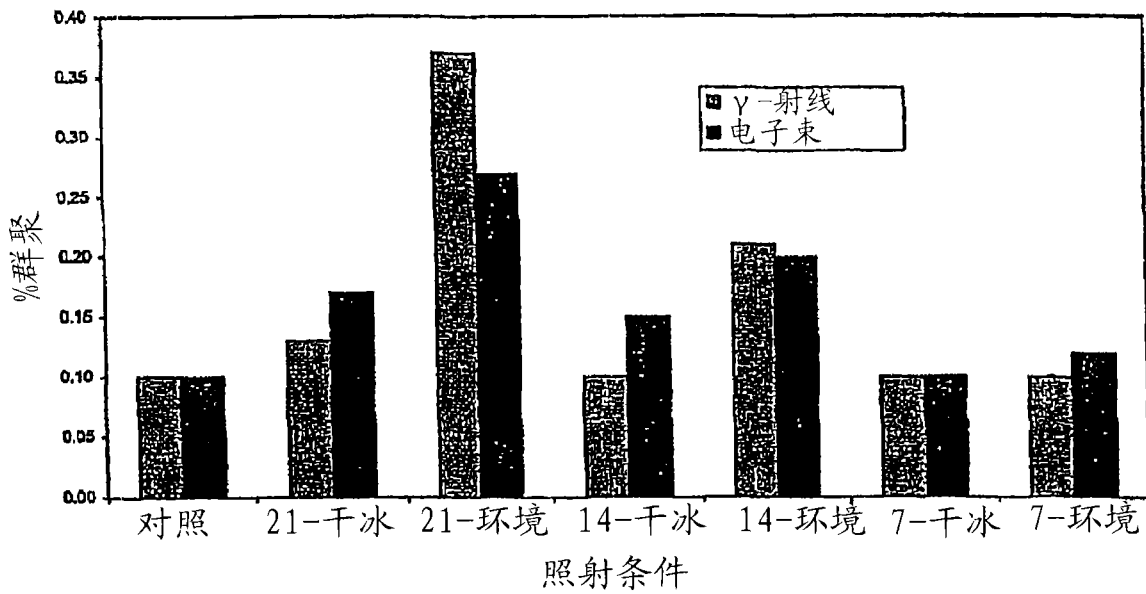


图 6



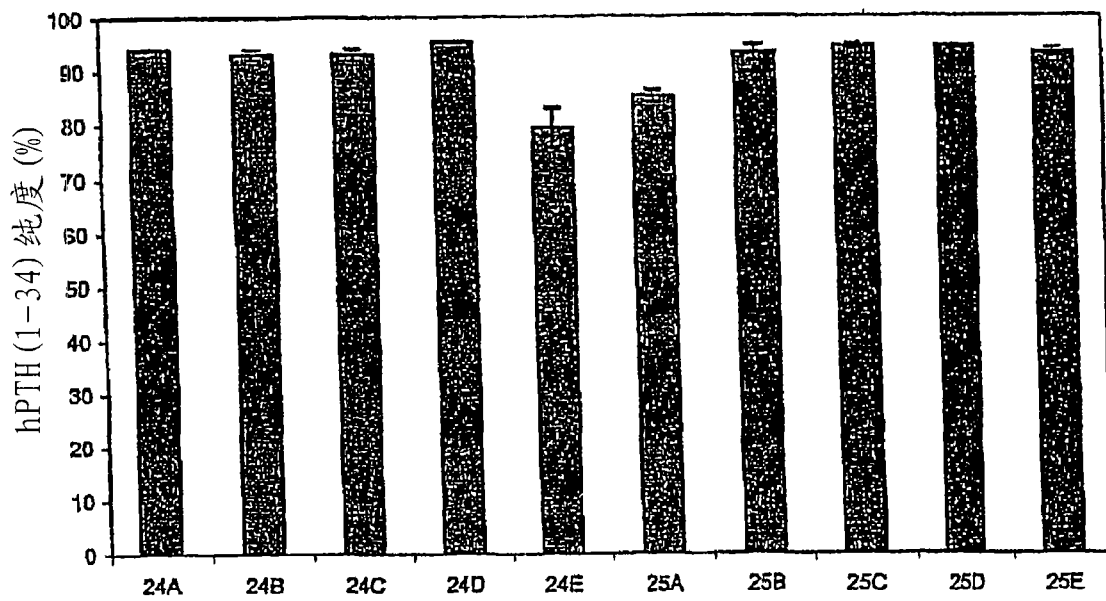


图 7

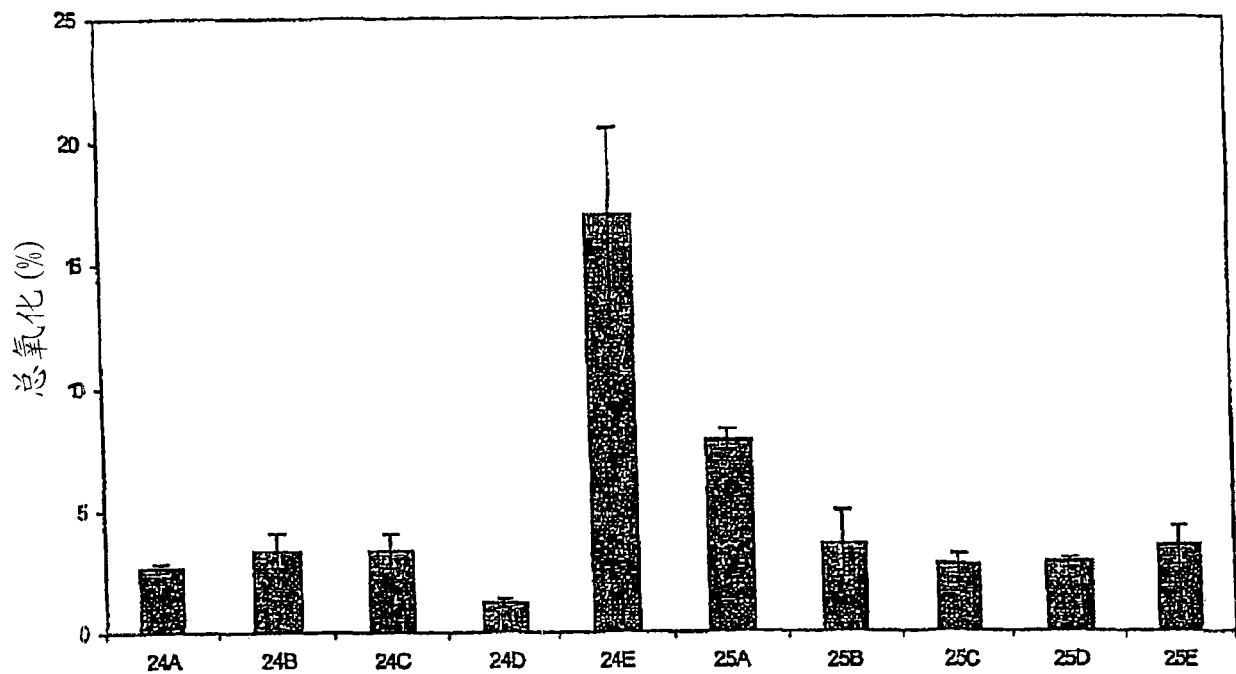


图 8

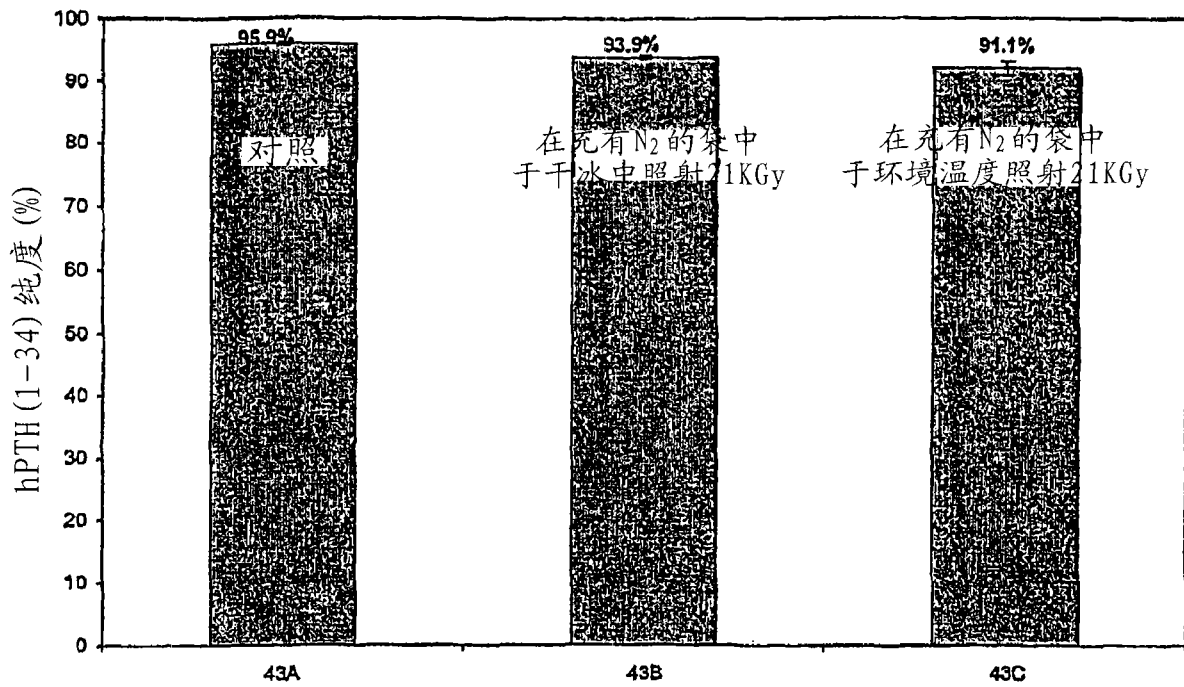


图 9

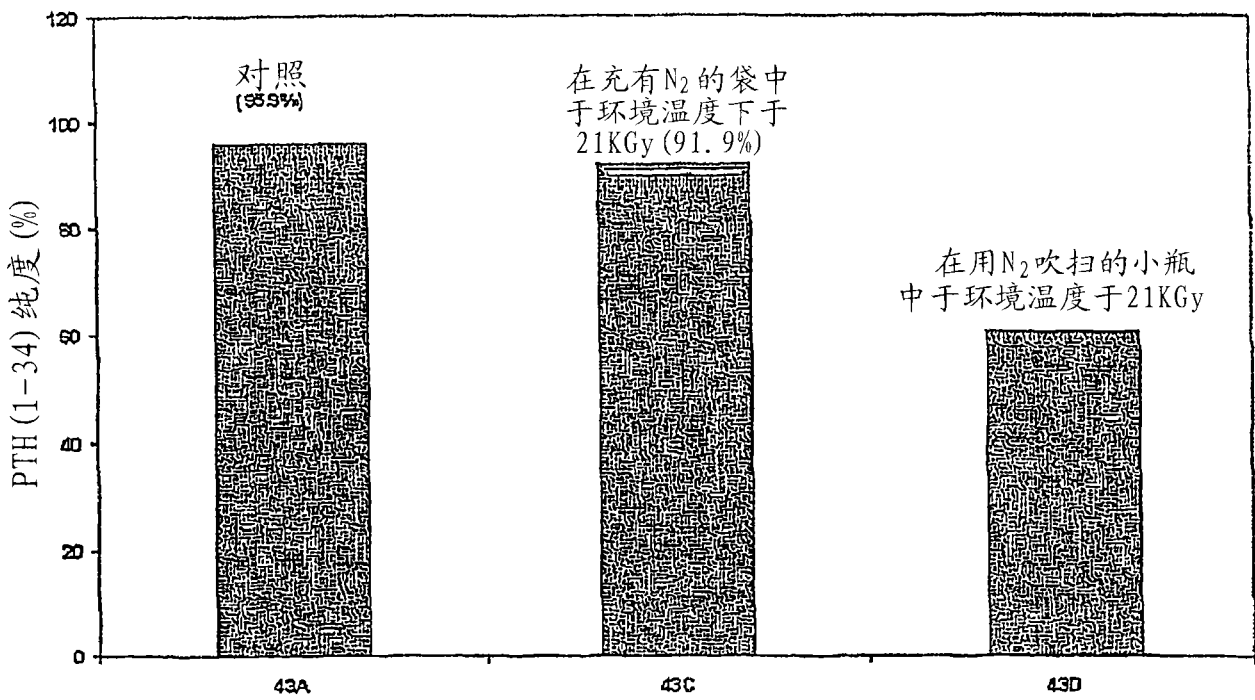


图 10

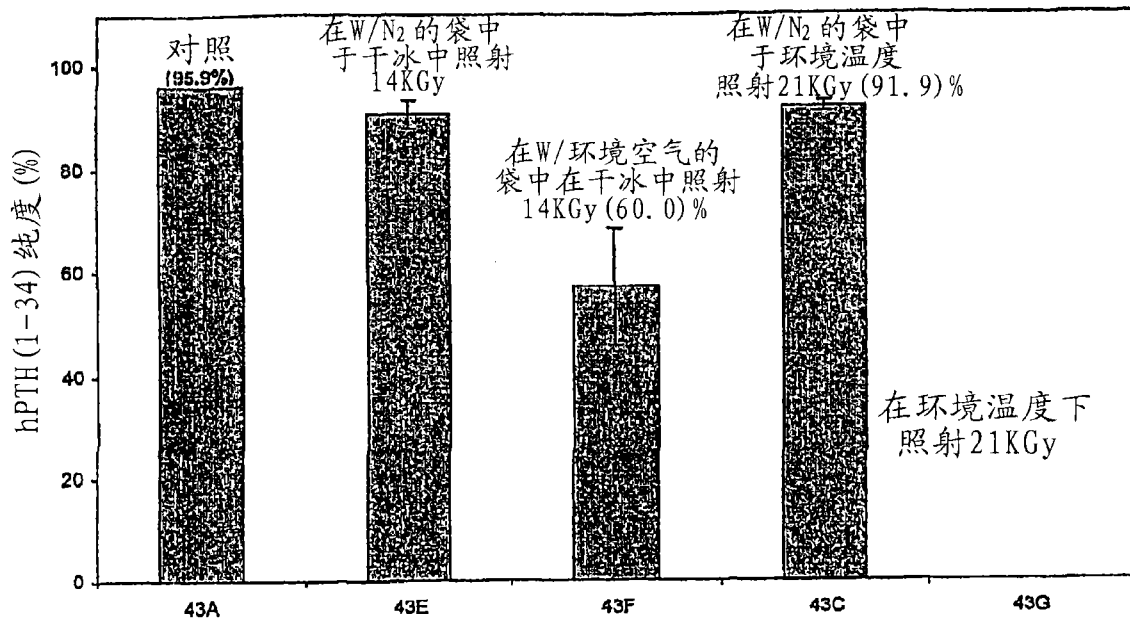


图 11

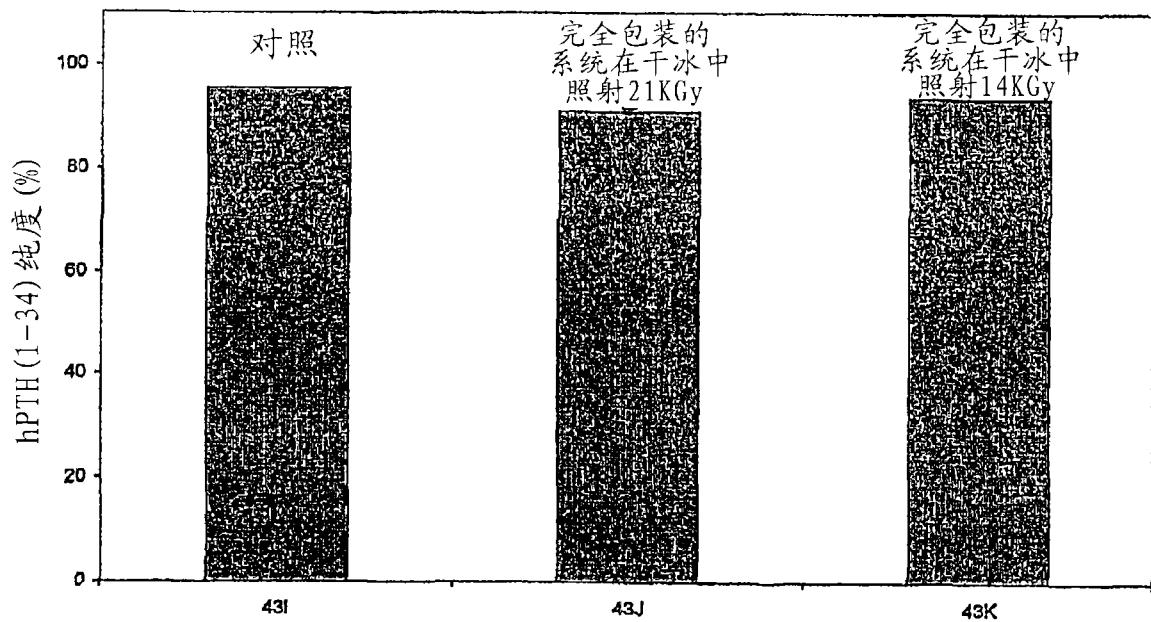


图 12

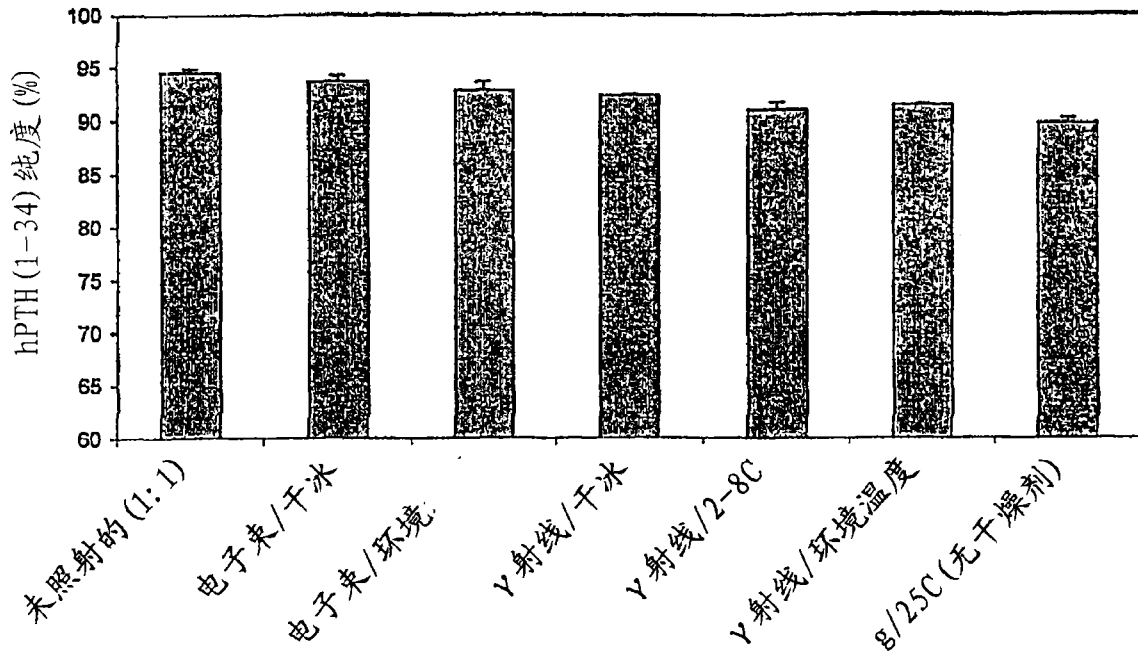


图 13

1-1和对照样相比的变化

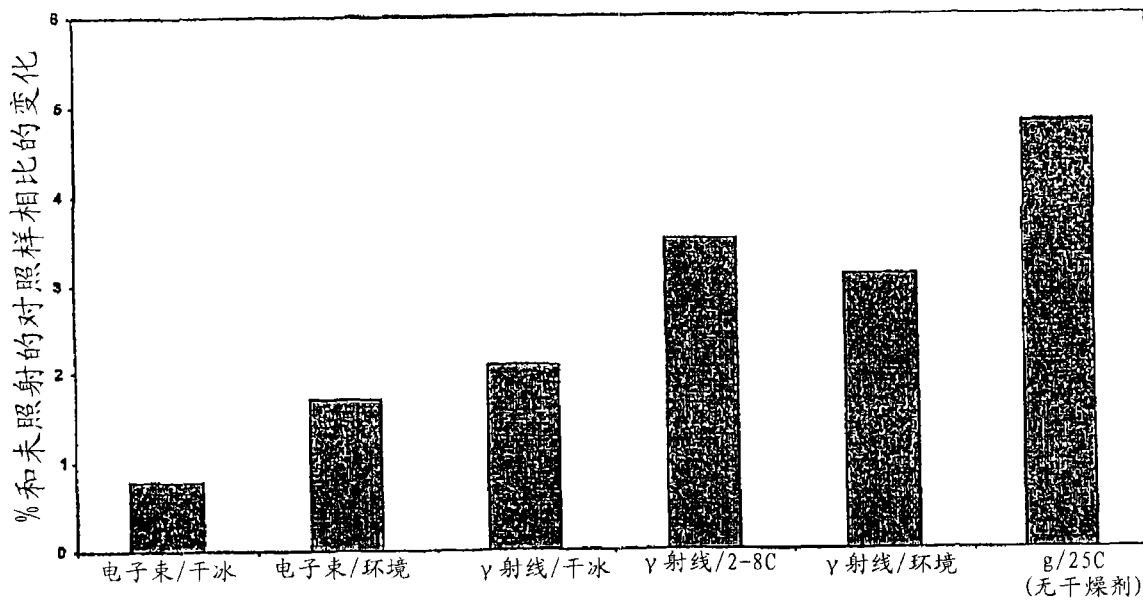


图 14

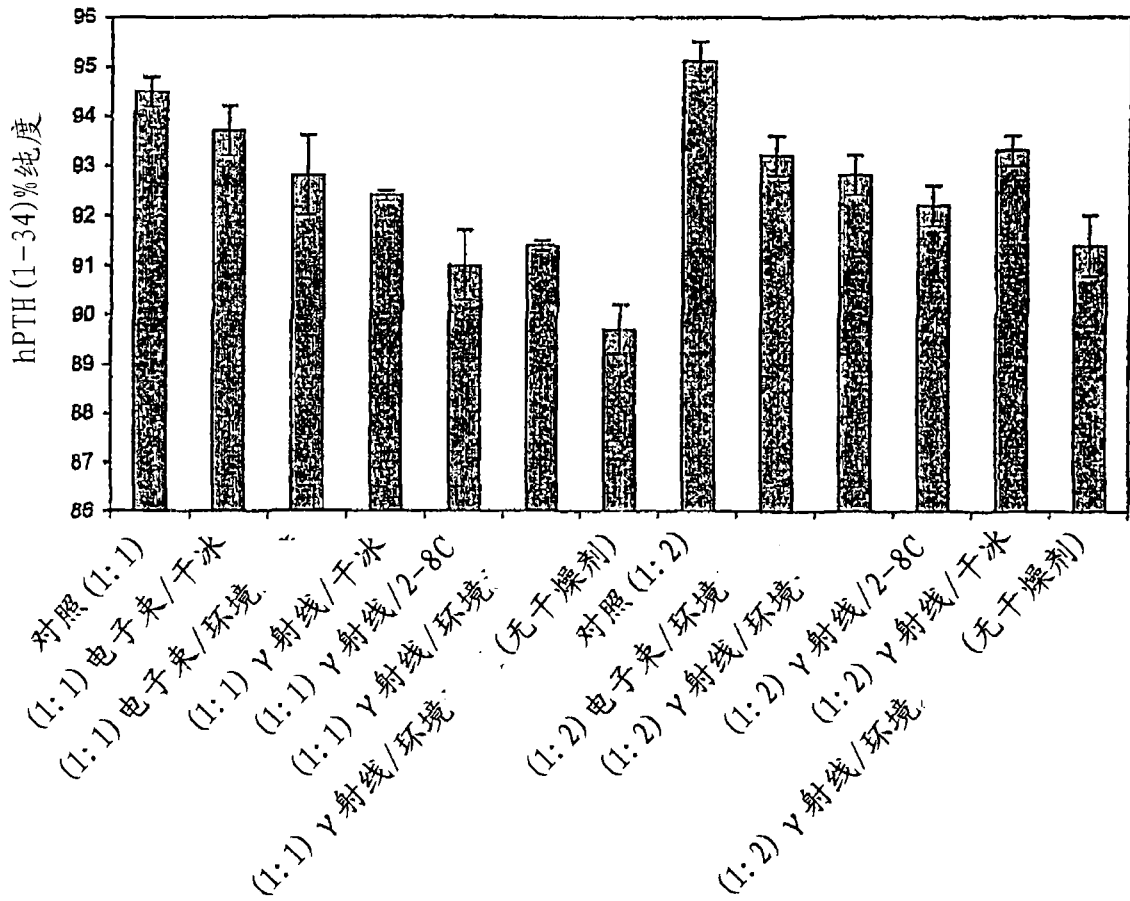


图 15