

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61M 37/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680022075.3

[43] 公开日 2008 年 8 月 27 日

[11] 公开号 CN 101252967A

[22] 申请日 2006.6.20

[21] 申请号 200680022075.3

[30] 优先权

[32] 2005.6.21 [33] US [31] 60/692,769

[86] 国际申请 PCT/US2006/024036 2006.6.20

[87] 国际公布 WO2007/002123 英 2007.1.4

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.20

[71] 申请人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 P·达多纳 J·多纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘健 黄可峻

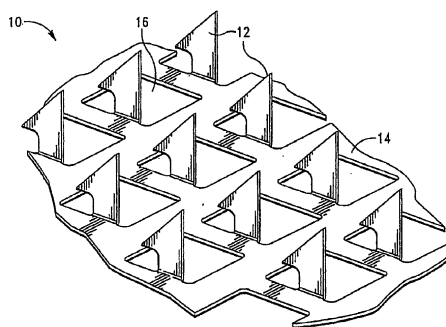
权利要求书 4 页 说明书 16 页 附图 5 页

[54] 发明名称

用于涂布微凸起构件的连续条带的方法和装置

[57] 摘要

本发明提供了一种用于选择性地提供制剂多次涂布于微凸起构件的皮肤刺破部分, 以在微凸起上形成含有制剂的涂层的装置和方法。将制剂干燥以形成含有药剂的固体涂层。携带多个微凸起构件的连续传送条带螺旋式缠绕在产品转筒上, 以使得每个微凸起构件在多个时间传送通过贮库。贮库用以在每次通过贮库时传送制剂至微凸起构件上。



1. 一种将生物活性剂制剂涂布于带有多个可刺破角质层的微凸起的微凸起构件的装置, 所述装置包括上面固定有所述微凸起构件的柔性传送条带, 产品转筒, 其中所述传送条带螺旋式缠绕在所述产品转筒上, 和所述生物活性剂制剂的贮库, 所述生物活性剂制剂的贮库适合与所述产品转筒配合, 以当所述传送条带缠绕所述产品转筒时, 将至少一次涂布的所述生物活性剂传送至所述微凸起上。

2. 如权利要求 1 的装置, 其中传送至少两次涂布的所述生物活性剂至所述微凸起上。

3. 如权利要求 1 的装置, 其中所述产品转筒与所述柔性传送条带一起旋转。

4. 如权利要求 1 的装置, 其中所述产品转筒是固定的。

5. 如权利要求 4 的装置, 其中所述产品转筒进一步包括螺旋斜轨, 该螺旋斜轨限制所述传送条带呈螺旋缠绕模式。

6. 如权利要求 5 的装置, 其中所述产品转筒进一步包括在所述产品转筒表面上位于所述螺旋斜轨之间的多个气孔, 其中所述气孔用来传送压缩空气以减小所述传送条带与所述产品转筒之间的摩擦。

7. 如权利要求 1 的装置, 其中所述贮库含有制剂存留表面, 并且其中所述产品转筒相对于所述存留表面放置, 使得所述微凸起构件在传送中微凸起以预设水平浸入到在所述存留表面上的所述制剂中。

8. 如权利要求 6 的装置, 其中所述制剂存留表面含有可旋转的圆柱形涂布转筒的外表面, 其适合接收所述生物活性剂制剂的薄膜。

9. 如权利要求 7 的装置, 其中所述涂布转筒部分地浸入到所述生物活性剂制剂的容器中。

10. 如权利要求 8 的装置, 其中所述涂布转筒的表面积足以作用于所述传送条带在所述产品转筒所需位置上的每个缠绕。

11. 一种用于将生物活性剂制剂涂布于带有多个可刺破角质层的微凸起的微凸起构件的系统, 所述系统包括:

上面固定有所述微凸起构件的柔性传送条带;

产品转筒, 其中所述传送条带螺旋式缠绕在所述产品转筒上; 和

所述生物活性剂制剂的贮库，所述生物活性剂制剂的贮库适合与所述产品转筒配合，以当所述传送条带缠绕所述产品转筒时，将至少一次涂布的所述生物活性剂传送至所述微凸起上；

其中所述传送条带上固定有多个所述微凸起构件。

12. 如权利要求 11 的系统，其中传送至少两次涂布的所述生物活性剂至所述微凸起上。

13. 如权利要求 11 的系统，其进一步包括干燥室，在将所述生物活性剂制剂传送至所述微凸起后，所述干燥室适合接收携带所述微凸起构件的所述传送条带。

14. 如权利要求 11 的系统，其进一步包括用于层压所述微凸起构件的粘合背衬源。

15. 如权利要求 11 的系统，其进一步包括切割器，以从所述传送条带上切割单独的微凸起构件。

16. 如权利要求 15 的系统，其进一步包括用于将所述单独的微凸起构件固定在固定环上的栓塞。

17. 一种用于将生物活性剂制剂涂布于带有多个可刺破角质层的微凸起的微凸起构件的方法，所述方法包括以下步骤：

提供上面固定有所述微凸起构件的柔性传送条带；

将所述传送条带螺旋式缠绕在产品转筒上；和

传送所述微凸起构件通过所述生物活性剂制剂的贮库，以当所述传送条带缠绕所述产品转筒时，将至少一次涂布的所述生物活性剂传送至所述微凸起上。

18. 如权利要求 17 的方法，其中传送至少两次涂布的所述生物活性剂至所述微凸起上。

19. 如权利要求 17 的方法，其中所述产品转筒进一步包括螺旋斜轨，该螺旋斜轨限制所述传送条带呈螺旋缠绕模式。

20. 如权利要求 19 的方法，其中所述产品转筒进一步包括在所述产品转筒表面上位于所述螺旋斜轨之间的多个气孔，进一步包括经由所述气孔传送压缩空气以减小所述传送条带与所述产品转筒之间的摩擦的步骤。

21. 如权利要求 17 的方法，其中所述贮库进一步含有生物活性剂制剂存留表面，所述存留表面相对于所述产品转筒放置，使得所述微凸起构件在传送通

过所述贮库时,所述微凸起以预设水平浸入到在所述存留表面上的所述制剂中。

22. 如权利要求 21 的方法,其中所述生物活性剂制剂存留表面含有圆柱形涂布转筒,进一步包括将所述生物活性剂制剂的薄膜涂布于所述存留表面并且旋转所述涂布转筒的步骤。

23. 如权利要求 22 的方法,其中所述将所述生物活性剂制剂的薄膜涂布于所述存留表面的步骤包括旋转所述涂布转筒,同时所述涂布转筒部分地浸入到所述生物活性剂制剂的容器中。

24. 如权利要求 17 的方法,其进一步包括通过提供所述上面固定有多个所述微凸起构件的所述传送条带而将涂布的生物活性剂制剂涂布于多个微凸起构件的步骤。

25. 一种用于将生物活性剂制剂涂布于带有多个可刺破角质层的微凸起的微凸起构件的系统,所述系统包括:

柔性传送条带,其带有安置于其上面的粘着层和基本是连续的可去除的保护层,所述微凸起构件粘接在所述粘着层上,位于所述保护层与所述粘着层之间;

产品转筒,其中所述传送条带螺旋式缠绕在所述产品转筒上;和

所述生物活性剂制剂的贮库,所述生物活性剂制剂的贮库适合与所述产品转筒配合,以在从所述传送条带上去除所述保护层后并且当所述传送条带缠绕所述产品转筒时,将至少一次涂布的所述生物活性剂传送至所述微凸起上。

26. 如权利要求 25 的系统,其中所述传送条带上固定有多个所述微凸起构件。

27. 如权利要求 25 的系统,其中传送至少两次涂布的所述生物活性剂至所述微凸起上。

28. 如权利要求 26 的系统,其进一步包括干燥室,在将所述生物活性剂制剂传送至所述微凸起后,所述干燥室适合接收携带所述微凸起构件的所述传送条带。

29. 如权利要求 26 的系统,其中进一步包括切割器,以从所述传送条带上切割单独的微凸起构件。

30. 一种用于将生物活性剂制剂涂布于带有多个可刺破角质层的微凸起的微凸起构件的方法,所述方法包括以下步骤:

提供柔性传送条带，其带有安置于其上面的粘着层和基本是连续的可去除的保护层，所述微凸起构件安置在所述粘着层上，位于所述保护层与所述粘着层之间；

从所述传送条带上去除所述保护层；

将所述传送条带螺旋式缠绕在产品转筒上；和

传送所述微凸起构件通过所述生物活性剂制剂的贮库，以当所述传送条带缠绕所述产品转筒时，将至少一次涂布的所述生物活性剂传送至所述微凸起上。

31. 如权利要求 30 的方法，其中传送至少两次涂布的所述生物活性剂至所述微凸起上。

32. 如权利要求 30 的方法，其中所述产品转筒进一步包括螺旋斜轨，该螺旋斜轨限制所述传送条带呈螺旋缠绕模式。

33. 如权利要求 32 的方法，其中所述产品转筒进一步包括在所述产品转筒表面上位于所述螺旋斜轨之间的多个气孔，进一步包括经由所述气孔传送压缩空气以减小所述传送条带与所述产品转筒之间的摩擦的步骤。

34. 如权利要求 30 的方法，其中所述贮库进一步含有生物活性剂制剂存留表面，所述存留表面相对于所述产品转筒放置，使得所述微凸起构件在传送通过所述贮库时，所述微凸起以预设水平浸入到在所述存留表面上的所述制剂中。

35. 如权利要求 34 的方法，其中所述生物活性剂制剂存留表面含有圆柱形涂布转筒，进一步包括将所述生物活性剂制剂的薄膜涂布于所述存留表面并且旋转所述涂布转筒的步骤。

36. 如权利要求 35 的方法，其中所述将所述生物活性剂制剂的薄膜涂布于所述存留表面的步骤包括旋转所述涂布转筒，同时所述涂布转筒部分地浸入到所述生物活性剂制剂的容器中。

37. 如权利要求 30 的方法，其进一步包括通过提供所述上面固定有多个所述微凸起构件的所述传送条带而将涂布的生物活性剂制剂涂布于多个微凸起构件的步骤。

用于涂布微凸起构件的连续条带的方法和装置

发明领域

[0001] 本发明涉及给予和增强生物活性剂穿过皮肤的透皮递送。特别地，本发明涉及应用带有生物活性剂干燥涂层的皮肤刺破用微凸起通过角质层给予生物活性剂的经皮递送系统。更特别地，本发明涉及一种方法和装置，其中涂层是通过含有活性剂的制剂的多次涂布而形成的。

发明背景

[0002] 活性剂（或药物）最常规的是口服或注射给药。但遗憾的是，许多活性剂在口服时完全无效或基本上失去功效，原因是它们不被吸收或是在进入血液前有不利的影 响，并因此不具备需要的活性。另一方面，在确定注射过程中药剂没有改变的情况下的药剂直接静脉或皮下注射给药是困难、不方便、疼痛和不舒服的，有时候会导致患者的依从性差。

[0003] 因此，原则上，透皮转运为需要经皮下注射或静脉输注的活性药剂提供了一种给药方法。在这里的“透皮”是常规术语，指的是活性药剂（例如治疗药剂，如药物或免疫活性剂，如疫苗）经由皮肤转运至局部组织或者全身循环系统而基本上不割伤或穿破皮肤，例如用外科手术刀割破皮肤，或用注射针头刺破皮肤。透皮药剂的转运包括经被动扩散转运以及基于外部能量的转运，例如电（离子电渗透）及超声（例如音渗透）。

[0004] 较为普通的被动透皮药剂转运系统典型地包括一个药物贮库，含有高浓度的活性药剂。贮库适合与皮肤接触，能够使药剂通过皮肤扩散至患者身体组织或血液中。

[0005] 众所周知，透皮药物流量依赖于皮肤的状况、药物分子的大小和物理/化学性质和穿过皮肤的浓度梯度。由于许多药物的低渗透性，被动透皮转运的应用是有限的。低渗透性主要是归因于角质层，该层是皮肤的最外层，由扁平的充满角蛋白纤维（即 *keratinocytes*）的死亡细胞构成，其外围环绕脂质双分子层。这种高度规则结构的脂质双分子层带给角质层相对的不渗透性能。

[0006] 已经发展了许多用于机械穿透或破裂皮肤最外层而形成进入皮肤的通道

的技术和装置，为的是增加透皮转运药剂的量。在美国专利 3,964,482 中有对药物转运装置的说明。

[0007] 其它的使用微小皮肤刺破构件以增强透皮药剂转运的系统 and 装置公开于美国专利 5,879,326、3,814,097、5,250,023、3,964,482，再公布的 25,637，和 PCT 公开号 WO 96/37155、WO 96/37256、WO 96/17648、WO 97/03718、WO 98/11937、WO 98/00193、WO 97/48440、WO 97/48441、WO 97/48442、WO 98/00193、WO 99/64580、WO 98/28037、WO 98/29298 和 WO 98/29365；所有这些文献均全文结合在此做参考。

[0008] 已公开的系统 and 装置采用各种形状和大小的用于刺破皮肤最外层（即角质层）的刺破部件。这些参考文献中公开的刺破部件一般扩展自细的扁平的部件，例如衬垫或薄片。部分装置中的刺破部件非常的小，一些微凸起长度只有约 25-400 微米，厚度只有约 5-50 微米。这些微小的刺破/切割部件在角质层上形成相应的微小裂口/伤口并因此增强了透皮药剂的转运。

[0009] 已公开的系统进一步典型地包括一个盛载药剂的贮库以及一个将药剂从贮库中转移通过角质层的转运系统，例如通过装置自身的中空尖头。这样的装置的一个实例在 WO 93/17754 中公开，其带有一个盛装液体药剂的贮库。但是该贮库必须施加压力以使液体药剂通过微小的管状部件进入皮肤。这样的装置的缺点包括为给液体贮库施压而增加的装置所致的复杂化和费用，以及由于加压转运系统的存在而导致的复杂化。

[0010] 如在此全文引用的美国专利 10/045,842 中所公开的，将要转运的活性药剂涂布涂布在微凸起上而取代盛装在物理性贮库中是可能的。这消除了使用分离的物理性贮库的必要性并发展了活性剂制剂或组合物，特别是对贮库而言。

[0011] 一个能够重复在透皮递送装置的皮肤刺破部分涂层的可精确控制的涂布方法是辊涂法，如美国专利 6,855,372 中所述，该文献全文结合引用在此作参考。所记载的方法通常包括将多个微凸起阵列递送到带有活性制剂的薄膜的滚轴上，以将可控量的的制剂转移至微凸起的尖端。

[0012] 尽管有使用带有生物活性剂涂布的透皮递送装置的优点，要得到所需的活性药剂载药量的均匀涂布是困难的。一种改善均匀性和载药的方式是多次药剂涂布形成固体涂层，在涂布间允许制剂干燥。然而，这类方法导致制备过程复杂化。因此，所需要制备大容量的涂层微凸起构件系统，每个都有多次活性

剂制剂涂布形成的涂层。

[0013] 因此, 本发明的一个目的是提供一种用于将多次涂布的生物活性剂制剂传送至微凸起阵列上以形成固体涂层的方法和装置。

[0014] 本发明的另一个目的是提供一种用于增加在透皮递送装置上的生物活性剂的载量和均匀性的方法和装置。

[0015] 本发明的另一个目的是提供一种使用生物活性剂的单一贮库对微凸起阵列施加多个涂层的方法和装置。

[0016] 本发明的另一个目的是减小能够对透皮递送装置进行多次生物活性剂制剂涂布的高容量方法所需要的空间。

[0017] 本发明的另一个目的是减小能够有效涂布高容量微凸起阵列的所需生物活性剂制剂的量。

发明概述

[0018] 根据以上所述目的和那些下面将被提及的明显的内容, 向具有多个角质层刺破微凸起的微凸起构件涂布生物活性剂制剂的装置和方法通常包括一个装置, 所述装置具有上面固定有微凸起构件的柔性传送条带, 产品转筒, 其中传送条带螺旋式缠绕在产品转筒上, 和生物活性剂制剂的贮库, 所述生物活性剂制剂的贮库适合与产品转筒配合, 以在传送条带缠绕产品转筒时, 传送至少一次涂布, 优选两次涂布的生物活性剂制剂至微凸起上。

[0019] 在本发明的一个具体实施方式中, 产品转筒与所述柔性传送条带一起旋转。

[0020] 在本发明的另一个具体实施方式中, 产品转筒是固定的。优选的是, 在指出的具体实施方式中, 产品转筒包括螺旋斜轨(flight), 该螺旋斜轨限制所述传送条带呈螺旋缠绕模式。优选的还有, 产品转筒在螺旋斜轨之间有多个气孔, 以传送压缩空气, 并减小传送条带与所述产品转筒之间的摩擦。

[0021] 在一个优选的具体实施方式中, 贮库含有制剂存留表面, 并且其中所述产品转筒相对于所述存留表面放置, 使得所述微凸起构件在传送中微凸起以预设水平浸入到在所述存留表面上的所述制剂中。更优选的是, 其中所述制剂存留表面含有可旋转的圆柱形涂布转筒的外表面, 其适合接收所述生物活性剂制剂的薄膜。在记载的具体实施方式中, 涂布转筒能部分地浸入到所述生物活性剂制剂的容器中。

[0022] 本发明还包括一种用于将生物活性剂制剂涂布于带有多个可刺破角质层的微凸起的微凸起构件的系统，该系统包括上面固定有微凸起构件的柔性传送条带，产品转筒，其中传送条带螺旋式缠绕在产品转筒上，和生物活性剂制剂的贮库，所述生物活性剂制剂贮库适合与产品转筒配合，以在传送条带缠绕产品转筒时，传送至少两次涂布的生物活性剂制剂至微凸起上，其中传送条带上固定有多个微凸起构件。

[0023] 优选的是，系统进一步包括可控温度和湿度的适合于在将生物活性剂制剂传送至微凸起构件后接收携带微凸起构件的传送条带的干燥室。

[0024] 根据本发明，系统还可以包括用于层压微凸起构件的粘合背衬源。

[0025] 在本发明的另一个具体实施方式中，系统进一步包括切割器，以从传送条带上切割单独的微凸起构件，例如激光切割器。

[0026] 在本发明的另一个具体实施方式中，系统进一步包括用于将单独的微凸起构件固定在固定环上的栓塞。

[0027] 本发明还包括一种用于将生物活性剂制剂涂布于带有多个可刺破角质层的微凸起的微凸起构件的方法，所述方法包括以下步骤：提供在上面固定有微凸起构件的柔性传送条带，将传送条带螺旋式缠绕在产品转筒上，和传送所述微凸起构件通过所述生物活性剂制剂的贮库，以在传送条带缠绕产品转筒时，传送至少两次涂布的生物活性剂制剂至微凸起上。

[0028] 在记载的具体实施方式中，产品转筒包括螺旋斜轨(flight)，该螺旋斜轨限制所述传送条带呈螺旋缠绕模式。优选的还有，产品转筒在螺旋斜轨之间有多个气孔，以传送压缩空气，并减小传送条带与所述产品转筒之间的摩擦。

[0029] 在本发明另一个具体实施方式中，所述方法包括提供贮库，贮库含有制剂存留表面，并且其中所述存留表面相对于所述产品转筒放置，使得所述微凸起构件在传送通过贮库时，微凸起以预设水平浸入到在所述存留表面上的所述制剂中。更优选的是，其中所述制剂存留表面含有可旋转的圆柱形涂布转筒的外表面，通过其可施加活性剂制剂的薄膜。在记载的具体实施方式中，涂布转筒能部分地浸入到所述生物活性剂制剂的容器中。

[0030] 本发明的方法适于固定于传送条带上的多个微凸起构件的过程，以容许能够进行带有生物活性剂涂层的高容量微凸起构件的制备。

附图简述

[0031] 进一步的特征和优点将在以下明确表述，本发明的优选具体实施方式的特别说明，如附图所说明的，其中相同的特征通常指的是视图中相同的部分或部件，具体如下：

[0032] 附图 1 是根据本发明的微凸起阵列的一个实例的一部分的透视图；

[0033] 附图 2 是在微凸起上具有沉积于其上的涂层的附图 1 中微凸起阵列的透视图；

[0034] 附图 3A-C 是根据本发明的传送多次涂布的制剂至多个微凸起构件的系统视图；其中 3A 是该系统的一个具体实施方式的概要图，3B 是该系统的另外一个具体实施方式的概要图，以及 3C 是 3B 的系统的一部分的横剖面图；

[0035] 附图 4 是本发明的用来接收携带微凸起构件的螺旋缠绕传送条带的产品转筒的透视图；

[0036] 附图 5 是如附图 4 所示的产品转筒的横剖面图；和

[0037] 附图 6 是表示根据本发明的产品转筒传送微凸起构件通过制剂贮库的相互作用的侧视图。

发明详述

[0038] 在详细描述本发明之前，应当理解本发明不被限定在特定举例的物质、制剂、方法或结构上，这些当然可以变化。因此，虽然有相当多的类似或等同于这里所描述的那些物质和方法能够用于实现本发明，在这里仅描述优选的物质和方法。

[0039] 还应当理解这里所用的术语仅是以描述本发明的特定的具体实施方式，并不用来限制本发明。

[0040] 除非另有说明，这里所使用的所有技术和科学术语都具有所属领域普通技术人员常规理解相同的意思。

[0041] 而且，这里所引用的所有出版物、专利和专利申请，无论在先还是在后，都将全文引用在此作为参考。

[0042] 最后，除非有明确的指示，用于说明书和权利要求书中的单数形式的名词均包括复数形式。因此，例如，“一种生物活性剂”包括两个或更多的该种药剂；“一种微凸起”包括两个或更多的微凸起等等。

定义

[0043] 在这里，术语“透皮”意思是为局部或全身治疗而使药剂传递进入皮肤和/

或穿过皮肤转运。

[0044] 在这里，术语“透皮流量”意思是透皮递送率。

[0045] 在这里，术语“共同递送”意思是在药剂递送前、在药剂透皮流量期间或之前、在药剂透皮流量期间、在药剂透皮流量期间或之后、和/或在药剂透皮流量之后给予附加的药剂。另外，两种或更多的免疫活性剂可以被配制成本发明的生物相容的涂层，形成两种不同的免疫活性剂的共同递送。

[0046] 在这里，术语“生物活性剂”指的是含有活性药剂或药物物质的组合物或混合物，在以治疗有效量给药时，是药理学有效的。这些活性剂的例子包括但不限于小分子量化合物、多肽、蛋白质、寡核苷酸、核酸和多糖。

[0047] 可用于本发明的合适的生物活性剂包括但不限于生长素释放激素 (GHRH)、生长素释放因子 (GHRF)、胰岛素、insultropin、降钙素、奥曲肽、内啡肽、TRN、NT-36 (化学名为：N-[[s)-4-氧代-2-氮杂环丁烷基]羰基]-L-组氨酰基-L-脯氨酰胺)、liprecin、垂体激素 (例如，HGH、HMG、醋酸去氨加压素等等)、卵泡黄体素、aANF、生长因子如生长因子释放因子 (GFRF)、bMSH、GH、生长激素抑制素、缓激肽、人体成长激素、血小板衍生的生长因子释放因子、天冬酰胺酶、硫酸博莱霉素、木瓜凝乳蛋白酶、胆囊收缩素、绒毛膜促性腺激素、促红细胞生成素、依前列醇 (血小板聚集抑制因子)、胰高血糖素、HCG、水蛭肽、透明质酸酶、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素、白细胞介素-10 (IL-10)、促红细胞生成素(EPO)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、胰高血糖素、黄体化激素释放激素 (LHRH)、LHRH 类似物 (例如戈舍瑞林、亮丙瑞林、布舍瑞林、曲普瑞林、格那瑞林和 napfarelin、促生育素 (尿促卵泡素(FSH)和 LH))、催产素、链激酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、尿激酶、后叶加压素、脱氨基[Val4, D-Arg8] 精氨酸加压素、去氨基加压素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、ACTH 类似物例如 ACTH (1-24)、ANP、ANP 清除抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、血管加压素激动剂、缓激肽拮抗剂、西利酶、CSIs、降钙素基因相关肽 (CGRP)、脑啡肽、FAB 片段、IgE 肽抑制剂、IGF-1、神经营养因子、集落刺激因子、甲状旁腺激素和激动剂、甲状旁腺激素拮抗剂、甲状旁腺激素 (PTH)、PTH 类似物例如 PTH (1-34)、前列腺素拮抗剂、喷替吉肽、蛋白质 C、蛋白质 S、肾素抑制剂、胸腺素 α -1、溶栓剂、TNF、后叶加压素拮抗剂类似物、 α -1 抗胰蛋白酶(重组)和 TGF- β 。

[0048] 在这里,术语“免疫活性剂”指的是含有各种来源的抗原药剂和/或“疫苗”物质的组合物或混合物,在以免疫有效量给药时,能够引起有益的免疫应答。这些药剂的例子包括但不限于病毒和细菌、基于蛋白质的疫苗、基于多糖的疫苗和基于核苷酸的疫苗。

[0049] 可用于本发明的适合的抗原药剂包括但不限于蛋白质形式、多糖偶合物形式、低聚糖形式和脂蛋白形式的抗原。这些亚单位形式的疫苗包括百日咳杆菌(重组的PT疫苗-无细胞)、破伤风梭状芽胞杆菌(纯化的、重组)、白喉杆菌(纯化的、重组)、细胞巨化病毒(糖蛋白亚单位)、A组链球菌属(糖蛋白亚单位,带有破伤风毒素的糖结合物A组多糖,连接于变性毒素亚单位载体的M蛋白质/肽,M蛋白,多价体类型-特定抗原决定簇,半胱氨酸蛋白酶,C5a肽酶)、乙型肝炎病毒(重组Pre S1、Pre-S2、S、重组核心蛋白)、丙型肝炎病毒(重组-表达的表面蛋白和抗原决定簇)、人乳头状瘤病毒(衣壳蛋白,TA-GN重组蛋白L2和E7[来自HPV-6],来自HPV-11的MEDI-501重组VLP L1,四价重组BLP L1[来自HPV-6],HPV-11,HPV-16和HPV-18,LAMP-E7[来自HPV-16])、嗜肺性军团病杆菌(纯化细菌表面蛋白)、脑膜炎双球菌(破伤风毒素的糖结合物)、绿脓假单胞菌(合成肽)、风疹病毒(合成肽)、肺炎链球菌(糖苷缀合物[1,4,5,6B,9N,14,18C,19V,23F],缀合在脑膜炎球菌B OMP上,糖苷缀合物[4,6B,9V,14,18C,19F,23F],缀合在CRM197上,糖苷缀合物[1,4,5,6B,9V,14,18C,19F,23F],缀合在CRM1970上、梅毒螺旋体(表面脂蛋白)、水痘-带状疱疹病毒(亚单位,糖蛋白)和霍乱弧菌(脂多糖缀合物)。

[0050] 全部病毒或细菌包括但不限于减活或灭活病毒,例如呼吸道合胞体病毒(RSV)、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头状瘤病毒、风疹病毒和水痘带状疱疹病毒,减活或灭活细菌,例如百日咳杆菌、破伤风杆菌、白喉杆菌、A组链球菌、legionella pneumophila、脑膜炎双球菌、绿脓杆菌、肺炎双球菌、梅毒螺旋体和霍乱弧菌,以及它们的混合物。

[0051] 许多可商购的含有抗原的疫苗也具有本发明的功效,它们包括但不限于流感疫苗、Lyme病疫苗、狂犬疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、儿童痘病疫苗、小痘病疫苗、肝炎疫苗、百日咳菌疫苗和白喉疫苗。

[0052] 根据本发明方法转运的含有核酸的免疫活性剂包括但不限于单股和双股核酸,例如超螺旋质粒DNA;线性质粒DNA;粘粒;细菌人造染色体(BACs);

酵母人造染色体 (YACs); 哺乳动物人造染色体; 和 RNA 分子, 例如 mRNA。核酸的大小可以达到上千千碱基(kilobases)。另外, 在本发明某些具体实施方式中, 核酸可以和蛋白质制剂结合或者包括一种或多种化学修饰剂, 例如偶磷硫代基团。核酸的编码序列包括与免疫应答所需相反的抗原序列。另外, 在 DNA 的情况下, 促进剂和聚腺嘌呤序列也可以结合在疫苗结构中。能够编码的抗原包括所有的传染性疾病的抗原组分, 病原体以及癌症抗原。因此核酸被发现可以在例如传染病、癌症、变态反应病、自体免疫病和炎性疾病领域中应用。

[0053] 同抗原一同应用的合适的免疫应答增强辅助剂可以包括疫苗, 该疫苗含有磷酸铝凝胶; 氢氧化铝; 藻类葡聚糖; β -葡聚糖; 霍乱毒素 B 亚单位; CRL 1005: 嵌段聚合物, 平均值为 $x=8$ 和 $y=205$; γ 菊糖: 直链(无分枝) β -D(2 $\rightarrow$ 1) 聚吡喃果糖氧基- α -D-葡萄糖; Gerbu 辅助剂: N-乙酰氨基葡萄糖-(β -1-4)-N-乙酰胞壁酰基-L-丙氨酸-D-谷酰胺(GMDP), 二甲基-二-十八烷基氯化铵 (DDA), L-脯氨酸锌盐复合物(Zn-Pro-8); 咪唑莫特(1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c] 喹啉-4-胺; ImmTherTM: N-乙酰基葡萄糖胺基-N-乙酰基胞壁酰基-L-丙氨酸-D-异谷氨酸-L-丙氨酸-甘油基二棕榈酸盐; MTP-PE 脂质体: $C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa \cdot 3H_2O$ (MTP); Murametide: Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃; Pleuran: β -葡聚糖; QS-21; S-28463: 4-氨基-a,a-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c] 喹啉-1-乙醇; 斯克拉沃氏肽: VQGEESNDK·HCl (IL-1 β 163-171 肽); 和苏氨酸-MDP (TermutideTM): N-乙酰基胞壁酰基-L-苏氨酸-D-异谷氨酸酰胺, 和白细胞介素 18, IL-2, IL-12, IL-15, 辅助剂还包括 DNA 寡核苷酸, 例如含有寡核苷酸的 CpG。另外, 还可以应用免疫控制淋巴因子如 IL-18、IL-2、IL-12、IL-15、IL-4、IL10, γ 干扰素和 NF KB 控制信号蛋白的编码核酸序列。

[0054] 记载的免疫活性剂也可以是各种不同的形式, 例如游离碱、酸、带电或不带电分子、分子复合物组分或药学可接受盐。进一步说, 可以使用在体内 pH 值、酶等条件下容易水解的药剂的简单衍生物 (例如醚、酯, 酰胺等)。

[0055] 在这里, 术语“生物有效量”或“生物有效率”指的是需要刺激或引发希望的免疫反应的免疫活性剂的量或率, 这种反应通常是得到有益的结果。应用于本发明涂布涂层的免疫活性剂的量是要达到所希望的免疫结果所需的免疫活性剂转运必要的量。在实际应用中, 该量会根据所转运的特定免疫活性剂、转运的部位以及用于将免疫活性剂转运入皮肤组织的溶解性和转运动力学不同而

变化很大。

[0056] 由于所属领域普通技术人员都能领会，转运的免疫活性剂的剂量也可以通过改变微凸起阵列（或贴片）的大小、密度等来变化或操控。

[0057] 在这里，术语“涂布制剂”的意思是包括用于涂布微凸起和/或微凸起阵列的自由流动的组合物或混合物。

[0058] 在这里，术语“生物可相容的涂层”和“固体涂层”意思是包括以基本上是固体状态存在的“涂布制剂”。

[0059] 在这里，术语“微凸起”指的是适合于刺破或割破活体动物，特别是哺乳动物，更特别是人皮肤的角质层进入下面的真皮层的刺破部件。微凸起可以是各种不同的形状，例如针、空心针、刀片、钉、冲头以及它们的组合。

[0060] 在这里，术语“微凸起构件”一般指的是用于刺破角质层的含有以一定阵列形式存在的多个微凸起所组成的微凸起阵列。微凸起构件可以通过自一薄片刻蚀或冲压多个微凸起并且折叠或弯曲薄片表面之上的微凸起而形成。微凸起构件还可以通过其它已知的方式形成，例如通过形成一个或多个带有微凸起的条带，微凸起沿每个条带的边缘阵列，如在美国专利 6,050,988 中披露的，该文献全文引用在此作为参考。

[0061] 术语“透皮”意思是药剂（例如药物或疫苗）为局部或全身治疗而进入皮肤和/或穿过皮肤递送。

[0062] 术语“透皮流量”意思是透皮递送率。

[0063] 常规的向微凸起涂布的方法典型地包括将（多个）微凸起部分浸入活性剂制剂，使得仅有部分长度的微凸起得以涂布。涂布后，微凸起从涂布制剂中移出，然后干燥以在微凸起上形成干燥的药剂涂层。这样，通常比较昂贵的药剂仅有刺破皮肤的装置的部分得到涂布，即只有微凸起而不是基底被药剂涂布。

[0064] 本发明提供了一种装置和方法，可选择性地为微凸起的皮肤组刺破部分提供制剂，使得微凸起表面上形成含有药剂的涂层。制剂干燥形成含有药剂的固体涂层。

[0065] 微凸起适合于刺破角质层进入深层的真皮层，但优选的是不深至毛细血管床造成显著出血。刺破皮肤的角质层，含有药剂的涂层被体液（细胞内液和细胞外液例如间质液、血液或其混合）溶解并释放进入皮肤进行局部或全身治疗。

[0066] 附图1说明了用于本发明的角质层刺破微凸起构件10的一个具体实施的应用。附图1显示带有多个微凸起12的微凸起构件10的一部分。微凸起12从带有开孔16的薄片14以基本90度角延伸。微凸起构件10可以与包括了用来将带有将系统与皮肤粘合的背衬和粘合剂的药剂转运或采样系统相配合。在附图1和附图2中显示微凸起构件10的具体实施例中,微凸起12是通过从薄金属片14刻蚀或冲压多个微凸起12并弯曲薄片平面之外而形成的。金属如不锈钢和钛是优选的。金属微凸起构件和制备方法在Trautman等人的美国专利6,083,196; Zuck的美国专利6,050,988; 和Daddona等人的美国专利6,091,975中公开,该文献结合在此作参考。能用在本发明的其它微凸起构件通过使用硅片刻蚀技术刻蚀硅片或通过使用刻蚀的微型模具模压塑料制成。硅和塑料微凸起构件在Godshall等人的美国专利5,879,326中披露,其公开的内容在此引用作为参考。

[0067] 如所示的那样,微凸起12的凸起长度优选小于约1000 μm 。在一个具体实施方式中,微凸起12的凸起长度小于500 μm ,更优选的是,小于250 μm 。微凸起12还优选宽度范围为大约25 - 500 μm ,厚度范围大约10 - 100 μm 。

[0068] 在本发明进一步的具体实施方式中,可以提高微凸起构件10的生物可相容性,使其应用于患者皮肤后减小或消除流血和刺激现象。特别地,微凸起12长度小于145 μm ,更优选的是,长度范围大约50 - 145 μm ,更优选的是,长度范围大约70 - 140 μm 。而且,微凸起构件10包括一优选微凸起密度大于100个微凸起/ cm^2 的阵列,更优选的是,密度范围大约200 - 3000个微凸起/ cm^2 。

[0069] 更详细的关于改善生物可相容性的微凸起构件的内容在申请日为2005年2月15日的美国系列申请60/653,675中说明,该文献全文引用在此作为参考。

[0070] 附图2说明了微凸起构件10,其具有含生物活性剂固体涂层18的微凸起12。涂层18可以部分或全部地覆盖微凸起12。

[0071] 根据本发明,含有药剂的涂层是在微凸起12形成(即刻蚀)后和弯曲到金属薄片14外后涂布的。微凸起12上的涂布可以通过应用贮库浸入完成,或更优选的是,使用滚轴涂布装置完成,如在美国专利6,855,372中披露的,该文献全文在此引用作为参考。

[0072] 现在提及的附图3A,显示了提供多个用于涂布微凸起构件10的含活性剂制剂的系统20的一个具体实施方式。根据本发明,一个连续的柔性带有一系

列微凸起构件 10 的传送条带 22 装载在产品卷轴 24 上。上部卷轴 26 被设计并布置以将粘着背衬 28 层压到条带 22 上, 根据所需要的涂布施加次数围绕产品转筒 30 将 26 进行一定次数的螺旋缠绕。

[0073] 微凸起构件 10 然后传送通过具有生物活性剂制剂的涂布贮库 32, 到达并通过一干燥室 34 进行最后的干燥。干燥后, 带有粘着背衬 28 的微凸起构件 10 在激光切割位置 36 进行模压切割并由栓塞 40 固定在一固定环 38 上。装配的产品 42 通过传送带 44 传送用于进一步的加工, 多余的粘着背衬 28 通过传出卷轴 46 接收。

[0074] 现在提及附图 3B, 显示另一个提供多个用于涂布微凸起构件 10 的含活性剂制剂的系统 21 的具体实施方式。如附图 3B 的说明, 系统 21 与附图 3A 所示的系统 20 非常相似。然而, 在本具体实施方式中, 柔性传送条带 23 包括一个带有一系列在其上连续相隔安置的微凸起构件 10 的粘合层 25。附图 3C 中说明了一个显示带有粘合层 25 的可变形传送条带 23 的附图 3B 的一部分的横轴剖面图。

[0075] 传送条带 23 进一步包括一个保护层 27, 位置在粘合层 25 和微凸起构件 10 的上方。在进入涂布贮库之前, 保护层 27 被去除并由卷轴 26 接收。

[0076] 现在提及附图 4 和 5, 合适的产品转筒 30 用透视图显示 (附图 4) 和横切图显示 (附图 5)。产品转筒 30 利用一螺旋斜轨 48 将条带 22 限制在一个适当的螺旋缠绕结构中。优选的是, 产品转筒 30 是固定的并包括多个孔 50, 当将压缩空气进入转筒 30 内部时所述孔适合提供空气。这可以减小条带 22 与产品转筒 30 之间的摩擦以得到顺滑的传送。另外, 产品转筒 30 可以随条带 22 的运动而旋转。

[0077] 提及附图 6, 显示产品转筒 30 的侧视图, 说明了在微凸起构件 10 在贮库 32 中涂布时, 与条带 22 间的相互作用。特别地, 涂布贮库 32 包括一个旋转的涂布转筒 52, 涂布转筒 52 部分浸入到含有活性剂制剂 54 的浴室中。活性剂制剂 54 置于开放的容器 56 中。涂布转筒 52 按箭头所指顺时针旋转。当传送通过贮库 32 时, 涂布转筒 52 有足够的表面积与条带 22 的每次缠绕相作用。当转筒旋转通过浴室时, 制剂 54 被旋转转筒 52 的表面带起。提供医用刀片 58 以用于在医用刀片 58 的下游控制制剂的厚度。这样, 旋转转筒 52 的外表面 60 成为制剂的存留表面, 形成传送制剂 54 至微凸起构件 10 的微凸起 12 上的区域, 该

传送是通过条带 22 以逆时针方向传送的。

[0078] 当条带 22 围绕产品转筒周围移动时, 就进入了转筒 30 底部或其周边 7 点位置和 5 点位置之间的“涂布区域”。可以领会的, 微凸起 12 在 6 点位置浸入活性剂制剂最深。优选的是, 微凸起 12 浸入的深度小于微凸起的长度。一旦微凸起构件 10 从转筒 30 的 5 点位置移动至下一个缠绕的大约 7 点位置, 微凸起构件 10 就受到空气干燥, 形成微凸起 12 上的一部分固体涂层 18。每个微凸起构件 10 浸入活性剂制剂 54 的次数与条带 22 缠绕产品转筒 30 的次数相一致。

[0079] 正如所属领域普通技术人员所能领会的, 使用在产品转筒 30 上的螺旋缠绕提供了从单一贮库 32 中多次浸入以涂布微凸起构件 10, 还利用了连续条带加工。通过使用单一的贮库, “存留”容积相对于生产过程百分产率最大化而到过最小值。而且, 系统 20 是一连续条带的加工过程, 能够产生高容量的涂布微凸起构件。所用的生物活性剂通常都是昂贵的, 本生产过程所产生的高产量是非常有益的。而且, 可商购的无菌产品典型地需要使用隔离器, 需要密实、有效空间阵列的单一涂布贮库。进一步地, 螺旋的产品转筒 30 允许有柔性, 通过简单变化缠绕数就可以改变浸入的次数。

[0080] 虽然本发明根据优选的应用滚轴涂布装置的具体实施方式进行描述, 但所属领域普通技术人员应当知道其它向微凸起构件涂布活性剂制剂的方法。一般地, 条带 22 对产品转筒 30 的螺旋缠绕可在制剂涂布的转筒 30 的位置上将每个微凸起构件 10 顺序定位。例如, 可以使用可控制活性剂制剂水平的储罐。其它涂布原理在如美国专利系列申请 10/608,304、10/880,701 和 10/984,510 中披露, 这些文献均全文引用在此作为参考。

[0081] 用于本发明的活性剂制剂典型地是生物学或药理学活性剂的溶液或悬浮液, 最典型的是水性溶液或悬浮液。活性剂制剂优选粘度范围约 5 – 500 厘泊 (cP), 更优选的范围约 20 – 50 厘泊 (cP), 测量条件为温度 25°C, 剪切应变率为 100 sec^{-1} , 为的是有效地对微小的角质层刺破构件涂布至适当的厚度。由于使用多次活性剂制剂涂布, 制剂可使用相对低的粘度以利于涂层的更加均匀。

[0082] 所需要的微凸起上固体涂层的厚度依赖于单位面积上微凸起的密度和涂布组合物的粘度与浓度, 以及所选择的涂布方法。一般地, 涂层厚度优选小于 50 μm , 太厚会有在刺破角质层时从微凸起上脱落的可能。优选的涂层厚度从微凸起表面测量为小于 10 μm 。通常, 涂层厚度是指涂布微凸起测量的平均厚度。

更优选的是涂层厚度范围为大约 0.1 – 10 μm 。

[0083] 含有活性剂的涂层溶出和释放的动力学取决于包括活性剂的自然性质、涂布过程、涂布厚度和涂布组合物（例如涂布制剂添加剂的存在）在内的多种因素。根据转运动力学曲线，需要涂布微凸起在皮肤刺破部位维持持续的时间（例如超过大约 8 小时）。这可以通过使用粘合剂将微凸起构件固定在皮肤上，或使用固定性的微凸起完成，如在 WO 97/48440 中所描述，该文献全文引用在此作参考。

[0084] 本发明的装置和方法特别适用于需要剂量大约 1 mg 或更少的高效能活性剂的涂层，优选是 0.25 mg 或更少。在这个范围内的量可以涂布在如附图 1 所显示类型阵列的微凸起上，具有面积最高达 10 cm^2 并微凸起密度最高达 500 个微凸起/ cm^2 的薄片 14。

[0085] 在本发明一个具体实施方式中，涂布包括含有生物活性剂的制剂，生物活性剂选自以下成分组成的组：生长素释放激素 (GHRH)、生长素释放因子 (GHRF)、胰岛素、insultropin、降钙素、奥曲肽、内啡肽、TRN、NT-36 (化学名为：N-[(s)-4-氧代-2-氮杂环丁基]羰基]-L-组氨酰-L-脯氨酰胺)、liprecin、垂体激素 (例如，HGH、HMG、醋酸去氨加压素等等)、卵泡黄体素、aANF、生长因子如生长因子释放因子 (GFRF)、bMSH、GH、生长激素抑制素、缓激肽、人体成长激素、血小板衍生的生长因子释放因子、天冬酰胺酶、硫酸博莱霉素、木瓜凝乳蛋白酶、胆囊收缩素、绒毛膜促性腺激素、促红细胞生成素、依前列醇 (血小板聚集抑制因子)、胰高血糖素、HCG、水蛭肽、透明质酸酶、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素、白细胞介素-10 (IL-10)、促红细胞生成素(EPO)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、胰高血糖素、黄体化激素释放激素 (LHRH)、LHRH 类似物 (例如戈舍瑞林、亮丙瑞林、乙基酰胺、曲普瑞林、格那瑞林和 napfarelin、促生育素 (尿促卵泡素(FSH) 和 LH))、催产素、链激酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂、尿激酶、后叶加压素、脱氨基[Val4, D-Arg8] 精氨酸加压素、去氨基加压素、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、ACTH 类似物例如 ACTH (1-24)、ANP、ANP 清除抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、血管加压素激动剂、缓激肽拮抗剂、西利酶、CSFs、降钙素基因相关肽 (CGRP)、脑啡肽、FAB 片段、IgE 肽抑制剂、IGF-1、神经营养因子、集落刺激因子、甲状旁腺激素和激动剂、甲状旁腺激素拮抗剂、甲状旁腺激素

(PTH)、PTH 类似物例如 PTH (1-34)、前列腺素拮抗剂、喷替吉肽、蛋白质 C、蛋白质 S、肾素抑制剂、胸腺素 α -1、溶栓剂、TNF、后叶加压素拮抗剂类似物、 α -1 抗胰蛋白酶(重组)和 TGF- β 。

[0086] 在本发明另一个具体实施方式中，生物活性剂包括含有至少一种免疫活性剂的制剂，包括但不限于病毒和细菌、基于蛋白质的疫苗、基于多糖的疫苗和基于核苷酸的疫苗。

[0087] 可用于本发明的适合的抗原药剂包括但不限于蛋白质形式、多糖偶合物形式、低聚糖形式和脂蛋白形式的抗原。这些亚单位形式的疫苗包括百日咳杆菌(重组的 PT 疫苗-无细胞)、破伤风梭状芽胞杆菌 (纯化的、重组)、白喉杆菌 (纯化的、重组)、细胞巨化病毒 (糖蛋白亚单位)、A 组链球菌属(糖蛋白亚单位，带有破伤风毒素的糖结合物 A 组多糖，连接于变性毒素亚单位载体的 M 蛋白质/肽，M 蛋白，多价体类型-特定抗原决定簇，半胱氨酸蛋白酶，C5a 肽酶)、乙型肝炎病毒 (重组 Pre S1、Pre-S2、S、重组核心蛋白)、丙型肝炎病毒 (重组-表达的表面蛋白和抗原决定簇)、人乳头状瘤病毒 (衣壳蛋白，TA-GN 重组蛋白 L2 和 E7 [来自 HPV-6]，来自 HPV-11 的 MEDI-501 重组 VLP L1，四价重组 BLP L1 [来自 HPV-6]，HPV-11，HPV-16 和 HPV-18，LAMP-E7 [来自 HPV-16])、嗜肺性军团病杆菌 (纯化细菌表面蛋白)、脑膜炎双球菌 (破伤风毒素的糖结合物)、绿脓假单胞菌(合成肽)、风疹病毒 (合成肽)、肺炎链球菌 (糖苷缀合物 [1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19V, 23F]，缀合在脑膜炎球菌 B OMP 上，糖苷缀合物 [4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F]，缀合在 CRM197 上，糖苷缀合物[1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F]，缀合在 CRM1970 上、梅毒螺旋体 (表面脂蛋白)、水痘-带状疱疹病毒(亚单位，糖蛋白)和霍乱弧菌 (脂多糖缀合物)。

[0088] 全部病毒或细菌包括但不限于减活或灭活病毒，例如呼吸道合胞体病毒 (RSV)、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头状瘤病毒、风疹病毒和水痘带状疱疹病毒，减活或灭活细菌，例如百日咳杆菌、破伤风杆菌、白喉杆菌、A 组链球菌、legionella pneumophila、脑膜炎双球菌、绿脓杆菌、肺炎双球菌、梅毒螺旋体和霍乱弧菌，以及它们的混合物。

[0089] 许多可商购的含有抗原的疫苗也具有本发明的功效，它们包括但不限于流感疫苗、Lyme 病疫苗、狂犬疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、儿童痘病疫苗、小痘病疫苗、肝炎疫苗、百日咳菌疫苗和白喉疫苗。

[0090] 根据本发明方法转运的含有核酸的免疫活性剂包括但不限于单股和双股核酸,例如超螺旋质粒DNA;线性质粒DNA;粘粒;细菌人造染色体(BACs);酵母人造染色体(YACs);哺乳动物人造染色体;和RNA分子,例如mRNA。核酸的大小可以达到上千千碱基(kilobases)。另外,在本发明某些具体实施方式中,核酸可以和蛋白质制剂结合或者包括一种或多种化学修饰剂,例如偶磷硫代基团。核酸的编码序列包括与免疫应答所需相反的抗原序列。另外,在DNA的情况下,促进剂和聚腺嘌呤序列也可以结合在疫苗结构中。能够编码的抗原包括所有的传染性疾病的抗原组分,病原体以及癌症抗原。因此核酸被发现可以在例如传染病、癌症、变态反应病、自体免疫病和炎性疾病领域中应用。

[0091] 同抗原一同应用的合适的免疫应答增强辅助剂可以包括疫苗,该疫苗含有磷酸铝凝胶;氢氧化铝;藻类葡聚糖; β -葡聚糖;霍乱毒素B亚单位;CRL 1005:嵌段聚合物,平均值为 $x=8$ 和 $y=205$; γ 菊糖:直链(无分枝) β -D(2 $\rightarrow$ 1) 聚吡喃果糖氧基- α -D-葡萄糖; Gerbu 辅助剂: N-乙酰氨基葡萄糖-(β -1-4)-N-乙酰胞壁酰基-L-丙氨酸-D-谷酰胺(GMDP), 二甲基-二-十八烷基氯化铵 (DDA), L-脯氨酸锌盐复合物(Zn-Pro-8); 咪喹莫特 (1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺; ImmTherTM: N-乙酰基葡萄糖胺基-N-乙酰基胞壁酰基-L-丙氨酸-D-异谷氨酸-L-丙氨酸-甘油基二棕榈酸盐; MTP-PE 脂质体: $C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa \cdot 3H_2O$ (MTP); Murametide: Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃; Pleuran: β -葡聚糖; QS-21; S-28463: 4-氨基-a,a-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-乙醇; 斯克拉沃氏肽: VQGEESNDK-HCl (IL-1 β 163-171 肽); 和苏氨酸-MDP (TermutideTM): N-乙酰基胞壁酰基-L-苏氨酸-D-异谷氨酸酰胺, 和白细胞介素 18, IL-2, IL-12, IL-15, 辅助剂还包括 DNA 寡核苷酸,例如含有寡核苷酸的 CpG。另外,还可以应用免疫控制淋巴因子如 IL-18, IL-2, IL-12, IL-15, IL-4, IL10, γ 干扰素和 NF KB 控制信号蛋白的编码核酸序列。记载的免疫活性剂也可以是各种不同的形式,例如游离碱、酸、带电或不带电分子、分子复合物组分或药学可接受盐。进一步说,可以使用在体内 pH 值、酶等条件下容易水解的药剂的简单衍生物 (例如醚、酯,酰胺等)。

[0092] 另外合适的抗原剂包括下列形式的抗原:蛋白质、多糖配合体、低聚糖、脂蛋白、亚单位疫苗、百日咳杆菌(重组的 PT 疫苗-无细胞)、破伤风梭状芽胞杆菌 (纯化的、重组)、白喉杆菌 (纯化的、重组)、细胞巨化病毒 (糖蛋白亚单位)、

A 组链球菌属(糖蛋白亚单位, 带有破伤风毒素的糖结合物 A 组多糖, 连接于变性毒素亚单位载体的 M 蛋白质/肽, M 蛋白, 多价体类型-特定抗原决定簇, 半胱氨酸蛋白酶, C5a 肽酶)、乙型肝炎病毒 (重组 Pre S1、Pre-S2、S、重组核心蛋白)、丙型肝炎病毒 (重组-表达的表面蛋白和抗原决定簇)、人乳头状瘤病毒 (衣壳蛋白, TA-GN 重组蛋白 L2 和 E7 [来自 HPV-6], 来自 HPV-11 的 MEDI-501 重组 VLP L1, 四价重组 BLP L1 [来自 HPV-6], HPV-11, HPV-16 和 HPV-18, LAMP-E7 [来自 HPV-16])、嗜肺性军团病杆菌 (纯化细菌表面蛋白)、脑膜炎双球菌 (破伤风毒素的糖结合物)、绿脓假单胞菌(合成肽)、风疹病毒 (合成肽)、肺炎链球菌 (糖苷结合物 [1,4,5,6B,9N,14,18C,19V,23F], 结合在脑膜炎球菌 B OMP, 糖苷结合物 [4,6B,9V,14,18C,19F,23F], 结合在 CRM197, 糖苷结合物 [1,4,5,6B,9V,14,18C,19F,23F], 结合在 CRM1970)、梅毒螺旋体 (表面脂蛋白)、水痘-带状疱疹病毒(亚单位, 糖蛋白)和霍乱弧菌 (脂多糖结合物)、全部病毒或细菌包括但不限于减活或灭活病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人乳头状瘤病毒、风疹病毒、水痘带状疱疹病毒、减活或灭活细菌、百日咳杆菌、破伤风杆菌、白喉杆菌、A 组链球菌、legionella pneumophila、脑膜炎双球菌、绿脓杆菌、肺炎双球菌、梅毒螺旋体和霍乱弧菌、流感疫苗、Lyme 病疫苗、狂犬疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、儿童痘病疫苗、小痘病疫苗、肝炎疫苗、百日咳菌疫苗和白喉疫苗、核酸、单股和双股核酸、超螺旋质粒 DNA; 线性质粒 DNA; 粘粒; 细菌人造染色体(BACs); 酵母人造染色体(YACs); 哺乳动物人造染色体; 和 RNA 分子。

[0093] 在所有的情况下, 涂布后, 通过各种方式干燥微凸起上的活性剂制剂。在一个具体实施方式中, 涂布装置在室温环境下干燥。在其它具体实施方式中, 在多个活性剂制剂敷料转移至微凸起上后, 可用烘箱完成最后干燥。各种不同的温度和湿度水平能够用于干燥微凸起上的涂布溶液。另外, 装置可以被加热、冻干、冷冻干燥或者使用类似的从涂布中去除水分的技术。

[0094] 其它已知的辅助剂可以加入涂布溶液中, 只要它们不会对涂布溶液必要的溶出性和粘度特性和干燥涂布的物理完整性有不利的影晌。

[0095] 在不背离本发明精神和范围的情况下, 所属领域普通技术人员能够对本发明进行改变和修饰以适应各种不同的应用和状况。像这样, 这些改变和修饰是适当的、公正的和可以预期的, 均在以下权利要求书所表示的所有范围之内。

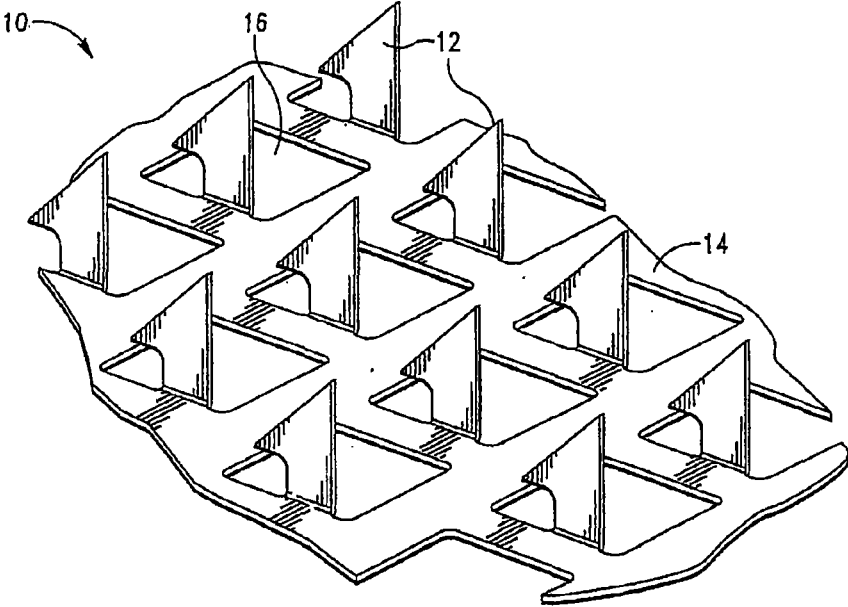


图 1

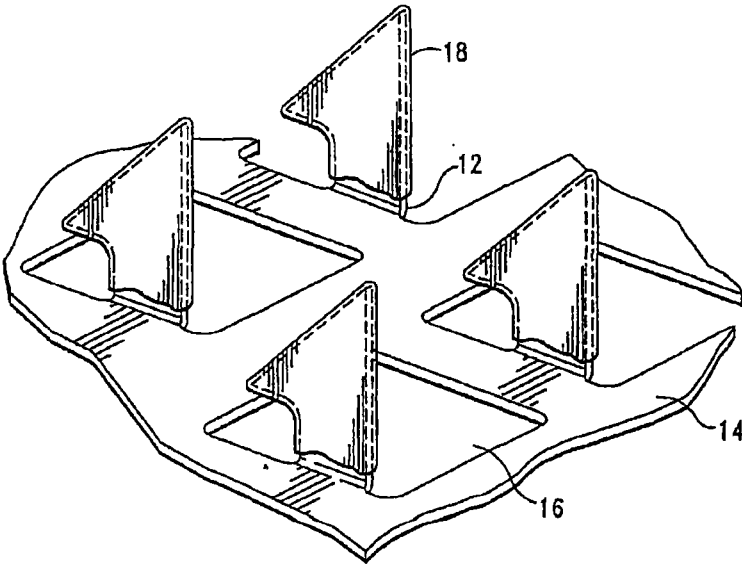


图 2

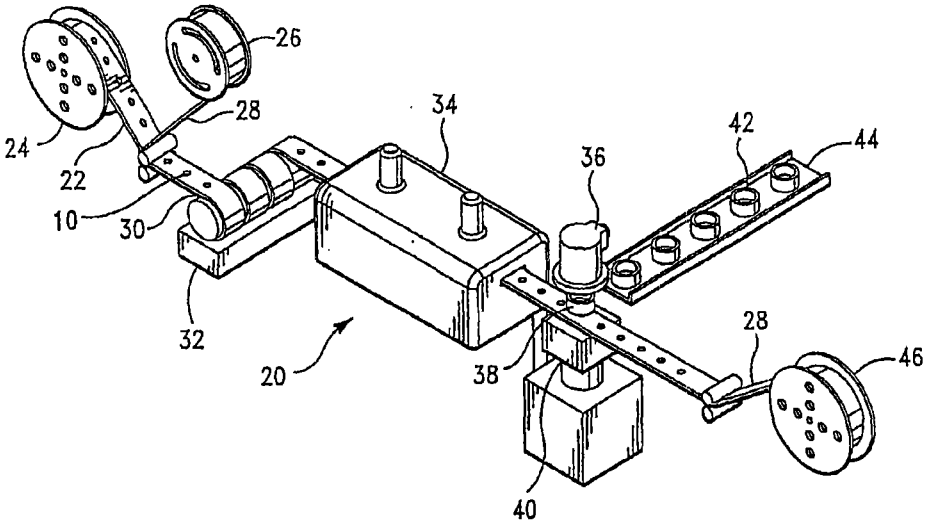


图 3A

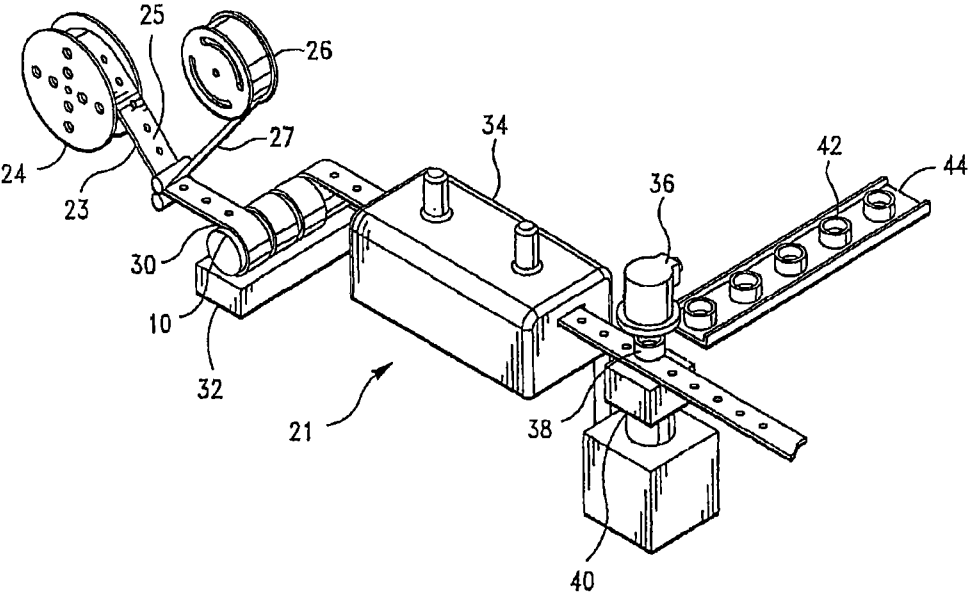


图 3B

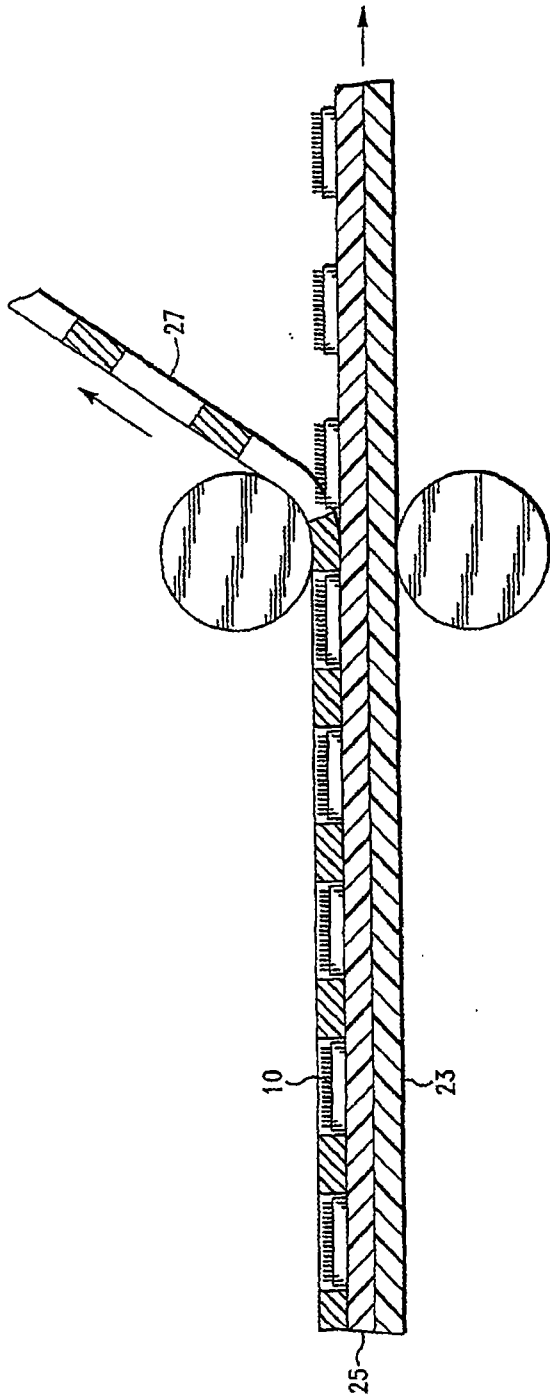


图 3C

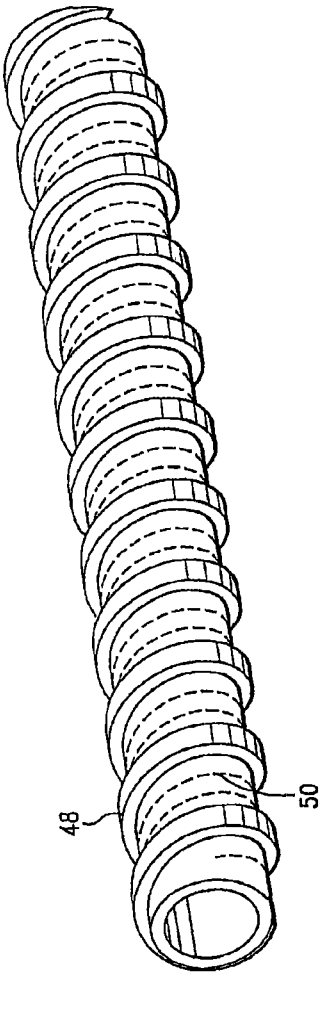


图 4

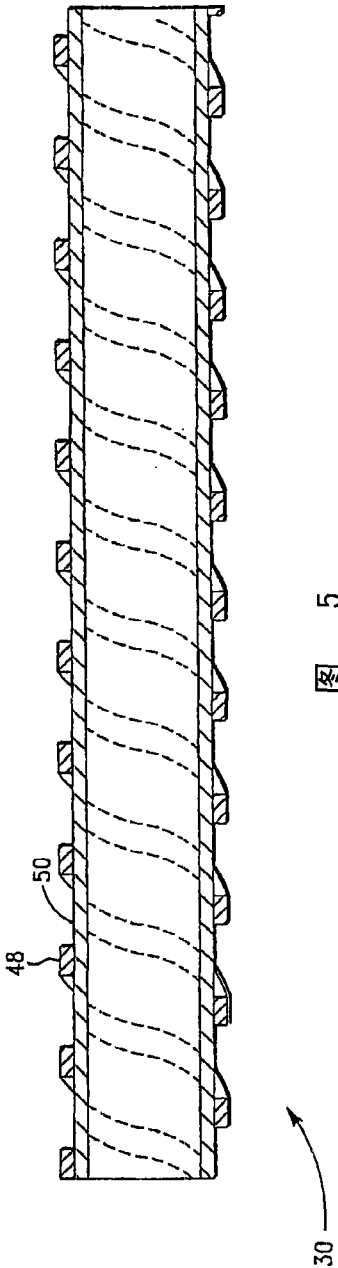


图 5

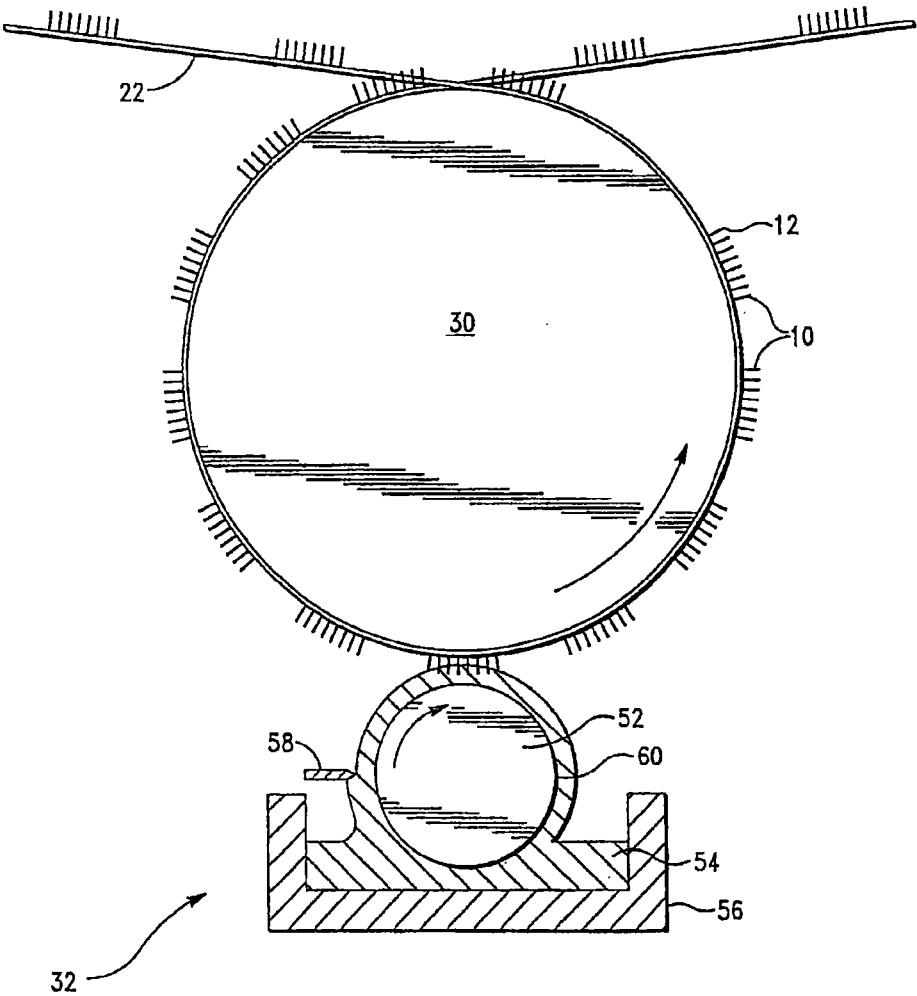


图 6