(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2007-509704
(P2007-509704A)
(43)公表日　平成19年4月19日(2007.4.19)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61N 1/30	***(2006.01)***	A61N 1/30		4C053
A61K 39/00	*(2006.01)*	A61K 39/00	Z	4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 38 頁）

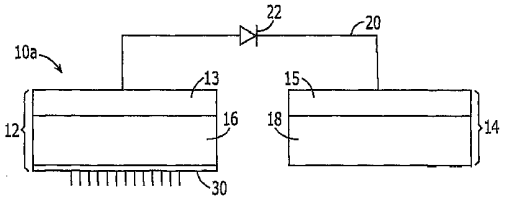
(21)出願番号　特願2006-538112 (P2006-538112)
(86)(22)出願日　平成16年10月21日 (2004.10.21)
(85)翻訳文提出日　平成18年6月14日 (2006.6.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/034924
(87)国際公開番号　WO2005/044366
(87)国際公開日　平成17年5月19日 (2005.5.19)
(31)優先権主張番号　60/516,184
(32)優先日　平成15年10月31日 (2003.10.31)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　503073787
アルザ・コーポレーション
アメリカ合衆国ニュージャージイ州０８９３３ニューブランズウイツク・タブリユーエイチ３２２１・ワンジョンソンアンドジョンソンプラザ・ジョンソンアンドジョンソン
(74)代理人　100060782
弁理士　小田島　平吉
(72)発明者　スブラモニ，ジヤナルダナン
アメリカ合衆国カリフオルニア州９５０５１サンタクララ・ラーソンプレイス２０９７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】経皮的ワクチン送達のための系および方法

(57)【要約】
ドナー電極、カウンター電極、イオン導入エネルギーを電極に供給するための電気回路、および非エレクトロアクティブ微小突出部材から延びる複数の角質層穿刺微小突起を有する非エレクトロアクティブ微小突出部材を有するイオン導入送達デバイスを含む、患者にワクチンを経皮的に送達するための系および方法。ワクチンはドナー電極の近位に配置された作用物質リザーバー中のヒドロゲル製剤に含まれるか、微小突起に配置されるコーティングに含まれるか、またはその両方であることができる。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ワクチンを経皮的に送達する系であって；
ワクチンを含有し、かつ、経皮的送達に適合している作用物質製剤；
複数の角質層穿刺微小突起を有する非エレクトロアクティブ微小突出部材；および
ドナー電極、カウンター電極、イオン導入エネルギーを電極に供給するための電気回路、および該ドナー電極を該微小突出部材から分けるように適合され、そして配置された電解質を含むドナー電極アッセンブリーを有するイオン導入デバイス
を含んでなる、前記の系。
【請求項２】
請求項１に記載の系であって、上記の作用物質製剤が、上記微小突出部材上に配置された生物学的適合性コーティングを含んでなり、該作用物質製剤がコーティング製剤から形成されている、前記の系。
【請求項３】
請求項１に記載の系であって、上記の微小突出部材が少なくとも約１０個の微小突起／ｃｍ^{2}の微小突起密度を有する、前記の系。
【請求項４】
請求項３に記載の系であって、上記の微小突出部材が約２００～２０００個の微小突起／ｃｍ^{2}の範囲の微小突起密度を有する、前記の系。
【請求項５】
請求項１に記載の系であって、上記の微小突出部材がステンレス鋼、チタンおよびニッケルチタン合金からなる群から選択される材料を含んでなる、前記の系。
【請求項６】
請求項１に記載の系であって、上記の微小突出部材が非伝導性材料を含んでなる、前記の系。
【請求項７】
請求項１に記載の系であって、上記ワクチンがタンパク質に基づくワクチンを含んでなる前記の系。
【請求項８】
請求項７に記載の系であって、上記イオン導入エネルギーの上記電極への供給が、上記タンパク質に基づくワクチンのインビボ細胞内送達を提供し、これにより該タンパク質に基づくワクチンの皮膚に存在する細胞への送達が、個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上に該タンパク質に基づくワクチンのエピトープの細胞装填を導く、前記の系。
【請求項９】
請求項８に記載の系であって、細胞性および体液性応答が上記個体中で生成される、前記の系。
【請求項１０】
請求項１に記載の系であって、上記ワクチンがＤＮＡワクチンを含んでなる、前記の系。
【請求項１１】
請求項１０に記載の系であって、上記のイオン導入エネルギーの上記電極への供給が、上記ＤＮＡワクチンのインビボ細胞内送達を提供し、これにより該ＤＮＡワクチンの該送達が、ＤＮＡワクチンによりコードされるワクチン抗原の細胞発現、および個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にワクチンのエピトープの装填を導く、前記の系。
【請求項１２】
請求項１１に記載の系であって、細胞性および体液性応答が上記個体中で生成される、前記の系。
【請求項１３】

請求項１１に記載の系であって、上記の個体中で細胞性応答のみが生成される、前記の系。

【請求項１４】

請求項１に記載の系であって、上記ワクチンがウイルス、弱毒化ウイルス、死菌ウイルス、バクテリア、弱毒化バクテリア、死菌バクテリア、タンパク質に基づくワクチン、多糖に基づくワクチン、核酸に基づくワクチン、タンパク質、多糖結合体、オリゴ糖、リポタンパク質、百日咳菌（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）（組換えＰＴワクチン－無細胞）、破傷風菌（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉ）（精製、組換え）、ジフテリア菌（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｔｈｅｒｉａｅ）（精製、組換え）、サイトメガロウイルス（糖タンパク質サブユニット）、グループＡの連鎖球菌（ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（糖タンパク質サブユニット、破傷風トキソイドをもつ糖結合体グループＡ多糖、トキシン サブユニット担体に連結されたＭタンパク質／ペプチド、Ｍタンパク質、多価型特異的エピトープ、システインプロテアーゼ、Ｃ５ａペプチダーゼ）、Ｂ型肝炎ウイルス（組換えＰｒｅＳ１、Ｐｒｅ－Ｓ２、組換えコアタンパク質）、Ｃ型肝炎ウイルス（組換え体－発現した表面タンパク質およびエピトープ）、ヒトパピローマウイルス（キャプシドタンパク質、ＴＡ－ＧＮ組換えタンパク質Ｌ２およびｌＥ７［ＨＰＶ－６由来］、ＨＰＶ－１１に由来するＭＥＤＩ－５０１組換えＶＬＰ Ｌ１、四価組換えＢＬＰＬ１［ＨＰＶ－６由来］、ＨＰＶ－１１、ＨＰＶ－１６およびＨＰＶ－１８、ＬＡＭＰ－Ｅ７［ＨＰＶ－１６由来］）、レジオネラ菌（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）（精製バクテリア表面タンパク質）、髄膜炎菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｅｓ）（破傷風トキソイドとの糖結合体）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（合成ペプチド）、風疹（Ｒｕｂｅｌｌａ）ウイルス（合成ペプチド）、肺炎球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）（髄膜炎菌Ｂ ＯＭＰに結合した糖結合体［１、４、５、６Ｂ、９Ｎ、１４、１８Ｃ、１９Ｖ、２３Ｆ］、ＣＲＭ１９７に結合した糖結合体［４、６Ｂ、９Ｖ、１４、１８Ｃ、１９Ｆ、２３Ｆ］、ＣＲＭ１９７０に結合した糖結合体［１、４、５、６Ｂ、９Ｖ、１４、１８Ｃ、１９Ｆ、２３Ｆ］、梅毒病原体（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ）（表面リポタンパク質）、水疱帯状疱疹（Ｖａｒｉｃｅｌｌａ ｚｏｓｔｅｒ）ウイルス（サブユニット、糖タンパク質）、コレラ菌（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ）（結合リポ多糖）、サイトメガロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、風疹ウイルス、水疱帯状疱疹、百日咳菌、破傷風菌、ジフテリア菌、グループＡのストレプトコッカス、レジオネラ菌、髄膜炎菌、緑膿菌、肺炎球菌、梅毒病原体、コレラ菌、インフルエンザワクチン、ライム病ワクチン、狂犬病ワクチン、麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、痘瘡ワクチン、肝炎ワクチン、百日咳ワクチン、ジフテリアワクチン、核酸、単鎖核酸、二本鎖核酸、スーパーコイル化プラスミドＤＮＡ、線状プラスミドＤＮＡ、コスミド、バクテリア人工染色体（ＢＡＣ）、酵母人工染色体（ＹＡＣ）、哺乳類人工染色体、ＲＮＡ分子およびｍＲＮＡからなる群から選択される、前記の系。

【請求項１５】

請求項１に記載の系であって、上記製剤が、リン酸アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム、アルファグルカン、β－グルカン、コレラトキシンＢサブユニット、ＣＲＬ１００５、ｘ＝８およびｙ＝２０５の平均値を有するＡＢＡブロックポリマー、ガンマイヌリン、線状（非分枝）β－Ｄ（２－＞１）ポリフルクトフラノキシル－α－Ｄ－グルコース、Ｇｅｒｂｕアジュバント、Ｎ－アセチルグルコサミン－（β１－４）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタミン（ＧＭＤＰ）、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロライド（ＤＤＡ）、亜鉛Ｌ－プロリン塩錯体（Ｚｎ－Ｐｒｏ－８）、Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ（１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン、ＩｍｍＴｈｅｒ（商標）、Ｎ－アセチルグルコアミニル－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－ｉｓｏＧｌｕ－－Ｌ－Ａｌａ－グリセロールジパルミテート、ＭＴＰ－ＰＥリポソーム、$C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa-3H_2O$（ＭＴＰ）、Ｍｕｒａｍｅ

ｔｉｄｅ，Ｎａｃ－Ｍｕｒ－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－Ｇｌｎ－ＯＣＨ$_3$、Ｐｌｅｕｒａｎ、ＱＳ－２１；Ｓ－２８４６３、４－アミノ－ａ，ａ－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－エタノール、スクラボペプチドＶＱＧＥＥＳＮＤＫ・ＨＣｌ（ＩＬ－１β１６３－１７１ペプチド）、トレオニル－ＭＤＰ（Ｔｅｒｍｕｒｔｉｄｅ（商標））、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－トレオニル－Ｄ－イソグルタミン、インターロイキン１８（ＩＬ－１８）、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＤＮＡオリゴヌクレオチド、ＣｐＧ含有オリゴヌクレオチド、ガンマインターフェロンおよびＮＦカッパＢ調節シグナル伝達タンパク質からなる群から選択される免疫応答を増強するアジュバントをさらに含んでなる、前記の系。

【請求項１６】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が表面活性剤を含む、前記の系。

【請求項１７】

請求項１６に記載の系であって、上記表面活性剤が、ラウロアンホ酢酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、セチルピリジニウムクロライド（ＣＰＣ）、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド（ＴＭＡＣ）、ベンザルコニウム、クロライド、Ｔｗｅｅｎ２０およびＴｗｅｅｎ８０のようなポリソルベート、ソルビタン誘導体、ソルビタンラウレート、アルコキシル化アルコールおよびラウレス－４からなる群から選択される、前記の系。

【請求項１８】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が両親媒性ポリマーを含む、前記の系。

【請求項１９】

請求項１８に記載の系であって、上記両親媒性ポリマーが、セルロース誘導体、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）およびプルロニックからなる群から選択される、前記の系。

【請求項２０】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が親水性ポリマーを含む、前記の系。

【請求項２１】

請求項２０に記載の系であって、上記親水性ポリマーが、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）、ポリエチレングリコールおよびその混合物からなる群から選択される、前記の系。

【請求項２２】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が生物適合性担体を含む、前記の系。

【請求項２３】

請求項２０に記載の系であって、上記生物適合性ポリマーが、ヒトアルブミン、生物工学で作られたヒトアルブミン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリヒスチジン、ペントサンポリスルフェート、ポリアミノ酸、シュクロース、トレハロース、メレジトース、ラフィノースおよびスタキオースからなる群から選択される、前記の系。

【請求項２４】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が非還元糖、多糖、還元糖およびＤＮａｓｅインヒビターからなる群から選択される安定化剤を含む、前記の系。

【請求項２５】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が血管収縮薬を含む、前記の系。

【請求項２６】

請求項２５に記載の系であって、上記血管収縮薬がエピネフリン、ナファゾリン、テト

ラヒドロゾリン、インダナゾリン、メチゾリン、トラマゾリン、チマゾリン、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、アミドフィリン、カファミノール、シクロペンタミン、デオキシエピネフリン、エピネフリン、フェリプレシン、インダナゾリン、メチゾリン、ミドドリン、ナファゾリン、ノルデフリン、オクトドリン、オルニプレシン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルエタノールアミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキセドリン、プソイドエフェドリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ツアミノヘプタン、チマゾリン、バソプレシンおよびキシロメタゾリンからなる群から選択される、前記の系。

【請求項２７】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が経路開通性モジュレーターを含む、前記の系。

【請求項２８】

請求項２７に記載の系であって、上記経路開通性モジュレーターが、浸透剤、塩化ナトリウム、両イオン性化合物、アミノ酸、抗炎症剤、ベタメタゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、トリアムシノロンアセトニド２１－リン酸二ナトリウム、ヒドロコルタメート塩酸塩、ヒドロコルチゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、パラメタゾンリン酸二ナトリウム、プレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、抗凝固剤、クエン酸、クエン酸塩、クエン酸ナトリウム、硫酸デキストランナトリウムおよびＥＤＴＡからなる群から選択される、前記の系。

【請求項２９】

請求項２に記載の系であって、上記コーティング製剤が約５００センチポイズ未満そして３センチポイズをより大きな粘度を有する、前記の系。

【請求項３０】

請求項２に記載の系であって、上記コーティングが約２５ミクロン未満の厚さを有する、前記の系。

【請求項３１】

請求項１に記載の系であって、上記の作用物質製剤がヒドロゲルを含んでなり、そして上記系がさらに上記ドナー電極に隣接して配置された作用物質リザーバーを含み、該作用物質リザーバーが該ヒドロゲルを受けるように適合されている、前記の系。

【請求項３２】

請求項３１に記載の系であって、上記ヒドロゲルが高分子量のポリマー網を含んでなる、前記の系。

【請求項３３】

請求項３２に記載の系であって、上記高分子量ポリマー網が、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）およびプルロニックからなる群から選択される、前記の系。

【請求項３４】

請求項３１に記載の系であって、上記ヒドロゲルが表面活性剤を含む、前記の系。

【請求項３５】

請求項３４に記載の系であって、上記表面活性剤が、ラウロアンホ酢酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、セチルピリジニウムクロライド（ＣＰＣ）、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド（ＴＭＡＣ）、ベンザルコニウム、クロライド、Ｔｗｅｅｎ２０およびＴｗｅｅｎ８０のようなポリソルベート、ソルビタン誘導体、ソルビタンラウレート、アルコキシル化アルコールおよびラウレス－４からなる群から選択される、前記の系。

【請求項３６】
請求項３１に記載の系であって、上記ヒドロゲルが両親媒性ポリマー含む、前記の系。
【請求項３７】
請求項３６に記載の系であって、上記両親媒性ポリマーが、セルロース誘導体、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）およびプルロニックからなる群から選択される、前記の系。
【請求項３８】
請求項３１に記載の系であって、上記ヒドロゲルが経路開通性モジュレーターを含む、前記の系。
【請求項３９】
請求項３８に記載の系であって、上記経路開通性モジュレーターが、浸透剤、塩化ナトリウム、両イオン性化合物、アミノ酸、抗炎症剤、ベタメタゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、トリアムシノロンアセトニド２１－リン酸二ナトリウム、ヒドロコルタメート塩酸塩、ヒドロコルチゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、パラメタゾンリン酸二ナトリウム、プレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、抗凝固剤、クエン酸、クエン酸塩、クエン酸ナトリウム、硫酸デキストランナトリウムおよびＥＤＴＡからなる群から選択される、前記の系。
【請求項４０】
請求項３１に記載の系であって、上記ヒドロゲルが血管収縮薬を含む、前記の系。
【請求項４１】
請求項４０に記載の系であって、上記血管収縮薬がエピネフリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、インダナゾリン、メチゾリン、トラマゾリン、チマゾリン、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、アミドフィリン、カファミノール、シクロペンタミン、デオキシエピネフリン、エピネフリン、フェリプレシン、インダナゾリン、メチゾリン、ミドドリン、ナファゾリン、ノルデフリン、オクトドリン、オルニプレシン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルエタノールアミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキセドリン、プソイドエフェドリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ツアミノヘプタン、チマゾリン、バソプレシンおよびキシロメタゾリンからなる群から選択される、前記の系。
【請求項４２】
請求項１に記載の系であって、上記微小突出部材が上記イオン導入デバイスの一体化部分である、前記の系。
【請求項４３】
請求項１に記載の系であって、さらに接触面を有するアプリケーターを含み、上記微小突出部材が該アプリケーター上に保持器により取り外し可能に取り付けられ、そして該アプリケーターはいったん作動させると、該微小突出部材が１０ミリ秒以内に１ｃｍ^{2}の微小突出部材あたり少なくとも０．０５ジュールの力で患者の角質層を打つことができる様式で該接触表面を該微小突出部材と接触させるようにする、前記の系。
【請求項４４】
ワクチンを個体に経皮的に送達する方法であって；
ドナー電極、カウンター電極、イオン導入エネルギーを該電極に供給するための電気回路、ワクチンを含む製剤、および複数の角質層穿刺微小突起を有する非エレクトロアクティブの微小突出部材を有するイオン導入デバイスを準備し；
該微小突出部材を患者の皮膚と完全に接するように配置し、ここで微小突起が該患者の角質層を穿刺し；そして
該電極にイオン導入エネルギーを供給して、該ワクチンを経皮的に送達する、
工程を含んでなる上記方法。

【請求項４５】
請求項４４に記載の方法であって、さらに、
接触面を有するアプリケーターを準備し、ここで上記微小突出部材は該アプリケーター上に保持器により取り外し可能に取り付けられ；そして
該アプリケーターを作動させて、該微小突出部材が上記角質層を打つ様式で該接触表面を該微小突出部材と接触させる、
工程を含む、前記の方法。
【請求項４６】
請求項４５に記載の方法であって、上記アプリケーターを作動させる上記工程が、上記微小突出部材が１０ミリ秒以内に１ｃｍ^{2}の微小突出部材あたり少なくとも０．０５ジュールの力で上記角質層を打つようにする、前記の方法。
【請求項４７】
請求項４６に記載の方法であって、さらに上記の微小突出部材を上記イオン導入デバイスと接触させて、上記イオン導入エネルギーを上記アプリケーターの作動後に供給する工程を含んでなる、前記の方法。
【請求項４８】
請求項４４に記載の方法であって、さらに上記微小突出部材を、上記イオン導入エネルギーの供給前に上記患者の角質層から取り外す工程を含む、前記の方法。
【請求項４９】
請求項４４に記載の方法であって、上記微小突出部材が上記イオン導入デバイスの一体化部分である、前記の方法。
【請求項５０】
請求項４４に記載の方法であって、イオン導入エネルギーを上記電極に供給する上記工程が、約１．０分から１日の範囲の期間にわたり約５０μＡ～２０ｍＡの範囲の電流を流すことを含んでなる、前記の方法。
【請求項５１】
請求項４４に記載の方法であって、イオン導入エネルギーを上記電極に供給する上記工程が、約１．０分から１日の範囲の期間にわたり約０．５Ｖ～２０Ｖの範囲の電圧をかけることを含んでなる、前記の方法。
【請求項５２】
請求項４４に記載の方法であって、上記ワクチンがタンパク質に基づくワクチンを含んでなる、前記の方法。
【請求項５３】
請求項５２に記載の方法であって、上記イオン導入エネルギーの上記電極への供給が、上記タンパク質に基づくワクチンのインビボ細胞内送達を提供し、これにより該タンパク質に基づくワクチンの皮膚に存在する細胞への該送達が、個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上に該タンパク質に基づくワクチンのエピトープの細胞装填を導く、前記の方法。
【請求項５４】
請求項５３に記載の方法であって、細胞性および体液性応答が上記個体中で生成される、前記の方法。
【請求項５５】
請求項４４に記載の方法であって、上記ワクチンがＤＮＡワクチンを含んでなる、前記の方法。
【請求項５６】
請求項５５に記載の方法であって、上記のイオン導入エネルギーの上記電極への供給が、上記ＤＮＡワクチンのインビボ細胞内送達を提供し、これにより該ＤＮＡワクチンの該送達が、ＤＮＡワクチンによりコードされるワクチン抗原の細胞発現、および個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にワクチンのエピトープの装填を導く、前記の方法。

【請求項５７】
請求項５６に記載の方法であって、上記個体中で細胞性および体液性応答が生成される、前記の方法。
【請求項５８】
請求項５６に記載の方法であって、上記の個体中で細胞性応答が生成される、前記の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連分野
本出願は、２００３年１０月３１日に出願された特許文献１の利益を主張する。
【０００２】
発明の分野
本発明は、一般的には経皮的送達系および方法に関する。より詳細には本発明は、経皮および細胞内ワクチン送達系および方法に関する。
【０００３】
発明の背景
活性な作用物質（または薬剤）は、最も普通には経口的に、または注射を介して投与される。不幸なことに、多くの活性な作用物質は血流に入る前に吸収されないか、または悪影響を受けるので経口的に投与された時、完全に非効果的であるか、または根本的に低下した効力を有し、したがって望まれる活性を保有しない。一方で、作用物質の血流への直接注射は、投与中に作用物質が修飾されないことは確実であるが、難しく、不便であり、痛く、しかも場合により患者のよくないコンプライアンスを生じる不快な手順である。
【０００４】
「経皮的」という用語は、本明細書では皮膚層をわたる作用物質の通過を指す総称として使用する。「経皮的」という用語は、外科用ナイフを用いた切開または皮下注射用針を用いた皮膚の穿刺のような、実質的な皮膚の切開または貫通無しに、作用物質（例えば薬剤、またはワクチンのような免疫学的に活性な作用物質のような治療薬）を皮膚を通して局所組織または全身の循環系に送達することを指す。経皮的な作用物質の送達には、能動的拡散を介する送達ならびに電気（例えばイオン導入および電気穿孔）および超音波（例えばフォノフォレシス（ｐｈｏｎｏｐｈｏｒｅｓｉｓ））のような外部のエネルギー源に基づく送達を含む。
【０００５】
活性な作用物質は角質層および表皮をわたり拡散するが、角質層を通る拡散速度がしばしば限定段階である。有効な用量を達成するために、多くの化合物は単なる受動経皮拡散により達成され得るよりも高い送達速度を要求する。
【０００６】
したがって原理的には経皮的送達は、そうでなければ経口的に、または皮下注射用針もしくは静脈内注入を介して送達される必要がある活性な作用物質の投与法を提供する。経皮的な作用物質の送達は、これらの分野に改善を提供する。経口的送達と比べた時、経皮的送達は消化管の苛酷な環境を回避し、胃腸管による作用物質の代謝を迂回し、初回通過効果を下げ、そして消化および肝臓の酵素による不活性化の可能性を回避する。同様に、アスピリンのような多くの作用物質は消化管に悪影響を及ぼすので、消化管は経皮的投与中には活性な作用物質に供されない。
【０００７】
また経皮的送達は、より侵襲的な皮下注射針または静脈内の作用物質の送達の選択よりも利点を提供する。具体的には外科用ナイフを用いた切開または皮下注射針を用いた皮膚の穿刺のような皮膚の有意な切開または貫通は必要ではない。これにより感染および痛みの危険性は最小になる。
【０００８】

さらに経皮的送達は、免疫器官として皮膚の機能を考慮すれば、ワクチン接種にも重要な利点を提供する。皮膚に入る病原体は高度に組織化され、そして種々のメカニズムを介して微生物を排除することができる多様な専門化された細胞群と直面する。表皮ランゲルハンス細胞は、有力な抗原提示細胞である。リンパ球および皮膚のマクロファージは真皮を通って浸透する。ケラチノサイトおよびランゲルハンス細胞は、免疫学的に活性な化合物の多様なアレイを発現するか、または生成するように誘導され得る。集合的にこれらの細胞は、最終的に本質的および特異的な免疫応答の両方を制御する複雑な連続する出来事を調整する。

【０００９】

さらに非複製抗原（すなわち死菌ウイルス、バクテリア、サブユニットワクチン）が抗原提示細胞のエンドソーム経路に入ると考えられている。抗原はクラスＩＩ　ＭＨＣ分子と会合して細胞表面上で処理され、そして発現されて、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の活性化を導く。実験的証拠では、抗原の外的導入は、クラスＩ　ＭＨＣと会合した細胞表面抗原の発現をほとんど誘導しないか、または誘導せず、非効果的なＣＤ８$^{+}$Ｔ活性化をもたらすことを示す。一方、複製ワクチン（例えばポリオおよび天然痘ワクチンのような生きている弱毒化ウイルス）は、効果的な体液性および細胞性免疫応答を導き、そしてワクチンの中でも「ゴールドスタンダード」と考えられている。類似の広い免疫応答スペクトルが、ＤＮＡワクチンにより達成され得る。

【００１０】

対照的に、サブユニットワクチンのようなタンパク質に基づくワクチンおよび死菌ウイルスおよびバクテリアワクチンは、元の抗原提示がクラスＩＩ　ＭＨＣ経路を介して起こるので、主に体液性応答を誘導する。クラスＩ　ＭＨＣ経路を介してこれらのワクチンの提示を可能にする方法も、免疫応答スペクトルを広げるので大変価値がある。

【００１１】

幾つかの報告では、可溶性タンパク質抗原が表面活性剤を用いて配合され、クラスＩ経路を介した抗原提示を導き、そして抗原－特異的なクラスＩ－拘束ＣＴＬを誘導できると示唆した（Ｒａｙｃｈａｕｄｈｕｒｉ　ｅｔ　ａｌ　１９９２）。ピノソームの浸透溶解によるタンパク質抗原の導入も、クラスＩ抗原プロセッシング経路を導くことが証明された（Ｍｏｏｒｅ，ｅｔ　ａｌ）。電気穿孔技術は典型的には高分子量分子をインビトロおよびインビボで細胞に導入するために使用され、そして特にＤＮＡに基づく治療薬に使用されてきた。標的抗原をコードするプラスミドＤＮＡを用いた実験では、送達効率は電気穿孔を使用した時に有意に上げることができることを明らかに証明した。抗体のようなタンパク質も電気穿孔を使用して細胞に送達され、細胞内標的酵素の機能的阻害を証明した（Ｃｈａｋｒａｂａｒｔｉ，ｅｔ　ａｌ）。

【００１２】

電気穿孔は、経皮を含む種々の投与経路を介してインビボおよびインビボで生物製剤を細胞内に送達するために使用されてきた。ＤＮＡワクチンはこの技術を使用して送達され、そして発現することができると認識されている。不幸なことに、意識のある患者にとって電気穿孔は、侵襲性電極および関与する強力な電気パルスに付随する痛みおよび筋肉反応により現実的ではない。

【００１３】

逆に、薬理学的作用物質を粘膜および経皮投与を介して送達するために使用されているイオン導入法は、比較的非侵襲的であり、十分に耐容され、そして意識のある、または外来患者に使用するために開発されている。

【００１４】

したがってワクチンの経皮的および細胞内送達にイオン導入法を使用することは有利である。不幸なことに、イオン導入的送達は高分子量化合物を経皮的に送達する能力に限界がある。

【００１５】

経皮的薬剤送達の前に、皮膚を機械的に穿刺することにより経皮的流れを強化する多く

の試みがなされてきた。例えば特許文献２、３および４を参照にされたい。さらに特許文献５は、微小突起アレイと組み合わせたイオン導入法の使用を教示する。

【００１６】

しかし、クラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にタンパク質エピトープの細胞装填（ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｌｏａｄｉｎｇ）を導く、タンパク質に基づくワクチン分子の皮膚抗原提示細胞（ＡＰＣ）へのインビボ細胞内イオン導入送達に関する公開された文献はない。特に記載した送達を達成するために、イオン導入法と共に被覆された微小突起アレイの使用に言及したものはない。

【００１７】

またＤＮＡワクチンを細胞内にインビボ送達し、引き続いてＤＮＡワクチンによりコードされるワクチン抗原の細胞内発現、およびクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にタンパク質エピトープの装填を行うためのイオン導入法と共に被覆された微小突起アレイの使用について言及している公開された文献はない。

【００１８】

したがって本発明の目的は、前記の欠点および従来技術による作用物質の送達系に付随する不利を実質的に減らすか、または排除する経皮的な作用物質の送達系および方法を提供することである。

【００１９】

本発明の別の目的は、皮膚の抗原提示細胞（ＡＰＣ）へ経皮的にワクチンを送達するための系および方法を提供することである。

【００２０】

本発明の別の目的は、皮膚への、および免疫学的に関連する皮膚細胞へのワクチンの流れを強化するために、イオン導入法を使用する経皮的ワクチンのための系および方法を提供することである。

【参考文献】

【００２１】

【特許文献１】米国特許仮出願第６０／５１６，１８４号明細書
【特許文献２】米国特許第５，２７９，５４４号明細書
【特許文献３】米国特許第５，２５０，０２３号明細書
【特許文献４】米国特許第３，９６４，４８２号明細書
【特許文献５】米国特許出願第２００２／００１６５６２号明細書

【発明の開示】

【００２２】

発明の要約

上記目的および以下で述べる、そして明らかになる目的に従い、本発明によるワクチンを経皮的に送達するための系および方法は、ドナー電極、カウンター電極、イオン導入エネルギーを電極に供給するための電気回路、ワクチンを含有する経皮送達に適合した製剤、および非エレクトロアクティブ（ｎｏｎ－ｅｌｅｃｔｒｏａｃｔｉｖｅ）微小突出部材から延びる複数の角質層穿刺（ｐｉｅｒｃｉｎｇ）微小突起を有する非エレクトロアクティブ微小突出部材を有するイオン導入デバイスを含んでなる。

【００２３】

本発明の１つの態様では、微小突出部材が少なくとも約１０個の微小突起／ｃｍ^{2}の微小突起密度、より好ましくは少なくとも約２００～２０００個の微小突起／ｃｍ^{2}の範囲の微小突起密度を有する。

【００２４】

１つの態様では、微小突出部材がステンレス鋼、チタン、ニッケルチタン合金または類似の生物適合性材料から構成されている。

【００２５】

最も好適な態様では、微小突出部材がポリマーのような非伝導性材料から構成されてい

る。あるいは微小突出部材はＰａｒｙｌｅｎｅ（商標）のような非伝導性材料で被覆されることができる。

【００２６】

本発明の１つの態様では、微小突出部材は別個の部品である。

【００２７】

別の態様では、微小突出部材はイオン導入デバイスのドナー電極の近位に配置される。

【００２８】

ワクチンはウイルスおよびバクテリア、タンパク質に基づくワクチン、多糖に基づくワクチンおよび核酸に基づくワクチンを含むことができる。

【００２９】

本発明の１つの態様では、ワクチンはタンパク質に基づくワクチンである。そのような態様では、イオン導入エネルギーの電極への適用が、好ましくはタンパク質に基づくワクチンのインビボ細胞内送達を提供し、これによりタンパク質に基づくワクチンの皮膚に存在する細胞への送達が、個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にタンパク質に基づくワクチンのエピトープの細胞装填を導く。

【００３０】

さらなる観点では、細胞性および体液性応答が個体中で生成される。

【００３１】

本発明の別の観点では、ワクチンがＤＮＡワクチンである。そのような態様では、イオン導入エネルギーの電極への適用が、好ましくはＤＮＡワクチンのインビボ細胞内送達、そして続いてＤＮＡワクチンによりコードされるワクチン抗原の細胞発現、およびクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にタンパク質のエピトープの装填を提供する。

【００３２】

さらなる観点では、細胞性および体液性応答が上記個体中で生成される。あるいは細胞性応答のみが生成される。

【００３３】

適切な抗原性作用物質には、限定するわけではないがタンパク質、多糖結合体、オリゴ糖およびリポタンパク質の状態の抗原を含む。これらのサブユニットワクチンには百日咳菌（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｉｓ）（組換えＰＴワクチン－無細胞）、破傷風菌（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｔｅｔａｎｉ）（精製、組換え）、ジフテリア菌（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｄｉｐｔｈｅｒｉａｅ）（精製、組換え）、サイトメガロウイルス（糖タンパク質サブユニット）、グループＡの連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（糖タンパク質サブユニット、破傷風トキソイドをもつ糖結合体グループＡ多糖、トキシン　サブユニット担体に連結されたＭタンパク質／ペプチド、Ｍタンパク質、多価型特異的エピトープ、システインプロテアーゼ、Ｃ５ａペプチダーゼ）、Ｂ型肝炎ウイルス（組換えＰｒｅＳ１、Ｐｒｅ－Ｓ２、組換えコアタンパク質）、Ｃ型肝炎ウイルス（組換え体－発現した表面タンパク質およびエピトープ）、ヒトパピローマウイルス（キャプシドタンパク質、ＴＡ－ＧＮ組換えタンパク質Ｌ２およびｌＥ７［ＨＰＶ－６由来］、ＨＰＶ－１１に由来するＭＥＤＩ－５０１組換えＶＬＰ　Ｌ１、四価組換えＢＬＰＬ１［ＨＰＶ－６由来］、ＨＰＶ－１１、ＨＰＶ－１６およびＨＰＶ－１８、ＬＡＭＰ－Ｅ７［ＨＰＶ－１６由来］）、レジオネラ菌（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）（精製バクテリア表面タンパク質）、髄膜炎菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｅｓ）（破傷風トキソイドとの糖結合体）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（合成ペプチド）、風疹（Ｒｕｂｅｌｌａ）ウイルス（合成ペプチド）、肺炎球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）（髄膜炎菌ＢＯＭＰに結合した糖結合体［１、４、５、６Ｂ、９Ｎ、１４、１８Ｃ、１９Ｖ、２３Ｆ］、ＣＲＭ１９７に結合した糖結合体［４、６Ｂ、９Ｖ、１４、１８Ｃ、１９Ｆ、２３Ｆ］、ＣＲＭ１９７０に結合した糖結合体［１、４、５、６Ｂ、９Ｖ、１４、１８Ｃ、１９Ｆ

、２３Ｆ］、梅毒病原体（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ　ｐａｌｌｉｄｕｍ）（表面リポタンパク質）、水疱帯状疱疹（Ｖａｒｉｃｅｌｌａ　ｚｏｓｔｅｒ）ウイルス（サブユニット、糖タンパク質）、コレラ菌（Ｖｉｂｒｉｏ　ｃｈｏｌｅｒａｅ）（結合リポ多糖）を含む。

【００３４】

全ウイルスまたはバクテリアには、限定するわけではないがサイトメガロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、風疹ウイルス、水疱帯状疱疹ウイルスのような弱毒化または死菌ウイルス、百日咳菌、破傷風菌、ジフテリア菌、グループＡの連鎖球菌、レジオネラ菌、髄膜炎菌、緑膿菌、肺炎球菌、梅毒病原体およびコレラ菌のような弱毒化または死菌バクテリア、ならびにその混合物を含む。

【００３５】

抗原性の作用物質を含有するさらに市販されているワクチンは、限定するわけではないがインフルエンザワクチン、ライム病ワクチン、狂犬病ワクチン、麻疹ワクチン、おたふく風邪ワクチン、水痘ワクチン、痘瘡ワクチン、肝炎ワクチン、百日咳ワクチンおよびジフテリアワクチンを含む。

【００３６】

核酸を含んでなるワクチンには、限定するわけではないが例えばスーパーコイル化プラスミドＤＮＡ；線状プラスミドＤＮＡ；コスミド；バクテリア人工染色体（ＢＡＣ）；酵母人工染色体（ＹＡＣ）；哺乳類人工染色体のような一本鎖および二本鎖核酸；および例えばｍＲＮＡのようなＲＮＡ分子を含む。核酸のサイズは、最高数千キロベースまでであることができる。加えて、本発明の特定の態様では、核酸をタンパク質様の作用物質とカップリングすることができ、または例えばホスホロチオエート部分のように１もしくは複数の化学的修飾を含むことができる。核酸のコード配列は免疫応答を望む抗原に対する配列を含んでなる。さらにＤＮＡの場合、プロモーターおよびポリアデニル化配列もワクチン構築物中に包含される。コードされ得る抗原には、感染性疾患、病原体ならびにガン抗原のすべての抗原性成分を含む。このような核酸は、例えば感染性疾患、ガン、アレルギー、自己免疫および炎症疾患の分野で見いだされる。

【００３７】

ワクチンに含んでなることができる、ワクチン抗原と共に適切な免疫応答を増強するアジュバントには、リン酸アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム、アルファグルカン、β－グルカン、コレラトキシンＢサブユニット、ＣＲＬ１００５、ｘ＝８およびｙ＝２０５の平均値を有するＡＢＡブロックポリマー、ガンマイヌリン、線状（非分枝）β－Ｄ（２－＞１）ポリフルクトフラノキシル－α－Ｄ－グルコース、Ｇｅｒｂｕアジュバント、Ｎ－アセチルグルコサミン－（β１－４）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタミン（ＧＭＤＰ）、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロライド（ＤＤＡ）、亜鉛Ｌ－プロリン塩錯体（Ｚｎ－Ｐｒｏ－８）、Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ（１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン、ＩｍｍＴｈｅｒ（商標）、Ｎ－アセチルグルコアミニル－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－ｉｓｏＧｌｕ－Ｌ－Ａｌａ－グリセロールジパルミテート、ＭＴＰ－ＰＥリポソーム、$C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa-3H_2O$（ＭＴＰ）、Ｍｕｒａｍｅｔｉｄｅ、Ｎａｃ－Ｍｕｒ－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－Ｇｌｎ－OCH_3、Ｐｌｅｕｒａｎ、β－グルカン、ＱＳ－２１、Ｓ－２８４６３、４－アミノ－ａ，ａ－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－エタノール、スクラボ（ｓｃｌａｖｏ）ペプチドＶＱＧＥＥＳＮＤＫ・ＨＣｌ（ＩＬ－１β１６３－１７１ペプチド）、およびトレオニル－ＭＤＰ（Ｔｅｒｍｕｒｔｉｄｅ（商標））、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－トレオニル－Ｄ－イソグルタミン、およびインターロイキン１８、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５を含む。またアジュバントは、例えばＣｐＧ含有オリゴヌクレオチドのようなＤＮＡオリゴヌクレオチドも含む。さらにＩＬ－１８、ＩＬ－２、１Ｌ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－４、ＩＬ１０、ガンマインターフェロンのような免疫応答性リンホカイン、およびＮＦカッパＢ調節シグナル伝達タンパク質をコードする核酸配列を使用することができる。

【００３８】

本発明の好適な態様では、製剤は微小突出部材上に配置された生物適合性コーティングを含んでなる。

【００３９】

微小突出部材に適用されて固体のコーティングを形成するコーティング製剤は、生物適合性担体内に溶解または担体中に懸濁され得る少なくとも１つのワクチンを有する水性および非水性製剤を含んでなることができる。

【００４０】

本発明の１つの態様では、コーティング製剤は両イオン性、両親媒性、カチオン性、アニオン性または非イオン性であることができる少なくとも１つの表面活性剤を含み、ラウロアンホ酢酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、セチルピリジニウムクロライド（ＣＰＣ）、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド（ＴＭＡＣ）、ベンザルコニウム、クロライド、Ｔｗｅｅｎ２０およびＴｗｅｅｎ８０のようなポリソルベート、ソルビタンラウレートのようなソルビタン誘導体、およびラウレス－４のようなアルコキシル化アルコールを含んでなる。

【００４１】

本発明の１つの態様では、表面活性剤の濃度はコーティング溶液製剤の約０．００１～２重量％の範囲である。

【００４２】

本発明のさらなる態様では、コーティング製剤が両親媒性を有する少なくとも１つのポリマー性材料またはポリマーを含み、これは限定するわけではないが、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）のようなセルロース誘導体、ならびにプルロニックを含んでなることができる。

【００４３】

本発明の１つの態様では、両親媒性を表すポリマーの濃度が好ましくは、コーティングの約０．０１～２０重量％の範囲、より好ましくは約０．０３～１０重量％の範囲である。

【００４４】

別の態様ではコーティング製剤は以下の群：ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）、ポリエチレングリコールおよびその混合物等のポリマーから選択される親水性ポリマーを含む。

【００４５】

好適な態様では、コーティング製剤中の親水性ポリマーの濃度が好ましくは、コーティング製剤の約０．０１～２０重量％の範囲、より好ましくは約０．０３～１０重量％の範囲である。

【００４６】

本発明の別の態様では、コーティング製剤が生物適合性担体を含み、これには限定するわけではないが、ヒトアルブミン、生物工学で作られたヒトアルブミン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリヒスチジン、ペントサンポリスルフェート、ポリアミノ酸、シュクロース、トレハロース、メレジトース、ラフィノースおよびスタキオースを含んでなることができる。

【００４７】

好ましくはコーティング製剤中の生物適合性担体の濃度は、コーティング製剤の約２～７０重量％の範囲、より好ましくは約５～５０重量％の範囲である。

【００４８】

さらなる態様では、コーティング製剤は安定化剤を含み、これには限定するわけではないが非還元糖、多糖、還元糖またはＤＮａｓｅインヒビターを含んでなることができる。

【００４９】

別の態様では、コーティング製剤が血管収縮薬を含み、これには限定するわけではないが、アミドフィリン（ａｍｉｄｅｐｈｒｉｎ）、カファミノール（ｃａｆａｍｉｎｏｌ）、シクロペンタミン、デオキシエピネフリン、エピネフリン、フェリプレシン、インダナゾリン、メチゾリン（ｍｅｔｉｚｏｌｉｎ）、ミドドリン（ｍｉｄｏｄｒｉｎ）、ナファゾリン、ノルデフリン、オクトドリン（ｏｃｔｏｄｒｉｎ）、オルニプレシン（ｏｒｎｉｐｒｅｓｓｉｎ）、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルエタノールアミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキセドリン、プソイドエフェドリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ツアミノヘプタン、チマゾリン、バソプレシン、キシロメタゾリンおよびそれらの混合物を含んでなることができる。最も好適な血管収縮薬にはエピネフリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、インダナゾリン、メチゾリン、トラマゾリン、チマゾリン、オキシメタゾリン、およびキシロメタゾリンを含む。

【００５０】

使用する場合には血管収縮薬の濃度は、好ましくはコーティングの約０．１重量％～１０重量％の範囲である。

【００５１】

本発明のさらに別の態様では、コーティング製剤が少なくとも１つの「経路開通性モジュレーター（ｐａｔｈｗａｙ　ｐａｔｅｎｃｙ　ｍｏｄｕｌａｔｏｒ）」を含み、これには限定するわけではないが、浸透性剤（例えば塩化ナトリウム）、両イオン性化合物（例えばアミノ酸）、および抗炎症剤（ベタメタゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、トリアムシノロンアセトニド２１－リン酸二ナトリウム、ヒドロコルタメート塩酸塩、ヒドロコルチゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、パラメタゾンリン酸二ナトリウムおよびプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩のような）、および抗凝固剤（クエン酸、クエン酸塩（例えばエン酸ナトリウム）、硫酸デキストランナトリウム、アスピリンおよびＥＤＴＡを含んでなることができる。

【００５２】

好ましくはコーティング製剤は、約５００センチポイズ未満そして３センチポイズより大きな粘度を有する。

【００５３】

本発明の１つの態様では、微小突起表面から測定した時、コーティング厚は約２５ミクロン未満、より好ましくは１０ミクロン未満である。

【００５４】

本発明の別の態様では、製剤はゲルパックに包含され得るヒドロゲルを含んでなる。好ましくは系はヒドロゲル製剤を含むために適合されている、ドナー電極に隣接して配置された作用物質リザーバーを含んでなる。

【００５５】

したがって、本発明の特定の態様では、ヒドロゲル製剤は少なくとも１つのワクチンまたは免疫学的に活性な作用物質を含む。好ましくは作用物質は、限定するわけではないがウイルスおよびバクテリア、タンパク質に基づくワクチン、多糖に基づワクチンおよび核酸に基づくワクチンを含め、前記ワクチンの１つを含んでなる。

【００５６】

ドナーリザーバーに含まれるヒドロゲル製剤（１つもしくは複数）は、好ましくは高分子量のポリマー網を有する水に基づくヒドロゲルを含んでなる。

【００５７】

本発明の好適な態様では、ポリマー網には限定するわけではないが、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）およびプ

ルロニックを含んでなる。

【００５８】

ヒドロゲル製剤は好ましくは１つの表面活性剤を含み、これは両イオン性、両親媒性、カチオン性、アニオン性または非イオン性であることができる。

【００５９】

本発明の１つの態様では、表面活性剤が、ラウロアンホ酢酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、セチルピリジニウムクロライド（ＣＰＣ）、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド（ＴＭＡＣ）、ベンザルコニウム、クロライド、Ｔｗｅｅｎ２０およびＴｗｅｅｎ８０のようなポリソルベート、ソルビタンラウレートのようなソルビタン誘導体、およびラウレス－４のようなアルコキシル化アルコールを含んでなることができる。

【００６０】

別の態様では、ヒドロゲル製剤は両親媒性を有するポリマー性材料またはポリマーを含み、これには限定するわけではないがヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）のようなセルロース誘導体ならびにプルロニックを含んでなることができる。

【００６１】

本発明のさらなる態様では、ヒドロゲルは少なくとも１つの経路開通性モジュレーターを含み、これには限定するわけではないが、浸透性剤（例えば塩化ナトリウム）、両イオン性化合物（例えばアミノ酸）、および抗炎症剤（ベタメタゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、トリアムシノロンアセトニド２１－リン酸二ナトリウム）、ヒドロコルタメート塩酸塩、ヒドロコルチゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、パラメタゾンリン酸二ナトリウム、プレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩のような）、および抗凝固剤（クエン酸、クエン酸塩（例えばクエン酸ナトリウム）、硫酸デキストランナトリウムおよびＥＤＴＡのような）を含んでなることができる。

【００６２】

本発明のさらに別の態様では、ヒドロゲル製剤が少なくとも１つの血管収縮薬を含み、これには限定するわけではないがエピネフリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、インダナゾリン、メチゾリン、トラマゾリン、チマゾリン、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、アミドフィリン、カファミノール、シクロペンタミン、デオキシエピネフリン、エピネフリン、フェリプレシン、インダナゾリン、メチゾリン、ミドドリン、ナファゾリン、ノルデフリン、オクトドリン、オルニプレシン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルエタノールアミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキセドリン、プソイドエフェドリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ツアミノヘプタン、チマゾリン、バソプレシンおよびキシロメタゾリンおよびその混合物を含んでなることができる。

【００６３】

本発明に従い、送達されるワクチンはゲルパックリザーバーに配置されるヒドロゲル製剤に含まれるか、微小突出部材上に配置される生物適合性コーティングに含まれるか、またはヒドロゲル製剤および生物適合性コーティングの両方に含まれることができる。さらにコーティング中にワクチンを含んでなる態様は、コーティングを水和し、そして溶解するヒドロゲルリザーバーも使用することができる。

【００６４】

本発明の１つの態様に従い、ワクチン（ヒドロゲル製剤に含まれるか、作用物質のリザーバーに配置されるか、微小突出部材上の生物適合性コーティングに含まれるか、または両方）は、以下のようなイオン導入デバイスを介して患者に送達される：上で検討した系を患者の皮膚と完全に接触させて置き、ここで微小突起が角質層を穿刺し、電流が電極にかけられ、そしてワクチンが送達される。

【００６５】
１つの態様では、微小突出部材は電極と一体化し、すなわち電流は微小突出部材を取り外す前にかけられる。
【００６６】
さらに好適な態様に従い、被覆された微小突出部材が最初に患者の皮膚に、好ましくは打撃（ｉｍｐａｃｔ）アプリケーターを介して適用され、次いでイオン導入デバイスが皮膚に適用され、これにより電極アッセンブリーが適用した微小突出部材と接触する。また好ましくはアプリケーターは、微小突出部材を、該微小突起部材が１０ミリ秒以内に１ｃｍ^{2}の微小突出部材あたり少なくとも０．０５ジュールの力で患者の角質層を打つ様式で適用することができる。
【００６７】
代替的な態様では、被覆された微小突出部材を適用および取り外した後に、イオン導入デバイスを患者の皮膚の前以て処置された領域付近に置く。
【００６８】
本発明の１つの態様では、イオン導入デバイスが患者皮膚に配置された後、約５０μＡ～２０ｍＡの範囲の電流が１０秒から１日の範囲の期間にわたり流される。
【００６９】
代替的態様では、イオン導入デバイスが患者の皮膚に置かれた後、約０．５Ｖ～２０Ｖの範囲の電圧が約１０秒から１日の範囲の期間にわたりかけられる。
【００７０】
本発明の１つの態様では、イオン導入デバイスが患者の皮膚に配置された後、目標アンペアまたは電圧はかけた電気条件をゆっくりと上げることにより達成される。
【００７１】
代替的態様では、目標アンペアまたは電圧から出発して、電気条件は経時的に下げられる。
【００７２】
別の代替的態様では、上記の電気条件を使用して１秒から１２時間持続する連続パルスがイオン導入の全期間中にかけられる。
【００７３】
ワクチンがタンパク質に基づくワクチンである本発明の方法では、イオン導入エネルギーの電極への適用が、好ましくはタンパク質に基づくワクチンのインビボ細胞内送達を提供し、これによりタンパク質に基づくワクチンの皮膚に存在する細胞への送達が、個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にワクチンのエピトープの細胞装填を導く。また好ましくは細胞性および体液性応答が該個体中で生成される。
【００７４】
ワクチンがＤＮＡワクチンである本発明の方法では、イオン導入エネルギーの電極への供給が、ＤＮＡに基づくワクチンのインビボ細胞内送達を提供し、これによりＤＮＡに基づくワクチンの皮膚に存在する細胞への送達が、ＤＮＡワクチンによりコードされるワクチン抗原の細胞発現、および個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にワクチンエピトープの装填を導く。また好ましくは細胞性および体液性応答が該個体中で生成される。あるいは細胞性応答のみが生成される。
【００７５】
発明の詳細な説明
本発明を詳細に説明する前に、本発明はそのままの特定の例示される材料、方法および構造に限定されず、もちろん変動し得ると理解される。すなわち本明細書に記載するものに類似または均等な多くの材料および方法を本発明の実施に使用することができるが、好適な材料および方法を本明細書に記載する。
【００７６】
また本明細書で使用する用語は本発明の特定の態様を記載する目的のみのためであり、

そして限定を意図するものではないと理解される。

【００７７】

他に定義しない限り、本明細書で使用するすべての技術的および科学的用語は、本発明が関係する分野の当業者に通常に理解されている意味と同じ意味を有する。

【００７８】

さらに本明細書に引用するすべての刊行物、特許および特許出願は、今までもこれからも参照により全部、本明細書に編入する。

【００７９】

最後に本明細書および添付する特許請求の範囲で使用するように、単数形“ａ”、“ａｎ“および“ｔｈｅ”は、内容が明らかにそれ以外を示す場合を除き、複数形を含む。すなわち例えば「活性な作用物質」は、２以上のそのような作用物質を含み、「微小突起」は２以上のそのような微小突起等を含む。

【００８０】

定義

本明細書で使用する用語「経皮的」は、作用物質の皮膚への、かつ／または皮膚を介した送達を意味する。

【００８１】

本明細書で使用する用語「経皮的流れ」は、経皮的送達の速度を意味する。

【００８２】

本明細書で使用する用語「ワクチン」は、免疫学的に有効な量で投与された時、有益な免疫応答を誘起することができる抗原のような免疫学的に活性な作用物質（１つまたは複数）を含む物質または混合物の組成物を指す。そのような作用物質の例には限定するわけではないがウイルスおよびバクテリア、タンパク質に基づくワクチン、多糖に基づくワクチンおよび核酸に基づくワクチンを含む。

【００８３】

特にタンパク質に基づくワクチンおよびＤＮＡワクチンに関して、イオン導入法は好ましくはワクチンのインビボ細胞送達を提供する。タンパク質に基づくワクチンの場合、皮膚に存在する細胞への送達は、個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にタンパク質に基づくワクチンのエピトープの細胞装填を導く。好ましくは細胞性および体液性応答が生成される。

【００８４】

ＤＮＡワクチンに関して、ＤＮＡに基づくワクチンの皮膚に存在する細胞への送達は、ＤＮＡワクチンによりコードされるワクチン抗原の細胞発現、および個体のクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子に加えてクラスＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ提示分子上にワクチンのエピトープの装填を導く。また好ましくは細胞性および体液性応答が個体中で生成される。あるいは細胞性応答のみが生成される。

【００８５】

本発明に使用することができる適切な抗原性作用物質には限定するわけではないが、タンパク質、多糖結合体、オリゴ糖およびリポタンパク質の状態の抗原を含む。これらのサブユニットワクチンには百日咳菌（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｉｓ）（組換えＰＴワクチン－無細胞）、破傷風菌（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｔｅｔａｎｉ）（精製、組換え）、ジフテリア菌（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｄｉｐｔｈｅｒｉａｅ）（精製、組換え）、サイトメガロウイルス（糖タンパク質サブユニット）、グループＡの連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）（糖タンパク質サブユニット、破傷風トキソイドをもつ糖結合体グループＡ多糖、トキシン　サブユニット担体に連結されたＭタンパク質／ペプチド、Ｍタンパク質、多価型特異的エピトープ、システインプロテアーゼ、Ｃ５ａペプチダーゼ）、Ｂ型肝炎ウイルス（組換えＰｒｅＳ１、Ｐｒｅ－Ｓ２、組換えコアタンパク質）、Ｃ型肝炎ウイルス（組換え体－発現した表面タンパク質およびエピトープ）、ヒトパピローマウイルス（キャプシドタンパク質、ＴＡ－ＧＮ組換えタンパク質Ｌ２およびｌＥ７［ＨＰＶ－６由来］、ＨＰＶ－１１に由来するＭＥＤＩ－５０１組換えＶＬＰ

Ｌ１、四価組換えＢＬＰＬ１［ＨＰＶ－６由来］、ＨＰＶ－１１、ＨＰＶ－１６およびＨＰＶ－１８、ＬＡＭＰ－Ｅ７［ＨＰＶ－１６由来］）、レジオネラ菌（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）（精製バクテリア表面タンパク質）、髄膜炎菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｅｓ）（破傷風トキソイドとの糖結合体）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）（合成ペプチド）、風疹（Ｒｕｂｅｌｌａ）ウイルス（合成ペプチド）、肺炎球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）（髄膜炎菌Ｂ ＯＭＰに結合した糖結合体［１、４、５、６Ｂ、９Ｎ、１４、１８Ｃ、１９Ｖ、２３Ｆ］、ＣＲＭ１９７に結合した糖結合体［４、６Ｂ、９Ｖ、１４、１８Ｃ、１９Ｆ、２３Ｆ］、ＣＲＭ１９７０に結合した糖結合体［１、４、５、６Ｂ、９Ｖ、１４、１８Ｃ、１９Ｆ、２３Ｆ］、梅毒病原体（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ）（表面リポタンパク質）、水疱帯状疱疹（Ｖａｒｉｃｅｌｌａ ｚｏｓｔｅｒ）ウイルス（サブユニット、糖タンパク質）、コレラ菌（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａｅ）（結合リポ多糖）を含む。

【００８６】

全ウイルスまたはバクテリアには、限定するわけではないがサイトメガロウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、風疹ウイルスおよび水疱帯状疱疹ウイルスのような弱毒化または死菌ウイルス、百日咳菌、破傷風菌、ジフテリア菌、グループＡの連鎖球菌、レジオネラ菌、髄膜炎菌、緑膿菌、肺炎球菌、梅毒病原体およびコレラ菌のような弱毒化または死菌バクテリア、ならびにその混合物を含む。

【００８７】

また抗原性の作用物質を含有する市販されている多数のワクチンも本発明に用途を有し、それらには限定するわけではないがインフルエンザワクチン、ライム病ワクチン、狂犬病ワクチン、麻疹ワクチン、おたふく風邪ワクチン、水痘ワクチン、痘瘡ワクチン、肝炎ワクチン、百日咳ワクチンおよびジフテリアワクチンを含む。

【００８８】

本発明の方法に従い送達できる核酸を含んでなるワクチンには、限定するわけではないが例えばスーパーコイル化プラスミドＤＮＡ；線状プラスミドＤＮＡ；コスミド；バクテリア人工染色体（ＢＡＣ）；酵母人工染色体（ＹＡＣ）；哺乳類人工染色体のような一本鎖および二本鎖核酸；および例えばｍＲＮＡのようなＲＮＡ分子を含む。核酸のサイズは、最高数千キロベースまででであることができる。加えて、本発明の特定の態様では、核酸をタンパク質様の作用物質とカップリングすることができ、または例えばホスホロチオエート部分のように１もしくは複数の化学的修飾を含むことができる。核酸のコード配列は免疫応答を望む抗原に対する配列を含んでなる。さらにＤＮＡの場合、プロモーターおよびポリアデニル化配列もワクチン構築物中に包含される。コードされ得る抗原には、感染性疾患、病原体ならびにガン抗原のすべての抗原性成分を含む。このような核酸は、例えば感染性疾患、ガン、アレルギー、自己免疫および炎症疾患の分野で見いだされる。

【００８９】

ワクチンに含んでなることができる、ワクチン抗原と共に適切な免疫応答を増強するアジュバントは、リン酸アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム、アルファグルカン、β－グルカン、コレラトキシンＢサブユニット、ＣＲＬ１００５、ｘ＝８およびｙ＝２０５の平均値を有するＡＢＡブロックポリマー、ガンマイヌリン、線状（非分枝）β－Ｄ（２－＞１）ポリフルクトフラノキシル－α－Ｄ－グルコース、Ｇｅｒｂｕアジュバント、Ｎ－アセチルグルコサミン－（β１－４）－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－アラニル－Ｄ－グルタミン（ＧＭＤＰ）、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロライド（ＤＤＡ）、亜鉛Ｌ－プロリン塩錯体（Ｚｎ－Ｐｒｏ－８）、Ｉｍｉｑｕｉｍｏｄ（１－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン、ＩｍｍＴｈｅｒ（商標）、Ｎ－アセチルグルコアミニル－Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－ｉｓｏＧｌｕ－Ａｌａ－グリセロールジパルミテート、ＭＴＰ－ＰＥリポソーム、$C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa-3H_2O$（ＭＴＰ）、Ｍｕｒａｍｅｔｉｄｅ、Ｎａｃ－Ｍｕｒ－Ｌ－Ａｌａ－Ｄ－Ｇｌｎ－OCH_3、Ｐｌｅｕｒａｎ、β－グルカン、ＱＳ－２１、Ｓ－２８４６

３、４－アミノ－ａ，ａ－ジメチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－エタノール、スクラボペプチド：ＶＱＧＥＥＳＮＤＫ・ＨＣｌ（ＩＬ－１β１６３－１７１ペプチド）、およびトレオニル－ＭＤＰ（Ｔｅｒｍｕｒｔｉｄｅ（商標））、Ｎ－アセチルムラミル－Ｌ－トレオニル－Ｄ－イソグルタミン、およびインターロイキン１８、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５を含む。アジュバントは、例えばＣｐＧ含有オリゴヌクレオチドのようなＤＮＡオリゴヌクレオチドも含む。さらにＩＬ－１８、ＩＬ－２、１Ｌ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－４、ＩＬ１０、ガンマインターフェロンのような免疫応答性リンホカイン、およびＮＦカッパＢ調節シグナル伝達タンパク質をコードする核酸配列を使用することができる。

【００９０】

また記載したワクチンは、遊離塩基、酸、荷電した、または非荷電分子、分子錯体または製薬学的に許容され得る塩の成分のような種々の形態であることもできる。さらに体内のｐＨ、酵素等で容易に加水分解される活性な作用物質の単純な誘導体（エーテル、エステル、アミド等のような）を使用することができる。

【００９１】

当業者には認識されているように、わずかな例外を除いてａｌｕｍ－アジュバント化ワクチン製剤は多くは凍結および乾燥で効力を失う。本発明のａｌｕｍ－吸着ワクチン製剤の効力および／または免疫原性を保存するために、記載した製剤は仮出願番号＿＿＿＿＿＿［２００４年９月２８日に出願された代理人処理番号ＡＬＺ５１５６ＰＳＰ１］（これは引用により本明細書に編入する）に開示されているようにさらに処理することができる。

【００９２】

１より多くのワクチンを本発明の作用物質源、リザーバーおよび／またはコーティングに包含させてもよく、そして「活性な作用物質」という用語の使用は、２以上のそのような活性な作用物質または薬剤の使用を排除しない。

【００９３】

用語「生物学的に有効な量」または「生物学的に有効な速度」は、ワクチンが免疫学的に活性な作用物質である時に使用すべきであり、そして所望する免疫学的な、しばしば有利な結果を刺激または開始するために必要な免疫学的に活性な作用物質の量または速度を指す。本発明のヒドロゲル製剤およびコーティングに採用される免疫学的に活性な作用物質の量は、所望する免疫学的結果を達成するために必要な活性な作用物質の量を送達するために必要な量である。実際には、この量は送達される特定の免疫学的に活性な作用物質、送達部位、および活性な作用物質の皮膚組織への送達に関する溶解および放出動力学に依存して広く変動するだろう。

【００９４】

本明細書で使用する用語「微小突起」は、生きている動物、特に哺乳動物、そしてさらに特別にはヒトの角質を通って下にある表皮層、または表皮および真皮層を穿刺または切開するために適合された穿刺要素を指す。

【００９５】

本発明の１つの態様では、穿刺要素は１０００ミクロン未満の突起長を有する。さらなる態様では、穿刺要素は５００ミクロン未満の突起長、より好ましくは２５０ミクロン未満の突起長を有する。微小突起は典型的には約５～５０ミクロンの幅および厚さを有する。微小突起は針、中空針、刃、ピン、パンチおよびそれらの組み合わせのような種々の形状に形成されることができる。

【００９６】

本明細書で使用する用語「微小突出部材」とは一般に、角質層を穿刺するためにアレイに並べられた複数の微小突起を含んでなる微小突起アレイを内包する。微小突出部材は薄いシートから複数の微小突起をエッチングするか、または穴空けし、そして図３に示すようにシートの平面の微小突起をホールドする（ｆｏｌｄ）か、曲げて（ｂｅｎｄ）形状を形成することにより形成することができる。微小突出部材は引用により本明細書に編入す

る米国特許第６，０５０，９８８号明細書に開示されているように、各片（１もしくは複数）の縁に沿って微小突起を有する１もしくは複数の片を形成することによるような、他の既知の様式でも形成することができる。

【００９７】

本明細書で使用する用語「イオン導入」とは一般に、体表（皮膚、粘膜または爪のような）を介して治療薬（荷電した、非荷電の、またはその混合物）の送達を指し、ここで送達は電位の適用により少なくとも一部が誘導されるか、または促進される。当該技術分野で知られているように、イオン導入法、電気輸送法（ｅｌｅｃｔｒｏｔｒａｎｓｐｏｒｔ）には、荷電したイオンの電気的に誘導された輸送が関与する。

【００９８】

電気浸透法（ｅｌｅｃｔｒｏｏｓｍｏｓｉｓ）は、非荷電の、または中性に荷電された分子の経皮的輸送が含まれる（例えばグルコースの経皮的サンプリング）別の種類の電気輸送法であるが、作用物質を含む溶媒の電場の影響下での膜を介した移動が関与する。

【００９９】

多くの場合で、１より多くの記載した方法が同時に異なる程度で起こり得る。したがって「イオン導入」という用語は本明細書でその最も広い可能な解釈が与えられ、作用物質が実際に輸送される具体的なメカニズム（１もしくは複数）にかかわらず、電気的に誘導されるか、または強化される少なくとも１つの荷電した、または非荷電の、またはその混合物の輸送を含む。

【０１００】

典型的な経皮的イオン導入系では、マイクロアンペアから数ミリアンペアの範囲の低い定電流が、数分から数日の範囲の長期間流される。あるいはミリボルトから数ボルトの範囲の低い定電圧が数分から数日の範囲の長期間かけられる。目標とするアンペア数および電圧数は、適用した電気条件をゆっくりと上げることによっても達成することができる。あるいは目標とするアンペア数または電圧数から始めて、電気条件は経時的に下げてもよい。あるいは上記の電気条件を使用した連続的パルスがイオン導入の全期間に適用される。集合的に、上記の電気条件を本明細書では「イオン導入エネルギー」と呼ぶ。上記の条件は電気穿孔の分野で適用されるような電気条件とは異なり、そして細胞膜を通る測定可能な孔の形成をもたらさない。

【０１０１】

本明細書で使用する「電気穿孔」という用語は一般に、細胞を強い電場に短時間暴露することが一時的に細胞膜を不安定化すると認識されている。この効果は誘導された経膜電位による誘電的破損と説明載され、そして「電気的浸透化（ｅｌｅｃｔｒｏｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ）」と呼ぶことができる。好ましくは細胞膜の浸透化状態は一過性である。典型的には、細胞は電気的処置が停止した後に、数分の次元で不安定化された状態になっている。孔空けのための電場は、一般に大変短時間の（マイクロからミリ秒）タイムコースのパルスおよび５０Ｖ／ｃｍより大きい強さの場を使用して、コンデンサ放電発電機（ｃａｐａｃｉｔｏｒ　ｄｉｓｃｈａｒｇｅ　ｐｏｗｅｒ　ｕｎｉｔ）により生成される。短形波および高周波パルスも細胞の電気穿孔に使用されてきた。

【０１０２】

上に示したように、本発明はワクチンを患者に経皮的に投与するための系および方法を含んでなる。この系は一般に、ドナー電極、カウンター電極、およびイオン導入エネルギーを電極に供給するための電気回路、および非エレクトロアクティブ微小突出部材から延びる複数の角質層穿刺微小突起を有する非エレクトロアクティブ微小突出部材を有するイオン導入送達デバイスを含んでなる。

【０１０３】

ここで図１および２を参照にして、本発明の方法に従い使用することができる例示的なイオン導入デバイスの概略的な具体的説明を示す。最初に図１を参照にして、イオン導入デバイス１０ａは一般にドナー電極アッセンブリー１２およびカウンター電極アッセンブリー１４を含む。これらの電極アッセンブリー１２、１４の設計は重要ではなく、そして

任意の特定のデバイスで、あるいは示したデバイス１０の操作で逆でもよい。

【０１０４】

さらに電極アッセンブリーは図１に示すような別個のユニットであることができ、または間に絶縁体を有する一体化ユニットでもよい。

【０１０５】

イオン導入デバイス１０ａはさらに、電極アッセンブリー１２および１４と連絡している電気回路２０、および電池のような適切な電源２２を含む。

【０１０６】

戻って図１を参照にして、電極アッセンブリー１２は、好ましくは作用物質リザーバー１６に隣接して配置されたドナー電極１３を含む。作用物質リザーバー１６は中に作用物質製剤（例えばヒドロゲル製剤）を受けるように適合されている。イオン交換膜（示さず）が、イオン的競合を最少にするために、作用物質リザーバー１６とドナー電極１３との間に場合により差し込まれることができる。さらに電解質ヒドロゲル（示さず）を、場合によりイオン交換膜とドナー電極１３との間に差し込むことができる。

【０１０７】

図１に具体的に説明するように、電極アッセンブリー１４は、好ましくは戻りリザーバー１８に隣接して配置されたカウンター電極１５を含む。戻りリザーバー１８は食塩水ヒドロゲルのような適切な電解質をその中に受けるように適合されている。

【０１０８】

ドナーおよびカウンター電極は、金属のような電気的に伝導性の材料からなることが好ましい。例えば電極は、金属ホイル、金属スクリーン、適切な裏材上に沈積または塗られた金属から形成されるか、または圧延、フィルム蒸発により、またはポリマー性結合マトリックス中の電気誘導性材料を混合することにより形成することができる。適切な電気伝導性材料の例には、限定するわけではないが炭素、グラファイト、銀、亜鉛、アルミニウム、白金、ステンレス鋼、金およびチタンを含む。例えば上記のように、陽極は銀からなることができ、これは電気化学的に酸化可能である。陰極は炭素および電気化学的に還元可能な塩化銀からなることができる。

【０１０９】

銀は哺乳動物に対して比較的低い毒性から他の金属よりも好適である。塩化銀は陰極で起こる電気化学的還元反応（ＡｇＣｌ＋ｃ．ｓｕｐ．－ＡＧ＋Ｃｌ．ｓｕｐ．－）がクロライドイオンを生産し、これはほとんどの哺乳動物に一般的であり、そして非毒性であるので好適である。

【０１１０】

ドナーおよびカウンター電極は電気回路２０に直接連結され、そして本明細書では「電場応答性」と定める。

【０１１１】

イオン導入デバイス１０ａは、好適な態様において電極アッセンブリー１２の近位に配置される微小突出部材３０をさらに含む。以下でさらに詳細に検討するように、微小突出部材３０は患者に適用された時、角質層を穿刺するために適合した複数の微小突起３４（またはそのアレイ）を含む（図３を参照にされたい）。

【０１１２】

図２を参照にして本発明の範囲内で使用することができるさらなるイオン導入デバイス１０ｂを示す。図２に具体的に説明するように、デバイス１０ｂは微小突出部材３０が別個の部品である点を除いて、図１に示すデバイス１０ａと本質的に同じである。

【０１１３】

一般に、電極アッセンブリー１２、１４の合わせた皮膚接触面積は、約１ｃｍ^{2}から約２００ｃｍ^{2}の範囲であるが、典型的には約５ｃｍ^{2}から約５０ｃｍ^{2}の範囲となり得る。

【０１１４】

本発明に従い、イオン導入デバイス１０ｂは任意のイオン伝導性接着層により皮膚に接

着されることができる。あるいは連結させて、デバイスを皮膚に定着するために微小突起３４はかえし（ｂａｒｂ）として形成することができる。

【０１１５】

またデバイス１０ａまたは１０ｂは、デバイスを皮膚に適用する直前に除去される剥離可能なリリースライナーを含むことが好ましい。あるいはデバイス１０ａまたは１０ｂは、経皮的薬剤送達デバイスに通常使用される種類の接着上張りにより皮膚に接着させることができる。

【０１１６】

ここで図３を参照にして、本発明で使用するための微小突出部材３０の１態様を示す。図３に示すように、微小突出部材３０は、複数の微小突起３４を有する微小突起アレイ３２を含む。微小突起３４は好ましくはシート３６から実質的に９０°の角度で延び、この記載する態様は開口３８を含む。

【０１１７】

本発明に従い、シート３６はシート３６の裏材４０を含む送達パッチに包含することができ、そしてパッチを皮膚に接着するための接着剤１６を含むことができる（図５を参照にされたい）。この態様では、微小突起３４は、薄い金属シート３６から複数の微小突起３４をエッチングまたは穴空けし、そして微小突起３４をシート３６の平面から折り曲げることにより形成される。

【０１１８】

本発明の１つの態様では、微小突出部材３０は少なくとも約１０個の微小突起／ｃｍ^2、より好ましくは少なくとも約２００～２０００個の微小突起／ｃｍ^{2}の範囲の微小突起密度を有する。好ましくは、作用物質が通るユニット面積あたりの開口数は、少なくとも約１０個の開口／ｃｍ^2、そして約２０００個の開口／ｃｍ^{2}未満である。

【０１１９】

示すように、微小突起３４は好ましくは１０００ミクロン未満の突起長を有する。１つの態様では、微小突起３４は５００ミクロン未満、より好ましくは２５０ミクロン未満の突起長を有する。また微小突起３４は、好ましくは約５～５０ミクロンの幅および厚さを有する。

【０１２０】

微小突出部材３０は、ステンレン鋼、チタン、ニッケルチタン合金または類似の生物適合性材料のような種々の金属から製造することができる。好ましくは微小突出部材３０はチタンから製造される。

【０１２１】

本発明に従い、微小突出部材３０はポリマーのような非伝導性材料から構成することもできる。あるいは微小突出部材は、Ｐａｒｙｌｅｎｅ（商標）のような非伝導性材料で被覆することもできる。

【０１２２】

本発明に従い、微小突出部材３０は好ましくは非エレクトロアクティブである（すなわち電解質により電極１３から分かれている）。

【０１２３】

本発明に使用することができる微小突出部材には、限定するわけではないが、米国特許第６，０８３，１９６号、同第６，０５０，９８８号および同第６，０９１，９７５号明細書（これらは引用により全部、本明細書に編入する）に開示された部材を含む。

【０１２４】

本発明に使用することができる他の微小突出部材には、米国特許第５，８７９，３２６号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示された部材のような、シリコンチップエッチング技術を使用してシリコンをエッチングすることにより、またはエッチングしたマイクロ－モールドを使用してプラスチックを成形することにより形成される部材を含む。

【０１２５】

本発明に従い、送達される生物学的に活性な作用物質（すなわちワクチン）は、作用物質リザーバー１６に配置されたヒドロゲル製剤に含まれるか、微小突出部材３０上に配置された生物適合性コーティング中に含まれるか、またはヒドロゲル製剤および生物適合性コーティングの両方に含まれることができる。

【０１２６】

ここで図４を参照にして、生物適合性コーティング３５を含む微小突起３４を有する微小突出部材３０を示す。本発明に従い、コーティング３５は一部または完全に各微小突起３４を被覆することができる。例えばコーティング３５は微小突起３４上の乾燥パターンコーティングであることができる。またコーティング３５は、微小突起３４が形成される前または後に適用することができる。

【０１２７】

本発明に従い、コーティング３５は種々の既知の方法により微小突起３４に適用することができる。好ましくはコーティングは皮膚を穿刺する微小突出部材３０または微小突起３４の一部分にのみ適用される（例えばチップ３９）。

【０１２８】

１つのそのようなコーティング法は、浸漬コーティングを含んでなる。浸漬コーティングは、微小突起３４をコーティング溶液に部分的に、または全部浸すことにより微小突起を被覆する手段として説明することができる。部分的な浸漬技術の使用により、コーティング３５を微小突起３４のチップ３９にのみ限定することが可能である。

【０１２９】

さらなるコーティング法は、同様にコーティング３５を微小突起３４のチップ３９に限定する回転コーティングメカニズムを採用する回転コーティングを含んでなる。回転コーティング法は、米国特許出願第１０／０９９，６０４号明細書（公開番号２００２／０１３２０５４）に開示されている（これは引用により全部、本明細書に編入する）。

【０１３０】

記載した出願で詳細に検討されているように、開示された回転コーティング法は皮膚を穿刺する間に微小突起３４から容易に移動されない滑らかなコーティングを提供する。この微小突起チップコーティングの滑らかな横断面を図２Ａでさらに具体的に説明する。

【０１３１】

本発明に従い、微小突起３４はさらに開口部（示さず）、溝（示さず）、表面の不規則性（ｉｒｒｅｇｕｌａｒｉｔｙ）（示さず）または類似の修飾のようなコーティング３５の容量を受ける、かつ／または強化するために適合した手段を含むことができ、ここでこの手段はより多くの量のコーティングが沈積できる上昇した表面積を提供する。

【０１３２】

本発明の方法の範囲内で使用することができる別のコーティング法は、噴霧コーティングを含んでなる。本発明に従い、噴霧コーティングはコーティング組成物のエーロゾル懸濁液の形成を包含することができる。１つの態様では、約１０～２００ピコリットルの液滴サイズを有するエーロゾル懸濁液が微小突起１０上に噴霧され、次いで乾燥される。

【０１３３】

パターンコーティングも微小突起３４を被覆するために使用することができる。パターンコーティングは、微小突起表面に沈積する液体を配置するための分配システムを使用して適用することができる。沈積する液体の量は、好ましくは０．１から２０ナノリットル／微小突起の範囲である。適切な正確な計量液体分配器の例は、米国特許第５，９１６，５２４号、同第５，７４３，９６０号、同第５，７４１，５５４号および同第５，７３８，７２８号明細書に開示され、これらは引用により全部、本明細書に編入する。

【０１３４】

また微小突起コーティング製剤または溶液は、既知のソレノイドバルブディスペンサー、任意の流体移動手段および一般には電場の使用により制御される配置手段を使用したインクジェット技術を使用して適用することもできる。印刷工業からの他の液体分配技術、または当該技術分野で知られている類似の液体分配技術を、本発明のパターンコーティン

グを適用するために使用することができる。

【０１３５】

示したように、本発明の１つの態様に従い、固体コーティングを形成するために微小突出部材３０に適用するコーティング製剤は、少なくとも１つの生物学的に活性な作用物質、より好ましくはワクチンを有する水性および非水性の製剤を含んでなることができる。本発明に従い、ワクチンは生物適合性担体に溶解されるか、または担体に懸濁され得る。

【０１３６】

本発明に従い、コーティング製剤は好ましくは少なくとも１つの湿潤剤を含む。当該技術分野で周知であるように、湿潤剤は一般には両親媒性分子として記載される。湿潤剤を含有する溶液が疎水性物質に適用される時、分子の疎水性基は疎水性物質に結合し、一方、分子の親水性表面は水と接触している。その結果、物質の疎水性面は浸潤剤の疎水性基では被覆されておらず、溶媒による湿潤化ができるようにする。湿潤剤は表面活性剤ならびに両親媒性を表すポリマーを含む。

【０１３７】

本発明の１態様では、コーティング製剤は少なくとも１つの表面活性剤を含む。本発明に従い、表面活性剤（１もしくは複数）は、両イオン性、両性、カチオン性、アニオン性または非イオン性であることができる。表面活性剤の例にはラウロアンホ酢酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、セチルピリジニウムクロライド（ＣＰＣ）、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド（ＴＭＡＣ）、ベンザルコニウム、クロライド、Ｔｗｅｅｎ２０およびＴｗｅｅｎ８０のようなポリソルベート、ソルビタンラウレートのようなソルビタン誘導体、ラウレス－４のようなアルコキシル化アルコールを含む。最も好適な表面活性剤には、Ｔｗｅｅｎ２０、Ｔｗｅｅｎ８０およびＳＤＳを含む。

【０１３８】

好ましくは表面活性剤の濃度は、コーティング溶液製剤の約０．００１～２重量％の範囲である。

【０１３９】

本発明のさらなる態様では、コーティング製剤は両親媒性を有する少なくとも１つのポリマー性材料またはポリマーを含む。記載したポリマーの例には、限定するわけではないがヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）のようなセルロース誘導体ならびにプルロニックを含む。

【０１４０】

本発明の１つの態様では、両親媒性を表すポリマーの濃度は、好ましくはコーティング製剤の約０．０１～２０重量％の範囲、より好ましくは約０．０３～１０重量％の範囲である。さらに一層好ましくは、湿潤剤の濃度は、コーティング製剤の約０．１～５重量％の範囲である。

【０１４１】

当業者には明白であるように、記載した湿潤剤は別個に、または組み合わせて使用することができる。

【０１４２】

本発明に従い、コーティング製剤はさらに親水性ポリマーを含むことができる。好ましくは親水性ポリマーは以下の群から選択される：ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）、ポリエチレングリコールおよびその混合物等のポリマー。当該技術分野では周知であるように、記載したポリマーは粘度を上昇させる。

【０１４３】

コーティング製剤中の親水性ポリマーの濃度は、好ましくはコーティング製剤の約０．０１～２０重量％の範囲、より好ましくは約０．０３～１０重量％の範囲である。さらに一層好ましくは、湿潤剤の濃度は、コーティング製剤の約０．１～５重量％の範囲である

。

【０１４４】

本発明に従い、コーティング製剤は同時係属中の米国特許出願第１０／１２７，１０８号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているような生物適合性担体をさらに含むことができる。適切な生物適合性担体の例には、ヒトアルブミン、生物工学で作られたヒトアルブミン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリヒスチジン、ペントサンポリスルフェート、ポリアミノ酸、シュクロース、トレハロース、メレジトース、ラフィノースおよびスタキオースを含む。

【０１４５】

好ましくはコーティング製剤中の生物適合性担体の濃度は、コーティング製剤の約２～７０重量％の範囲、より好ましくは約５～５０重量％の範囲である。さらに一層好ましくは、湿潤剤の濃度は、コーティング製剤の約１０～４０重量％の範囲である。

【０１４６】

本発明に従い、コーティング製剤は同時係属中の米国特許出願第６０／５１４，５３３号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているような安定化剤をさらに含むことができる。適切な安定化剤の例には、限定するわけではないが非還元糖、多糖、還元糖またはＤＮａｓｅインヒビターを含む。

【０１４７】

本発明のコーティングは、同時係属中の米国特許出願第１０／６７４，６２６号および同第６０／５１４，４３３号明細書（これらは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているような血管収縮薬をさらに含むことができる。記載する同時係属出願に説明されているように、血管収縮薬は微小突出部材の適用中、および後の出血を制御するために使用される。好適な血管収縮薬には限定するわけではないが、アミドフィリン、カファミノール、シクロペンタミン、デオキシエピネフリン、エピネフリン、フェリプレシン、インダナゾリン、メチゾリン、ミドドリン、ナファゾリン、ノルデフリン、オクトドリン、オルニプレシン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルエタノールアミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキセドリン、プソイドエフェドリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ツアミノヘプタン、チマゾリン、バソプレシン、キシロメタゾリンおよびそれらの混合物を含む。最も好適な血管収縮薬にはエピネフリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、インダナゾリン、メチゾリン、トラマゾリン、チマゾリン、オキシメタゾリン、およびキシロメタゾリンを含む。

【０１４８】

使用する場合には、血管収縮薬の濃度は、好ましくはコーティングの約０．１重量％～１０重量％の範囲である。

【０１４９】

本発明のさらに別の態様では、コーティング製剤が同時係属中の米国特許出願第０９／９５０，４３６号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているような少なくとも１つの「経路開通性モジュレーター」を含む。同時係属出願に説明されているように、経路開通性モジュレーターは皮膚の自然な治癒プロセスを防止、または減少させ、これにより微小突出部材アレイにより角質層に形成された経路またはマイクロスリットの閉鎖を防止する。経路開通性モジュレーターの例には限定するわけではないが、浸透性剤（例えば塩化ナトリウム）、両イオン性化合物（例えばアミノ酸）を含む。

【０１５０】

同時係属出願に定義するような用語「経路開通性モジュレーター」には抗炎症剤（ベタメタゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、トリアムシノロンアセトニド２１－リン酸二ナトリウム、ヒドロコルタメート塩酸塩、ヒドロコルチゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、パラメタゾンリン酸二ナトリウム、プレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩のような）、および抗凝固剤（クエン酸、クエン酸塩（例えばエン酸ナトリウム）、硫酸デキストランナトリウム、アスピリンおよびＥＤＴＡのような）をさらに含む。

【０１５１】
また本発明に従い、コーティング製剤はエタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の非水性溶媒、色素、顔料、不活性充填剤、浸透強化剤、賦形剤および当該技術分野で知られている製薬学的生成物または経皮的デバイスに通例の他の成分も含むことができる。
【０１５２】
他の既知の製剤添加物も、それらがコーティング製剤に必要な溶解性および粘性、および乾燥したコーティングの物理的完全性に悪影響を及ぼさない限り、コーティング製剤に加えることができる。
【０１５３】
好ましくはコーティング製剤は、各微小突起１０を効果的に被覆するために、約５００センチポイズ未満そして３センチポイズより大きな粘度を有する。より好ましくは、コーティング製剤は約３～２００センチポイズの範囲の粘度を有する。
【０１５４】
本発明に従い、所望するコーティング厚はシートの単位面積あたりの微小突起の密度、およびコーティング組成物の粘度および濃度、ならびに選択するコーティング法に依存する。好ましくはコーティング厚は５０ミクロン未満である。
【０１５５】
１つの態様では、コーティング厚は微小突起表面から測定した時、２５ミクロン未満、より好ましくは１０ミクロン未満である。さらに一層好ましくは、コーティング厚は約１から１０ミクロンの範囲である。
【０１５６】
すべての場合で、コーティングが適用された後、コーティング製剤は種々の手段により微小突起１０上で乾燥される。本発明の好適な態様では、コーティング部材５は周囲の室温で乾燥される。しかし種々の温度および湿度レベルを使用して、コーティング製剤を微小突起上で乾燥させることができる。加えて、被覆した部材５は加熱され、凍結乾燥され（ｌｙｏｐｈｉｌｉｚｅｄ）、凍結乾燥され（ｆｒｅｅｚ　ｄｒｉｅｄ）、あるいは類似の技術を使用してコーティングから水を除去することができる。
【０１５７】
ここで図６および７を参照にして、貯蔵および適用について（本発明の１つの態様に従い）、微小突出部材３０は好ましくは、同時係属中の米国特許出願第０９／９７６，７６２号明細書（公開番号２００２／００９１３５７、これは引用により全部、本明細書に編入する）に詳細に記載されているように、接着タブ３１により保持環５０中に掛けられている。
【０１５８】
保持環５０に微小突出部材３０を配置した後、微小突出部材３０は患者の皮膚に適用される。好ましくは微小突出部材３０は、同時係属中の米国特許出願第０９／９７６，７９８号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているような打撃アプリケーターを使用して皮膚に適用される。
【０１５９】
本発明の別の観点では、ワクチンがヒドロゲル製剤に含まれる。好ましくはドナーリザーバー１２に含まれるヒドロゲル製剤（１もしくは複数）は、同時係属出願第６０／５１４，４３３号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているヒドロゲル製剤のような水に基づくヒドロゲルを含んでなる。
【０１６０】
当該技術分野では周知であるように、ヒドロゲルは水中で膨潤する高分子量ポリマー網である。適当なポリマー網の例は限定するわけではないが、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピルーメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、エチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）、カルボキシメチルセル

ロース（ＣＭＣ）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（ｎ－ビニルピロリドン）およびプルロニックを含む。最も好適なポリマー材料はセルロース誘導体である。これらのポリマーは異なる平均分子量を表す様々な等級で得ることができ、したがって異なる流動特性を表す。

【０１６１】

また本発明に従い、ヒドロゲル製剤は表面活性剤（すなわち湿潤剤）も含む。本発明に従い、表面活性剤（１もしくは複数）は両イオン性、両親媒性、カチオン性、アニオン性または非イオン性であることができる。表面活性剤の例には、ラウロアンホ酢酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、セチルピリジニウムクロライド（ＣＰＣ）、ドデシルトリメチルアンモニウムクロライド（ＴＭＡＣ）、ベンザルコニウム、クロライド、Ｔｗｅｅｎ２０およびＴｗｅｅｎ８０のようなポリソルベート、ソルビタンラウレートのような他のソルビタン誘導体、およびラウレス－４のようなアルコキシル化アルコールを含む。最も好適な表面活性剤にはＴｗｅｅｎ２０、Ｔｗｅｅｎ８０およびＳＤＳを含む。

【０１６２】

好ましくはヒドロゲル製剤は、両親媒性を有するポリマー材料またはポリマーをさらに含む。記載するポリマーの例は限定するわけではないが、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ヒドロキシプロピル－メチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（ＨＥＭＣ）、またはエチルヒドロキシエチルセルロース（ＥＨＥＣ）のようなセルロース誘導体、ならびにプルロニックを含む。

【０１６３】

好ましくは、表面活性剤の濃度はヒドロゲル製剤の０．００１％から２重量％の間を構成する。両親媒性を現すポリマー濃度は、ヒドロゲル製剤の約０．５％～４０重量％の範囲が好ましい。

【０１６４】

示したように、本発明の少なくとも１つのさらなる態様に従い、ヒドロゲル製剤は少なくとも１つの生物学的に活性な作用物質、より好ましくはワクチンを含む。好ましくはワクチンはこれまでに述べたワクチンの１つを含んでなり、それらには限定するわけではないが、ウイルスおよびバクテリア、タンパク質に基づくワクチン、多糖に基づくワクチンおよび核酸に基づくワクチンを含む。

【０１６５】

本発明のさらなる態様では、ヒドロゲル製剤は同時係属中の米国特許出願第０９／９５０，４３６号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているような少なくとも１つの「経路開通性モジュレーター」を含む。適切な経路開通性モジュレーターには限定するわけではないが、浸透性剤（例えば塩化ナトリウム）、両イオン性化合物（例えばアミノ酸）、および抗炎症剤（ベタメタゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、トリアムシノロンアセトニド２１－リン酸二ナトリウム、ヒドロコルタメート塩酸塩、ヒドロコルチゾン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－リン酸二ナトリウム塩、メチルプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩、パラメタゾンリン酸二ナトリウム、およびプレドニゾロン２１－コハク酸ナトリウム塩のような）、および抗凝固剤（クエン酸、クエン酸塩（例えばエン酸ナトリウム）、硫酸デキストランナトリウム、アスピリンおよびＥＤＴＡのような）を含む。

【０１６６】

また本発明に従い、ヒドロゲル製剤はエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の非水性溶媒、色素、顔料、不活性充填剤、浸透強化剤、賦形剤および当該技術分野で知られている製薬学的生成物または経皮的デバイスに通例の他の成分も含むことができる。

【０１６７】

ヒドロゲル製剤はさらに少なくとも１つの血管収縮薬を含むことができる。適切な血管

収縮薬は同様に限定するわけではないが、エピネフリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、インダナゾリン、メチゾリン、トラマゾリン、チマゾリン、オキシメタゾリン、キシロメタゾリン、アミドフィリン、カファミノール、シクロペンタミン、デオキシエピネフリン、エピネフリン、フェリプレシン、インダナゾリン、メチゾリン、ミドドリン、ナファゾリン、ノルデフリン、オクトドリン、オルニプレシン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、フェニルエタノールアミン、フェニルプロパノールアミン、プロピルヘキセドリン、プソイドエフェドリン、テトラヒドロゾリン、トラマゾリン、ツアミノヘプタン、チマゾリン、バソプレシンおよびキシロメタゾリン、およびその混合物を含む。

【０１６８】

本発明の１つの態様に従い、ワクチン（１もしくは複数）（ヒドロゲル製剤に含まれるか、作用物質リザーバー１６に配置されるか、または微小突出部材３０上の生物適合性コーティングに含まれるか、または両方）は、患者に図１に具体的に説明するようなイオン導入デバイスを介して以下のように患者に送達される：デバイス（例えば１０ａ）は患者の皮膚と完全に接触するように配置され、ここで微小突起３４が角質層を穿刺する。ヒトの身体の様々な部位を、医師および患者の好み、作用物質送達法または浸透性のような他の因子に依存して、選択することができる。

【０１６９】

さらに好適な態様に従い、微小突出部材３０は同時係属中の米国特許出願第０９／９７６，７９８号明細書（これは引用により全部、本明細書に編入する）に開示されているような打撃アプリケーターまたは作動器を介して患者の皮膚に最初に適用される。同時係属出願第６０／５１４，４３３号明細書に記載されているように、微小突出部材を適用した後、イオン導入デバイス１０ａを皮膚に適用し、これにより電極アッセンブリー１２が微小突出部材３０と接触する。

【０１７０】

あるいは同時係属出願第６０／５１４，３８７号明細書に記載されているように、微小突出部材の適用および除去後に、イオン導入デバイス１０ａが前処置した領域の近位の患者の皮膚に配置される。

【０１７１】

本発明に従い、デバイス（１０ａまたは１０ｂ）が患者の皮膚に配置された後、５０μＡ～２０ｍＡの範囲の電流が１０秒から１日の範囲の期間にわたり流される。

【０１７２】

あるいはデバイスが患者の皮膚に配置された後、０．５Ｖ～２０Ｖの範囲の電圧が１０秒から１日の範囲の期間にわたりかけられる。

【０１７３】

本発明に従い、デバイスが患者の皮膚に配置された後、目標とするアンペア数または電圧数はかけた電気条件をゆっくりと上げることにより達成することもできる。

【０１７４】

あるいは目標とするアンペア数または電圧数から出発して、電気条件を経時的に下げることもできる。

【０１７５】

あるいは上記の電気条件を使用して１秒から１２時間持続する連続パルスを、イオン導入の全期間に適用する。

【実施例】

【０１７６】

以下の実施例は、当業者が本発明をより良く理解し、そして実施することができるように与えられる。本発明の範囲を限定すると考えるべきではなく、単にその代表として具体的に説明するものである。

【０１７７】

実施例１

この実施例は、送達されるＤＮＡによりコードされるマーカー遺伝子の遺伝子発現に及

ぼすＤＮＡの送達様式の効果、およびイオン導入の効果を実験した。ＤＮＡの細胞内送達および無毛モルモット（ＨＧＰ）での遺伝子発現を上昇させるために、イオン導入デバイスと組み合わせた微小突出部材を使用した。通例の注射針を用いて皮内注射によりＤＮＡを受ける１つのＤＮＡ送達群、および１つの陰性対照群に加えて、微小突起アレイ送達を用いた６群を実験した。皮膚に挿入した電場応答性の針電極を介する電気穿孔の適用は、遺伝子発現を上昇すると知られ、そしてこの実験にも陽性対照として含めた。
グループ１：いかなるイオン導入または電気穿孔も無い被覆された微小突起アレイによるＤＮＡ送達。
グループ２：被覆された微小突起アレイによるＤＮＡ送達、続いて陽性対照として、別個の電場応答性２×６針アレイ電極を介して適用した電気穿孔。
グループ３：被覆された微小突起アレイによるＤＮＡ送達、続いて微小突起アレイを除去した後にＨＥＣゲルを含有するドナー電極アッセンブリーを使用した陰極イオン導入。
グループ３Ａ：被覆された微小突起アレイによるＤＮＡ送達、続いて微小突起アレイを除去した後にＤＮＡ／ＨＥＣゲルを含有するドナー電極アッセンブリーを使用した陰極イオン導入。
グループ４：被覆された微小突起アレイによるＤＮＡ送達、続いて皮膚に非エレクトロアクティブ微小突出部材を残して、ＨＥＣゲルを含有するドナー電極アッセンブリーを使用した陰極イオン導入。
グループ４Ａ：微小突起アレイによるＤＮＡ送達、続いて皮膚に非エレクトロアクティブ微小突出部材を残して、ＤＮＡ／ＨＥＣゲルを含有するドナー電極アッセンブリーを使用した陰極イオン導入。
グループ５：皮内注射によるＤＮＡ送達。
グループ６：未処置皮膚。
【０１７８】
材料および方法
２種類の微小突起アレイを使用した。両アレイともシートの平面に対し約９０°の角度で曲げられたチタンの微小突起および約２ｃｍ^{2}の面積を含んでなった。第１のアレイ（１０３５）は６５７個の微小突起／ｃｍ^{2}の微小突起密度を有し、各微小突起が２２５ミクロンの長さを有した。第２のアレイ（１０６６）は１４０個の微小突起／ｃｍ^{2}の微小突起密度を有し、そして各微小突起が６００ミクロンの長さを有した。
【０１７９】
両アレイは、アレイ１０６６についてはアレイあたり緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）発現プラスミド－４０μｇ　ＤＮＡを、そして１０３５についてはアレイあたり６０μｇのＤＮＡを乾燥被覆した。グループ２、３、３Ａ、４および４Ａから２匹の動物群がアレイ１０３５を受け、そしてグループ１、２、３、３Ａ、４および４Ａから２匹の動物がアレイ１０６６を受けた。
【０１８０】
グループ１および２について、系は中央に接着された２ｃｍ^{2}の微小突起アレイを有する接着裏材（直径２．６ｃｍ）を含んでなった。グループ３および３Ａについて、系は中央に接着された２ｃｍ^{2}の微小突起アレイを有する接着裏材環（直径２．６ｃｍ）に付けられた接着環を含んでなった。グループ４および４Ａについて、系は中央に接着された２ｃｍ^{2}の微小突起アレイを有する接着裏材環（直径２．６ｃｍ）を含んでなった。グループ３、３Ａ、４および４Ａについて、ＤＮＡを含まない陽極および陰極アッセンブリーに使用されるイオン導入ゲルは、２％ＨＥＣ（ＮＡＴＲＯＳＯＬ（商標）２５０ＨＥＸ　ＰＨＡＲＭ、ヘラクレス社（ＨＥＲＣＵＬＥＳ　Ｉｎｔ）、リム（Ｌｉｍ．）、オランダ、測定された分子量：Ｍｗ１８９００００、Ｍｎ１０５００００）中の３５０μｌの水性０．１５Ｍ　ＮＡＣｌであった。ゲル中にＤＮＡを含む陰極について、ドナー電極アッセンブリーは、陰極に近位の３５０μｌの２０ｍＭ　ＮａＣｌ、２％水性ＨＥＣゲル、および皮膚に近位の１７５μｌの３．６ｍｇ／ｍｌ　ＤＮＡ、２５ｍＭ　Ｇｌｙ－Ｈｉｓ、０．２％Ｔｗｅｅｎ２０、１．５％水性ＨＥＣゲルからなった。２つのゲルはカチオン交換膜

（Ｎａｆｉｏｎ（商標））により分けられた。
【０１８１】
従来の針電気穿孔（ＥＰ）電極に使用した条件は、微小突起アレイ送達部位で皮膚に挿入された２×６針アレイ電極（６ＮＡ、サイトパルス（Ｃｙｔｏｐｕｌｓｅ））により送達される４ＥＰパルス、１００Ｖ／ｃｍ、４０ｍｓｅｃ、２Ｈｚであった。プラスおよびマイナス針列の間の距離は６ｍｍであり、そして針の長さは４ｍｍであった。使用したパルス生成機はバイオラッド（ＢｉｏＲａｄ）のＧｅｎｅＰｕｌｓｅｒＸｃｅｌｌ（商標）であった。
【０１８２】
この実施例に使用したイオン導入（ＩＯ）条件は、全６０ｍＡｘ分について４ｍＡ設定であった（１５分の処理時間）。陽極および陰極アッセンブリーは、示した量の配合されたＨＥＣゲルを電極アッセンブリーリザーバーに分配することにより皮膚へ適用する直前に集成した。陽極と陰極との間の距離（中央）は３ｃｍであった。イオン導入電源、ＤＯＭＥＤｐｈｏｒｅｓｏｒＩＩ、モデル番号ＰＭ１００を使用した。
【０１８３】
ＤＮＡのＨＧＰの皮膚への送達は、以下の通りであった。被覆した微小突起アレイを打撃アプリケーターを使用して麻酔をかけたＨＧＰの脇腹に適用した。グループ１および２については、アレイ適用から１分後、接着裏材に付いた微小突起アレイを取り出した。グループ２については、微小突起アレイを除去した直後に、６ＮＡを針の全長まで皮膚に挿入した。グループ３および３Ａについては、アレイ適用から１分後、接着裏材環に付いた微小突起アレイを取り出し、接着環は皮膚に接触させておいた。グループ３、３Ａ、４および４Ａについて、微小突起適用から１分後、ドナー電極アッセンブリーは接着環に適用するか（グループ３および３Ａ）、または微小突起アレイの接着裏材環に適用した（グループ４および４Ａ）。電気条件（ＥＰまたはＩＯ）は、すべての動物に麻酔をかけたまま、微小突起アレイによるＤＮＡ送達直後に適用した。
【０１８４】
微小突起アレイ系の形状およびその部品は、米国特許出願第２００２／０１２８５９９号明細書および米国特許仮出願第６０／５１４，４３３号および同第６０／５１４，３８７号明細書に詳細に記載されている。打撃アプリケーターは米国特許出願第２００２／０１２３６７５号明細書に詳細に記載されている。
【０１８５】
微小突起のＤＮＡ送達後、プラスミドＤＮＡの細胞内取り込みは、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ｒｔＰＣＲ）によりｍＲＮＡレベルについてコードされたＧＦＰタンパク質の遺伝子発現を測定することにより決定した。ＤＮＡ送達から１日（２４時間）後、動物を屠殺し、そして８ｍｍの皮膚の生検材料をすべての処置した部位、皮内注射部位および未処置皮膚部位の中央から得た。生検材料の重量を測定し、挽き、そして短時間超音波処理することにより均一化した。ＲＮＡはストラタジーン（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）ＲＮＡ抽出キット（Ａｂｓｏｌｕｔｅｌｙ　ＲＮＡ（商標）ＲＴ－ＰＣＲ　Ｍｉｎｉｐｒｅｐキット（ストラタジーン４００８００））を製造元のプロトコールに従い使用して抽出し、そして第１鎖ｃＤＮＡは、ＰｒｏＳＴＡＲ第１鎖ＲＴ－ＰＣＲキット（ストラタジーンカタログ＃２００４２０）を使用して生成した。ｒｔＰＣＲ反応はインビトロジェン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）のキット：ＰＣＲ　Ｓｕｐｅｒｍｉｘ（インビトロジェン１０５７２０１４）を使用して行った。
【０１８６】
この実施例に関するＰＣＲ条件は以下の通りであった：使用したプライマーは、イントロンＲＴ５’プライマー－５’ＣＣＧ　ＧＧＡ　ＡＣＧ　ＧＴＧ　ＣＡＴ　ＴＧＧ　ＡＡ３’［配列番号１］および３’ｐ２２４３プライマー－５’ＴＧＣＴＴＧＧＡＣＴＧＧＧＣＣＡＴＧＧＴ３’［配列番号２］を含んだ。準備したフラグメントは９５８ｂｐ（プラスミド）または１３１ｂｐ（メッセージ）であった。２μｌのプライマーを５μｇの全出発ＲＮＡと５０μｌの反応で使用した。ＰＣＲ反応条件は、９５℃で５分間、４０サイ

クルの９２℃で１分、６６℃で３０秒、７２℃で１分、そして７２℃で１０分の延長であった。８μｌのＰＣＲ反応は、１３１ヌクレオチドのＧＦＰｍＲＮＡ特異的フラグメントの存在についてゲル電気泳動により分析した。この方法は、定量的様式でＧＦＰ発現を検出する。

【０１８７】

【表１】

表１

DNAを皮膚に送達してから24時間後のHGP中のGFP発現プラスミドの遺伝子発現。
陽性の遺伝子発現はrtPCRmRNA分析で検出可能なシグナルとして定められる。
Nはグループあたりの動物数を示す。

グループ	N	DNA 送達法	ドナー電極 アッセンブリー	電気条件	遺伝子発現 (rtPCR)
1	2	被覆したアレイ	無し	無し	2/2 陰性
2	4	被覆したアレイ	6 NA	EP	4/4 陽性
3	4	被覆したアレイ	陰極ゲル	IO	4/4 陽性
3A	4	被覆したアレイ＋ゲル	陰極ゲル	IO	4/4 陽性
4	4	被覆したアレイ	アレイがある 陰極ゲル	IO	4/4 陽性
4A	4	被覆したアレイ＋ゲル	アレイがある 陰極ゲル	IO	4/4 陽性
5	4	ID	無し	無し	4/4 陽性
6	3	無し	無し	無し	3/3 陰性

【０１８８】

ｒｔＰＣＲアッセイは感度があるが、しかしｍＲＮＡレベルで遺伝子発現を測定するための比較的非定量的な方法を提供する。表１で分かるように、微小突起アレイによるＤＮＡ送達後のイオン導入は、ＨＧＰの皮膚に遺伝子発現を生じる一方、微小突起のみによる送達は検出可能な発現をもたらさなかった。この例は微小突起アレイによる皮膚への送達後にイオン導入によるＤＮＡの細胞内送達が可能であることを証明する。さらに電気穿孔は遺伝子転移に必要でないかもしれないことを証明している。

【０１８９】

実施例２

タンパク質ワクチンが細胞外に送達される時、抗原の提示はクラスＩＩ　ＭＨＣ／ＨＬＡ経路を介して起こるので体液性応答が得られる。付加的な細胞免疫応答は、タンパク質ワクチンが細胞質に送達される時にのみ達成される（または複製ワクチンまたはＤＮＡワクチンのように抗原が細胞内で生産される時）。この実施例では、細胞内送達を援助するためにイオン導入法を用いて乾燥被覆したアレイまたはゲルリザーバーを使用した微小突

起アレイ技術による経皮的ポリペプチドワクチン送達の組み合わせを試験した。Ｂ型肝炎ウイルス表面抗原（ＨＢｓＡｇ）タンパク質に対する免疫応答を監視した。９つの処置グループを評価する。
グループ１：イオン導入または電気穿孔無しで、ＨＢｓＡｇタンパク質を被覆した微小突起アレイ（ＭＡ）の送達（５分の適用時間）。
グループ２：ＨＢｓＡｇタンパク質を被覆した微小突起アレイの送達（５分の適用時間）に続いて、微小突起アレイを除去した後、１５分のイオン導入。
グループ３：ＨＢｓＡｇタンパク質を被覆した微小突起アレイの送達（５分の適用時間）に続いて、非エレクトロアクティブの微小突出部材を皮膚に残したまま、１５分のイオン導入。
グループ４：非被覆微小突起アレイの適用に続いて、微小突起アレイを除去した後にゲルリザーバー中のＨＢｓＡｇタンパク質を用いたイオン導入。ゲルリザーバーは１５分のイオン導入前に５分間、皮膚上におかれる。
グループ４Ａ：ゲルリザーバー中のＨＢｓＡｇタンパク質を用いた非被覆微小突起アレイの適用、微小突起アレイを除去した後、イオン導入なし。ゲルリザーバーは２０分間、皮膚におかれる。
グループ５：非被覆微小突起アレイの適用、続いてゲルリザーバー中のＨＢｓＡｇタンパク質を用いたイオン導入、非エレクトロアクティブ微小突出部材は皮膚に置かれたまま。ゲルリザーバーはイオン導入の１５分前、５分間皮膚におかれる。
グループ５Ａ：ゲルリザーバー中のＨＢｓＡｇタンパク質を用いた非被覆微小突起アレイの適用、非エレクトロアクティブ微小突出部材は皮膚に置かれたまま、イオン導入なし。ゲルリザーバーは２０分間、皮膚上におかれる。
グループ６：ゲルリザーバー中のＨＢｓＡｇタンパク質を皮膚に５分間適用し、つづいて１５分間のイオン導入。
グループ６Ａ：ゲルリザーバー中のＨＢｓＡｇタンパク質を皮膚に２０分間適用し、イオン導入無し。

【０１９０】

材料および方法

微小突起アレイコーティング：２０ｍｇ／ｍＬのＨＢｓＡｇタンパク質、２０ｍｇ／ｍＬのシュクロース、２ｍｇ／ｍＬのＨＥＣおよび２ｍｇ／ｍＬのＴｗｅｅｎ２０を含有する水性製剤を使用して、回転コーター法により得た、２ｃｍ2の１０３５アレイあたり３０μｇのＨＢｓＡｇタンパク質（アルデブロン（Ａｌｄｅｖｒｏｎ）、ファルゴ、オランダ）。

【０１９１】

グループ１について、系は中央に接着された２ｃｍ^{2}の微小突起アレイを有する接着裏材（直径２．６ｃｍ）を含んでなる。グループ２、４および４Ａについて、系は中央に接着された２ｃｍ^{2}の微小突起アレイを有する接着裏材環（直径２．６ｃｍ）に付けられた接着環を含んでなる。グループ３、５および５Ａについて、系は中央に接着された２ｃｍ^{2}の微小突起アレイを有する接着裏材環（直径２．６ｃｍ）を含んでなる。グループ２および３について、陽極アッセンブリーに使用されるイオン導入ゲルは、２％ＨＥＣ（ＮＡＴＲＯＳＯＬ（商標）２５０ＨＥＸ　ＰＨＡＲＭ、ヘラクレス社、リム、オランダ、測定された分子量：Ｍｗ１８９００００、Ｍｎ１０５００００）中の３５０μｌの水性０．１５Ｍ　ＮＡＣｌである。グループ４、４Ａ、５、５Ａ、６および６Ａについて、ドナー電極アッセンブリーは、陽極に近位の３５０μｌの２０ｍＭ　ＮａＣｌ、２％水性ＨＥＣゲル、および皮膚に近位の１７５μｌの２０ｍｇ／ｍｌ　ＨｂｓＡｇタンパク質、２５ｍＭ　Ｈｉｓ－Ｇｌｕ、０．２％Ｔｗｅｅｎ２０、１．５％水性ＨＥＣゲルｐＨ５．２からなる。２つのゲルはアニオン交換膜（Ｓｙｂｒｏｎ）により分けられる。グループ２、３、４、５および６について、陰極アッセンブリーに使用したイオン導入ゲルは、２％ＨＥＣ中、３５０μｌの水性０．１５Ｍ　ＮａＣｌである。

【０１９２】

イオン導入条件：全６０ｍＡｘ分について４ｍＡ（１５分の処理時間）。陽極および陰極アッセンブリーは、示した量に配合されたＨＥＣゲルを電極アッセンブリーリザーバーに分配することにより皮膚へ適用する直前に集成する。陽極と陰極との間の距離（中央）は３ｃｍである。イオン導入電源、ＤＯＭＥＤ　ｐｈｏｒｅｓｏｒＩＩ、モデル番号ＰＭ１００を使用する。

【０１９３】

ＨＢｓＡｇタンパク質の無毛モルモット（ＨＧＰ）の皮膚への送達：被覆した微小突起アレイは打撃アプリケーターを使用して麻酔をかけたＨＧＰの脇腹に適用する。グループ１については、アレイ適用から５分後、接着裏材に着いた微小突起アレイを取り外す。グループ２、４および４Ａについては、アレイを適用してから５分後に、接着裏材環に付いた微小突起アレイを取り出し、接着環は皮膚に接触させておき、そしてドナー電極アッセンブリーを接着環に適用する。グループ３、５および５Ａについて、適用から５分後、ドナー電極アッセンブリーは微小突起アレイの接着裏材環に適用される。グループ６および６Ａについて、電極アッセンブリーを完全に皮膚に５分間適用し、その後電気条件を適用する。電気条件（無しまたはＩＯ）は、すべての動物に麻酔をかけたまま、微小突起アレイまたはゲルによるＨＢｓＡｇタンパク質の送達直後に適用する。

【０１９４】

同じ処置条件を使用して１回の追加免疫から２週間後の４週目に、体液性免疫応答はＡＢＢＯＴ　ＡＵＳＡＢ　ＥＩＡ診断キットおよび定量パネルを使用して測定する。１０ｍＩＵ／ｍｌの防御レベルより高い抗体力価を表２では「陽性」と記す。

【０１９５】

細胞性応答はＣＴＬ活性を予測するための代理アッセイを使用して測定する：脾臓細胞は抗体力価の測定のために血清を得る時点で回収し、そしてガンマインターフェロン生産ＣＤ８細胞の数（抗－ＣＤ４被覆Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（ダイナル（Ｄｙｎａｌ）、ニューヨーク）によりＣＤ４陽性細胞の減耗後）をＥＬＩＳＰＯＴアッセイにより、ＨＢｓＡｇタンパク質を用いた５日間のインビトロの再刺激後に測定する。「陽性」応答は（ｉ）ＨＢｓＡｇで再刺激されたウェル中の細胞の平均数が、卵白アルブミン（Ｏｖａ）（無関係な抗原）で再刺激されたウェル中よりも高い時（ｐ＜０．０５、スチューデント検定）、（ｉｉ）スポット形成細胞（ＳＦＣ）の正味の数（ＨＢｓＡｇにより刺激されたウェル中のＳＦＣからＯｖａで刺激されたウェル中のＳＦＣの数を差し引く）が５以上である時、および（ｉｉｉ）Ｏｖａウェル中のＳＦＣの平均数に対するＨＢｓＡｇウェル中のＳＦＣの平均数の比率が２．０より大きい時に採点する。

【０１９６】

【表２】

表２

処置表および免疫応答

グループ	N	HBsAg 送達法	ドナー電極アッセンブリー	電気条件	免疫応答	
					体液性	細胞性
1	4	被覆したアレイ	無し	無し	陽性	陰性
2	4	被覆したアレイ	陽極ゲル	IO	陽性	陽性
3	4	被覆したアレイ	アレイがある陽極ゲル	IO	陽性	陽性
4	4	非被覆アレイ，ゲル	陽極ゲル	IO	陽性	陽性
4A	4	非被覆アレイ，ゲル	陽極ゲル	無し	陽性	陰性
5	4	非被覆アレイ，ゲル	アレイがある陽極ゲル	IO	陽性	陽性
5A	4	非被覆アレイ，ゲル	アレイがある陽極ゲル	無し	陽性	陰性
6	4	ゲル	陽極ゲル	IO	陰性	陰性
6A	4	ゲル	陽極ゲル	無し	陰性	陰性

【０１９７】

この実施例は、微小突起アレイによるタンパク質送達と組み合わせたイオン導入法が、ペプチドワクチンに対する体液性および細胞性応答を生じることができることを示す。微小突起のみの送達は体液応答の生成をもたらすが、イオン導入法単独または受動透過は、検出可能な免疫応答をもたらさない。この実施例は、微小突起アレイによる皮膚への送達後のイオン導入によるタンパク質抗原の細胞内送達が可能であることを証明する。

【０１９８】

本発明の精神および範囲から逸脱せずに、当業者は本発明を種々の用途および条件に適合させるための様々な変化および修飾を行うことができる。このように、これらの変化および修飾は添付する特許請求の範囲の均等物の完全な範囲内に、正しく、公平にあり、そしてそれを意図している。

【図面の簡単な説明】

【０１９９】

さらなる特徴および利点は、添付する図面で具体的に説明するように以下のおよび本発明の好適な態様のより詳細な記載から明らかになり、そして図面中、符号は一般に図面を通して同じ部分または要素を指す。

【図１】本発明に従いワクチンを経皮的に送達するためのイオン導入デバイスの１態様の概略説明である。

【図２】本発明に従いワクチンを経皮的に送達するためのイオン導入デバイスのさらなる態様の概略説明である。

【図３】微小突起アレイの１例の部分の透視図である。

【図４】図４は、本発明に従い、微小突起上に配置されたコーティングを有する図３に示す微小突起アレイの透視図である。図４Ａは、本発明に従い、図４の線２Ａ－２Ａに沿って取った１つの微小突起の断面図である。
【図５】接着裏材を有する微小突起アレイの側面断面図である。
【図６】中に配置された微小突出部材を有する保持器の側面断面図である。
【図７】図６に示す保持器の透視図である。

【図１】

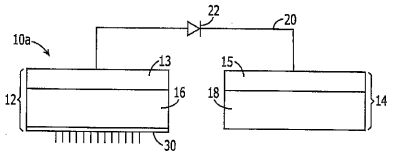


FIG. 1

【図２】

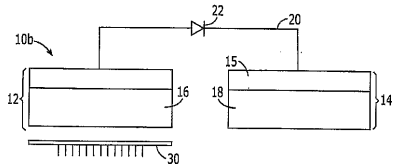


FIG. 2

【図３】

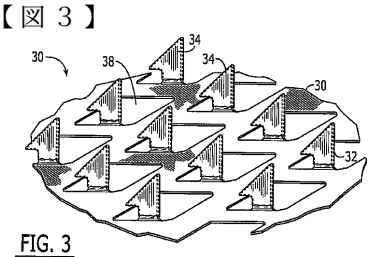


FIG. 3

【図４】

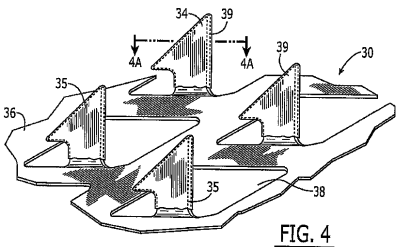


FIG. 4

【図４Ａ】

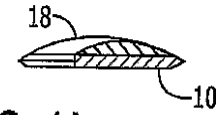


FIG. 4A

【図５】

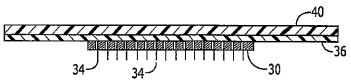


FIG. 5

【図６】

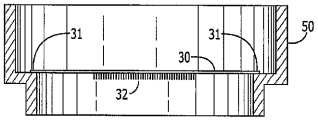


FIG. 6

【図７】

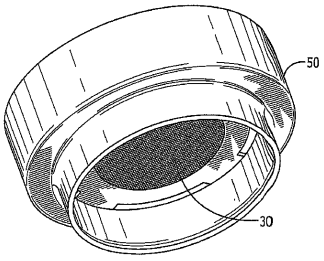


FIG. 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/34924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 9/14; A61J 1/00; A61B 17/20
US CL : 604/46; 424/447, 489
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 604/46; 424/447, 489

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/0177839 A1 (CORMIER et al.) 28 November 2002 (28.11.2002), see entire document.	1-58

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 March 2005 (17.03.2005)

Date of mailing of the international search report
30 JAN 2006

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Robert A. Zeman
Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フイプス，ジヨセフ・ビー
アメリカ合衆国カリフオルニア州９４０８７サニーベイル・キンタイアウエイ９７４
(72)発明者 コーミアー，マイケル・ジエイ・エヌ
アメリカ合衆国カリフオルニア州９４０４３マウンテンビユー・アンズベリーアベニユー２７８
(72)発明者 ウイデラ，ゲオルグ
アメリカ合衆国カリフオルニア州９４３０１パロアルト・ホプキンスアベニユー１２３９

Ｆターム(参考) 4C053 HH02 HH03 HH04
4C085 AA03 BA08 BA51 BB11 BB50 GG04 GG05