201817455

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201817455 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：106138805 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61M35/00 (2006.01)* *A61M37/00 (2006.01)*
A61K39/39 (2006.01) *A61K39/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/11/09 美國 62/419,895

(71)申請人：香港商ＥＭＶ增強（香港）有限公司 (香港地區) EMV ENHANCE (HK) LIMITED (HK)
香港

(72)發明人：楊鴻韜 YEUNG, RAYMOND HUNG TO (CN)；劉穎恩 LAU, WING YAN (CN)；
孔 繁毅 HUNG, FAN NGAI (GB)；劉 耀南 LAU, JOHNSON YIU-NAM (US)；
袁 國勇 YUEN, KWOK-YUNG (HK)

(74)代理人：邱珍元

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：11 共 40 頁

(54)名稱

增強皮內疫苗接種之免疫原性的裝置與方法

DEVICES AND METHODS FOR ENHANCING IMMUNOGENICITY TO INTRADERMAL VACCINATION

(57)摘要

利用一封閉敷料結合一局部藥物試劑增進疫苗功效的裝置與方法，封閉敷料傳遞一預定劑量的局部藥物試劑，此局部藥物試劑於疫苗接種處上增強先天免疫系統活性至疫苗，且提供屏障以在皮膚上保持一層局部藥物試劑達到所需的時間，同時亦提供一通口，通過此通口可以施用免疫組合物。在一些實施例中，封閉敷料包含一傷口敷料，以覆蓋疫苗接種後的注射部位。

Devices and methods that utilize an occlusive dressing in combination with a topical pharmaceutical agent to enhance vaccine efficacy are described. The occlusive dressing delivers a defined dose of a topical pharmaceutical agent that enhances immune system reactivity to a vaccine to the site of vaccination, and provides a barrier that maintains a layer of the topical pharmaceutical agent on the skin for a desired period to time while also providing a port through which an immunizing composition can be administered. In some embodiments the occlusive dressing includes a wound dressing for covering the injection site following vaccination.

指定代表圖：

TW 201817455 A

符號簡單說明：

110・・・通孔覆蓋物

120・・・框架

130・・・凸出部

140・・・薄膜

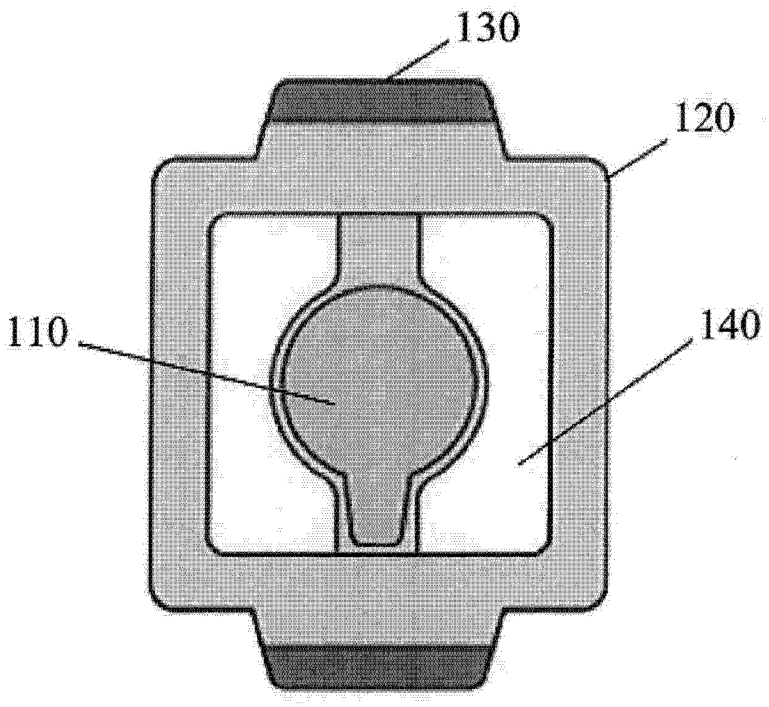

圖 1

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】增強皮內疫苗接種之免疫原性的裝置與方法

DEVICES AND METHODS FOR ENHANCING IMMUNOGENICITY TO INTRADERMAL VACCINATION

【技術領域】

【0001】 本發明主張於 2016 年 11 月 9 日申請之美國臨時申請案 62/419,895 之優先權。這些內容以及所有其他參考的外在材料以引用方式納入本文中。當通過引用併入的參考文獻中的術語的定義或使用與本文提供的術語的定義不一致或相反時，本文提供的術語定義被認為是控制方。

【0002】 本發明的領域是用於增強提供皮內所施用的疫苗(特別是流感疫苗)的效力之裝置與方法。

【先前技術】

【0003】 背景描述包含的資訊可有助於了解本發明，而非承認在此提供的任何信息是現有技術或是與當前要求保護的發明相關，或者明確或暗示引用的任何出版物是現有技術。

【0004】 全世界每年流行性與大流行性流感(flu)造成了顯著的疾病負擔以及併發症所致之過高的死亡率。使用流感疫苗來進行疫苗接種被認為是減低流感所致之疾病負擔與死亡率以及預防進一步在人類中大流行之最有效的方法。目前有許多流感疫苗的製劑可獲得，包括不活化流感全病毒疫苗(inactivated influenza whole-virus vaccine)、無病毒粒子的「裂解」病毒或次單元疫苗(virion-free “split” virus or subunit vaccine)、重組型血球凝集素(HA)疫苗[recombinant hemagglutinin (HA) vaccine]，以及活的減毒流感病毒疫苗(live attenuated influenza virus vaccine)(疾病管制與預防中心 2013)。所有的刊物在此併入供作參考，其程度如同各個獨立的刊物或專利申請案被具體地且獨立地指出併入供作參考。當在所併入的參考文獻中之定義或使用的術語與此處所提供的術語之定義不一致或矛盾時，此處所提供的術語之定義適用，而在參考文獻中的術語之定義則不適用。

【0005】 商業化的流感疫苗可能具有低的免疫原性並且可能無法在短的時間範圍內準備好來應對快速興起的流感病毒株。對於商業化的流感疫苗而言，差的免疫原性是熟知的，並且特別對年長的成人與年幼的兒童產生不良影響。整合分析估算，這些疫苗的整體效力大約為 70% (Osterholm *et al.*, 2012)。這些問題已限制了流感疫苗對於年長與年幼族群的益處，而他們在因流感感染及其併發症而住院治療的高風險下，而最需要疫苗保護。

【0006】 近年來，已進行嘗試去改善疫苗免疫原性，包括經由皮內路徑來進行疫苗接種(Huang 2012a; Huang 2012b)，以及投藥新的疫苗佐劑，其由延攬先天性免疫反應中的樣式辨識受體(PRRs)之功能所衍生，該等受體包括類鐸受體(Toll-like receptors, TLRs)、視黃酸-誘導的類基因受體(retinoic acid-inducible gene-like receptors)，以及類 NOD 受體(NOD-like receptors)(Kasturi et al., 2011; Pashine et al., 2005; Demento et al., 2009)。例如，咪喹莫特(imiquimod)是一合成的類鐸受體 7 促效劑，其作用為一免疫反應調節劑並且目前被用於治療生殖器疣、表淺性基底細胞癌，以及日光性角化症。在小鼠模型中，流感疫苗的免疫原性會藉由施用咪喹莫特乳霜而提升，此局部免疫增強效用指出咪喹莫特可潛在地用作為疫苗佐劑來改善免疫原性(Zhang et al., 2014)。在一個臨床試驗中，在年長的個體中，與僅有疫苗的組別相較之下，預處理以局部的咪喹莫特顯著地加快、加強以及延長流感疫苗接種的免疫原性，具有較早且較佳的血清抗體轉換速率持續 1 年，並且較少因流感或肺炎而住院治療(Hung et al., 2014)。在一個 2b/3 期實驗中，在年幼的健康個體中，在皮內三價流感疫苗之前局部施用咪喹莫特顯著地增進對於疫苗流感病毒株的免疫原性，並且提升對於非疫苗病毒株的免疫原性(Hung et al., 2016)。然而，隨著疫苗接種進行此種預處理在臨床環境中不方便並且需折衷採用的步驟。這在大規模的疫苗接種計畫中特別明顯，並且當藉由於免疫接種之後將預處理藥物維持在注射處或靠近注射處歷時一段較長的時間可實現額外的益處時，將更為複雜。

【0007】 因此，對於增強皮內疫苗接種效力之安全且便利的裝置與方法，仍存在有需要。

【發明內容】

【0008】 本發明標的物提供了裝置、系統以及方法，其中一封閉敷料被提供來遞送局部藥物，局部藥物增強由注射所遞送之免疫接種組成物的效用。封閉敷料包括一屏障件，其覆蓋所施用的局部藥物；以及一中央開孔，一免疫接種注射是透過該中央開孔來投予。局部藥物可在施用封閉敷料之前施用於皮膚表面，或施用於封閉敷料之一面對皮膚的表面。封閉敷料可被形成為多層，而包括一框架層以及一屏障層。在一些具體例中，封閉敷料可包括一在施予注射後覆蓋中央開孔的部分。封閉敷料可包括一傷口敷料，其被設置來在免疫接種後覆蓋注射處。在一些具體例中，封閉敷料可由一額外的傷口敷料來固定。本發明概念的具體例可包括一測量裝置，用來分取所欲用量的局部藥物。測量裝置可用來施用或塗抹局部藥物。

【0009】 本發明標的物的各種目的、特徵、方面和優點從以下對較佳實施例的詳細描述以及附圖中變得更加明顯，其中圖式中相同的圖示標記表示相同的部件。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖 1：圖 1 示意性地描繪本發明概念的一裝置(亦即疫苗-Grid™)的一前視圖。

圖 2：圖 2 示意性地描繪在圖 1 中所示的裝置之截面，顯示層狀結構。

圖 3：圖 3 示意性地描繪圖 1 的裝置的一分解圖。所有的四層皆對齊該裝置的中央。

圖 4：圖 4 描繪在一免疫接種流程中使用本發明概念的裝置之操作程序。

圖 5A 與 5B：圖 5A 與圖 5B 示意性地描繪裝置的一替代性具體例，其具有一附加的「側翼」部分，可作用為一敷料或繃帶。圖 5A 示意性地描繪裝置的一前視圖。圖 5B 示意性地描繪裝置的一分解圖。

圖 6：圖 6 描繪在圖 5A 與圖 5B 所示之本發明概念的裝置中黏著劑層的位置。

圖 7：圖 7 描繪一種用於使用本發明概念的裝置與一敷料的操作程序。

圖 8A 至 8D：圖 8A 顯示本發明概念的裝置之一替代性具體例，其被配

置為與一外部繃帶一起使用。圖 8B 顯示裝置的一爆炸圖。圖 8C 與 8D 示意性地描繪一種用於使用裝置與一外部繃帶的方法之步驟。

圖 9：圖 9 描繪一供與本發明概念的其他裝置一起使用之測量與施用工具的具體例。

圖 10A 與 10B：圖 10A 示意性地描繪一種用於使用如圖 9 中所示之塗藥器的方法。圖 10B 提供逐步的連續照片(I 至 VI)，其顯示本發明概念的一塗藥器與一封閉薄膜之使用。

圖 11A 與 11B：圖 11A 與 11B 描繪本發明概念的套組之實施例。圖 11A 描繪一套組，其包括簡化版本之本發明概念的裝置的使用說明。圖 11B 描繪一套組，其包括局部藥物測量裝置與塗藥器以及本發明概念的疫苗-增強裝置之使用說明。

【實施方式】

【0011】 本發明標的物提供了裝置、系統以及方法，其中一封閉裝置或封閉敷料包括一入口件，其被提供來將所欲用量之免疫接種增強配方(例如，一類鐸受體 7 促效劑，和/或類鐸受體 9 促效劑)施用至一要接受一皮內疫苗接種的皮膚區域。在一段適當時間後利用該入口件(例如，藉由打開或移除)而使得可接近該皮膚表面的區域，以遞送該皮內疫苗接種。在一些具體例中，在免疫接種之後，封閉裝置的一部分(例如，一「側翼」)可被彎曲來提供一敷料覆蓋該入口件。在其他具體例中，一敷料可被提供為一分離的物件。在另一段適當的時間(例如，適合提供免疫接種後的增強之一段時間)之後，該裝置可被移除。該封閉裝置可配置來提供一免疫接種增強配方至該免疫接種處、該免疫接種處周圍的區域，或這兩者。在一些具體例中，該裝置是自黏著至皮膚表面。在其他具體例中，該封閉裝置可使用一第二裝置(例如，一繃帶或敷料)而被施用和/或固定至皮膚表面。

【0012】 在一些實施例中，用於描述和要求保護本發明的某些實施方式的表示成分的量，性質如濃度，反應條件等的數字應被理解為在一些情況下被字詞「約」修飾。因此，在一些實施例中，在書面描述和所附申請專利範圍中提出的數字參數是近似值，其可以根據特定實施例試圖獲得的

期望性質而變化。在一些實施例中，數字參數應該根據所報導的有效數字的數量並通過應用一般的四捨五入技術來解釋。儘管闡述本發明一些實施例的廣泛範圍的數值範圍和參數是近似值，但是在具體示例中闡述的數值是盡可能精確地被報導。在本發明的一些實施例中呈現的數值可能包含必然由其各自測試測量中發現的標準偏差所導致的某些誤差。

【0013】 如在此的描述以及隨後的專利申請範圍中所使用的，除非上下文另有明確說明，否則「一」，「一個」和「該」的含義包括複數參考。而且，如在此描述中所使用的，除非上下文另有明確規定，否則「在……中」的含義包含「在……中」和「在……上」。以下討論提供了本發明標的的許多示例實施例。儘管每個實施例表示發明元件的單一組合，但是本發明標的被認為包括所公開元件的所有可能的組合。因此，如果一個實施例包括元件 A，B 和 C，並且第二實施例包括元件 B 和 D，則本發明標的也被認為包括 A，B，C 或 D 的其他剩餘組合，即使沒有明確披露。

【0014】 如在此所使用的，除非上下文另外指出，否則術語「耦合到」旨在包括直接耦合（其中彼此耦合的兩個元件彼此接觸）和間接耦合（其中至少一個附加元件位於這兩個元素之間）。因此，術語「耦合到」和「耦合」被同義使用。

【0015】 應理解的是，所揭露的技術提供許多有利的技術效用，包括提供以一安全、方便以及容易在臨床環境(特別是大規模的疫苗接種計畫)中使用之方式來提升皮內疫苗接種的效力之方法與裝置。在一些具體例中，皮內疫苗接種可在將該免疫增強藥物局部施用至皮膚之前或之後進行。亦應理解的是，在本發明概念的方法與裝置中，注射處可與局部組成物分離開來，因此可在皮內注射過程的其間或在其後保持無菌。此外，可防止包括免疫增強藥物的局部組成物免於衣服與環境，而使其能夠在注射後維持較長的時間直到達致所欲的免疫原性。

【0016】 雖然在本說明書的討論可能著重在抗流感的疫苗接種，發明人預期本發明概念的裝置與方法可與任何的疫苗組成物一起使用，而該疫苗組成物適用於皮下、皮內、表皮下、肌肉內和/或靜脈內使用。該疫苗組成物可針對一病原體，諸如病毒、細菌、真菌和/或病毒寄生蟲。適合的病

毒疫苗可針對一流感病毒、一肝炎病毒(諸如 A 型肝炎和/或 B 型肝炎)和/或一造成呼吸感染的病毒。在一個較佳的具體例中，該病毒疫苗是針對一流感病毒。在一些具體例中，所施用的疫苗組成物可針對一非由一單獨的病原體所導致的疾病。例如，本發明概念的裝置與方法可應用於在癌症治療中所使用的治療性疫苗。本發明概念的裝置與方法亦可用於在對免疫調節反應和/或需要免疫調節的疾病治療中有用的藥學配方之應用中。該等疾病包括過敏、多發性硬化症，以及阿茲海默症。

【0017】 以下討論提供發明標的物之許多的示範性具體例。雖然各個具體例代表發明元件的單一種組合，本發明標的物被認為包括所揭露的元件之各種可能的組合。因此，若一個具體例包含元件 A、B 以及 C，而第二個具體例包含元件 B 與 D，則本發明標的物亦被認為包含 A、B、C 或 D 的其餘組合，即使未被明確揭露。

【0018】 本發明提供增強免疫接種效用的封閉裝置與方法。這是藉由提供一封閉裝置來達成，封閉裝置將於疫苗注射處或靠近疫苗注射處(例如，周圍)安全且有效地局部施用一含有免疫增強藥物的組成物簡化。免疫接種增強劑可為一鋁為基礎的鹽類，諸如明礬、磷酸鋁，和/或氫氧化鋁。在一些具體例中，免疫接種增強劑可為一有機化合物，諸如一鯊烯(squalene)。在一些具體例中，適合的免疫接種增強劑可為一類鐸受體促效劑，諸如類鐸受體 7 促效劑和/或類鐸受體 9 促效劑。在一個較佳的具體例中，免疫接種增強劑可為咪喹莫特。為了避免在注射或容許穿入組織的時間所發生潛在的感染，較佳地，在疫苗注射之前將局部組成物施用於疫苗接種處和/或靠近疫苗接種處歷時一段時間(例如，1 至 2 小時)，並且在這段時間需要防止衣服、意外接觸以及其他環境因子。

【0019】 在實施此方法是耗時且易出錯的。適當的施用會要在注射之前清除殘餘的局部組成物之額外步驟，並且會遭遇到缺乏順從性(即使是對醫療專業人員)。例如，早點移除含有免疫接種增強劑的局部組成物(例如，由於在臨床環境中有限的人力)可能會危害在免疫原性上的免疫增強效用。

【0020】 在本發明概念的一些具體例中，一塗藥器可將一固定的或可選擇的體積之局部配方(例如乳霜、粉末、糊劑、軟膏、乳液、液體、懸浮

液、泡沫和/或凝膠)遞送至本發明概念的裝置之至少一部分上，接著被帶至與意欲供用於免疫接種的皮膚表面接觸。另擇地，可對在要進行免疫接種的個體之意欲的免疫接種處上或附近的皮膚供應該體積的局部配方。該體積的局部配方可被選擇來在免疫接種處上和/或附近提供適當的覆蓋範圍，藉此增強對於所供給的免疫原的免疫反應。應瞭解的是，可變動局部配方的體積來符合疫苗的性質和/或要接受免疫接種之個體的特徵(例如，年齡、性別、體型、身體組成、潛在的健康問題、先前的疾病狀態等等)。在一些具體例中，該局部配方可供應為該裝置的一部分，例如，作為一預施用層，其在應用時用來與皮膚相接觸。在該具體例中，可藉由選擇裝置的適當大小來控制或調整局部配方的劑量。另擇地，在一些具體例中，該局部配方可供給來做為一預載劑量或推注(bolus)，其被擠壓至塗藥器上和/或要接受免疫接種的個體之皮膚區域上。在一些具體例中，可依大小訂製該塗藥器以提供所欲用量的局部配方，和/或可包括標記，而使得使用者可選擇所欲用量的局部配方。

【0021】 本發明概念的裝置與方法可利用或支持包括做為免疫增強劑之類鐸受體 7 促效劑和/或類鐸受體 9 促效劑的配方之使用。適合的類鐸受體促效劑包括咪唑並喹啉衍生物(imidazoquinoline derivatives)[例如咪喹莫特(imiquimod)和/或雷西莫特(resiquimod)]、鳥苷類似物(guanosine analogs)[例如洛索立賓(loxoribine)]、嘧啶類似物(pyrimidine analogs)[例如溴匹立明(bropirimine)]、膦酸衍生物(phosphonic acid derivatives)、8-羥基腺嘌呤衍生物(8-oxoadenine derivatives)，以及它們的羧酸酯。在一個較佳的具體例中，該免疫增強劑是咪喹莫特，其可被提供做為一可局部施用的乳液、乳霜或凝膠。該免疫增強劑可被供給於一與本發明概念的裝置一起使用的塗藥器中，或者可併入至所供給的裝置之一或多個與皮膚接觸的部分。

【0022】 適合與本發明概念的封閉裝置一起使用的局部組成物可包括一免疫增強藥物(諸如咪喹莫特)，其可施用於疫苗接種處上和/或附近的區域。在本發明的一些具體例中，該封閉裝置提供分配或測量裝置，或與分配或測量裝置一起被供應，該分配或測量裝置包括一儲槽，依大小訂製該儲槽以包括適合的局部組成物用量(例如，從 1 cm 至 10 cm x 1 cm 至 10

cm)，而在施用給要接受免疫接種的個體後圍繞意欲的疫苗接種處。針對該局部組成物的儲槽區域可具有一形狀，其覆蓋大於 1 cm^2 的面積，例如接近 8 cm^2 或以上。該儲槽可具有任何適合的結構。例如，該儲槽可為圓形、橢圓形、正方形、矩形、多邊形和/或不規則的。該儲槽可具有最小大約 1 cm 的尺寸至最大接近 8 cm 的尺寸。該儲槽可由任何適合的材料來製得，該材料不會與儲存在其內的藥物相反應，例如聚合物，諸如聚乙烯、聚丙烯或聚矽氧。在一些具體例中，該儲槽可包括額外的原件來增強免疫增強藥物的穩定性，例如氧氣氣密性、阻擋紫外光和/或可見光的能力等等。

【0023】 本發明概念的具體例可包括一黏著劑承載部，其使得封閉裝置在使用的期間附著於皮膚。在一些具體例中，黏著劑承載部連結於儲槽。在其他具體例中，黏著劑承載部被提供作為一分離的元件，例如作為膠帶或繃帶，其在使用時施用於儲槽。黏著劑承載部可由任何適合的可撓性與支持性材料來製得，諸如一聚合物薄片、一聚合物網狀物、一織布(天然的或合成的)、或一不織布(天然的或合成的)。在一個較佳的具體例中，當裝置在使用中，為了促進舒適度與皮膚完整性，至少一部分的黏著劑承載部允許空氣自由通過(亦即為可呼吸的)。黏著劑承載部可包括一表面，其在使用時施用於皮膚。此面對皮膚的表面之至少一部分可包括一藥學上相容的黏著劑，其提供與皮膚表面暫時的黏合。在施用至皮膚之後，此種暫時的黏合應能夠穩定維持從 5 分鐘至將近 48 小時。在一些具體例中，封閉裝置可設有一可移除的(例如可剝離的)覆蓋物，其在施用之前保護此黏著劑。

【0024】 本發明概念的一些具體例併入有繃帶或敷料，其可用來覆蓋來自疫苗接種的穿刺傷口。繃帶或敷料可連接於該裝置或由該裝置的一部分所提供。例如，本發明概念的裝置可包括一凸出部或側翼，其可折疊來作用為繃帶或敷料。在其他具體例中，繃帶或敷料可被提供為一分離的元件，其在免疫接種之後施用。繃帶或敷料可包括一黏著部、一吸收部以及一裡襯。裡襯可由任何適合的可撓性材料所製得，例如聚合物薄片、聚合物網狀物、織布、不織布等等。吸收部可連接於裡襯並且包括一適合用於吸收和/或容納血液與其他體液的材料。適合的吸收材料包括由天然或合成材料所製得的織物、毛織品和/或凝膠。在一些具體例中，吸收材料可包括

提供疼痛控制的試劑(諸如局部止痛劑或麻醉劑)和/或促進癒合的試劑(諸如抗生素)。黏著部可為一黏著層，其連接於裡襯。黏著層可被提供作為一黏著劑化合物，其施用於裡襯的至少一部分，或作為一併入有黏著劑化合物之一材料層且連接於裡襯。

【0025】 本發明概念的一些具體例可包括一分配或測量裝置，其適合用來儲存與分配局部組成物。裝置可被提供作為儲槽，其依大小製成容納至少適合單次使用之局部組成物的體積。儲槽可被可逆地密封，例如使用一聚合物膜或薄片，其可逆地固定於儲槽的開口。分配裝置可包括一塗藥器，其促進局部組成物從該儲槽中移出且施用於需要免疫接種的個體之皮膚，或於本發明概念的裝置之與皮膚接觸的表面。在一些具體例中，塗藥器可包括標記(例如，沿著其長度之清晰的線條或類似的記號)，而使得可計量或測量存在於塗藥器中的局部組成物含量。

【0026】 本發明概念的封閉裝置的一實施例顯示於圖 1 中。如所示，封閉裝置提供一封閉敷料，其保護且維持在皮膚上的一層藥物，藥物增強對於所注射的疫苗之免疫反應。封閉裝置提供一通孔，疫苗接種可透過通孔來投予。在圖 1 中所示的實施例提供一框架 120，其支撐一供用於保護層藥物的薄膜 140。框架 120 可由任何適合的紙(例如，紙板、纖維板等等)或聚合物(例如，聚乙烯、聚丙烯、尼龍、聚矽氧等等)來製造並且具有足夠的厚度來支撐薄膜 140 以及封閉裝置的其他元件，同時充分地柔軟供施用於皮膚表面。在使用封閉裝置的期間，薄膜可作用為一屏障層。在一些具體例中，框架 120 可包括或支撐一或多個凸出部 130，其可供用於增進對於皮膚表面的黏著。薄膜可由適合的聚合物材料(例如聚乙烯、聚丙烯、尼龍、聚矽氧等等)所製得，其提供環境屏障(例如抗水分等等)，並且在較佳的具體例中為透明的或半透明的。框架 120 可支撐一通孔覆蓋物 110，其供用於覆蓋一延伸穿過該封閉裝置的通孔。通孔可藉由對齊在封閉裝置的不同部分的孔來生成。

【0027】 在一些具體例中，本發明概念的封閉裝置可以一層狀或分層的方式來製造。此在圖 2 中可見，其描繪如圖 1 中所示的封閉裝置之截面。如所示，封閉裝置由許多層所形成，其包括一通孔覆蓋物 110、一框架 120、

一薄膜 140 以及一裡襯 150。這些層的各個者可由不同的材料所形成。封閉裝置的多層可由任何適合的方法來結合。例如，多層可使用一黏著劑、藉由熔化、藉由熔接(例如超音波熔接)、藉由捲邊或折疊和/或藉由接合器(例如縫紉、釘等等)來結合。在一些具體例中，在二或多層之間的連結可輕易地分開而不用使用工具(例如“可剝離”層)，使得可從該封閉裝置的主體移除或分離一或多層的一部分。層狀結構使該封閉裝置容易製造。

【0028】 圖 3 提供在圖 1 中所示的封閉裝置之一展開圖。如所示，通孔覆蓋物 110 位於框架孔 125 的中央之上，框架孔 125 至少大約位於框架 120 中央。框架孔 125 可由一環或類似形狀的部分所界定出，其由框架 120 的內緣延伸。在框架 120 的邊緣之間剩餘的開放空間界定了一框架鏤空部分 127，薄膜 140 可由此而被看見。如所示，薄膜 140 包括一薄膜孔 145，其與框架孔 125 中心對齊。相似地裡襯 150 包括一裡襯孔 155，其與框架孔 125 以及薄膜孔 145 中心對齊。所組合的封閉裝置中的多個孔的排列提供一通孔，疫苗接種透過此來投藥。

【0029】 在一些具體例中，裡襯 150 可包括一黏著劑於背對薄膜 140 的一側上，其可在使用期間有助於將該封閉裝置黏著至皮膚上。在此種具體例中，此黏著劑可由一可移除或可剝離的薄膜所覆蓋。在其他具體例中，裡襯 150 可在使用之前先移除，以使薄膜 140 之背對框架 120 的表面暴露出來。在此種具體例中，薄膜 140 可包括一介於薄膜 140 與裡襯 150 之間的黏著劑，其有助於使封閉裝置固定至要接受免疫接種的病患皮膚。另擇地，薄膜 140 可由一具有充分接觸以附著至皮膚上而不需要黏著劑之材料所形成。

【0030】 在本發明概念的一些具體例中，封閉裝置可設有一藥物，其增強對於已併入該封閉裝置之疫苗接種之免疫反應。例如，封閉裝置可包括一層藥物，其介於薄膜 140 與裡襯 150 之間，藉此裡襯的移除可使藥物暴露出來。另擇地，裡襯 150 可包括一層藥物，其施用於背對薄膜 140 的表面上。在儲藏期間，該層可由一可移除的屏障件所覆蓋，其在施用至一病患時移除。在其他具體例中，藥物被提供於一額外的容器或塗藥器中。

【0031】 圖 4 顯示一種用於使用如在圖 1 至 3 中所示的封閉裝置之方

法。從左到右，從封閉裝置(1)的底側移除一裡襯，接著以通孔覆蓋物遠離該皮膚(2)來定向，施用至一適合免疫接種的區域。在此範例中，一上臂被顯示，然而其他位置亦合適。可以適合於不同免疫接種處和/或不同病患體型之各種不同的大小(例如從 4 cm x 4 cm 至 10 cm x 10 cm)以及形狀(例如正方形、矩形、圓形、橢圓形等等)來供應本發明概念的封閉裝置。在一些具體例中，在施用該封閉裝置之前，將增強對於免疫接種組成物之免疫反應的藥物施用至皮膚上。在其他具體例中，藥物併入至封閉裝置中並且在應用時施用於皮膚上。封閉裝置可留在皮膚適當位置上歷時一段時間，其足以使藥物對於投予的疫苗提供所欲的增強(例如從 30 秒至 48 小時)，或者，另擇地，疫苗可立即被給予。

【0032】 為了投予疫苗，通孔覆蓋物被移除(3)，以使要施予免疫接種的皮膚區域暴露出來(4)。在此時，若所欲，一局部止痛劑可被施用至此暴露出來的區域。在一些具體例中，通孔覆蓋物的底面可包括一局部麻醉劑，藉此在應用該裝置時，麻醉劑被施用至免疫接種區域。最後，免疫接種被施予(例如，藉由微針、皮內、表皮下或肌肉內注射)。在投予疫苗後，封閉裝置可被維持在適當位置歷時一段時間，其適用於提升對於注射的免疫反應(例如從 5 分鐘至 48 小時)。在一些具體例中，封閉裝置的一部分可被移除。例如，框架可被移除，而留下薄膜層於病患的適當位置。另擇地，若封閉裝置已在投予該疫苗之前施用一段時間而足以增強疫苗的效用，封閉裝置可在投予疫苗之後大致上被立即移除。

【0033】 藉由注射的疫苗接種必然留下皮膚傷口，其會出血或變得被感染。據此，本發明概念的一些具體例併入有或支援一傷口敷料的使用。圖 5A 描繪本發明概念的一體例，其中該封閉裝置包括一傷口敷料 560。封閉裝置的其他部分可相似於在圖 1 中的封閉裝置所具者，其包括一框架 520、一通孔覆蓋物 510 以及一薄膜 540。在一些具體例中，一或多個凸出部 530 有助於在使用時將封閉裝置維持在適當位置。薄膜 540 可在使用封閉裝置的期間作為用為一屏障層。傷口敷料 560 可連接於框架 520、薄膜 540 或封閉裝置的任何部分的外緣或由外緣所延伸出，而在使用期間停留在皮膚上。圖 5B 提供圖 5A 的裝置的一展開圖。如所示，傷口敷料 560 可包

括一敷料保護薄膜 565，其在施用敷料前被移除。傷口敷料 560 可包括一黏著層，其在儲存期間由敷料保護薄膜 565 所覆蓋。如所示，在儲藏期間通孔覆蓋物 510 被設置於封閉一由在框架 520、薄膜 540 以及裡襯 550 的孔的重疊所生成的通孔。在實施例中，所顯示的傷口敷料 560 沿著框架 520 的一緣至一外緣而連接，使其將可在免疫接種之後彎曲至通孔上。

【0034】 如上所述，本發明概念的封閉裝置可包括一或多個黏著層、條帶或貼片，其有助於裝置的定位與使用。該等黏著層、條帶或貼片可由可移除的薄膜所覆蓋，其提供在儲藏期間與使用前的保護。圖 6 顯示在一如圖 5A 與 5B 所示的封閉裝置中黏著部的定位之實施例。上區顯示封閉裝置“正面”的視圖(亦即在使用期間背對皮膚)，其中移除一可剝離的薄膜使用來固定傷口敷料的一層黏著劑 610 暴露出來。下區顯示封閉裝置“背面”的視圖(亦即在使用期間面對皮膚)，其中移除一可剝離的薄膜使有助於封閉裝置固定至皮膚表面的一層黏著劑 620 暴露出來。

【0035】 圖 7 描繪一種用於使用併入有傷口敷料之本發明概念的封閉裝置(諸如在圖 5A 與 5B 中所示的封閉裝置)的方法。從左到右，從封閉裝置(1)的背面移除一可剝離的薄膜，其接而被固定至皮膚，而使得通孔定位於所欲的免疫接種處(2)之上。如上所述，在施用封閉裝置之前，一增強對於要被投予的疫苗之免疫反應的藥物可被置於皮膚上。另擇地，藥物可被併入至封閉裝置，而使其在放置時被施用於皮膚。在一些實施例中，如上所述，封閉裝置可留在適當位置歷時一段時間以供藥物發揮作用。為了投予疫苗，通孔覆蓋物被移除(3)，而一局部麻醉劑可選擇性地施用於疫苗接種處(4)。如上所述，在一些實施例中，一局部麻醉劑可被提供在通孔覆蓋物之面對皮膚的表面上。在移除通孔覆蓋物之後，疫苗可被注射(5)。在注射之後，藉由將保護面對傷口的表面之薄膜移除來準備使用該傷口敷料(6)。傷口敷料可接著被置於由疫苗接種所產生的傷口之上，例如藉由將位於或靠近連結至裝置的主體之區域折疊至其上(7, 8)。施用於傷口敷料之面對皮膚的表面之至少一部分上的一黏著層可供將它維持在適當位置直到裝置移除(例如，如上所述，在足以使藥物具有疫苗接種-增強效用的一段時間之後)。

【0036】 圖 8A 描繪本發明概念的一另擇的簡化封閉裝置。簡化封閉裝置適合與一額外的傷口敷料或繃帶一起使用，並且可以低成本來製造。如所示，封閉裝置包括一框架 820，其可支撐一或多凸出部 830，並且亦包括一薄膜 840 以及裡襯(未顯示於此視圖中)。薄膜 840 可在封閉裝置的使用期間作用為一屏障層。在這些層中的孔的對齊提供一通孔 860。圖 8B 提供簡化封閉裝置的一展開圖，顯示框架 820、薄膜 840 以及裡襯 850 部分的排列。如上所述，封閉裝置可併入有一增強對於一疫苗組成物的免疫反應之藥物，其被設置而使得在使用期間被攜至與皮膚接觸(例如，在裡襯或薄膜之面對皮膚的表面)。在其他實施例中，在施用封閉裝置之前，藥物是由額外的來源所提供。

【0037】 圖 8C 顯示一種用於使用如在圖 8A 與 8B 中所描繪的簡化封閉裝置之方法。從左到右，從裝置(1)移除一保護性薄膜，以及將封閉裝置定位且固定至皮膚上，而使得通孔位於所欲的疫苗接種處(2)之上。在疫苗接種之前，一局部麻醉劑可施用於由通孔所暴露出的皮膚區域之至少一部分上(3)。如上所述，一增強對於疫苗接種的免疫反應之藥物被施用於皮膚，可在封閉裝置施用時(例如其中封閉裝置設有該藥物)或在施用封閉裝置之前。封閉裝置接著可保持在適當位置歷時一段時間，而使得藥物進入位於疫苗接種處或靠近疫苗接種處的組織。另擇地，疫苗接種可大致上被立即進行，而之後封閉裝置維持在適當位置(如上所述)。疫苗接種可藉由注射來完成(4)。額外的選擇性步驟被顯示於圖 8D 中，其中在注射(4)之後一傷口敷料 870 被施用於由注射所產生的傷口。傷口敷料可在疫苗接種之後有利地幫助封閉裝置維持在適當位置。如上所述，在一些具體例中，可在使用期間將一部分的封閉裝置(例如框架)移除，而維持一剩餘部分(例如該薄膜)與皮膚相接觸。

【0038】 如上所述，在一些具體例中，一局部藥物被提供為封閉裝置的部分，其作用來增強對於疫苗組成物的免疫反應。在其他具體例中，藥物被提供為一分離的部分。在實施例中，能夠分配一預定的或所欲部分或劑量的藥物，而不用依賴由健康照護專業人員來估計施予的用量是有利的。圖 9 描繪此種測量或分裝裝置的一實施例。測量裝置可具有一層狀結

構。如所示，測量裝置具有一基座 930，其具有一儲槽 940，儲槽 940 可藉由將基座壓凹一部分來生成。另擇地，儲槽 940 可為一連接(例如藉由黏合、熔化或熔接)至基座 930 的不同元件。在一些實施例中，儲槽可作用為一部分的局部藥物 950 之部分儲藏處，其可存放於測量裝置中直到使用。在其他實施例中，儲槽提供一限定的體積，在使用前一部分的藥物可導入至其中。基座 930 可由任何適合的材料來製得，諸如金屬箔或聚合物片。基座 930 可連接至一板 920，其提供結構性支持。該板 920 包括一板孔 925，其與儲槽 940 對齊。儲槽 940 是由一可移除的薄膜 910 所密封，其可移除地貼附至該板 920。可移除的薄膜 910、板 920 以及基座 930 可以任何適合的方法來連接，包括使用一黏著劑、熔化、熔接以及固定裝置。

【0039】 圖 10 描繪一種使用如圖 9 中所示之測量裝置與一額外供應的局部藥物之方法。從左到右，可剝離的薄膜被剝除以使該儲槽(1)暴露出來。該局部藥物的一分配器 960 用來將一部分的藥物置於該儲槽(2)中，其提供一限定的體積，相當於局部藥物的所欲單位劑量。應理解的是，儲槽可具有任何適合的形狀，包括半球型、橢圓形或多邊形的體積。該等形狀的體積可由已知的幾何公式而被輕易地計算出。為了施給局部藥物，一保健專業人員可施加壓力於該儲槽的凸出部，直到它外翻(3)。外翻部分的局部藥物可接著施用於皮膚表面(4)。該測量裝置的平坦表面可用來塗抹該局部藥物，而避免保健專業人員的手汙染。

【0040】 在一些實施例中，一測量裝置可與本發明概念的封閉裝置獨立使用。如圖 10B 所示，一測量裝置的儲槽部分可填充以一局部藥物(I)，以提供所欲的單位劑量。藉由外翻測量裝置的儲槽部分可將此單位劑量暴露出來以供施用(II)。所暴露出的局部藥物接著被施用於位於或靠近於意欲的疫苗接種處之皮膚表面(III)並且被塗佈於皮膚上(IV)。此提供一經處理的疫苗接種處(V)，其可藉由一敷料或薄膜的施用來進行保護(VI)，以使該局部藥物維持在該疫苗接種處歷時所欲的一段時間(例如，接近 48 小時)。在一些疫苗接種操作指南中，此段時間可在將疫苗施用給病患之前、之後或之前與之後這兩者。

【0041】 在一些具體例中，如上所述之本發明概念的封閉裝置可提供

為套組的一部分。套組可包括使用說明，並且亦包括一測量裝置和/或局部藥物的供給品。在一些具體例中，一套組可包括二或多種裝置和/或測量裝置。套組包裝可包括適合用於產品辨識和/或追蹤的標示(例如，1 與 2 維條碼)。該包裝亦可包括一記憶裝置(諸如一 RFID 晶片)，其可儲存或傳輸與包裝和/或其內容物有關的資訊，諸如包裝內容物、製造日期、有效日期等等。在一些具體例中，用於本發明概念的裝置之包裝可包括標示，其指出暴露於水分或濕氣、極端溫度以及其他可能會有害地影響包裝內容物的條件。圖 11A 顯示該套組的照片，其具有該封閉裝置之簡單版本的使用說明。圖 11B 顯示該套組的照片，其具有該封閉裝置與一測量裝置之使用說明。

【0042】 在本發明概念之一種典型的疫苗接種方法中，當使用如上所述的封閉裝置來進行疫苗接種時，首先將一保護層從該封閉裝置之面對皮膚的表面上移除。在一些具體例中，所暴露出來的表面可包括一免疫增強藥物的局部製劑(在製造過程中被放置)，藉由移除該保護層而被暴露出來。在其他具體例中，一臨床醫生可在移除該保護層之後施用一免疫增強藥物的局部製劑。例如，5%的咪喹莫特乳霜(例如於 250 mg 的乳霜中含有 12.5 mg 的咪喹莫特者)的適合用量可均勻地塗抹於該封閉裝置之面對皮膚的表面。之後，將該封閉裝置置於該病患之將被投予疫苗的皮膚上。在另一個具體例中，咪喹莫特乳霜可被直接施用於要接受免疫接種的人之皮膚上。在一段適合的時間(例如，大約 5 分鐘)之後，該封閉裝置的通孔覆蓋物被移除。因而暴露出來的皮膚可被消毒(例如，使用 75%酒精)，接著該流感疫苗可透過所暴露出的開孔而被皮內投藥給病患。在一些具體例中，通孔覆蓋物之面對皮膚的表面可包括一局部麻醉劑的局部製劑，諸如利多卡因(lidocaine)。另擇地，作為選擇性步驟，在皮內注射之前，局部麻醉劑可藉由注射或壓力槍而被施用於疫苗接種處的皮膚以減輕疼痛。

【0043】 封閉裝置之面對皮膚的表面區域可提供一致用量的免疫增強藥物化合物，其在各次治療中均勻地且一致地提供給病患。使用本發明概念的封閉裝置簡化在注射處的消毒；因此疫苗投藥所需的時間可縮短，藉此增進疫苗接種計畫的效率。此方法亦可使疫苗接種增強藥物於皮膚上維持一段限定的時間。下面顯示的實施例是諸如咪喹莫特的疫苗接種增強

藥物如何與裝置一起使用來增強流感以及其他疫苗接種的效力。.

【0044】 在使用 2 cm x 2 cm 大小的封閉裝置之疫苗接種中，在該封閉裝置之面對皮膚的表面上的一保護層首先被移除。大約 0.2 mL 的 5%咪喹莫特乳霜(於 250 mg 的乳霜或凝膠中含有 12.5 mg 的咪喹莫特)被均勻地施用於該封閉裝置所暴露出來的表面上。接著以縱軸與手臂對齊的方式來將該封閉裝置置於病患的手臂上。在一段適當的時間(例如，大約 5 分鐘)後，該通孔覆蓋物被移除。所暴露出來的皮膚接著被消毒，接著流感疫苗透過所暴露出的通孔而被皮內投藥。

【0045】 如上所示，在一些實施例中，封閉裝置包括一「側翼」凸出物或附屬物，其併入有一似彈性塑膠的傷口敷料或繃帶以促進疫苗接種操作程序。如上所述的疫苗接種操作程序可用來進行疫苗接種。在皮內注射完成且形成於皮膚下接種的「氣球(balloon)」或水疱(bleb)已被吸收之後，一保護層可被移除以使由該裝置的主體所延伸出的繃帶部分暴露出來。此繃帶'側翼'可被折疊至該裝置的主體之上以覆蓋並保護該注射處。

【0046】 對於本領域技術人員來說顯而易見的是，在不脫離本文的發明構思的情況下，除了已經描述的那些以外，還可以有更多的修改。因此，除了所附申請專利範圍的精神之外，本發明的主題不受限制。而且，在解釋說明書和申請專利範圍時，所有的術語應該以與上下文一致的最寬泛的方式來解釋。具體而言，術語「包括」和「包含」應該被解釋為以非排他性的方式引用元件、組件或步驟，指示所提及的元件、組件或步驟可以存在、使用或組合與未明確引用的其他元素、組件或步驟。在說明書與申請專利範圍涉及選自由 A，B，C……和 N 組成的組中的至少一項的情況下，文本應該被解釋為只需要從該組中選擇一個元素，而不是 A 加 N 或 B 加 N 等。

【0047】 以上所述僅為舉例性，而非為限制性者。任何未脫離本發明之精神與範疇，而對其進行之等效修改或變更，均應包含於後附之申請專利範圍中。

【符號說明】

【0048】

110、510：通孔覆蓋物

120、520、820：框架

125：框架孔

127：框架鏤空部分

130、530、830：凸出部

140、540、840：薄膜

145：薄膜孔

150、550、850：裡襯

155：裡襯孔

560、870：傷口敷料

565：敷料保護薄膜

610、620：黏著劑

860：通孔

910：可移除的薄膜

920：板

925：板孔

930：基座

940：儲槽

950：局部藥物

960：分配器

201817455

發明摘要

【發明名稱】增強皮內疫苗接種之免疫原性的裝置與方法

DEVICES AND METHODS FOR ENHANCING IMMUNOGENICITY TO INTRADERMAL VACCINATION

【中文】

利用一封閉敷料結合一局部藥物試劑增進疫苗功效的裝置與方法，封閉敷料傳遞一預定劑量的局部藥物試劑，此局部藥物試劑於疫苗接種處上增強先天免疫系統活性至疫苗，且提供屏障以在皮膚上保持一層局部藥物試劑達到所需的時間，同時亦提供一通口，通過此通口可以施用免疫組合物。在一些實施例中，封閉敷料包含一傷口敷料，以覆蓋疫苗接種後的注射部位。

【英文】

Devices and methods that utilize an occlusive dressing in combination with a topical pharmaceutical agent to enhance vaccine efficacy are described. The occlusive dressing delivers a defined dose of a topical pharmaceutical agent that enhances immune system reactivity to a vaccine to the site of vaccination, and provides a barrier that maintains a layer of the topical pharmaceutical agent on the skin for a desired period to time while also providing a port through which an immunizing composition can be administered. In some embodiments the occlusive dressing includes a wound dressing for covering the injection site following vaccination.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖1。

【本代表圖之符號簡單說明】：

110：通孔覆蓋物

120：框架

130：凸出部

140：薄膜

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1、一種施用一局部藥物的方法，包含：

提供一包含一屏障層的封閉裝置，其中該屏障層包含一中央孔以及一第一表面，其中該中央孔延伸通過該第一表面；

將一些局部藥物施用於該第一表面；以及

將該封閉裝置固定至一需要治療的個體之一皮膚區域上，同時該第一表面與該皮膚區域相接觸。

2、一種施用一局部藥物的方法，包含：

提供一包含一屏障層的封閉裝置，其中該屏障層包含一中央孔以及一第一表面，其中該中央孔延伸通過該第一表面；

將一些局部藥物施用於一需要治療的個體之一皮膚表面區域上；以及

將該封閉裝置固定至該皮膚表面區域上，同時該第一表面與該皮膚區域相接觸。

3、如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之方法，其中該局部藥物是以一均勻的方式來施用。

4、如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之方法，其中該局部藥物是使用一被配置來遞送一固定體積的局部藥物之塗藥器來施用。

5、如申請專利範圍第 4 項所述之方法，其中該固定體積是從 25 μL 至 4 mL。

6、如申請專利範圍第 4 項所述之方法，其中該固定體積是從 100 μL 至 1 mL。

7、如申請專利範圍第 4 項所述之方法，其中該固定體積是從 150 μL 至 400 μL。

8、如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之方法，其中該局部藥物被提供為一乳霜、乳液、凝膠、液體、懸浮液或者粉末。

9、如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述之方法，其中該局部藥物包含一免疫接種增強劑。

10、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該藥物包含一鋁為基礎的鹽類。

11、如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該鋁為基礎的鹽類是選自於

由下列所構成之群組：明礬、磷酸鋁，以及氫氧化鋁。

12、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該局部藥物包含一鯊烯。

13、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該藥物包含一類鐸受體促效劑。

14、如申請專利範圍第 13 項所述之方法，其中該藥物是選自於由下列所構成之群組：一類鐸受體 7 促效劑以及一類鐸受體 9 促效劑。

15、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該局部藥物包含咪喹莫特。

16、如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述之方法，其進一步包含透過該中央孔來投藥一藥學配方的步驟。

17、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由皮下注射來進行。

18、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由皮內注射來進行。

19、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由肌肉內注射來進行。

20、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由靜脈內注射來進行。

21、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由微針施用來進行。

22、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由局部施用該藥學配方來進行。

23、如申請專利範圍第 16 至 22 項中任一項所述之方法，其中該藥學配方是一疫苗配方。

24、如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中該疫苗配方是針對由下列所構成之群組中的至少一者：病毒、細菌、真菌、病毒，以及寄生蟲感染。

25、如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中該疫苗配方是針對一流感病毒。

26、如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中該疫苗配方是針對一肝炎病毒.

27、如申請專利範圍第 26 項所述之方法，其中該肝炎病毒是選自於由下列所構成之群組：A 型肝炎以及 B 型肝炎。

28、如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中該疫苗配方是針對引起呼吸感染的病毒。

29、如申請專利範圍第 16 至 22 項中任一項所述之方法，其中該藥學配方是一被用來治療對免疫調節反應的疾病之免疫增強劑。

30、如申請專利範圍第 29 項所述之方法，其中該藥學配方是針對過敏的免疫調節。

31、如申請專利範圍第 16 至 22 項中任一項所述之方法，其中該藥學配方被用來治療多發性硬化症。

32、如申請專利範圍第 16 至 22 項中任一項所述之方法，其中該藥學配方被用來治療阿茲海默症。

33、如申請專利範圍第 16 至 22 項中任一項所述之方法，其中該藥學配方被用來治療癌症。

34、如申請專利範圍第 33 項所述之方法，其中該藥學配方包含一癌症疫苗。

35、一種用於施用一藥物的封閉裝置，包含：

一框架層，包含一第一中央孔；

一屏障層，具有一第一表面，其固定至該框架層的一第一表面上，該屏障層包含一第二中央孔，其與該第一中央孔實質上同心；以及

一覆蓋部，其固定至該框架層的一第二表面，其中該覆蓋部具有一第一位置以及一第二位置，在該第一位置上該第一中央孔是由該覆蓋部所封閉，在該第二位置上該第一中央孔的至少一部分沒有由該覆蓋部所封閉。

36、如申請專利範圍第 35 項所述之封閉裝置，其中該覆蓋部是可移除的。

37、如申請專利範圍第 35 或 36 項所述之封閉裝置，其進一步包含一可折疊的延伸件，其固定至該框架層的周圍部分或與該框架層的周圍部分相疊合，其中該可折疊的延伸件被配置為將折疊的，而使得該可折疊的延伸件的至少一部分封閉該第一中央孔。

38、如申請專利範圍第 35 至 37 項中任一項所述之封閉裝置，其中該屏障

層的表面的至少一部分包含一免疫接種增強藥物。

39、如申請專利範圍第 38 項所述之封閉裝置，其中該免疫接種增強藥物包含一鯊烯。

40、如申請專利範圍第 38 項所述之封閉裝置，其中該免疫接種增強藥物包含一類鐸受體促效劑。

41、如申請專利範圍第 38 項所述之封閉裝置，其中該免疫接種增強藥物包含咪喹莫特.

42、如申請專利範圍第 35 至 41 項中任一項所述之封閉裝置，其進一步包含一傷口敷料，其中該傷口敷料的一緣連接至該框架層的周圍。

43、如申請專利範圍第 35 至 42 項中任一項所述之封閉裝置，其中該覆蓋部包含一局部麻醉劑。

44、一種套組，包含：

如申請專利範圍第 35 至 43 項中至少一項所述之封閉裝置；以及

一施用裝置，其中該施用裝置被配置為容納一固定量之流動性組成物。

45、如申請專利範圍第 44 項所述之套組，其進一步包含一被配製為該流動性組成物之局部藥學化合物。

46、如申請專利範圍第 45 項所述之套組，其中該局部藥學組成物包含一免疫接種增強化合物。

47、如申請專利範圍第 44 至 46 項中任一項所述之套組，其中該固定量是介於 100 μL 與 4 mL 之間。

48、如申請專利範圍第 44 至 47 項中任一項所述之套組，其中該流動性組成物是選自於由下列所構成之群組：一液體、一乳液、一凝膠、一懸浮液、一乳霜，以及一粉末。

49、如申請專利範圍第 43 至 47 項中任一項所述之套組，其中確保準確的測量與乳霜、乳液、凝膠、懸浮液以及粉末的均勻分布之組合功能是以一單一工具件來實現。

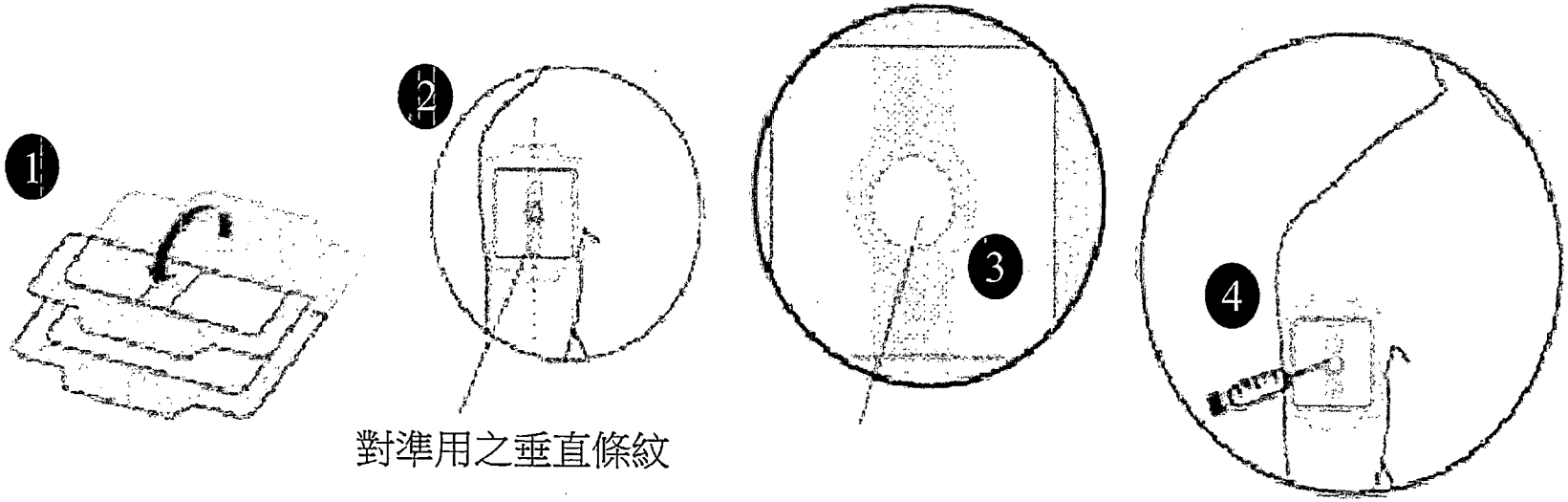

圖 8C

【0048】

110、510：通孔覆蓋物

120、520、820：框架

125：框架孔

127：框架鏤空部分

130、530、830：凸出部

140、540、840：薄膜

145：薄膜孔

150、550、850：裡襯

155：裡襯孔

560、870：傷口敷料

565：敷料保護薄膜

610、620：黏著劑

860：通孔

910：可移除的薄膜

920：板

925：板孔

930：基座

940：儲槽

950：局部藥物

960：分配器

申請專利範圍

1、一種施用一局部藥物的方法，包含：

提供一包含一屏障層的封閉裝置，其中該屏障層包含一中央孔以及一第一表面，其中該中央孔延伸通過該第一表面；

將一些局部藥物施用於該第一表面；以及

將該封閉裝置固定至一需要治療的個體之一皮膚區域上，同時該第一表面與該皮膚區域相接觸。

2、一種施用一局部藥物的方法，包含：

提供一包含一屏障層的封閉裝置，其中該屏障層包含一中央孔以及一第一表面，其中該中央孔延伸通過該第一表面；

將一些局部藥物施用於一需要治療的個體之一皮膚表面區域上；以及

將該封閉裝置固定至該皮膚表面區域上，同時該第一表面與該皮膚區域相接觸。

3、如申請專利範圍第1或2項所述之方法，其中該局部藥物是以一均勻的方式來施用。

4、如申請專利範圍第1或2項所述之方法，其中該局部藥物是使用一被配置來遞送一固定體積的局部藥物之塗藥器來施用。

5、如申請專利範圍第4項所述之方法，其中該固定體積是從25 μL至4 mL。

6、如申請專利範圍第4項所述之方法，其中該固定體積是從100 μL至1 mL。

7、如申請專利範圍第4項所述之方法，其中該固定體積是從150 μL至400 μL。

8、如申請專利範圍第1或2項所述之方法，其中該局部藥物被提供為一乳霜、乳液、凝膠、液體、懸浮液或者粉末。

9、如申請專利範圍第1或2項所述之方法，其中該局部藥物包含一免疫接種增強劑。

10、如申請專利範圍第9項所述之方法，其中該藥物包含一鋁為基礎的鹽類。

11、如申請專利範圍第 10 項所述之方法，其中該鋁為基礎的鹽類是選自於由下列所構成之群組：明礬、磷酸鋁，以及氫氧化鋁。

12、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該局部藥物包含一鯊烯。

13、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該藥物包含一類鐸受體促效劑。

14、如申請專利範圍第 13 項所述之方法，其中該藥物是選自於由下列所構成之群組：一類鐸受體 7 促效劑以及一類鐸受體 9 促效劑。

15、如申請專利範圍第 9 項所述之方法，其中該局部藥物包含咪喹莫特。

16、如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之方法，其進一步包含透過該中央孔來投藥一藥學配方的步驟。

17、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由皮下注射來進行。

18、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由皮內注射來進行。

19、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由肌肉內注射來進行。

20、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由靜脈內注射來進行。

21、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由微針施用來進行。

22、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該投藥是藉由局部施用該藥學配方來進行。

23、如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中該藥學配方是一疫苗配方。

24、如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中該疫苗配方是針對由下列所構成之群組中的至少一者：病毒、細菌、真菌、病毒，以及寄生蟲感染。

25、如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中該疫苗配方是針對一流感病毒。

26、如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中該疫苗配方是針對一肝炎病毒.

27、如申請專利範圍第26項所述之方法，其中該肝炎病毒是選自於由下列所構成之群組：A型肝炎以及B型肝炎。

28、如申請專利範圍第23項所述之方法，其中該疫苗配方是針對引起呼吸感染的病毒。

29、如申請專利範圍第16項所述之方法，其中該藥學配方是一被用來治療對免疫調節反應的疾病之免疫增強劑。

30、如申請專利範圍第29項所述之方法，其中該藥學配方是針對過敏的免疫調節。

31、如申請專利範圍第16項所述之方法，其中該藥學配方被用來治療多發性硬化症。

32、如申請專利範圍第16項所述之方法，其中該藥學配方被用來治療阿茲海默症。

33、如申請專利範圍第16項所述之方法，其中該藥學配方被用來治療癌症。

34、如申請專利範圍第33項所述之方法，其中該藥學配方包含一癌症疫苗。

35、一種用於施用一藥物的封閉裝置，包含：

一框架層，包含一第一中央孔；

一屏障層，具有一第一表面，其固定至該框架層的一第一表面上，該屏障層包含一第二中央孔，其與該第一中央孔實質上同心；以及

一覆蓋部，其固定至該框架層的一第二表面，其中該覆蓋部具有一第一位置以及一第二位置，在該第一位置上該第一中央孔是由該覆蓋部所封閉，在該第二位置上該第一中央孔的至少一部分沒有由該覆蓋部所封閉。

36、如申請專利範圍第35項所述之封閉裝置，其中該覆蓋部是可移除的。

37、如申請專利範圍第35項所述之封閉裝置，其進一步包含一可折疊的延伸件，其固定至該框架層的周圍部分或與該框架層的周圍部分相疊合，其中該可折疊的延伸件被配置為將折疊的，而使得該可折疊的延伸件的至少一部分封閉該第一中央孔。

38、如申請專利範圍第35項所述之封閉裝置，其中該屏障層的表面的至少一部分包含一免疫接種增強藥物。

39、如申請專利範圍第 38 項所述之封閉裝置，其中該免疫接種增強藥物包含一鯊烯。

40、如申請專利範圍第 38 項所述之封閉裝置，其中該免疫接種增強藥物包含一類鐸受體促效劑。

41、如申請專利範圍第 38 項所述之封閉裝置，其中該免疫接種增強藥物包含咪喹莫特.

42、如申請專利範圍第 35 項所述之封閉裝置，其進一步包含一傷口敷料，其中該傷口敷料的一緣連接至該框架層的周圍。

43、如申請專利範圍第 35 項所述之封閉裝置，其中該覆蓋部包含一局部麻醉劑。

44、一種套組，包含：

如申請專利範圍第 35 至 43 項中至少一項所述之封閉裝置；以及

一施用裝置，其中該施用裝置被配置為容納一固定量之流動性組成物。

45、如申請專利範圍第 44 項所述之套組，其進一步包含一被配製為該流動性組成物之局部藥學組成物。

46、如申請專利範圍第 45 項所述之套組，其中該局部藥學組成物包含一免疫接種增強化合物。

47、如申請專利範圍第 44 項所述之套組，其中該固定量是介於 100 μL 與 4 mL 之間。

48、如申請專利範圍第 44 項所述之套組，其中該流動性組成物是選自於由下列所構成之群組：一液體、一乳液、一凝膠、一懸浮液、一乳霜，以及一粉末。

49、如申請專利範圍第 44 項所述之套組，其中確保準確的測量與乳霜、乳液、凝膠、懸浮液以及粉末的均勻分布之組合功能是以一單一工具件來實現。