

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01)

A61B 17/20 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0037320

(43) 공개일자

2006년05월03일

(21) 출원번호 10-2006-7000059

(22) 출원일자 2006년01월02일

번역문 제출일자 2006년01월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/021393

(87) 국제공개번호

WO 2005/002453

국제출원일자 2004년07월01일

국제공개일자

2005년01월13일

(30) 우선권주장

60/484,930

2003년07월02일

미국(US)

(71) 출원인

알자 코포레이션

미국 캘리포니아 94039-7210 마운틴 뷰 피.오.박스 7210 엠10-3비 찰스톤 로드 1900

(72) 발명자

코르미어, 미셸 제이. 엔.

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 앤드스버리 애비뉴 278

마트리아노, 제임스

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 리다 드라이브 2384

존슨, 주아니타 에이.

미국 캘리포니아주 94002 벨몬트 산 주안 불레바르드 2822

영, 웬디 에이.

미국 캘리포니아주 95014 쿠페르티노 노르망디 코트 10409

코르미어, 미셸 제이. 엔.

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 앤드스버리 애비뉴 278

마트리아노, 제임스

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 리다 드라이브 2384

존슨, 주아니타 에이.

미국 캘리포니아주 94002 벨몬트 산 주안 불레바르드 2822

영, 웬디 에이.

미국 캘리포니아주 95014 쿠페르티노 노르망디 코트 10409

다도나, 피터 이.

미국 캘리포니아주 94025 덴로 파크 앤더슨 웨이 35

(74) 대리인

최규팔

이은선

심사청구 : 없음

(54) 미세돌출부 어레이 번역화 패치 및 방법

요약

항원성 약물을 포함하는 저장소를 가지는 미세돌출부 멤버 (10) 및 그러한 멤버를 사용하여 포유동물 (예, 인간)에 예방접종하는 방법을 개시하고 있다. 미세돌출부 멤버는 실질적으로 피부 반응을 감소시키면서, 항원성 약물 (예, 백신 항원)을 경피적으로 송달하는데 사용된다. 이것은 유도량(induction amount)을 송달하고, 그 후에 하나 이상의 다음 부스터량(booster amount)을 송달함으로써 이루어진다. 유도량은 부스터량보다 상대적으로 더 많다. 이 기술은 사용의 효능 및 편리성을 개선하기 위해 다양한 치료 백신에 광범위하게 적용가능하다.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 활성 약물의 송달 시스템 및 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 미세돌출부 어레이를 통한 항원성 약물의 경피 송달에 관한 것이다.

배경기술

백신과 같은 항원성 약물의 송달 또는 투여는 경구, 경비, 근육내(IM), 피하(SC), 및 피내(ID)를 포함하는 다양한 투여 경로를 통하여 달성되는 것으로 알려져 있다. 추가로 투여 경로가 면역 반응의 형태에 영향을 미칠 수 있는 것으로 기재되어 있다. 예를 들어, LeClerc, 등의 "Antibody Response to a Foreign Epitope Expressed at the Surface of Recombinant Bacteria: Importance of the Route of Immunization," Vaccine, vol. 7, pp. 242-248 (1989) 참조.

대다수의 상업적 백신은 IM 또는 SC 경로를 통해 투여된다. 거의 모든 경우에 있어서, 백신들은 고속 액체 제트-주사기가 약간의 성공에도 불구하고 주사기 및 바늘을 사용한 통상의 주사로 투여된다. 예를 들어, Parent du Chatelet 등의 Vaccine, Vol. 15, pp. 449-458 (1997) 참조.

보다 통상적인 투여 경로의 대안으로, 면역 기관으로써의 피부의 기능을 이용한 ID 경로의 송달에 제기된 관심이 증가하고 있다. 예를 들어, Tang 등의 Nature, vol. 388, pp. 729-730 (1997); Fan, 등의 Nature Biotechnology, vol. 17, pp. 870-872 (1999); and Bos, J. D., ed., Skin Immune System (SIS), Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology, CRC Press, pp. 43-146 (2nd Ed., 1997) 참조.

피부로 유입되는 병원체는 다양한 메카니즘을 통해 미생물을 제거할 수 있는 매우 조직화되고 다양한 개체군의 특수 세포와 직면한다. 표피 랑게르한스 세포(LC)는 생존에 적합한 표피에서 발견되는 강력한 항원-제시 세포이다. 임파구 및 진피 마크로파지는 진피를 통하여 침투하여 반-연속적인 네트워크를 형성한다. 케라티노사이트 및 랑게르한스 세포는 면역학적으로 활성이 있는 화합물의 다양한 어레이를 생성하기 위해 발현하거나 유도될 수 있다. 총체적으로, 이들 세포들은 고유하고 특이적인 면역 반응 모두를 최종적으로 조절하는 복합적 일련의 경우를 조정한다.

LC의 통상의 기능은 항원을 검출, 포획 및 제시하여 면역 반응을 일으켜서 병원체를 침범하는 것이다. LC는 피내(epicutaneous) 항원을 내재화하고, 국소적 피부-배출 림프 노드에 트래픽클링(trafficking)되고, 진행된 항원을 T 세포에 제시하는 기능을 수행한다. 면역계에서 피부의 역할에 대한 검토는 Fichtelius 등의 Irait. Arch. Allergy, vol. 37, pp. 607- 620 (1970), and Sauder, J., Invest. Dermatol, vol. 95, pp. 105-107 (1990)에 기재되어 있다.

피부 면역계의 유효성은 피부를 타겟으로 한 백신 전략의 성공 및 안정성 때문이다. 피부 스캐리피케이션(scarification)에 의한 약독화된 천연두 백신을 사용한 예방 접종이 치명적인 천연두 질병의 세계적인 근절을 성공적으로 이끌었다. 다양한 백신의 표준 IM 용량의 1/5 내지 1/10을 사용한 진피내 주사가 다수의 백신을 사용한 면역 반응을 유도하는데 효과적인 동시에, 저용량의 광견병 백신이 진피내 적용에 대한 상업적 허가를 얻었다.

이러한 장점에도 불구하고, 인체에서 항원을 특이적으로 표피 및/또는 진피로 송달하는 실용적이고, 신뢰할 수 있으며, 최소한의 침습적 방법이 여전히 개발되고 있다. 진피내 주사에 대한 중대한 한계는 통상의 바늘이 매우 높은 수준의 눈-손의 공동작업 및 손가락의 기민함을 요구한다는 것이다. 따라서, 바늘이 없는 백신 송달 시스템의 개발에 대한 관심이 증가하고 있다.

독립적인 연구실들은 단백질 및 DNA-기초 항원을 포함하는 고분자에 대한 바늘이 없는 면역화를 증명하였다. Glenn 등은 비처리된 피부에 적용된 보조제와 혼합된 파상풍 독소, 콜레라 독소를 포함하는 용액이 항-콜레라 독소 항원을 유도할 수 있음을 증명하였다[Glenn, 등, Nature, vol. 391, p.851 (1998)].

Tang 등은 추가로 인간 암배아 항원을 코딩하는 아데노바이러스 벡터의 국소적 적용이 항원-특이적 항체를 유도함을 증명하였다[Tang, 등, Nature, vol. 388, pp. 729-730 (1997)]. Fan 등은 또한 간염 B 표면 항원을 코딩하는 네이키드 DNA의 국소적 적용이 세포적 및 체액성 면역 반응을 유도할 수 있음을 증명하였다[Fan, 등, Nature Biotechnology, vol. 17, pp. 870-872 (1999)].

따라서, 경피 송달은 피하 주사, 정맥내 주입 또는 1경구를 통해 다르게 송달될 필요가 있는 항원성 약물을 투여하는 방법을 제공한다. 경피적 백신 송달은 이들 영역 모두에서 향상성을 제공한다. 경구 송달에 비해 경피 송달은 위장관 약물 대사를 피하여 소화관의 거친 환경을 피하고, 초회통과 효과를 감소시키며, 소화 및 간 효소에 의해 가능한 불활성화를 피한다. 반대로, 소화관은 경피 투여 중에 백신에 대상이 되지 않는다.

본 명세서에서 사용되는 용어 "경피"는 수술용 나이프로 절개 또는 피하 니들로의 피부의 피어싱과 같은 피부의 실질적인 절개 또는 침투 없이, 피부를 통해 항원성 약물을 (예: 백신 또는 다른 면역학적으로 활성이 있는 약물) 국소적 조직, 특히 진피 및 표피, 또는 전신적 순환계로 송달하는 것을 의미하는 일반적인 용어이다. 경피적 약물 송달은 수동적 확산 뿐만 아니라 전기(예: 전리 요법) 및 초음파(예: 음성영동법)와 같은 외부 에너지원에 기초한 능동 수송을 통해 송달하는 것을 포함한다.

보다 일반적인 수동적 경피 약물 송달 시스템은 고농도의 활성 약물을 포함하는 약물 저장소를 갖는다. 이 저장소는 피부와 접촉하기에 적합하며, 약물이 환자의 피부를 통하여 신체 조직 또는 혈류내로 확산될 수 있게 한다.

당해 기술분야에서 공지된 바와 같이, 경피 약물 플럭스는 피부 상태, 약물 분자의 크기 및 물리화학적 성질, 및 피부를 통한 농도 구배에 의존한다. 다수 약물에 대하여 피부 침투성이 낮기 때문에 수동적 경피 송달의 적용은 제한되어 있다. 침투성이 낮은 것은 주로 지질 이중막에 의해 둘러싸여진 각질 섬유로 채워진 납작한 죽은 세포(즉, 각질 세포)로 구성된 가장 바깥쪽 피부층이 각질층이기 때문이다. 지질 이중막의 구조가 고도로 잘 정돈되어 있기 때문에 상대적으로 각질층, 특히 친수성 및 고분자량 약물 및 단백질, 네이키드(naked) DNA, 바이러스성 벡터와 같은 고분자(macromolecule)는 불침투성이다. 결과적으로, 경피 송달은 통상 제한된 친수성을 띤 저분자량의 화합물(< 500 달톤)의 수동적 송달에 제한된다. 이것은 통상 항원성 약물의 면역학적 유효량을 송달하지 못 한다.

수동의 경피적 확산 약물 플럭스를 증가시키는 일반적인 방법은 약물, 화학적 침투성 증진제와 같은 피부 침투성 증진제, 탈모제, 고분자에 대한 침투성을 증가시키는 폐색 및 수소화 기술로 피부를 미리 처리하거나 함께 송달하는 것이다. 그러나, 이들 방법들은 치료 약물을 연장된 소모 시간 없이 송달하지 못 하며, 상대적으로 송달 수단으로서 비능률적이다. 더욱이, 화학적 침투성 증진제의 효과는 자극이 없는 농도로 제한된다. 경피 플럭스를 증진시키는 이들 방법의 효능은 적어도 거대 단백질에 대하여는 그의 크기 때문에 제한되어 있다. 능동 수송 시스템은 각질층을 통해 약물 플럭스를 돕는 외부 에너지를 사용한다.

또한, 경피적으로 송달되는 약물의 양을 증진시키기 위해 가장 외부의 피부층을 기계적으로 침투하거나 봉쇄하여, 피부로의 통로를 만들도록 개발된 많은 기술 및 시스템이 있다. 그러한 침투 증진을 위한 물리적 방법은 사포 마모, 테이프 박리 및 두갈래(bifurcated) 바늘을 포함한다. 이들 기술이 침투성을 증가시키는 반면, 약물 흡수에 대한 그들 효과의 크기를 예측하기 어렵다. 레이저 절제, 다른 물리적 침투성 증진제는 보다 재현가능한 효과를 제공할 수 있으나, 현재 번거롭고 고가이다.

스캐리파이어(scarifier)로 알려져 있는 초기의 백신 장치는 일반적으로 적용 부위에서 피부를 조금 베어내거나 스크래치하기 위하여 사용되는 다수의 침공(tines) 또는 바늘을 포함하였다. 백신은 미국 특허 No. 5,847,726에 기술된 바와 같이 피부에 국소 적용되거나, 미국 특허 Nos. 4,453,926, 4,109,655, 및 3,136,314에 기술된 바와 같은 스캐리파이어의 침공에 적용되는 습윤성 액체로서 적용되었다.

그러나, 약물을 송달하기 위하여 스캐리파이어를 사용할 때의 심각한 단점은 경피 약물 플럭스 및 송달되는 최종(resulting) 투여량을 측정하기 어렵다는 것이다. 또한, 편형시킬 수 있고 절연 천자(puncturing)를 가능하게 하는 피부의 탄력성, 복원성 및 변형성에 기인하여 작은 피어싱 요소는 자주 피부를 균일하게 관통시키지 못하고/거나 피부 관통시 약물의 액체 코팅을 닦아낸다.

또한, 피부의 자가 치유 과정에 기인하여 피부에 형성된 슬릿 또는 천자(puncture)는 각질층으로부터 피어싱 요소를 제거한 후 폐쇄되는 경향이 있다. 따라서 피부의 탄력성은 이들 성분이 피부를 관통함에 따라 작은 피어싱 요소에 적용되었던 활성 약물 액체 코팅을 제거하는 작용을 한다. 또한, 피어싱 요소에 의해 형성된 작은 슬릿은 장치 제거 후 신속하게 치유되고 피어싱 요소에 의해 형성된 통로를 통한 액체 약물 용액의 이동은 제한되어 결국 상기 장치의 경피 플럭스는 한정된다.

경피 약물 송달을 증진시키기 위해 작은 피부 피어싱 요소를 사용하는 다른 시스템 및 장치는 미국 특허 Nos. 5,879,326, 3,814,097, 5,250,023, 3,964,482, 미국 특허 Reissue No. 25,637, 및 PCT 공개 Nos. 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, 및 WO 98/29365에 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다.

이들 선행기술 시스템들은 피부의 가장 외층(즉, 각질층)을 피어싱하기 위한 다양한 모양 및 크기의 피어싱 요소들을 사용한다. 참고 문헌에 기재된 피어싱 요소들, 또는 미세돌출부들은 일반적으로 얇고 평평한 구성원, 예로서 패드 또는 시트로부터 직각으로 돌출된다. 통상, 다수의 미세돌출부가 어레이에 배열되어 경피 송달 패치를 제공한다. 몇몇 이들 장치에서 피어싱 요소들은 그의 미세돌출부 길이가 단지 약 25-400 마이크로미터이고, 미세칼날의 두께가 단지 약 5-50 마이크로미터로 극도로 작다. 이 작은 피어싱/커팅 요소들은 그를 통해 경피적 약물 송달을 증진시키기 위하여 각질층에 상당한 작은 마이크로슬릿/마이크로컷을 만든다.

따라서, 미세돌출부 어레이 패치 기술이 피부를 관통하여 경피적으로 송달될 수 있는 약물 타입의 수를 증가시키기 위해 개발되었다. 적용에 따라, 미세돌출부는 피부의 수층 장벽(각질층)을 통해 표면 통로를 형성하여 친수성 및 중합체 송달을 용이하게 한다. 미세돌출부 어레이를 통해 항원성 약물이 (예, 백신 항원) 진피내로 송달될 때, 일차 면역화에 따라 피부 반응이 극히 낮아짐을 발견하였다. 그럼에도 불구하고, 부스터(booster) 투여에 따른 국소적 홍반 및 부종을 포함하는 피부 반응을 최소화할 필요가 여전히 남아있다.

따라서, 본 발명의 목적은 미세돌출부를 사용하여 항원성 약물을 경피적으로 송달시켜 포유동물을 예방접종하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가적 목적은 항원성 약물을 다수의 투여로 경피적으로 송달하는 것이다.

또한 본 발명의 다른 목적은 경피적으로 송달된 예방 접종에 대한 피부 반응을 최소화하는 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

상기 목적 및 하기 언급되고 분명해질 목적에 따라, 본 발명에 따른 백신과 같은 항원성 약물을 경피적으로 송달하기 위한 송달 멤버 또는 면역화 패치는 적어도 하나의 항원성 약물을 수용하기에 적합한 미세돌출부 어레이 및 저장소를 포함한다. 미세돌출부 어레이는 피부의 가장 외층(즉, 각질층)을 관통하여 절개하고, 피부 하부의 표피 및/또는 진피층을 침투하기에 적합한 다수의 피부-피어싱 미세돌출부를 포함한다. 바람직하게는, 미세돌출부는 모세혈관에 도달하여 중대한 출혈을 일으키는 깊이까지 피어싱하지 않는다.

본 발명의 한 구체예에서, 송달 멤버는 밀도가 적어도 약 10 미세돌출부/cm², 더욱 바람직하게는, 적어도 약 200-2000 미세돌출부/cm² 범위인 미세돌출부를 가진다. 다른 구체예에서, 송달 멤버는 단일 미세돌출부를 포함한다.

한 구체예에서, 송달 멤버는 스테인리스 스틸, 티타늄, 니켈 티타늄 합금 또는 유사한 생체적합성 물질로 구성된다.

다른 구체예에서, 송달 멤버는 중합체와 같은 부도체 물질로 구성된다. 또한, 송달 멤버는 Parylene^R과 같은 부도체 물질로 코팅될 수 있다.

본 발명의 구체예에 따라, 숙주 또는 포유동물에 항원성 약물을 송달하는 방법은 (즉, 면역화) 적어도 두개의 경피 송달 멤버를 가지는 송달 시스템을 제공하고, 제1의 경피 송달 멤버로 항원성 약물의 유도량(induction amount)을 송달하며, 그로부터 적어도 약 7일 후에, 제2의 경피 송달 멤버로 상기 유도량(induction amount)의 약 50 중량% 까지 포함하는 항원성 약물의 부스터량(booster amount)을 송달하는 단계를 포함하고,

여기서 각각의 경피 송달 멤버는 각질층을 피어싱하도록 구성된 다수의 미세돌출부 (또는 그의 어레이) 및 항원성 약물을 수용하기에 적합한 저장소를 가지며, 그 저장소는 포유동물과 항원성 약물-전달 관계에 놓여있는데 적합하다.

본 발명의 적어도 하나의 구체예에서, 저장소는 원위에 위치되지만, 미세돌출부와 연결된 송달 멤버의 영역을 포함한다. 다른 구체예에서, 저장소는 송달 멤버, 바람직하게는, 미세돌출부 상에 놓인 생체적합성 코팅을 포함한다. 또한 다른 구체예에서, 저장소는 고체 매질을 포함하며, 여기서 시스템은 고체 매질과 협력하기에 적합한 수화 매질을 추가로 포함한다.

본 발명에 따라, 상대적으로 과량의 항원성 약물이 제1의 송달 멤버를 통하여 제1 적용 단계에서 진피내로 송달되고, 그 이후에 하나 이상의 상대적으로 소량의 항원성 약물이 하나 이상의 다음 단계를 통하여 진피내로 송달된다. 전형적으로, 연속적인 적용 단계에서 송달된 항원성 약물의 양은 제1 적용 단계에서 송달된 양의 약 50 중량% 보다 적다.

본 발명의 한 구체예에 따라, 실질적으로 동일한 크기 및 구조의 미세돌출부 어레이를 가진 두개의 송달 멤버를 포함하는 송달 시스템은 두-단계 방법을 사용한다. 초회량 투여 시, 미세돌출부 어레이는 하나 이상의 다음의 용량 투여 시의 접촉 시간에 비해 장시간 동안 포유동물과 피부-피어싱 접촉 상태로 남겨둔다. 이런 식으로, 제1의 미세돌출부 어레이는 다음 투여에 비해 과량의 항원성 약물을 송달한다.

바람직하게는, 항원성 약물의 초회량을 송달 시, 미세돌출부는 적어도 약 0.5 시간, 보다 바람직하게는, 적어도 약 1 시간, 보다 더욱 바람직하게는, 1 및 24 시간 사이 동안 숙주 또는 포유동물(예, 인간 환자)의 피부와 피부-피어싱 관계에 놓여있다. 항원성 약물의 다음 용량을 송달 시, 미세돌출부는 바람직하게는 1 시간 미만, 보다 바람직하게는, 0.25 시간 미만 동안 피부-피어싱 관계에 놓여 있다.

본 발명의 두번째 구체예에 따라, 환자에 적용된 제1의 미세돌출부 어레이는 다음에 적용되는 미세돌출부 어레이에 비해 다수의 미세돌출부, 보다 유효한 피부 접촉 지역 및/또는 저장소 중의 보다 많은 농도의 항원성 약물을 가진다. 이런 식으로, 최초 적용된 미세돌출부 어레이는 다음에 적용되는 미세돌출부 어레이 보다 상대적으로 더 많은 양의 항원성 약물을 송달한다.

바람직하게는, 제1의 송달 멤버 적용 및 제2의 송달 멤버 적용 간의 기간은 적어도 7 days, 보다 바람직하게는, 적어도 14 days, 보다 더욱 바람직하게는, 적어도 약 21 days이다. 그러한, 당해 분야의 당업자는 초기 적용 및 다음의 부스터 적용 간의 기간이 송달되는 항원성 약물 뿐만 아니라 환자의 나이(예, 소아 또는 어른)에 따라 많은 부분에서 변화할 것임을 인식할 것이다.

더욱이, 제1 적용 및 하나 이상의 다음의 부스터 적용에서 송달되는 항원성 약물의 상대적인 양은 또한 특정 항원성 약물 및 그것의 추천된 용량 뿐만 아니라, 환자의 나이에 매우 의존적일 것이다.

본 발명에 따라, 항원성 약물은 단백질-기초 백신, 다당류-기초 백신 및 핵산-기초 백신을 포함하는 백신, 바이러스 및 박테리아를 포함할 수 있다.

항원성 약물을 포함하는 본 발명의 실시예 유용한 상업적으로 이용가능한 백신은 이에 제한되지 않지만, 플루(flu) 백신, 라임(lyme) 질환 백신, 광견병 백신, 홍역 백신, 뎀프스 백신, 수두 백신, 천연두 백신, 간염 백신, 백일해 백신, 및 디프테리아 백신을 포함한다.

다른 적절한 항원성 약물은 이에 제한되지 않지만, 단백질 형태의 항원, 다당류 접합체, 올리고사카라이드, 및 지질 단백질을 포함한다. 이들 서브유닛 백신은 백일해균(*Bordetella pertussis*) (재조합 PT 엑신스(accinse)-무세포), 파상풍균(*Clostridium tetani*) (정제, 재조합), 디프테리아균(*Corynebacterium diphtheriae*) (정제, 재조합), 거대세포 바이러스(*Cytomegalovirus*) (당단백질 서브유닛), 그룹 A 스트렙토코쿠스 (당단백질 서브유닛, 파상풍 독소를 가진 당포합체 그룹 A 다당류, 독성 서브유닛 담체와 연결된 M 단백질/펩티드, M 단백질, 다가 타입-특이적 에피토프, 시스테인 프로테아제, C5a 펩티다제), 간염 B 바이러스 (재조합 Pre S1, Pre-S2, S, 재조합 코어 단백질), 간염 C 바이러스 (재조합-발현 표면 단백질 및 에피토프), 인간 유두종바이러스 (캡시드 단백질, TA-GN 재조합 단백질 L2 및 E7 [HPV-6로부터], HPV-11

로부터의 MEDI-501 재조합 VLP LI, 4가(Quadrivalent) 재조합 BLP LI [HPV-6로부터], HPV-11, HPV-16, 및 HPV-18, LAMP-E7 [HPV-16로부터]), 레지오넬라균(*Legionella pneumophila*)(정제 박테리아 표면 단백질), 뇌수막염균(*Neisseria meningitidis*)(파상풍 독소를 가진 당포합체), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(합성 펩티드), 풍진 바이러스(합성 펩티드), 수막구균 B OMP에 포함된 페렴균(*Streptococcus pneumoniae*)(당포합체 [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F], CRM197에 포함된 당포합체 [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], CRM1970에 포함된 당포합체 [1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], 매독균(*Treponema pallidum*)(표면 지질 단백질), 대상포진(*Varicella zoster*) 바이러스(서브유닛, 당단백질), 및 콜레라균(*Vibrio cholerae*)(포합성 리포폴리사카라이드)를 포함한다.

핵산을 포함하는 백신은 이에 제한되지 않지만, 예를 들어, 수퍼코일드 플라스미드 DNA와 같은 단백질 및 이중체 핵산; 선형 플라스미드 DNA; 코스미드(cosmids); 박테리아 인공 크로모솜(BACs); 효모 인공 크로모솜(YACs); 포유동물 인공 크로모솜; 및 예로써 mRNA와 같은 RNA 분자를 포함한다. 핵산의 크기는 수천 킬로베이스까지일 수 있다. 추가로, 본 발명의 특정 구체예에서, 핵산은 단백질성 약물과 결합되거나, 하나 이상의 화학 수식, 예를 들어, 포스포로티오에이트(phosphorothioate) 부분을 포함할 수 있다. 핵산의 엔코딩 서열은 면역 반응에 바람직한 것에 대항하는 항원 서열을 포함한다. 추가로, DNA의 경우, 프로모터 및 폴리아데닐레이션 서열이 또한 백신 구성에 포함될 수 있다. 엔코딩된 항원은 암 항원 뿐만 아니라 감염성 질환, 파토젠(pathogens)의 항원성 성분 모두를 포함한다. 따라서, 핵산은 예를 들어, 감염성 질환, 암, 알러지, 자가면역 및 염증성 질환 분야에서 이용한다.

백신 항원과 함께 보조제를 증대시키는 적절한 면역 반응은 알루미늄 포스페이트 겔; 알루미늄 하이드록사이드; 알갈(algal) 글루칸; β -글루칸; 콜레라 독소 B 서브유닛; CRL1005; $x=8$ 및 $y=205$ 의 평균값을 가진 ABA 블록 공중합체; 감마이눌린; 선형(분지화되지 않은) β -D(2- >1) 폴리프락토폰라녹실- α -D-글루코스; 게르부(Gerbu) 보조제: N-아세틸글루코사민-(β 1-4)-N-아세틸무라밀-L-알라닌-D-글루타민(GMDP), 디메틸 디옥타데실암모늄 클로라이드(DDA), 징크 L-프롤린 염 복합체(Zn-Pro-8); 이미퀴모드(Imiquimod)(1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민; ImmTherTM: N-아세틸글루코아미닐-N-아세틸무라밀-L-Ala-D-이소Glu-L-Ala-글리세롤 디팔미테이트; MTP-PE 리포솜: $C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa \cdot 3H_2O$ (MTP); 무라메티드(Murametide): Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃; 플레우란(Pleuran): β -글루칸; QS-21; S-28463: 4-아미노-a, a-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올; 스클라보(sclavo) 펩티드: VQGEESENDC · HCl(IL-1 β 163-171 펩티드); 및 트레오닐-MDP (TermurtideTM): N-아세틸 무라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민, 및 인터루킨 18, IL-2, IL-12, IL-15을 포함하는 백신; 및 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드 함유 CpG와 같은 DNA 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 보조제를 포함할 수 있다. 추가로, IL-18, IL-2, IL-12, IL-15, IL-4, IL-10, 감마 인터페론, 및 NF 카파 B 조절 시그널링 단백질과 같은 핵산 서열 면역-조절 림포킨을 엔코딩하는 핵산 서열이 사용될 수 있다.

전체 바이러스 또는 박테리아는 이에 제한되지 않지만, 거대세포 바이러스, 간염 B 바이러스, 간염 C 바이러스, 인간 유두종바이러스, 풍진 바이러스 및 대상 포진 바이러스와 같은 약독화 또는 사멸한 바이러스, 백일해균, 파상풍균, 디프테리아균, 그룹 A 스트렙토코쿠스, 레지오넬라균, 뇌수막염균, 슈도모나스 아에루기노사, 페렴균, 매독균 및 콜레라균과 같은 약독화 또는 사멸한 바이러스, 및 그의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 몇몇 구체예에서, 송달 시스템은 수화겔을 추가로 포함한다. 상기 알려진 구체예에서, 저장소는 미세돌출부의 원위에 위치하고, 항원성 약물은 바람직하게는 수화겔 중에 제제화된다. 다른 구체예에서, 수화겔은 항원성 약물 및 그에 따른 수화 매질로서의 기능을 포함하지 않는다.

수화겔은 바람직하게는 고분자성 중합체 네트워크를 가진 물-기초 수화겔을 포함한다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 중합체 네트워크는 이에 제한되지는 않지만, 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스(HEMC), 에틸하이드록시에틸셀룰로스(EHEC), 카르복시메틸 셀룰로스(CMC), 폴리(비닐 알콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리(n-비닐 피롤리돈), 및 플루로닉(pluronic)을 포함한다.

수화겔 및 그의 제제는 바람직하게는 하나의 계면활성제를 포함하며, 여기서 계면활성제는 양쪽이온성(zwitterionic), 양성(amphoteric), 양이온성, 음이온성, 또는 비이온성일 수 있다. 적절한 계면활성제는 이에 제한되지 않지만, 소듐 라우로암포아세테이트, 소듐 도데실 설페이트(SDS), 세틸피리디늄 클로라이드(CPC), 도데실트리메틸 암모늄 클로라이드(TMAC), 벤잘코늄, 클로라이드, 트윈 20 및 트윈 80과 같은 폴리소르베이트, 소르비탄 라우레이트와 같은 다른 소르비탄 유도체, 및 라우레스(laureth)-4와 같은 알코실화 알콜을 포함한다.

본 발명의 추가적 구체예에서, 수화겔 제제는 하나의 중합체 물질 또는 양친성 특성을 지닌 중합체를 포함하고, 여기서 중합체는 이에 제한되지 않지만, 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스 (MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스 (HEMC), 또는 에틸하이드록시에틸셀룰로스 (EHEC)와 같은 셀룰로스 유도체 뿐만 아니라 플루로닉(pluronic)을 포함할 수 있다.

본 발명의 다른 구체예에서, 수화겔 제제는 적어도 하나의 경로 효능 조절제(pathway patency modulator)를 포함하며, 이는 이에 제한되지 않지만, 삼투압 제제(예, 소듐 클로라이드), 양쪽이온성(zwitterionic) 화합물 (예, 아미노산), 및 베타 메타손 21-포스페이트 디소듐 염, 트리암시놀론 아세트나이드 21-디소듐 포스페이트, 하이드로코르타메이트 하이드로클로라이드, 하이드로코르티손 21-포스페이트 소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-포스페이트 디소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염, 파라메타손 디소듐 포스페이트 및 프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염과 같은 항염증제, 및 시트르산, 시트레이트 염 (예 ; 소듐 시트레이트), 텍스트린 설페이트 소듐, 및 EDTA와 같은 항응고제를 포함한다.

또한 다른 구체예에서, 수화겔 제제는 적어도 하나의 혈관수축제를 포함하며, 여기서 혈관수축제는 이에 제한되지 않지만, 에피네프린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 인다졸린, 메티졸린, 트라마졸린, 티마졸린, 옥시메타졸린, 실로메타졸린, 아미데프린(amidephrine), 카파미놀(cafaminol), 사이클로펜타민, 데옥시에피네프린, 에피네프린, 펠리프레신(felypressin), 인다나졸린(indanazoline), 메티졸린, 미도드린, 나파졸린, 노르데프린(nordefrin), 옥토드린(octodrine), 오르니프레신(ornipressin), 옥시메타졸린, 페닐에프린, 페닐에탄올아민, 페닐프로판올아민, 프로필헥세드린, 슈도에페드린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 투아미노헵탄(tuaminoheptane), 티마졸린(tymazoline), 바소프레신, 실로메타졸린(xylometazoline) 및 그의 혼합물을 포함한다.

상기 알려진 바와 같이, 본 발명의 몇몇 구체예에서, 저장소는 송달 시스템의 적어도 하나의 미세돌출부 멤버 위에 있는 고정 코팅을 포함한다. 미세돌출부에 적용되어 고정 코팅을 형성하는 코팅 제제 생체적합성 담체로 용해되거나, 담체로 현탁될 수 있는 적어도 하나의 항원성 약물, 바람직하게는, 거기에 포함된 백신을 가지는 수성 및 비수성 제제를 포함할 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, 코팅 제제는 가용화제/착화제를 포함하며, 여기서 상기 제제는 알파-사이클로텍스트린, 베타-사이클로텍스트린, 감마-사이클로텍스트린, 글루코실-알파-사이클로텍스트린, 말토실-알파-사이클로텍스트린, 글루코실-베타-사이클로텍스트린, 말토실-베타-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필 베타-사이클로텍스트린, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린, 2-하이드록시프로필-감마-사이클로텍스트린, 하이드록시에틸-베타-사이클로텍스트린, 메틸-베타-사이클로텍스트린, 설포부틸에테르-알파-사이클로텍스트린, 설포부틸에테르-베타-사이클로텍스트린, 및 설포부틸에테르-감마-사이클로텍스트린을 포함할 수 있다. 가장 바람직한 가용화제/착화제는 베타-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필 베타-사이클로텍스트린, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린 및 설포부틸에테르7 베타-사이클로텍스트린이다.

본 발명의 한 구체예에서, 코팅 제제는 적어도 하나의 계면활성제를 포함하며, 여기서 계면활성제는 양쪽이온성(zwitterionic), 양성(amphoteric), 양이온성, 음이온성, 또는 비이온성을 포함한다. 적절한 계면활성제의 예는 이에 제한되지 않지만, 소듐 라우로암포아세테이트, 소듐 도데실 설페이트 (SDS), 세틸피리디늄 클로라이드 (CPC), 도데실트리메틸 암모늄 클로라이드 (TMAC), 벤잘코늄, 클로라이드, 트윈 20 및 트윈 80과 같은 폴리소르베이트, 소르비탄 라우레이트와 같은 다른 소르비탄 유도체, 및 라우레스(laureth)-4와 같은 알코실화 알코올을 포함한다.

본 발명의 한 구체예에서, 계면활성제의 농도는 코팅 제제의 약 0.001-2 wt. % 범위이다.

본 발명의 추가적 구체예에서, 코팅 제제는 적어도 하나의 중합체 물질 또는 양친성 특성을 지닌 중합체를 포함하고, 여기서 중합체는 이에 제한되지 않지만, 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스 (MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스 (HEMC), 또는 에틸하이드록시-에틸셀룰로스 (EHEC)와 같은 셀룰로스 유도체 뿐만 아니라 플루로닉(pluronic)을 포함할 수 있다.

본 발명의 한 구체예에서, 양친성 특성을 지닌 중합체의 농도는 바람직하게는 코팅 제제의 약 0.01-20 wt. %이다.

다른 구체예에서, 코팅 제제는 하기 그룹: 폴리 (비닐 알콜), 폴리 (에틸렌 옥사이드), 폴리 (2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리 (n-비닐피롤리돈), 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 혼합물 및 유사 중합체로부터 선택된 친수성 중합체를 포함한다.

바람직한 구체예에서, 코팅 제제 중의 친수성 중합체의 농도는 약 0.01-20 wt. % 범위이다.

본 발명의 다른 구체예에서, 코팅 제제는 생체적합성 담체를 포함하며, 여기서 담체는 이에 제한되지 않지만, 인간 알부민, 생체공합적 인간 알부민, 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 폴리히스티딘, 펜토산 폴리설페이트, 폴리아미노산, 슈크로스, 트레할로스, 멜레지토스, 라피노스 및 스타키오스를 포함한다.

바람직하게는, 코팅 제제 중의 생체적합성 담체의 농도는 코팅 제제의 약 2-70 wt. %, 보다 바람직하게는, 약 5-50 wt. % 범위이다.

추가적 구체예에서, 코팅 제제는 안정화제를 포함하며, 여기서, 안정화제는 이에 제한되지는 않지만, 비환원당, 다당류, 환원 또는 DNase 억제제를 포함한다.

다른 구체예에서, 코팅 제제는 혈관수축제를 포함하며, 여기서 혈관수축제는 이에 제한되지 않지만, 아미데프린(amidephrine), 카파미놀(cafaminol), 사이클로펜타민, 데옥시에피네프린, 에피네프린, 펠리프레신(felypressin), 인다나졸린(indanazoline), 메티졸린, 미도드린, 나파졸린, 노르데프린(nordefrin), 옥토드린(octodrine), 오르니프레신(ornipressin), 옥시메타졸린, 페닐에프린, 페닐에탄올아민, 페닐프로판올아민, 프로필헥세드린, 슈도에페드린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 투아미노헵탄(tuaminoheptane), 티마졸린(tymazoline), 바소프레신, 실로메타졸린(xylometazoline) 및 그의 혼합물을 포함한다. 가장 바람직한 혈관수축제는 에피네프린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 인다나졸린, 메티졸린, 트라마졸린, 티마졸린, 옥시메타졸린 및 실로메타졸린을 포함한다.

사용되는 혈관수축제의 농도는 바람직하게는 코팅의 약 0.1 wt. % 내지 10 wt. % 범위이다.

또한, 본 발명의 다른 구체예에서, 코팅 제제는 적어도 하나의 "경로 효능 조절제(pathway patency modulator)"를 포함하며, 이는 이에 제한되지 않지만, 삼투압 제제(예, 소듐 클로라이드), 양쪽이온성(zwitterionic) 화합물(예, 아미노산), 및 베타메타손 21-포스페이트 디소듐 염, 트리암시놀론 아세트나이드 21-디소듐 포스페이트, 하이드로코르타메이트 하이드로클로라이드, 하이드로코르티손 21-포스페이트 소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-포스페이트 디소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염, 파라메타손 디소듐 포스페이트 및 프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염과 같은 항염증제, 및 시트르산, 시트레이트 염(예 ; 소듐 시트레이트), 텍스트린 설페이트 소듐, 아스피린 및 EDTA와 같은 항응고제를 포함한다.

본 발명의 다른 구체예에서, 코팅 제제는 적어도 하나의 항산화제를 포함하며, 소듐 시트레이트, 시트르산, EDTA(에틸렌-디니트릴로-테트라아세트산)과 같은 제제 또는 아스코르브산, 메티오닌, 소듐 아스코르베이트 등과 같은 자유 라디칼 스캐빈저(scavenger)를 격리시킬 수 있다. 현재 바람직한 항산화제는 EDTA 및 메티오닌을 포함한다.

본 발명의 특정 구체예에서, 코팅 제제의 점도는 저휘발성 반대이온의 추가에 의해 증진된다. 한 구체예에서, 약물은 제제 pH에서 양전하를 가지고 점도-증진 반대이온은 적어도 두개의 산성 pKa를 가진 산을 포함한다. 적절한 산은 말레산, 말산, 말론산, 타르타르산, 아디프산, 시트라콘산, 푸마르산, 글루타르산, 이타콘산, 메글루톨, 메사콘산, 숙신산, 시트라말산, 타르트론산, 시트르산, 트리카르발릴산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 아스파르트산, 글루탐산, 카르본산, 설푸르산, 및 포스포르산을 포함한다.

다른 바람직한 구체예는 약물이 제제 pH에서 양전하를 가지고, 적어도 하나의 반대이온이 적어도 두개의 산성 pKa를 지닌 산인 점도-증진 반대이온의 혼합물에 관한 것이다. 다른 반대이온은 하나 이상의 pKa를 가지는 산이다. 적절한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 설푸르산, 말레산, 포스포르산, 벤젠설푼산, 메탄설푼산, 시트르산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 글루쿠론산, 락트산, 말산, 피루브산, 타르타르산, 타르트론산, 푸마르산, 아세트산, 프로피온산, 펜타노산, 카르본산, 말론산, 아디프산, 시트라콘산, 레볼린산, 글루타르산, 이타콘산, 메글루톨, 메사콘산, 시트라말산, 시트르산, 아스파르트산, 글루탐산, 트리카르발릴산 및 에틸렌디아민테트라아세트산을 포함한다.

통상, 본 발명의 상기 구체예에서, 반대이온의 양은 항원성 약물의 전하를 중성화시켜야 한다. 그러한 구체예로, 반대이온 또는 반대이온의 혼합물이 제제의 pH에서 약물에 존재하는 전하를 중성화시키기에 필요한 양으로 존재한다. 반대이온의 초과량이 (자유 산 또는 염으로써) pH를 조절하고, 적절한 버퍼 능력을 제공하기 위해 제제에 첨가될 수 있다.

다른 바람직한 구체예에서, 약물은 양전하를 가지고, 반대이온은 시트르산, 타르타르산, 말산, 염산, 글리콜산, 및 아세트산으로 이루어진 군에서 선택된 반대이온의 점도-증진 혼합물이다. 바람직하게는, 반대이온이 약 20-200 cp 범위의 점도를 얻기 위해 제제에 첨가된다.

바람직한 구체예에서, 점도-증진 반대이온은 저휘발성 약산과 같은 산성 반대이온이다. 저휘발성 약산 반대이온은 적어도 하나의 산성 pKa가 존재하고, P_{atm} 에서 융점이 약 50 °C 초과이거나, 비등점이 약 170 °C 초과이다. 그러한 산의 예는 시트르산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 글루쿠론산, 락트산, 말산, 피루브산, 타르타르산, 타르트론산, 및 푸마르산을 포함한다.

다른 바람직한 구체예에서, 반대이온은 강산이다. 강산은 약 2보다 적은 pKa가 적어도 하나 존재하는 것으로 정의될 수 있다. 그러한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 설펡산, 설푸르산, 말레산, 포스포르산, 벤젠 설펡산 및 메탄 설펡산을 포함한다.

다른 바람직한 구체예는 적어도 하나의 반대이온이 강산이고 적어도 하나의 반대이온이 저휘발성 약산인 반대이온의 혼합물에 관한 것이다.

다른 바람직한 구체예는 적어도 하나의 반대이온이 강산이고 적어도 하나의 반대이온이 고휘발성인 약산인 반대이온의 혼합물에 관한 것이다. 휘발성 약산 반대이온은 적어도 하나의 pKa가 약 2 보다 크고, P_{atm} 에서 융점이 약 50 °C 미만이거나, 비등점이 약 170 °C 미만이다. 그러한 산의 예는 아세트산, 프로피온산, 펜타노산 등을 포함한다.

바람직하게는, 산성 반대이온은 제제의 pH에서 약물의 양전하를 중성화시키기에 필요한 양으로 존재한다. 반대이온의 초과량이 (자유 산 또는 염으로써) pH를 조절하고, 적절한 버퍼 능력을 제공하기 위해 제제에 첨가될 수 있다.

또한 본 발명의 다른 구체예에서, 특히 항원성 약물이 음전하를 가질 때, 코팅 제제가 저휘발성의 염기성 반대이온을 추가로 포함한다.

바람직한 구체예에서, 코팅 제제는 저휘발성 약염기 반대이온을 포함한다. 저휘발성 약염기는 적어도 하나의 염기성 pKa가 존재하고, P_{atm} 에서 융점이 약 50 °C 초과이거나, 비등점이 약 170 °C 초과이다. 그러한 염기의 예는 모노에탄올로민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메틸글루카민, 및 글루코사민을 포함한다.

다른 구체예에서, 저휘발성 반대이온 적어도 하나의 산성 pKa, 및 적어도 두개의 염기성 pKa가 존재하는 염기성 양쪽성 이온(zwitterions)을 포함하며, 여기서, 염기성 pKa의 수가 산성 pKa의 수보다 더 크다. 그러한 화합물의 예는 히스티딘, 라이신, 및 아르기닌을 포함한다.

또한 다른 구체예에서, 저휘발성 반대이온은 적어도 하나의 pKa가 약 12 보다 큰 강염기를 포함한다. 그러한 염기의 예는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 및 마그네슘 하이드록사이드를 포함한다.

다른 바람직한 구체예는 강염기 및 저휘발성의 약염기를 포함하는 염기성 반대이온의 혼합물을 포함한다. 또한, 적절한 반대이온은 강염기 및 고휘발성의 약염기를 포함한다. 고휘발성 염기는 적어도 하나의 염기성 pKa가 약 12 보다 낮고, P_{atm} 에서 융점이 약 50 °C 미만이거나, 비등점이 약 170 °C 미만이다. 그러한 염기의 예는 암모니아 및 모르폴린을 포함한다.

바람직하게는, 염기성 반대이온은 제제의 pH에서 항원성 약물에 존재하는 음전하를 중성화시키기에 필요한 양으로 존재한다. 반대이온의 초과량이 (자유 산 또는 염으로써) pH를 조절하고, 적절한 버퍼 능력을 제공하기 위해 제제에 첨가될 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 특히 예시된 물질, 방법 또는 구조에 제한되지 않으며, 물론 그와 같이 변화될 수 있다. 따라서, 비록 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 균등한 다수의 물질 및 방법이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있을지라도, 바람직한 물질 및 방법이 본 명세서에 기재되어 있다.

또한 본 명세서에 기재된 용어는 단지 본 발명의 특정 실시예를 기술하는 목적이며, 이에 제한되는 것으로 의도되지 않은 것으로 이해된다.

다르게 정의하지 않는다면, 본 명세서에 기재된 모든 기술이고 과학적인 용어들은 본 발명에 적당하게 당해 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

추가로, 상기 또는 하기에서 본 명세서에 인용된 모든 공개, 특허 및 특허 출원에 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다

최종적으로, 본 상세한 설명 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 "a," "an," 및 "the"는 다르게 지시되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "항원성 약물(an antigenic agent)"에 대한 언급은 둘 이상의 그러한 약물을 포함하며; "미세돌출부(a microprojection)"에 대한 언급은 둘 이상의 그러한 미세돌출부들을 포함한다.

정의

용어 "진피내", "피내", "진피내로", "피내로", "경피(transdermal)", "경피(transcutaneous)", "경피적으로(transdermally)", 및 "경피적으로(transcutaneously)"는 본 명세서에서 교체하여 사용할 수 있으며, 항원성 약물이 피부로 및/또는 관통하여 피부의 표피층 및/또는 하부의 진피층으로 송달되는 것을 의미한다.

본 명세서에 사용된 용어 "경피적 플럭스"는 경피 송달 속도를 의미한다.

용어 "항원성 약물" 및 "백신"은 본 명세서에서 교체되어 사용되며, 면역학적으로 활성이 있는 약물을 포함하는 물질 또는 혼합물의 조성물 또는 항원과 같이 면역학적 유효량이 투여될 경우 유효한 면역 반응을 개시할 수 있는 약물을 언급한다. 따라서, 용어 "항원성 약물" 및 "백신"은 이에 제한되지 않지만, 단백질-기초 백신, 다당류-기초 백신, 핵산-기초 백신, 바이러스 및 박테리아를 포함한다.

본 발명에 사용될 수 있는 적절한 항원성 약물은 이에 제한되지 않지만, 단백질 형태의 항원, 다당류 접합체, 올리고사카라이드, 및 지질 단백질을 포함한다. 이들 서브유닛 백신은 백일해균(*Bordetella pertussis*) (재조합 PT 백신스(accin)-무세포), 파상풍균(*Clostridium tetani*) (정제, 재조합), 디프테리아균(*Corynebacterium diphtheriae*) (정제, 재조합), 거대세포 바이러스(*Cytomegalovirus*) (당단백질 서브유닛), 그룹 A 스트렙토코쿠스 (당단백질 서브유닛, 파상풍 독소를 가진 당포합체 그룹 A 다당류, 독성 서브유닛 담체와 연결된 M 단백질/펩티드, M 단백질, 다가 타입-특이적 에피토프, 시스템인 프로테아제, C5a 펩티다제), 간염 B 바이러스 (재조합 Pre S1, Pre-S2, S, 재조합 코어 단백질), 간염 C 바이러스 (재조합-발현 표면 단백질 및 에피토프), 인간 유두종바이러스 (캡시드 단백질, TA-GN 재조합 단백질 L2 및 E7 [HPV-6로부터], HPV-11로부터의 MEDI-501 재조합 VLP LI, 4가(Quadrivalent) 재조합 BLP LI [HPV-6로부터], HPV-11, HPV-16, 및 HPV-18, LAMP-E7[HPV-16로부터]), 레지오넬라균(*Legionella pneumophila*)(정제 박테리아 표면 단백질), 뇌수막염균(*Neisseria meningitidis*) (파상풍 독소를 가진 당포합체), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) (합성 펩티드), 풍진 바이러스 (합성 펩티드), 수막구균 B OMP에 포함된 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*)(당포합체 [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F], CRM197에 포함된 당포합체 [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], CRM197에 포함된 당포합체 [1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], 매독균(*Treponema pallidum*) (표면 지질 단백질), 대상포진(*Varicella zoster*) 바이러스 (서브유닛, 당단백질), 및 콜레라균(*Vibrio cholerae*) (포합성 리포폴리사카라이드)를 포함한다.

또한 본 발명에 포함되어 사용되는 항원성 약물을 포함하는 다수의 상업적으로 이용가능한 백신은 이에 제한되지 않지만, 플루(flu) 백신, 라임(lyme) 질환 백신, 광견병 백신, 홍역 백신, 멍프스 백신, 수두 백신, 천연두 백신, 간염 백신, 백일해 백신, 및 디프테리아 백신을 포함한다.

핵산을 포함하는 백신은 이에 제한되지 않지만, 예를 들어, 수퍼코일드 플라스미드 DNA와 같은 단쇄 및 이중쇄 핵산; 선형 플라스미드 DNA; 코스미드(cosmids); 박테리아 인공 크로모솜(BACs); 효모 인공 크로모솜(YACs); 포유동물 인공 크로모솜; 및 예로써 mRNA와 같은 RNA 분자를 포함한다. 핵산의 크기는 수천 킬로베이스까지일 수 있다. 추가로, 본 발명의 특정 구체예에서, 핵산은 단백질성 약물과 결합되거나, 하나 이상의 화학 수식, 예를 들어, 포스포로티오에이트(phosphorothioate) 부분을 포함할 수 있다. 핵산의 엔코딩 서열은 면역 반응에 바람직한 것에 대항하는 항원 서열을 포함한다. 추가로, DNA의 경우, 프로모터 및 폴리아데닐레이션 서열이 또한 백신 구성에 포함될 수 있다. 엔코딩된 항원은 암 항원 뿐만 아니라 감염성 질환, 파토젠(pathogens)의 항원성 성분 모두를 포함한다. 따라서, 핵산은 예를 들어, 감염성 질환, 암, 알러지, 자가면역 및 염증성 질환 분야에서 이용한다.

백신 항원과 함께 보조제를 증대시키는 적절한 면역 반응은 알루미늄 포스페이트 겔; 알루미늄 하이드록사이드; 알갈(algal) 글루칸; β -글루칸; 콜레라 독소 B 서브유닛; CRL1005; $x=8$ 및 $y=205$ 의 평균값을 가진 ABA 블록 공중합체; 감마이눌린; 선형(분지화되지 않은) β -D(2- >1) 폴리프락토프라녹실- α -D-글루코스; 게르부(Gerbu) 보조제: N-아세틸글루코사민-(β 1-4)-N-아세틸무라밀-L-알라닌-D-글루타민(GMDP), 디메틸 디옥타데실암모늄 클로라이드(DDA), 징크 L-프롤린 염 복합체(Zn-Pro-8); 이미퀴모드(Imiquimod)(1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민; ImmTherTM: N-아세틸글루코아미닐-N-아세틸무라밀-L-Ala-D-이소Glu-L-Ala-글리세롤 디팔미테이트; MTP-PE 리포솜: $C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa \cdot 3H_2O$ (MTP); 무라메티드(Murametide): Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃; 플레우란(Pleuran): β -글루칸; QS-21; S-28463: 4-아미노-a, a-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올; 스크라보(sclavo) 펩티드: VQGEESNDK · HCl(IL-1 β 163-171 펩티드); 및 트레오닐-MDP (TermurtideTM): N-아세틸 무라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민, 및 인터루킨 18, IL-2, IL-12, IL-15을 포함하는 백신; 및 예를 들어, 올리고뉴클레오티드 함유 CpG와 같은 DNA 올리고뉴클레오티드를 포함하는 보조제를 포함할 수 있다. 추가로, IL-18, IL-2, IL-12, IL-15, IL-4, IL-10, 감마 인터페론, 및 NF 카파 B 조절 시그널링 단백질과 같은 핵산 서열 면역-조절 림포킨을 엔코딩하는 핵산 서열이 사용될 수 있다.

전체 바이러스 또는 박테리아는 이에 제한되지 않지만, 거대세포 바이러스, 간염 B 바이러스, 간염 C 바이러스, 인간 유두종바이러스, 풍진 바이러스 및 대상 포진 바이러스와 같은 약독화 또는 사멸한 바이러스, 백일해균, 파상풍균, 디프테리아균, 그룹 A 스트렙토코쿠스, 레지오넬라균, 뇌수막염균, 슈도모나스 아에루기노사, 폐렴균, 매독균 및 콜레라균과 같은 약독화 또는 사멸한 바이러스, 및 그의 혼합물을 포함한다.

상기 백신은 또한 유리 염기, 산, 하전된 또는 비하전된 분자, 분자 복합체 성분 또는 비자극성의, 약제학적으로 허용되는 염과 같은 다양한 형태일 수 있다. 더욱이, 생체 pH, 효소 등에서 용이하게 가수분해되는 활성 약물의 단순한 유도체(에테르, 에스테르, 아마이드 등)가 사용될 수 있다.

하나 이상의 항원성 약물이 본 발명의 약물 소스, 저장소 및/또는 코팅에 결합될 수 있고, 용어 "항원성 약물"은 둘 이상의 그러한 약물의 사용을 결코 배제하지 않는 것으로 이해된다.

본 명세서에 사용된 용어 "생물학적 유효량" 또는 "생물학적 유효속도"는 항원성 약물이 면역학적으로 활성이 있는 약물일 때를 의미하고, 원하는 면역반응을 자극 또는 개시하여, 종종 유용한 결과를 내는데 필요한 면역학적으로 활성인 약물의 양 또는 속도를 언급한다. 본 발명의 수화겔 제제 및 코팅에서 사용되는 면역학적으로 활성이 있는 약물의 양은 원하는 면역 결과를 나타내기 위해 요구되는 활성 약물의 양을 송달하기에 필요한 양일 것이다. 실제로, 이것은 송달되는 특성의 면역학적으로 활성이 있는 약물, 송달 부위, 및 피부조직으로 항원성 약물 또는 백신을 송달을 위한 용해 및 방출 동역학에 따라 매우 다를 것이다.

본 명세서에서 사용된 용어 "미세돌출부"는 각질층을 관통하여 살아있는 동물, 특히 포유동물, 보다 특히 인간의 피부의 표피 하부층 또는 표피 및 진피층 내로 피어싱 또는 절개에 적합한 피어싱 요소를 언급한다. 이 피어싱 요소는 상당한 출혈을 유발하는 깊이까지 피부를 관통해서는 안 된다. 본 발명의 한 구체예에서, 미세돌출부는 1000 마이크로 보다 적은 돌출부 길이를 가진다. 추가적 구체예에서, 미세돌출부는 500 마이크로 보다 적은, 보다 바람직하게는 250 마이크로 보다 적은 돌출부 길이를 가진다. 대표적으로 미세돌출부는 5 내지 50 마이크로 의 폭과 두께를 가진다. 또한 미세돌출부는 약 75 내지 500 마이크로 의 폭을 가진다. 미세돌출부는 바늘, 속이 빈 바늘, 칼날, 핀, 펀치, 및 이들의 조합과 같은 서로 다른 형태로 형성된다. 이와 같이 용어 "미세돌출부(microprojections)", "미세돌기(microprotrusions)", "미세칼날(microblades)", 및 "미세바늘(microneedles)"이 교체가능하도록 사용된다.

본 명세서에 사용된 용어 "송달 멤버(delivery member)" 및 "미세돌출부 멤버"는 통상 각질층을 피어싱하기 위한 어레이에 배치된 다수의 미세돌출부를 포함하는 미세돌출부 어레이와 관련된다. 송달 멤버는 얇은 면으로부터 다수의 미세돌출부를 에칭 또는 펀칭하고, 도 1 및 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 Trautman 등에 의해 출원된 미국 특허 No. 6,083,196에서 기재된 바와 같은 배치(configuration)를 형성하는 시트면 밖으로 미세돌출부를 접거나 구부러서 형성될 수 있다, 미세돌출부 멤버는 또한 미국 특허 No. 6,050,988에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 바와 같은 스트립 각각의 가장자리 중에서 미세돌출부를 가지는 하나 이상의 스트립을 형성하는 것과 같은 다른 공지의 방법에서 형성될 수 있다. 동일한 것을 제조하는 다른 미세돌출부 어레이 및 방법이 Godshall 등에 의해 출원된 미국 특허 No. 5,879,326 및 Kamen에 의해 출원된 미국 특허 No. 5,983,136에 개시되었다. 미세돌출부 어레이는 또한 건조된 약제학적 활성 약물의 저장소를 보유한 하나 이상의 속이 빈 바늘을 포함한다.

본 발명은 항원성 약물을 숙주에 송달하는 통상의 방법 (즉, 예방 접종)과 관련된 단점 및 문제점을 실질적으로 감소 또는 제거한다. 본 명세서에서 상세히 논의된 바와 같이, 본 발명은 항원성 약물을 진피내로 송달하기 위한 독특한 이단계의 진피내 예방 접종 방법을 제공한다. 이단계의 진피내 예방접종 방법은 차후에 진피내 항원이 적용된 피부 부위에서 실질적으로 피부 반응 (홍반 및 부종)을 실질적으로 감소시킨다.

각 송달 멤버는 미세돌출부 어레이로부터 확장되는 다수의 표피층-피어싱 미세돌출부 및 송달되는 항원성 약물 (예, 백신 항원)을 함유하는 저장소를 가지는 미세돌출부 어레이를 포함한다. 저장소는 피부 부위에 송달 멤버 적용 후, 미세돌출부를 피어싱하여 각질층을 관통한 슬릿 컷과 항원성 약물-전달 관계에 적용되고 놓여있다.

적어도 하나의 구체예에서, 미국 특허 Nos. 60/514,433 및 60/514,387에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 예시되고 개시된 바와 같이 저장소는 미세돌출부로부터 원위에 있지만, 미세돌출부와 연결된 송달 멤버의 특정 영역을 포함한다.

본 발명의 한 구체예에서, 저장소는 미세돌출부 어레이의 피부 근위 또는 피부 원위 면 상에 적층된 얇은 필름의 형태인 물질 (예, 중합체 겔 물질)을 포함한다. 이러한 형태의 저장소는 Theeuwes 등이 출원한 WO 98/28037에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다.

본 발명의 추가적 구체예에서, 저장소는 송달 멤버, 바람직하게는 적어도 하나의 그의 미세돌출부, 보다 바람직하게는, 각 미세돌출부의 피어싱 침단 위에 있는 생체적합성 코팅을 포함한다. 전형적으로 미세돌출부는 약 400 마이크론 보다 적은, 보다 바람직하게는, 약 300 마이크론 보다 적은 깊이로 피부 침투를 허용하는 길이를 가진다. 피부의 각질층을 피어싱함에 따라, 저장소 중에 포함된 항원성 약물이 예방접종 치료로 피부에 방출된다.

도 1을 언급하면, 본 발명에 사용되는 각질층-피어싱 미세돌출부 멤버 (10)의 한 구체예를 나타낸다. 도 1은 다수의 미세돌출부 (12)를 가지는 부분 (10)의 부분을 도시한다. 미세돌출부 (12)는 구멍 (16)을 가진 시트 (14)로부터 실질적으로 90 도로 확장된다. 도 3에 나타난 바와 같이, 부분 (10)은 시스템 (20)을 피부에 부착시키기 위해, 접착제 (24)를 가지는 백킹 (22)에 임의로 부착될 수 있다.

도 1, 2 및 3에 도시된 미세돌출부 멤버 (10)의 구체예에서, 미세돌출부 (12)는 바람직하게는 다수의 미세돌출부 (12)를 얇은 금속 시트 (14)로부터 에칭 또는 펀칭하고, 미세돌출부 (12)를 시트 면 밖으로 구부러서 형성된다. 스테인리스 스틸 및 티타늄과 같은 금속이 바람직하다. 동일한 것을 제조하는 금속 미세돌출부 멤버 및 방법은 Trautman 등에 의해 출원된 미국 특허 No. 6,083, 196 ; Zuck에 의해 출원된 미국 특허 No. 6,050, 988 ; 및 Daddona 등에 의해 출원된 미국 특허 No. 6, 091, 975에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다.

본 발명에서 사용될 수 있는 다른 미세돌출부 멤버는 실리콘 칩 에칭 기술을 사용하여 실리콘을 에칭하거나 에칭된 마이크로 구조물을 사용하여 플라스틱을 구조하여 형성된다. 실리콘 및 플라스틱 미세돌출부 멤버는 문헌 [Godshall et al. U. S. Patent 5,879, 326]에서 본원에서 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다.

본 발명에 따라, 미세돌출부 멤버 (10)는 스테인리스 스틸, 티타늄, 니켈 티타늄 합금 또는 유사한 생체적합성 물질로부터 제조될 수 있다. 바람직하게는, 미세돌출부 멤버 (10)는 티타늄으로부터 제조된다.

본 발명에 따라, 미세돌출부 멤버 (10)는 또한 중합체와 같은 부도체 물질로 구성된다. 또한, 미세돌출부 멤버 (10)는 파릴렌(Parylene)과 같은 부도체 물질로 코팅될 수 있다.

본 발명에 사용될 수 있는 미세돌출부 멤버는 이에 제한되지는 않지만, 미국 특허 Nos. 6,083,196, 6,050,988 및 6,091,975에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 미세돌출부 멤버를 포함한다.

본 발명에 사용될 수 있는 다른 미세돌출부 멤버는 실리콘 칩 에칭 기술을 사용하여 실리콘을 에칭하거나 에칭된 마이크로 구조물을 사용하여 플라스틱을 구조하여 형성된 멤버를 포함하며, 그러한 멤버는 미국 특허 No. 5,879,326에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다.

본 발명에 따라 송달될 수 있는 적절한 항원성 약물은 이에 제한되지는 않지만, 단백질-기초 백신, 다당류-기초 백신 및 핵산-기초 백신을 포함하는 백신, 바이러스 및 박테리아를 포함한다.

추가로 적절한 항원성 약물은 단백질 형태의 항원, 다당류 접합제, 올리고사카라이드, 및 지질 단백질을 포함한다. 이들 서브유닛 백신은 백일해균(*Bordetella pertussis*) (재조합 PT 엑신스(accinse)-무세포), 파상풍균(*Clostridium tetani*) (정제, 재조합), 디프테리아균(*Corynebacterium diphtheriae*) (정제, 재조합), 거대세포 바이러스(*Cytomegalovirus*) (당단백질 서브유닛), 그룹 A 스트렙토코쿠스 (당단백질 서브유닛, 파상풍 독소를 가진 당포합체 그룹 A 다당류, 독성 서브유닛 담체와 연결된 M 단백질/펩티드, M 단백질, 다가 타입-특이적 에피토프, 시스테인 프로테아제, C5a 펩티다제), 간염 B 바이러스 (재조합 Pre S1, Pre-S2, S, 재조합 코어 단백질), 간염 C 바이러스 (재조합-발현 표면 단백질 및 에피토프), 인간 유두종바이러스 (캡시드 단백질, TA-GN 재조합 단백질 L2 및 E7 [HPV-6로부터], HPV-11로부터의 MEDI-501 재조합 VLP LI, 4가(Quadrivalent) 재조합 BLP LI [HPV-6로부터], HPV-11, HPV-16, 및 HPV-18, LAMP-E7[HPV-16로부터]), 레지오넬라균(*Legionella pneumophila*)(정제 박테리아 표면 단백질), 뇌수막염균(*Neisseria meningitides*) (파상풍 독소를 가진 당포합체), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) (합성 펩티드), 풍진 바이러스 (합성 펩티드), 수막구균 B OMP에 포함된 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*)(당포합체 [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F], CRM197에 포함된 당포합체 [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], CRM1970에 포함된 당포합체 [1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], 매독균(*Treponema pallidum*) (표면 지질 단백질), 대상포진(*Varicella zoster*) 바이러스 (서브유닛, 당 단백질), 및 콜레라균(*Vibrio cholerae*) (포합성 리포폴리사카라이드)를 포함한다.

항원성 약물을 포함하는 추가로 상업적으로 이용가능한 백신은 이에 제한되지 않지만, 플루(flu) 백신, 라임(lyme) 질환 백신, 광견병 백신, 홍역 백신, 머프스 백신, 수두 백신, 천연두 백신, 간염 백신, 백일해 백신, 및 디프테리아 백신을 포함한다.

핵산을 포함하는 백신은 이에 제한되지 않지만, 예를 들어, 수퍼코일드 플라스미드 DNA와 같은 단쇄 및 이중쇄 핵산; 선형 플라스미드 DNA; 코스미드(cosmids); 박테리아 인공 크로모솜(BACs); 효모 인공 크로모솜(YACs); 포유동물 인공 크로모솜; 및 예로써 mRNA와 같은 RNA 분자를 포함한다. 핵산의 크기는 수천 킬로베이스까지일 수 있다. 추가로, 본 발명의 특정 구체예에서, 핵산은 단백질성 약물과 결합되거나, 하나 이상의 화학 수식, 예를 들어, 포스포로티오에이트(phosphorothioate) 부분을 포함할 수 있다. 핵산의 엔코딩 서열은 면역 반응에 바람직한 것에 대항하는 항원 서열을 포함한다. 추가로, DNA의 경우, 프로모터 및 폴리아데닐레이션 서열이 또한 백신 구성에 포함될 수 있다. 엔코딩된 항원은 암 항원 뿐만 아니라 감염성 질환, 파토젠(pathogens)의 항원성 성분 모두를 포함한다. 따라서, 핵산은 예를 들어, 감염성 질환, 암, 알러지, 자가면역 및 염증성 질환 분야에서 이용한다.

백신 항원과 함께 보조제를 증대시키는 적절한 면역 반응은 알루미늄 포스페이트 겔; 알루미늄 하이드록사이드; 알갈(algal) 글루칸; β-글루칸; 콜레라 독소 B 서브유닛; CRL1005; x=8 및 y=205의 평균값을 가진 ABA 블록 공중합체; 감마 이눌린; 선형(분지화되지 않은) β-D(2- >1) 폴리프럭토폴라노실-α-D-글루코스; 게르부(Gerbu) 보조제: N-아세틸글루코사민-(β1-4)-N-아세틸무라밀-L-알라닌-D-글루타민(GMDP), 디메틸 디옥타데실암모늄 클로라이드(DDA), 징크 L-프롤린 염 복합체(Zn-Pro-8); 이미퀴모드(Imiquimod)(1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민;

ImmTherTM: N-아세틸글루코아미닐-N-아세틸무라밀-L-Ala-D-이소Glu-L-Ala-글리세롤 디팔미테이트; MTP-PE 리포솜: C₅₉H₁₀₈N₆O₁₉PNa-3H₂O (MTP); 무라메티드(Murametine): Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃; 플레우란

(Pleuron): β-글루칸; QS-21; S-28463: 4-아미노-a, a-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올; 스크라보

(sclavo) 펩티드: VQGEESENDC · HCl(IL-1β 163-171 펩티드); 및 트레오닐-MDP (TermurtideTM): N-아세틸 무라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민, 및 인터루킨 18, IL-2, IL-12, IL-15을 포함하는 백신; 및 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드 함유 CpG와 같은 DNA 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 보조제를 포함할 수 있다. 추가로, IL-18, IL-2, IL-12, IL-15, IL-4, IL-10, 감마 인터페론, 및 NF 카파 B 조절 시그널링 단백질과 같은 핵산 서열 면역-조절 림포킨을 엔코딩하는 핵산 서열이 사용될 수 있다. 다른 보조제는 열-쇼크 단백질 (HSPs); GTP-GDP; 독소리빈, MPL^R; 무라팔미틴

(Murapalmitine); 및 테라미드(TheramideTM)를 포함한다. 보조제는 바람직하게는 비자극성이고 비감작성이다.

전체 바이러스 또는 박테리아는 이에 제한되지 않지만, 거대세포 바이러스, 간염 B 바이러스, 간염 C 바이러스, 인간 유두종바이러스, 풍진 바이러스 및 대상 포진 바이러스와 같은 약독화 또는 사멸한 바이러스, 백일해균, 파상풍균, 디프테리아균, 그룹 A 스트렙토코쿠스, 레지오넬라균, 뇌수막염균, 슈도모나스 아에루기노사, 폐렴균, 매독균 및 콜레라균과 같은 약독화 또는 사멸한 바이러스, 및 그의 혼합물을 포함한다.

상기 백신은 또한 유리 염기, 산, 하전된 또는 비하전된 분자, 분자 복합체 성분 또는 비자극성의, 약제학적으로 허용되는 염과 같은 다양한 형태일 수 있다. 더욱이, 생체 pH, 효소 등에서 용이하게 가수분해되는 활성 약물의 단순한 유도체(에테르, 에스테르, 아마이드 등)가 사용될 수 있다.

지시된 바와 같이, 한 구체예에 따라, 송달되는 항원성은 수화겔 제제에 포함될 수 있다. 상기 구체예에서, 2003년 10월 24일에 출원된 계속 출원중인(Co-Pending) 미국 특허 출원 Serial Nos. 60/514,387, 2003년 10월 24일에 출원된 60/514,433, 2003년 10월 31일에 출원된 60/516,184, 및 2003년 11월 21일에 출원된 60/524,062에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 바와 같이, 송달 멤버는 수화겔 및 동일한 것을 수용하는 수단을 포함한다 (예, 겔 팩(gel pack)).

상기 지시한 바와 같이 본 발명의 적어도 하나의 구체예에서, 수화겔 제제는 적어도 하나의 항원성 약물을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 수화겔 제제는 항원성 약물이 전혀 없고, 그로 인해 단지 수화 메카니즘이다.

본 발명에 따라, 수화겔 제제에 항원성 약물이 전혀 없을 때, 항원성 약물은 상기 기재된 바와 같이 미세돌출부 (12) 상에 코팅되거나, 2003년 10월 24일에 출원된 함께 계속 출원중인 미국 특허 출원 Serial No. 60/514,387에 개시된 바와 같이 미세돌출부 어레이의 피부측 위에, 또는 어레이의 상단 표면에서, PCT Pub. No. WO98/28037에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 바와 같이 고형 필름에 포함된다. 상기 계속 출원에서 상세히 기재된 바와 같이, 고형 필름은 전형적으로 항원성 약물, 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스 (MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스 (HEMC), 에틸하이드록시에틸셀룰로스 (EHEC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), 폴리 (비닐 알콜), 폴리 (에틸렌 옥사이드), 폴리 (2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리 (n-비닐 피롤리돈), 또는 플루로닉(pluronic)과 같은 중합체 물질, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 가소제, 트윈 20 또는 트윈 80과 같은 계면활성제, 및 물, 이소프로판올 또는 에탄올과 같은 휘발성 용매로 구성된 액체 제제를 주조하여 제조된다. 주조 및 그 후의 용매의 증발에 따라, 고형 필름이 제조된다.

바람직하게는, 본 발명의 수화겔 제제는 물-기초 수화겔을 포함한다. 수화겔은 그의 높은 수분 함량 및 생체적합성으로 인해 바람직한 제제이다.

당해 분야에서 공지된 바와 같이, 수화겔은 수 중에서 팽윤되는 고분자성 중합체 네트워크이다. 적절한 중합체 네트워크의 예는 이에 제한되지는 않지만, 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스 (HEMC), 에틸하이드록시에틸셀룰로스 (EHEC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), 폴리 (비닐 알콜), 폴리 (에틸렌 옥사이드), 폴리 (2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리 (n-비닐 피롤리돈), 및 플루로닉(pluronic)을 포함한다. 가장 바람직한 중합체 물질은 셀룰로스 유도체이다. 상기 중합체는 다른 평균 분자량이 존재하는 다양한 등급에서 얻어질 수 있으며, 따라서 다른 유동학적 특성을 나타낸다.

바람직하게는, 중합체 물질의 농도는 수화겔 제제의 약 0.5-40 wt. % 범위이다.

본 발명의 수화겔 제제는 바람직하게는 적절한 습윤 특성을 나타내는 것을 보장하는 충분한 표면 활성을 가지며, 이것은 제제 및 미세돌출부 멤버 (10) 및 피부 및, 임의로 고형 필름 간의 최상의 접촉을 확립하기 위해서 중요하다.

본 발명에 따라, 적절한 습윤 특성은 양친성 특성을 지닌 계면활성제 또는 중합체와 같은 적어도 하나의 습윤제를 수화겔 제제 중에 혼합하여 얻어진다. 임의로, 습윤제는 또한 고형 필름에 혼합될 수 있다.

본 발명에 따라, 계면활성제는 양쪽이온성(zwitterionic), 양성(amphoteric), 양이온성, 음이온성, 또는 비이온성일 수 있다. 적절한 계면활성제는 이에 제한되지 않지만, 소듐 라우로암포아세테이트, 소듐 도데실 설페이트 (SDS), 세틸피리디늄 클로라이드 (CPC), 도데실트리메틸 암모늄 클로라이드 (TMAC), 벤잘코늄, 클로라이드, 트윈 20 및 트윈 80과 같은 폴리 소르베이트, 소르비탄 라우레이트와 같은 다른 소르비탄 유도체, 및 라우레스(laureth)-4와 같은 알콕실화 알콜을 포함한다. 가장 바람직한 계면활성제는 트윈 20, 트윈 80, 및 SDS를 포함한다.

적절한 중합체 물질 또는 양친성 특성을 지닌 중합체는 이에 제한되지는 않지만, 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필-메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스 (MC), 하이드록시에틸-메틸셀룰로스 (HEMC), 또는 에틸하이드록시에틸셀룰로스 (EHEC)와 같은 셀룰로스 유도체 뿐만 아니라 플루로닉(pluronic)을 포함한다.

바람직하게는, 계면활성제의 농도는 수화겔 제제의 약 0.001-2 wt. % 범위이다. 양친성 특성을 지닌 중합체의 농도는 바람직하게는 수화겔 제제의 약 0.5-40 wt. % 이다.

당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 평가될 수 있듯이, 상기 습윤제는 별개로 또는 병합하여 사용될 수 있다.

본 발명에 따라, 수화겔 제제는 2001년 9월 8일에 출원된 계속 출원중인 미국 특허 출원 Serial No. 09/950, 436에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 바와 같은 적어도 하나의 경로 효능 조절제(pathway patency modulator) 또는 "항치료제(anti-healing agent)"를 포함할 수 있다. 상기 계속 출원에서 설명된 바와 같이, 경로 효능 조절제는 피부의 자연 치유 과정을 방지 또는 감소하여, 미세돌출부 멤버 (20)에 의해 각질층에 형성된 경로 또는 마이크로슬릿(microslit)의 폐쇄를 방지한다. 그러한 약물의 예는 이에 제한되지 않지만, 삼투압 제제(예, 소듐 클로라이드), 및 양쪽이온성(zwitterionic) 화합물 (예, 아미노산)을 포함한다.

상기 계속 출원에서 정의된 용어, 경로 효능 조절제(pathway patency modulator) 또는 "항치료제(anti-healing agent)"는 베타메타손 21-포스페이트 디소듐 염, 트리암시놀론 아세토니드 21-디소듐 포스페이트, 하이드로코르타메이트 하이드로클로라이드, 하이드로코르티손 21-포스페이트 소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-포스페이트 디소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염, 파라메타손 디소듐 포스페이트 및 프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염과 같은 항염증제, 및 시트르산, 시트레이트 염 (예 ; 소듐 시트레이트), 텍스트린 셀페이트 소듐, 및 EDTA와 같은 항응고제를 추가로 포함한다.

수화겔 제제는 2003년 9월 29일에 출원된 계속 출원 중인 미국 특허 출원 Serial Nos. 10/674,626, 및 2003년 10월 24일에 출원된 60/514에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 바와 같은 적어도 하나의 혈관수축제를 추가로 포함한다. 상기 계속 출원에서 설명된 바와 같이, 혈관수축제는 미세돌출부 멤버 상에 적용 동안 및 후에 출혈을 조절하기 위해 사용한다. 바람직한 혈관수축제는 이에 제한되지 않지만, 아미데프린(amidephrine), 카파미놀(cafaminol), 사이클로펜타민, 데옥시에피네프린, 에피네프린, 펠리프레신(felypressin), 인다나졸린(indanazoline), 메티졸린, 미도드린, 나파졸린, 노르데프린(nordefrin), 옥토드린(octodrine), 오르니프레신(ornipressin), 옥시메타졸린, 페닐에프린, 페닐에탄올아민, 페닐프로판올아민, 프로필헥세드린, 슈도에페드린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 투아미노헵탄(tuaminoheptane), 티마졸린(tymazoline), 바소프레신, 실로메타졸린(xylometazoline) 및 그의 혼합물을 포함한다. 가장 바람직한 혈관수축제는 에피네프린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 인다졸린, 메티졸린, 트라마졸린, 티마졸린, 옥시메타졸린 및 실로메타졸린을 포함한다.

본 발명에 따라, 수화겔 제제는 또한 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 비수성 용매, 염료, 색소, 불활성 충전제, 투과성 증진제, 부형제 및 당해 분야에서 공지된 약제학적 제품 또는 다른 장치의 다른 통상의 성분을 포함할 수 있다.

본 발명의 수화겔 제제는 제제가 겔 팩에 포함되고, 적용 과정 중에 보전성(integrity)을 유지하며, 미세돌출부 멤버 구멍을 통하여, 및 피부 통로로 유동할 수 있을 만큼 충분히 유동적일 수 있기 위해서, 적절한 점도를 나타낸다.

뉴우턴(Newtonian) 특성을 나타내는 수화겔 제제의 경우, 수화겔 제제의 점도는 바람직하게는 25 °C에서 측정하면 약 2-30 푸아즈 (P) 범위이다. 전단력-감소(shear-thinning) 수화겔 제제의 경우, 25 °C에서 측정한 점도가 바람직하게는 각각 667/s 및 2667/s의 전단 속도에서, 1.5-30 P 또는 0.5 및 10 P 범위이다. 팽창(dilatant) 제제의 경우, 25 °C에서 측정한 점도가 바람직하게는 667/s의 전단 속도에서, 약 1.5-30 P 범위이다.

본 발명에 따라, 수화겔 제제가 상기 언급된 항원성 약물의 하나를 포함할 때, 약물은 포화(saturation) 과잉 또는 포화 부족의 농도로 존재할 수 있다. 송달 시스템에 사용되는 항원성 약물의 양은 원하는 결과를 달성하기 위해서 항원성 약물의 치료학적 유효량을 송달하기에 필요한 양일 것이다. 실제로, 이것은 특정 항원성 약물, 송달 부위, 질병의 중증도, 및 원하는 치료 효과에 따라 매우 달라질 것이다. 따라서, 본원 발명의 방법에 통합되는 항원성 약물의 치료학적 유효량의 특정 범위를 정하는 것을 실제적이지 못하다.

본 발명의 한 구체예에서, 항원성 약물의 농도는 수화겔 제제의 적어도 1-40 wt. % 범위이다.

도 2에서 언급되듯이, 미세돌출부 (12) 위에 있는 고체 코팅 (18) 형태의 항원-함유 저장소 (18)를 지닌 미세돌출부 (12)를 가지는 미세돌출부 멤버 (10)를 도시하였다. 본 발명에 따라, 코팅 (18)은 미세돌출부 (12)를 부분적으로 또는 완전히 덮을 수 있다.

코팅 (18)은 미세돌출부 (12)를 단백질 항원의 휘발성 액체 용액 또는 현탁액 및 임의로 면역 반응 증진 보조제에 적셔서 미세돌출부 (12)에 적용할 수 있다. 액체 용액 또는 현탁액은 약 1 내지 20 wt. %의 항원성 약물 농도를 가져야 한다. 휘발성 액체는 물, 디메틸 설펍사이드, 디메틸 포름아미드, 에탄올, 이소프로필 알콜 및 그의 혼합물일 수 있다. 이들 중, 물이 가장 바람직하다.

본 발명에 따라, 코팅 (18)은 다양한 공지의 방법에 의해 미세돌출부 (12)에 적용될 수 있다. 바람직하게는, 코팅 (18)은 단지 피부를 침투하는 미세돌출부 멤버(10) 또는 미세돌출부 (12) 부분에 적용된다.

항원성 약물을 포함하는 휘발성 액체 용액 또는 현탁액은 담금, 스프레이, 및/또는 다른 공지의 미세유체 분배 기술에 의해 적용될 수 있다. 바람직하게는, 피부 조직을 침투하는 미세돌출부 어레이의 부분에만 항원성 약물로 코팅된다. 그러한 코팅에 적용하기에 유용한 적절한 미세돌출부 코팅 및 기구는 2001년 10월 26일에 출원된 미국 특허 출원 Serial Nos. 10/045,842, 2002년 3월 15일에 출원된 10/099,604, 및 60/285,576에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다.

본 명세서에 개시된 코팅 방법 및 코팅 조성물을 사용할 경우, 전형적인 금속 (즉, 티타늄) 미세돌출부 어레이 중의 피부 피어싱 미세돌출부의 침단만을 정확하고 균일하게 코팅할 수 있다. 그러한 코팅 방법의 하나는 딥-코팅을 포함한다. 딥-코팅은 부분적으로 또는 전체적으로 미세돌출부를 코팅 용액 또는 제제에 담금으로써, 미세돌출부를 코팅하는 수단으로써 기재될 수 있다. 부분적 담금 기술을 사용하여, 코팅을 미세돌출부의 침단에만 제한하는 것이 가능하다.

추가적 코팅 방법은 롤러 코팅 메커니즘을 사용한 롤러 코팅을 포함하는데, 이는 유사하게 코팅을 미세돌출부의 침단에만 제한한다. 롤러 코팅 방법은 2002년 3월 15일에 출원된 미국 특허 출원 Serial No. 10/099,604에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시되어 있다. 상기 출원에 상세히 논의된 바와 같이, 개시된 롤러 코팅 방법은 피부 피어싱 동안 미세돌출부로부터 용이하게 제거되지 않는 매끄러운 코팅을 제공한다.

본 발명에 따라, 미세돌출부는 간극 (도시되지 않음), 홈 (도시되지 않음), 표면의 불규칙성 (도시되지 않음) 또는 그와 유사한 변형과 같은 코팅의 양을 수용 및/또는 증진시키기에 적합한 수단을 추가로 포함하며, 여기서 그 수단은 보다 과량의 코팅이 놓여질 수 있는 증가된 표면 지역을 제공한다.

본 발명의 범위 내에 사용될 수 있는 다른 코팅 방법은 스프레이 코팅을 포함한다. 본 발명에 따라, 스프레이 코팅은 코팅 조성물의 에어로졸 현탁제의 제제를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 약 10 내지 200 피코리터의 액적 크기를 가지는 에어로졸 현탁액이 미세돌출부 (10) 상에 스프레이한 후, 건조한다.

패턴 코팅은 또한 미세돌출부 (12)를 코팅하는데 사용될 수 있다. 패턴 코팅은 미세돌출부 표면 위에 있는 액체를 위치시키기 위한 분배 시스템을 사용하여 적용할 수 있다. 분배된 액체 양은 바람직하게는 0.1 내지 20 나노리터/미세돌출부의 범위이다. 적절한 정확히-계량된 액체 분배기(dispenser)의 예가 미국 특허 Nos. 5,916,524 ; 5,743,960; 5,741,554; 및 5,738,728에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된다.

미세돌출부 코팅 제제 또는 현탁액은 공지의 솔레노이드 밸브 분배기, 임의의 플루이드 모티브 수단 및 전기 분야의 사용에 의해 통상 조절되는 위치 수단을 사용한 잉크 제트 기술을 사용하여 적용될 수 있다. 프린팅 산업으로부터의 다른 액체 분배 기술 또는 당해 분야에 공지된 유사한 액체 분배 기술이 본 발명의 패턴 코팅을 적용하는데 사용될 수 있다.

더욱이, 미세돌출부 침단 코팅으로, 미세돌출부 어레이의 적어도 0.2 마이크로그램/cm^2 , 보다 바람직하게는, 어레이의 적어도 2 마이크로그램/cm^2 의 항원성 약물 로딩이 용이하게 수행될 수 있다. 통상의 5 cm^2 어레이의 경우, 이 양은 적어도 1 마이크로그램, 및 바람직하게는 적어도 10 마이크로그램의 항원성 약물 로딩으로 바뀌 쓰며, 이는 대부분의 예방 접종에 적합하다.

항원성 약물의 미세돌출부 침단 코팅에 의해, 항원성 약물 송달 효율(E_{del})이 매우 개선되는데; 여기서, E_{del} 는 예정된 기간에 대해 코팅으로부터 방출되는 항원성 약물의 중량 퍼센트로 정의된다. 본 발명의 항원성 약물-함유 용액 또는 현탁액의 침단 코팅에 의해, 1 시간 동안 적어도 30%의 E_{del} , 및 바람직하게는 15 분간 적어도 50%의 E_{del} 이 이루어질 수 있다. 따라서, 본 발명은 선행 기술에서 사용된 통상의 마크로틴(macrotine) 피부 피어싱 장치에 대한 주목할만한 비용 잇점을 제공한다.

지시된 바와 같이, 본 발명의 한 구체예에 따라, 고형 코팅을 형성하기 위해 미세돌출부 멤버 (10)에 적용되는 코팅 제제는 제제 안에 놓인 적어도 하나의 항원성 약물을 가지는 수성 및 비수성 제제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따라, 항원성 약물은 생체적합성 담체 내에 용해하거나, 담체로 현탁할 수 있다.

본 발명에 따라, 코팅 제제는 바람직하게는 계면활성제 또는 양친성 특성을 지닌 중합체와 같은 습윤제를 적어도 하나 포함한다. 계면활성제는 양쪽이온성(zwitterionic), 양성(amphoteric), 양이온성, 음이온성, 또는 비이온성일 수 있다. 적절한 계면활성제는 이에 제한되지 않지만, 소듐 라우로암포아세테이트, 소듐 도데실 설페이트 (SDS), 세틸피리디늄 클로라이드 (CPC), 도데실트리메틸 암모늄 클로라이드 (TMAC), 벤잘코늄, 클로라이드, 트윈 20 및 트윈 80과 같은 폴리소르베이트, 소르비탄 라우레이트와 같은 다른 소르비탄 유도체, 및 라우레스(laureth)-4와 같은 알콕실화 알콜을 포함한다. 가장 바람직한 계면활성제는 트윈 20, 트윈 80 및 SDS를 포함한다.

바람직하게는, 계면활성제의 농도는 코팅 제제의 약 0.001-2 wt. % 범위이다.

적절한 중합체 물질 또는 양친성 특성을 지닌 중합체는 이에 제한되지 않지만, 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스 (MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스 (HEMC), 또는 에틸하이드록시-에틸셀룰로스 (EHEC)와 같은 셀룰로스 유도체 뿐만 아니라 플루로닉(pluronic)을 포함한다.

본 발명의 한 구체예에서, 양친성 특성을 지닌 중합체의 농도는 바람직하게는 코팅 제제의 약 0.01-20 wt. % 범위이다.

당해 기술 분야의 당업자에 의해 예상될 수 있듯이, 상기 습윤제는 별개로 또는 병합하여 사용될 수 있다.

본 발명에 따라, 코팅 제제는 추가로 친수성 중합체를 포함할 수 있다. 바람직하게는 친수성 중합체는 하기 그룹: 폴리 (비닐 알콜), 폴리 (에틸렌 옥사이드), 폴리 (2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리 (n-비닐피롤리돈), 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 혼합물 및 유사 중합체로부터 선택된다. 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 상기 중합체는 점도를 증진시킨다.

코팅 제제 중의 친수성 중합체의 농도는 바람직하게는 약 0.01-20 wt. % 범위이다.

본 발명에 따라, 코팅 제제는 계속 출원 중인 2002년 4월 20일에 출원된 미국 특허 출원 Serial No. 10/127,108에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 것과 같은 생체적합성 담체를 추가로 포함할 수 있다. 적절한 생체적합성 담체는 인간 알부민, 생체공합적 인간 알부민, 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 폴리히스티딘, 펜토산 폴리설페이트, 폴리아미노산, 슈크로스, 트레할로스, 멜레지토스, 라피노스 및 스타키오스를 포함한다.

바람직하게는, 코팅 제제 중의 생체적합성 담체의 농도는 코팅 제제의 약 2-70 wt. %, 보다 바람직하게는, 약 5-50 wt. % 범위이다.

코팅 제제 및 그로 인한 코팅은 혈관수축제를 추가로 포함할 수 있다. 바람직한 혈관수축제는 이에 제한되지 않지만, 아미데프린(amidephrine), 카파미놀(cafaminol), 사이클로펜타민, 데옥시에피네프린, 에피네프린, 펠리프레신(felypressin), 인다나졸린(indanazoline), 메티졸린, 미도드린, 나파졸린, 노르데프린(nordefrin), 옥토드린(octodrine), 오르니프레신(ornipressin), 옥시메타졸린, 페닐에프린, 페닐에탄올아민, 페닐프로판올아민, 프로필헥세드린, 슈도에페드린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 투아미노헵탄(tuaminoheptane), 티마졸린(tymazoline), 바소프레신, 실로메타졸린(xylometazoline) 및 그의 혼합물을 포함한다. 가장 바람직한 혈관수축제는 에피네프린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 인다나졸린, 메티졸린, 트라마졸린, 티마졸린, 옥시메타졸린 및 실로메타졸린을 포함한다.

사용되는 혈관수축제의 농도는 바람직하게는 코팅의 약 0.1 wt. % 내지 10 wt. % 범위이다.

또한, 본 발명의 다른 구체예에서, 코팅 제제는 적어도 하나의 "경로 효능 조절제(pathway patency modulator)"를 포함한다. 적절한 경로 효능 조절제는 이는 이에 제한되지 않지만, 삼투압 제제(예, 소듐 클로라이드), 양쪽이온성(zwitterionic) 화합물 (예, 아미노산), 및 베타메타손 21-포스페이트 디소듐 염, 트리암시놀론 아세토니드 21-디소듐 포스페이트, 하이드로코르타메이트 하이드로클로라이드, 하이드로코르티손 21-포스페이트 소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-포스페이트 디소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염, 파라메타손 디소듐 포스페이트 및 프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염과 같은 항염증제, 및 시트르산, 시트레이트 염 (예 ; 소듐 시트레이트), 텍스트린 설페이트 소듐, 아스피린 및 EDTA와 같은 항응고제를 포함한다.

본 발명에 따라, 코팅 제제는 또한 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 비수성 용매, 염료, 색소, 불활성 충전제, 투과성 증진제, 부형제 및 당해 분야에서 공지된 약제학적 제품 또는 다른 장치의 다른 통상의 성분을 포함할 수 있다.

본 발명의 특정 구체예에서, 코팅 제제의 점도는 저휘발성 반대이온의 추가에 의해 증진된다. 한 구체예에서, 약물은 제제 pH에서 양전하를 가지고 점도-증진 반대이온은 적어도 두개의 산성 pKa를 가진 산을 포함한다. 적절한 산은 말레산, 말산, 말론산, 타르타르산, 아디프산, 시트라콘산, 푸마르산, 글루타르산, 이타콘산, 메글루톨, 메사콘산, 숙신산, 시트라말산, 타르트론산, 시트르산, 트리카르발릴산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 아스파르트산, 글루탐산, 카르본산, 설푸르산, 및 포스포르산을 포함한다.

다른 바람직한 구체예는 약물이 제제 pH에서 양전하를 가지고, 적어도 하나의 반대이온이 적어도 두개의 산성 pKa를 지닌 산인 점도-증진 반대이온의 혼합물에 관한 것이다. 다른 반대이온은 하나 이상의 pKa를 가지는 산이다. 적절한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 설푸르산, 말레산, 포스포르산, 벤젠설푸르산, 메탄설푸르산, 시트르산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 글루쿠론산, 락트산, 말산, 피루브산, 타르타르산, 타르트론산, 푸마르산, 아세트산, 프로피온산, 펜타노산, 카르본산, 말론산, 아디프산, 시트라콘산, 레볼린산, 글루타르산, 이타콘산, 메글루톨, 메사콘산, 시트라말산, 시트르산, 아스파르트산, 글루탐산, 트리카르발릴산 및 에틸렌디아민테트라아세트산을 포함한다.

통상, 본 발명의 상기 구체예에서, 반대이온의 양은 항원성 약물의 전하를 중성화시켜야 한다. 그러한 구체예로, 반대이온 또는 반대이온의 혼합물이 제제의 pH에서 약물에 존재하는 전하를 중성화시키기에 필요한 양으로 존재한다. 반대이온의 초과량이 (자유 산 또는 염으로써) pH를 조절하고, 적절한 버퍼 능력을 제공하기 위해 제제에 첨가될 수 있다.

다른 바람직한 구체예에서, 약물은 양전하를 가지고, 반대이온은 시트르산, 타르타르산, 말산, 염산, 글리콜산, 및 아세트산으로 이루어진 군에서 선택된 반대이온의 점도-증진 혼합물이다. 바람직하게는, 반대이온이 약 20-200 cp 범위의 점도를 얻기 위해 제제에 첨가된다.

바람직한 구체예에서, 점도-증진 반대이온은 저휘발성 약산과 같은 산성 반대이온이다. 저휘발성 약산 반대이온은 적어도 하나의 산성 pKa가 존재하고, P_{atm} 에서 융점이 약 50 °C 초과이거나, 비등점이 약 170 °C 초과이다. 그러한 산의 예는 시트르산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 글루쿠론산, 락트산, 말산, 피루브산, 타르타르산, 타르트론산, 및 푸마르산을 포함한다.

다른 바람직한 구체예에서, 반대이온은 강산이다. 강산은 약 2보다 적은 pKa가 적어도 하나 존재하는 것으로 정의될 수 있다. 그러한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 설푸르산, 설푸르산, 말레산, 포스포르산, 벤젠 설푸르산 및 메탄 설푸르산을 포함한다.

다른 바람직한 구체예는 적어도 하나의 반대이온이 강산이고 적어도 하나의 반대이온이 저휘발성 약산인 반대이온의 혼합물에 관한 것이다.

다른 바람직한 구체예는 적어도 하나의 반대이온이 강산이고 적어도 하나의 반대이온이 고휘발성인 약산인 반대이온의 혼합물에 관한 것이다. 휘발성 약산 반대이온은 적어도 하나의 pKa가 약 2 보다 크고, P_{atm} 에서 융점이 약 50 °C 미만이거나, 비등점이 약 170 °C 미만이다. 그러한 산의 예는 아세트산, 프로피온산, 펜타노산 등을 포함한다.

산성 반대이온은 제제의 pH에서 약물의 양전하를 중성화시키기에 필요한 양으로 존재한다. 반대이온의 초과량이 (자유 산 또는 염으로써) pH를 조절하고, 적절한 버퍼 능력을 제공하기 위해 제제에 첨가될 수 있다.

또한 본 발명의 다른 구체예에서, 특히 항원성 약물이 음전하를 가질 때, 코팅 제제가 저휘발성의 염기성 반대이온을 추가로 포함한다.

바람직한 구체예에서, 코팅 제제는 저휘발성 약염기 반대이온을 포함한다. 저휘발성 약염기는 적어도 하나의 염기성 pKa가 존재하고, P_{atm} 에서 융점이 약 50 °C 초과이거나, 비등점이 약 170 °C 초과이다. 그러한 염기의 예는 모노에탄올로민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메틸글루카민, 및 글루코사민을 포함한다.

다른 구체예에서, 저휘발성 반대이온 적어도 하나의 산성 pKa, 및 적어도 두개의 염기성 pKa가 존재하는 염기성 양쪽성 이온(zwitterions)을 포함하며, 여기서, 염기성 pKa의 수가 산성 pKa의 수보다 더 크다. 그러한 화합물의 예는 히스티딘, 라이신, 및 아르기닌을 포함한다.

또한 다른 구체예에서, 저휘발성 반대이온은 적어도 하나의 pKa가 약 12 보다 큰 강염기를 포함한다. 그러한 염기의 예는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 및 마그네슘 하이드록사이드를 포함한다.

다른 바람직한 구체예는 강염기 및 저휘발성의 약염기를 포함하는 염기성 반대이온의 혼합물을 포함한다. 또한, 적절한 반대이온은 강염기 및 고휘발성의 약염기를 포함한다. 고휘발성 염기는 적어도 하나의 염기성 pKa가 약 12 보다 낮고, P_{atm} 에서 용점이 약 50 °C 미만이거나, 비등점이 약 170 °C 미만이다. 그러한 염기의 예는 암모니아 및 모르폴린을 포함한다.

바람직하게는, 염기성 반대이온은 제제의 pH에서 항원성 약물에 존재하는 음전하를 중성화시키기에 필요한 양으로 존재한다. 반대이온의 초과량이 (자유 산 또는 염으로써) pH를 조절하고, 적절한 버퍼 능력을 제공하기 위해 제제에 첨가될 수 있다.

저휘발성 반대이온의 사용에 관한 추가적 논의는 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 2003년 6월 30일에 출원된 미국 특허 출원 Serial Nos. 60/484,020, 및 2003년 6월 30일에 출원된 60/484,020에서 발견할 수 있다.

본 발명의 다른 구체예에서, 코팅 제제는 적어도 하나의 버퍼를 포함한다. 적절한 버퍼의 예는 아스코르브산, 시트르산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 글루쿠론산, 락트산, 말산, 피루브산, 타르타르산, 타르트론산, 푸마르산, 말레산, 포스포르산, 트리카르발릴산, 말론산, 아디프산, 시트라콘산, 글루타라트산, 이타콘산, 메사콘산, 시트라말산, 디메틸롤프로피온산, 티글산, 글리세르산, 메타크릴산, 이소크로톤산, b-하이드록시부틸산, 크로톤산, 앤젤산(angelic acid), 하이드라크릴산, 아스파르트산, 글루탐산, 글라이신 또는 그의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 한 구체예에서, 코팅 제제는 적어도 하나의 항산화제를 포함하며, 이것은 소듐 시트레이트, 시트르산, EDTA(에틸렌-디나이트릴로-테트라아세트산), 또는 아스코르브산, 메티오닌, 소듐 아스코르베이트 등과 같은 자유 라디칼 스카벤저(scavenger)를 격리시킬 수 있다. 현재 바람직한 항산화제는 EDTA 및 메티오닌을 포함한다.

본 발명의 상기 구체예에서, 항산화제의 농도는 코팅 제제의 약 0.01-20 wt. % 범위이다.

다른 공지의 제제 첨가제가 또한 그들이 필요한 코팅 제제의 용해성 및 점도 특성, 및 건조 코팅의 물리적 보전성에 부정적인 영향을 미치지 않는 한, 코팅 제제에 첨가될 수 있다.

바람직하게는, 코팅 제제는 각 미세돌출부 (10)를 효과적으로 코팅하기 위해 약 500 센티푸아즈 보다 적고, 3 센티푸아즈 보다 많은 점도를 가진다. 보다 바람직하게는, 코팅 제제는 약 3-200 센티푸아즈 범위의 점도를 가진다.

본 발명에 따라, 원하는 코팅 두께는 트의 단위 면적당 미세돌출부의 밀도, 및 코팅 조성물의 점도 및 농도 뿐만 아니라 선택된 코팅 방법에 의존한다. 바람직하게는, 코팅 두께는 50 마이크론 보다 적다.

한 구체예에서, 코팅 두께는 미세돌출부 표면으로부터 측정할 경우 25 마이크론 보다 적고, 더욱 바람직하게는, 10 마이크론 보다 적다. 보다 더욱 바람직하게는, 코팅 두께는 약 1 내지 10 마이크론 범위이다.

모든 경우에 있어서, 코팅이 적용된 후, 코팅 제제를 다양한 수단에 의해 미세돌출부 (12) 상에서 건조시킨다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 코팅된 멤버는 주변 실온 조건에서 건조시킨다. 그러나, 다양한 온도 및 습기 수준이 미세돌출부 상에 코팅 제제를 건조시키기 위해 사용될 수 있다. 추가로, 코팅된 멤버는 가열되고, 동결건조시키며, 냉동 건조시키거나 유사한 기술을 사용하여 코팅으로부터 물을 제거한다.

미세돌출부 멤버 (10)는 바람직하게는 2001년 10월 12일에 출원되어 계속 출원중인 미국 특허 출원 Serial No. 09/976,762에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 상세히 개시된 바와 같은 리테이너 링(retainer ring) 중에 현탁시킨다. 미세돌출부 멤버 (10)를 리테이너 링에 위치시킨 후, 미세돌출부 멤버 (10)가 2001년 10월 12일에 출원되어 계속 출원중인 미국 특허 출원 Serial No. 09/976,798에서 본원의 참고문헌으로 통합되어 개시된 바와 같은 충격 어플리케이션으로 환자의 피부에 적용된다.

실시예

실시예 1

본 실시예는 적합한 면역 반응을 제공하는 동안 저용량의 부스터(boosting)이 피부 반응을 최소화시키는지 여부를 조사한다. 일차 면역화 동안 과량의 백신을 진피내로 투여하는 것으로 이루어진 일반적인 투약계획(regimen) 이후에, 소량의 백신을 사용한 하나 이상의 진피내 부스터(booster)가 이루어졌다.

시험은 1 시간 적용 기간에 걸쳐 80 마이크로그램 난 알부민을 송달할 때까지를 보여준다. 볼루스(Bolus) 송달 (5 초 적용)은 결과적으로 약 25 마이크로그램을 송달하였다. 이들 시험은 알부민 송달이 어레이 상의 알부민 양을 조절함으로써 조절될 수 있다는 것을 추가로 보여준다.

이들 결과에 기초하여, 두가지 면역화 투여요법은 피부 반응을 감소시키는데 유효하다. 첫번째 투여요법은 일차 면역화 및 부스터(booster) 투여를 동일하게 코팅된 미세돌출부 어레이를 사용하여 투여하는 것을 포함한다. 그러나, 일차 유도(induction) 면역화 동안의 적용 시간(wearing time)은 부스터(booster) 면역화 동안의 적용 시간(wearing time) 보다 더 길다. 예를 들어, 일차 면역화 투여는 24 시간 동안은 수행할 수 있다. 부스터(Booster) 면역화 투여는 30 분 동안, 바람직하게는 15 분 보다 적은 시간 동안 수행할 수 있다. 이들 투여 기간은 일차 면역화 동안 과량의 백신을 송달하는데 영향을 준다. 그 후에, 저용량의 백신이 부스터(booster) 면역화 동안 투여된다.

두번째 투여요법은 일차 면역화 및 부스터(booster) 투여를 다른 미세돌출부 어레이를 사용하여 투여하는 것을 포함한다. 일차 면역화 및 부스터(booster) 투여 동안의 적용 시간(wearing time)이 동일하다. 실제로, 일차 면역화는 과량의 백신, 예를 들어, 고 항원 농도 코팅을 가지는 미세돌출부 어레이의 송달 시스템으로 수행한다. 그 후에, 부스터(booster) 면역화는 소량의 백신, 예를 들어 적은 항원 농도 코팅을 가지는 미세돌출부 어레이의 송달 시스템으로 수행한다. 적용 시간(Wearing time)은 30 분간, 바람직하게는 15 분 동안일 수 있다. 또한, 미세돌출부 밀도 또는 피부 접촉 면적의 조절이 부스터(booster) 투여 동안 송달된 항원의 양을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

본 발명의 방법은 바람직하지 못한 피부 반응을 피하면서, 편리한 진피내 예방접종 치료를 가능하게 하고, 매우 다양한 치료 백신의 진피내 송달에 광범위하게 적용되어, 효능을 증진시키고 편리성을 제공한다.

본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않으면서, 당업자가 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적용시켜 본 발명에 다양한 변화 및 수정을 가할 수 있다. 이와 같이, 이러한 변화 및 수정은 적절하게, 공정하게, 및 의도된 바대로 하기 청구항의 전체 범위 이내이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 미세돌출부 어레이의 부분적 사시도이다 ;

도 2는 미세돌출부 상에 고정 항원-함유 코팅을 가지는 미세돌출부 어레이의 부분적 사시도이다 ; 및

도 3은 본 발명에서 유용한 진피내 항원 송달 장치의 측면 단면도이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

적어도 두개의 경피 송달 멤버를 제공하고,

상기 적어도 두개의 경피 송달 멤버 중 제1의 멤버로 항원성 약물의 유도량(induction amount)을 송달하며,

상기 항원성 약물의 유도량(induction amount)의 송달 적어도 약 7일 후에, 상기 적어도 두개의 경피 송달 멤버 중 제2의 멤버로 상기 유도량(induction amount)의 약 50 중량% 까지 포함하는 항원성 약물의 최초 부스터량(booster amount)을 송달하는 단계를 포함하고,

여기서 각각의 멤버는 각질층을 피어싱하도록 구성된 다수의 미세돌출부 및 항원성 약물의 로딩양을 포함하는 저장소를 포함하며, 그 저장소는 송달 멤버가 포유동물의 피부면에 적용될 때 포유동물과 항원성 약물-전달 관계에 놓여있는데 적합한 포유동물에 항원성 약물을 송달하는 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 항원성 약물의 유도량(induction amount)이 적어도 약 10 마이크로그램이고, 항원성 약물의 최초 부스터량(booster amount)이 약 5 마이크로그램 보다 적은 방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 항원성 약물의 최초 부스터량(booster amount)이 항원성 약물의 유도량(induction amount)을 송달하는 단계의 적어도 14일 후에 송달되는 방법.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 항원성 약물의 로딩양이 제1 및 제2의 경피 송달 멤버에서 실질적으로 동일하고, 항원성 약물의 유도량(induction amount)을 송달하는 단계가 제1 기간 동안 제1의 경피 송달 멤버를 포유동물과의 접촉 상태로 남겨두는 단계를 포함하며, 항원성 약물의 최초 부스터량(booster amount)을 송달하는 단계가 제2 기간 동안 제2의 경피 송달 멤버를 포유동물과의 접촉 상태로 남겨두는 단계를 포함하고, 여기서 상기 제1 기간은 제2 기간 보다 긴 방법.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 제1 기간은 적어도 약 0.5 시간인 방법.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 제2 기간은 약 0.25 시간 보다 적은 방법.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 제1의 경피 송달 멤버의 항원성 약물 로딩양이 제2의 경피 송달 멤버의 항원성 약물 로딩양 보다 많은 방법.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 제1의 송달 멤버가 제2의 송달 멤버와 대략 동일한 기간 동안 포유동물과의 피부 피어싱 접촉 상태로 남겨두는 방법.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 항원성 약물의 최초 부스터량(booster amount)의 송달 단계 이후에 적어도 약 7일간, 제3의 경피 송달 멤버로 항원성 약물의 이차 부스터량(booster amount)을 송달하는 것을 포함하는 방법.

청구항 10.

제 1항에 있어서, 제1 및 제2의 경피 송달 멤버가 금속으로 이루어지고, 접착 백킹(backing)을 포함하는 방법.

청구항 11.

제 1항에 있어서, 제1 및 제2의 경피 송달 멤버가 5cm^2 보다 적은 피부 접촉 면적에 걸쳐 피부를 피어싱하는 방법.

청구항 12.

제 1항에 있어서, 항원성 약물에 대한 국소적 피부 반응을 실질적으로 감소시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 항원성 약물이 단백질, 다당류 접합체, 올리고사카라이드, 지질 단백질, 서브유닛 백신, 백일해균(*Bordetella pertussis*) (재조합 PT 백신(accin)-무세포), 파상풍균(*Clostridium tetani*) (정제, 재조합), 디프테리아균(*Corynebacterium diphtheriae*) (정제, 재조합), 거대세포 바이러스(Cytomegalovirus) (당단백질 서브유닛), 그룹 A 스트렙토코쿠스 (당단백질 서브유닛, 파상풍 독소를 가진 당포합체 그룹 A 다당류, 독성 서브유닛 담체와 연결된 M 단백질/펩티드, M 단백질, 다가 타입-특이적 에피토프, 시스테인 프로테아제, C5a 펩티다제), 간염 B 바이러스 (재조합 Pre S1, Pre-S2, S, 재조합 코어 단백질), 간염 C 바이러스 (재조합-발현 표면 단백질 및 에피토프), 인간 유두종바이러스 (캡시드 단백질, TA-GN 재조합 단백질 L2 및 E7 [HPV-6로부터], HPV-11로부터의 MEDI-501 재조합 VLP LI, 4가 (Quadrivalent) 재조합 BLP LI [HPV-6로부터], HPV-11, HPV-16, 및 HPV-18, LAMP-E7[HPV-16로부터]), 레지오넬라균(*Legionella pneumophila*) (정제 박테리아 표면 단백질), 뇌수막염균(*Neisseria meningitides*) (파상풍 독소를 가진 당포합체), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) (합성 펩티드), 풍진 바이러스 (합성 펩티드), 수막구균 B OMP에 포함된 폐렴균(*Streptococcus pneumoniae*) (당포합체 [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F], CRM197에 포함된 당포합체 [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], CRM197에 포함된 당포합체[1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F], 매독균(*Treponema pallidum*) (표면 지질 단백질), 대상포진(*Varicella zoster*) 바이러스 (서브유닛, 당단백질), 콜레라균(*Vibrio cholerae*) (포합성 리포폴리사카라이드), 전체 바이러스, 박테리아, 약독화 또는 사멸한 바이러스, 거대세포 바이러스, 간염 B 바이러스, 간염 C 바이러스, 인간 유두종바이러스, 대상포진 바이러스, 약독화 또는 사멸한 바이러스, 풍진 바이러스, 백일해균, 파상풍균, 디프테리아균, 그룹 A 스트렙토코쿠스, 레지오넬라균, 뇌수막염균, 슈도모나스 아에루기노사, 폐렴균, 매독균, 콜레라균, 플루(flu) 백신, 라임(lyme) 질환 백신, 광견병 백신, 홍역 백신, 멍프스 백신, 수두 백신, 천연두 백신, 간염 백신, 백일해 백신, 디프테리아 백신, 핵산, 단쇄 및 이중쇄 핵산, 수퍼코일드 플라스미드 DNA, 선형 플라스미드 DNA, 코스미드(cosmids), 박테리아 인공 크로모솜(BACs), 효모 인공 크로모솜(YACs), 포유동물 인공 크로모솜, 및 RNA 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 저장소가 면역학적으로 강화된 보조제를 포함하는 방법.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 보조제가 알루미늄 포스페이트 겔, 알루미늄 하이드록사이드, 알갈(algal) 글루칸, β -글루칸, 콜레라 독소 B 서브유닛, CRL1005, $x=8$ 및 $y=205$ 의 평균값을 가진 ABA 블록 공중합체, 감마 이눌린, 선형(분지화되지 않은) β -D (2- >1) 폴리프럭토폴라녹실- α -D-글루코스, 게르부(Gerbu) 보조제, N-아세틸글루코사민-(β 1-4)-N-아세틸뮤라밀-L-알라닌-D-글루타민(GMDP), 디메틸 디옥타데실암모늄 클로라이드(DDA), 징크 L-프롤린 염 복합체(Zn-Pro-8), 이미

퀴모드(Imiquimod)(1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민, ImmTherTM, N-아세틸글루코아미닐-N-아세틸무라밀-L-Ala-D-이소Glu-L-Ala-글리세롤 디팔미테이트, MTP-PE 리포솜, C₅₉H₁₀₈N₆O₁₉PNa·3H₂O (MTP), 무라메티드(Murametide), Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃, 플레우란(Pleuran), β-글루칸, QS-21, S-28463, 4-아미노-a, a-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올, 스크라보(sclavo) 펩티드, VQGEESNDK·HCl(IL-1β 163-171 펩티드), 트레오닐-MDP (TermurtideTM), N-아세틸 무라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민, 인터루킨 18, IL-2, IL-12, IL-15, DNA 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 함유 CpG, 감마 인터페론, NF 카파 B 조절 시그널링 단백질, 열-쇼크 단백질 (HSPs), GTP-GDP, 록소리빈, MPL^R, 무라팔미틴(Murapalmitine) 및 테라미드(TheramideTM)로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 16.

제 1항에 있어서, 저장소가 수화겔 제제를 포함하는 방법.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 수화겔 제제가 고분자성 중합체 네트워크를 포함하는 방법.

청구항 18.

제 17항에 있어서, 고분자성 중합체 네트워크가 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로필셀룰로스 (HPC), 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스 (HEMC), 에틸하이드록시에틸셀룰로스 (EHEC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), 폴리 (비닐 알콜), 폴리 (에틸렌 옥사이드), 폴리 (2-하이드록시에틸메타크릴레이트), 폴리 (n-비닐 피롤리돈), 및 플루로닉(pluronic)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 19.

제 1항에 있어서, 저장소가 적어도 하나의 제1 및 제2의 송달 멤버 위에 있는 코팅을 포함하는 방법.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 코팅이 저휘발성 반대이온을 추가로 포함하는 방법.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 저휘발성 반대이온이 말레산, 말산, 말론산, 타르타르산, 아디프산, 시트라콘산, 푸마르산, 글루타르산, 이타콘산, 메글루톨, 메사콘산, 숙신산, 시트라말산, 타르트론산, 시트르산, 트리카르발릴산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 아스파르트산, 글루탐산, 카르본산, 설푸르산, 및 포스포르산, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 22.

제 20항에 있어서, 저휘발성 반대이온이 모노에탄올로민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메틸글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 라이신, 아르기닌, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 암모니아 및 모르포린, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 23.

제 1항에 있어서, 저장소가 계면활성제를 포함하는 방법.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 계면활성제가 소듐 라우로암포아세테이트, 소듐 도데실 설페이트 (SDS), 세틸피리디늄 클로라이드 (CPC), 도데실트리메틸 암모늄 클로라이드 (TMAC), 벤잘코늄, 클로라이드, 트윈 20 및 트윈 80과 같은 폴리소르베이트, 소르비탄 유도체, 소르비탄 라우레이트, 알코실화 알콜, 및 라우레스(laureth)-4로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 25.

제 1항에 있어서, 저장소가 양친성 중합체를 포함하는 방법.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 양친성 중합체가 셀룰로스 유도체, 하이드록시에틸셀룰로스 (HEC), 하이드록시프로필-메틸셀룰로스 (HPMC), 하이드록시프로피셀룰로스(HPC), 메틸셀룰로스 (MC), 하이드록시에틸메틸셀룰로스(HEMC), 에틸하이드록시에틸셀룰로스 (EHEC), 및 플루로닉(pluronic)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 27.

제 1항에 있어서, 저장소가 경로 효능 조절제(pathway patency modulator)을 포함하는 방법.

청구항 28.

제 27항에 있어서, 경로 효능 조절제(pathway patency modulator)가 삼투압 제제, 소듐 클로라이드, 양쪽이온성 (zwitterionic) 화합물, 아미노산, 항염증제, 베타메타손 21-포스페이트 디소듐 염, 트리암시놀론 아세토니드 21-디소듐 포스페이트, 하이드로코르타메이트 하이드로클로라이드, 하이드로코르티손 21-포스페이트 디소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-포스페이트 디소듐 염, 메틸프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염, 파라메타손 디소듐 포스페이트, 프레드니솔론 21-숙시네이트 소듐 염, 항응고제, 시트르산, 시트레이트 염, 소듐 시트레이트, 텍스트린 설페이트 소듐, 및 EDTA로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 29.

제 1항에 있어서, 저장소가 혈관수축제를 포함하는 방법.

청구항 30.

제 29항에 있어서, 혈관수축제가 에피네프린, 나파졸린, 테트라하이드로졸린, 인다졸린, 메티졸린, 트라마졸린, 티마졸린, 옥시메타졸린, 실로메타졸린, 아미데프린(amidephrine), 카파미놀(cafaminol), 사이클로펜타민, 데옥시에피네프린, 에피네프린, 펠리프레신(felypressin), 인다나졸린(indanazoline), 메티졸린, 미도드린, 나파졸린, 노르데프린(nordefrin), 옥

토드린(octodrine), 오르니프레신(ornipressin), 옥시메타졸린, 페닐에프린, 페닐에탄올아민, 페닐프로판올아민, 프로필 헥세드린, 슈도에페드린, 테트라하이드로졸린, 트라마졸린, 투아미노헵탄(tuaminoheptane), 티마졸린(tymazoline), 바소프레신, 및 실로메타졸린(xylometazoline)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 31.

제 1항에 있어서, 저장소가 항산화제를 포함하는 방법.

청구항 32.

제 31항에 있어서, 항산화제가 소듐 시트레이트, 시트르산, 에틸렌-디니트릴로-테트라아세트산(EDTA), 아스코르브산, 메티오닌, 및 소듐 아스코르베이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 33.

제 1항에 있어서, 저장소가 가용화제/착화제(solubilising/complexing agent)를 포함하는 방법.

청구항 34.

제 33항에 있어서, 가용화제/착화제가 알파-사이클로덱스트린, 베타-사이클로덱스트린, 감마-사이클로덱스트린, 글루코스-알파-사이클로덱스트린, 말토실-알파-사이클로덱스트린, 글루코실-베타-사이클로덱스트린, 말토실-베타-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필 베타-사이클로덱스트린, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린, 2-하이드록시프로필-감마-사이클로덱스트린, 하이드록시에틸-베타-사이클로덱스트린, 메틸-베타-사이클로덱스트린, 설포부틸에테르-알파-사이클로덱스트린, 설포부틸에테르-베타-사이클로덱스트린, 및 설포부틸에테르-감마-사이클로덱스트린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 35.

제 1항에 있어서, 포유동물은 인간을 포함하는 방법.

청구항 36.

적어도 두개의 경피 송달 멤버를 제공하고,

상기 적어도 두개의 경피 송달 멤버 중 제1의 멤버로 항원성 약물의 유도량(induction amount)을 송달하며,

그로부터 적어도 약 7일 후에, 상기 적어도 두개의 경피 송달 멤버 중 제2의 멤버로 상기 유도량(induction amount)의 약 50 중량% 까지 포함하는 항원성 약물의 최초 부스터량(booster amount)을 송달하는 단계를 포함하고,

여기서 각각의 멤버는 각질층을 피어싱하도록 구성된 다수의 미세돌출부 및 항원성 약물의 로딩량을 포함하는 저장소를 포함하며, 그 저장소는 송달 멤버가 포유동물의 피부면에 적용될 때 포유동물과 항원성 약물-전달 관계에 놓여있는데 적합한 포유동물에 예방접종하는 방법.

청구항 37.

적어도 두개의 경피 송달 멤버를 제공하고,

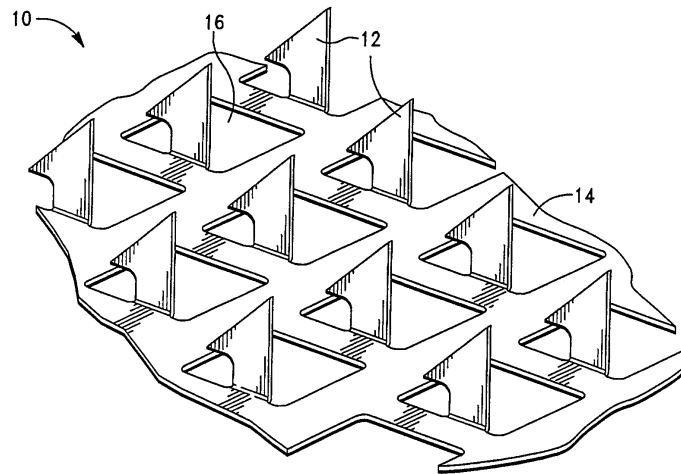
상기 적어도 두개의 경피 송달 멤버 중 제1의 멤버로 항원성 약물의 유도량(induction amount)을 송달하며,

상기 적어도 두개의 경피 송달 멤버 중 제2의 멤버로 상기 유도량(induction amount)의 약 50 중량% 까지 포함하는 항원성 약물의 최초 부스터량(booster amount)을 송달하는 단계를 포함하고,

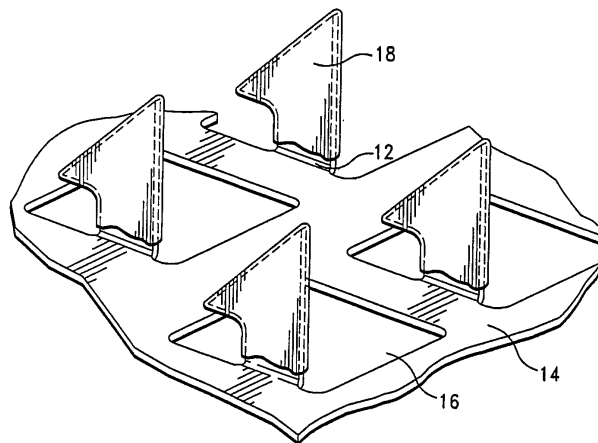
여기서 각각의 멤버는 각질층을 피어싱하도록 구성된 다수의 미세돌출부 및 항원성 약물의 로딩양을 포함하는 저장소를 포함하며, 그 저장소는 송달 멤버가 포유동물의 피부면에 적용될 때 포유동물과 항원성 약물-전달 관계에 놓여있는데 적합한 포유동물에 예방접종하는 방법.

도면

도면1



도면2



도면3

