

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 9/127

(11) 공개번호 특2001 - 0101752
(43) 공개일자 2001년11월14일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7009480
(22) 출원일자 2001년07월27일
 번역문 제출일자 2001년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/00598
(86) 국제출원출원일자 2000년01월26일

(87) 국제공개번호 WO 2000/44350
(87) 국제공개일자 2000년08월03일

(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아, 브라질, 캐나다, 중국, 헝가리, 일본, 대한민국, 멕시코, 미국,
 EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스,
 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀랜
 드, 사이프러스,

(30) 우선권주장 99101480.4 1999년01월27일 EP(EP)

(71) 출원인 이데아 악티엔게젤샤프트
 케에베 그레고르
 독일연방공화국 뮌헨 데 - 80807 프랑크푸르터 링크 193아

(72) 발명자 세벡그레고르
 독일키르크하임에리히 - 쾨스트너 - 베그16
 쇼프라암라
 인도델리오하세1아쇼크비하르에이/21에이
 스티이버울리안
 독일뮌헨클레멘스스트라세74

(74) 대리인 김명신
 이기성
 이용진

심사청구 : 없음

(54) 적응성이 높은 운반체에 의한 경비운반/면역화

요약

본 발명은 거대분자에 의해 부하된 특수제조된 적응성이 높은 운반체에 의해 비점막을 가로질러 거대분자를 운반하는 것에 관한 것으로서, 상기 배합물을 제조하는 목적중 하나는 치료용 폴리펩티드, 단백질 및 기타 거대분자의 비침습성 조직전달을 얻는 것이며; 다른 목적은 체내에 들어와 뇌와 접촉하는 비강을 이용하여 혈뇌장벽을 환경적으로 극복하기 위함이며, 세번째 목적은 코 항원 또는 알레르겐 투여를 통해 성공적인 방어 또는 관용원 면역을 얻는 것을 특징으로 한다.

대표도

도 1

명세서

본 발명은 거대분자에 의해 부하된 특수제조된 적응성이 높은 운반체에 의해 비점막을 가로질러 거대분자를 운반하는 것에 관한 것이다. 상기 배합물을 제조하는 목적중 하나는 치료용 폴리펩티드, 단백질 및 기타 거대분자의 비침습성 조직전달을 얻는 것이며; 다른 목적은 체내에 들어와 뇌와 접촉하는 비강을 이용하여 혈뇌장벽을 환경적으로 극복하기 위함이다. 세번째 목적은 코 항원 또는 알레르겐 투여를 통해 성공적인 방어 또는 관용원(tolerogenic) 면역을 얻는 것이다.

본 명세서에는 여러 문헌들이 인용되어 있다. 각 문헌은 이후에 참고문으로 통합되지만; 인용된 문헌은 본 발명의 종래 발명으로 인정되지는 않는다. 이후에 통합된 참고문헌은 " 피부를 통한 비침습성 예방접종" 이라는 발명의 명칭으로 I DEA AG의 출원인이 공동계류 출원의 전문 내용이다.

코 전달은 최근 10년동안 광범위하게 개발되었으며, 정상적으로 주사되어야 하는 약물, 특히 펩티드 및 단백질을 조직 전달하기 위한 선택적인 방법으로서 반복논의되었다. 또한, 코 전달은 가성 초회 - 통과효과를 냄에도 불구하고, 비강내에서 분해하는 문제인 간 초회 - 통과효과를 피한다는 사실때문에 매력적이다(Sarkar, 1992). 후자의 어려움은 코 안의 거대분자의 효소적 제거를 최소화하고, 안정성을 향상시키기 위한 화학적 또는 재조합 구조펩티드 또는 단백질 변형을 촉진시켰다(Wearley, 1991).

일부 초기 평론가(Illum, 1991; Wearley, 1991)는 흡수 개선제에 의해 지지되는 경비펩티드 전달로 인해, 단백질 및 펩티드 치료제를 투여하기 위한 편리하고, 유효한 수단이 제공될 것이라는 것을 예상했었다. 그러나, 최근의 검사관들은 덜 낙관적인 자세를 취했다(Harris, 1993). 코로 전달되는 펩티드의 신속한 대사 및 비선형 약동학(Wearly, 1991)상기에 대해 부분적으로 반응성이다. 다른 이유는 비점막에 의해 재현된 해부학적 및 측두 장벽(Sarkar, 1992), 및 전체는 아니더라도 코 전달을 위해 통상적으로 사용되는 대부분의 방법의 참을 수 없는 부작용이다. 이는 경비로 방어 면역반응을 생성시키기 위한 목적으로 화합물을 전달하기 위한 노력의 일환이며, 종래의 주사법에 의해 직면하는 것보다 자연적인 항원 제공방법을 대표한다. 경비 면역화 실험에 의해 관찰된 역 부작용은 주로, 면역보조제(가령, 콜레라 독소(CT), 또는 그의 단편 B, E.coli의 이열성 단백질, 키크 림펫 헤모시아닌 또는 AEP - 리보실화 활성을 갖는 기타 물질), 및/또는 투과향상활성을 갖는 분자, 뿐만 아니라 코 전달을 위한 배합물내 항원의 존재로 인해 나타난다. 전자가 독성인 반면, 후자는 면역화 개체에 대해 자극적이다. 그리고, 면역반응의 선택성은 비특정 자극제에 의해 얻을 수 없다. 그리고, 최저 트랜스장벽 수송내성을 갖는 비강내 위치상에 면역원을 부착하는데 어려움으로 인해, 코항원 투여후 면역반응이 실질적으로 다양하다.

15ml의 전체 부피 및 150cm²의 전체 표면적(표면 주름에 대해 하나라면 1m² 이상임)을 갖는 인간 비강은 2mm 내지 4mm 두께의 점막 및 점액에 의해 덮여 있다. 비강표면의 대부분은 원주세포, 배상세포 및 섬모 입방세포로 구성된 호흡상피에 의해 정렬되어 있다. 결과 투과장벽은 구강의 장벽에 관한 것이며, 이에 의해 공동이 되고, 케라틴화 장벽조직에 의해 덮인다. 다른 경우, 장벽내 세포는 밀집포장되고, 특수 세포간 지질배열에 의해 종종 봉쇄된다. 그리고, 다른 경우에 투과장벽은 상기 지질 봉쇄의 질 및 패킹을 저하시키고/또는 장벽으로 분자를 파티션화하기 위한 가능성을 증가시키는

물질들을 국소사용함으로써 저하된다. 입안에서 직면하는 상황에서 벗어나, 코로부터 외부 물질이 섬모에 의해 5mm/분의 평균속도로 비강인두로 제거된다. 섬모를 함유하지 않고 가 - 중층 후신경성 신경상피에 의해 덮여있는 비강의 상부는 예외이다. 코의 서브상피는 조밀한 맥관그물을 함유하며, 코로부터의 정맥혈은 조직순환으로 직접 들어간다.

코경로 전달은 고분자량 물질에 사용되는 경우 비교적 실패한다. 투과 증강제를 사용하면, 상기 물질들이 보통 거의 내성이 있고, 유용성이 제한되어 있다는 사실로 인해 상황을 충분히 향상시키지 않았다. 코 약물전달로 인해 얻어지는 약동학은 또한 매우 변화무쌍하다. 상기에 대한 주요 이유는 부착자리, 또는 전달내용에 있어서의 불일치 뿐만 아니라 점액분비 및 점액섬모 청소능 변화이며; 후자는 치료대상의 알레르기, 고초열 및 일반적인 감기 여부에 의해 특히 조합된다(Harris, 1993). 점막층내 단백질 분해도 중요하다(Sarkar, 1992). 상기에 불구하고, 부세레린, 바소프레신, 콜레시스토키닌, 칼시토닌, 성장호르몬 및 관련 물질(예, GHRH), 에리트로포에틴, G-CSF, 인터페론, 인슐린, 성선자극호르몬분비 호르몬(GnRH) 및 바소프레신 유사체에 의해 수많은 연구들이 진행되었으며, 그 결과는 하기에 간략하게 요약되어 있다.

코를 통한 거대약물의 조직전달

헥사레린(Hexarelin)(GH 유사체; MW800).비강내 헥사레린 투여(약 18 μ g/kg)에 대한 GH 반응은 GHRH 1 μ g/kg의 주사에 의해 유도된 것보다 상당히 높지 않았다(Ghigo와 다수, 1996). 한편, 종래 종류의 치료법은 IGF-I를 상당히 변형시키지는 않았지만, IGFBP-3 수준을 높였다. IGF-I 및 IGFBP-3 수준 모두 약물에 의한 경구치료에 의해 다소 증가하였다(Ghigo 외 다수, 1996).

옥트레오티드 코 분말인 소마토스타틴 유사체(주간 8시간동안 5 μ g/L 이하의 평균 GH 값에 대응하여 TID 2mg 이하)에 의한 비강내 치료법은 잘 적응되었으며, 약간의 미미한 부작용이 있었을뿐, 비점막에는 상당한 변화가 없었다. 옥트레오티드 코 분말 투여후 몇일후 모든 환자에게서 임상 그림의 향상이 나타났다. 만성 (3-6개월) 치료동안 GH와 IGF-I, GH와 IGFBP-3, IGF-I와 IGFBP-3, 인슐린과 IGFBP-3 및, 인슐린과 IGF-I사이의 확실한 상관관계를 발견하였다(Invitti 외 다수, 1996).

콜레시스토키닌(MW1050).콜레시스토키닌의 카르복시 말단 옥타펩티드(CCK-8)은 토착 콜레시스토키닌(CCK)와 유사한 기능을 가지지만, 수용체 선택성 및 대사 안정성이 결여되어 있다. A-수용체 아형에 의한 과다 조절은 비만을 관리하기 위해 사용될 수 있다. 이는 또한, Hpa(SO₃H)-Nle-Gly-Trp-Nle-MeAsp-Phe-NH₂의 비강내 투여후 나타났다, Phe로부터 Asp로 N-메틸기가 이동한 결과이며, 이는 비글에게 급식을 억제하였다.

콜레시스토키닌의 옥타펩티드 유도체를 비강(10 μ g) 및 정맥내(0.25 μ g 및 2.5 μ g) 투여한후, 물질 CCK-8은 20명의 건강한 대상들에게 청각유발전위(auditory event related potential: AERP)에 영향을 주는 것으로 나타났다. 상기 효과는 남성보다 여성에게서 더 강했다(Pietrowsky 외 다수, 1996). CCK-8 10 μ g을 비강투여한후, 혈장 CCK-8 농도는 정맥내 제공된 CCK-8 0.25 μ g의 농도와 비교가능했지만, 실질적으로는 CCK-8 2.5 μ g에 의해 유도된 농도보다 낮았다(Pietrowsky 외 다수, 1996).

바소프레신(MW=1054).바소프레신 DGAVP(2mg)은 1주간 건강한 대상들에게 비강내 및 경구내 투여되었다. 피크 수준은 항상 15분에 관찰하였다. 평균 흡수율 및 반감기 제거(각각 8분 및 35-38분경)는 두개의 시험된 투여경로와 유사했지만, 후자만 0.7% 상대 생체이용율을 가졌다(Westenberg 외 다수, 1994).

이중 - 맹검 교차연구에서, (아르기닌)바소프레신(AVP) 비강내(IN) 20IU, AVP와 식염수 1.5IU를 3회의 다른 경우에 수용한 대상들은 청각주의작업에 대해 정맥내 유발전위(ERPs)가 대상들의 수행동안 기록되었다. 작업수행동안 바소프레신의 혈장농도는 주사에 비해 ERP중 P3 성분이 실질적으로 증가된 AVP 정맥내 비강투여후의 2000 - 배를 초과하는 AVP투여후 증가와 함께 AVP후에 향상되었다(Pietrowsky 외 다수, 1996).

코 DGAVP에 의한 급성(2mg) 및 만성 2주 처리(1mg/일)는 구체적인 단어를 배우는데 긍정적인 영향을 미치지 않으면서 여성이 아닌 남성에서 간략어에 대한 향상된 단기 기억력을 보여줬다. DGAVP에 의한 급성이 아닌 만성 처리는 두 성별에서 기억력 비교 부호화(Sternberg paradigm)에 있어서 사지를 스캐닝하기위한 반응시간을 단축시켰다(Bruins 외 다수, 1995). 다른 인간 연구에서, 아르기닌 - 바소프레신(AVP: 3×10 IU)은 코 투여후 기억력을 향상시켰다. 특이한 자극에 의해 유도된 후기 양성 복합체(late positive complex: LPC)는 영향을 받지 않은 반면, 구조적 부호화는 약물의 효과를 나타냈다. 두 연구에서, AVP 섭취로 인해 P3 성분의 두피분포의 뚜렷한 변화를 나타냈으며, 이는 LPC의 용기부이다. 따라서, 바소프레신은 자극의 감정이 중추신경 프로세싱에 영향을 미치는 것으로 결론지었다(Naumann 외 다수, 1991).

바소프레신(40IU/일)에 의한 아만성 처리는 2명의 중년대상에 있어서 야간 서파수면을 향상시키는 것으로 나타났다(Perras 외 다수, 1996). 그러나, 바소프레신의 비강 투여(DDAVP: 30 또는 60 μ g)는 인간에게 통증 지각에 일반적인 효과를 미치지 않았지만, 일부 기타 효과는 관찰되었다(Pohl 외 다수, 1996).

부세레린(MW=1239).GnRH 효능약 부세레린(200 μ g, 3×1 일, 6개월, 비강내)을 사용하여 자궁 평활근종을 앓는 10명의 여성과 자궁내막증을 앓는 40명의 여성들에게 처리하면, AFS 평균 골반상처가 24개에서 7개로 감소하였으며, 섬유양의 크기가 69% 감소하였다(Biberoglu 외 다수, 1991).

칼시토닌(MW=3432).이치카와 외 다수(1994)는 난소절제술후 1주후부터 3주간 선택적으로 Salmon 칼시토닌을 비강(5, 10, 20 및 40U/쥐) 및 피하(5, 10 및 20U/kg) 투여가 오스테오펠(osteopenic) 변화를 억제시키며, 침습성 방법은 대략 2배 더 효과적이라는 결론을 내렸다.

이중 - 맹검 시험에서, 추간판 헤르니아로 인해 거동하지 못하는 32명의 환자의 뼈 교체의 생화학적 변수에 Salmon 칼시토닌의 비강내 투여가 미치는 효과를 조사하였다(van der Wiel 외 다수, 1993). 200IU/일의 2회 투여량의 칼시토닌은 지속성 2h 요 히드록시프롤린/크레아티닌 비율(OHPr/Cr)의 증가를 40%까지 억제하고, 칼슘/크레아티닌 비율(Ca/Cr) 증가를 80%까지 낮췄다. 부동 10일후 위약군보다 칼시토닌 - 처리군에서 혈청 1,25 - 디하이드록시비타민 D이 덜 감소하였다(각각 14 대 29%; $P < 0.05$). 그러나, 잘 관용된 비강내 칼시토닌은 시각적 아날로그 스케일에 의해 측정된 바에 따라 통증 스코어에 영향을 미치지 않았다(van der Wiel 외 다수, 1993).

성장호르몬(GH) 방출요소(들)(MW=5040).성장호르몬 대체요법의 현 방법은 오후에 제공되는 1일 피하주사이다. 상기 계획은 성장 및 다른 GH 작용의 유도에 중요한 GH 분비의 내인성 박동형태를 모의할 수 없다(Laursen 외 다수, 1996).

성장호르몬의 내인성 생성을 자극하기 위해, 증강제로서 디데칸오일 - L - α - 포스파티딜콜린을 사용하여 0.05, 0.10 및 0.20IU/kg의 투여량으로 단백질을 3회 비강내 투여하였다(Laursen 외 다수, 1996). 한편, 2회는 환자에게 각각 피하주사(0.10IU/kg) 및 정맥내 주사(0.015IU/kg)로 주입하였다. 코 투여 및 피하 주사는 교차 디자인에서 무작위 순서로 제공하였다. 정맥내 투여는 128 μ g/L의 단기 혈청 GH 피크값을 형성하였다. 피크 수준은 피하 주사(50% 생체이용률)후 14 μ g/L 부근이었으며, 3회의 코 투여(생체이용률 4% 내지 9%)후 각각 3 μ g/L 및 8 μ g/L이었다. 혈청 인슐린 - 형 성장요소 I(IGF - I) 수준은 피하 투여후에만 상당히 증가하였다. 그러나, 데이터는 코에 의해 생리적 GH 펄스의 밀접한 모방이 이뤄졌다는 것을 보여주었다. 상기에도 불구하고, 연구원들은 GH 투여가 GH에 대한 대사반응을 유도하기 위해 중요하다고 결론지었다(Laursen 외 다수, 1996).

GHRP - 2는 GHRP군의 가장 잠재적인 요소중 하나이며, 경구, 비강내 및 정맥내 투여후 그의 생물학적 활성을 나타낸다. 예를 들어, 주입된 GH - 방출 요소에 대해 강한 반응을 갖는 아동은 비강 GHRP - 2를 수용하고, 5 - 20 μ g/투여량(kg)의 투여량 범위에서 상당한 반응을 보였다(Pihoker 외 다수, 1995).

인슐린(MW=5808).비점막을 통해 제공된 인슐린 용액의 낮은 생체이용율의 문제점은 흡수 증강제 또는 생체점착성 마이크로스피어를 사용하여 개선되었다(Gizurason & Bechgaard, 1991; Illum & Davis, 1992). 10% 이상의 생체 이용율이 측정되었지만, 후기 임상실험으로 대응 배합물이 발견되지 않았다. 상기의 주요 이유는 통상적으로 사용된 투과 증강제에 의해 야기된 비점막의 심각한 손상이다.

예를 들어, 인슐린과 투과 증강제인 나트륨 타우로 - 24,25 - 디히드로푸시데이트(STDHF)로 구성된 분말 배합물을 투여한후, 양의 하이포글리케믹(hypoglycaemic) 반응 및 혈청 인슐린 수준이 0 내지 16.8 범위의 STDHF/인슐린 몰비율로 증가하였다(Lee 외 다수, 1991). 상기의 이유는 증가된 점막 투과성 뿐만 아니라 감소된 인슐린 응집물 크기이다. 생체이용율은 분말에 대해 2.9% 내지 37.8%이며, 증강제 농도에 비례하여 STDHF/인슐린=8.4/1 혼합물을 함유하는 점적액 또는 분무액에 대해 각각 15.7% 및 37.4%로 보고되었다(Lee 외 다수, 1991). 그러나, 높은 생체이용율을 얻기 위해, 비점막내 주요 변화가 관용되어야 한다.

인간의 체내에서, 증강제(디데칸오일 - 포스파티딜콜린(2w - %), 글리세롤(1.6w - %), 0.4w - % 분별 코코넛 오일)와 0.2w - % 콜레스테롤의 혼합물을 함유하는 200U 인슐린/ml 배합물로 인해 약 8%의 생체이용율을 얻었으며, 최고값은 높은 투여량(각 50 μ l의 2 $\times$ 3분부)에 대해 측정하였으며, 이는 또한 가장 자극적이었다(Drejer 외 다수, 1991).

시클로덱스트린은 구조 및 농도에 따라, 인슐린 헥사머를 보다 작은 응집물로 분리시킨다. 그러므로, 헥사머 분리는 코에 의한 높은 폴리펩티드 흡수의 이유로 추측되었다(Shao 외 다수, 1992). 상기 목적을 위한 여러 시클로덱스트린의 상대효과는 디메틸 - β - 시클로덱스트린(DM - β - CD) > α - 시클로덱스트린(α - CD) > β - 시클로덱스트린(β - CD), 히드록시프로필 - β - 시클로덱스트린(HP - β - CD) > γ - 시클로덱스트린(γ - CD)로 감소하는 것으로 보고되었다. 흡수 촉진과 비막 단백질 및 지질 방출사이의 직접적인 관계는 상기 순서를 설명하기 위해 인용되었다(Shao 외 다수, 1992).

쥐와 양에서 0.2% 및 0.5% 이상의 최적 농도에 의해 농도 의존적 방법으로 양이온 키토산이 쥐와 양의 비점막을 교차하는 인슐린의 흡수를 향상시키는 이유는 덜 명확하지만, 상기 과정의 전체효율은 대략 10%이다(Illum 외 다수, 1994). 증강제로서 디데칸오일 - L - α - 포스파티딜콜린을 사용하면, 4% 내지 9%의 코 인슐린 생체이용율이 얻어진다(Laursen 외 다수, 1996).

G - CSF(MW=19600).쥐에게 코로 투여된 rhG - CSF의 상대 생체이용율은 t=8h에서 곡선아래의 영역(AUC)과 쥐 혈장내 면역학적으로 활성인 rhG - CSF 농도로부터 평가되는 바와 같이, 피하 주사에 비해 약 2%였다. 백혈구 자극계수는 t=48h에서 약 5 - 10% 생체이용율을 보였다. 상대적 생체이용율 및 약동학적 생체이용율은 폴리옥시에틸렌 9 - 라우릴 에테르에 의해 각각 23배 및 3배 증가하였지만(Laureth - 9), 글리코콜산 나트륨에 의해서는 생체이용율이 증가하지 않았다(Machida 외 다수, 1993).

토끼의 코를 통한 용해성 재조합 인간 과립세포군 촉진인자(pH 4에서 rhG - CSF)의 흡수는 첨가된 디메틸 - β - 시클로덱스트린에 의해 또는 상기 부형제 없이 조사되었으며, 이는 장벽 투과 증강제로서 작용한다. 단백질이 흡수되어 말초 혈액내 전체 백혈구수가 증가하였지만, 부형제는 rhG - CSF의 흡수율을 상당히 향상시켰다(Watanabe 외 다수, 1993). 지속적인 약동학 및 약역학 연구(Watanabe 외 다수, 1993)로 인해 막내에서 운반체로서 작용할 수 있는 α - 시클로덱스트린(α - CyD)의 존재하에서 용액으로부터 비강을 통해 단백질이 흡수된다는 것을 발견하였다. 혈청 G - CSF 농도

- 시간 곡선(AUC) 아래의 영역과 증가된 전체 혈액 백혈구 계수 - 시간 곡선아래의 영역의 로그사이에는 양호한 상관관계가 발견되었다(Watanabe 외 다수, 1995).

인터페론(MW=23000).재조합 인터페론 β 세린(MW=18500)의 비강내 투여에 의한 38명 성인의 실험적 리노바이러스 감기를 치료하는 것은 질병을 또는 심각성에 아무런 영향도 미치지 않았지만, 바이러스 발산빈도를 (4일째에) 2 내지 (6일째에) 3의 요소까지 감소시켰다. 실험적 감기와 연관된 중이 기능장애 과정은 약물에 의해 긍정적인 영향을 받았다(Sperber 외 다수, 1992).

에리트로포에틴(MW=30400).증강제없이 비강내 투여후 rh-EPO의 약동학적 이용율을 정맥내 주사와 비교하였다. 낮은 pH와 저장성 만니톨 용액의 약동학적 활성이 향상되었으며, 상기 모두 장벽의 품질을 손상시켰다. 다른 망상적혈구 계수법에 의해 측정할때, 7% 내지 4%의 비강투여된 약물의 상대적 생체이용율이 얻어졌다(Shimoda 외 다수, 1995).

6.5mg의 투여량으로 비강투여된표시된 텍스트란(MW=4100, 9000, 17500)은 글리콜레이트(3mg)의 존재하에서 점막을 통과하는 것으로 나타났으며, 세개의 분자크기에 대해 각각 약 0.05%, 0.02% 및 0.01%에 대응하는 6ng/ml 내지 21ng/ml의 농도범위로 혈액내에서 발견되었다(Maitani 외 다수, 1989).

요컨대, 종래문헌들을 조합해보면, 증가하는 분자량을 갖는 거대분자들을 비점막을 통과시키면 상당히 감소한다는 것이 입증된다. 지금까지, 코를 통해 성공적으로 투여된 분자의 크기는 전형적으로 1300Da 미만이며, 항상 3500Da 이하이다. 지지하는 투과 촉진제에 의해서만 상당한 운반이 이루어지며, 증강제 농도에 적어도 비례하는 특정 농도범위로 존재한다. 편차내 증강제 농도는 30% 약물(또는 표지) 생체이용율 이하일 수 있지만, 종종 10% 이하 및 몇%의 값이 얻어진다. 높은 운반효율은 강한 국소조직 손상을 수반한다. 이는 불쾌한 급성 부작용을 야기하며, 먼저 코 투과장벽을 파괴할 수 있으며, 사용을 반복시에 결국엔 경비운반효율을 감소시키는 상피의 광범위한 케라틴화를 유발한다.

경비운반의 성공은 점막 - 배상, 배상 - 배상 또는 점막 - 점막 세포 접착의 느슨함에 따라 다른 것으로 생각되며, 이는 물의 이동을 위해 통로를 연다(McMartin 외 다수, 1987). 그러므로, 삼투적으로(다당류 첨가의 경우에서와 같이), 물리/화학적으로(계면활성제 첨가의 경우에서와 같이) 또는 생물학적으로(많은 약물, 세포 접착물 또는 트랜스- 및 에피셀(epicellular) 운반을 포함하는, 세포 생화학에 영향을 미치는 분자의 경우에서와 같이) 공정을 지지하는 과정 또는 물질은 비점막을 통과하는 약물전달을 향상시킬 수 있다. 드물지만, 일부 바이러스 감염 또는 용도의 경우를 제외하고는 세포를 통한 전위가 가능하다. 운반된 분자와 세포막사이의 가까움을 증가시키고, 보유시간을 연장시키는 폴리 전해질의 중합체와 같은 물질은 상기 목적에 유용하다. 상기 후자의 효과에 대한 한계는 점막운동에 의해 설정되며, 점막운동은 대략 매 30분마다 점막표면을 청소하는 경향이 있으며, 목구멍으로 표면물질을 운반하고, 위장관쪽으로 간다. 특정 입자에 의해 매개된 운반은 상기 효과에 따라 논쟁되었다.

코를 통한 입자전달

흡입된 미세입자(Kanto 롬 먼저, 비산재, 카본 블랙, 디젤소모입자(DEP) 및 수산화 알루미늄(alum))는 보조제로서 작용하며, 암컷 BDF1 마우스내에서 화분에 대한 IgE 항체를 생성하는 것을 촉진시키지만; 입자의 성질, 그들의 항원흡수능력 및/또는 그들의 크기는 공정에 약간의 역할만 하는 것으로 보인다(Maejima 외 다수, 1997).

Ting 외 다수(1992)에 따르면, 중공 구는 그들의 신속한 제거율 및 다양한 부착패턴때문에 코 전달에 부적합하다. 따라서, 코 부착에 바람직한 크기(10 - 200 μ m)를 갖는 접힌 고체 구 형태의 폴리비닐 알콜 미소립자가 분무 - 건조 및 분무 - 용해화에 의해 생성되었다(Ting 외 다수, 1992).

상기 발견에도 불구하고, 여러 종류의 입자현탁액은 코에 사용되어 입자 - 관련 항원에 대한 항체를 유도하였다.

상기는 gp160(Lowell 외 다수, 1997) 또는 인플루엔자 바이러스 단백질을 포함하는 소위 프로테오솜을 포함한다. 다른 예로는 지방(이중)층에 의해 코팅된 중합화 탄수화물로 제조된 입자가 있다.

그러나, 코 섭취 연구에서 이차 재분포를 생각하고, 허용해야 한다는 것을 인식하는 것이 중요하다. 예를 들어, 건강한 인간 지원자에게 설하, 경구 및 비강내 투여한후에 정제된 주요 *Parietaria judaica* 알레르겐으로부터 방사능의 생분포는 유사하다. 이는 위장관내에 시험물질이 삼켜지고, 흡수되었는지를 나타낸다(Bagnasco 외 다수, 1997). 비강내 경우에, 섬모 제거에 의한 인두로의 운반은 중요한 역할을 하지만, 트레이서의 관련 프랙션은 투여후 48시간이하동안 비점막상에 보유된다(Bagnasco 외 다수, 1997).

부적절한 긍정적인 결과의 경구 부작용 및 위험

단백질은 소량이어도 위장관내에 흡수된다. 예를 들어, 난알부민(OVA)은 위장내에 뿐만 아니라 GI관으로부터 가해진 투여량의 0.007 - 0.008% 및 0.0007 - 0.002%의 수준에서 림프순환 및 혈액으로 흡수되며; 후자의 경우 높은 투여량은 비교적 높은 흡수율을 이끈다(Tsume 외 다수, 1996). 위장 흡수는 위장과 소장사이의 흡수경로 및/또는 다른 기작을 제시하면서 혈액을 거의 배제한다. 리포솜과 관련된 OVA는 가능하게는 OVA의 느린 효소분해때문에 약 2 내지 3배의 섭취를 향상시킬 수 있다.

종종, 코 및 구강 면역화의 결과는 매우 유사하며, 이는 코의 효과의 일부가 위장 - 소장관으로 항원이 과잉됨으로 인한 것이라는 것을 제시한다. 이종성 DNA 서열에 대한 벡터로서 사용된 인간 아데노바이러스 타입 5에 의해 얻은 데이터는 여기에 상술한다(Flanagan 외 다수, 1997).

중추신경조직으로의 경비운반(CNS)

뇌에 대한 물질의 접촉은 신경의학 및 신경계 질병을 치료하는데 가장 중요하다. 따라서 CNS로 전달하는 경비경로는 일부 선택된 생체작용 분자에 대해 시험하였다.

코 투여에 의해 CNS 조직으로 약물을 전달하는데는 거의 주의하지 않았다(Pesechnik & Price, 1996). 당근과산화효소에 결합되는 밀 - 배아 응집소는 후각신경의 세포에 의해 섭취되는 것으로 입증되었으며, 후구내 농도는 적용 농도의 약 0.1%이며; 기본원칙은 WGA의 수용체 - 매개 세포내이입 및 뇌쪽으로의 지속적인 트랜스 - 시냅스, 역행성 운반이다. 코 안에서 바이러스 감염의 경우에도 유사한 기작이 가능하다.

예를 들어, 수포성 구내염 바이러스(VSV)인 음성 - 센스 RNA 바이러스의 비강내 흡입으로 인해 마우스와 쥐의 뇌를 치사감염시킬 수 있다(Huneycutt 외 다수, 1994). VSV를 비강내 접종후 12시간 이내에, 상기 항원은 동측 후구의 후각신경층내에서 발견될 수 있다. 접종후(p.i.) 3 - 4일 이내에, VSV는 후구의 사구체 뿐만 아니라 VSV 흡입에 동측인 전방 후구핵으로 분산되었다. 사구체내에서, VSV 항원은 승모신경세포내에서보다 과립세포내에서 보다 더 퍼져있다. 따라서, 승모세포신경의 축삭이 흐르는 가쪽 후각관은 7일 후 - 접종동안 VSV 음성이었다. 7일 후 - 접종 바이러스 단백질은 뇌간으로 확장하는 여러 추가영역내에서 검출된다. VSV 면역반응성의 패턴은 후구 사구체의 초기 감염도를 지지하며, 계속해서 두 심실표면을 통해 확장하며, 후구를 약화시키는 신경조절 전달물질 시스템의 축삭내로 역행운반한다(Huneycutt 외 다수, 1994).

Draghia 외 다수(1995)는 복제 - 방어적인 아데노바이러스 벡터 AdRSV β gal의 코 흡입후 중추신경계 구조로 생체내 *Escherichia coli*lacZ 유전자를 운반할 수 있다는 것을 증명하였다. 후구로부터의 승모신경세포, 전방 후구핵으로의 뉴런, 청색반점 및 맨아래구역은 적어도 12일동안 β - 갈락토시다아제를 발현하였다(Draghia 외 다수, 1995). 제1형 파라인플루엔자 백신 바이러스는 또한 후구 신경을 감염시킴으로써 중추신경계에 직접 접촉한다(Mori 외 다수, 1996).

그러나, 여러 역 부작용을 동시에 발생시키지 않으면서 방어면역반응을 발생시킬 수 있고, 그러기 위해 고안된 화합물에 대한 종래의, 그리고 확실한 경비운반시스템을 가지는 것이 매우 바람직하다. 경구면역화를 포함하는, 비 - 침습성 용도의 종류는 소망하는 면역반응을 유도하지 않는다. 많은 주사가능한 백신은 또한, 체내 항원 입구의 부자연스러운 경로로 인해 최적 항체 아이소타입 패턴을 제공하지 않는다. 경비 면역화는 비점막을 통해 약학적으로 유효한 화합물을 운반하는 것과 유사하게 제한되는 통상적인 면역원의 큰 크기때문에 문제가 된다.

결과적으로, 종래에 경비운반을 위한 여러 접근법을 시험하였지만, 특히 화합물의 크기가 큰 경우에 코 장벽을 통해 화합물, 가령 약학적으로 활성인 물질, 면역원/항원 또는 알레르겐의 편리하고, 잘 관용된 운반방법을 제공하는데 지금까지는 실패했다. 상기 기술적인 문제에 대한, 즉 적당한 시스템을 제공하기 위한 해결책은 본 청구의 범위에서 특징화된 구체예에 의해 제공된다.

따라서, 본 발명은 응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막 - 형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산된 침투제에 관한 것이며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일 - 응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중 - 응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일 - 응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol - %에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol - %에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막 - 형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮으며, 상기 소적은 약학적으로 활성인 화합물, 항원, 알레르겐, 항원 혼합물 및/또는 알레르겐 혼합물을 경비투여하기 위해 운반체로서 작용하는 것을 특징으로 한다.

상기 화합물, 항원 또는 알레르겐은 바람직하지 못한 부작용을 야기하지 않고는, 실제로 양질의 비점막을 통과하지 않는다.

상기 99% 이하의 인용값으로 언급한 바와 같이, 종래의 상대농도의 50% 이하, 유리하게는 40rel - % 이하 및 보다 유리하게는 30rel - % 이하의 값이 특히 유용한 반면, 보다 가용성인 성분에 의해 가용화될 수 없는 소적의 경우에는 2 이하의 요소까지 상기 상대 농도가 초과하는 상대 농도가 가장 바람직하다.

상기 침투제를 포함하는 배합물을 DE 41 07 152, PCT/EP91/01596, PCT/EP96/04526 및 DE 44 47 287에 기술되어 있으며, 이는 이후에 참고문헌으로 통합된다. 장벽을 통해 투과하기에 너무 큰 여러 거대분자 유효물질에 의해 침투제를 제조하고 부하하는데 유용한 관련 정보는 특허출원 PCT/EP98/06750에 제공되어 있으며, 이는 이후에 참고문헌으로 통합된다.

지질 현탁액에 대한 보다 일반적인 정보는 'Liposomes'(Gregoriadis, G., ed., CRC Press, Boca Raton, FL, Vols 1 - 3, 1987)을 다루는 논문, 'Liposomes as drug carriers'(Gregoriadis, G., ed., John Wiley & Sons, New York, 1988) 또는 매뉴얼 'Liposomes. A Practical Approach'(New, R., Oxford - Press, 1989)에서 찾아볼 수 있다. 생체적합성 면역침투제를 제조하기 위해 편리하게 사용될 수 있는 인지질의 성질은 'Phospholipids Handbook'(Cevc, G., ed., Dekker, New York, 1995)에 논의되어 있다.

상기 침투제를 위한 제조온도는 보통 0°C 내지 95°C에서 선택된다. 중요한 배합성분의 조성 또는 물리적 상태가 비가역적으로 변화하는 온도 이하의 모든 환경하에, 바람직하게는, 10 - 70°C, 가장 바람직하게는 15°C 내지 45°C의 온도에서 작업한다. 상기 온도는 일반적인 지식 및 본 명세서에 인용된 여러 문헌들의 지식을 사용하여 당업자들에 의해 측정될

수 있다. (참고: 피부온도는 약 32°C임). 동결가능한 또는 비휘발성 성분, 초냉동 - 안정화 또는 열 - 안정화 배합물 등을 함유하는 시스템에 대해서는 다른 온도범위도 가능하다.

각 시스템 성분의 강도 및 소망하는 성질을 유지하기 위해 필요하다면, 운반체 배합물은 유효제와 함께 또는 없이 냉장 보관될 수 있다(예를 들어, 4°C). 또한, 질소와 같이 비활성 대기하에서 제제를 제조 및 저장할 수 있다. 그리고, 운반체 배합물의 저장수명은 소수의 이중결합, 즉 낮은 불포화도를 갖는 물질을 사용함으로써, 과산화물 - 팔(peroxide - arm) 성분을 선택함으로써, 산화방지제, 킬레이터 및 기타 안정화제를 포함시킴으로써, 또는 동결건조 또는 건조 혼합물로부터 특별히 또는 원 위치에서 침투물이 부하된 제제를 제조함으로써 연장될 수 있다.

본 발명과 연관된 "물질의 두 형태" 라는 용어는 같은 물질, 상기 물질의 두개의 다른 복합체의 두개의 이온화 상태 또는 염 형태를 의미한다.

본 발명의 명세서에서, "비 - 침습성 투여" 또는 "비 - 침습성 운반" 이라는 용어는 비점막을 통한 적용 또는 운반을 의미한다.

본 명세서에서, "코 투여" 라는 용어는 정확한 손상위치 또는 부착위치와 무관하게, 직접 비강내 삽관법에 의해, 시험액의 소적을 자발적으로 냄새맡음에 의해, 또는 코에 분무된 시험액의 흡입에 의해 시험물질을 적용하는 것을 의미한다.

본 명세서에서, "침투" 라는 용어는 장벽을 가로질러 다량이 비 - 확산적으로 이동하는 것을 의미한다. 상기 방법은 장벽내성이 일시적, 선택적 및 가역적 감소함에 의해 장벽내 경계 공극에 대한 침투제 적용을 포함하는 것으로 믿어진다.

"투과" 라는 용어는 반투과성 장벽을 통과하여 확산하는 것을 의미하며, 장벽을 통과하는 투과성 농도구배에 의해 이 끌어진다.

결과적으로, 침투제는 장벽의 경계통로(공극)의 형태 및/또는 직경에 대한 침투제 적응력때문에 장벽을 통과할 수 있지만, 장벽을 통해 투과하기에는 너무 큰 단일분자 또는 분자배열로 구성된 실재물이다. 상기 적응력은 공극직경보다 2배 이상 큰 침투제가 공극크기 이하로 분해되지 않으면서 이중층을 통과할 것이라는 사실로부터 알 수 있다. 한편, 투과물은 피부와 같이 반 - 투과성 장벽을 통해 투과할 수 있는 실재물이다. 외부에서 침투제는 명목상의 침투제 크기 및 적용 영역에 비례하는 구동력을 경험하며, 이는 자연적으로 일어난다. 접촉시에 차단되지 않은 피부가 각질층을 통한 물 농도구배로부터 유래하는 것으로 믿어지는 상기 힘은 크기배제문제를 피하기에 장벽내 통로를 충분히 넓히거나, 또는 침투제를 변형시키기에, 또는 둘다를 위해 충분히 강한 경우에, 피부를 포함하는 장벽을 통해 침투운동을 일으킬 수 있다.

한편, 투과물은 반 - 투과성 장벽을 가로질러 확산하거나, 또는 확산할 수 있는 분자이다.

상기 침투제는 전형적으로 여러 성분들을 포함하는 초 - 적응성 실재물이다. 광범위한 의미의 상기 침투제는 침투제 직경보다 매우 작은 공극을 갖는 투과장벽을 통해 자발적으로 통과할 수 있어서 적용후에 장벽위면의 목적위치로 물질을 운반할 수 있는 초 - 거대분자체이다. 상기 목적을 만족시키기 위해, 침투제는 그의 성질, 바람직하게는 그의 가변성, 장벽내 공극의 형태 및 크기를 조정하여야 한다. 이는 침투제내 모든 분자상에 작용하는 강한 구동력 또는 압력의 영향하에 일어난다. 장벽을 통과하는 수화 또는 외부 전위차와 같은, 침투제 농도와 무관한 구배들은 상기 목적을 제공하기 위해 개시되어 있다.

본 발명과 관련하여 상기 기술된 성질의 지질 응집물 및 (유사)준안정 상태의 지질 응집물은 하나 또는 일부 막(이중층)

에 의해 둘러싸인 작은 소적형태를 갖는 경우 특히 매우 수용성인 침투제로서 행동한다(Cevc 외 다수, 1997; Cevc 외 다수, 1998). 막 준안정성때문에, 비정상적으로 높은 국소이중층 굴곡은 전체 응집물 강도와 타협하지 않으면서 일시적인 국소막 불안정화 자리에서 발생할 수 있다. 조성물의 관점에서, 상기 초 - 적응성 및 자가 - 조절 부형제는 적당하게 선택된 지질 혼합물로 구성되어 있다. 종래의 지질 베지클, 리포솜을 최적화 부형제(트랜스퍼솜(Transfersomes))으로 변화시키기 위해, 적당한 가장자리 - 활성제를 응집막으로 첨가할 수 있다(Cevc 외 다수, 1998). 선택적으로, 기본적인 응집성분에 결합하거나, 또는 이와 복합화후 시스템 변형성을 변형시키는 분자가 사용될 수 있다. 종종, 반드시 아니지만 활성제는 포화 또는 가용화 농도이하의 계면활성제 종류에 속하며, 후자의 경우에 혼합미셀형성을 일으킨다. 이는 가용화 지질로서 중요하며, 혼합지질미셀의 형태로 미셀직경보다 충분히 큰 공극을 통과할 수 있지만, 혼합미셀베지클에 의해 넓어지고, 침입될 수 있는 생물조직내 채널을 열 수 없게 한다. 출원인이 결합을 원치않는 추정이유는 물 활성구배와 같은, 외부의 운반 - 구동구배에 보다 민감하게 옮겨지고, 장벽내 공극 또는 채널 개방을 위한 효과적인 가격을 지불할 수 있는, 응집물 종류의 보다 많은 응집수이다.

강하게 수화된 비점막내에 존재하지 않는 것으로 믿어지는 강한 장벽 - 투과 물농도 구배의 존재와 같은, 비 - 폐쇄조건하에서만 피부와 같은 장벽을 통과하는 것으로 보고된 초가변형성 지질 베지클이 경비운반의 목적에 부적합하기 때문에 특히 본 발명은 종래에 비해, 특히 놀라운 것이다(Cevc 외 다수, 1995; Paul and Cevc, 1995).

상기 점막 및, 습도에 의해 포화된 발산공기내 높은 수분 함량에도 불구하고 혼합 지질베지클의 형태로 매우 적응성인 침투제내거대분자가 비점막을 통해 운반된다는 사실은 예기치 못한 것이었다. 상기 운반체의 여러 성공적으로 시험된 배합물들이 코 안에 자극을 야기하지 않는 사실로부터 볼때, 상기 운반은 장벽에 손상을 미치지 않는다는 사실을 추론할 수 있으며, 상기 손상은 비점막을 통해 용액으로부터 거대분자가 운반되는 이유가 된다. 이보다는, (출원인은 이론에 구애받기를 원하지 않으며), 상기 운반은 장벽을 통한 운반체 침투에 의존하며, 이는 매우 습한 환경에서는 일어나지 않아야 하는 것이 이유이다.

그리고, 투과 증강제로서 작용할 수 있는 계면활성분자의 농도를 증가시킴으로써, 운반체의 가용화지점에 적어도 도달했을때 비점막을 가로질러 운반하는 대응 단백질의 효능을 감소시킨다는 것을 본 발명에 따라 알 수 있다. 상기 발견은 코로 투여된 거대분자의 생체이용율이 전형적으로 투과 증강제 농도를 높임으로써 높아진다는 사실면에서 예기치 못한 것이다.

세번째 예기치 못한 발견은 비점막을 통과하는 거대분자의 운반체 - 매개된 운반은 중추신경계(CNS)로 큰 분자들을 비교적 효율적으로 수송하는 것을 매개할 수 있다. 큰 분자들이 운반체와 조합될때 비강으로 약물이 투여한후에 비교적 바로 유입이 이루어진다. 이는 운반체 - 조합된 약물이 비점막을 통해 운반되고, 약물 - 적재된 운반체가 후각신경으로 흡수됨으로써 기인하며, 이를 통해 약물이 역행성 운반에 의해 CNS쪽으로 운반되며; 상기 운반은 각 분자들에 의해 이미 가정 및 시험되었으며(Pasechnik - V; Price - J. Exp. Opin. Invest. Drugs; 5:1255 - 1276); 출원인의 지식중 하나인 입자화방법은 사용하지 않았다. 선택적인 설명에는 중추신경계와 이어지는 것으로 보고된 코부근 림프계로 운반체 - 매개된 거대분자가 운반되는 것이다(Kida - S; Pantazis; Weller - RO. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1993; 19 - 480 - 448).

본 발명에 따라 얻어진 네번째 결과는 참고 침투제가 큰 면역원에 의해 성공적으로 및 바람직하게 방어적인 경비면역화를 이룬다는 것이다. 면역요법을 위해 매우 바람직한 항원 - 운반체 또는 면역원 - 운반체를 사용하는 것은 투여의 안전 및 고충에 더해, 종래의 코 예방접종의 모든 잇점을 제공하는 것으로 기대되거나 또는 나타났다. 향상된 안전은 비 - 독성 및 비 - 자극성 운반체 성분을 선택하는 것에 달려있다. 코 장벽을 극복하기 위해 단독으로 사용된 항원 또는 면역보조제의 능력에 비해 특별히 고안된 운반체의 뛰어난 능력으로부터 보다 나은 재생력이 얻어질 수 있다. 각 항원이 부하된 다른 운반체군이 최종 다가 백신배합물로 조합되면, 면역요법 경향을 만족시키는 본 발명의 방법의 능력이 제공된다.

대응 항원 주사보다 더 빠르게 및/또는 양호하게 몸을 방어하기 위해 생체적합성 또는 자연적인 신체적 성분을 주로 포함하는 비-독성의 "부드러운(gentle)" 배합물이 실질적으로 상업적으로 가치를 가지는 것이 바람직하다.

본 발명에 따라, 침투제-매개된 운반의 속도 또는 효율을 조절하기 위해, 혼합지질 응집물의 변형력, 농도 또는 조성과 같은 침투제 특징을 선택하는 것이 권고된다.

상기 배합 및/또는 투여 활용 방법에서, 장벽을 통해 작용하는 적당한 구동력 또는 압력의 기능으로서 장벽내 공극을 통해 약물 또는 제제가 부하된 약물 흐름을 측정하고, 배합 또는 적용을 추가로 활용하기 위해 사용되는 편리한 특징적인 곡선에 의해 데이터를 기술하기에 편리하다.

약학적으로 수용가능한 형태의 제제는 다양한 이차 제제와 조합하여 투여의 목적에 따라 여러 최종배합물내에 제공될 수 있다. 상기 제제는 본문에 상세히 상술될 것이며, 예로는 세균 화합물 또는 면역조절제가 있다.

그리고, 본 발명은 응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막-형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산된 침투제에 관한 것이며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중-응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol-%에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol-%에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막-형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 경비투여를 위한 약제, 바람직하게는 백신 조성물을 제조하기 위한 운반체로서 유액 지방 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮은 것을 특징으로 한다. 사용되는 상기 분자들은 바람직하지 않은 부작용을 야기하지 않으면서 실제로 유용한 양으로 비점막을 통과하지 않는다.

운반체는 투여하기전, 가령 상기 약학조성물을 배합할때, 약학적 유효성분과 조합된다. 상기의 잇점 등에 대한 추가 설명 및 하기 구체예는 상기 언급된 제1 구체예와 연관하여 참고한다. 본 발명에 따라, 항원, 알레르겐 또는 약학적 유효 성분 또는 그의 조합중 한 종류 이상이 상기 약학조성물로 배합될 수 있다고 이해된다.

또한, 본 발명은 응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막-형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산된 침투제에 관한 것이며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중-응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol-%에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol-%에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막-형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 전염병, 내분비 장애, 바람직하게는 하수체기능저하증, 당뇨병, 갑상선기능항진증, 갑상선염, 가장 바람직하게는 하시모토병, 아급성 갑상선염; 부신장애, 바람직하게는 애디슨병, 이차 부신기능부전, 쿠싱증후군; 위장관 장애, 바람직하게는 크론병, 대장병; 출혈성 질환, 바람직하게는 혈우병, 백혈구감소증, 과호산구증가 증후군; 근골격 및 결합조직 장애, 바람직하게는 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 베체(Bechet) 증후군, 루푸스, 피부경화증, 다발성근염/피부근염, 류마티스성 다발성 근육통 및 일시적 관절염, 결절성 다발동맥염, 베게너 육아종증, 혼합 결합조직병, 강직성 척추염, 건성 관절염, 골관절염, 파제트병, 좌골신경통, 점액낭염, 건염 또는 건활막염, 상과염, 섬유근통, 호산구성 근막염; 신경학적 장애, 바람직하게는 동통, 딸꾹질, 현기증, 발작성 장애, 수면장애, 일과성 허혈발작, 척수손상, 탈수초성 질환, 신경근 장애, 중증 근무력증; 정신과 질환, 바람직하게는 약물중독증, 신경증, 기분장애, 정신분열성 장애, 망상장애를 치료하기 위한; 부인과 및/또는 종양과 치료의 목적, 바람직하게는 월경곤란증, 폐경, 만성 무배란, 미성숙 난소기능부전, 자궁내막증, 불임증을 치료하기 위한; 및/또는 면역학 분야, 바람직하게는 이식거부, 저감작, 알레르겐 면역요법 또는 예방접종 분야에서 치료하기 위한 경비투여성 약학조성물을 제조하기 위한 약학적 유효성분 또는

알레르겐 또는 항원과 조합한 유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮은 것을 특징으로 한다.

본 발명에서 사용된 "알레르겐"이라는 용어는 알레르겐에 노출된 신체의 원치않는 면역반응을 일으키는, 종종 급성 과민반응을 일으키는 내인성 또는 이종의, 예를 들어 동물 또는 식물 유기체의 물질을 의미한다. 알레르기 유발 미생물(예, 곰팡이) 또는 그의 일부, 식물의 일부(예, 화분) 또는 동물(예, 모발 및 피부 조각) 뿐만 아니라 인간도 생성하며, 무기질이 이 군에 속한다. 한편, 신체의 면역계에 의해 부정확하게 처리되거나, 또는 노출된다면, 인간 신체의 일부는 자가면역반응을 일으킬 수 있으며, 상기 물질에 대한 알레르기 반응을 야기할 수 있다. 보다 좁게 해석하면, 상기 사용된 알레르겐이란 용어는 비점막을 통해 비침습적으로 실시되건 안되건, 면역요법에 의해 감소 또는 제거될 수 있는 체내 즉각적인 과민반응을 야기하는 물질, 물질군 또는 물질배열을 의미한다.

"항원"이란 용어는 자연적 형태의 또는 분해 또는 유도후 알레르겐 또는 병원성 물질의 일부를 의미한다. 특히, 항원이란 용어는 요컨대, 시스템에 투여될때 항체유도할 수 있고, 체내 항체 목록에 의해 인지되는 분자, 거대분자 또는 그의 단편, 합텐성분(예를들어, 단순 탄수화물, 복합 탄수화물, 다당류, 데옥시리보핵산)을 의미한다. 거대분자 항원은 원하는 실제목적에 위해 아주 소량으로만 코 장벽을 자발적으로 통과하는 것으로 알려지거나 믿어지는 항원으로 정의된다. 따라서, 거대분자는 원치않는 부작용을 야기하지 않으면서 실제로 유용한 양으로 비점막을 통과하지 않는 분자이다.

"항원혼합물" 또는 "알레르겐 혼합물"이라는 용어는 본 발명에 따라, 적어도 두개의 항원 및/또는 알레르겐의 조합을 의미한다. 또한, 본 발명에 따라 사용될 수 있는 항원 및 알레르겐의 혼합물도 포함된다.

그리고, 본 발명은 응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막 - 형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산된 침투제인 운반체를 포함하는 경비투여용 약학조성물에 관한 것이며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일 - 응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중 - 응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일 - 응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol - %에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol - %에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막 - 형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮은 것을 특징으로 한다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 바람직한 구체예에서, 약학적 유효성분은 부신피질성분(adrenocorticostaticum), 아드레날린억제물질(adrenolyticum), 안드로젠 또는 항안드로젠, 구충제(antiparasiticum), 동화제(anabolicum), 마취제(anaestheticum) 또는 진통제(analgesicum), 각성제(analepticum), 항알레르기약(antiallergicum), 항부정맥제(antiarrhythmicum), 항동맥경화제(antiarterioscleroticum), 항천식약(antiasthmaticum) 및/또는 기관지경련약(bronchospasmodic), 항생제(antibioticum), 항 - 감염제(anti - infective agent), 항우울제(antidepressivum), 항정신병약(antipsychoticum), 항당뇨병치료제(antidiabeticum), 해독제(antidot), 진토제(antiemeticum), 항간질치료제(antiepilepticum), 항섬유소용해제(antifibrinolyticum), 항경련제(anticonvulsivum), 항콜린제(anticholinergicum), 효소, 조효소 또는 대응 효소억제제, 항히스타민제(antihistaminicum)(및 그의 조합) 또는 항 - 고혈압약(antihypertonicum), 항 - 저혈압약(antihypotonicum), 항응고제(anticoagulant), 항진균제(antimycoticum), 항근무력증약(antimyasthenicum), 알츠하이머병 또는 파킨슨병, ACS 요법제, 항염증제(antiphlogisticum), 해열제(antipyreticum), 항류마티스약(antirheumaticum), 방부제(antisepticum), 호흡 각성제(respiratory analepticum),

호흡 자극제, 기관지약(broncholyticum), 강심제(cardiotonicum), 화학요법제(chemotherapeuticum), 관상동맥 확장약(coronary dilatator), 사이토스테티쿰(cytostaticum), 이뇨제(diureticum), 강글리움 - 차단제(ganglium - blocker), 당질부신피질호르몬(glucocorticoid), 항 - 류제(anti - flew agent), 지혈제(haemostaticum), 수면제(hypnoticum), 면역글로불린 또는 그의 단편 또는 기타 면역학적 유효성분, 가령 면역조절제, 생활성 탄수화물(유도체), 피임약, 항 - 편두통제, 코르티코스테로이드(corticosteroid), 근이완제, 마취제, 신경치료제, (폴리)뉴클레오티드, 신경이완제(neurolepticum), 신경전달물질, (폴리)펩티드 (유도체), 아편제, 안약(opthalmicum), (부)교감신경유사작용약 또는 (부)교감신경억제약, 단백질(유도체), 건선/신경피부염 약, 산동제(mydraticum), 정신흥분제, 비과약(rhinologicum), 수면제, 진정제, 진경제, 결핵약(tuberculostaticum), 비뇨기약(urologicum), 혈관수축제, 혈관확장제, 바이러스약, 창상치유물질, 알콜남용 제제, 항경련제, 항신생물제, 류마티스치료제, 식욕억제제, 생물학적 반응 변형제, 혈액 변형제, 골대사 조절제, 심장방어약, 심관약, 중추신경계 자극제, 효소, 발기부전 치료제, 불임치료제, 위장약, 통풍약, 호르몬, 고칼슘혈증 조절제, 저칼슘혈증 조절제, 면역억제제, 편두통약, 이동병 제제, 다발성 경화증 조절제, 근육이완제, 영양제, 안과 약, 골다공증 제제, 귀 제제, 부교감신경억제제, 부교감신경유사작용약, 프로스타글란딘, 신경치료제, 호흡 제제, 진정제 및 정신기능감퇴 약, 피부 및 근막제, 금연 보조제, 교감신경억제제, 진전제, 요로 제제, 질 제제, 현기증 약, 억제제(길항제) 또는 기타 면역학적 유효물질(가령, 면역조절제, 예, 세균 추출물 또는 세포벽 성분 유사 콜레라 독소, 이열 독소, 단일 인지질 A 또는 시토킨 유도체 또는 호르몬 유사 티모신(thymosin), 티물린(thymulin), 티모포에틴(thymopoietin), 또는 에키나세아(Echinacea) 뿌리, 야생형 인디고 뿌리, 백색 세다잎 틱으로부터의 광면역자극물질(phytoimmunostimulant) 유사 추출물, 또는 합성 면역조절제 유사 퀴놀린 유도체, 합성 펩티드, 피리미딘, 리포펩티드, 또는 시토킨 또는 면역억제제 및 신호 전달 억제인자 유사 시클로스포린(cyclosporin) A, FK506, FTY720, 라파마이신(rapamycin)) 또는 상기 제제 또는 상기 유효물질의 조합의 활성 촉진제(작용물질)이다.

본 발명의 약학조성물 또는 용도의 다른 바람직한 구체예에서, 항원은 병원성 물질로부터 유도된다.

본 발명의 상세한 설명에서, " 병원성 물질(pathogen)" 이라는 용어는 체내 또는 신체상에 존재함으로써 예방, 치료 또는 보조용 면역요법으로부터 분석할 수 있거나 또는 유익할 수 있는 병리상태를 유도하거나 또는 촉진하는 성분을 의미한다.

본 발명에 있어서, " 병원성 물질" 이라는 용어는 몸안에 또는 몸에 존재하며 병적인 상태를 유도 또는 촉진하는 상태이고, 원칙적으로 방어, 치료 또는 보조 면역 요법으로 다룰 수 있다. 상기는 세포외 박테리아로 고름 - 형성 구균(cocci)으로 가령 스태필로코커스(*Staphylococcus*) 및 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 그람음성균으로 가령 메닝고코커스(*Meningococcus*) 및 고노코커스종(*Gonococcus* species), 네이스세리아종(*species of Neisseria*), 장내균을 포함하는 그람음성균으로 이. 콜리(*E.coli*), 살모넬라(*Salmonella*), 시겔라(*Shigella*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 디프테리아(*Diphtheria*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella Pertussis*) 및 그람양성균(예를들면 바실러스 페스티스(*Bacillus pestis*, BCG), 특히 혐기성 균으로 가령 클로스트리듐(*Clostridium*)종(예를들면, 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 클로스트리듐 페르프린젠스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리듐 노비(*Clostridium novyi*), 클로스트리듐 셉티쿰(*Clostridium septicum*)); 숙주내에서 생존 및 복제할 수 있는 많은 박테리아 및 모든 바이러스; 전자의 그룹은 마이코박테리아(*mycobacteria*) (예를들면 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) 및 리스테리아 모노시토젠스(*Listeria monocytogenes*))를 포함하고, 레트로 - 및 아데노바이러스로 이에 한정되는 것은 아니지만, 헤파티티스(hepatitis) 바이러스, (사람의) 면역결핍 바이러스, 헤르페스(herpes) 바이러스, 두창(수두), 인플루엔자(influenza), 홍역, 유행성 이하선염, 소아마비 바이러스, 시토크갈로바이러스(cytomegalovirus), 리노바이러스(rhinovirus) 등, 숙주내 번식하는 다양한 균류; 기생충으로 동물기생충(원생생물 및 연충) 및 외부기생충(진드기, 쯤진드기)을 포함한다. 또한 병원성 물질은 브루셀라종(*Brucella* species) (예를들면 비. 멜리텐시스(*B. melitensis*), 비. 아보르투스(*B. abortus*), 비.수이스(*B. suis*), 비.카니스(*B. canis*), 비. 네오토마에(*B. neotomae*), 비. 오비스(*B. ovis*), 콜레라 병원균(예를들면 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 헤모필루스종(*Haemophilus*) 등으로(헤모필루스 악티노마이세템코미탄스(*Haemophilus actinomycetemcomitans*), 헤모필루스 플레우로네푸모니아(*Haemophilus pleuropneumoniae*)) 뿐만 아니라 병을 유발하는 파라장티푸스, 페스트, 광견병, 파상풍 및 풍진을 포함한다. 또한 본 발명에서의 병원성 물질은 이에 한정되는 것은 아니지만, 종양, 자기 - 면역 질병 및 미생물의 감염에 의한 것이 아닌 동물 또는 인간 신체의 병적인 상태를 유발하는 진핵세포 또는 그의 일부를 포함한다.

항원, 바람직하게는 병원성 물질은 정제된, 또는 순수한 형태로 사용되는 것이 가장 바람직하다.

다양한 동물 또는 인간 신체의 종양, 자가-면역 질병 및 기타 병리상태를 야기하고, 미생물 감염에 의해 반드시 야기되지 않는 진핵세포 또는 그의 일부로서, 주요 전염병을 야기하는 병원성 물질, 가령 간염 바이러스, (인체) 면역결핍 바이러스, 헤르페스 바이러스, 두창(수두), 인플루엔자, 홍역, 볼거리 및 폴리오 바이러스, 시토메갈로 바이러스, 리노바이러스 등, 및 숙주세포내에서 번식하는 균류, 기생동물을 포함하는 기생충, 가령 원충류 및 운충류, 외부기생충, 가령 진드기 및 좀진드기, 또는 브루셀라(Brucella)종, 또는 콜레라 병원균, 헤모필루스종 뿐만 아니라 파라장티푸스, 페스트, 광견병, 파상풍 및 풍진 질병을 유발하는 병원성 물질이 특히 바람직하다.

본 발명의 약학조성물 또는 용도의 다른 바람직한 구체예에서, 알레르겐은 미생물, 동물 또는 식물로부터 유도된 이종의 또는 내인성 기원이거나, 또는 사람에게 의해 제조된 물질 및/또는 자극성 무기물질의 군에 속하거나, 또는 신체 면역계에 의해 부정확하게 처리되거나 노출되는 인간 신체의 성분 또는 일부에 속한다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 또다른 바람직한 구체예에서, 알레르겐은 이에 제한되지는 않지만 여러 화분, 포자, 동물 모발조각, 피부, 깃털, 천연직물 및 합성직물, 밀, 진드기 포함 (집)먼지를 포함하는 흡입 알레르겐; 그리고 음식 및 약물 알레르겐; 접촉 알레르겐; 주사, 침습 또는 저장 알레르겐, 가령 여러 (위장-정체성) 기생충, 에키노코쿠스(echinococci), 선모충(trichines) 등의 종류에 속하며, 또는 주입물질중 일부이다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 추가의 바람직한 구체예에서, 상기 약학조성물은 시토킨 또는 항-시토킨 활성을 방출 또는 유도하거나 또는 상기 활성 자체를 발휘하는 화합물을 포함한다.

본 발명에서 사용된 "시토킨"이라는 용어는 모든 아형, 가령 IL-1 α 및 IL-1 β , 종양괴사인자(TNF), 전환성장인자(TGF- β 및 TGF- α), I형 및 II형 인터페론(IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- ω , IFN- β , IFN- γ), 대식세포 이동저해인자(MIF), 단구대식세포집락 자극인자(M-CSF), 과립구집락 자극인자(G-CSF), 케모킨(chemokines) 등과 함께 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18과 같은 시토킨 뿐만 아니라 상기 분자들의 모든 작용유도체를 의미한다.

자연면역을 특히 잘 매개하는 시토킨은 I형 인터페론(IFN- α 및 IFN- β), 종양괴사인자(TNF), 인터류킨-1(IL-1 α 및 IL-1 β), 인터류킨-6(IL-6) 및 백혈구 유인 및 활성화 케모킨을 포함한다. 다른 것 중에서도 (IFN-s에 의한) 항증식, (TNF, IL-1에 의한) 전-염증성 또는 (IL-6에 의한) 동시-자극작용은 본 발명에 따라 기술된 약학조성물을 경비투여함으로써 일어날 수 있다. 림프구 활성화, 성장 및 분화를 매개하는 시토킨으로는 인터류킨 2(IL-2), 인터류킨-4(IL-4) 및 전환성장인자(TGF)가 있다. 상기 시토킨은 목표성장을 이룰 수 있을 뿐만 아니라, 치료 또는 예방작용을 하는 세포에 의해 기타 시토킨을 활성화하고 제조하는데 영향을 미친다.

세포-매개반응에 의존하는 면역-매개 염증을 매개하는 시토킨은 인터페론- γ (IFN- γ), 림프독소(TNF- β), 인터류킨-10(IL-10), 인터류킨-5(IL-5), 인터류킨-12(IL-12) 및 이동억제인자이다. 백혈구 성장 및 분화는 인터류킨-3(IL-3), c-Kit 리간드, 과립구-대식구 집락자극인자(GM-CSF), 대식구 또는 과립구 집락자극인(M-CSF 또는 G-CSF) 및 인터류킨-7(IL-7)에 의해 가장 영향을 받는다.

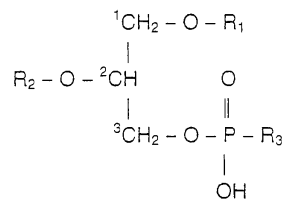
IL-4, IL-2, TGF, IL-6, TNF, IL-1 α 및 IL-1 β , I형 인터페론, IL-12, IFN- γ , TNF- β , IL-5 또는 IL-10중에서 시토킨 활성을 나타내는 화합물을 선택하는 것이 바람직하며, 그중에서도 IFN- α 또는 IFN- β 중에서 선택하는 것이 가장 바람직하다.

다른 바람직한 구체예에서, 항-시토킨 활성을 갖는 상기 화합물은 항-시토킨 항체 또는 대응 유효단편, 유도체 또는 그의 유사체이다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 시토킨 또는 항-시토킨 활성을 나타내거나 또는 유도하는 화합물 및 약학적 유효성분 또는 항원 또는 알레르겐은 봉입 등에 의해 복합체, 이중-응집물의 형태로 침투제와 조합된다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 덜 가용성인 자가-응집 분자는 지질, 바람직하게는 극성 지질이며, 보다 가용성인 성분은 계면활성제 또는 보다 더 가용성 형태의 극성/염기성 지질이다. 전형적으로 전자의 성분은 생물학적 공급원 또는 상응하는 합성 지질 또는 그의 특정 변형체로부터의 지질 또는 지질형 물질이고, 상기 지질은 종종 하기 화학식 1의 구조를 갖는 순수한 인지질의 부류에 속한다:

화학식 1



(상기 화학식 1에서, R₁ 및 R₂는 지방족 사슬로, 전형적으로 C₁₀₋₂₀ -아실, 또는 -알킬, 또는 부분적으로 불포화된 지방산 잔기, 특히 올레오일-, 팔미토엘로일-, 에라이도일-, 리놀레일-, 리놀레닐-, 리놀레노일-, 아라키도일-, 바시닐-, 라우로일-, 미리스토일-, 팔미토일- 및 스테아로일 사슬이 있고, R₃은 수소, 2-트리메틸아미노-1-에틸, 2-아미노-1-에틸, C₁₋₄ -알킬, 카르복시로 치환된 C₁₋₅ -알킬, 히드록시로 치환된 C₂₋₅ -알킬, 카르복시 및 히드록시로 치환된 C₂₋₅ -알킬, 또는 카르복시 및 아미노기로 치환된 C₂₋₅ -알킬, 이노시톨, 스펜고신, 또는 상기 물질의 염이 있고, 상기 지질은 황- 또는 탄수화물을 포함하는 지방의 글리세리드, 이소프레노이드 지방, 스테로이드, 스테린 또는 스테롤, 또는 지방을 형성하는 기타 이중층, 특히 반 양성화된 유체 지방산을 포함하며, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 스펜고미엘린 또는 기타 스펜고포스포리피드, 글리코스페고리피드(세레브로사이드, 세라마이드폴리헥소사이드, 설파티드, 스펜고플라스마로겐), 간 글리오사이드, 또는 기타 당지질 또는 합성 지질, 특히 상응하는 시판고신 유도체 또는 기타 당지질의 그룹으로부터 선택되고, 두개의 유사하거나 또는 다른 사슬은 주사슬에 대해 에스테르화할 수 있거나(디아실 및 디알케노일 화합물에서) 또는 에테르 결합을 갖는 주사슬(디알킬-지방에서)에 부착될 수 있다.

보통 사용되는 계면활성제는 비이온성, 양쪽이온성, 양이온성 또는 음이온성, 특히 지방산 또는 -알콜, 알킬-트리/디/메틸-암모늄염, 알킬설페이트염, 콜레이트의 일가염, 데옥시콜레이트, 글리코콜레이트, 글리코데옥시콜레이트, 타우로데옥시콜레이트, 타우로콜레이트 등, 아실- 또는 알카노일-디메틸-아미늄사이드, 특히 도데실-디메틸-아미늄사이드, 알킬- 또는 알카노일-N-메틸글루카미드, N-알킬-N,N-디메틸글리신, 3-(아실디메틸암모니오)-알칸설포네이트, N-아실-설포베타인, 폴리에틸렌-글리콜-옥틸페닐 에테르, 특히 노나에틸렌-글리콜-옥틸페닐 에테르, 폴리에틸렌-아실 에테르, 특히 노나에틸렌-도데실 에테르, 폴리에틸렌-글리콜-이소아실에테르, 특히 옥타에틸렌-글리콜-이소트리데실 에테르, 폴리에틸렌-아실 에테르, 특히 옥타에틸렌도데실 에테르, 폴리에틸렌-글리콜-소르비탄-아실 에스테르, 가령 폴리에틸렌글리콜-20-모노라우레이트(Tween 20) 또는 폴리에틸렌글리콜-20-소르비탄-모노올레이트(Tween 80), 폴리히드록시에틸렌-아실 에테르, 특히 폴리히드록시에틸렌-라우릴-, -미리스토일-, -세틸스테아릴, 또는 -올레오일 에테르, 가령 폴리히드록시에틸렌-4 또는 6 또는 8 또는 10 또는 12 등, -라우릴 에테르(Brij계) 또는 상응하는 에스테르로, 예를들면 폴리히드록시에틸렌 8-스테아레이트(Myrij 45), 미리스테이트-, -라우레이트, 리놀레이트-, 리놀레네이트-, 팔미톨레이트-, 또는 -올레이트형, 또는 폴리에톡실화 캐스터오일 40, 소르비탄-모노알킬레이트(예를들면 Arlacel 또는 Span), 특히 소르비탄-모노라우레이트-, -미리스테이트-, -리놀레네이트-, -리놀레네이트-, 팔미톨레이트-, 또는 -올레이트, 아실- 또는 알카노일-N-메틸글루카미드, 특히 데카노일- 또는 도데카노일-N-메틸글루카미드, 알킬-설페이트(염), 예를들면 라우릴-, -미리스토일-, -팔미토일-, -올레오일-, -팔미톨레오일-, -리놀레닐-, -리놀레오일-, -박시닐-, 또는 에라이도일-설페이트, 소듐 데옥시콜레이트, 소듐 글리코데옥시콜레이트, 소듐 올레이트, 소듐 타우레이트, 지방산염, 바람직하게는 상기에 기술된 바와 같은 지방산 사슬로, 리베지클 스포리피드, 가령 n-옥타데실렌(=올레오일)-글리세로포스파티드사-, -포스포릴글리세롤, 또는 -포스포릴세린, n-

아실, 예를들면 라우릴, 미리스토일, 팔미토일, 올레오일 -, 팔리톨레오일 -, 에라이딜 -, 박시닐 -, 리놀레일 -, 리놀레닐 - 글리세로 - 포스파티드산, - 포스포릴글리세롤 또는 - 포스포릴세린 또는 상응하는 짧은 이중결합사슬 인지질로 가령 도데실 - 포스파티딜 콜린 또는 계면활성 폴리펩티드가 있다. 그러나 기타 양쪽성 원자를 갖는 극성 지질의 복합물은 운반체의 코팅제에서 계면활성제의 역할을 하고, 다른 이온화 또는 극성 지방의 염 상태는 그들의 성질에 있어서 크게 구별된다. 그러므로 막에서 함께 혼합된 같은 (극성) 지질의 두개의 다른 생리화학적 상태들은 상기 연구의 조건을 만족시키는 높은 가변성 운반체를 제조할 것으로 사료된다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 추가의 바람직한 구체예에서, 보다 가용성인 성분은 장벽을 가로질러 운반되는 제제이며, 상기 제제는 통상적으로 물리적 또는 화학적 복합체의 형태로 침투제의 덜 가용성인 성분을 갖는 큰 구조물을 형성하는 경향을 갖고 있다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물에서, 보다 가용성인 성분은 침투 소적을 가용화하는 경향이 있으며, 소적을 분해하는데 필요한 농도의 99mol%를 초과하지 않는 농도 또는 비가용화 소적내 포화농도의 99mol%를 초과하지 않는 농도로 존재하며, 전자의 상대적 농도의 50% 이하의 값은 특히 유용하며, 40rel - % 또는 30rel - % 이하의 값은 보다 유리한 반면, 보다 가용성인 성분에 의해 가용화될 수 없는 소적의 경우에는 2 이하의 상기 상대농도를 초과하는 상대농도가 가장 바람직하다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 덜 가용성인 침투제 성분은 지질, 바람직하게는 극성 지질이며, 보다 더 가용성인 성분은 본 발명의 목적을 위해 충분히 가용성인 계면활성제 또는 계면활성제 - 형 분자 또는 상기 형태의 극성 지질이다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 평균침투직경은 25nm 내지 500nm, 바람직하게는 30nm 내지 250nm, 보다 더 바람직하게는 35nm 내지 200nm 및 특히 바람직하게는 40nm 내지 150nm이다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 인간 또는 동물 코에 사용하기 위한 배합물내 침투제 농도는 배합물내 전체 건조질량의 0.001중량 - % (w - %) 내지 20w - %, 특히 0.01w - % 내지 15w - %, 보다 더 바람직하게는 0.1w - % 내지 12.5w - % 및 가장 바람직하게는 0.5w - % 내지 10w - %이다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 지지매질, 가령 완충액은 1mM 내지 500mM, 보다 바람직하게는 10mM 내지 400mM, 보다 더 바람직하게는 50mM 내지 300mM 및 가장 바람직하게는 100mM 내지 200mM의 농도범위를 갖는 이가 전해질의 삼투활성과 유사한 삼투활성을 갖는 생체적합한 용액으로 선택되거나, 또는 상기 용액은 장벽을 가로질러 실제로 충분한 운반속도로 조합된 충분한 침투안정성을 가진다. "실제로 충분한 침투안정성"이라는 용어는 침투안정성이 적당한 생성물 품질기준을 만족시킨다는 것을 의미한다. "실제로 충분한 운반속도"라는 용어는 부적합하게 큰 용도부피 또는 시간을 사용하지 않고도 장벽을 통해 운반된다는 것을 의미한다. 장벽을 가로지르는 충분한 운반속도와 조합된 상기 충분한 침투안정성은 과도한 실험없이 당업자에 의해 측정될 수 있다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 상대 약물 또는 제제 농도는 전체 침투제 질량의 0.001 w - % 내지 40w - %, 특히 0.01w - % 내지 30w - %, 보다 바람직하게는 0.1w - % 내지 25w - % 및 가장 바람직하게는 0.5w - % 내지 15w - %이다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 또다른 바람직한 구체예에서, 약물 및 운반체를 지지하는 매질은 4 내지 10, 보다 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 6 내지 8의 pH값을 갖는 생체적합한 완충액이다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 화학적, 생물학적 또는 주위 스트레스에 대한 시스템 민감도를 감소시키기 위한 상기 조성물에 첨가제, 가령 산화방지제, 원치않는 효소작용의 길항제, 저온 - 방부제, 살균제 등 또는 물리적으로 중요한 시스템 성질, 가령 배합물 점도 등을 포함하는 첨가제가 포함된다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 적응성이 높은 운반체에 의해 코를 통해 비-침습적으로 투여되는 상대적 약물 또는 제제 투여량은 원하는 생물학적 효과를 이루기 위해 주입되는 대응 약물 또는 제제 투여량과 $0.1\times$ 내지 $500\times$, 보다 바람직하게는 $0.5\times$ 내지 $250\times$, 보다 더 바람직하게는 $1\times$ 내지 $100\times$ 다르게 선택된다. 다시, 후자의 투여량은 통상적인 지식에 기초하여 과도한 실험없이도 당업자에 의해 측정될 수 있다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 적용된 침투제 투여량은 콧구멍당 0.01mg 내지 15mg, 보다 바람직하게는 0.1mg 내지 10mg, 보다 더 바람직하게는 0.5mg 내지 5mg이다.

선택된 제제 또는 약물의 투여효능 및 생물학적 효과는 다른 적용부피를 사용하여 조절될 수 있다. 여러 계량된 운반장치치는 목적을 위해 사용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 상기 배합물은 계량된 운반장치를 사용하여 투여된다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 추가의 바람직한 구체예에서, 다른 적용부피는 선택된 제제 또는 약물의 투여효능 및 생물학적 효과를 조절하기 위해 선택된다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 현탁액내 침투제는 결과 배합물이 코로 투여되기 전에 24시간, 바람직하게 360분, 보다 바람직하게는 60분 및 보다 더 바람직하게는 30분 이내에 약물 또는 제제에 의해 부하된다. 상기 구체예는 배합물 안정성, 부하 효능, 방출 동력학, 사용하기에 용이함, 편리함 등을 향상시키는 것으로 기대된다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 운반장치가 처리위치에 부하된다.

본 발명의 용도 또는 약학조성물의 다른 바람직한 구체예에서, 운반장치는 조합되는, 침투제 및 분자, 특히 생물학 제제와 별개로 부하된다.

본 발명의 용도의 한 바람직한 구체예에서, 약학적 유효성분은 신경계에 투여하기 위한 것이다.

상기 구체예에서 "투여"라는 용어는 약학조성물이 경비로 가해지지만, 유효성분의 목적위치는 신경계, 바람직하게는 CNS 및 가장 바람직하게는 뇌인 것을 의미한다. 장벽을 가로질러 약물을 실제로 유용하게 운반하는 것을 매개하기 위해 코 안에 매우 적합한 약물-부하된 침투제의 코 적용을 사용할 수 있는 가능성은 중추신경계 또는 일부 다른 인접조직, 가령 눈에 중요한 양의 약물을 운반하고, 상당한 농도의 상기 약물을 형성하기 위해 이용될 수 있다.

본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학조성물은 백신이다.

상기 백신은 치료 또는 예방용 예방접종을 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 상세한 설명에서 "(치료용) 예방접종"이라는 용어는 질병이 이미 발병한 이후에 실시해도 임상 상황을 향상시키는 치료용 면역화, 또는 질병예방목적을 의미한다. 상기 예방접종은 본 발명의 백신을 단일 또는 반복투여하는 것을 포함한다. 치료용 예방접종은 병리상황을 막고/또는 임상 상황을 개선시킬 것이다. 억제제로서 가해질 경우, 보통 방어면역반응을 일으킬 것이다.

면역화는 상기 반응이 치료적 또는 비-치료적인 것과 무관한 면역반응을 일으키는 것을 의미한다.

"항체" 또는 "면역글로불린"이라는 용어는 모든 아형, 가령 IgA1 및 IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4를 포함하는 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM을 의미한다. 그의 "유도체"로는 유전적으로 처리된 항체 유도체와 같은 화학적, 생화학적 및 다르게 얻을 수 있는 유도체가 있다. 단편으로는 예를 들어 단일사슬단편, Fc-Fab-, F(ab')₂- 및 Ig-s의 다른 부분이 있으며, 이들은 내인성, 이종성, (반)합성 또는 재조합 기원과 무관하다. 본 발명에는 둘 또는 그 이상의 상기

항체, 유도체 또는 단편의 복합체가 포함된다.

"면역원"이라는 용어는 면역반응을 유도할 수 있는, 면역학적 운반체와 결합된 항원 또는 운반체와 조합되거나 유리되어 있는 항원을 의미한다.

"면역 - 관용성"이라는 용어는 항원에 대한 원치않는 면역반응을 없애거나 감소시키는 것을 의미한다.

Th1(T - 보조세포 I 형) 관련 항체는 IgG2a, IgG2b 및 IgG3을 포함한다.

Th2(T - 보조세포 II 형) 관련 항체는 IgG1, IgG4 및 IgE의 종류를 포함한다.

상기에서와 같이, 코를 통한 본 발명의 백신에 의한 성공적인 면역화는 (a)크기 및 성질이 다양한 광범위한 면역원에 대해 매우 유효하고; (b)대응 면역반응을 특이적으로 진행하기 위해, 또는 원하는 바와 같이 증대 또는 억제하기 위해 시토킨 활성을 반대로 작용시키는 화합물 또는 시토킨 활성을 매개하는 화합물, 특정 시토킨과 함께 배합될 수 있고; (c)주사기에 의한 불안한 주사에 의존하지 않고; 및 (d)염증 부작용을 야기하지 않는 편리하게 투여가능한 백신을 제조하는 단계이다. 그리고, 본 발명의 백신에 의해, 성공적인 관용화가 이루어진다.

그중에서도 특히,

- Tween - SPC 미셀은 본 발명의 백신보다 훨씬 낮은 방어를 제공하며, 이는 운반체의 작은 크기 또는 계면활성제 단독의 존재는 성공적인 면역화에 충분하지 않으며;
- 흡광도 측정에 기초하여 측정된 바와 같이, 경구투여된 면역 - 운반체는 본 발명의 경비투여된 백신보다 낮은 특이 항체적정량을 형성하며;
- 본 발명의 경비 백신은 혼합 미셀에 비해 높은 혈액내 특이 IgG1 및 IgG2 적정량 및 비교가능한 IgG2a 및 IgM 적정량을 일으키며; 모든 적정량은 SPC:콜레스테롤(1:1)리포솜에 의한 면역화에 의해 발생된 것보다 높았다는 사실을 본 발명에 따라 발견하였다.

본 발명의 경비 백신이 시토킨 또는 면역보조제와 배합된 경우에, 세균 추출물(의 혼합물)을 사용하는 것이 유리하다. 본 출원에서 특정 예로는 모노포스포릴 지질 A (MPL) 및 IL - 12 또는 GM - CSF 및 IL - 4가 있다. 그러나, 본래 본 발명의 백신은 시토킨 활성을 매개, 유도 또는 표시하는 화합물중 어느 하나, 또는 상기 인용된 길항제와 함께 배합 또는 적용된다.

본 발명의 백신은 병원성 물질, 또는 단편 또는 그의 유도체로부터의 화합물 또는 병원성 물질 추출물을 추가로 포함하는 것이 바람직하다.

가장 바람직하게는, 상기 병원성 물질 추출물 또는 화합물은 간염 바이러스, (인체) 면역결핍 바이러스, 헤르페스 바이러스, 두창(수두), 인플루엔자, 홍역, 볼거리 및 폴리오 바이러스, 시토메갈로 바이러스, 리노바이러스 등, 또는 숙주세포내에서 번식하는 균류, 기생동물을 포함하는 기생충, 가령 원충류 및 윤충류, 외부기생충, 가령 진드기 및 쯤진드기, 또는 브루셀라종, 또는 콜레라(예, 비브리오 콜레라), 헤모필루스종 뿐만 아니라 파라장티푸스, 페스트, 광견병, 파상풍 및 풍진 질병을 유발하는 병원성 물질로부터 선택된다.

"보조제"라는 용어는 예방용 처리의 경우에 특정 종류의 항원특이면역반응을 증가시킴으로써, 치료용 처리의 경우에 세포-매개 면역을 지지함으로써 세포 또는 인간타입의 원하는 면역반응을 지지, 증대, 자극, 활성화, 효력증강 또는 조절하는 물질을 의미한다. 이는 적당한 시토킨, 그들의 혼합물 또는 적당한 효능약 및 길항제를 첨가함으로써 이루어질 수 있다. 유용한 시토킨 풀에 간접적으로 기여하는 면역보조제의 부류가 알레르기 유발원을 갖는 화학적 적정량로 가령 특성의 알레르기 유발원 (금속) 이온, 이에 한정되는 것은 아니지만, LiCl, HgCl₂, 몰리브덴, 산, 염기 및 기타 자극 화합물로 디시클로헥실메탄-4,4'-다이소시아네이트, 디트로카브(디에틸디티오카바메이트), 2,4-디니트로클로로벤젠, 이소프리로신, 이베지클론다이소시아네이트, 레바미솔, (페닐)옥사졸론 등, 스완소닌, 시조프란, 프탈산 무수물, 티모펜틴, (지방) 알콜, (지방) 아민, (지방) 에테르, 리신 또는 기타 적당한 양쪽 친매성, 많은 계면활성제 및 화학적 피부 투과 개선제 뿐만아니라 그의 유도체 또는 조합물; 또한 미생물로부터 유도된 (저분자량) 절편 또는 유도체로 리포폴리사카라이드(가령 LPS), 코드-인자(트레할로스-디마이콜레이트) 및 막에 부착된 기타 폴리사카라이드, 충분한 양이 사용되는 경우 아세틸무라밀-알라닐-이소글루타민, 및 미생물의 거대한 절편으로 박테리아 엑소- 및 엔도 독성, 또는 장독소, 가령 콜레라독소 및 이. 콜리의 열불안정 독소(HLT) 및 그들의 거대분자 절편으로, 가령 A-사슬 유도체, ADP-리보실레이트 활성을 포함하는 것, 고가능성 면역보조제 LT 홀로독소 등, 세포벽구조, 독성약화 박테리아로 가령 BCG 등을 포함한다. 예를들면 클로스트리디알 독소, 엠. 투베르쿨로시스의 정제된 단백질 유도체, LT-R192G, 스트렙토코커스 피로게네스의 피브로넥틴-결합 단백질 I, 그룹 B 네이세리아 메닌기티디스(GBOMP)의 외부막 단백질, 다양한 기타 펩티도글리칸 등을 포함한다. 즉 면역보조제는 항원의 제공을 변형할 수 있는 분자, 항원 특이성 림파구의 증식을 활성화 또는 증가시키거나 또는 피부에서 면역 반응에서 뿐만아니라 기타 면역성분 조직에서 우세한 조절 기작을 방해하는 물질을 포함한다. (ADP-리보실레이트 박테리아 장독소의 점막 보조 활성화는 본 실시예에 잘 개시되어 있다). 한편, 시토킨 또는 기타 면역보조제의 (상대) 농도를 변화시키는 분자로 가령 항-면역보조제 항체 또는 면역 보조제의 기타 작용제 또는 길항제는 본 발명에서 면역보조제이다. 이는 림파구에 영향을 주는 분자이고, 가령 다양한 셀렉틴(L-ECAMS, 예를들면 다양한 CD62-s), GlyCAM-1, MadCAM-1, VCAM-1, ICAM-1, 히알루로네이트 등 및 기타 화학역동제로 가령 RANTES 또는 MCP-1을 포함한다. 내인성의 면역보조제는 히스타민, 전이인자, 투프신 등을 포함한다. 상기에 언급된 바와 같이, 면역보조제는 너무 낮게 비침습성 면역화후에 목적하는 효과를 유지하기 위해서는 충분하지 않으며, 때때로 너무 높으면 본 연구에서 사용되는 보조제의 기능적인 정의는 포티오리가 충분하고, 몸에서 시토킨의 농도 및 분포 패턴의 조절은 목적하는 치료적 또는 예방적 면역 반응을 일으킨다. 명확하게 하기위해서, 섬세한 실험으로 측정될 수 있고, 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 특이적 시토킨 수준이 측정된다.

본 발명에 따른 백신의 다른 바람직한 구체예에서, 병원성 물질 추출물 또는 화합물은 병원성 물질의 면역 활성화의 일부와 동일하거나 또는 유사한 리포폴리사카라이드, 코드-인자(트레할로스-디마이콜레이트), 무라밀 디펩티드 또는 기타 (폴리)사카라이드 또는 (폴리)펩티드; 세균성 엑소- 또는 엔도톡신을 포함하는 병원성 물질, 바람직하게는 콜레라 독소 또는 이. 콜리의 이열 독소(HLT), A-사슬 유도체, ADP-리보실레이트 활성을 갖는 성분, 펩티도글리칸, 클로스트리디알 독소, 또는 엠. 투베르쿨로시스의 정제된 단백질 유도체, LT-R192G, 스트렙토코커스 피로게네스의 피브로넥틴-결합 단백질 또는 그룹 B 네이세리아 메닌기티디스(GBOMP)의 외막 단백질; 또는 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드와 같은 박테리아 또는 바이러스 핵산이 있다.

순수한 시토킨과 그의 유도물질이 사용되는 경우에 본 발명의 백신이 MPL과 IL-12의 혼합물 또는 GM-CSF와 IL-4의 혼합물을 포함하는 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 백신의 다른 바람직한 구체예에서, 적응성이 높은 운반체에 의해 코를 통해 비-침습적으로 투여되는 관련 면역원/항원 투여량은 원하는 생물학적 효과를 얻기 위해 주입되어야 하는 대응 면역원/항원과 0.01× 내지 100×, 보다 바람직하게는 0.05× 내지 75×, 보다 더 바람직하게는 0.1× 내지 50× 다르다. 다시, 후자의 투여량은 통상적인 지식에 기초하여 과도한 실험없이도 당업자에 의해 측정될 수 있다.

본 발명에 따라, 상기 백신내 경비투여된 보조제의 농도는 유사항원을 사용하여 피하주입된 배합물에 의해 사용된 것보다 10× 이하에서 1000× 이하 사이에서 높으며, 경비투여된 면역보조제 농도는 0.5 내지 100, 1 내지 50, 및 2 내지 25의 요소에 의해 주입된 면역보조제 농도와 다르다.

본 발명은 상기 인용된 약학조성물을 포함하는 함유물에 관한 것이다. 단위 투여량은 원하는 용도에 따라 측정될 수 있다.

그리고, 본 발명은 추가로 상기 약학조성물을 포함하는 적어도 하나의 함유물을 포함하는 포장물에 관한 것이다. 본 발명의 포장물은 본 발명의 약학조성물의 단위당 한개, 두개, 세개, 네개 또는 그 이상의 바이알을 포함할 수 있다.

본 발명은 상기 약학조성물을 경비투여하는 것을 포함하는 환자치료방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 상기 백신에 의해 상기 포유동물을 예방접종함으로써 포유동물에서 방어 또는 관용원 면역반응을 일으키는 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 방법의 바람직한 구체예에서, 다른 투여부피는 가해진 면역원 투여량 및 예방접종 결과를 조절하기 위해 선택된다. 여러 계량장치가 상기 목적을 위해 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 방법의 보다 바람직한 구체예에서, 항원 - 유리 침투제의 현탁액은 결과 배합물을 코에 투여하기 전에 하루, 바람직하게는 360분, 보다 바람직하게는 60분 및 가장 바람직하게는 30분간 그와 조합한 항원을 부하하였다.

본 발명에 따른 방법의 다른 바람직한 구체예에서, 적어도 하나의 백신투여량이 투여된다.

본 발명의 방법의 상기 구체예는 본 발명의 백신을 반복투여하는 것을 포함한다. 관련 투여법은 코안에 반복투여하는 것 또는 종래의 예를 들어 비경구 투여와 조합하여 코안에 1회 이상 투여하는 것을 포함한다. 상기와 관련하여, 본 발명의 백신을 포함하는 하나 이상의 함유물, 앰플 또는 다른 종류의 유닛을 포함하는 본 발명의 키트가 유리하다.

본 발명에 따른 방법의 특히 바람직한 구체예에서, 이후의 예방접종사이의 시간간격은 2주 내지 5년, 종종 1개월 내지 3년 이하 및 보다 바람직하게는 2개월 내지 1.5년에서 선택된다.

본 발명에 따른 방법의 바람직한 구체예에서, 치료용 예방접종의 최종효과를 최대화하기 위해 반복된 면역원 투여가 옹호된다. 상기 백신이 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 7, 더 바람직하게는 5미만, 더욱 바람직하게는 3배미만으로 가하고, 알레르기 유발원이 아닌 항원이 사용되거나 또는 알레르기 유발원이 있는 경우에 적당한 평가방법에 따라 측정하여 목적하는 면역 - 관용을 이루는데 요구되거나 또는 감염을 막는데 요구되는 양이 사용된다. 본 발명에 따른 방법의 특히 바람직한 구체예에서, 연속적인 접종사이의 시간 간격은 2주 내지 5년 사이, 종종 1개월 내지 3년 사이, 더 자주는 2개월 내지 1.5년사이로 선택된다. 쥐 및 토끼와 같은 설치류가 2주 간격으로 면역화되고, 원숭이 및 종종 사람과 같은 영장류는 3 - 6달 간격으로 추가(booster) 접종이 요구된다.

본 발명에 따른 방법의 바람직한 구체예에서, 잘 정의된 장벽에서 다양한 공극을 통해서 면역원을 운반하는 침투제의 흐름이 장벽을 가로지르는 적당한 구동력 또는 압력의 함수로 측정되고, 상기 데이터는 배합물을 최적화하고 또는 추가적인 사용을 최적화하는 특징적인 곡선에 의해서 편리하게 개시되었다.

본 발명의 상세한 설명에 인용된 문헌의 개시내용은 이후에 참고문헌으로 통합된다. 출원인 IDEA AG의 " 피부를 통한 비침습성 예방접종" 의 발명의 명칭으로 공동 - 계류중인 출원의 내용도 이후에 참고문헌으로 전문인용한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 신속한 작용 인슐린을 정맥내 주입한 결과로서, 인슐린 의존성 당뇨병 환자내 운반체에 의한 코 인슐린 투여의 효과를 도시한 것이며,

도 2는 트랜스퍼좀에 의한 인슐린 비강내 투여후 건강한 인간 지원자내 글루코역학을 도시한 것이며, 삼입으로 인해 참고목적을 위한 유사 배합물의 정맥내 주입의 결과가 제공되며,

도 3a 및 3b는 운반체로부터 매우 느린 약물 방출로 인한 것으로 믿어지는, 열등한 특성을 갖는 인슐린 배합물을 비강내 투여한후 건강한 지원자에 의해 측정된 추가의 예를 제공하며,

도 4는 파상풍 독소이드에 의한 경비 면역화 결과에 영향을 미치기 위해 트랜스퍼좀과 조합되어 코로 투여될 수 있는 시토킨의 능력을 도시한 것이며,

도 5는 트랜스퍼좀내 제제를 코 투여한후 마우스내에서 인슐린 - 유도성 방사능이 생체분포되어 있는 것을 도시한 것이며,

도 6은 마우스내에서 측정된, 인터페론에 대한 대응결과를 제공하며,

도 7은 여러 혼합 미셀, TT가 부하된 트랜스퍼좀 또는 리포좀에 의해 처리된 마우스내 TT 특이면역반응에 변화하는 응집물 크기 및/또는 변형력이 미치는 효과를 도시한 것이며, 패널 a 및 b는 항체 아이소타입 패턴을 나타낸 것이며, 패널 c는 전체 항체 적정량을 나타내고, 흡광도 변화로 표시하며,

도 8은 면역보조제로서 지질 A 유도체있거나, 또는 없는 트랜스퍼좀에 의해 TT로 마우스를 경비면역화하는데 변화하는 항체 투여량(높은 투여량 범위)이 미치는 (적은) 효과를 도시한 것이며, 패널 a에서, 전체 흡광도 측정결과가 제공되어 있으며, 패널 b는 대응하는 적정 곡선을 도시하며, 패널 c는 관련 항체 아이소타입을 제공하고,

도 9는 다른 항원 투여량 및 순도를 사용하여 비강내, 경구 또는 피하 TT 투여의 결과를 비교하여 유사한 방식으로 나타낸 것이며,

도 10은 여러 투여량 및 투여경로가 비교되는 실험을 위해 제공된 동물 방어 (생존율) 데이터이며,

도 11은 비교를 위해 제공된 피하 데이터와 함께, 트랜스퍼좀에 의해 코로 TT 투여된 마우스 면역반응에 여러 시토킨 또는 그의 조합물이 미치는 효과의 데이터를 도시한 것이며, 패널 a는 흡광도 및 적정량 데이터를 제공하며, 패널 b는 아이소타입 분포 결과를 포함하며,

도 12는 저분자량 및 고분자량 면역보조제(지질 유사체 및 인터류킨 - 12)를 조합한 효과를 도시한 것이며,

도 13은 미생물 기원의 특이 시토킨 유도물질의 효과를 도시한 것이며, 콜레라 독소(CT)를 목적을 위해 사용하고,

도 14는 면역 - 보조제로서 E.coli로부터의 이열독소의 효과를 도시한 것이며,

도 15는 두개의 항원인 파상풍 독소이드 및 콜레라 독소이드의 조합에 의해 얻은 결과를 도시한 것이다.

본 실시예는 본 발명을 상술한다.

실시예

일반적인 실험 구성 및 샘플 제조에

종래의 베지클, 리포좀은 콩의 포스파티딜콜린을 포함한다(SPC; Nattermann Phospholipids, Rhone - Poulenc Rorer, Cologne, 독일).

최종 베지클 크기분포를 좁히기 위해 완충액내에 지질을 현탁하고, (각각 800nm, 400nm, 200nm 및 100nm 공극을 갖는) 여러 폴리카보네이트 막을 통해 현탁액을 압출함으로써 다층판 베지클 형태의 지질 10w - %를 함유하는 현탁액을 제조하였다. 필요하다면, 후단계후에 실시되는 동적 광산란 또는 광검사에 기초하여 판단되는대로, 압출을 5회(이하) 반복하였다. 일부 경우에, 베지클을 먼저 약 50nm의 직경으로 압출하고, 3회 동결 및 해동시켜 내부 - 베지클 융합으로 인해 베지클을 다시 확대시켰다. 계속해서, 상기 배합물을 가압하에 미세다공성 필터(100nm; Poretics, CA)를 통해 통과시켜서, 올리고 - 또는 단층판 베지클의 최종 현탁액을 제조하였다.

본 실시예에 사용된 매우 적합한 침투제는 하나 또는 몇개의 이중층을 갖는 초변형성 베지클(트랜스퍼쥬TM) 형태를 가지고 있다. 이들은 포스파티딜콜린과 (생)계면활성제의 혼합물(콜레이트 또는 폴리소르베이트(Tween 80)), 및 여러 생물학적으로 유효한 성분들, 가령 인슐린, 인터페론, 인터류킨 또는 GC-SF를 포함했다.

상기 침투제는 수성 완충액 또는 에탄올내에 있는 경우에서, 인지질을 콜레이트 또는 폴리소르베이트와 같은 적당한 막-연화제와 혼합함으로써 제조되었으며; 클로로포름이 사용되었다. 유사한 결과를 낸 후자의 두 경우에, 용매는 진공하에 증발하였다(10Pa, 밤새). 그후, 결과 지질막은 완충액(pH 약 7)에 의해 수화되어 전반적으로 10wt-% 지질 현탁액을 얻었다. 보다 작은 공극크기를 갖는 필터를 주로 사용하여 리포솜에 대해 기술된 바와 같이 순차적 압출에 의해 원하는 크기의 최종 베지클을 얻었다. 트랜스퍼쥬의 최종 크기는 리포솜의 크기와 유사했다.

계면활성제-대-지질 비율을 변화시키는 것은 혼합 지질 이중층 변형력에 영향을 미치는 것으로 생각되며: 계면활성제 농도가 높을수록, 높은 계면활성제 농도때문에 혼합 지질막이 불안정한 농도이하에서 결과 응집물은 보다 더 수용가능해진다. 상기 지점에서, 혼합 응집물은 미셀 내부의 낮은 압축력때문에 형태를 더이상 바꾸지 않는 미셀로 전환한다. 리포솜으로 통상적으로 알려져 있고, 보다 변형가능한 혼합 지질베지클보다 적어도 10배 덜 유동성인 막을 갖는 계면활성제 또는 일부 다른 가장자리 유효성분없는 베지클은 종래의 음성대조군이다. 다른 명확한 대조군은 다른 비율로 적응성이 높은 침투제로서 유사한 성분들을 함유하는 혼합지질 미셀이며, 가장자리 유효성분(반드시는 아니지만, 통상적으로는 계면활성제임) 농도가 가용화 농도값 이상이다. 상기 미셀을 제조하기 위해, 각 성분들을 수상에서 혼합하고, 혼합물이 확실하게 보일때까지 상호작용, 즉 400nm 내지 600nm에서 광흡수 또는 흡광도 측정에 의해 판단함에 따라 가용화시켰다.

실험은 인간지원자들에게 실시했다.

인간내 인슐린 운반체의 생물학적 활성을 시험하기 위해, 새로 제조된 시험배합물을 두명의 시험대상자에게 사용하였다. 첫 번째 사람은 정상혈당(남성, 74kg, 173cm, 45세)이었으며; 두 번째 사람은 C-펩티드 음성 IDDM 환자(여성, 62kg, 167cm, 26세)였다. 피험자들은 인슐린 투여하기 전에 6시간 내지 12시간 단식했다.

혈당 농도를 일시적으로 변화시키기 위해, 매 10분 내지 15분마다 두 팔의 손가락으로부터 샘플 5μl 내지 30μl를 취했다. 초기 시험기간후에, '정상' 혈당농도 및/또는 그의 변화를 측정하는 동안, 종래의 비-측정식 분사기를 사용하여 150μl 부는 순서로 인슐린이 부하된 운반체의 현탁액(트랜스퍼쥬린)을 각 콧구멍에 분사하였다. 시험 배합물을 목구멍에 떨어뜨리는 것 또는 상기 배합물을 코로부터 적하하는 것을 최소화하기 위해 주의를 기울였다.

혈당농도를 측정하기 위해서는 상업용 혈당계(AccutrendTM, Boehringer-Mannheim)를 사용하였다. 각 시간지점에서, 표준편차가 반복측정을 요구할만큼 높은 경우만 제외하고는 3개의 각각의 독립적으로 해독되었다.

특허출원 PCT/EP98/06750에 기술된 바와 같이 시험 배합물을 제조하였다. 간략하면, 평균직경 100nm 내지 150nm이며, 상기 조성물을 갖는 적응성이 높은 침투제 현탁액을 계면흡수에 기초하고, 제조후 24시간이내에 사용되는 약물에 의해 부하하였다. 상기 배합물내 약물-운반체 조합은 60% 내지 70%로 측정되었다.

약물 부하된 현탁액을 코에 투여하기 위해, 제제를 (수동펌프, 수직배향 분사노즐 및 평균 150μl의 부는 부피를 구비한) 상업용 약제분무기에 채웠다. 각 시간에 각 콧구멍에 한 번 불어넣은 반면, 피험자들은 조심스럽게 냄새를 맡았다.

전체 불어넣는 수는 적용 투여량의 함수였다(상기 경우: 2). 목구멍으로 바로 떨어뜨리는 것이나 코로부터 유액을 일부 누출시키는 것은 10-20% 경우수로 보고되었다. 국소 염증, 재채기 등과 같은 부작용은 관찰되지 않았다.

실시예 1:

콩의 포스파티딜콜린 28.4mg/ml

콩의 포스파티딜글리세롤 9.5mg/ml

Tween 80 62.1mg/ml

인산완충액, pH 7.4

인간 재조합(hr) 인슐린 50IU/ml(Actrapid 100HNTM, Novo - Nordisk)

적용투여량: 콧구명당 5IU

건강한 피험자에 의해 측정된 결과는 도 1에 도시되어 있다. 이들은 운반체(밀폐된 표시물)내에 약물을 2회 투여한후 조직적 혈당농도가 감소했으며, 최대 20 - 30분후에, 약 1시간후 전 - 처리값으로 회복하였다. 약 8.5%의 감소에 대응하는 글루코스 수준에 있어서 관찰된 변화는 약물의 정맥내 주사후 독립적인 실험예에서 측정하였다. 그러나, 재생력은 두 번째 투여보다 덜 성공적이었던 투여방법 결여에 의해 치우친 첫 번째 피험자에게서 향상되었다.

적응성이 높은 침투제로서 인슐린을 코로 투여한 후 피험자에게서는 염증 또는 다른 불쾌한 느낌도 보고되지 않았다.

실시예 2:

IDDM 환자내 적응성이 높은 운반체를 부하한 인슐린

적응성이 높은 침투제: 실시예 1에서 제공됨.

적용 투여량: 콧구명당 25IU

시험 제조 및 실험은 이전 실시예에 기술된 바에 따라 수행하였다. 종래의 인슐린(MonotardTM, Novo - Nordisk)의 마지막 투여는 그전날 오후 10시에 22IU의 투여량으로 실시하였다. 그리고, 적응성이 높은 약물 운반체와 조합한 인슐린을 코에 투여하기 전에 시험당일날 장기 - 유효 인슐린을 사용하여 피험자를 안정시켰다.

상기 IDDM 환자에게 실시한실험결과는 도 2에 도시되어 있다. 상기 피험자내에서 내인성 인슐린 생성이 없기 때문에, 전처리 혈당농도가 정상보다 약간 높았지만, 비교적 일정했다. 초 - 수용가능한 운반체와 코 약물 투여의 조합에 의한 변화는 75분 이내에 완결된 피크 - 형 형태(밀폐 표시)보다는 보다 단계 - 형 형태를 지닌다. 이는 IDDM 환자에게 정확히 기대하는 것이다. 같은 피험자에게 다른 경우로(삽입: 열린 표시) 급속 유효 인슐린(ActrapidTM, Novo - Nordisk)을 정맥내 주입한 결과는 상기 결과를 확실하게 한다. 상기 데이터에 근거한 코 인슐린의 명확한 생체이용율은 약 4%이며, 결과적으로 실시예 1에 보고된 것보다 다소 낮다. 이는 하기 실시예에 상술되는 다른 배합물 사이의 약물방출에 있어서 추정된 생체이용율과 관계가 있다.

피험자에 따라 운반체 - 조합된 인슐린의 코 투여는 국소적으로 또는 조직적으로 역행성 부작용을 야기하지 않는다.

실시예 3 - 5:

준적합한 운반체와 조합한 인슐린

운반체

상기 실시예에서와 같이, 운반체에 대한 선택된 인슐린 배치의 높은 친화도로 인해 약물을 쉽게 방출하지 않는 것으로 믿어지며, 약물을 비가역적으로 흡수하게 함.

적용 투여량: 50IU, 50IU

여러 다른 베지클 현탁액에 의해 실시한 시험측정결과는 도 3에 도시되어 있으며, 상기 운반체에 의해 코로 투여된 인슐린에 대한 작용의 누락신호를 도시한다. 정상혈당 피험자내 혈당농도는 적어도 여러시간동안 약물투여하기 전, 하는 동안 및 한 후에 같다. 이는 운반체 또는 그의 성분들이 단순히 존재하는 것은 인슐린과 같이 코로 투여되는 거대분자의 생체이용율을 향상시키기에 불충분하다는 것을 보여준다. 원하는 생물학적 효과를 얻기 위해, 운반체로부터의 약물방출 속도는 적당해야 하며, 상기 속도는 종래의 단백질 결합 해리방법을 사용하여 생체의 실험에서 제공되어 측정된다.

동물실험

실시에 6 - 9:

시험 마우스의 비점막을 가로지르는 표지된 인슐린 운반

적응성이 높은 침투제:

콩의 포스파티딜콜린 87.4mg/ml(SPC)

50% 이온화 콜산 12.6mg/ml

인산완충액, 50mM, pH 6.5

hr - 인슐린(ActrapidTM, Novo - Nordisk)

Amersham제 표지 인슐린(인슐린 1.08μg 및 BSA 1.725mg 함유하는 345μl)

¹²⁵I - 표지된 인슐린(210μl)을 ht - 인슐린(ActrapidTM Novo - Nordisk, 100HM) 210μl와 혼합하고, 원심분리에 의해 2회 정제하여, 전체 약물분자보다 빠르고 양호하게 장벽을 통해 확산하는, 결합되지 않은 표지를 제거하였다. 결과 용액 100μl를 인산완충액 150μl와 혼합하고, 약 7의 pH를 얻었다. 단백질 용액 및 지질을 함께 처리하여, 100mm 내지 약 150mm의 공극필터를 통해 반복압출함으로써 최종 베지클크기를 얻었다.

지방 공급사제 NMRI종 마우스(36g 내지 51g)를 4 내지 6개의 그룹으로 우리에 보관했다. 상기 동물을 표준 식사 및 물에 자유접근하도록 했다. 각 마우스는 콧구멍당 인슐린을 함유하는 표지된 침투제 현탁액 2.5μl를 수용했다. 그후, 전신 카메르에 의해 전체 방사능이 2배 감소함을 평가했다. 다른 시간에, 상기 마우스를 죽이고, 모든 주요 기관을 추출하여 따로 측정하였다. 시체를 기관제거후 및 머리분리후의 두 단계로 측정하였다. 배설물 및 우리내 방사능도 또한 측정하였다.

다른 시간 - 지점의 결과는 도 4에 도시되어 있다. 이들은 실질량의 코에 투여된 방사능이 위장관 추출후에도, 특히 현탁액 투여후 첫번째 시간중에도 신체로부터 회수된다는 것을 보여준다. 혈액내 수치는 0.5h에 9% 내지 2%이며, 특정 농도는 시작시에 3%/ml로부터 0.7%/ml까지 떨어진다. 코내 활성은 0.5h에 10.4% 내지 8h에 0.3%로 감소한다. 간 수치는 0.5h에 2.3% 내지 1h에 최대 약 2.8%이고, 4h에 1% 이상이다. 8h후, 간내 찌꺼기는 약 0.4%이다. 비교적 높은 간 수치는 장벽을 통해 입자, 즉 침투제가 통과하여 세망내피계에 흡수된다는 것을 보여준다.

대응하는 CNS값은 0.1% 내지 0.03%이다. 뇌속에서 제1 및 제2 시간내에 각각 최대 약 0.11% 내지 0.14%로 측정되며, 약 0.3%/기관(g)이다. 예를 들어, 트랜스퍼린 - 수용체가 약물운반에 사용될때, CNS로 종래의 약물운반결과와 비교했을때 확실히 낮은 값, 주입 투여량의 0.5% 또는 약 0.15%/기관(g)이었다(Pasechnik & Price, 1996). 백색 - 배의 경우에, 글루티닌 0.1%이 후구내에서 발견되었다.

실시예 10 - 11:

콩의 포스파티딜린 87.4mg/ml(SPC)

50% 이온화 콜산 12.6mg/ml

인산완충액 50mM, pH 6.5

인간 재조합 인슐린(ActrapidTM, Novo - Nordisk)

Amersham제 표지된 인슐린

반복실험에서,¹²⁵I - 표지된 인슐린 345μl를 차가운 ActrapidTM (Novo - Nordisk)와 혼합하고, 2배 정제하였다. 인산 완충액 200μl를 첨가한후, 결과용액 150μl를 지질과 혼합하고, 최종 베지클 크기로 압출하였다. 가한 투여량은 콧구멍 당 3μl였다. 1시간후 마우스를 죽이고, 고정시켜서 얇은 구획으로 절단하여, 전신 방사선촬영술에 의해 조사하였다. 인슐린이 없는 용액을 비교를 위해 사용하였다.

상기 실험결과(도시되지 않음)는 GI관으로 옆질러진 물질의 코영역내에 높은 수준의 축적율이 나타났으며, 기대했던대로, 방광내에 매우 높은 밀도로, 간내에 일부 방사능을 나타냈으며, 인슐린 없는 것보다 운반체 - 운반된 것이 약간 높았다.

실시예 12 - 13:

시험 마우스의 비점막을 통한 표지된 인터페론 - γ 운반

적응성이 높은 침투제:

콩의 포스파티딜콜린 86.6mg/ml(SPC)

Na 콜레이트 13.4mg/ml

인산완충액 10mM, pH 7.2(명목상)

IFN - γ 1mg/현탁액(ml)

(100 μCi/현탁액(ml), 3 - ¹²⁵I - 티로실 - IFN - γ)

적용되는 투여량: 콧구멍당 5μl

NMRI종 마우스(36±0.6g)를 기르고, 이전 실시예에서 기술된 바와 같이 돌보았다. 시험 배합물 적용하기 전에, 동물을 상기와 같이 진정시켰다. 그후, 시험배합물을 미세한 카테테르를 통해 5μl의 두 적하로 투여하여 지질 1mg의 전체 투여량을 얻었다. 그후, 상기 동물을 격리 우리에 넣고, 상호 오염을 방지하였다.

혈액내에서 측정된 방사능은 1시간 이후에, 적용된 투여량의 약 2.5%에 대응하는 것으로 밝혀졌으며, 간 농도는 약 2%, 결장 농도는 약 2.5%였다. 그후, 최고량의 방사능을 위(37%) 및 우리와 배설물(32%)에서 회수하였다.

적응성이 높은 단백질 - 부하된 혼합지질 - 계면활성제 베지클에 의해 약물투여한후 1시간후에 유도 방사능에 의한 판단에 따라, 전체 코로 적용된 투여량의 0.06%가 중추신경계(CNS)에서 나타났다.

실시예 14 - 19:

시험 마우스의 비점막을 통한 시토킨 운반

적응성이 높은 침투제

콩의 포스파티딜콜린 37.7mg/ml(SPC)

폴리소르베이트 62.3mg/ml(Tween 80)

인산완충액 10mM, pH 6.5

항원으로서, 파상풍 독소이드(2mg/ml)

인터페론 - γ (IFG - γ)

과립구 - 단핵구 - 집락자극인자(GM - CSF)

인터류킨 4(IL - 4)

인터류킨 12(IL - 12)

적용된 투여량: 콧구멍당 3 μ l

스위스산 백색종 마우스(18 - 20g)를 The National Institute of Nutrition(Hyderabad, India)로부터 얻었다. 이들은 처음 면역화시에 8 내지 12주였다. 적어도 일부 운반체와 조합되는 것으로 믿어지는, 항원 단독 또는 여러 시토킨과의 조합된 항원은 동물 코의 앞부분에 순차적으로 가하고, 후에 흡인하였다. 혈액 샘플을 안와후방에 수집하고, ELISA에 의한 블랭크 샘플을 서브택션(subtraction)후에 492nm에서 흡광도를 측정함으로써 사용된 항원에 대한 특이 항체에 의해 시험하였다.

도 6에 도시되어 있는 상기 측정결과는 적응성이 높은 항원 운반체에 기초한 예방접종 배합물내 모든 시험된 시토킨의 존재는 간단한 면역 - 운반체 투여후 측정된, 비 - 조절된 값에 비해 혈청 흡광도를 증가시킨다는 것을 보여준다. 상대적 차이는 비점막을 통한 여러 거대분자 운반의 표시에 비해 본 발명의 특정 실험시스템에서 사용된 시험된 면역 - 조절제의 보다 나은 여러 생 - 잠재성의 결과이다.

GM - CSF/IL - 4 조합에 대해 측정된 혈청 흡광도에서 관찰된 100% 증가는 뚜렷하며, 폴리소르베이트 또는 포스파티딜콜린(콩)도 투과능력을 투력하게 향상시킬 수 있다는 것을 알 수 있다. 그러므로, 관찰된 효과는 비점막을 통해 항원 분자(분자질량 150kDa)를 운반하는 것으로 인해 간단하지 않지만, 동시 - 투여된 시토킨의 적어도 일부가 생물학적으로 활성인 형태의 장벽을 통과하는 것이 가정 및 입증된다.

실시예 20 - 21:

적응성이 높은 침투제

시토킨이 없는 것 외에는, 실시예 14 - 19에서와 같음

파상풍 독소이드 항원(2mg/ml)

혼합 지질 미셀(micelle)

콩의 포스파티딜콜린(SPC) 14.8mg/ml

폴리소르바트(polysorbate) (Tween 80) 85.2mg/ml

인산완충액, 10mM, pH 6.5

파상풍 독소이드 항원(2mg/ml)

사용된 투여량: 콧구멍당 3μl

실험은 앞의 실시예(14 - 19)로 기술된 바와 같이 실시되었다.

실시예 14 - 19에서 혼합 지질 미셀로 처리된 동물의 면역 반응은 후자가 전자보다 Tween 80의 양이 더 적게 포함되었다는 사실에도 불구하고, 적응성이 높은 지질 베지클에서 항원의 코 적용 후 측정된 것보다 분명히 열등했다. 만약 계면활성제가 비점막을 가로지르는 거대분자의 운반에 반응한다면, 피부 투과 증강제로써의 작용때문에 분명히 반대 시험 결과가 기대된다.

이는 적응성이 높은 운반체 (혼합 지질 베지클)가 약물 투과외의 기작에 의해 거대분자를 비점막을 가로질러 운반한다는 것을 제안한다.

실시예 22 - 29:

응집물 크기(안정성) 효과

NaCh(트랜스퍼좀(상표명))의 고변형성 베지클

콩의 포스파티딜콜린 89.3mg

나트륨 콜레이트(NaCh) 10.7mg

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

NaCh의 (혼합 지질) 미셀, 타입 1

콩의 포스파티딜콜린 65mg

나트륨 콜레이트 35mg

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

NaCh의 (혼합 지질) 미셀, 타입 2

31.6mg 콩의 포스파티딜콜린

68.5mg 나트륨 콜레이트

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

Tw의 고변형성 베지클, 트랜스퍼좀(상표명) 타입1

37.7mg 콩의 포스파티딜콜린

62.3mg Tween 80(Tw)

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

Tw의 고변형성 베지클, 트랜스퍼좀(상표명), 타입2

64.5mg 콩의 포스파티딜콜린

35.5mg Tween 80

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

Tw의 (혼합 지질) 미셀, 타입 1

13.2mg 콩의 포스파티딜콜린

86.8mg Tween 80

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

Tw의 (혼합 지질) 미셀, 타입 2

7mg 콩의 포스파티딜콜린

93mg Tween 80

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

0.10

지질 베지클(리포좀)

65mg 콩의 포스파티딜콜린(SPC)

35mg 콜레스테롤

0.9ml 인산완충액, pH 6.5

마우스 및 면역당 40μg (20μl) TT의 투여량으로 사용된 파상풍 독소이드(2mg/ml; 홈 메이드)

시험관내에서 배양한 파상풍균(*Clostridium tetani*)의 배양액으로부터 중간 여과액이 정제항원으로 사용되었다. 순수 독소이드는 미국, 뉴욕주의 Accurate Antibodies에서 구입하였다.

배합물내 응집물 성질의 효과를 시험하기 위해, 3종류의 응집물: 가요성 막(트랜스퍼좀) 또는 비교적 견고한 막(리포좀) 및 훨씬 더 작은 미셀(직경 50nm이하)로 구성된 비교적 큰 베지클(직경 100nm 내지 200nm)을 제조하였다. 후자가 비점막 투과 증강제로 제제를 사용하는 종래의 방법과 유사하여 선택되었다.

8개의 시험된 배합물중에서, 평균적으로 트랜스퍼좀이 최고의 결과를 내었지만, 절대 적정량은 항원 불순물 때문에 항상 매우 낮다. 혼합 지질 미셀이 IgA 생성에 가장 효율적이지만 실제로 IgG2a 및 IgM의 경우에 다른 응집물과 다르지 않고, Ig2b의 경우에는 트랜스퍼좀과 비교할 수 있다. 트랜스퍼좀이 코를 통해 가로질러 TT를 운반하는데 사용될 때 동물 방어를 위해 결정적인 확고한 IgG1 수준이 상당히 높을 뿐이다(도 7a 참조).

효능이 적은 제제를 함유하는 혼합 미셀(보다 낮은 피부투과 증강력 가짐)은 비교적, 덜 효율적인 '면역 - 운반체'이고(도 7b 참조), IgG2a 및 IgM의 경우에 분명히 두드러진 더 높은 Tw 함량의 고변형성 트랜스퍼좀이 실시되고, IgG1 및 IgG3의 경우에 더 낮은 Tw 함량의 낮은 변형성 트랜스퍼좀과 유사하고, IgA IgG2b의 경우에 Tw와의 혼합 미셀만큼 효율적이다. 그러나 측정값이 적은 이유는 더 순수한 항원을 사용하여 최선으로 극복될 수 있는 문제와 관련되어 있다.

혈청에서 모든 특이 항 - TT 항체의 누적량을 보면 리포좀은 1차 및 성숙 반응에서 비교적 효과적인 '면역 - 운반체'이고(아마 결합되지 않은 TT의 작용에 의함), 반면 Tw 풍부한 혼합 미셀은 최악이다. NaCh 트랜스퍼좀은 낮은 면역 반응에서 정상 이행자이다(도 7c 참조).

실시에 30 - 35:

항원 투여량 및 순도 효과

고변형성 베지클 (트랜스퍼좀):

콩의 포스파티딜콜린(SPC) 86.3mg

나트륨 콜레이트(NaChol) 13.7mg

SPC에 대한 +/- 0.04mol - % 모노포스포릴 지질 A (LA)

0.9ml 인산완충액, 10mM, pH 6.5

파상풍 독소이드 (TT, 국소 공급원에서 얻고, 한외여과에 의해 정제된)

TT 0μg, 40μg 또는 80μg/마우스/면역화

부분적으로 정제된 항원을 얻기 위해, 상기 여과액을 10kDa 분리 막(cut - off membrane)을 통과시키고 인산완충액, pH 6.5로 철저히 씻고; 과정에서, 배양 여과액이 15배 농축되었다.

투여량 의존결과는 도 8a에서 상술된다. 트랜스퍼좀에 의한 방법으로 코를 통해 TT 투여후 혈청 흡수에서 TT - 특이 증가는 LA의 부재시, 이 경향을 회복하는 LA의 존재시 1차 및 낮은 면역 반응에 따르는 양성 의존을 나타낸다. 적정량 - 방식 및 특이 항체 동기준 표본 분포에 관하여, 유사하지만 동일하지 않는 그림이 얻어진다(도 8b 및 8c 참조). 생존 데이터가 모든 경우에 좋은 방어를 나타낸다. 이를 함께 고려하면, 고변형성 운반체의 방법으로 비 - 침습성 코 면역화에 필요한 투여량이 피부를 통해 성공적인 비 - 침습성 TT 투여에 필요한 양보다 훨씬 더 낮다는 것을 보여준다.

항원 순도 효과.도 8c와 7a 및 7b에 도시된 데이터 비교는 독소이드가 비 - 침습적으로 적용될 때 항원 순도가 파상풍균 독소에 대한 마우스(murine) 면역 반응의 수준에 강한 영향을 주는 것을 보여준다.

실시에 36 - 46:

투여 경로

고변형성 베지클, NaCh 트랜스퍼좀(상표명):

실시에 1 - 8로 기술된 바와 같음

NaCh 현탁액과 혼합된 파상풍 독소이드

인산완충액, pH 7내 나트륨 콜레이트 20mg/ml

파상풍 독소이드 투여량: 면역화당 TT 40μg; 면역화당 TT 5μg, TT 10μg, TT 20μg, TT 40μg

앞의 실시예에 기술되는 바와 같은 시험 방법, 항체 - 특이 혈청 흡광도를 사용하여 대응되는 항체 적정량 및 동기준 표준 분포 및 파상풍균 독소에 대한 동물 방어의 수준이 코, 경구 및 피하 항원 투여 후에 측정되었다.

결과는 도9에 도시되어 있다. 침습성 및 비 - 침습성 항원 투여후 혈청 흡광도에서 증가는 비교가능하다(도 9a). 그러나, 후자 경우에서 적정량은 1차 반응을 제외하고는 상당히 더 낮다. 피하주사는 2차 추가 후에 좋은 결과를 내고, 반면 그 후 전체 항원 적정량에서 코 투과 증강제로 작용할 수 있는 TT 및 콜레이트의 조합은 항상 더 좋다. 상기에 대한 적당한 이유는 도 9b로부터 알 수 있는 바와 같이 IgG2b의 높은 농도이다. 주사가 항체의 IgG1 및 IgM 타입을 가장 효과적으로 이끌어낸다.

동물은 TT에 의한 상기 예방접종에 의해 잘 방어되지만, 코 예방접종의 경우에는 2번의 추가후에만 방어된다. 반대로, 한번의 추가는 충분하다(도시되지 않음). 정제된 TT의 4 - 8배 더 낮은 투여량을 사용하는 것은 코 예방접종의 경우 방어에 충분하지만 항원이 주사될 때는 충분하지 않다(도 10 참조).

실시에 47

저분자량 보조제(지질 A) 효과

고변형성 면역 - 조절된 TT - 트랜스퍼좀(상표명):

실시에 9 - 14에서와 같음

파상풍 독소이드: 면역화당 TT 40μg 또는 80μg에 대응하여 20μl 또는 40μl를 포함한 2mg/ml

면역 - 활성화, 전형적으로 면역강화하는 분자를 동시투여하면, 체내에 운반체와 조합된 TT를 재현하는데 유리하다고 믿어진다. 상기 결론을 증명하기 위해 특히 TT의 비 - 침습성 면역표시결과는 예를 들면 TNF의 제조를 이끄는 것으로 알려진 잘 알려진 면역자극제인 모노포스포릴 지질 A (LA)가 있거나 또는 없는 트랜스퍼좀에 의해 비교하였다. 그러나 사용된, 비교적 높은 항원 투여에 대해 강한 의존성을 보이지 않았다. 실질적인 적정량 및 질병 예방 면역의 경우에서 LA의 존재로부터 이득을 얻는 정제된 TT의 경우가 아닌 반응에 도달되었다.

실시에 48 - 53:

고분자량 면역조절제 (시토킨)

고변형성 베지클, Tw 트랜스퍼좀(상표명):

실시에 1 - 8로 기술된바와 같이, 또한

다양한 시토킨(인터페론 - γ, GM - CSF, IL - 4, IL - 12)

(IFN - γ 0.05mg; GM - CSF 0.004mg; ml당 IL - 4 0.004mg, ml당 IL - 12 0.004mg)

마우스/면역화당 TT 40 μ g(정제됨, 흡에서 제조됨)에 대응하여 파상풍 독소이드 2mg/ml

시토킨의 효과는 개별적으로 및 조합하여 연구하였다. 결과는 도 5에 도시되어 있다. GM - CSF와 IL - 4의 조합은 마우스에서 항 - TT 항체가 생성되는 것을 지지할 수 있고, 아마 IFN - γ 및 IL - 12일 수 있고, 및 IL - 4일 수도 있다(도 1 1a 참조). 가장 강한 효과는 강하게 IgG2b 제조에 영향을 주는 IL - 12 사용의 경우를 제외하고는 IgM 및 IgA의 경우에 보여진다. 관련된 IgG1의 방어는 GM - CSF 및 IL - 4의 조합에 의해서만 강하게 증가되는 반면 IgG3는 전혀 영향이 없다. 주사가 IgG1에 대해 최고로 작동한다(도 11b 참조).

실시에 54 - 58:

저분자량 및 고분자량 보조제 조합(LA + IL - 12)의 효과

고변형성 베지클, NaCh 트랜스퍼좀(상표명),

실시에 1 - 8로 기술된 바와 같음, 또한

면역원 현탁액 ml당 IL - 12 0.4mg

SPC에 대한 0.04mol - % 모노포스포릴 지질 A(LA)

마우스/면역화 당 TT 40 μ g에 대응하는 파상풍 독소이드(정제된) 2mg/ml

실시에 25 - 31에 논의된 효과는 저분자 및 고분자량 면역보조제 혼합물에서 확인하였다. 결과는 도 12에 도시되어 있으며, 상기 조합에 의한 면역강화가 특히 면역 반응의 초기 단계동안 강하고, LA 단독보다 어떤 경우의 조합이 더 낫다는 것을 보여준다.

실시에 59 - 71:

보조제로서의 세균벽 성분, 콜레라 독소

고변형성 베지클, 트랜스퍼좀(상표명)(Tfs):

TfsC

콩의 포스파티딜콜린(SPC) 86.3mg

나트륨 콜레이트(NaChol) 13.7mg

0.9ml 인산완충액, 10mM, pH 6.5

0.1ml 에탄올

TfsT

콩의 포스파티딜콜린(SPC) 36mg

Tween 80 64mg

0.9ml 인산완충액, 10mM, pH 7

콜레라 독소 (CT; Sigma, Neu - Ulm) 2µg/면역화,

파상풍 독소이드 (TT, 순수; Accurate Antibodies) 2mg/ml.

TT 0µg/마우스/면역화 (음성 대조군), TT 1µg/마우스, TT 5µg/마우스, TT 10µg/마우스, TT 20µg/마우스, TT 40µg/마우스(CT의 부재시) 및 TT 0.5µg/마우스/면역화, TT 1µg/마우스, TT 5µg/마우스(CT를 사용할 때)에 대응하는 부피 투여량은 콧구멍에 타입 T의 트랜스퍼좀(TfsT)에 있어서 비강내에 사용하고, 및 4 - 6마리의 스위스 백색(albino) 마우스에 타입 C의 트랜스퍼좀(TfsC)에 있어서 TT 0.5µg/마우스/면역화의 투여량을 사용하였다. 또한, TfsT에서 T 20µg/마우스/면역화를 양성 대조군의 대응위치에 피하주입하였다. 면역화는 1일, 14일, 28일에 이루어졌다.

코에 적용된 항원의 방어 효과는 항원 투여량이 20µg/면역화를 초과할 때 좋고; 산출된 더 적은 투여량이 불충분하지만 방어를 검출할 수 있다(도 13 참조). 콜레라 독소(CT)가 파상풍 독소이드와 함께 시험 배합물에 포함될 때, 초변형성 운반체 조성물과 독립적으로, 시험된 최저 투여량(0.5µg/면역화)에서 우수한 방어는 이미 이루어졌다. 방어는 피부에 적용된 배합물내 CT를 포함하는 모든 시험 그룹에서 완료했다.

실시에 72 - 74:

면역 보조제로서 E. coli E. coli로부터의 이열독소(HLT)

고변형성 베지클, 트랜스퍼좀(상표명):

TfsC

콩의 포스파티딜콜린 (SPC) 86.3mg

나트륨 콜레이트 (NaChol) 13.7mg

0.9ml 인산완충액, 10mM, pH 6.5

이열독소(HLT, SIGMA, Neu - Ulm), ≤1mg/ml 이상,

파상풍 독소이드 (TT, 순수; Accurate Antibodies) 2mg/ml

또는

TfsT

콩의 포스파티딜콜린 (SPC) 36mg

Tween 80 64mg

0.9ml 인산완충액, 10mM, pH 7

이열독소(HLT, SIGMA, Neu - Ulm), ≤1mg/ml,

파상풍 독소이드 (TT, 순수, Accurate Antibodies) 2mg/ml

항원 운반체를 제조하고, (스위스 알비노 마우스에 의한) 모든 실험 및 분석을 이전 실시예에서 기술된 바와 같이 실시하였다. 대략 50ng/적용 내지 다수 - 마이크로그램의 일련의 다른 HLT 투여량 범위를 적용당 대략 100ng/적용 내지 10μg 이하의 범위의 TT 농도와 조합하여 사용하였다. 대부분의 경우에, TT 0.5μg / 마우스 / 비강내 면역화 및 HLT 0.1 내지 0.5μg / 마우스 / 비강내 면역화 및 피하주사용 TT 0.5μg의 양성 대조군에 대응하는 부피 투여량은 마우스 면역화를 위해 사용하였다.

도 14에 도시된 바와 같이, 항 - TT 적정량은 보조제 없는 피하주사결과에 비해 보조제로써 작용하는 HLT에 의해 향상된다. 체액성 반응은 투여량 의존성이며, 즉 더 높은 항 - TT 적정량이 더 높은 HLT의 투여량에 의해 이루어진다. 그러나, 상호관계가 비례하지는 않고, 오히려 최대량을 보인다(데이터는 도시되지 않음).

파상풍 독소 공격에 대한 방어는 면역 보조제의 높고 낮은 투여량에 대해 동일하게 유효하다.

이는 보조제가 종래의 침습성 (피하) 면역화를 위해 사용된 투여량의 저 - 말단 범위에서 투여량이 최대로 트랜스퍼좀과 결합하여 코에 사용되어야 하며; 코에서 면역 - 트랜스퍼좀에 대한 최소 투여량이 또한 전부는 아닐지라도 대부분의 면역보조제에 대한 상기 일련에 시험된 보조제에 대해 1 - 2차 더 낮아야 한다는 것을 보여준다.

실시예 75:

항원으로서 파상풍 독소이드 및 콜레라 독소에 의한 2가 예방접종

고변형성 베지클, 트랜스퍼좀(상표명):

콩의 포스파티딜콜린 (SPC) 86.3mg

나트륨 콜레이트 (NaChol) 13.7mg

0.9ml 인산완충액, 10mM, pH 6.5

콜레라 독소(CT, SIGMA, Neu - Ulm), ≤1mg/ml

파상풍 독소이드 (TT, 순수, accurate antibodies) 2mg/ml

또는

TfsT

콩의 포스파티딜콜린 (SPC) 36mg

Tween 80 64mg

0.9ml 인산완충액, 10mM, pH 7

콜레라 독소(CT, SIGMA, Neu - Ulm), ≤1mg/ml

파상풍 독소이드 (TT, 순수, accurate antibodies) 2mg/ml

배합물 및 그의 제조에, 베지클 특징화 및 동물 실험에 대한 상세한 설명 뿐만 아니라 하기 분석이 상기의 관련 실시예에 기술되어 있다.

상기 일련의 실험의 주된 결과는 보조제로 배합물에 첨가된 콜레라 독소가 또한 실제로 관련양으로 항 - CT 항체 형성을 유도할 수 있다는 것이었다. 이 결과는 파상풍균 독소의 공격에 대한 좋은 방어를 하기에 충분한 CT 및 TT의 농도를 사용하여 이를 수는 있지만 꼭 필요한 것은 아니다. 도 15는 같은 운반체 내에서 TT 및 CT에 의해 면역화된 같은 마우스로부터 항 - TT 및 항 - CT 적정량을 비교한다. 이는 적어도 2가 예방접종에 대한 기본으로 사용될 하나 이상의 항원을 함유하는 트랜스퍼좀(상표명)의 잠재성을 드러낸다.

참고문헌참고문헌

Bagnasco - M; Mariani - G; Passalacqua - G; Motta - C; Bartolomei - M; Falagiani - P; Mistrello - G; Canonica - GW Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. J - Allergy - Clin - Immunol. 1997; 100: 122 - 9

Biberoglu - K; Gursoy - R; Yildiz - A Treatment of estrogen - dependent gynecological disorders with the gonadotropin releasing hormone agonist buserelin. Gynecol - Endocrinol. 1991; 5: 109 - 22

Bruins - J; Hijman - R; Van - Ree - JM Effect of acute and chronic treatment with desglycinamide - [Arg8]vasopressin in young male and female volunteers. Peptides. 1995; 16: 179 - 86

Cevc - G Drug delivery across the skin. Exp. Opin. Invest. Drugs (1997) 6: 1887 - 1937

Cevc - G; Gebauer - D; Schatzlein - A; Blume - G Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low permeation resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin. Biochim. Biophys. Acta 1998; 1368: 201 - 215

Draghia - R; Caillaud - C; Manicom - R; Pavirani - A; Kahn - A; Poenaru - L Gene delivery into the central nervous system by nasal instillation in rats. Gene - Ther. 1995; 2: 418 - 23

Drejer - K, Baag - A, Bech - K, Hansen - P, Sorensen - AR, Mygind - N. Diab. Med. 1992, 9: 335 - 340.

Flanagan - B; Pringle - CR; Leppard - KN A recombinant human adenovirus expressing the simian immunodeficiency virus Gag antigen can induce long - lived immune responses in mice. J - Gen - Virol. 1997; 78: 991 - 7

Gizurarson - S; Bechgaard - E Intranasal administration of insulin to humans. Diabetes - Res - Clin - Pract. 1991 May; 12: 71 - 84

Ghigo - E; Arvat - E; Gianotti - L; Grottoli - S; Rizzi - G; Ceda - GP; Boghen - MF; Deghenghi - R; Camanni - F Short - term administration of intranasal or oral Hexarelin, a synthetic hexapeptide, does not desensitize the growth hormone responsiveness in human aging. Eur - J - Endocrinol. 1996; 135: 407 - 12

Harris - AS Review: clinical opportunities provided by the nasal administration of peptides. J - Drug - Target. 1993; 1: 101 - 16

Huneycutt - BS; Plakhov - IV; Shusterman - Z; Bartido - SM; Huang - A; Reiss - CS; Aoki - C Distribution of vesicular stomatitis virus proteins in the brains of BALB/c mice following intranasal inoculation: an immunohistochemical analysis. Brain - Res. 1994; 635: 81 - 95

Hussain - A; Hamadi - S; Kagashima - M; Iseki - K; Dittert - L Does increasing the lipophilicity of peptides enhance their nasal absorption? J - Pharm - Sci. 1991; 80: 1180 - 1

Ichikawa - M; Nakamuta - H; Hoshino - T; Ogawa - Y; Koida - M Anti - osteopenic effect of nasal salmon calcitonin in type 1 osteoporotic rats: comparison with subcutaneous dosing. Biol - Pharm - Bull. 1994; 17: 911 - 3

Illum - L The nasal delivery of peptides and proteins. Trends - Biotechnol. 1991; 9: 284 - 9

Illum - L; Davis - SS Intranasal insulin. Clinical pharmacokinetics. Clin - Pharmacokinet. 1992 Jul; 23: 30 - 41

Invitti - C; Fatti - L; Camboni - MG; Porcu - L; Danesi - L; Delitala - G; Effect of chronic treatment with octreotide nasal powder on serum levels of growth hormone, insulin - like growth factor I, insulin - like growth factor binding proteins 1 and 3 in acromegalic patients. Cavagnini - F J - Endocrinol - Invest. 1996; 19: 548 - 55

Kida - S; Pantazis - A; Weller - RO. SF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1993; 19: 480 - 448

Laursen - T; Grandjean - B; Jorgensen - JO; Christiansen - JS Bioavailability and bioactivity of three different doses of nasal growth hormone (GH) administered to GH - deficient patients: comparison with intravenous and subcutaneous administration. Eur - J - Endocrinol. 1996; 135: 309 - 15

Machida - M; Sano - K; Arakawa - M; Hayashi - M; Awazu - S Absorption of recombinant human granulocyte colony - stimulating factor (rhG - CSF) from rat nasal mucosa. Pharm - Res. 1993; 10: 1372 - 7.

Maejima - K; Tamura - K; Taniguchi - Y; Nagase - S; Tanaka - H Comparison of the effects of various fine particles on IgE antibody production in mice inhaling Japanese cedar pollen allergens. J - Toxicol - Environ - Health. 1997; 52: 231 - 48

Maitani - Y; Machida - Y, Nagai - T Influence of molecular weight and charge on nasal absorption of dextran and DEAE - dextran in rabbits. Int. J. Pharmaceut. 1989; 49: 23 - 27

McMartin - C; Hutchinson - LEF; Hyde - R; Petters - GE. Analysis of structural requirements for the absorption of drugs and macromolecules from the nasal cavity. J. Pharm. Sci. 1987; 76: 535 - 540

Mori - I; Nakakuki - K; Kimura - Y Temperature - sensitive parainfluenza type 1 vaccine virus directly accesses the central nervous system by infecting olfactory neurons. J - Gen - Virol. 1996; 77: 2121 - 4

Naumann - E; Bartussek - D; Kaiser - W; Fehm - Wolfsdorf - G Vasopressin and cognitive processes: two event - related potential studies. Peptides. 1991; 12: 1379 - 84

Pasechnik - V; Price - J Macromolecular drug delivery to the CNS with protein carriers. Exp. Opin. Invest. Drugs 1996, 5: 1255 - 1276

Paul - A; Cevc - G Non - invasive Administration of Protein Antigens: Transdermal Immunization with Bovine Serum Albumine in Transfersomes. Vaccine Res. 1995; 4: 145 - 164

Paul, A., Cevc, G. Non - invasive administration of protein antigens. Epicutaneous immunisation with the bovine serum albumin. *Vaccine Res.* (1995) 4: 145 - 164.

Perras - B; Molle - M; Born - J; Fehm - HL Sleep and signs of attention during 3 months of intranasal vasopressin: a pilot study in two elderly subjects. *Peptides.* 1996; 17: 1253 - 5

Pietrowsky - R; Struben - C; Molle - M; Fehm - HL; Born - J Brain potential changes after intranasal vs. intravenous administration of vasopressin: evidence for a direct nose - brain pathway for peptide effects in humans. *Biol - Psychiatry.* 1996; 39: 332 - 40

Pihoker - C; Middleton - R; Reynolds - GA; Bowers - CY; Badger - TM Diagnostic studies with intravenous and intranasal growth hormone - releasing peptide - 2 in children of short stature. *J - Clin - Endocrinol - Metab.* 1995; 80: 2987 - 92

Pohl - J; Arnold - H; Schulz - A; Pause - BM; Schulte - HM; Fehm - Wolfsdorf - G Modulation of pain perception in man by a vasopressin analogue. *Peptides.* 1996; 17: 641 - 7

Sarkar - MA Drug metabolism in the nasal mucosa. *Pharm - Res.* 1992; 9: 1 - 9

Shimoda - N; Maitani - Y; Machida - Y; Nagai - T Effects of dose, pH and osmolarity on intranasal absorption of recombinant human erythropoietin in rats. *Biol - Pharm - Bull.* 1995; 18: 734 - 9

Sperber - SJ; Doyle - WJ; McBride - TP; Sorrentino - JV; Riker - DK; Hayden - FG Otologic effects of interferon beta serine in experimental rhinovirus colds. *Arch - Otolaryngol - Head - Neck - Surg.* 1992; 118: 933 - 6

Ting - TY; Gonda - I; Gipps - EM Microparticles of polyvinyl alcohol for nasal delivery. I. Generation by spray - drying and spray - desolvation. *Pharm - Res.* 1992; 9: 1330 - 5

Tsume - Y; Taki - Y; Sakane - T; Nadai - T; Sezaki - H; Watabe - K; Kohno - T; Yamashita - S Quantitative evaluation of the gastrointestinal absorption of protein into the blood and lymph circulation. *Biol - Pharm - Bull.* 1996; 19: 1332 - 1337

Watanabe - Y; Matsumoto - Y; Yamaguchi - M; Kikuchi - R; Takayama - K; Nomura - H; Maruyama - K; Matsumoto - M Absorption of recombinant human granulocyte colony - stimulating factor (rhG - CSF) and blood leukocyte dynamics following intranasal administration in rabbits. *Biol - Pharm - Bull.* 1993; 16: 93 - 5.

Watanabe - Y; Matsumoto - Y; Kikuchi - R; Kiriya - M; Nakagawa - K; Nomura - H; Maruyama - K; Matsumoto - M Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human granulocyte colony - stimulating factor (rhG - CSF) following intranasal administration in rabbits. *J - Drug - Target.* 1995; 3: 231 - 8

Wearley - LL Recent progress in protein and peptide delivery by noninvasive routes. *Crit - Rev - Ther - Drug - Carrier - Syst.* 1991; 8: 331 - 94

Westenberg - HG; Hijman - R; Wiegant - VM; Laczi - F; Van - Ree - JM Pharmacokinetics of DGAVP in plasma following intranasal and oral administration to healthy subjects. *Peptides.* 1994; 15: 1101 - 4

van - der - Wiel - HE; Lips - P; Nauta - J; Kwakkel - G; Hazenberg - G; Netelenbos - JC; van - der - Vijgh - WJ Intranasal calcitonin suppresses increased bone resorption during short - term immobilization: a double - blind study of the effects of intranasal calcitonin on biochemical parameters of bone turnover. *J - Bone - Miner - Res.* 1993; 8: 1459 - 65

(57) 청구의 범위

청구항 1.

응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막-형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산되며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중-응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol-%에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol-%에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막-형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮으며, 상기 소적은 약학적 유효화합물, 항원, 알레르겐, 항원 혼합물 및/또는 알레르겐 혼합물을 경비투여하기 위한 운반체로서 작용하는 것을 특징으로 하는 침투제의 용도.

청구항 2.

응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막-형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산되며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중-응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol-%에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol-%에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막-형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 경비투여를 위한 약제, 바람직하게는 백신 조성물을 제조하기 위한 운반체로서 유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮은 것을 특징으로 하는 침투제의 용도.

청구항 3.

응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막-형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산되며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중-응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일-응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol-%에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol-%에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막-형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮으며, 전염병, 내분비 장애, 바람직하게는 하수체기능저하증, 당뇨병, 갑상선기능항진증, 갑상선염, 가장 바람직하게는 하시모토병, 아급성 갑상선염; 부신장애, 바람직하게는 애디슨병, 이차 부신기능부전, 쿠싱증후군; 위장관 장애, 바람직하게는 크론병, 대장병; 출혈성 질환, 바람직하게는 혈우병, 백혈구감소증, 과호산구증가증후군; 근골격 및 결합조직 장애, 바람직하게는 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 베체(Bechet) 증후군, 루푸스, 피부경화증, 다발성근염/피부근염, 류마티스성 다발성 근육통 및 일시적 관절염, 결절성 다발동맥염, 베게너 육아종증, 혼합결합조직병, 강직성 척추염, 건성 관절염, 골관절염, 파제트병, 좌골신경통, 점액낭염, 건염 및 건활막염, 상과염, 섬유근통, 호산구성 근막염; 신경학적 장애, 바람직하게는 동통, 딸꾹질, 현기증, 발작성 장애, 수면장애, 일과성 허혈발작,

척수손상, 탈수초성 질환, 신경근 장애, 중증 근무력증; 종양학적 질병; 정신과 질환, 바람직하게는 약물중독증, 신경증, 기분장애, 정신분열성 장애, 망상장애를 치료하기 위한; 및/또는 부인과 질병, 바람직하게는 월경곤란증, 폐경, 만성 무배란, 미성숙 난소기능부전, 자궁내막증, 불임증을 치료하기 위한; 및/또는 면역학 분야, 바람직하게는 이식거부, 저감작, 알레르겐 면역요법 또는 예방접종 분야에서 치료하기 위한 경비투여용 약학조성물을 제조하기 위한 약학적 유효성분 또는 알레르겐 또는 항원과 조합하여 사용되는 것을 특징으로 하는 침투제의 용도.

청구항 4.

응집하는 경향을 갖는 적어도 두개의 다른 물질 또는 물질의 두개의 다른 형태의 하나 또는 여러 층의 막 - 형 코팅에 의해 둘러싸여진 미세한 유체소적 형태로 용매내에 현탁 또는 분산되는 침투제인 운반체를 포함하며, 상기 물질 또는 물질의 형태는 바람직하게는 수성 액체매질내에서 용해도 적어도 10의 요소에 의해 구별되어서, 보다 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일 - 응집물의 평균직경 또는 상기 물질 또는 상기 물질의 형태 모두로 이루어진 이중 - 응집물의 평균직경은, 덜 가용성인 물질 또는 물질의 형태의 단일 - 응집물의 평균직경보다 작으며, 및/또는 보다 가용성인 성분은 침투소적을 용해시키는 경향이 있으며, 그같은 성분의 함량은 소적을 용해시키는데 요구되는 농도의 99mol - %에 이르고, 또는 용해되지 않은 소적내 포화 농도의 99mol - %에 해당하거나 더 높으며, 및/또는 막 - 형 코팅을 둘러싸는 소적의 탄성변형에너지는 유체 지방족 사슬을 갖는 인지질 이중층 또는 적혈구 세포의 탄성변형에너지보다 적어도 5배, 보다 바람직하게는 적어도 10배 및 이상적으로는 10배 이상 낮으며, 약학적 유효성분, 알레르겐, 항원, 항원혼합물 및/또는 알레르겐 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물.

청구항 5.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 약학적 유효성분은 부신피질성분(adrenocorticostaticum), 아드레날린억제물질(adrenolyticum), 안드로겐 또는 항안드로겐, 구충제(antiparasiticum), 동화제(anabolicum), 마취제(anaestheticum) 또는 진통제(analgesicum), 각성제(analepticum), 항알레르기약(antiallergicum), 항부정맥제(antiarrhythmicum), 항동맥경화제(antiarterioscleroticum), 항천식약(antiasthmaticum) 및/또는 기관지경련약(bronchospasmodic), 항생제(antibioticum), 항 - 감염제(anti - infective agent), 항우울제(antidepressivum) 및/또는 항정신병약(antipsychoticum), 항당뇨병 치료제(antidiabeticum), 해독제(antidot), 진토제(antiemeticum), 항간질치료제(antiepilepticum), 항섬유소용해제(antifibrinolyticum), 항경련제(anticonvulsivum), 항콜린제(anticholinergicum), 효소, 조효소 또는 대응 효소 억제제, 항히스타민제(antihistaminicum) (및 그의 조합) 또는 항 - 고혈압약(antihypertonicum), 항 - 저혈압약(antihypotonicum), 항응고제(anticoagulant), 항진균제(antimycoticum), 항근무력증약(antimyasthenicum), 알츠하이머병 또는 파킨슨병, ACS 요법제, 항염증제(antiphlogisticum), 해열제(antipyreticum), 항류마티스약(antirheumaticum), 방부제(antisepticum), 호흡 각성제(respiratory analepticum), 호흡 자극제, 기관지약(broncholyticum), 강심제(cardiotonicum), 화학요법제(chemotherapeuticum), 관상동맥 확장약(coronary dilatator), 사이토스태티쿰(cytostaticum), 이뇨제(diureticum), 강글리움 - 차단제(ganglium - blocker), 당질부신피질호르몬(glucocorticoid), 항 - 류제(anti - flew agent), 지혈제(haemostaticum), 수면제(hypnoticum), 면역글로불린 또는 그의 단편 또는 기타 면역학적 유효성분, 가령 면역조절제, 생활성 탄수화물(유도체), 피임약, 항 - 편두통제, 코르티코스테로이드(corticosteroid), 근이완제, 마취제, 신경치료제, (폴리)뉴클레오티드, 신경이완제(neurolepticum), 신경전달물질, (폴리)펩티드(유도체), 아편제, 안약(opthalmicum), (부)교감신경유사작용약 또는 (부)교감신경억제약, 단백질(유도체), 건선/신경피부염 약, 산동제(mydraticum), 정신흥분제, 비과약(rhinologicum), 수면제, 진정제, 진경제, 결핵약(tuberculostaticum), 비뇨기약(urologicum), 혈관수축제, 혈관확장제, 바이러스약, 창상치유물질, 알콜남용 제제, 항경련제, 항신생물제, 류마티스치료제, 식욕억제제, 생물학적 반응 변형제, 혈액 변형제, 골대사 조절제, 심장방어약, 심관약, 중추신경계 자극제, 효소, 발기부전 치료제, 불임치료제, 위장약, 통풍약, 호르몬, 고칼슘혈증 조절제, 저칼슘혈증 조절제, 면역억제제, 편두통약, 이동병 제제, 다발성 경화증 조절제, 근육 이완제, 영양제, 안과 약, 골다공증 제제, 귀 제제, 부교감신경억제제, 부교감신경유사작용약, 프로스타글란딘, 신경치료제, 호흡 제제, 진정제 및 정신기능감퇴

약, 피부 및 근막제, 금연 보조제, 교감신경억제제, 진전제, 요로 제제, 질 제제, 현기증 약, 또는 기타 면역학적 유효물질(가령, 면역조절제, 예, 세균 추출물 또는 세포벽 성분 유사 콜레라 독소, 이열 독소, 단일 인지질 A 또는 시토킨 유도제 또는 호르몬 유사 티모신(thymosin), 티물린(thymulin), 티모포에틴(thymopoietin), 또는 에키나세아(Echinacea) 뿌리, 야생형 인디고 뿌리, 백색 세다잎 톱으로부터의 광면역자극물질(phytoimmunostimulant) 유사 추출물, 또는 합성 면역조절제 유사 퀴놀린 유도체, 합성 펩티드, 피리미딘, 리포펩티드, 또는 시토킨 또는 면역억제제 및 신호 전달 억제인자 유사 시클로스포린(cyclosporin) A, FK506, FTY720, 라파마이신(rapamycin)) 또는, 억제제(길항제) 또는, 상기 제제의 활성 촉진제(작용물질) 또는 상기 유효물질의 조합인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 6.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 항원은 병원성 물질로부터 유도되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 7.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 병원성 물질은 세포외 박테리아로 고름 - 형성 구균(cocci)으로 가령 스탕필로코커스(*Staphylococcus*) 및 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 그람음성균으로 가령 메닝고코커스(*Meningococcus*) 및 고노코커스종(*Gonococcus* species), 네이스세리아종(species of *Neisseria*), 장내균을 포함하는 그람음성균으로 이. 콜리(*E.coli*), 살모넬라(*Salmonella*), 시겔라(*Shigella*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 디프테리아(*Diphtheria*), 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella Pertussis*) 및 그람양성균(예를들면 바실러스 페스티스(*Bacillus pestis*, BCG), 특히 혐기성 균으로 가령 클로스트리듐(*Clostridium*)종(예를들면, 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 클로스트리듐 페르프린겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리듐 노비(*Clostridium novyi*), 클로스트리듐 셉티쿰(*Clostridium septicum*)); 숙주 내에서 생존 및 복제할 수 있는 많은 박테리아 및 모든 바이러스; 전자의 그룹은 마이코박테리아(*mycobacteria*)(예를들면 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) 및 리스테리아 모노시토겐스(*Listeria monocytogenes*))를 포함하고, 레트로 - 및 아데노바이러스로 이에 한정되는 것은 아니지만, 헤파티티스(hepatitis) 바이러스, (인체) 면역결핍 바이러스, 헤르페스(herpes) 바이러스, 두창(수두), 인플루엔자, 홍역, 유행성 이하선염, 소아마비 바이러스, 시토메갈로바이러스, 리노바이러스 등, 숙주내 번식하는 다양한 균류; 기생충으로 동물기생충 가령, 원생동물 및 연충 및 외부기생충, 가령 진드기, 좀진드기), 또는 브루셀라종(*Brucella* species)(예를들면 비. 멜리텐시스(*B. melitensis*), 비. 아보르투스(*B. abortus*), 비.수이스(*B. suis*), 비.카니스(*B. canis*), 비. 네오토마에(*B. neotomae*), 비. 오비스(*B. ovis*), 콜레라 병원균(예를들면 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 헤모필루스종(*Haemophilus*) 등으로(헤모필루스 악티노마이세테미코미탄스(*Haemophilus actinomycetemcomitans*), 헤모필루스 플레우로몬네우모니아(*Haemophilus pleuropneumoniae*)) 뿐만 아니라 병을 유발하는 파라장티푸스, 페스트, 광견병, 파상풍 및 풍진을 포함하며, 또는 종양, 자기 - 면역 질병, 및 미생물의 감염에 의한 것이 아닌 동물 또는 인간 신체의 병리적 상태를 유발하는 진핵세포 또는 그의 일부에 속하는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 8.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 항원은 정제 또는 순수한 형태로 사용되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 9.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 항원은 간염 바이러스, (인체) 면역결핍 바이러스, 헤르페스 바이러스, 두창(수두), 인플루엔자, 홍역, 볼거리 및 폴리오 바이러스, 시토크알로 바이러스, 리노바이러스 등, 및 숙주세포내에서 번식하는 균류, 기생동물을 포함하는 기생충, 가령 원충류 및 운충류, 외부기생충, 가령 진드기 및 좀진드기, 또는 브루셀라(Brucella)종, 또는 콜레라 병원균, 헤모필루스종 뿐만 아니라 병을 유발하는 파라장티푸스, 페스트, 광견병, 파상풍 및 풍진 질병을 유발하는 병원성 물질, 또는 미생물 감염으로부터 반드시 야기되지 않는 동물 또는 인간 신체의 여러 종양, 자가-면역 질병 및 기타 병리학적 상태를 야기하는 진핵세포 또는 그의 일부의 항원 결정물인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 10.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 알레르겐은 미생물, 동물 또는 식물로부터 유도된 이종성 또는 내인성 기원이며, 신체 면역계에 노출되거나, 부정확하게 처리되는 인간 신체의 일부 또는 성분 또는, 인간제조물 및/또는 염증무기물질에 속하는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 11.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 알레르겐은 이에 제한되지는 않지만 여러 화분, 포자, 동물 모발조각, 피부, 깃털, 천연직물 및 합성직물, 밀, 진드기 포함 (집)먼지를 포함하는 흡입 알레르겐; 그리고 음식 및 약물 알레르겐; 접촉 알레르겐; 주사, 침습 또는 저장 알레르겐, 가령 여러 (위장-정체성) 기생충, 에키노코쿠스, 선모충 등의 종류 또는 주입물질중 일부에 속하는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 12.

제 1 항 내지 제 3 항 및 제 5 항 내지 제 11 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

시토킨 또는 항 - 시토킨 활성을 방출 또는 유도하거나 또는 상기 활성 자체를 발휘하는 화합물을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

시토킨 활성을 발휘하는 화합물은 IL - 4, IL - 3, IL - 2, TGF, IL - 6, TNF, IL - 1 α 및/또는 IL - 1 β , I 형 인터페론, 바람직하게는, IFN - α 또는 IFN - β , IL - 12, IFN - γ , TNF - β , IL - 5 또는 IL - 10인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 14.

제 12 항에 있어서,

항 - 시토킨 활성을 갖는 화합물은 항 - 시토킨 항체 또는 대응 유효단편, 유도체 또는 그의 유사체인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 15.

제 4 항에 있어서,

시토킨 또는 항 - 시토킨 활성을 나타내거나 또는 유도하는 화합물 및, 약학적 유효성분 또는 항원 또는 알레르겐이 침투제와 조합하는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 16.

제 1 항 내지 제 15 항 및 제 4 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

덜 가용성인 자가 - 응집분자는 지질, 바람직하게는 극성 지질이며, 보다 가용성인 성분은 계면활성제 또는 일부 보다 가용성 형태의 극성/염기성 지질인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 17.

제 1 항 내지 제 16 항 및 제 4 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

보다 가용성인 성분은 장벽을 통과해 운반되는 제제이며, 상기 제제는 물리적 또는 화학적 복합체의 형태로 침투제의 덜 가용성인 성분과 함께 큰 구조를 형성하는 경향을 가지는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 18.

제 1 항 내지 제 17 항 및 제 4 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

보다 가용성인 성분은 침투 소적을 용해시키는 경향이 있으며, 소적을 분해하는데 필요한 농도의 99mol%를 초과하지 않는 농도 또는, 용해되지 않은 소적내 포화농도의 99mol%를 초과하지 않는 농도로 존재하거나 높으며, 전자의 상대적 농도의 50% 이하의 값은 특히 유용하며, 40rel - % 또는 30rel - % 이하의 값은 보다 유리한 반면, 보다 가용성인 성분에 의해 용해될 수 없는 소적의 경우에는 2 이하의 상기 상대농도를 초과하는 상대농도가 가장 바람직한 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 19.

제 1 항 내지 제 18 항 및 제 4 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

덜 가용성인 침투제 성분은 극성 지질이며, 보다 더 가용성인 성분은 계면활성제 또는 계면활성제 - 유사 분자 또는, 본 발명의 목적을 위해 충분히 가용성인 지질, 바람직하게는 극성 지질인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 20.

제 1 항 내지 제 19 항 및 제 4 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

평균 침투제 직경은 25nm 내지 500nm, 바람직하게는 30nm 내지 250nm, 보다 더 바람직하게는 35nm 내지 200nm 및 특히 바람직하게는 40nm 내지 150nm인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 21.

제 1 항 내지 제 20 항 및 제 4 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

인간 또는 동물 코에 사용하기 위한 배합물내 침투제 농도는 배합물내 전체 건조질량의 0.001중량-% 내지 20중량-%, 특히 0.01w-% 내지 15w-%, 보다 더 바람직하게는 0.1w-% 내지 12.5w-% 및 가장 바람직하게는 0.5w-% 내지 10w-%인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 22.

제 1 항 내지 제 21 항 및 제 4 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

지지매질, 가령 완충액은 1mM 내지 500mM, 보다 바람직하게는 10mM 내지 400mM, 보다 더 바람직하게는 50mM 내지 300mM 및 가장 바람직하게는 100mM 내지 200mM의 농도범위를 갖는 일가 전해질의 삼투활성과 유사한 삼투활성을 갖는 생체적합한 용액으로 선택되거나, 또는 상기 용액은 장벽을 통할때 실제로 충분한 운반속도에서 충분한 침투안정성을 가지는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 23.

제 1 항 내지 제 22 항 및 제 4 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

상대 약물 또는 제제 농도는 전체 침투제 질량의 0.001중량-% 내지 40중량-%, 특히 0.01w-% 내지 30w-%, 보다 바람직하게는 0.1w-% 내지 25w-% 및 가장 바람직하게는 0.5w-% 내지 15w-%인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 24.

제 1 항 내지 제 23 항 및 제 4 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

약물 및 운반체를 지지하는 매질은 4 내지 10, 보다 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 6 내지 8의 pH값을 갖는 생체적합한 완충액인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 25.

제 1 항 내지 제 24 항 및 제 4 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학적, 생물학적 또는 주위 스트레스에 대한 시스템 민감도를 감소시키기 위한 상기 조성물을 제조하는데 산화방지제, 원치않는 효소작용의 길항제, 저온-방부제, 살균제 등 또는 물리적으로 중요한 시스템 성질, 가령 배합물 점도 등을 포함하는 첨가제가 첨가되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 26.

제 1 항 내지 제 25 항 및 제 4 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

적응성이 높은 운반체에 의해 코를 통해 비-침습적으로 투여되는 상대적 약물 또는 제제 투여량은 원하는 생물학적 효과를 이루기 위해 주입되는 대응 약물 또는 제제 투여량과 $0.1 \times$ 내지 $500 \times$, 보다 바람직하게는 $0.5 \times$ 내지 $250 \times$, 보다 더 바람직하게는 $1 \times$ 내지 $100 \times$ 다르게 선택되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 27.

제 1 항 내지 제 26 항 및 제 4 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

적용된 침투제 투여량은 콧구멍당 0.01mg 내지 15mg, 보다 바람직하게는 0.1mg 내지 10mg, 보다 더 바람직하게는 0.5mg 내지 5mg인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 28.

제 1 항 내지 제 27 항 및 제 4 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

선택된 제제 또는 약물의 투여효능 및 생물학적 효과는 다른 적용부피를 사용하여 조절되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 29.

제 1 항 내지 제 28 항 및 제 4 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 배합물은 계량된 운반장치를 사용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 30.

제 1 항 내지 제 29 항 및 제 4 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

다른 적용부피는 선택된 제제 또는 약물의 투여효능 및 생물학적 효과를 조절하기 위해 선택되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 31.

제 1 항 내지 제 30 항 및 제 4 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

현탁액내 침투제는 결과 배합물이 코로 투여되기 전에 24시간, 바람직하게 360분, 보다 바람직하게는 60분 및 보다 더 바람직하게는 30분이내에 약물 또는 제제에 의해 부하되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 32.

제 1 항 내지 제 31 항 및 제 4 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

운반장치가 처리위치에 부하되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 33.

제 1 항 내지 제 32 항 및 제 4 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 장치는 조합되는, 침투제 및 분자, 특히 생물학 제제와 별개로 부하되는 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 34.

제 1 항 내지 제 33 항 및 제 4 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

약학적 유효성분은 신경계에 투여하기 위한 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 35.

제 34 항에 있어서,

신경계는 뇌인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 36.

제 1 항 내지 제 35 항 및 제 4 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학조성물은 백신인 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 37.

제 36 항에 있어서,

병원성 물질 또는 단편 또는 그의 유도체로부터의 병원성 물질 추출물 또는 화합물을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 38.

제 37 항에 있어서,

상기 병원성 물질 추출물 또는 화합물은 간염 바이러스, (인체) 면역결핍 바이러스, 헤르페스 바이러스, 두창(수두), 인플루엔자, 홍역, 볼거리 또는 폴리오 바이러스, 시토크로 바이러스, 리노바이러스 등, 및 숙주세포내에서 번식하는 균류, 기생동물물을 포함하는 기생충, 가령 원충류 및 윤충류, 외부기생충, 가령 진드기 및 좀진드기, 또는 브루셀라(Bru cella)종, 또는 콜레라 병원균, 헤모필루스종 뿐만 아니라 파라장티푸스, 페스트, 광견병, 파상풍 및 풍진 질병을 유발 하는 병원성 물질로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 39.

제 36 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,

보조제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 40.

제 38 항 또는 제 39 항에 있어서,

상기 보조제는 리포폴리사카라이드, 가령 지질 A 또는 그의 유도체 또는 변형체, 가령 모노포스포릴 지질 A, 또는 그의 유사체, 가령 사카로스의 지방산 유도체, 코드 - 인자(트레할로스 - 디마이콜레이트), 무라밀 디펩티드 또는, 미생물의 막의 면역학적 활성부와 동일하거나 또는 유사한 기타 (폴리)사카라이드 또는 (폴리)펩티드; 세균성 엑소 - 또는 엔도 독신을 포함하는 병원성 물질, 바람직하게는 콜레라 독소 또는 이. 콜리의 이열 독소(HLT), A - 사슬 유도체, ADP - 리 보실레이트 활성을 갖는 성분, 펩티도글리칸, 클로스트리달 독소, 또는 엠. 투베르쿨로시스의 정제된 단백질 유도체, L T - R192G, 스트렙토코커스 피로게네스의 피브로넥틴 - 결합 단백질 또는 그룹 B 네이스세리아 메닝기티디스(GBOMP) 의 외막 단백질; 또는 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드와 같은 박테리아 또는 바이러스 핵산인 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 41.

제 36 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서,

MPL과 IL - 12의 혼합물 또는 GM - CSF와 IL - 4의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 백신.

청구항 42.

제 36 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서,

적응성이 높은 운반체에 의해 코를 통해 비 - 침습적으로 투여되는 관련 면역원/항원 투여량은 원하는 생물학적 효과를 얻기 위해 주입되어야 하는 대응 면역원/항원과 $0.01 \times$ 내지 $100 \times$, 보다 바람직하게는 $0.05 \times$ 내지 $75 \times$, 보다 더 바람직하게는 $0.1 \times$ 내지 $50 \times$ 다른 것을 특징으로 하는 비강투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 43.

제 39 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서,

경비투여된 보조제의 농도는 유사항원을 사용하여 피하주입된 배합물에 의해 사용된 것보다 $10 \times$ 이하에서 $1000 \times$ 이하 사이에서 높으며, 경비투여된 면역보조제 농도는 0.5 내지 100, 1 내지 50, 및 2 내지 25의 요소에 의해 주입된 면역보조제 농도와 다른 것을 특징으로 하는 경비투여용 약학조성물 또는 용도.

청구항 44.

제 4 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 따른 약학조성물을 포함하는 함유물.

청구항 45.

제 4 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 따른 약학조성물을 포함하는 적어도 하나의 함유물을 포함하는 포장물.

청구항 46.

제 36 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 따른 백신에 의해 상기 포유동물을 예방접종함으로써 포유동물에게 방어적인 면역반응을 일으키는 방법.

청구항 47.

제 46 항에 있어서,

다른 투여부피는 적용된 면역원 투여량 및 예방접종 결과를 조절하기 위해 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48.

제 46 항 또는 제 47 항에 있어서,

항원 - 유리 침투제의 현탁액은 결과 배합물을 코에 투여하기 전에 하루, 바람직하게는 360분, 보다 바람직하게는 60분 및 가장 바람직하게는 30분간 그와 조합한 항원에 의해 부하되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49.

제 46 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 하나의 투여량의 백신이 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50.

제 49 항에 있어서,

상기 백신은 추가 예방접종으로서 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51.

제 46 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 백신은 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 7, 더 바람직하게는 5미만, 가장 바람직하게는 3배 미만으로 가해지고, 비 - 알레르겐 항원이 사용되거나 또는 알레르기 유발원이 있는 경우에는 적당한 평가방법에 따라 측정하여 목적하는 면역 - 관용을 이루는데 요구되거나 또는 감염을 막는데 요구되는 양이 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52.

제 48 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,

이후 예방접종사이의 시간간격은 2주 내지 5년, 종종 1개월 내지 3년 이하, 보다 바람직하게는 2개월 내지 1.5년인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53.

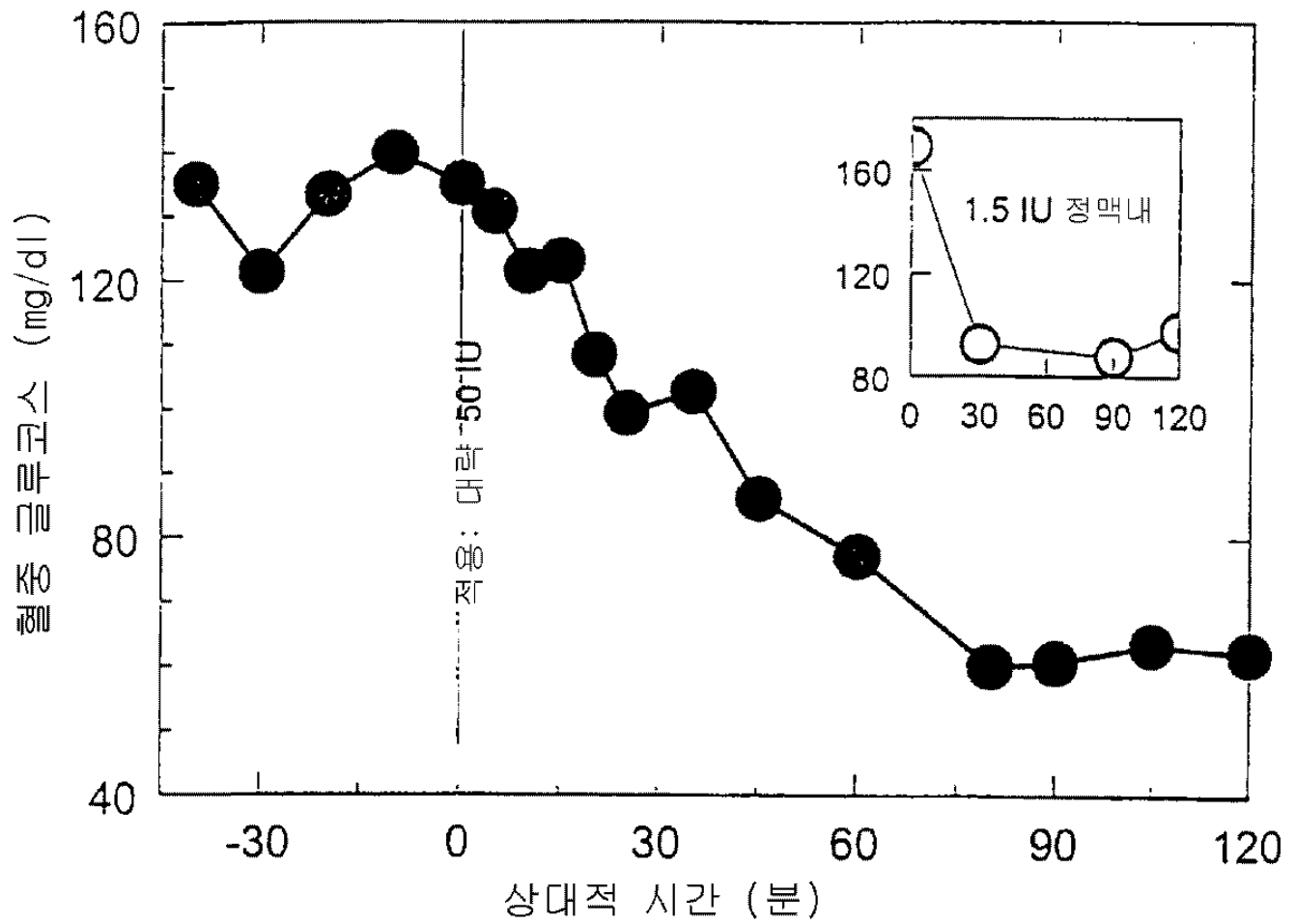
제 46 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서,

잘 정의된 장벽에서 다양한 공극을 통해서 면역원을 운반하는 침투제의 흐름이 장벽을 가로지르는 적당한 구동력 또는 압력의 함수로 측정되고, 상기 데이터는 배합물을 최적화하고 또는 추가적인 사용을 최적화하는 특징적인 곡선에 의해서 편리하게 개시되는 것을 특징으로 하는 방법.

도면

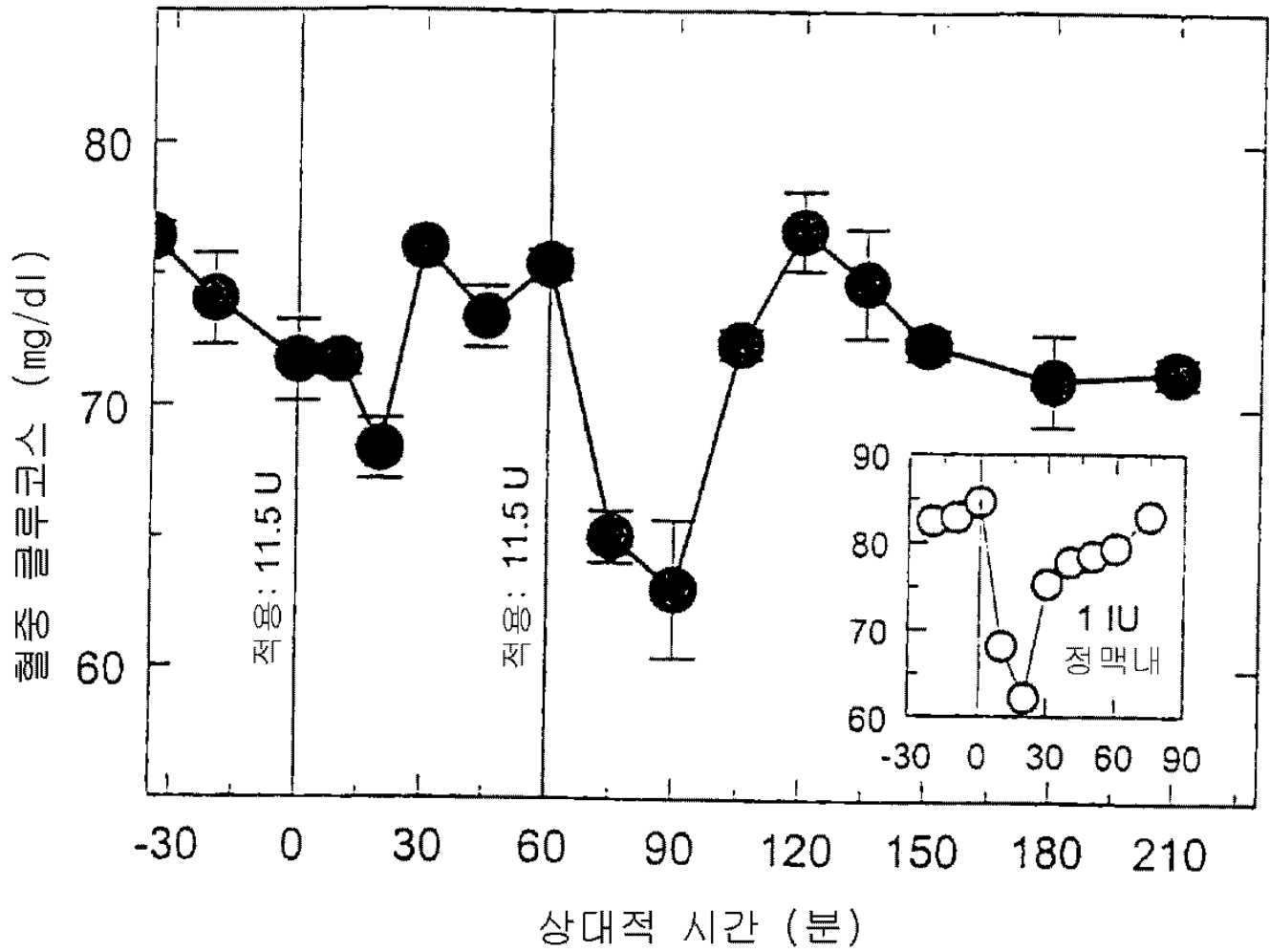
도면 1

IDDM 시험자에게 트랜스퍼슬린(Transfersulin)을
비강내 적용함, ~0.8 IU/kg



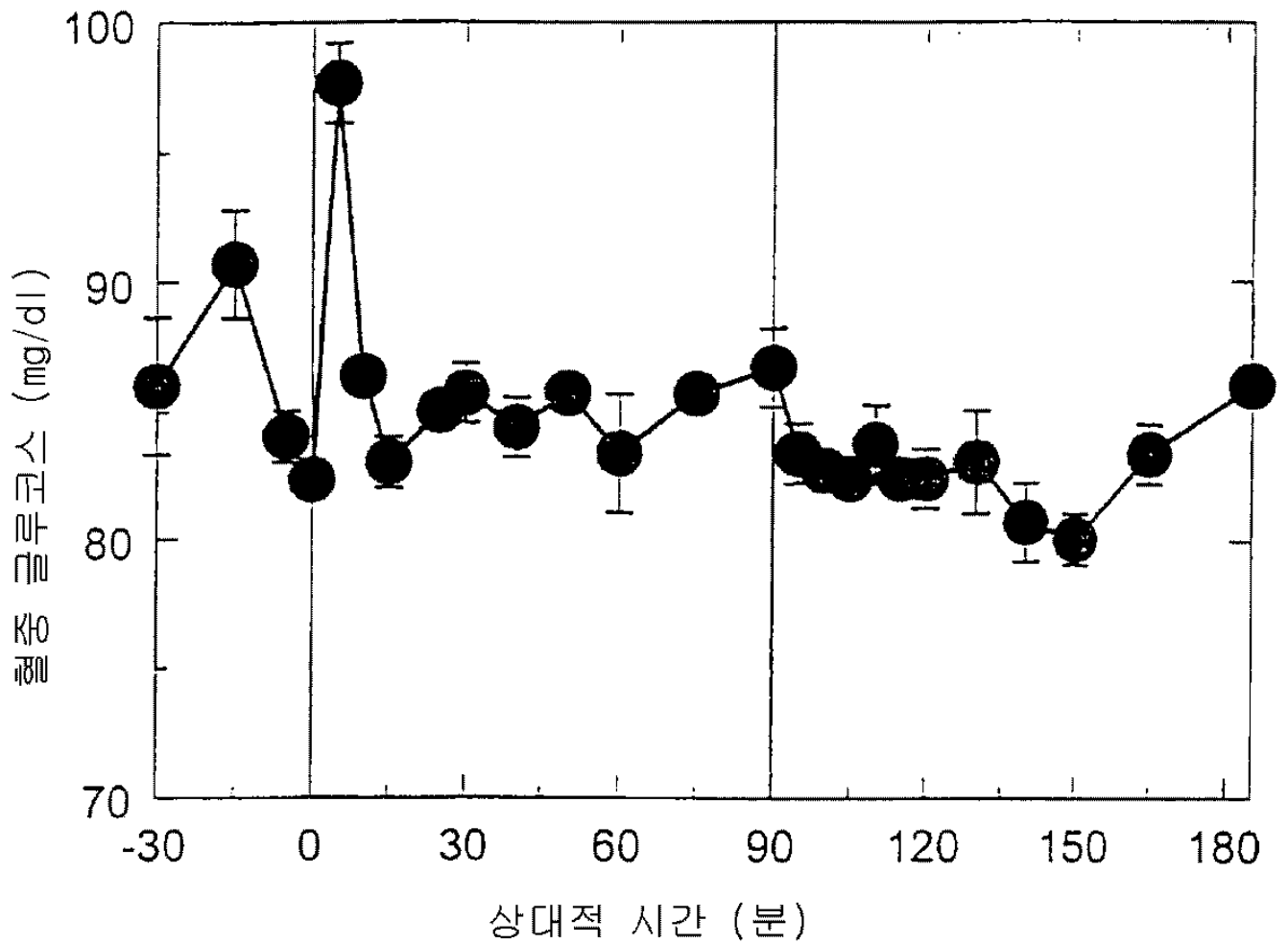
도면 2

정상혈당 피험자에게 트랜스퍼솔린을
비강내 적용함, ~ 0.15 IU/kg (2x)



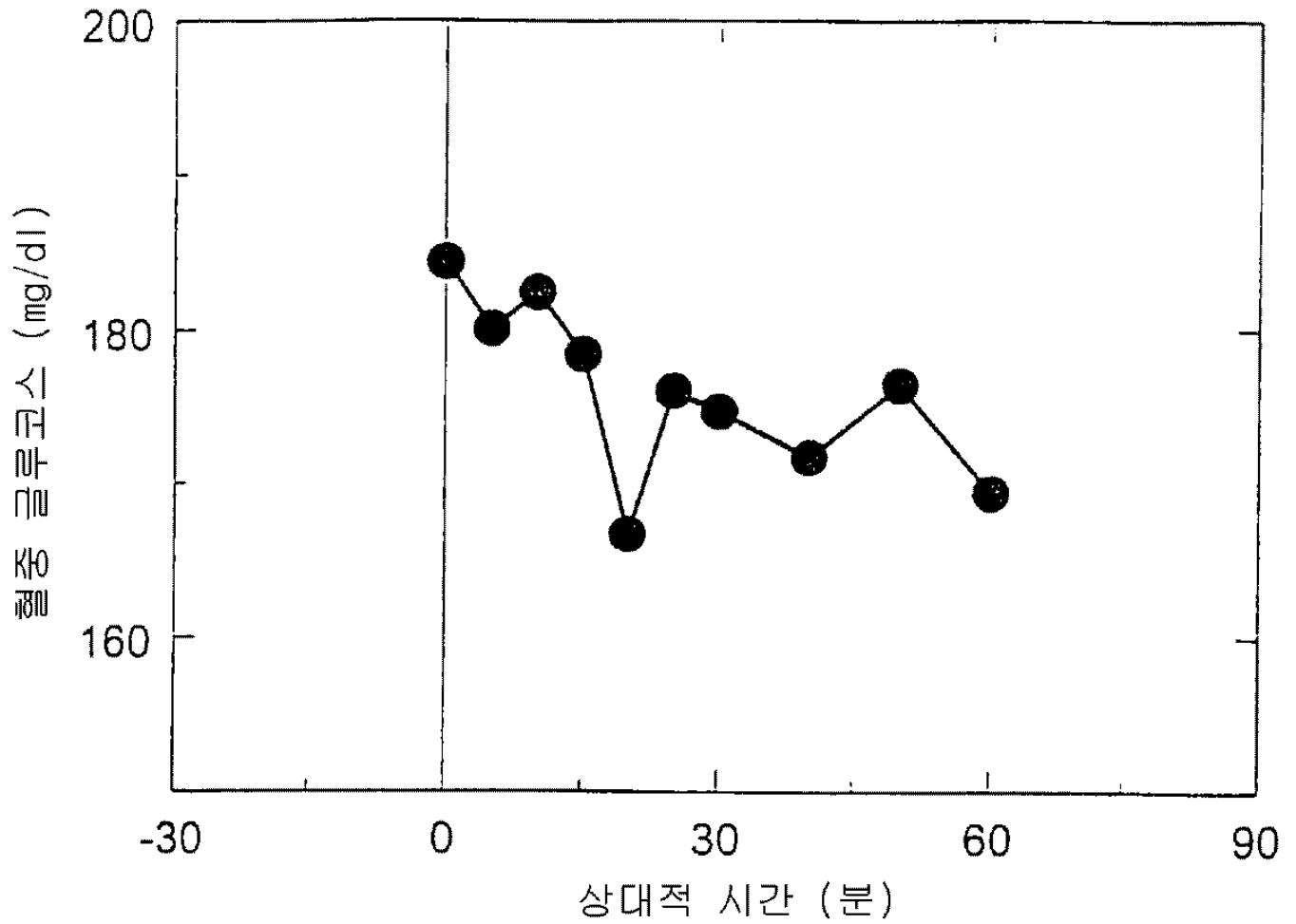
도면 3a

정상혈당 피험자에게 트랜스퍼슬린을
비강내 적용함, ~ 0.15 IU/kg (2x)



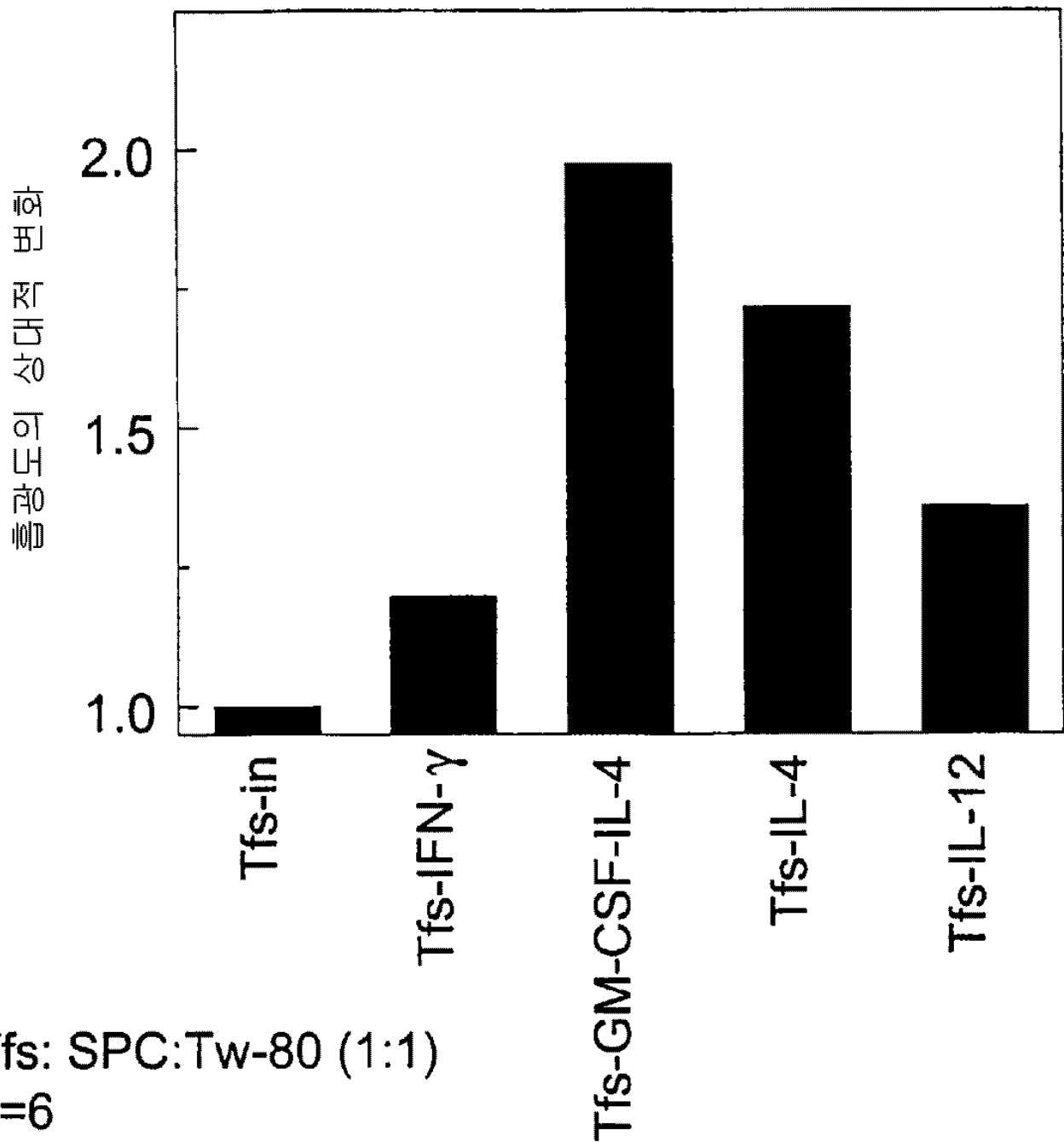
도면 3b

IDDM 피험자에게 트랜스퍼솔린을
비강내 적용함, ~0.4 IU/kg

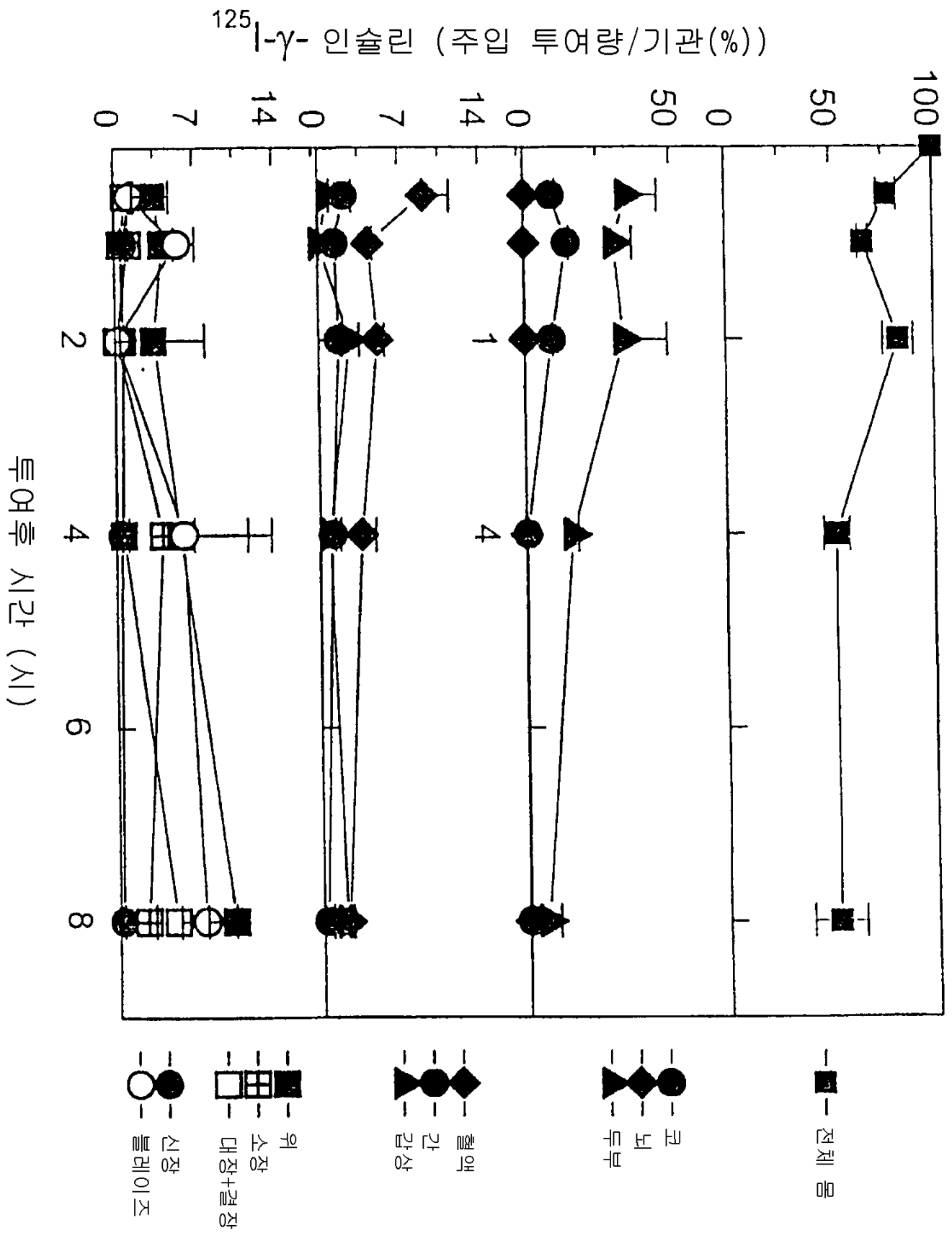


도면 4

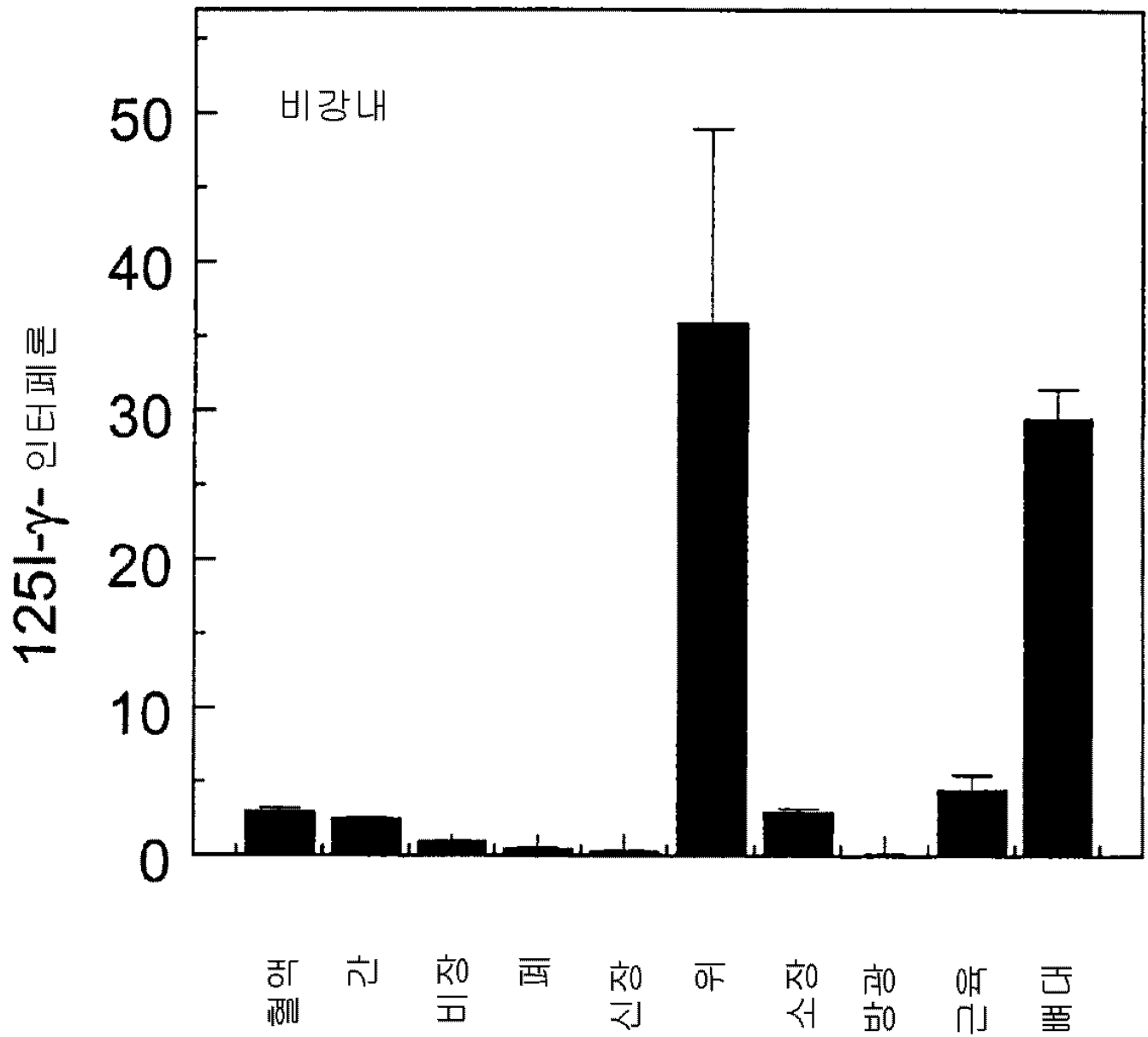
코로 투여된 시토킨이 특이면역반응에 미치는 효과,
첫번째 추가 + 7 d



도면 5

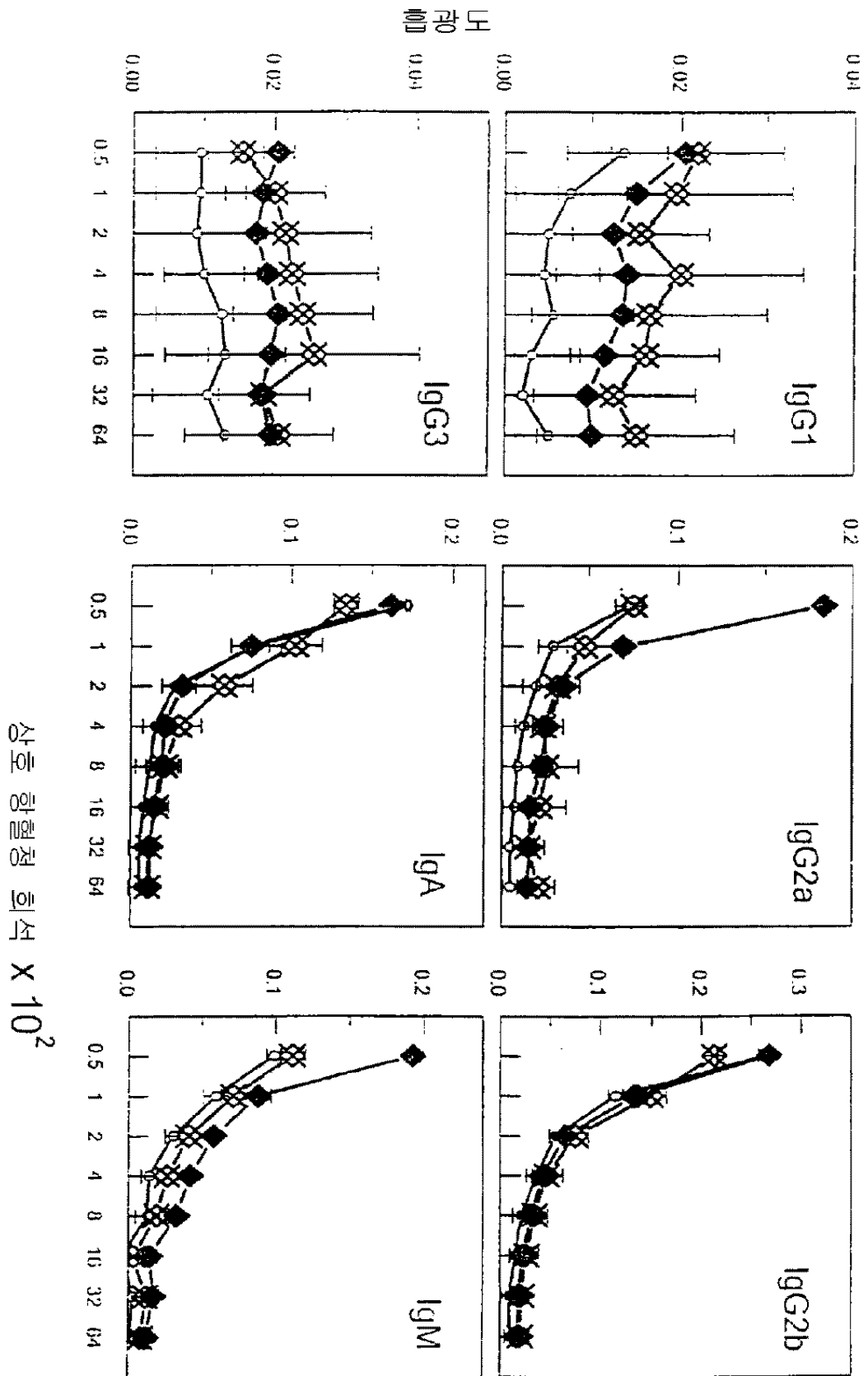


도면 6



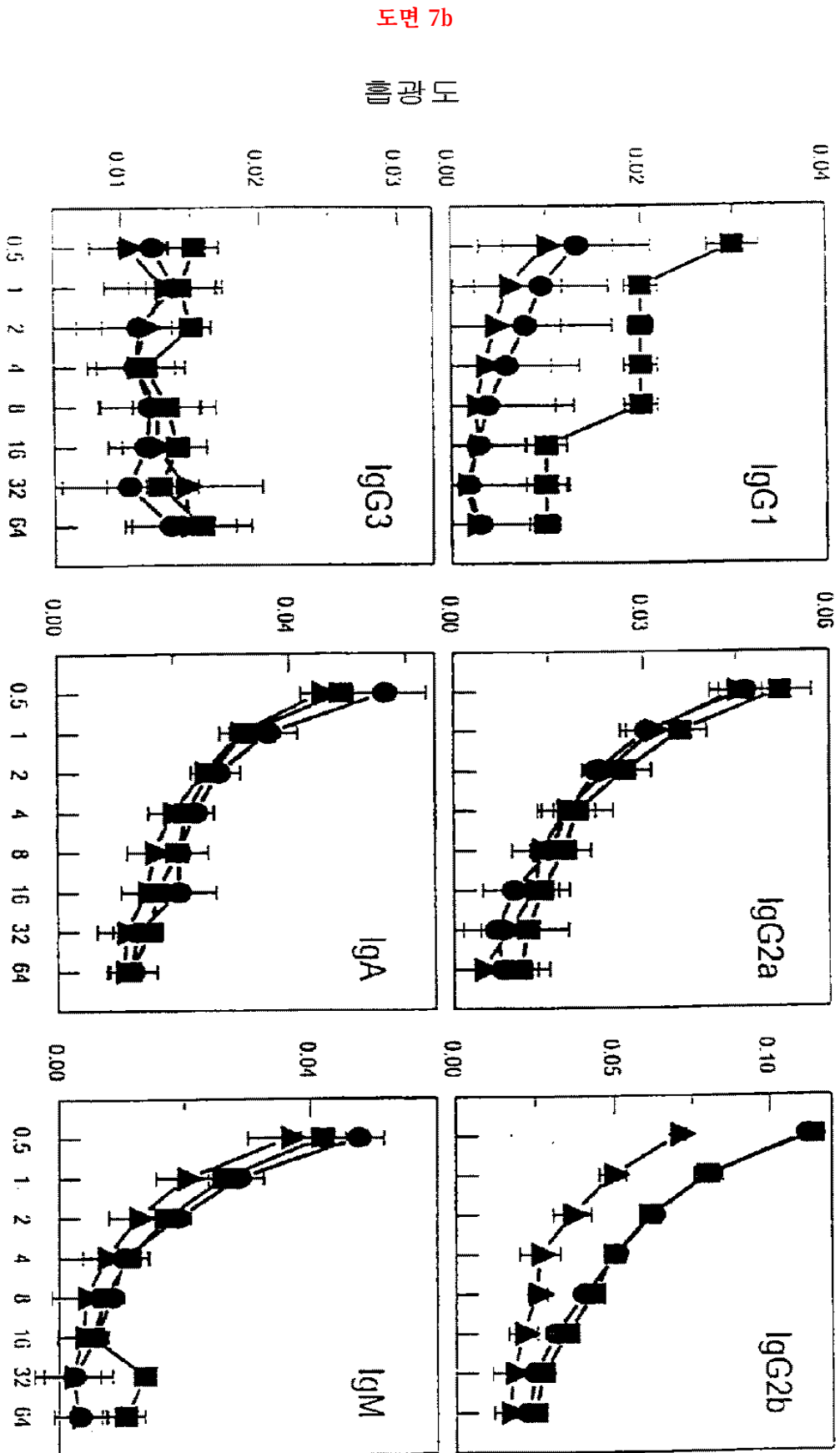
비강내 투여: 파상풍 독소이드 (TT, 불순)

도면 7a



○—○ 혼합형 미셀-SPC:Tw-80(1:4)-40 µg 독소이드
 ◆—◆ SPC:Tw-80 (1:1)-40 µg 독소이드
 ×—× SPC:Tw-80 (3:1)-40 µg 독소이드

비강내 면역화: 파상풍 독소이드 (TT, 불순)

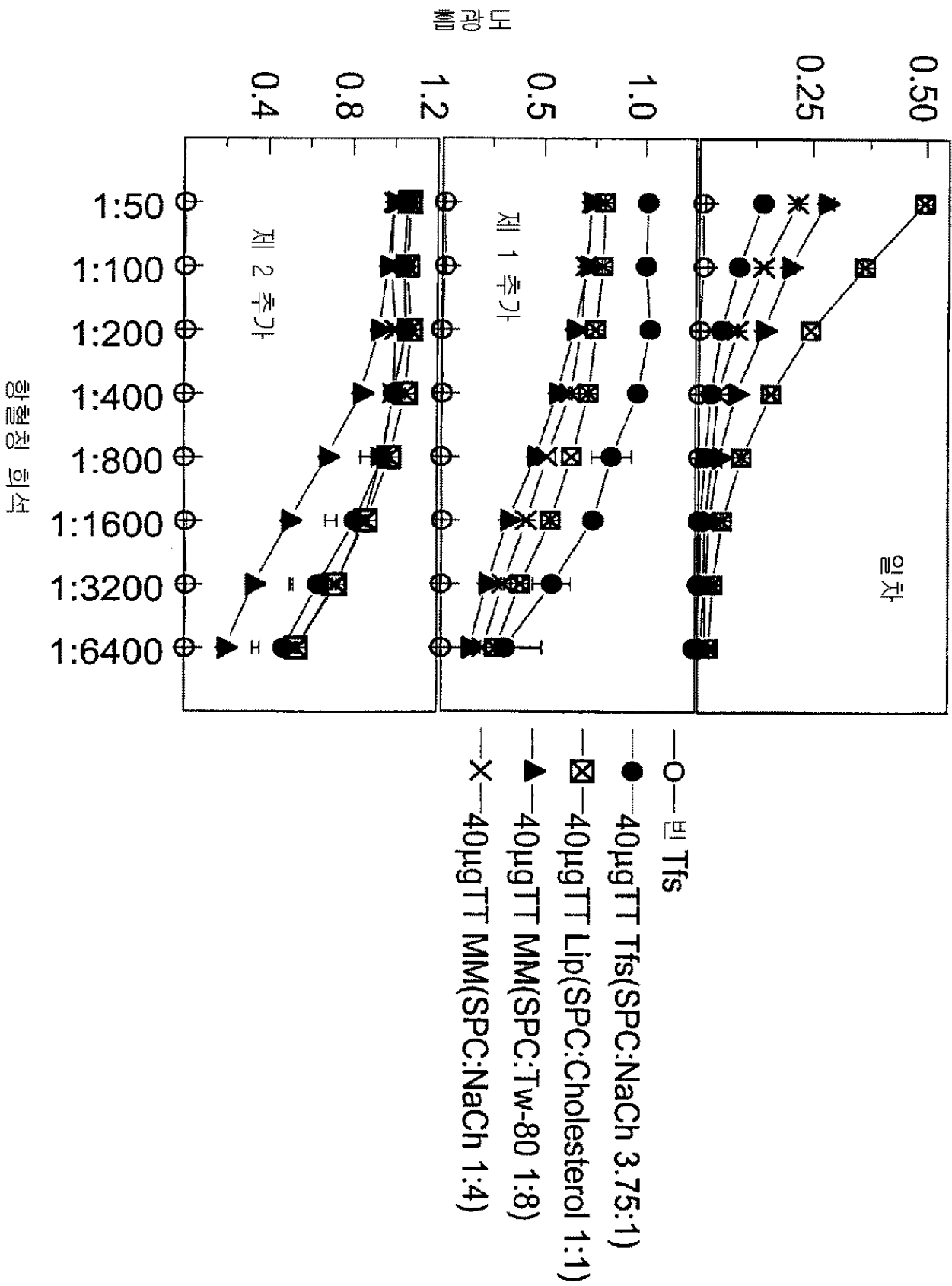


모든 군에서 항원 투여량: 마우스당 40 μ g

- SPC:NaOH (4:5:1)
- 혼합 미셀 (SNa 1:1)
- ▲— SPC 콜레스티롤 (1:1)

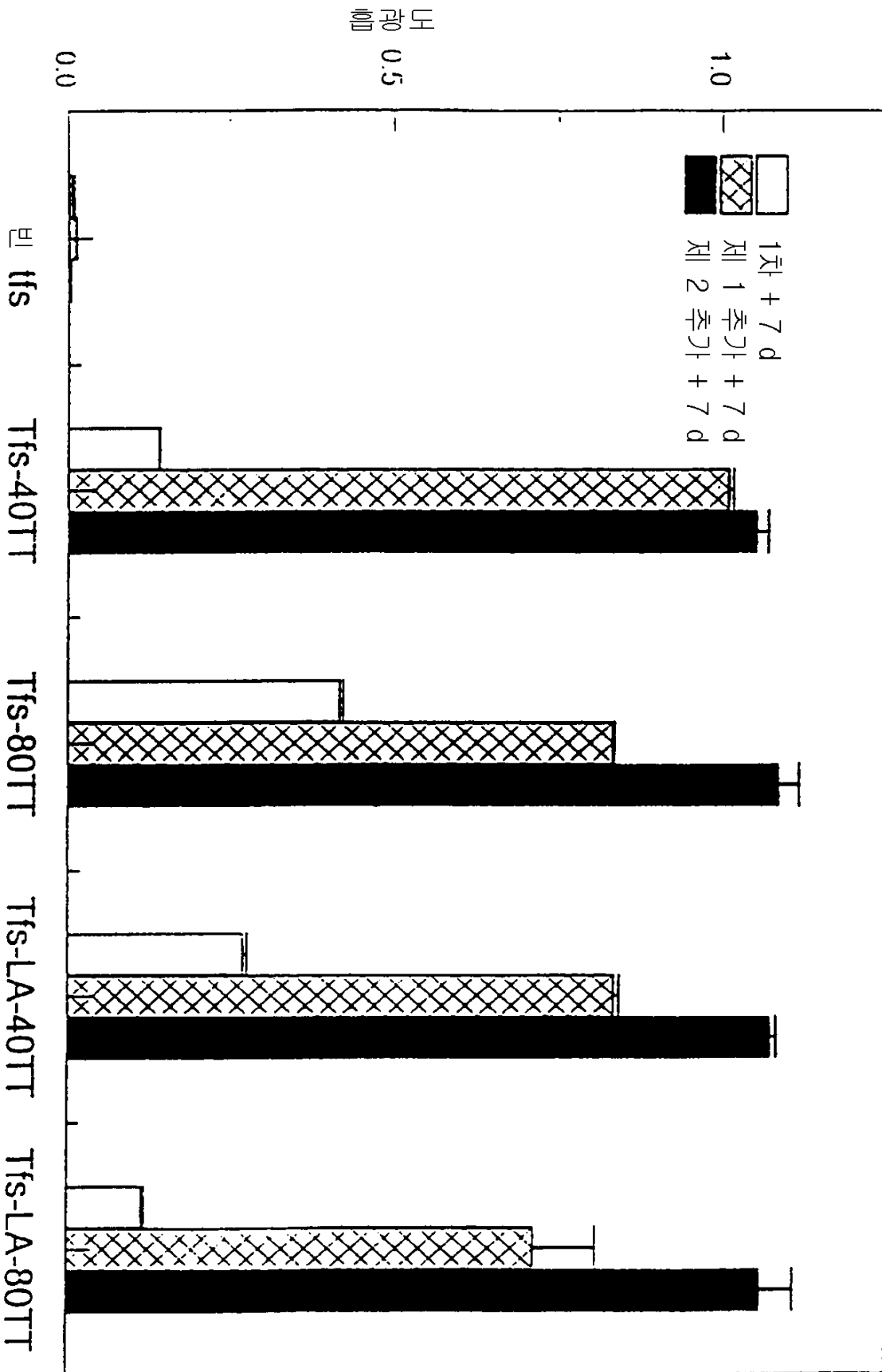
도면 7c

비강내 면역화: 파상풍 독소이드 (TT, 불순)
온반체 크기 및 변형력의 효과



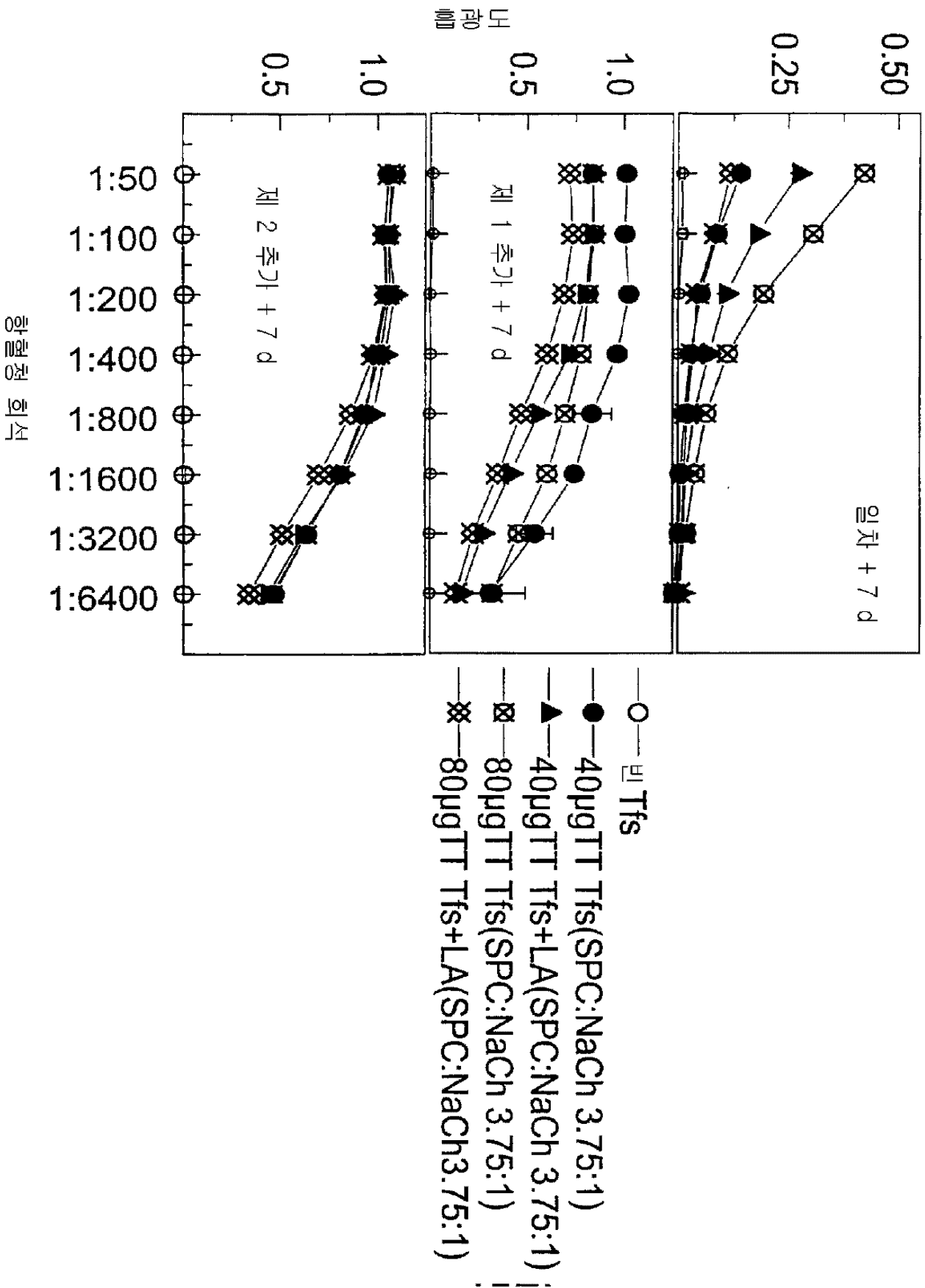
도면 8a

비강내 면역화: 파상풍 특소이드, (TT, 정제됨)
투여량 효과



도면 8b

비강내 면역화: 파상풍 독소이드 (TT, 정제됨), 항원 투여량의 효과



비강내 면역화: 파상풍 독소이드 (TT, 정제됨), 투여량 효과

도면 8c

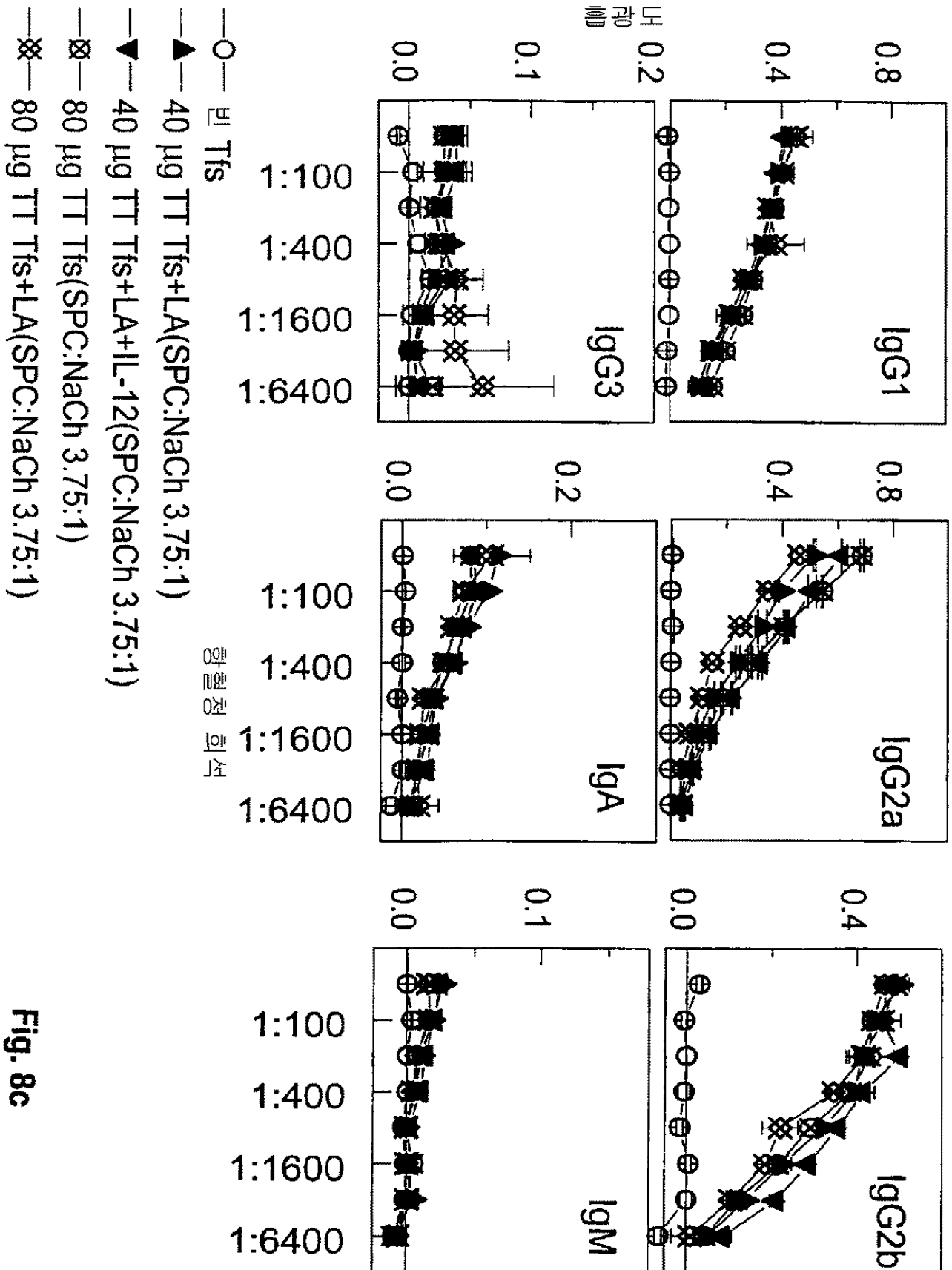
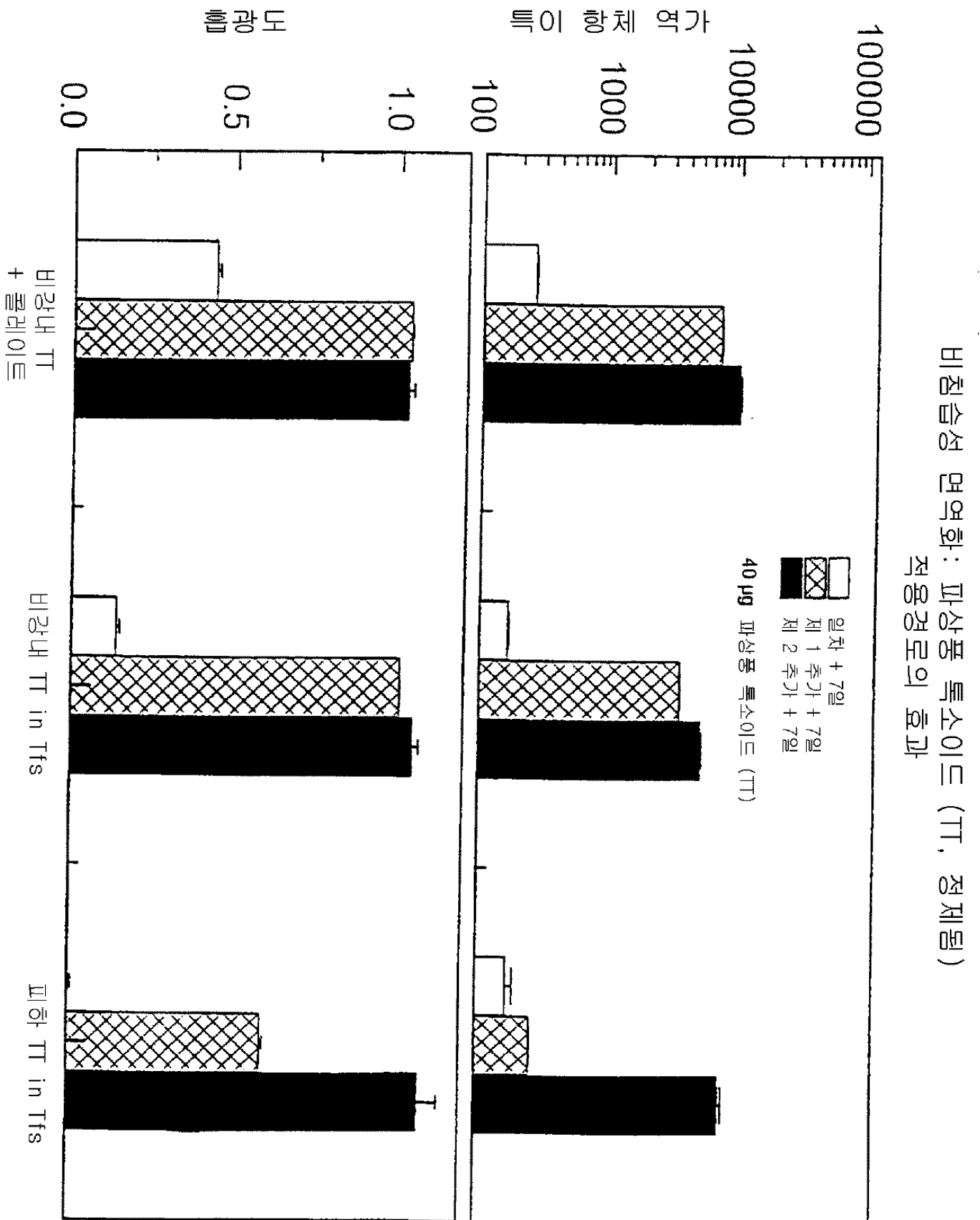
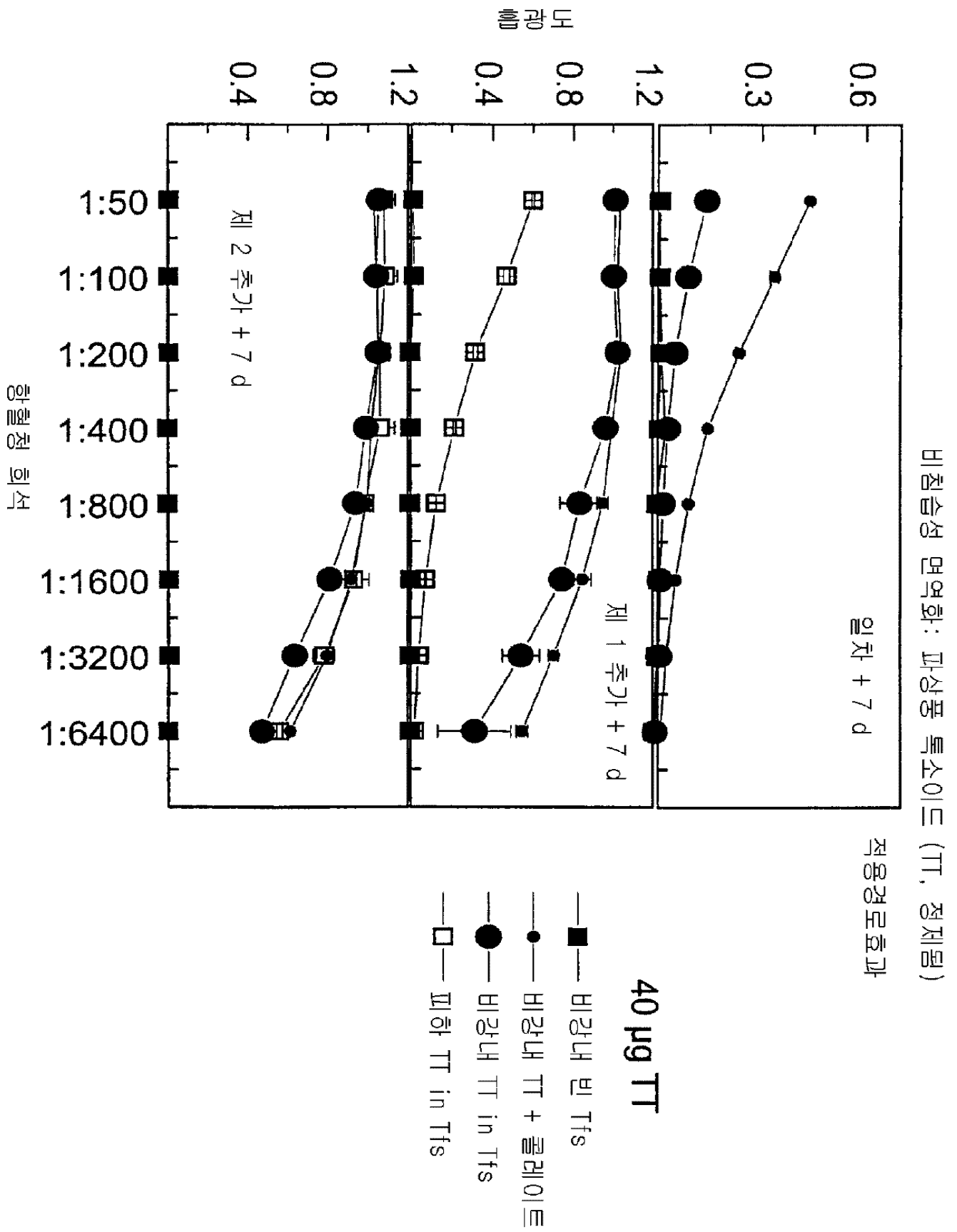


Fig. 8c

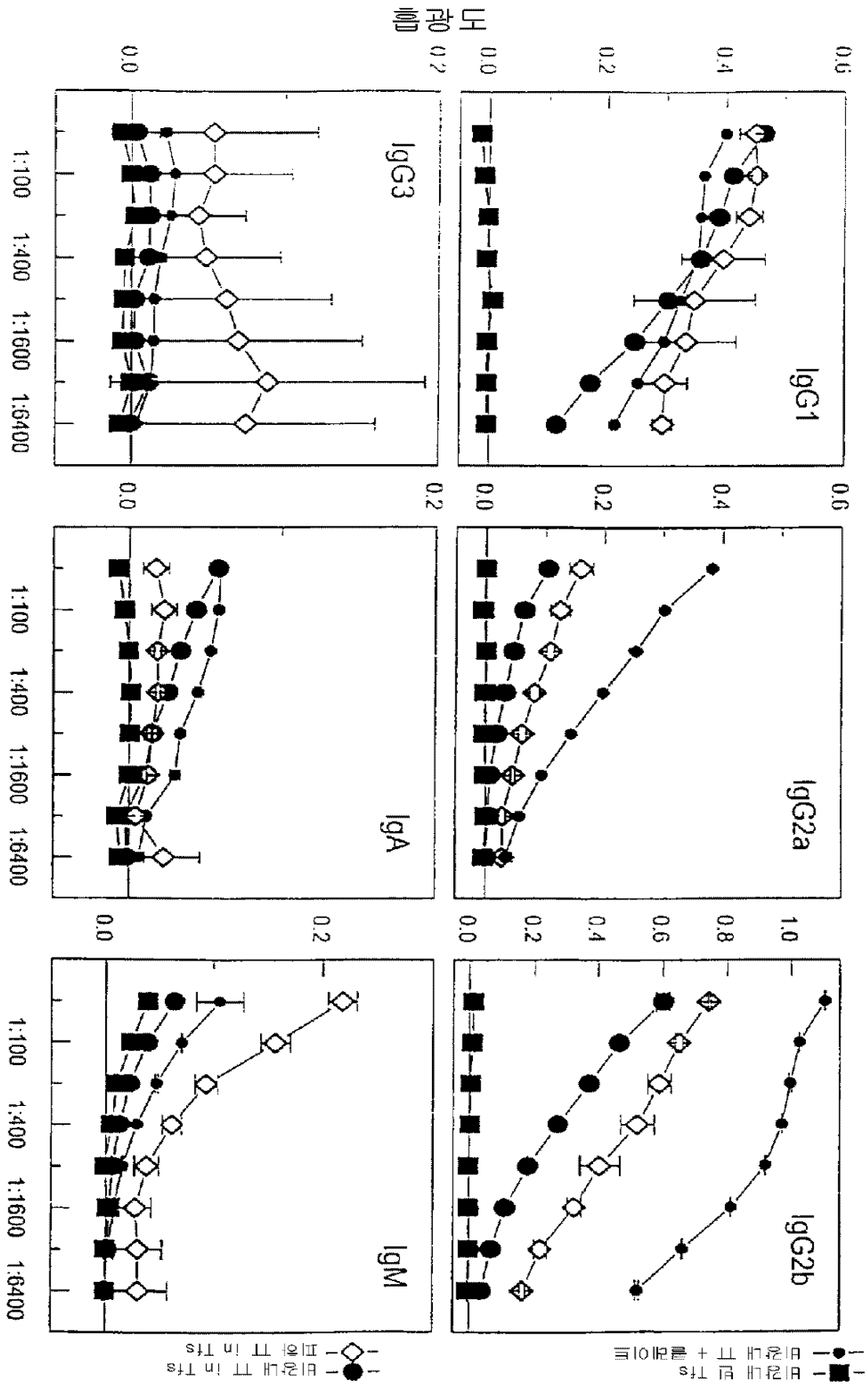
도면 9a



도면 9b



도면 9c

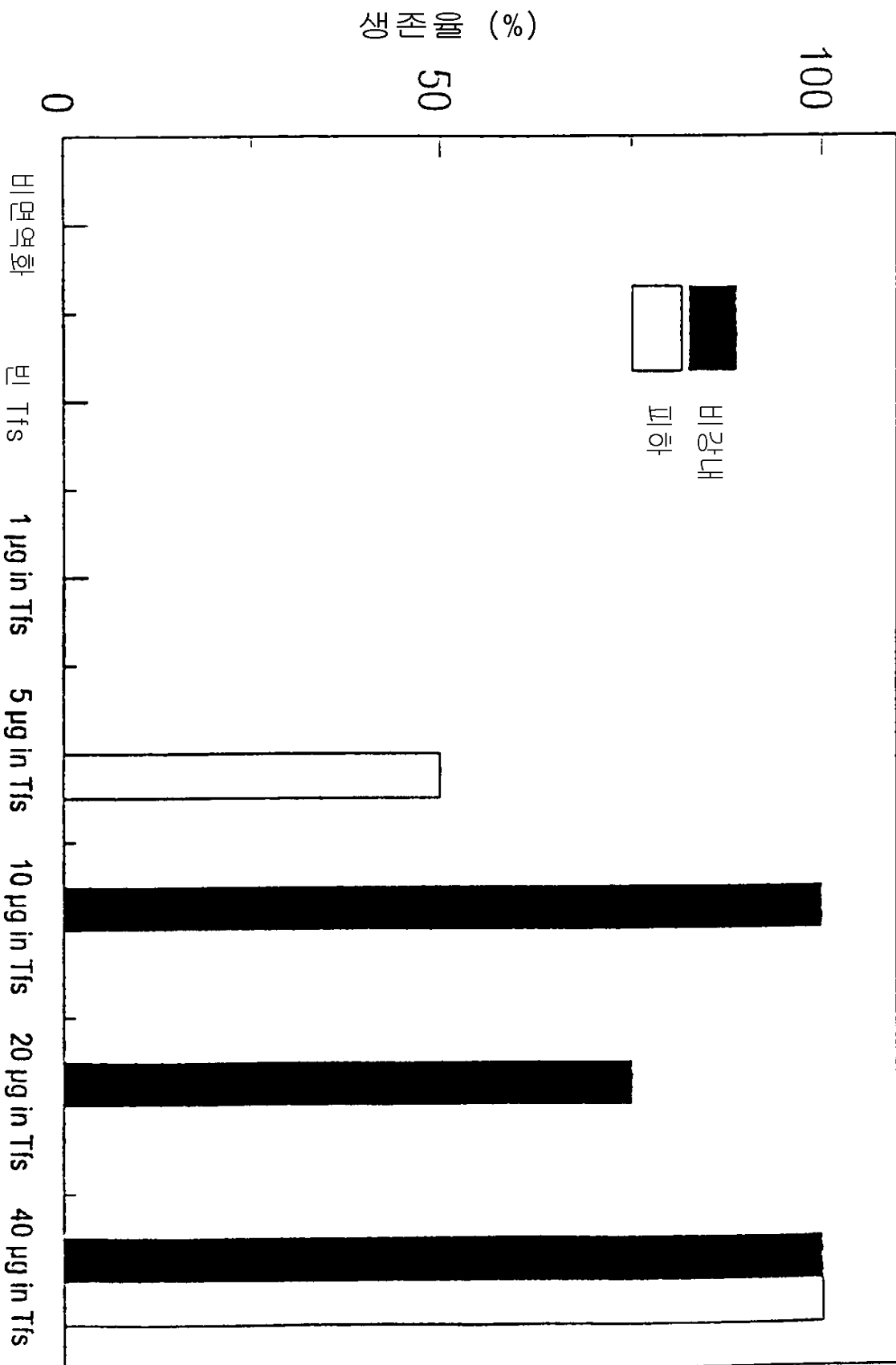


항원-특이 아이소타입: 비강내/피하
40 μ g 피상풍 특소이드 (TT), 한외여과됨

항원-특이 항체

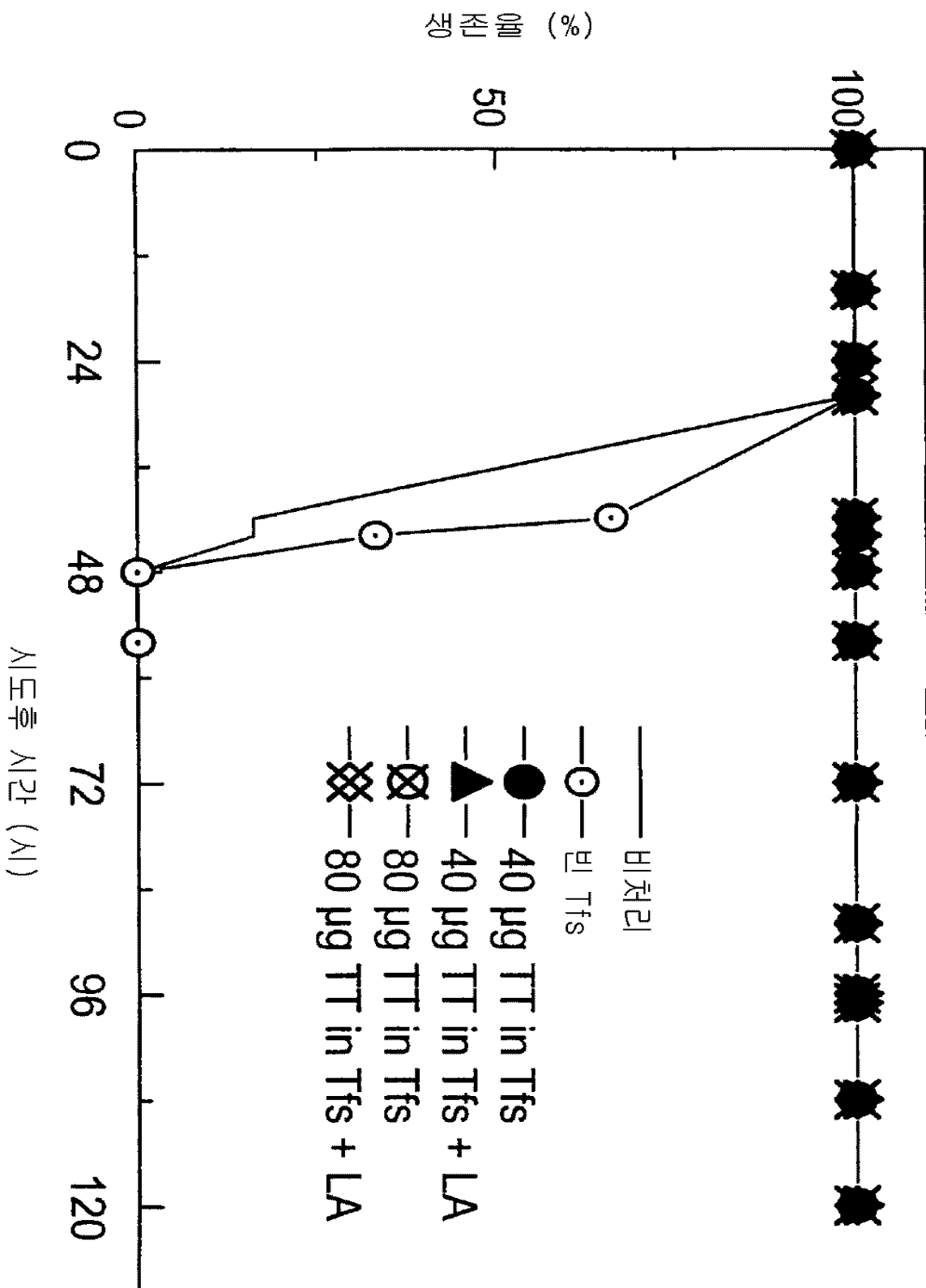
도면 10a

비강내 면역화: 파상풍 독소이드 (TT)
투여량 및 투여경로 효과

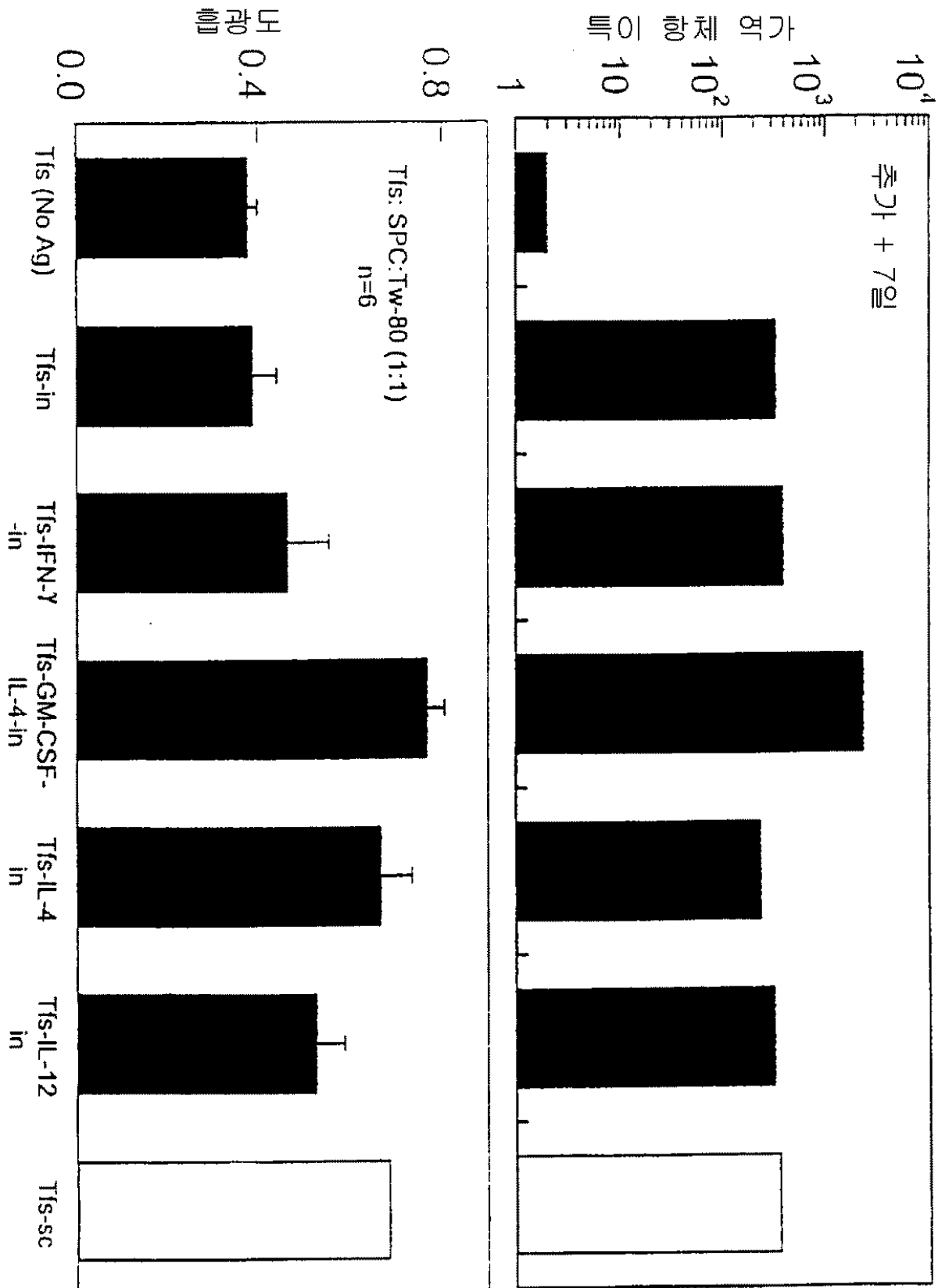


도면 10b

비강내 면역화: 파상풍 독소이드 (TT, 정제됨) 투여효과

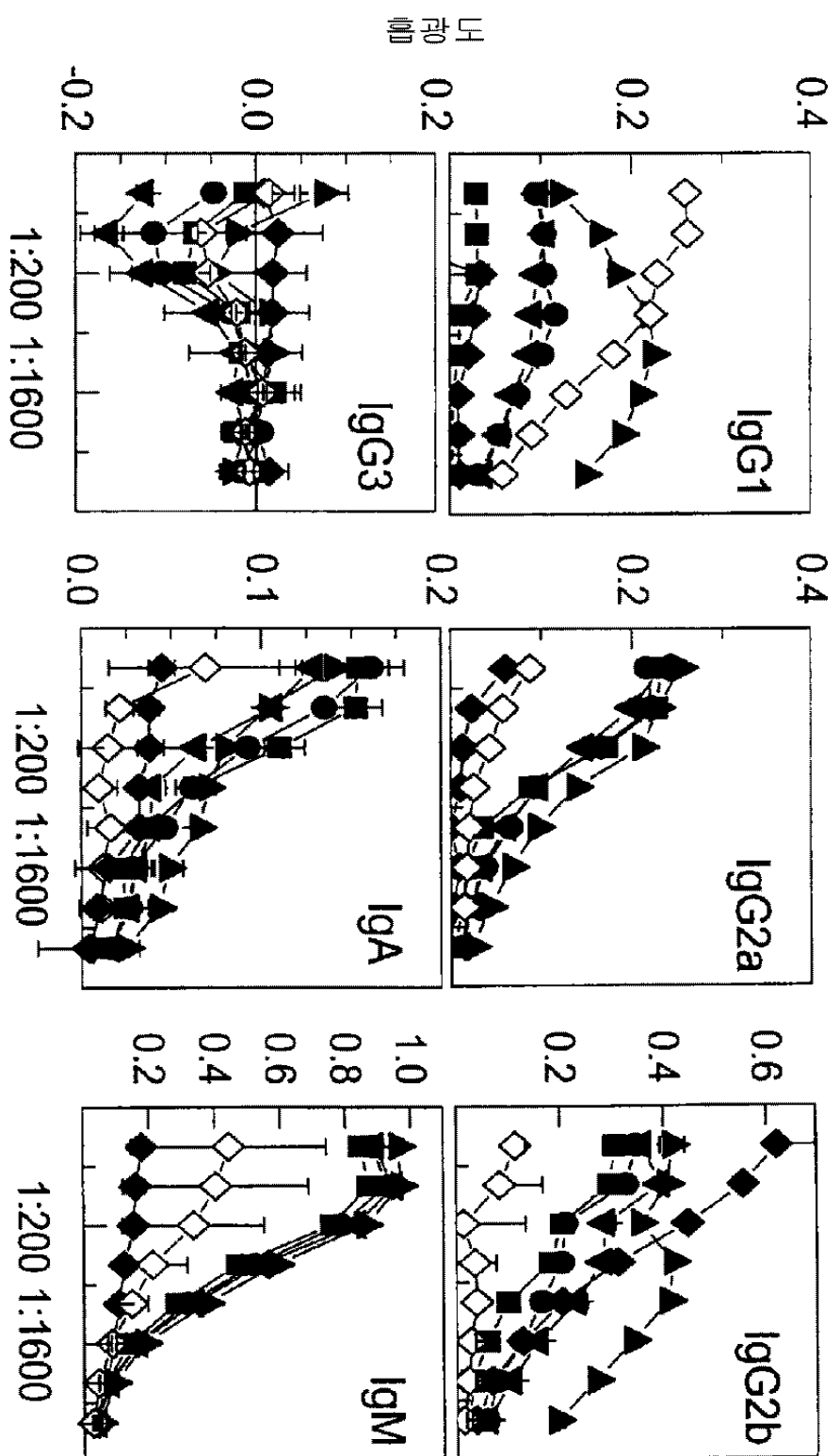


도면 11a



도면 11b

비강내 면역화: 파상풍 특소이드 (TT, 불순, 40 μ g), 면역조절제 효과, 제 2 추가 + 7d

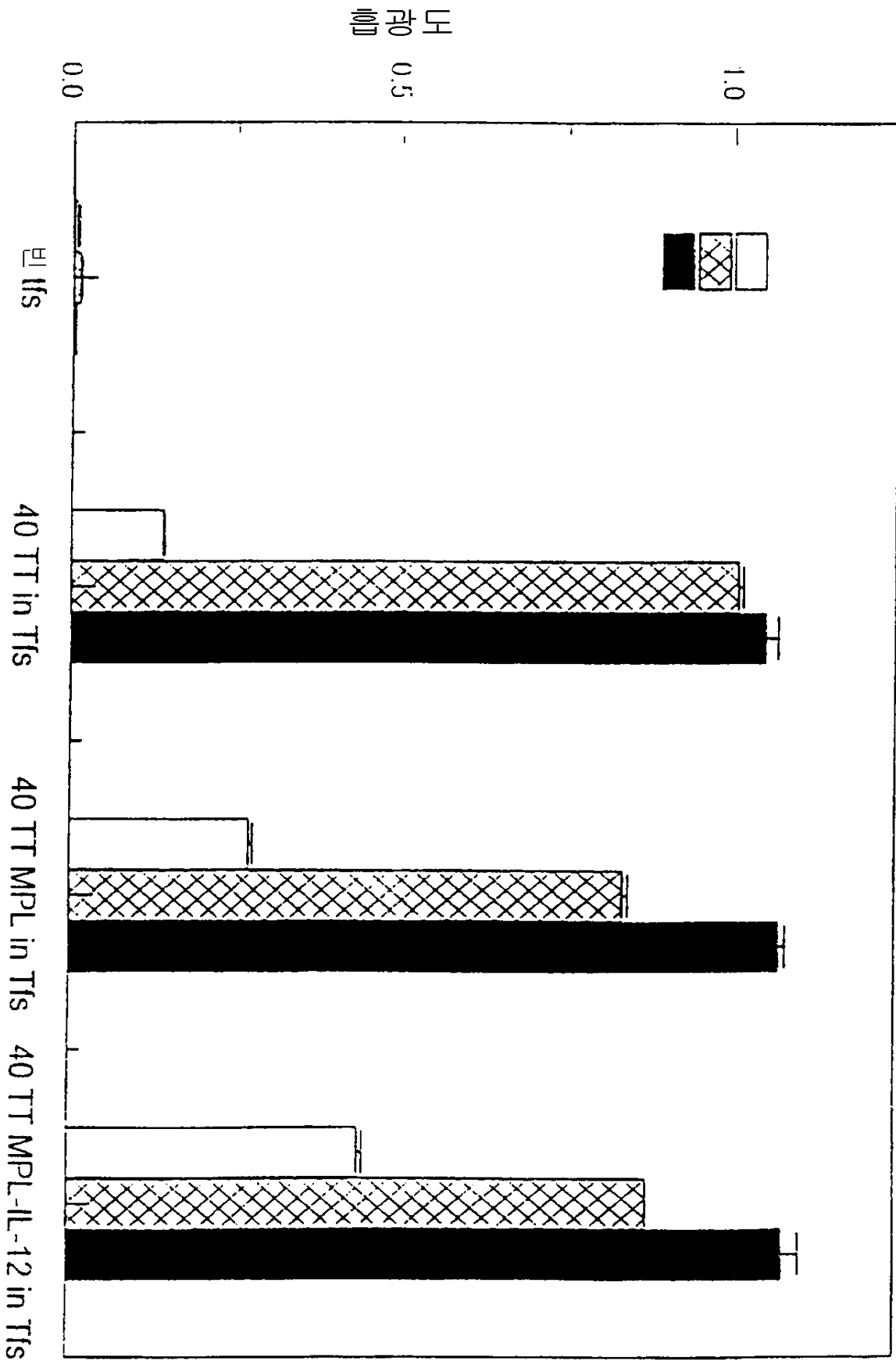


항원 특화

SPC:Tw-80 3.5:1

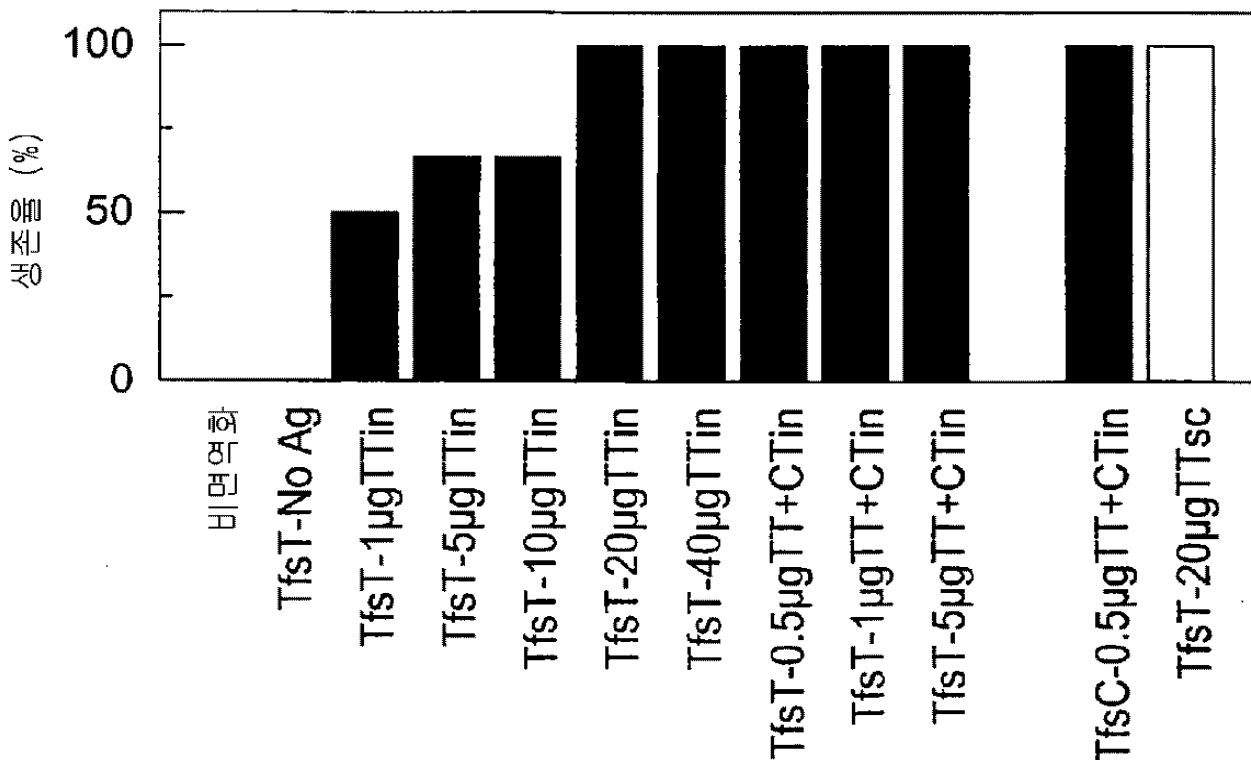
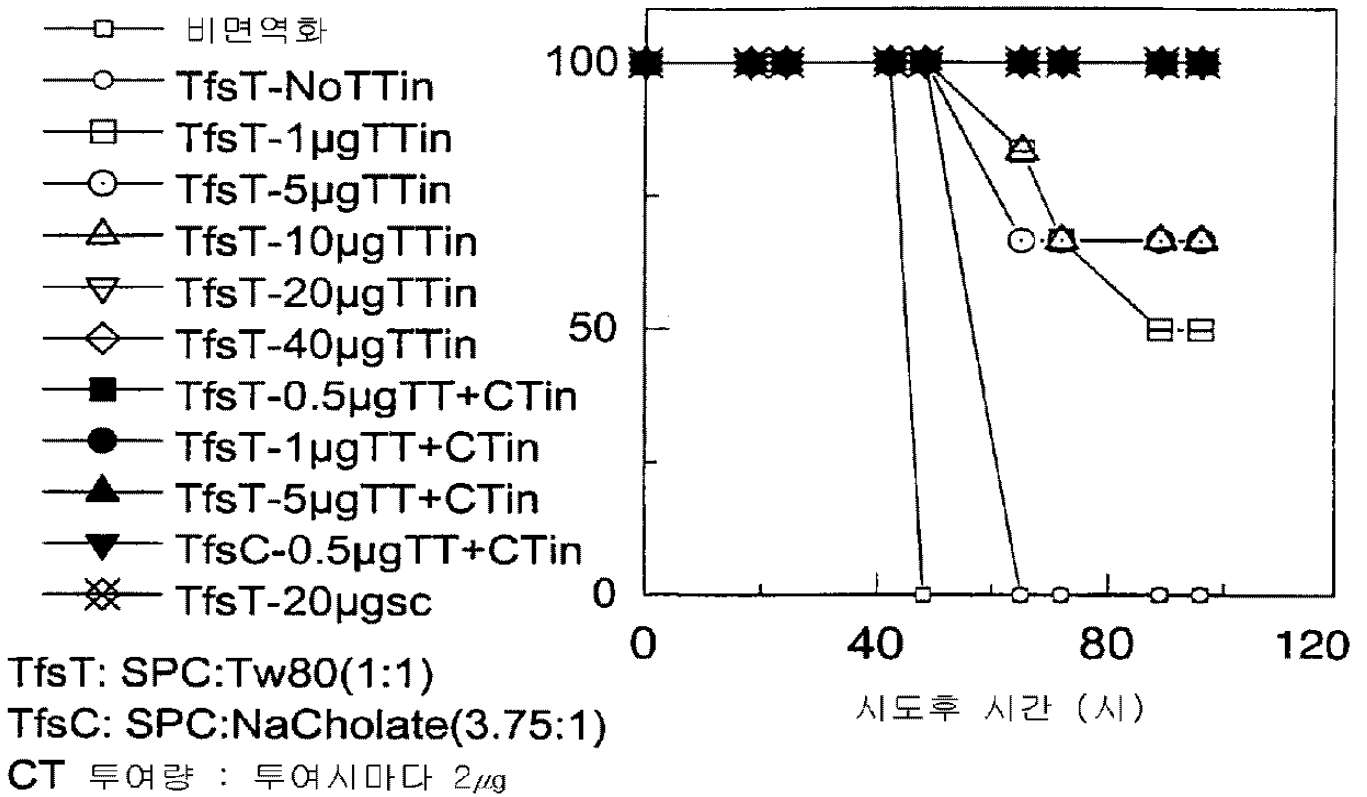
도면 12

비강내 면역화: 파상풍 독소이드 (TT, 정제됨)
면역강화제 효과



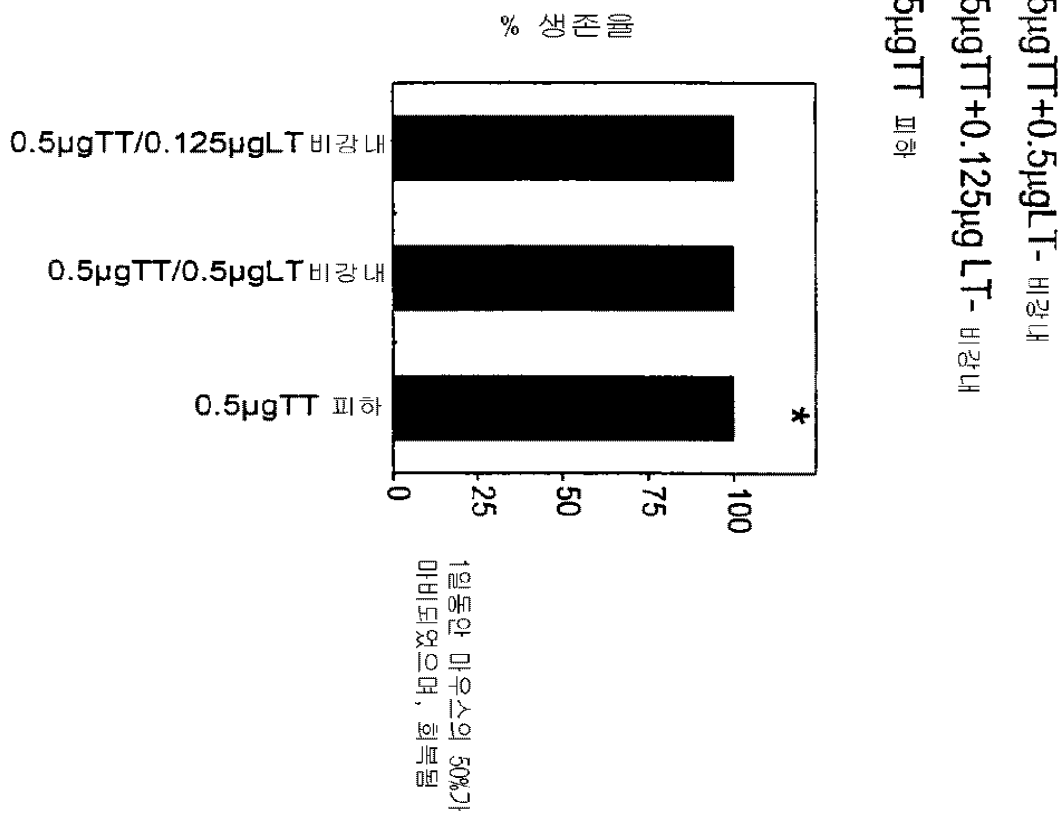
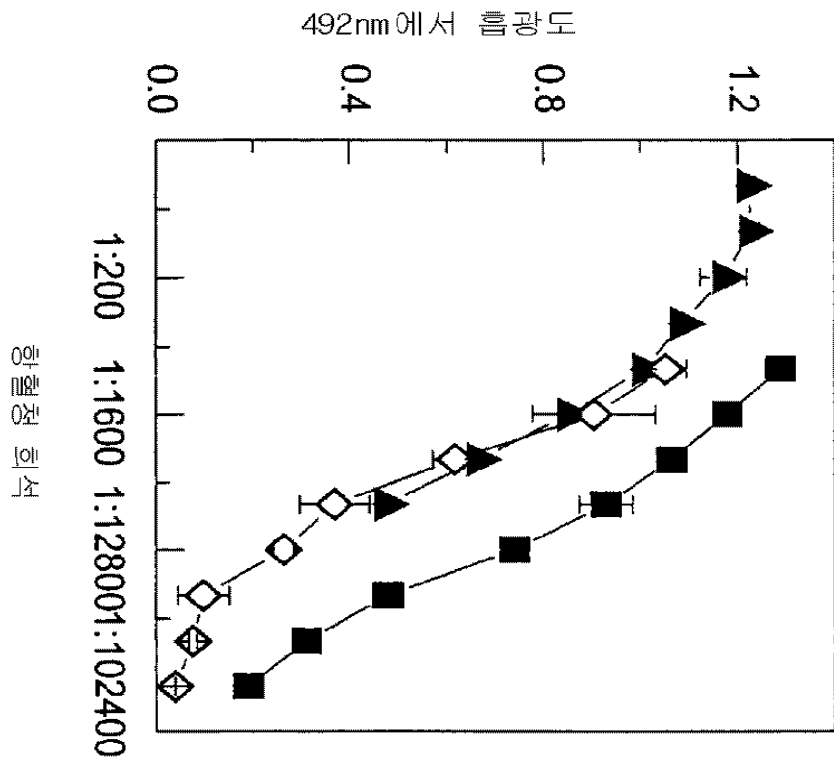
도면 13

세균 보조제인 콜레라 독소(CT)에 의한 파상풍 특소이드(TT)에 대한 코 면역반응의 상승작용



도면 14

보조제 효과: E. coli 의 이열독소 (LT)



도면 15

이가 백신: 코안의 트랜스퍼중내 항원 투여에 대한
항-파상풍 및 항-콜레라 반응

