發明專利說明書

200526287

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：93135754

※ 申請日期：93.11.19　　※IPC 分類：A61M 37/00, A61N 7/00

一、發明名稱：（中文/英文）

超音波輔助之經皮疫苗傳遞方法及系統

ULTRASOUND ASSISTED TRANSDERMAL VACCINE DELIVERY METHOD AND SYSTEM

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商艾加公司

ALZA CORPORATION

代表人：（中文/英文）

安琪拉　紐華奈利

NWANERI, ANGELA

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州山景市查理斯頓路1900號

1900 CHARLESTON ROAD, MOUNTAIN VIEW, CA 94043, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國 U.S.A.

三、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1.卡米爾　麥克　J.N.

CORMIER, MICHEL J.N.

2.緯奇　林

LIN, WEIQI

3.喬革　威德拉

WIDERA, GEORG

國　籍：（中文/英文）

1.2.均美國　U.S.A.

3.德國　GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年11月21日；60/524,062

2. 美國；2004年10月21日；10/971,338

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於經皮疫苗傳遞系統及方法。更詳細言之，本發明係關於一超音波輔助之疫苗傳遞方法及系統。

【先前技術】

最習知為經口或藉由注射來投予活性劑(或藥物)。不幸地，多種活性劑在經口投藥時完全無效或根本上降低功效，此係因為其無法得到吸收或在進入血流之前受到不良影響且因此不具有所需活性。另一方面，直接將試劑注射至血流中同時又確保在投藥期間試劑不改質，是困難、不便、費力且不舒服的程序，其有時導致不良的患者順應性。

因此，原則上，經皮傳遞提供一種投予活性劑的方法，否則其將需要經口、經由皮下注射或靜脈輸注來投予。當與經口傳遞相比時，經皮傳遞避免消化道的粗糙環境，回避胃腸藥物新陳代謝，降低初次通過效應(first-pass effect)並避免可能由消化酶及肝酶造成滅活作用。

如本文所使用文字"經皮"係指將活性劑(例如，諸如藥物的治療劑或諸如疫苗的免疫活性劑)經由皮膚傳遞至局部組織或全身循環系統而無需實質性皮膚切割或穿透(例如以外科手術刀切割或以皮下注射針刺入皮膚)的專業術語。經皮試劑傳遞包括經由被動擴散進行傳遞以及基於諸如電(例如離子導入法)及超音波(例如，超音波導入法)的外部能源進行傳遞。

如此項技術中已為吾人所熟知，皮膚不僅為保護身體不

受外部危險傷害的物理障壁，亦為免疫系統的主要部分。皮膚的免疫功能自具有先天及後天免疫功能兩者(共同被稱作皮膚免疫系統)的活表皮及真皮之居住(residential)細胞及體液組份之集合引起。

皮膚免疫系統的最重要組份之一為蘭格罕氏細胞(Langerhan's cell)(LC)，其為在活表皮中發現的特殊抗原呈現細胞。由於周圍細胞之間LC的樹突狀之延伸分枝，LC在活表皮中形成半連續網。LC之普通功能為偵測、俘獲及呈現抗原以引起入侵病原體的免疫反應。LC藉由內在化皮膚抗原，通行至區域皮膚-引流淋巴結並呈現經處理的抗原至T細胞來執行其功能。

皮膚免疫系統之有效性是造成以皮膚為目標的接種策略的成功及安全之原因。藉由皮上劃痕以活性減毒天花疫苗來接種已成功導致完全根除致命天花病。使用各種疫苗之標準IM劑量之1/5至1/10的皮內注射已有效引入多種疫苗的免疫反應，同時，低劑量的狂犬病疫苗已得到商業許可以用於皮內應用。

經皮傳遞提供接種的顯著優點，給定皮膚作為免疫器官的功能。進入皮膚的病原體面臨能夠藉由各種機制來消除微生物的高度組織化的及不同群體的特殊細胞。表皮蘭格罕氏細胞為有效的抗原呈現細胞。淋巴細胞及真皮巨噬細胞滲透遍及真皮。角質化細胞及蘭格罕氏細胞表現或可被引入以產生免疫活性化合物的一不同陣列。此等細胞共同配合根本上控制先天及特異性免疫反應兩者的一系列綜合

的事件。

進一步考慮到非複製抗原(意即，滅活病毒、細菌、亞單位疫苗)進入抗原呈現細胞的內體通道。抗原被處理並表現於與II級MHC分子相關的細胞表面上，導致活化$CD4^+$ T細胞。實驗證據指示抗原的引入幾乎不或不從外部引入與I級MHC相關的細胞表面抗原表現，導致無效的$CD8^+$ T活化。複製疫苗，在另一方面(例如，活減毒病毒，諸如小兒麻痺及天花疫苗)導致有效的體液及細胞免疫反應並被認為是疫苗中的"黃金標準"。藉由DNA疫苗可達成相似的免疫反應廣效性。

相反，多肽基疫苗、似亞單位疫苗及滅活病毒及細菌疫苗確實主要引起體液反應，如原始抗原呈現經由II級MHC通道發生。一種亦能夠經由I級MHC通道來呈現此等疫苗之方法將具有較高價值，因為其將拓寬免疫反應範圍。

數個報告已表明可溶蛋白抗原可以界面活性劑來調配，導致抗原經由I級通道呈現並引入抗原特異性I級限制CTL(Raychaudhuri，等人，1992)。藉由胞飲泡的穿透溶菌之蛋白抗原之引入亦已證明導致I級抗原處理通道(Moore，等人)。已使用超音波技術以將巨分子引入在活體外及活體內的細胞中，且詳言之，基於DNA的療法。質體DNA之研究已清晰地證明當採用超音波時可顯著增強傳遞效率。

然而，不存在已發表的文獻，其關於將蛋白基疫苗活體內細胞內超音波傳遞入皮膚抗原呈現細胞(APC)，其導致將

蛋白細胞裝載至I級MHC/HLA呈現分子加上II級MHC/HLA呈現分子上。詳言之，未提及使用結合超音波的微突出陣列以達成此構件。

亦不存在已發表的文獻，提及使用結合超音波的微突出陣列以達成DNA疫苗活體內細胞內傳遞及隨後的細胞表現及將蛋白裝載至I級MHC/HLA呈現分子加上II級MHC/HLA呈現分子上。

如此項技術中已為吾人所熟知，經皮藥物流量係取決於皮膚狀態、藥物分子的尺寸及物理/化學特性及經皮膚傳遞的濃度梯度。因為皮膚對多種藥物的穿透率均較低，所以經皮傳遞應用有限。此低穿透率主要歸因於角質層，即由充滿由脂質雙層包圍的角蛋白纖維(角質化細胞)之扁平死細胞組成的皮膚最外層。此脂質雙層高度有序結構將相對不可穿透的特徵賦予角質層。

一種增加被動經皮擴散劑流量之普通方法涉及以皮膚穿透增強劑來預處理皮膚或將其與該藥物共同傳遞。當施用於經由其傳遞藥物之身體表面時，穿透增強劑增強其中之試劑流量。然而，尤其對較大蛋白而言，因其尺寸而使此等方法在增強經皮蛋白流量上的功效受到限制。

亦已存在多種發展為機械地刺透或破壞皮膚最外層的技術及系統，進而產生進入皮膚的通道以增強經皮傳遞的試劑量。皮上劃痕設備或劃痕器為說明性的，其通常提供施用於皮膚以在施用區域劃痕或造成小切口之複數個尖叉或針。疫苗係局部施用於皮膚(如美國專利第5,487,726號所揭

示)或作為浸潤液體施用於劃痕器尖叉(如美國專利第4,453,926號、第4,109,655號及第3,136,314號所揭示)。

與使用劃痕器來傳遞活性劑(諸如疫苗)相關的一主要缺陷為確定經皮試劑流量及產生的所傳遞劑量之困難。亦由於皮膚的彈性、變形及復原性本質偏轉並抵抗刺穿，微型刺入元件經常不均勻地刺透皮膚及/或經由皮膚穿透來清理以不帶塗料試劑之液體。

其它採用微型皮膚刺入元件來增強經皮藥物傳遞之系統及裝置在下列文獻中有所揭示：美國專利第5,879,326號、第3,814,097號、第5,250,023號、第3,964,482號、再核發(Reissue)第25,637號及PCT公開案第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及WO 98/29365號；其全文均以引用的方式併入本文中。

所揭示之系統及裝置採用各種形狀及尺寸的刺入元件來刺入皮膚最外層(意即，角質層)。此等文獻所揭示之刺入元件一般自較薄、扁平組件(如襯墊或薄片)垂直延伸。一些此等設備中的刺入元件極小，一些元件具有僅約25-400微米的微突出長度及僅約5-50微米的微突出厚度。此等微型刺入/切割元件在角質層中造成相應較小之微裂口/微切口以增強其中之經皮試劑傳遞。

所揭示之系統通常進一步包括用於保持試劑之貯器並亦包括用以自該貯器經角質層轉移試劑之傳遞系統，如該藉

由設備本身之空尖叉。該設備之一實例在WO 93/17754中揭示，其具有一液體試劑貯器。然而必須對該貯器加壓以迫使該液體試劑經過微型管狀元件並進入皮膚中。該等設備之缺點包括用於增加可加壓液體貯器之額外複雜性及費用以及歸因於存在壓力驅動傳遞系統之複雜性。

如美國專利申請案第10/045,842號(其全文以引用的方式併入本文中)所揭示，有可能將待傳遞活性劑塗覆於該等微突出上而非包含於實體貯器中。此消除了單獨實體貯器及發展特定用於該貯器的試劑調配物或組合物之必要性。

經塗覆的微突出系統之缺陷為其一般限於傳遞幾百微克試劑。另一缺陷為其限於推注型(Bolus-type)試劑傳遞概況。

亦已採用活性傳輸系統以增強穿過角質層的試劑流量。該用於經皮試劑傳遞之系統被稱為"電遷移"。所說明之系統採用一電位，其導致應用電流來幫助試劑傳輸通過角質層。

通常被稱為"超音波導入法"的另一活性傳輸系統，採用超音波(意即，聲波)來幫助試劑傳輸通過角質層。美國專利第5,733,572號及專利公告第2002/0099356 A1號中所揭示之系統為說明性的。

美國專利第5,733,572號中揭示一種活性系統，其包括作為局部及皮下傳遞媒劑的充氣微球體。該等微球體用以密封試劑並注射至或以其它方式投予至患者。隨後超音波能量用以使微球體斷裂以釋放試劑。

施用於微球體之超音波具有在0.5 MHz至10 MHz範圍內

的頻率。然而此頻率範圍已被展示具有在遠遠大於典型微球體尺寸的皮膚細胞中產生空化效應之有限用途。

在專利公告第2002/0099356號中揭示另一活性系統。所說明的系統包括一利用聲能來穿過膜傳遞或提取生物分子之"微針頭陣列"。然而，所說明的文獻並未教示或暗示傳遞疫苗。詳言之，不存在對含有傳染性試劑或其組份或為此等組份編碼之核酸的製劑之描述，投予該製劑以刺激免疫反應，歸因於該試劑，其將保護或治療患者的疾病。

'356文獻進一步未教示或暗示經由經塗覆的微突出來傳遞疫苗或任何其它生物活性劑。

因此需要提供一種超音波輔助疫苗傳遞系統，其採用具有一包括該待傳遞之疫苗的生物相容塗層的微突出及其陣列。

因此本發明之一目的在於提供一種疫苗傳遞方法及系統，其大體上減少或消除與先前技術試劑傳遞系統相關的上述缺陷及缺點。

本發明之另一目的在於提供一種疫苗傳遞方法及系統，其包括塗覆有一包括疫苗的生物相容塗層之微突出。

本發明之又一目的在於提供一種超音波疫苗傳遞方法及系統，其增加細胞的DNA及多肽基疫苗吸收。

【發明內容】

根據上述目的及彼等將在下文被提及且將變得顯而易見之目的，用於經皮傳遞免疫活性劑至一患者之傳遞系統包含一具有刺入角質層之複數個微突出之微突出組件，具有

免疫活性劑之調配物；及一適於施用超音波能量於該患者之超音波設備。

在本發明之一具體實施例中，微突出組件具有至少約10微突出/cm^2的微突出密度，更佳，在至少約200-2000微突出/cm^2範圍內。

在本發明之一具體實施例中，微突出組件具有適於刺入穿過角質層至小於約500微米的深度之微突出。

在一具體實施例中，微突出組件由不銹鋼、鈦、鎳鈦合金或相似生物相容材料建構而成。

在一替代具體實施例中，微突出組件由非導電材料(諸如聚合物)建構。或者，微突出組件可塗覆有非導電材料(諸如聚對二甲苯基)。

適合的免疫活性劑，抗原劑或疫苗，可包括病毒及細菌、蛋白基疫苗、多醣基疫苗，及核酸基疫苗。

抗原劑包括(但不限於)蛋白、多醣結合物、寡醣及脂蛋白形式的抗原。此等亞單位疫苗包括百日咳桿菌(bordetella pertussis)(重組DPT疫苗-非細胞)、破傷風桿菌(clostridium tetani)(純化，重組)、白喉棒狀桿菌(corynebacterium diptheriae)(純化，重組)、巨細胞病毒(cytomegalovirus)(糖蛋白亞單位)、A群鏈球菌(group A streptococcus)(糖蛋白亞單位、與破傷風類毒素結合之糖共軛物A群多醣、連接至毒性亞單位載劑的M蛋白/肽、M蛋白、多價特異型抗原決定部位、半胱胺酸蛋白酶、C5a肽酶)、B型肝炎病毒(重組Pre S1、Pre-S2、S、重組核心蛋白)，C型肝炎病毒(重組-表現

表面蛋白及抗原決定部位)、人類乳突狀瘤病毒(外殼蛋白、[自 HPV-6]的 TA-GN 重組蛋白 L2 及 E7、自 HPV-11 的 MEDI-501 重組 VLP L1、[自 HPV-6]的四價重組 BLP L1、HPV-11、HPV-16 及 HPV-18、[自 HPV-16]的 LAMP-E7)、嗜肺性退伍軍人桿菌(legionella pneumophila)(純化細菌表面蛋白)、腦膜炎雙球菌(neisseria meningitides)(與破傷風類毒素結合之糖共軛物)、綠膿桿菌(pseudomonas aeruginosa)(合成肽)、風疹病毒(合成肽)、肺炎鏈球菌(streptococcus pneumoniae)(結合至腦膜炎球菌 B OMP 之糖共軛物[1、4、5、6B、9N、14、18C、19V、23F]、結合至 CRM197 之糖共軛物[4、6B、9V、14、18C、19F、23F]、共軛至 CRM1970 之糖共軛結合物[1、4、5、6B、9V、14、18C、19F、23F])、梅毒螺旋體(treponema pallidum)(表面脂蛋白)、水痘帶狀疱疹病毒(亞單位，糖蛋白)及霍亂弧菌(vibrio cholerae)(結合脂多醣)。

全病毒或細菌包括(但不限於)弱化或滅活病毒(諸如巨細胞病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類乳突狀瘤病毒、風疹病毒及水痘帶狀疱疹)，弱化或滅活細菌(諸如百日咳桿菌、破傷風桿菌、白喉棒狀桿菌、A群鏈球菌、嗜肺性退伍軍人桿菌、腦膜炎雙球菌、綠膿桿菌、肺炎雙球菌、梅毒螺旋體及霍亂弧菌，及其混合物。

含有抗原劑的額外的市售疫苗包括(但不限於)流感疫苗、萊姆病(Lyme disease)疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、水痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫

苗及白喉疫苗。

包含核酸的疫苗包括(但不限於)單股及雙股核酸，諸如超螺旋質體DNA；線性質體DNA；黏質體；細菌人工染色體(BAC)；酵母菌人工染色體(YAC)；哺乳動物人工染色體；及RNA分子(諸如mRNA)。核酸之尺寸可高達數千千鹼基對。此外，在本發明之某些具體實施例中，核酸可與蛋白劑偶合或可包括一或多種化學改質劑(諸如硫代磷酸酯部分)。核酸之編碼序列包含抗原之序列，對其需要免疫反應。此外，在DNA之情況中，亦將啟動子及聚腺序列併入疫苗構築質體中。可編碼的抗原包括傳染病、病原體及癌症抗原的所有抗原組份。因此核酸(例如)在傳染病、癌症、敏感症、自體免疫及炎症領域內發現有應用。

與疫苗抗原一起可包含疫苗的適合的免疫反應增強性佐劑包括磷酸鋁凝膠；氫氧化鋁；海藻葡聚糖：β-葡聚糖；霍亂毒素B亞單位；CRL1005：具有x=8及y=205的平均值的ABA嵌段聚合物；γ胰島素：線性(無支鏈)β-D(2->1)聚果糖呋喃氧基-α-D-葡萄糖；葛布(Gerbu)佐劑：N-乙醯基葡萄糖胺-(β 1-4)-N-乙醯基胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-麩醯胺酸(GMDP)，二甲基二(十八烷基)氯化銨(DDA)，鋅L-脯胺酸鹽錯合物(Zn-Pro-8)；咪喹莫特(Imiquimod)(1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺)；ImmTher™：N-乙醯基葡糖胺基(acetylglucoaminyl)-N-乙醯基胞壁醯基-L-Ala-D-異Glu-L-Ala-甘油二棕櫚酸酯；MTP-PE脂質體：$C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa\text{-}3H_2O$(MTP)；胞壁醯肽(Muramet ide)：

Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH_3；普叻蘭(Pleuran)：β-葡聚糖；QS-21；S-28463：4-胺基-a,a-二甲基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-乙醇；斯拉服(sclavo)肽：VQGEESNDK•HCl(IL-1β 163-171肽)；及蘇胺醯基-MDP(Termurtide™)：N-乙醯基胞壁醯基-L-蘇胺醯基-D-異麩醯胺酸及介白素18、IL-2 IL-12、IL-15。佐劑亦包括DNA寡核苷酸(諸如含CpG寡核苷酸)。此外，可使用為免疫調節淋巴激活素(諸如IL-18、IL-2 IL-12、IL-15、IL-4、IL10、γ干擾素及NF κ B調節訊號蛋白)編碼之核酸序列。

在本發明之一具體實施例中微突出組件包括安置於至少該等微突出上之生物相容塗層。

施用於微突出組件以形成固體塗層的塗料調配物可包含具有至少一種免疫活性劑的水性及非水性調配物，其可溶解於生物相容載劑中或懸浮於載劑中。

在本發明之一具體實施例中，該等塗料調配物包括至少一種界面活性劑，其可為兩性離子、兩性、陽離子、陰離子或非離子界面活性劑。適合的界面活性劑之實例包括月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、氯化十六烷基吡錠(CPC)、十二烷基三甲基氯化銨(TMAC)、苯甲烴銨、氯化物、聚山梨醇酯(諸如Tween 20及Tween 80)、其它山梨糖醇酐衍生物(諸如山梨糖醇酐月桂酸酯)及烷氧化醇(諸如月桂醇醚-4)。

在本發明之一具體實施例中，界面活性劑之濃度在塗料溶液調配物約0.001-2重量%的範圍內。

在另一具體實施例中本發明之塗料調配物包括至少一種具有兩性分子特性的聚合材料或聚合物，其可包含(但不限於)纖維素衍生物，諸如羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)，或乙基羥乙基纖維素(EHEC)，及普朗尼克(pluronic)類。

在本發明之一具體實施例中，呈現兩性分子特性的聚合物濃度較佳在塗料約0.01-20重量%範圍內，更佳在約0.03-10重量%範圍內。

在另一具體實施例中，塗料調配物包括選自以下各物組成之群的親水聚合物：聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚乙二醇及其混合物，及類似聚合物。

在一較佳具體實施例中，在塗料調配物中親水聚合物之濃度在塗料調配物約0.01-20重量%的範圍內，更佳在約0.03-10重量%的範圍內。

在本發明之另一具體實施例中，塗料調配物包括生物相容載劑，其可包含(但不限於)人類白蛋白、生物工程人類白蛋白、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、聚組胺酸、木聚硫、聚胺基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖及水蘇糖。

較佳，塗料調配物中生物相容載劑之濃度在塗料調配物約2-70重量%的範圍內，更佳在約5-50重量%的範圍內。

在另一具體實施例中，塗料調配物包括穩定劑，其可包含(但不限於)非還原糖、多醣、還原抑制劑或脫氧核糖核酸

酶抑制劑。

在另一具體實施例中，塗料調配物包括血管收縮劑，其可包含(但不限於)醯胺福林(amidephrine)、卡法米諾(cafaminol)、環噴他明(cyclopentamine)、去氧腎上腺素(deoxyepinephrine)、腎上腺素、苯賴加壓素(felypressin)、茚唑啉(indanazoline)、美替唑啉(metizoline)、米多君(midodrine)、萘唑啉(naphazoline)、異腎上腺素(nordefrin)、奧托君(octodrine)、鳥胺酸加壓素(ornipressin)、氧甲唑啉(oxymethazoline)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯乙醇胺(phenylethanolamine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、環己丙甲胺(propylhexedrine)、假麻黃素(pseudoephedrine)、四氫唑啉(tetrahydrozoline)、曲馬唑啉(tramazoline)、異庚胺(tuaminoheptane)、泰馬唑啉(tymazoline)、血管加壓素、賽洛唑啉(xylometazoline)及其混合物。最佳血管收縮劑包括腎上腺素、萘唑啉、四氫唑啉、茚唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉及賽洛唑啉。

血管收縮劑之濃度(若採用)較佳在塗料約0.1重量%至10重量%範圍內。

在本發明之又一具體實施例中，塗料調配物包括至少一種"通道開放調節劑"，其可包含(但不限於)滲透劑(例如，氯化鈉)、兩性離子化合物(例如，胺基酸)及消炎藥(諸如倍他米松(betamethasone)21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松(triamcinolone acetonide)21-磷酸二鈉、鹽酸氫可他酯(hydrocortamate hydrochloride)、氫化可的松(hydrocortisone)

21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松(methylprednisolone)21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-丁二酸鈉鹽、派拉美松磷酸二鈉(paramethasone disodium phosphate)及強的松21-丁二酸鈉鹽)及抗凝血劑(諸如檸檬酸、檸檬酸鹽(例如，檸檬酸鈉)、糊精硫酸鈉(dextrin sulfate sodium)、阿斯匹林及EDTA)。

在本發明之另一具體實施例中，塗料調配物包括至少一種抗氧化劑，其可為錯隔劑(諸如檸檬酸鈉、檸檬酸、EDTA(乙二胺四乙酸))或游離基清除劑(諸如抗壞血酸、蛋胺酸、抗壞血酸鈉)及其類似物。目前較佳抗氧化劑包括EDTA及蛋胺酸。

在本發明之某些具體實施例中，藉由添加低揮發性平衡離子來增強塗料調配物之黏度。在一具體實施例中，在調配物pH值下試劑具有正電荷且黏度增強平衡離子包含具有至少兩酸性pKa的酸。適合的酸包括馬來酸、蘋果酸、丙二酸、酒石酸、己二酸、檸康酸、富馬酸、戊二酸、衣康酸、美格魯托(meglutol)、甲基延胡索酸、丁二酸、檸蘋酸(citramalic acid)、丙醇二酸、檸檬酸、丙三羧酸、乙二胺四乙酸、天冬胺酸、麩胺酸、碳酸、硫酸及磷酸。

另一較佳具體實施例針對平衡離子之黏度增強混合物，其中在調配物pH值下該試劑具有正電荷且平衡離子中至少一種具有至少兩酸性pKa的酸。另一種平衡離子為具有一或多個pKa的酸。適合的酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、馬來酸、磷酸、苯磺酸、甲基磺酸、檸檬酸、丁二酸、甘醇酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、乳酸、蘋果酸、丙

酮酸、酒石酸、丙醇二酸、富馬酸、乙酸、丙酸、戊酸、碳酸、丙二酸、己二酸、檸康酸、乙醯丙酸、戊二酸、衣康酸、美格魯托、甲基延胡索酸、檸蘋酸、檸檬酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙三羧酸及乙二胺四乙酸。

通常，在本發明所說明的具體實施例中，平衡離子的量會中和抗原劑的電荷。在該等具體實施例中，平衡離子或平衡離子的混合物以需用以中和存在於調配物的pH值下的試劑上的電荷之數量存在。可將過量的平衡離子(如游離酸或如鹽)添加至調配物以控制pH值並提供足夠的緩衝能力。

在另一較佳具體實施例中，試劑具有一正電荷且平衡離子為選自由檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、鹽酸、甘醇酸及乙酸組成的群之平衡離子黏度增強混合物。較佳將平衡離子添加至調配物以達成在約20-200 cp範圍內的黏度。

在一較佳具體實施例中，黏度增強平衡離子為諸如低揮發性弱酸的酸性平衡離子。在大氣壓時低揮發性弱酸平衡離子呈現至少一酸性pKa及高於約50℃的熔點或高於約170℃的沸點。該等酸之實例包括檸檬酸、丁二酸、甘醇酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、乳酸、蘋果酸、丙酮酸、酒石酸、丙醇二酸及富馬酸。

在另一較佳具體實施例中平衡離子為強酸。強酸可被界定為呈現至少一低於約2的pKa。該等酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、磺酸、硫酸、馬來酸、磷酸、苯磺酸及甲基磺酸。

另一較佳具體實施例針對平衡離子的混合物，其中平衡

離子中至少一種為強酸且平衡離子中至少一種為低揮發性弱酸。

另一較佳具體實施例針對平衡離子的混合物，其中平衡離子中至少一種為強酸且平衡離子中至少一種為有高揮發性的弱酸。在P_{atm}下揮發性弱酸平衡離子呈現至少一高於約2的pKa及低於約50℃的熔點或低於約170℃的沸點。該等酸之實例包括乙酸、丙酸、戊酸及其類似物。

較佳，酸性平衡離子以需用以中和存在於調配物的pH值下的抗原劑上的正電荷之量存在。可將過量的平衡離子(如游離酸或如鹽)添加至調配物以控制pH值並提供適合的緩衝能力。

在本發明之另外的具體實施例中，詳言之在抗原劑具有負電荷時，塗料調配物進一步包含低揮發性鹼性平衡離子。

在一較佳具體實施例中，塗料調配物包含低揮發性弱鹼平衡離子。在P_{atm}下低揮發性弱鹼呈現至少一鹼性pKa及高於約50℃的熔點或高於約170℃的沸點。該等鹼之實例包括單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、甲基葡糖胺及葡萄糖胺。

在另一具體實施例中，低揮發性平衡離子包含呈現至少一酸性pKa及至少兩鹼性pKa的鹼性兩性離子，其中鹼性pKa的數目大於酸性pKa的數目。該等化合物之實例包括組胺酸、離胺酸及精胺酸。

在其它具體實施例中，低揮發性平衡離子包含呈現至少一高於約12的pKa之強鹼。該等鹼之實例包括氫氧化鈉、氫

氧化鉀、氫氧化鈣及氫氧化鎂。

其它較佳具體實施例包含鹼性平衡離子的混合物，其包含低揮發性的強鹼及弱鹼。或者，適合的平衡離子包括高揮發性的強鹼及弱鹼。在P_{atm}下高揮發性鹼呈現至少一低於約12的鹼性pKa及低於約50℃的熔點或低於約170℃的沸點。該等鹼之實例包括氨及嗎啉。

較佳地，鹼性平衡離子以需用以中和存在於調配物的pH值下的抗原劑上的負電荷之量存在。可將過量的平衡離子(如游離鹼或如鹽)添加至調配物以控制pH值並提供足夠的緩衝能力。

較佳地，塗料調配物具有小於約500厘泊並大於3厘泊的黏度。

在本發明之一具體實施例中，根據由微突出表面所量測，塗層厚度小於25微米，更佳小於10微米。

在本發明之另一具體實施例中，調配物包含可併入在凝膠包中的水凝膠。

相應地，在本發明之某些具體實施例中，水凝膠調配物含有至少一種免疫活性劑。較佳，該試劑包含上述疫苗中的一種，其包括(但不限於)病毒及細菌、蛋白基疫苗、多醣基疫苗及核酸基疫苗。

水凝膠調配物較佳包含具有巨分子聚合物網絡的水基水凝膠。

在本發明之一較佳具體實施例中，聚合物網絡包含(但不限於)羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥

丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)、乙基羥乙基纖維素(EHEC)、羧甲基纖維素(CMC)、聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)及普朗尼克類。

水凝膠調配物較佳包括一種界面活性劑，其可為兩性離子、兩性、陽離子、陰離子或非離子界面活性劑。

在本發明之一具體實施例中，該界面活性劑可包含月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、氯化十六烷基吡錠(CPC)、十二烷基三甲基氯化銨(TMAC)、苯甲烴銨、氯化物、聚山梨醇酯(諸如Tween 20及Tween 80)、其它山梨糖醇酐衍生物(諸如山梨糖醇酐月桂酸酯)及烷氧化醇(諸如月桂醇醚-4)。

在另一具體實施例中，水凝膠調配物包括具有兩性分子特性的聚合材料或聚合物，其可包含(但不限於)纖維素衍生物，諸如羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)或乙基羥乙基纖維素(EHEC)及普朗尼克類。

在本發明之另一具體實施例中，水凝膠調配物含有至少一種通道開放調節劑，其可包含(但不限於)滲透劑(例如，氯化鈉)、兩性離子化合物(例如，胺基酸)及消炎藥(諸如倍他米松21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松21-磷酸二鈉、鹽酸氫可他酯、氫化可的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-丁二酸鈉鹽、派拉美松磷酸二鈉及強的松21-丁二酸鈉鹽)及抗凝血劑(諸如檸檬酸，檸檬酸鹽(例

如，檸檬酸鈉)、糊精硫酸鈉及EDTA)。

在本發明之又一具體實施例中，水凝膠調配物包括至少一種血管收縮劑，其可包含(但不限於)腎上腺素、萘唑啉、四氫唑啉、茚唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉、賽洛唑啉、醯胺福林、卡法米諾、環噴他明、去氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素、茚唑啉、美替唑啉、米多君、萘唑啉、異腎上腺素、奧托君、烏胺酸加壓素、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯乙醇胺、苯丙醇胺、環己丙甲胺、假麻黃素、四氫唑啉、曲馬唑啉、異庚胺、泰馬唑啉、血管加壓素及賽洛唑啉及其混合物。

在凝膠包具體實施例之另一態樣中，疫苗可包含於凝膠包中的水凝膠調配物中及施用於微突出組件的生物相容塗層中。

在本發明之另一具體實施例中，將超音波設備黏附至微突出組件。

在本發明之又一具體實施例中，將超音波設備黏附至凝膠包。

在本發明之另一具體實施例中，超音波設備進一步包括一促進超音波能量自超音波設備轉移至微突出組件的匹配層。較佳，一雙面黏附層用以將超音波設備附著至匹配層。

在本發明之目前較佳的具體實施例中，超音波設備產生具有至少約20 kHz的頻率的聲波。

根據本發明之一具體實施例，可藉由下列步驟來實現用於傳遞疫苗(包含於水凝膠調配物中或包含於微突出組件

上的生物相容塗層中或包含於兩者中)之方法：微突出組件最初較佳經由一致動器施用於患者的皮膚，其中該微突出刺入角質層。接著將超音波設備施用於所施用的微突出組件上。

在一替代具體實施例中，在施用並移除微突出組件後，接著將超音波設備放置於患者的皮膚上接近預處理區域處。

在本發明之另一具體實施例中，將微突出設備施用於患者的皮膚，接著將具有含疫苗水凝膠調配物的凝膠包放置於所施用的微突出組件上，其中水凝膠調配物遷移入並穿過由微突出產生的角質層中的微裂口。接著移除微突出組件及凝膠包並將超音波設備放置於患者的皮膚上接近於受影響的區域處。

在一替代具體實施例中，將超音波設備放置於所施用的微突出組件凝膠包總成上。

在本發明之具體實施例中，其中調配物包含微突出組件上的塗層，藉由超音波設備傳輸超音波能量之步驟較佳在施用微突出組件後約5秒至30分鐘範圍內，且更佳，在約30秒至15分鐘範圍內發生。

在本發明之具體實施例中，其中調配物包含水凝膠，藉由超音波設備傳輸超音波能量之步驟較佳在施用微突出組件後約5分鐘至24小時範圍內，且更佳，在約10分鐘至4小時範圍內發生。

在本發明之具體實施例中，其中調配物包含併入至凝膠

包中的水凝膠及微突出組件上的塗層，藉由超音波設備傳輸超音波能量之步驟較佳在施用微突出組件後約5秒至24小時範圍內，且更佳，在約30秒至4小時範圍內發生。

較佳，在本發明所說明的具體實施例中，傳輸超音波能量之步驟包含施用具有在約20 kHz至10 MHz範圍內的頻率之聲波。更佳採用具有在約20 kHz至1 MHz範圍內的頻率之聲波。

亦較佳，在本發明所說明的具體實施例中，傳輸超音波能量之步驟包含施用具有在約0.01W/cm^{2}至100 W/cm^{2}範圍內的強度的能量。更佳採用具有在約1 W/cm^{2}至20 W/cm^{2}範圍內的強度的能量。

在另一態樣中，本發明之方法較佳包含傳輸約5秒至1小時範圍內的，且更佳在約30秒至10分鐘範圍內的持續時間的超音波能量。

【實施方式】

在詳細描述本發明之前，應理解本發明不限於特定例示材料，同樣的方法或調配物當然可變化。因此，雖然許多與本文所描述的材料、方法及調配物相似或等效的材料、方法及調配物可用於本發明之實務，但本文描述較佳材料、方法及調配物。

亦應理解本文所用之術語僅為達成描述本發明之特定具體實施例之目的而不欲對其作限制。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬技術中具有之普通技術者通常所理解的

涵義相同之涵義。

另外，無論在上文或下文中，本文所應用的所有公開案、專利及專利申請案之全文以引用方式併入本文。

最後，除非本文另外明確指示，否則如本說明書及附屬申請專利範圍所用，單數形式之"一(a、an)"及"該(the)"包括複數個對象。因此，舉例而言，"一活性劑"之引用包括兩種或兩種以上該等試劑；"一微突出"之引用包括兩個或兩個以上該等微突出及其類似物。

定義

如本文所用，術語"經皮"意謂將試劑傳遞至皮膚中及/或經皮膚傳遞以用於局部或全身治療。

如本文所用，術語"經皮流量"意謂經皮傳遞率。

如本文所用，術語"疫苗"係指含有免疫活性劑或試劑(諸如抗原，當其投予一免疫有效劑量時能夠觸發有利免疫反應)之物質組合物或混合物。該等試劑之實例包括(但不限於)病毒及細菌、蛋白基疫苗、多醣基疫苗及核酸基疫苗。

可用於本發明的適合的抗原劑包括(但不限於)蛋白、多醣結合物、寡醣及脂蛋白形式的抗原。此等亞單位疫苗包括百日咳桿菌(重組DPT疫苗-非細胞)、破傷風桿菌(純化，重組)、白喉棒狀桿菌(純化，重組)、巨細胞病毒(糖蛋白亞單位)、A群鏈球菌(糖蛋白亞單位、與破傷風類毒素共軛之糖共軛物A群多醣、連接至毒性亞單位載劑的M蛋白/肽、M蛋白、多價特異型抗原決定部位、半胱胺酸蛋白酶、C5a肽酶)、B型肝炎病毒(重組Pre S1、Pre-S2、S、重組核心蛋白)、

C型肝炎病毒(重組-表現表面蛋白及抗原決定部位)、人類乳突狀瘤病毒(外殼蛋白、[自HPV-6]的TA-GN重組蛋白L2及E7、自HPV-11的MEDI-501重組VLP L1、[自HPV-6]的四價重組BLP L1、HPV-11、HPV-16及HPV-18、[自HPV-16]的LAMP-E7)、嗜肺性退伍軍人桿菌(純化細菌表面蛋白)、腦膜炎雙球菌(與破傷風類毒素共軛之糖共軛物)、綠膿桿菌(合成肽)、風疹病毒(合成肽)、肺炎鏈球菌(共軛至腦膜炎球菌B OMP之糖共軛物[1、4、5、6B、9N、14、18C、19V、23F]、共軛至CRM197之糖共軛物[4、6B、9V、14、18C、19F、23F]、共軛至CRM1970之糖共軛物[1、4、5、6B、9V、14、18C、19F、23F]、梅毒螺旋體(表面脂蛋白)、水痘帶狀疱疹病毒(亞單位、糖蛋白)及霍亂弧菌(共軛脂多醣)。

全病毒或細菌包括(但不限於)弱化或滅活的病毒(諸如巨細胞病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類乳突狀瘤病毒、風疹病毒及水痘帶狀疱疹)、弱化或滅活細菌(諸如百日咳桿菌、破傷風桿菌、白喉棒狀桿菌、A群鏈球菌、嗜肺性退伍軍人桿菌、腦膜炎雙球菌、綠膿桿菌、肺炎雙球菌、梅毒螺旋體及霍亂弧菌，及其混合物。

許多市售含抗原劑疫苗亦可用於本發明包括(但不限於)流感疫苗、萊姆病疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、水痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫苗及白喉疫苗。

可根據本發明之方法傳遞的疫苗包含核酸，包括(但不限於)單股及雙股核酸，諸如超螺旋質體DNA；線性質體

DNA；黏質體；細菌人工染色體(BAC)；酵母菌人工染色體(YAC)；哺乳動物人工染色體；及RNA分子(諸如mRNA)。核酸尺寸可高達數千千鹼基對。此外，在本發明之某些具體實施例中，核酸可與蛋白劑偶合或可包括一或多種化學改質劑，諸如硫代磷酸酯部分。核酸之編碼序列包含抗原序列，對其需要免疫反應。此外，在DNA之情況中，亦將啟動子及聚腺序列併入至疫苗構築質體內。可編碼的抗原包括所有傳染病、病原體及癌症抗原的抗原組份。因此核酸在例如傳染病、癌症、敏感症、自體免疫及炎症領域有應用。

與疫苗抗原一起可包含疫苗的適合的免疫反應增強性佐劑包括磷酸鋁凝膠；氫氧化鋁；海藻葡聚糖：β-葡聚糖；霍亂毒素B亞單位；CRL1005：具有x=8及y=205的平均值的ABA嵌段聚合物；γ胰島素：線性(無支鏈)β-D(2->1)聚果糖呋喃氧基-α-D-葡萄糖；葛布佐劑：N-乙醯基葡萄糖胺-(β1-4)-N-乙醯基胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-麩醯胺酸(GMDP)，二甲基二(十八烷基)氯化銨(DDA)，鋅L-脯胺酸鹽錯合物(Zn-Pro-8)；咪喹莫特(1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺；ImmTher™：N-乙醯基葡糖胺基-N-乙醯基胞壁醯基-L-Ala-D-異Glu-L-Ala-甘油二棕櫚酸酯；MTP-PE脂質體：$C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa\text{-}3H_2O$(MTP)；胞壁醯肽：Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH_3；普叻蘭：β-葡聚糖；QS-21；S-28463：4-胺基-a,a-二甲基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-乙醇；斯拉服肽：VQGEESNDK•HC1(IL-1β 163-171肽)；及蘇

胺醯基-MDP(Termurtide™)：N-乙醯基胞壁醯基-L-蘇胺醯基-D-異麩醯胺酸及介白素18、IL-2、IL-12、IL-15，佐劑亦包括DNA寡核苷酸(諸如含CpG寡核苷酸)。此外，可使用為免疫調節淋巴激活素(諸如IL-18、IL-2 IL-12、IL-15、IL-4、IL10、γ干擾素及NFκB調節訊號蛋白)編碼之核酸序列。

所說明的疫苗亦可為各種形式，例如游離鹼、酸、帶電或不帶電分子、分子錯合物組份或醫藥上可接受之鹽。另外，亦可採用該等活性劑之單一衍生物(如醚類、酯類、醯胺等)，其易於在人體pH值下、由酶等水解。

應理解一種以上疫苗可併入至本發明之試劑源、貯器及/或塗層中，且術語"活性劑"之使用決不排除兩種或兩種以上該等活性劑或藥物之使用。

如本文所使用，術語"生物有效量"或"生物有效率"意謂疫苗為免疫活性劑並指刺激或起始所需免疫(通常有利)結果所需之免疫活性劑的量或率。在本發明的水凝膠調配物及塗層中採用的免疫活性劑的量將為傳遞一定量之活性劑以達成所需免疫結果所需之量。實際上，該量將視所傳遞的特殊免疫活性劑、傳遞位點及將活性劑傳遞至皮膚組織中之溶解及釋放動力學而廣泛變化。

如本文所用，術語"微突出"係指刺入元件，其係適於刺入或切穿活動物(特定言之為哺乳動物且更特定言之為人類)的皮膚角質層進入下面的表皮層或表皮及真皮層。

在本發明之一具體實施例中，刺入元件具有小於1000微

米的突出長度。在另一具體實施例中，刺入元件具有小於500微米、更佳小於250微米的突出長度。該等微突出通常具有約5至50微米的寬度及厚度。該等微突出可形成為不同形狀，例如針、空心針、刀片、釘、沖頭及其組合。

如本文所用，術語"微突出組件"大體上意味著一微突出陣列，其包含以用於刺入角質層的陣列來排列的複數個微突出。自薄片蝕刻或衝壓複數個微突出並自該薄片平面折疊或彎曲該等微突出以形成組態(如圖2所示)，藉此來形成微突出組件。微突出組件亦可以其它已知方式來形成，如美國專利第6,050,988號(其全文以引用方式併入本文)所揭示，例如藉由形成一或多個細長片來形成該陣列，沿各(該等)細長片的邊緣具有微突出。

如本文所用，術語"超音波"(ultrasound、ultrasonic)係指具有高於人耳聽力極限的頻率之超音波或振動。如此項技術中已為吾人所熟知，該等頻率通常大於約20,000週/秒。

如本文所用，術語"超音波輔助"大體上指治療劑(帶電、不帶電或其混合物)(特定言之，疫苗)經體表(如皮膚、黏膜或指甲)傳遞，其中該傳遞至少部分藉由高頻聲波及/或振動形式超音波能量之應用來引起或幫助。

如上所示，本發明大體上包含：(i)一具有適於刺入穿過角質層進入下面的表皮層或表皮及真皮層的複數個微突出(或其陣列)的微突出組件(或系統)，及(ii)一用於經皮傳遞生物活性劑的超音波設備。

在一具體實施例中，微突出上具有一含有至少一種疫苗

的塗層。一旦刺入皮膚角質層，含疫苗塗層被體液(細胞內液體及諸如間質液的細胞外液體)溶解並釋放入用於接種的皮膚。如本文所詳細討論，在施用微突出組件後，經由超音波設備將超音波(即，超音頻或波)施用於組件或施用組件之皮膚位點以特別增強疫苗流量。申請人已進一步發現超音波的應用增加細胞對多肽基疫苗及DNA疫苗的吸收以促進基因表現及免疫。

如此項技術中已為吾人所熟知，通常藉由轉導器來實現超音波的應用。亦如此項技術中已為吾人所熟知，超音波轉導器藉由將電能轉換成機械能來產生超音波。

現參看圖1，其展示可根據本發明使用之用於超音波設備的例示性轉導器10之圖解說明。如圖1所說明，轉導器10大體上包括同軸電纜11，外殼12，聲學絕緣體13，背襯組塊14，帶電電極15，壓電晶體16，接地電極17及匹配層18。

碟片形壓電晶體16的正面及背面通常塗覆有一薄膜以確保與提供引起晶體16振動的電壓的兩個電極15、17的良好接觸。

前電極接地以保護患者不受電擊，並亦覆蓋有匹配層18，其改進超音波能量進入身體的傳輸。

視情況匹配層18覆蓋有一拋棄式雙面黏附層，其進一步改進轉導器10與凝膠包(如，60)或微突出組件(如，70)或皮膚之間的接觸。根據本發明，在每次使用前將一新的拋棄式雙面黏附層黏附至匹配層18。

如本文所詳細討論，在微突出陣列施用於皮膚後，將轉

導器10黏附至凝膠包(或微突出組件，或皮膚，視所使用的系統組態而定)且施用超音波處理。在一替代具體實施例中，用拋棄式雙面黏附層置換匹配層18。在又一另外的替代具體實施例中，雙面黏附層為凝膠包或微突出組件的主要部分。

如圖1所說明，晶體16的背面鄰接厚背襯組塊14。該背襯組塊14適於接收傳輸入轉導器10的超音波並衰減晶體16的振動(藉此減少脈衝超音波傳輸中的空間脈長)。

最後，通常包含軟木塞或橡膠的聲學絕緣體13阻止超音波穿入塑膠外殼12。

如將為此項技術中具有普通技術者瞭解，各種轉導器及(因此)超音波設備可在本發明範疇中採用以提供超音波或超音波能量來增強疫苗流量。

根據本發明，超音波設備可與各種微突出組件及系統共同採用以增強試劑流量。現參看圖2，其展示用於本發明的微突出組件30之一具體實施例。如圖2所說明，微突出組件30包括具有複數個微突出34的微突出陣列32。微突出34較佳以大體上90°角自薄片36延伸，該薄片36在所說明的具體實施例中包括開口38。

根據本發明，可將薄片36併入至傳遞貼片中，其包括薄片36的背襯40，並可額外包括用於將貼片黏附至皮膚的黏附層16(見圖4)。在此具體實施例中，藉由自薄金屬片36蝕刻或衝壓複數個微突出34並自該薄片平面彎曲該等微突出34來形成微突出34。

在本發明之一具體實施例中，微突出組件30具有至少約10微突出/cm^2更佳在至少約200-2000微突出/cm^2範圍內的微突出密度。較佳，試劑穿過的每單位面積的開口數為至少約10開口/cm^2並小於約2000開口/cm^2。

如所示，微突出34較佳具有小於1000微米的突出長度。在一具體實施例中，微突出34具有小於500微米、更佳小於250微米的突出長度。微突出34亦較佳具有約5至50微米的寬度及厚度。

微突出組件30可自各種金屬(如不銹鋼、鈦、鎳鈦合金)或相似生物相容材料(如聚合物材料)製成。較佳，微突出組件30由鈦製成。

根據本發明，微突出組件30亦可由非導電材料(如聚合物)建構。或者，微突出組件可塗覆有非導電材料(如聚對二甲苯基)。

可用於本發明的微突出組件包括(但不限於)美國專利第6,083,196號、第6,050,988號及第6,091,975號(其全文以引用方式併入本文中)中所揭示的組件。

其它可用於本發明的微突出組件包括藉由使用矽晶片蝕刻技術蝕刻矽或藉由使用經蝕刻的微模來模製塑膠來形成的組件，如美國專利第5,879,326號(其全文以引用方式併入本文)中所揭示的組件。

根據本發明，待傳遞的生物活性劑(意即，疫苗)可包含於安置於凝膠包貯器(在下文詳細討論)中的水凝膠調配物中，包含於安置於微突出組件30上的生物相容塗層中或包

含於水凝膠調配物生物相容塗層兩者中。

現參看圖3，展示微突出組件30，其具有包括生物相容塗層35的微突出34。根據本發明，塗層35可部分或全部覆蓋每一微突出34。舉例而言，塗層35可以乾圖案塗覆於微突出34上。亦可在形成微突出34之前或之後施用塗層35。

根據本發明，可藉由各種已知方法將塗層35施用於微突出34。較佳，該塗層僅施用於微突出組件30或微突出34刺透皮膚的部分(例如，針尖39)。

一該塗覆方法包含浸漬塗覆。浸漬塗覆可描繪為用以藉由部分或完全將微突出34浸入塗覆溶液中來塗覆微突出的手段。藉由使用部分浸漬技術，有可能將塗層35限制至僅微突出34的尖端39。

另一塗覆方法包含滾塗，其採用一同樣將塗層35限制至僅微突出34的尖端39的滾塗機制。滾塗方法在美國申請案第10/099,604(公開案第2002/0132054號)中有所揭示，其全文以引用方式併入本文。

如所說明的申請案中詳細討論，所揭示的滾塗法提供在刺入皮膚期間不易自微突出34去除的光滑塗覆。在圖3A中進一步說明微突出尖端塗層35的光滑截面。

根據本發明，微突出34可進一步包括適於接收及/或增強塗層35體積的構件(諸如孔徑(未圖示)、槽(未圖示)，表面不規則物(未圖示)或相似修正)，其中該構件提供增加表面面積，在其上可沉積更大量之塗層。

另一可在本發明範疇內採用的塗覆方法包含噴塗。根據

本發明，噴塗可涵蓋形成塗料組合物的氣溶膠懸浮物。在一具體實施例中，將具有約10至200皮升的小液滴尺寸的氣溶膠懸浮物噴灑至微突出10上並接著將其乾燥。

亦可採用圖案塗覆來塗覆微突出34。可使用用於將沉積液定位至微突出表面上的分配系統來施用圖案塗覆。沉積液數量較佳在0.1至20奈升/微突出之範圍內。適合的精度計量液體分配器之實例在美國專利第5,916,524號、第5,743,960號、第5,741,554號及第5,738,728號中有所揭示，其全文以引用方式併入本文。

亦可使用噴墨技術使用已知螺線閥分配器、可選液動構件及大體上藉由使用電場控制的定位構件來施用微突出塗料調配物或溶液。印刷工業的其它液體分配技術或此項技術中已知的相似液體分配技術可用於應用本發明之圖案塗覆。

如所示，根據本發明之一具體實施例，施用於微突出組件30以形成固體塗層的塗料調配物可包含有至少一種疫苗的水性及非水性調配物。根據本發明，疫苗可溶解於生物相容載劑中或懸浮於載劑中。

疫苗較佳包括(但不限於)病毒及細菌、蛋白基疫苗、多醣基疫苗及核酸基疫苗。

適合的抗原劑包括(但不限於)蛋白、多醣共軛物、寡醣及脂蛋白形式的抗原。此等亞單位疫苗包括百日咳桿菌(重組DPT疫苗-非細胞)、破傷風桿菌(純化，重組)、白喉棒狀桿菌(純化，重組)、巨細胞病毒(糖蛋白亞單位)、A群鏈球菌(糖

蛋白亞單位、與破傷風類毒素共軛之糖共軛物A群多醣、連接至毒性亞單位載劑的M蛋白/肽、M蛋白、多價特異型抗原決定部位、半胱胺酸蛋白酶、C5a肽酶)、B型肝炎病毒(重組Pre S1、Pre-S2、S、重組核心蛋白)、C型肝炎病毒(重組-表現表面蛋白及抗原決定部位)、人類乳突狀瘤病毒(外殼蛋白、[自HPV-6]的TA-GN重組蛋白L2及E7、自HPV-11的MEDI-501重組VLP L1、[自HPV-6]的四價重組BLP L1、HPV-11、HPV-16及HPV-18、[自HPV-16]的LAMP-E7)、嗜肺性退伍軍人桿菌(純化細菌表面蛋白)、腦膜炎雙球菌(與破傷風類毒素共軛之糖共軛物)、綠膿桿菌(合成肽)、風疹病毒(合成肽)、肺炎鏈球菌(共軛至腦膜炎球菌B OMP之糖共軛物[1、4、5、6B、9N、14、18C、19V、23F]、共軛至CRM197之糖共軛物[4、6B、9V、14、18C、19F、23F]、共軛至CRM1970之糖共軛物[1、4、5、6B、9V、14、18C、19F、23F])、梅毒螺旋體(表面脂蛋白)、水痘帶狀疱疹病毒(亞單位，糖蛋白)及霍亂弧菌(共軛脂多醣)。

全病毒或細菌包括(但不限於)弱化或滅活病毒(諸如巨細胞病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類乳突狀瘤病毒、風疹病毒及水痘帶狀疱疹)，弱化或滅活細菌(諸如百日咳桿菌、破傷風桿菌、白喉棒狀桿菌、A群鏈球菌、嗜肺性退伍軍人桿菌、腦膜炎雙球菌、綠膿桿菌、肺炎雙球菌、梅毒螺旋體及霍亂弧菌，及其混合物。

含有抗原劑的額外的市售疫苗包括(但不限於)流感疫苗、萊姆病疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、

水痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫苗及白喉疫苗。

包含核酸的疫苗包括(但不限於)單股及雙股核酸，諸如超螺旋質體DNA；線性質體DNA；黏質體；細菌人工染色體(BAC)；酵母菌人工染色體(YAC)；哺乳動物人工染色體；及RNA分子(諸如mRNA)。核酸之尺寸可高達數千千鹼基對。此外，在本發明之某些具體實施例中，核酸可與蛋白劑偶合或可包括一或多種化學改質劑(諸如硫代磷酸酯部分)。核酸之編碼序列包含抗原之序列，對其需要免疫反應。此外，在DNA之情況中，亦將啟動子及聚腺序列加入疫苗構築質體中。可編碼的抗原包括傳染病、病原體及癌症抗原的所有抗原組份。因此核酸(例如)在傳染病、癌症、敏感症、自體免疫及炎症領域內有應用。

與疫苗抗原一起可包含疫苗的適合的免疫反應增強性佐劑包括磷酸鋁凝膠；氫氧化鋁；海藻葡聚糖：β-葡聚糖；霍亂毒素B亞單位；CRL1005：具有x=8及y=205的平均值的ABA嵌段聚合物；γ胰島素：線性(無支鏈)β-D(2->1)聚果糖呋喃氧基-α-D-葡萄糖；葛布佐劑：N-乙醯基葡萄糖胺-(β1-4)-N-乙醯基胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-麩醯胺酸(GMDP)，二甲基二(十八烷基)氯化銨(DDA)，鋅L-脯胺酸鹽錯合物(Zn-Pro-8)；咪喹莫特(1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺；ImmTher™：N-乙醯基葡糖胺基-N-乙醯基胞壁醯基-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-甘油二棕櫚酸酯；MTP-PE脂質體：$C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa\text{-}3H_2O$(MTP)；胞壁醯肽：Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH_3；普叻蘭：β-葡聚糖；QS-21；

S-28463：4-胺基-a,a-二甲基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-乙醇；斯拉服肽：VQGEESNDK•HCl(IL-1β 163-171肽)；及蘇胺醯基-MDP(Termurtide™)：N-乙醯基胞壁醯基-L-蘇胺醯基-D-異麩醯胺酸及介白素18、IL-2、IL-12、IL-15，佐劑亦包括DNA寡核苷酸(諸如含CpG寡核苷酸)。此外，可使用為免疫調節淋巴激活素(諸如IL-18、IL-2 IL-12、IL-15、IL-4、IL10、γ干擾素及NFκB調節訊號蛋白)編碼之核酸序列。

所說明的疫苗可為各種形式，例如游離鹼、酸、帶電或不帶電分子、分子錯合物組份或醫藥上可接收的鹽。另外，亦可採用該等活性劑之單一衍生物(如醚類、酯類、醯胺等)，其易於在人體pH值下、由酶等水解。

根據本發明，塗料調配物較佳包括至少一種濕潤劑。如此項技術中已為吾人所熟知，濕潤劑一般可描述為兩性分子。當將含濕潤劑之溶液施用於疏水性基質時，分子的疏水性基團與該疏水性基質結合，而分子的親水性部分仍與水接觸。結果，該基質的疏水性表面未塗覆濕潤劑的疏水性基團，此使得其易於由溶劑潤濕。濕潤劑包括界面活性劑及呈現兩性特徵的聚合物。

在本發明之一具體實施例中，該等塗料調配物包括至少一種界面活性劑。根據本發明，該(等)界面活性劑可為兩性離子、兩性、陽離子、陰離子或非離子界面活性劑。界面活性劑之實例包括：月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、氯化十六烷基吡錠(CPC)、十二烷基三甲基氯化銨

(TMAC)、苯甲烴銨、氯化物、聚山梨醇酯(諸如Tween 20及Tween 80)、其它山梨糖醇酐衍生物(諸如山梨糖醇酐月桂酸酯)及烷氧化醇(諸如月桂醇醚-4)。最佳之界面活性劑包括Tween 20、Tween 80及SDS。

較佳，界面活性劑之濃度在塗料溶液調配物約0.001-2重量%的範圍內。

在本發明之另一具體實施例中，塗料調配物包括至少一種具有兩性特性聚合材料或聚合物。所說明聚合物之實例包括(但不限於)纖維素衍生物，例如羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)或乙基羥乙基纖維素(EHEC)以及普朗尼克類。

在本發明之一具體實施例中，呈現兩性特性的聚合物之濃度較佳在塗料調配物約0.01-20重量%範圍內，更佳，在約0.03-10重量%範圍內。甚至更佳，濕潤劑之濃度在塗料調配物約0.1-5重量%範圍內。

如將為此項技術中具有普通技術者瞭解，所說明的濕潤劑可獨立或組合使用。

根據本發明，塗料調配物可進一步包括親水聚合物。較佳該親水聚合物選自由下列各物組成之群：聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚乙二醇及其混合物及相似聚合物。如此項技術中已為吾人所熟知，所說明的聚合物會增加黏度。

塗料調配物中親水聚合物之濃度較佳在塗料調配物約

0.01-20重量%範圍內，更佳，在約0.03-10重量%範圍內。甚至更佳，濕潤劑之濃度在塗料調配物約0.1-5重量%的範圍內。

根據本發明，塗料調配物可進一步包括生物相容載劑，如同在申請中的美國申請案第10/127,108號(其全文以引用方式併入本文)中所揭示。生物相容載劑之實例包括人類白蛋白、生物工程人類白蛋白、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、聚組胺酸、木聚硫、聚胺基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖及水蘇糖。

塗料調配物中生物相容載劑之濃度較佳在塗料調配物約2-70重量%範圍內，更佳，在約5-50重量%範圍內。甚至更佳，濕潤劑之濃度在塗料調配物約10-40重量%範圍內。

本發明之塗料可進一步包括血管收縮劑，如同在申請中的美國申請案第10/674,626號及第60/514,433號(其全文以引用方式併入本文中)中所揭示。所說明的同在申請中的申請案中所陳述，在施用於微突出組件上期間或之後，血管收縮劑用於控制流血。血管收縮劑較佳包括(但不限於)醯胺福林、卡法米諾、環噴他明、去氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素、茚唑啉、美替唑啉、米多君、萘唑啉、異腎上腺素、奧托君、鳥胺酸加壓素、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯乙醇胺、苯丙醇胺、環己丙甲胺、假麻黃素、四氫唑啉、曲馬唑啉、異庚胺、泰馬唑啉、血管加壓素、賽洛唑啉及其混合物。最佳血管收縮劑包括腎上腺素、萘唑啉、四氫唑啉、茚唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑

啉及賽洛唑啉。

血管收縮劑之濃度(若採用)較佳在塗料之約0.1重量%至10重量%範圍內。

在本發明之又一具體實施例中，塗料調配物包括至少一種"通道開放調節劑"(例如同在申請中的美國申請案第09/950,436號中所揭示，其全文以引用方式併入本文中)。所說明的同在申請中的申請案中所陳述，通道開放調節劑預防或降低皮膚自然癒合過程，藉此來預防由微突出組件陣列在角質層中所形成的通道或微裂口閉合。通道開放調節劑之實例包括(但不限於)滲透劑(例如氯化鈉)，及兩性離子化合物(例如胺基酸)。

術語"通道開放調節劑"，如同在申請中的申請案所界定，進一步包括消炎藥(諸如倍他米松21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松21-磷酸二鈉、鹽酸氫可他酯、氫化可的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-丁二酸鈉鹽、派拉美松磷酸二鈉及強的松21-丁二酸鈉鹽)及抗凝血劑(諸如檸檬酸，檸檬酸鹽(例如，檸檬酸鈉)、糊精硫酸鈉、阿斯匹林及EDTA)。

在本發明之另一具體實施例中，塗料調配物包括至少一種抗氧化劑，其可為錯隔劑(諸如檸檬酸鈉、檸檬酸、EDTA(乙二胺四乙酸)，或游離基清除劑(諸如抗壞血酸、蛋胺酸、抗壞血酸鈉，及其類似物)。目前較佳抗氧化劑包括EDTA及蛋胺酸。

在本發明之某些具體實施例中，藉由添加低揮發性平衡

離子來增強塗料調配物之黏度。在一具體實施例中，試劑具有調配物pH值下的正電荷且黏度增強平衡離子包含具有至少兩酸性pKa的酸。適合的酸包括馬來酸、蘋果酸、丙二酸、酒石酸、己二酸、檸康酸、富馬酸、戊二酸、衣康酸、美格魯托、甲基延胡索酸、丁二酸、檸蘋酸、丙醇二酸、檸檬酸、丙三羧酸、乙二胺四乙酸、天冬胺酸、麩胺酸、碳酸、硫酸及磷酸。

另一較佳具體實施例針對平衡離子的黏度增強混合物，其中試劑具有調配物pH值下的正電荷且平衡離子中至少一種為具有至少兩酸性pKa的酸。其它平衡離子為具有一或多個pKa的酸。適合的酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、馬來酸、磷酸、苯磺酸、甲基磺酸、檸檬酸、丁二酸、甘醇酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、乳酸、蘋果酸、丙酮酸、酒石酸、丙醇二酸、富馬酸、乙酸、丙酸、戊酸、碳酸、丙二酸、己二酸、檸康酸、果糖酸、戊二酸、衣康酸、美格魯托、甲基延胡索酸、檸蘋酸、檸檬酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙三羧酸及乙二胺四乙酸。

大體上，在本發明所說明的具體實施例中，平衡離子的量會中和抗原劑的電荷。在該等具體實施例中，平衡離子或平衡離子的混合物以需用以中和存在於調配物的pH值下的試劑上的電荷之量存在。可將過量的平衡離子(如游離酸或如鹽)添加至調配物以控制pH值並提供足夠的緩衝能力。

在另一較佳具體實施例中，試劑具有一正電荷且平衡離子為選自由檸檬酸、酒石酸、蘋果酸、鹽酸、甘醇酸及乙

酸組成的群之平衡離子黏度增強混合物。較佳，將平衡離子添加至調配物以達成在約20-200 cp範圍內的黏度。

在一較佳具體實施例中，黏度增強平衡離子為諸如低揮發性弱酸的酸性平衡離子。在P_{atm}下低揮發性弱酸平衡離子呈現至少一酸性pKa及高於約50℃的熔點或高於約170℃的沸點。該等酸之實例包括檸檬酸、丁二酸、甘醇酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、乳酸、蘋果酸、丙酮酸、酒石酸、丙醇二酸及富馬酸。

在另一較佳具體實施例中平衡離子為強酸。強酸可被界定為呈現至少一低於約2的pKa。該等酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、磺酸、硫酸、馬來酸、磷酸、苯磺酸及甲基磺酸。

另一較佳具體實施例針對平衡離子的混合物，其中平衡離子中至少一種為強酸且平衡離子中至少一種為低揮發性弱酸。

另一較佳具體實施例針對平衡離子的混合物，其中平衡離子中至少一種為強酸且平衡離子中至少一種為具有高揮發性的弱酸。在P_{atm}下揮發性弱酸平衡離子呈現至少一高於約2的pKa及低於約50℃的熔點或低於約170℃的沸點。該等酸之實例包括乙酸、丙酸、戊酸及其類似物。

較佳，酸性平衡離子以需用以中和存在於調配物的pH值下的抗原劑上的正電荷之量存在。可將過量的平衡離子(如游離酸或如鹽)添加至調配物以控制pH值並提供適合的緩衝能力。

在本發明之另外的具體實施例中，詳言之在抗原劑具有負電荷時，塗料調配物進一步包含低揮發性鹼性平衡離子。

在一較佳具體實施例中，塗料調配物包含低揮發性弱鹼平衡離子。在P_{atm}下低揮發性弱鹼呈現至少一鹼性pKa及高於約50℃的熔點或高於約170℃的沸點。該等鹼之實例包括單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、甲基葡糖胺及葡萄糖胺。

在另一具體實施例中，低揮發性平衡離子包含呈現至少一酸性pKa及至少兩鹼性pKa的鹼性兩性離子，其中鹼性pKa的數目大於酸性pKa的數目。該等化合物之實例包括組胺酸、離胺酸及精胺酸。

在其它具體實施例中，低揮發性平衡離子包含呈現至少一高於約12的pKa之強鹼。該等鹼之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣及氫氧化鎂。

其它較佳具體實施例包含鹼性平衡離子的混合物，其包含低揮發性的強鹼及弱鹼。或者，適合的平衡離子包括高揮發性的強鹼及弱鹼。在P_{atm}下高揮發性鹼呈現至少一低於約12的鹼性pKa及低於約50℃的熔點或低於約170℃的沸點。該等鹼之實例包括氨及嗎啉。

較佳，鹼性平衡離子以需用以中和存在於調配物的pH值下的抗原劑上的負電荷之量存在。可將過量的平衡離子(如游離鹼或如鹽)添加至調配物以控制pH值並提供適當的緩衝能力。

根據本發明，塗料調配物可亦包括非水性溶劑(諸如乙

醇、氯仿、醚、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)、染料、顏料、惰性填補劑、滲透增強劑、賦形劑及此項技術中已知的醫藥產物或經皮設備之其它習知組份。

亦可將其它已知調配物添加劑添加至塗料調配物，只要其不對所需塗料調配物的溶解度及黏度特徵及經乾燥的塗層的實體完整性產生負面影響。

較佳，塗料調配物具有小於約500厘泊並大於3厘泊的黏度以有效塗覆每一微突出10。更佳，塗料調配物具有在約3-200厘泊範圍內的黏度。

根據本發明，所需塗層厚度視薄片的每單位面積的微突出密度及塗料組合物的黏度及濃度以及所選擇的塗覆方法而定。較佳，塗覆厚度小於50微米。

在一具體實施例中，塗層厚度小於25微米，更佳，小於10微米，如自微突出表面量測到。甚至更佳，塗層厚度在約1至10微米範圍內。

在所有情況中，在施用塗料後，藉由各種手段將塗料調配物在微突出10上乾燥。在本發明之一較佳具體實施例中，經塗覆的組件在室內環境條件中被乾燥。然而，各溫度及濕度水平可用於將塗料調配物乾燥至微突出上。此外，經塗覆的組件可經加熱、凍乾、冷凍乾燥或用於自塗層移除水的相似技術。

現參看圖5及6，為了儲存及應用(根據本發明之一具體實施例)，微突出組件30較佳藉由黏附突出部31懸掛於護圈環50，如同在申請中的美國申請案第09/976,762號(公開案第

2002/0091357號)中詳細描述，其全文以引用方式併入本文。

在將微突出組件30置於護圈環50中後，將微突出組件30施用於患者的皮膚。較佳，使用衝擊施藥器(如同在申請中的美國申請案第09/976,798號所揭示者，該申請案之全文以引用的方式併入本文中)將微突出組件30施用於皮膚。

現參看圖7及8，展示另一可在本發明範疇內採用的微突出系統。如圖7及8所說明，系統60包括凝膠包62及微突出總成70，其具有一微突出組件(諸如圖2中所示的微突出組件30)。

根據本發明，凝膠包62包括外殼或環64，其具有安置於中央的貯器或開口66，其係適於在其中接收預定量水凝膠調配物68。如圖7所說明，環64進一步包括一安置於環64的外部平坦表面上的背襯組件65。較佳，背襯組件65不可滲透水凝膠調配物。

在一較佳具體實施例中，凝膠包60進一步包括一可剝離之釋放襯膜69，其經由習知黏附劑黏附至凝膠包環64的外部表面。如下文詳細描述，在將凝膠包60施用至所施用(或嚙合)的微突出總成70前將釋放襯膜69移除。

現參看圖8，微突出總成70包括一背襯膜環72及一相似微突出陣列32。微突出總成進一步包括一皮膚黏附環74。

所說明的凝膠包60及微突出總成70的進一步詳情，以及可在本發明範疇內採用的其額外具體實施例在同在申請中的申請案第60/514,387號中陳述，其全文以引用方式併入本文。

如上所示，在本發明之至少一具體實施例中，水凝膠調配物含有至少一種生物活性劑，較佳為疫苗。在本發明之一替代具體實施例中，水凝膠調配物缺乏疫苗且因此僅為水合作用機制。

根據本發明，當水凝膠調配物缺乏疫苗時，將該疫苗塗覆於微突出陣列32上(如上所述)或使其包含於微突出陣列32(如所說明的同在申請中的申請案第60/514,387號中所揭示)的皮膚側面或陣列32的頂部表面上的固體薄膜中(如PCT公開案WO 98/28037中所揭示，其全文類似地以引用方式併入本文)。

如同在申請中的申請案所詳細討論，通常藉由澆鑄液體調配物製成固體薄膜，該液體調配物由以下各物組成：疫苗、聚合物材料(諸如羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)、乙基羥乙基纖維素(EHEC)、羧甲基纖維素(CMC)、聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)或普朗尼克類)、塑化試劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)、界面活性劑(諸如Tween 20或Tween 80)及揮發性溶劑(諸如水、異丙醇或乙醇)。以下澆鑄及隨後進行的溶劑蒸發後，產生固體薄膜。

較佳，本發明之水凝膠調配物包含水基水凝膠。水凝膠因其高水含量及生物相容而成為較佳調配物。

如此項技術中已為吾人所熟知，水凝膠為在水中膨脹的巨分子聚合物網絡。適合的聚合物網絡之實例包括(但不限

於)：羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)、乙基羥乙基纖維素(EHEC)、羧甲基纖維素(CMC)、聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)及普朗尼克類。最佳之聚合物材料為纖維素衍生物。該等聚合物可以表示不同平均分子量的各種等級來獲得並因此展現不同流變學特性。

較佳，聚合材料之濃度在水凝膠調配物的約0.5-40重量%範圍內。

本發明之水凝膠調配物較佳具有足以確保該等調配物展現足夠濕潤特徵之表面活性，其對於在調配物及微突出陣列32與皮膚及視情況存在的固體薄膜之間建立最佳接觸是重要的。

根據本發明，藉由在水凝膠調配物中加入濕潤劑來達成足夠濕潤特性。亦可視情況將濕潤劑併入固體薄膜中。

濕潤劑較佳包括至少一種界面活性劑。根據本發明，該(等)界面活性劑可為兩性離子、兩性、陽離子、陰離子或非離子界面活性劑。界面活性劑之實例包括：月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、氯化十六烷基吡錠(CPC)、十二烷基三甲基氯化銨(TMAC)、苯甲烴銨、氯化物、聚山梨醇酯(諸如Tween 20及Tween 80)、其它山梨糖醇酐衍生物(諸如山梨糖醇酐月桂酸酯)及烷氧化醇(諸如月桂醇醚-4)。最佳界面活性劑包括Tween 20、Tween 80及SDS。

濕潤劑較佳亦包括具有兩性特性的聚合材料或聚合物。

所說明聚合物之實例包括(但不限於)纖維素衍生物，例如羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)或乙基羥乙基纖維素(EHEC)以及普朗尼克類。

界面活性劑之濃度較佳係介於水凝膠調配物的約0.001-2重量%範圍內。展現兩性特性的聚合物濃度較佳係介於水凝膠調配物的約0.5-40重量%範圍內。

如將為此項技術中具有普通技術者瞭解，所說明濕潤劑可獨立或組合使用。

根據本發明，水凝膠調配物可同樣包括至少一種通道開放調節劑或"抗癒合劑"，例如同在申請中的美國申請案第09/950,436號所揭示之彼等試劑。如上所述，通道開放調節劑包括(但不限於)滲透劑(例如氯化鈉)及兩性離子化合物(例如胺基酸)。該等通道開放調節劑亦包括消炎藥(諸如倍他米松21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松21-磷酸二鈉、鹽酸氫可他酯、氫化可的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-丁二酸鈉鹽、派拉美松磷酸二鈉及強的松21-丁二酸鈉鹽)及抗凝血劑(諸如檸檬酸，檸檬酸鹽(例如，檸檬酸鈉)、葡聚糖硫酸鈉及EDTA)。

水凝膠調配物可進一步包括至少一種血管收縮劑。如所述，適合的血管收縮劑包括(但不限於)：腎上腺素、萘唑啉、四氫唑啉、茚唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉、賽洛唑啉、醯胺福林、卡法米諾、環噴他明、去氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素、茚唑啉、美替唑啉、

米多君、萘唑啉、異腎上腺素、奧托君、鳥胺酸加壓素、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯乙醇胺、苯丙醇胺、環己丙甲胺、假麻黃素、四氫唑啉、曲馬唑啉、異庚胺、泰馬唑啉、血管加壓素及賽洛唑啉，及其混合物。

根據本發明，水凝膠調配物亦可包括非水性溶劑(諸如乙醇，丙二醇，聚乙二醇及其類似物)、染料、顏料、惰性填補劑、滲透增強劑、賦形劑，及此項技術中已知的醫藥產物或經皮設備之其它習知組份。

本發明之水凝膠調配物展現足夠黏度以致於凝膠包60中可含有該調配物，在施用過程中保持其完整性，並具有足夠流動性以致於其可流經微突出總成之開口380並進入皮膚通道中。

對於展現牛頓學說特性的水凝膠調配物而言，如在25℃下所量測，該水凝膠調配物的黏度較佳係介於約2-30泊(P)範圍內。對於剪切減黏(shear-thinning)水凝膠調配物而言，如在25℃下分別以667/s及2667/s剪切速率所量測之黏度較佳係介於1.5-30 P範圍內或為0.5及10 P。對於膨脹調配物而言，如在25℃下以667/s剪切速率所量測之黏度較佳係介於約1.5-30 P範圍內。

如所示，在本發明之至少一具體實施例中，水凝膠調配物含有至少一種疫苗。疫苗較佳包含上述疫苗之一。

根據本發明，當水凝膠調配物含有上述疫苗之一時，疫苗可以過飽和或不飽和濃度存在。微突出系統中所用的疫苗的量將為傳遞用以達成所需結果之治療有效量疫苗所需

之量。實際上，此量將視特殊疫苗、傳遞位點、病症嚴重性、所需治療效果而廣泛變化。因此，界定加入該方法中的治療有效量疫苗的特殊範圍是不實際的。

在本發明之一具體實施例中，疫苗之濃度係介於水凝膠調配物的至少1-40重量%範圍內。

為了儲存及應用，微突出總成同樣較佳而懸掛於圖5及6中所示的護圈50中。在將微突出總成70置於護圈50中以後，將微突出總成70施用於患者的皮膚。較佳同樣使用衝擊施藥器(如同在申請中的美國申請案第09/976,798號所揭示者)將微突出總成70施用於皮膚。

在施用微突出總成70以後，將釋放襯膜69自凝膠包60移除。接著將凝膠包60置於微突出總成70上，藉此使水凝膠調配物68自凝膠包60經微突出陣列32中的開口38釋放，通過角質層中由微突出34形成的微裂口，沿微突出34的外表面向下遷移並經過角質層以達成局部或全身治療。

現參看圖9，展示可在本發明範疇內採用的微突出系統80的另一具體實施例。如圖9所說明，該系統包含一完整單元，其包含上文所述及圖7及8中所示的微突出組件70及凝膠包60。

根據本發明之一具體實施例，可藉由下列步驟來實現用於傳遞疫苗(包含於水凝膠調配物中或包含於微突出組件上的生物相容塗層中或包含於兩者中)之方法：經塗覆的微突出組件(例如，70)最初經由一致動器施用於患者的皮膚，其中微突出34刺入角質層。接著將超音波設備施用於所施

用的微突出組件上。

在一替代具體實施例中，在施用並移除經塗覆的微突出組件，接著將超音波設備放置於患者的皮膚上接近預處理區域處。

在本發明之另一具體實施例中，將微突出設備70施用於患者的皮膚，接著將具有含疫苗水凝膠調配物的凝膠包60放置於所施用的微突出組件70上，其中水凝膠調配物68遷移入並穿過角質層中由微突出34產生的微裂口。接著移除微突出組件70及凝膠包60並將超音波設備放置於患者的皮膚上接近於受影響的區域處。

在一替代具體實施例中，將超音波設備放置於所施用的微突出組件凝膠包總成80上。

在凝膠包具體實施例之另一態樣中，疫苗包含於凝膠包60中的水凝膠調配物及施用於微突出組件70的生物相容塗層中。

較佳，當塗覆疫苗的微突出陣列用於實施本發明時，在塗覆疫苗的微突出陣列最初施用於皮膚5秒至30分鐘後施用超音波處理。更佳，在塗覆疫苗的微突出陣列最初施用於皮膚30秒至15分鐘後施用超音波處理。

較佳，當含疫苗凝膠貯器用於實施本發明時，在含疫苗凝膠貯器最初施用於皮膚5秒至24小時後施用超音波處理。更佳，在含疫苗凝膠貯器最初施用於皮膚10分鐘至4小時後施用超音波處理。

較佳，當塗覆疫苗的微突出陣列與含疫苗凝膠貯器之組

合用於實施本發明時，塗覆疫苗的微突出陣列與含疫苗凝膠貯器之組合最初施用於皮膚5分鐘至24小時後施用超音波處理。更佳，塗覆疫苗的微突出陣列與含疫苗凝膠貯器之組合最初施用於皮膚30秒至4小時後施用超音波處理。

較佳，超音波設備施用具有在約20 kHz至10 MHz範圍內，更佳在約20 kHz-1 MHz範圍內的頻率的聲波。

較佳，所施用的強度在約0.01-100 W/cm^2範圍內。更佳，所施用的強度在約1-20 W/cm^2範圍內。

較佳，將超音波處理施用介於約5秒至1小時範圍內的持續時間，更佳，介於約30秒至10分鐘範圍內的持續時間。

實例

實例1

預備實驗已證明微突出陣列技術將DNA傳遞入皮膚，但發現對經編碼的抗原基因表現及免疫反應很低以至不可偵測。在此實例中吾人將使用乾式塗覆陣列或凝膠貯器的藉由微突出陣列技術的經皮DNA疫苗傳遞與超音波結合以輔助細胞內DNA傳遞。監視對編碼B型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)的表現載體的免疫反應。評估九個處理組：

第1組：經塗覆DNA的微突出陣列(MA)傳遞(2分鐘施用時間)，無任何細胞內傳遞的增加。

第2組：經塗覆DNA的微突出陣列傳遞(2分鐘施用時間)，接著在移除微突出陣列後施用超音波。

第3組：經塗覆DNA的微突出陣列傳遞(1分鐘施用時間)，接著施用超音波，同時在施用超音波期間微突出陣列

保持在適當位置。

第4組：施用未經塗覆的微突出陣列，接著在移除微突出陣列後施用超音波，同時DNA在凝膠貯器中。在施用超音波之前凝膠貯器在適當位置持續15分鐘。

第4A組：施用未經塗覆的微突出陣列，同時DNA在凝膠貯器中，在移除微突出陣列後，無超音波。凝膠貯器在適當位置持續16分鐘。

第5組：施用未經塗覆的微突出陣列，接著施用超音波，同時DNA在凝膠貯器中，同時在施用超音波期間微突出陣列保持在適當位置。在施用超音波前，凝膠貯器在適當位置持續15分鐘。

第5A組：施用未經塗覆的微突出陣列，同時DNA在凝膠貯器中，同時微突出陣列保持在適當位置，無超音波。凝膠貯器在適當位置持續16分鐘。

第6組：局部施用DNA，在施用後接著施用超音波15分鐘。

第6A組：局部施用DNA達16分鐘，無超音波。

材料及方法

微突出陣列：MA 1035(微突出長度225 μm，675微突出/cm^2，2 cm^2陣列)，其塗覆有pCMV-S(HBsAg表現質體-Aldevron, Fargo, N.D.)。

微突出陣列塗層：每一陣列60 μg DNA，其係藉由滾塗法使用含12 mg/mL質體、12 mg/mL蔗糖及2 mg/Ml Tween 20的水性調配物來獲得。

DNA凝膠：350 μL的含1.5 % HEC、3.6 mg/mL DNA及2

mg/mL Tween 20的水性調配物。

局部DNA施用：50 μl生理鹽水中的50 μg DNA。

超音波條件：1 MHz；1 W/cm^2；1分鐘，由圖1中所描述的轉導器傳遞。

DNA傳遞至無毛豚鼠(HGP)皮膚：將微突出陣列施用於活HGP持續1分鐘並標記施用位點。藉由微突出陣列/DNA凝膠的DNA傳遞如處理表中所示增加。在所有動物保持在麻醉狀態下時，在微突出陣列傳遞DNA後立即完成超音波。

使用ABBOTT AUSAB EIA診斷套組及量化面板來量測在第四週的一次增添施用兩週後的體液免疫反應。高於10 mIU/ml的保護水平的抗體滴定量在表1中被標記為"陽性"。

使用代替物檢定來預測CTL活性以確定細胞反應：在獲得用於抗體滴定量確定的血清時收穫脾細胞且產生CD8細胞的γ干擾素數量-在由抗CD4塗覆磁珠(Dynabead)(Dynal，NY)消耗CD4陽性細胞後-由用HBsAg蛋白(Aldevron)的五天活體外再刺激後之ELISPOT檢定來確定。在下列情況時，"陽性"反應被計分：(i)用HBsAg再刺激的孔中細胞的平均數顯著($P<0.05$，學生試驗)高於用卵白蛋白(Ova)(不相關抗原)再刺激的孔中細胞的平均數(ii)點形成細胞(SFC)的淨數(用HBsAg再刺激的孔中SFC減去用Ova再刺激的孔中SFC數量)為5或更大，且(iii) HBsAg孔中的SFC的平均數與Ova孔中SFC平均數之比大於2.0。

表1

處理表及免疫反應

組	n	DNA傳遞至皮膚	增加方法	免疫反應	
				體液	細胞
1	4	經塗覆MA	無	陰性	陰性
2	4	經塗覆MA，被移除	超音波	陽性	陽性
3	4	經塗覆MA，整合的	超音波	陽性	陽性
4	4	未經塗覆MA，被移除，DNA凝膠	超音波	陽性	陽性
4A	4	未經塗覆MA，被移除，DNA凝膠	無	陰性	陰性
5	4	未經塗覆MA，整合的，DNA凝膠	超音波	陽性	陽性
5A	4	未經塗覆MA，整合的，DNA凝膠	無	陰性	陰性
6	4	局部DNA	超音波	陰性	陰性
6A	4	局部DNA	無	陰性	陰性

此實例證明超音波可在藉由微突出陣列或凝膠貯器穿過由微突出陣列產生的通道傳遞至皮膚後增加細胞內DNA吸收並可導致引入對由經傳遞的DNA疫苗構築質體編碼的抗原的細胞及體液免疫反應。

實例2

巨流量技術已被證明為適合於多肽疫苗傳遞至皮膚並引入類似或大於由針或注射器至肌肉的習知傳遞之免疫反應。當蛋白疫苗在細胞外傳遞時，獲得體液反應，因為抗原呈現經由II級MHC/HLA通道發生。僅當蛋白疫苗傳遞入細胞質液時(或當抗原在細胞內產生時-作為複製疫苗或DNA疫苗)，又實現細胞免疫反應。在此實例中吾人將使用乾式塗覆陣列或凝膠貯器的藉由微突出陣列技術的經皮多肽疫苗傳遞與超音波結合以輔助細胞內傳遞。監視對B型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)蛋白的免疫反應。評估九個處理組：

第1組：塗覆HBsAg蛋白的微突出陣列(MA)傳遞(5分鐘施用時間)，無任何細胞內傳遞的增加。

第2組：塗覆HBsAg蛋白的微突出陣列傳遞(5分鐘施用時間)，接著在移除微突出陣列後施用超音波。

第3組：塗覆HBsAg蛋白的微突出陣列傳遞(5分鐘施用時間)，接著施用超音波，同時在施用超音波期間微突出陣列保持在適當位置。

第4組：施用未經塗覆的微突出陣列接著在移除微突出陣列後施用超音波，同時HBsAg蛋白在凝膠貯器中。在施用超音波之前凝膠貯器在適當位置持續15分鐘。

第4A組：施用未經塗覆的微突出陣列，同時HBsAg蛋白在凝膠貯器中，在移除微突出陣列後，無超音波。凝膠貯器在適當位置持續20分鐘。

第5組：施用未經塗覆的微突出陣列，接著施用超音波，同時HBsAg蛋白在凝膠貯器中，同時在施用超音波期間微突出陣列保持在適當位置。在施用超音波前，凝膠貯器在適當位置持續15分鐘。

第5A組：施用未經塗覆的微突出陣列，同時HBsAg蛋白在凝膠貯器中，同時微突出陣列保持在適當位置，無超音波。凝膠貯器在適當位置持續20分鐘。

第6組：局部施用HBsAg蛋白，在施用後接著施用超音波15分鐘。

第6A組：局部施用HBsAg蛋白20分鐘，無超音波。

材料及方法

微突出陣列：MA 1035(微突出長度225 μm，675微突出/cm^2，2 cm^2陣列)，其塗覆有HBsAg蛋白(Aldevron, Fargo,

N.D.)。

微突出陣列塗層：每一陣列30 μg HBsAg蛋白，其係藉由滾塗法使用含20 mg/mL HBsAg蛋白、20 mg/mL蔗糖、2 mg/mL HEC及2 mg/mL Tween 20的水性調配物來獲得。

HBsAg蛋白凝膠：350 μL的含1.5 % HEC、20 mg/mL HBsAg蛋白及2 mg/mL Tween 20的水性調配物。

局部HBsAg蛋白施用：50 μl生理鹽水中的50 μg HBsAg蛋白。

超音波條件：1 MHz；1 W/cm^2；1分鐘，由圖1中所描述的轉導器傳遞。

HBsAg蛋白傳遞至無毛豚鼠(HGP)皮膚：將微突出陣列施用於活HGP持續5分鐘並標記施用位點。藉由微突出陣列/HBsAg蛋白凝膠的HBsAg蛋白傳遞如處理表中所示增加。在所有動物保持在麻醉狀態下時，在微突出陣列傳遞HBsAg蛋白後立即完成超音波。

使用ABBOTT AUSAB EIA診斷套組及量化面板來量測在第四週的一次增添施用兩週後的體液免疫反應。高於10 mIU/ml的保護水平的抗體滴定量在表2中被標記為"陽性"。

使用代替物檢定來預測CTL活性以確定細胞反應：在獲得用於抗體滴定量確定的血清時收穫脾細胞且產生CD8細胞的γ干擾素數量-在由抗CD4塗覆磁珠(Dynal，NY)消耗CD4陽性細胞後-由用HBsAg蛋白的五天活體外再刺激後之ELISPOT檢定來確定。在下列情況時，"陽性"反應被計分：(i)用HBsAg再刺激的孔中細胞的平均數顯著(P<0.05，學生

試驗)高於用卵白蛋白(Ova)(不相關抗原)再刺激的孔中細胞的平均數(ii)點形成細胞(SFC)的淨數(用HBsAg再刺激的孔中SFC減去用Ova再刺激的孔中SFC數量)為5或更大，且(iii) HBsAg孔中的SFC的平均數與Ova孔中SFC平均數之比大於2.0。

表2

處理表及免疫反應

組	n	HBsAg蛋白傳遞至皮膚	增加方法	免疫反應	
				體液	細胞
1	4	經塗覆的MA	無	陽性	陰性
2	4	經塗覆的MA，被移除	超音波	陽性	陽性
3	4	經塗覆的MA，經整合	超音波	陽性	陽性
4	4	未經塗覆的MA，被移除，凝膠	超音波	陽性	陽性
4A	4	未經塗覆的MA，被移除，凝膠	無	陽性	陰性
5	4	未經塗覆的MA，經整合，凝膠	超音波	陽性	陽性
5A	4	未經塗覆的MA，經整合，凝膠	無	陽性	陰性
6	4	局部蛋白	超音波	陰性	陰性
6A	4	局部蛋白	無	陰性	陰性

此實例證明超音波可在藉由經塗覆的微突出陣列或凝膠貯器穿過由微突出陣列產生的通道傳遞至皮膚後增加細胞內多肽疫苗吸收並可導致引入對多肽疫苗的體液及細胞免疫反應。

自上文描述及實例，此項技術中具有普通技術者將易於確定本發明，其中提供用於經皮傳遞疫苗至患者的有效及有效率的手段。

不脫離本發明精髓及範疇，普通技術者可對本發明作各種改變及修正以使其適應各種用途及條件。同樣地，此等改變及修正係正確、合理的且旨在處於下列申請專利範圍

的等效物之全部範圍內。

【圖式簡單說明】

如附屬圖式所說明，其它特徵及優點將由下文及本發明之較佳具體實施例的更特定描述而變得顯而易見，且其中在所有圖式中所參考的相同符號一般係指相同部件或元件。

圖1為根據本發明之用於經皮傳遞疫苗的超音波設備的轉導器之一具體實施例的圖解說明；

圖2為微突出組件之一實例的一部分的透視圖；

圖3為根據本發明之圖2中所示的具有一沉積於微突出上的塗層之微突出組件的透視圖；

圖3A為根據本發明之沿圖3中的線3A-3A截取的單個微突出的截面圖；

圖4為具有一黏附背襯的微突出組件之側面剖視圖；

圖5為具有一安置於其中的微突出組件的護圈之側面剖視圖；

圖6為圖5中所示之護圈的透視圖；

圖7為一微突出系統之凝膠包的一具體實施例之分解透視圖；

圖8為結合圖7中所示的凝膠包採用的微突出總成之一具體實施例之分解透視圖；及

圖9為一微突出系統之另一具體實施例的透視圖。

【主要元件符號說明】

10　轉導器

11 同軸電纜

12 外殼

13 聲學絕緣體

14 背襯組塊

15 帶電電極

16 壓電晶體

17 接地電極

18 匹配層

30 微突出組件

31 黏附突出部

32 微突出陣列

34 微突出

35 塗層

36 薄片

38 開口

39 尖端

40 背襯

50 護圈環

60 系統

62 凝膠包

64 外殼或環

65 背襯組件

66 貯器或開口

68 水凝膠調配物

69 釋放襯膜

70 微突出總成

72 背襯膜環

74 皮膚黏附環

80 微突出系統

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於經皮傳遞疫苗之裝置及方法，其包含一傳遞系統，該系統具有(i)一微突出組件(或系統)，其包括適於刺入穿過角質層進入下表皮層或表皮及真皮層之複數個微突出(或其陣列)，及(ii)一超音波設備。在一具體實施例中，施用於該微突出組件之生物相容塗層中含有該疫苗。在另一具體實施例中，該傳遞系統包括一具有含疫苗水凝膠調配物的凝膠包，其在施用於患者的皮膚後被安置於該微突出組件上。在一替代具體實施例中，在該塗層及該水凝膠調配物兩者中皆含有該疫苗。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種用於將免疫活性劑傳遞至患者之傳遞系統，其包含：

一具有刺入角質層之複數個微突出之微突出組件；

一具有該免疫活性劑之調配物；及

一適於將超音波能量施用於該患者之超音波設備。

2. 如請求項1之系統，其中該微突出組件具有至少約10微突出/cm^2的微突出密度。

3. 如請求項2之系統，其中該微突出組件具有介於至少約200-2000微突出/cm^2範圍內的微突出密度。

4. 如請求項1之系統，其中該等微突出適於刺入穿過角質層至小於約500微米的深度。

5. 如請求項1之系統，其中該調配物包含一安置於該等微突出中至少一個上的塗層。

6. 如請求項1之系統，其中該免疫活性劑包含蛋白基疫苗。

7. 如請求項6之系統，其中該超音波能量對該患者之該應用提供該蛋白基疫苗之活體內細胞內傳遞，藉此該蛋白基疫苗至皮膚呈現細胞之該傳遞導致將該蛋白基疫苗細胞裝載至除了II級MHC/HLA呈現分子以外之I級MHC/HLA呈現分子上。

8. 如請求項7之系統，其中於該患者體內產生一細胞及體液反應於該患者體內於該患者體內。

9. 如請求項1之系統，其中該免疫活性劑包含DNA疫苗。

10. 如請求項9之系統，其中該超音波能量對該患者之該施用提供該DNA疫苗之活體內細胞內傳遞，藉此該DNA疫苗

之該傳遞導致蛋白的細胞表現及將該蛋白裝載至除II級MHC/HLA呈現分子之外的I級MHC/HLA呈現分子上。

11. 如請求項10之系統，其中於該患者體內產生一細胞及體液反應。

12. 如請求項10之系統，其中於該患者體內產生之該免疫反應僅為一細胞反應。

13. 如請求項1之系統，其中該免疫活性劑包含選自由下列各物組成之群之試劑：蛋白、多醣共軛物、寡醣、脂蛋白、亞單位疫苗、百日咳桿菌(重組DPT疫苗-非細胞)、破傷風桿菌(純化、重組)、白喉棒狀桿菌(純化、重組)、巨細胞病毒(糖蛋白亞單位)、A群鏈球菌(糖蛋白亞單位、與破傷風類毒素共軛之糖共軛物A群多醣、連接至毒性亞單位載劑的M蛋白/肽、M蛋白、多價特異型抗原決定部位、半胱胺酸蛋白酶、C5a肽酶)、B型肝炎病毒(重組Pre S1、Pre-S2、S、重組核心蛋白)、C型肝炎病毒(重組-表現表面蛋白及抗原決定部位)、人類乳突狀瘤病毒(外殼蛋白、[源自HPV-6]的TA-GN重組蛋白L2及E7、源自HPV-11的MEDI-501重組VLP L1、[源自HPV-6]的四價重組BLP L1、HPV-11、HPV-16及HPV-18、[源自HPV-16]的LAMP-E7)、嗜肺性退伍軍人桿菌(純化細菌表面蛋白)、腦膜炎雙球菌(與破傷風類毒素共軛之糖共軛物)、綠膿桿菌(合成肽)、風疹病毒(合成肽)、肺炎鏈球菌(共軛至腦膜炎球菌B OMP之糖共軛物[1、4、5、6B、9N、14、18C、19V、23F]、共軛至CRM197之糖共軛物[4、6B、9V、14、

18C、19F、23F]、共軛至CRM1970之糖共軛物[1、4、5、6B、9V、14、18C、19F、23F])、梅毒螺旋體(表面脂蛋白)、水痘帶狀疱疹病毒(亞單位，糖蛋白)、霍亂弧菌(共軛脂多醣)、全病毒、細菌、弱化或滅活病毒、巨細胞病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、人類乳突狀瘤病毒、風疹病毒、水痘帶狀疱疹、弱化或滅活細菌、百日咳桿菌、破傷風桿菌、白喉棒狀桿菌、A群鏈球菌、嗜肺性退伍軍人桿菌、腦膜炎雙球菌、綠膿桿菌、肺炎雙球菌、梅毒螺旋體、霍亂弧菌、流感疫苗、萊姆病疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、水痘疫苗、天花疫苗、肝炎疫苗、百日咳疫苗、白喉疫苗、核酸、單股及雙股核酸、超螺旋質體DNA、線性質體DNA、黏質體、細菌人工染色體(BAC)、酵母菌人工染色體(YAC)、哺乳動物人工染色體及RNA分子。

14. 如請求項13之系統，其中該調配物包括免疫增效佐劑。

15. 如請求項14之系統，其中該佐劑選自由下列各物組成之群：磷酸鋁凝膠、氫氧化鋁、海藻葡聚糖、β-葡聚糖、霍亂毒素B亞單位、CRL1005、具有x=8及y=205的平均值的ABA嵌段聚合物、γ胰島素、線性(無分支)β-D(2->1)聚果糖呋喃氧基-α-D-葡萄糖、葛布佐劑、N-乙醯基葡萄糖胺-(β 1-4)-N-乙醯基胞壁醯基-L-丙胺醯基-D-麩醯胺酸(GMDP)、二甲基二(十八烷基)氯化銨(DDA)、鋅L-脯胺酸鹽錯合物(Zn-Pro-8)、咪喹莫特(1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺、ImmTher™、N-乙醯基葡糖胺基-N-乙

醯基胞壁醯基-L-Ala-D-異Glu-L-Ala-甘油二棕櫚酸酯、MTP-PE脂質體、$C_{59}H_{108}N_6O_{19}PNa\text{-}3H_2O$(MTP)、胞壁醯肽、Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH_3、普叻蘭、β-葡聚糖、QS-21；S-28463、4-胺基-a,a-二甲基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-乙醇、斯拉服肽、VQGEESNDK•HC1(IL-1b 163-171肽)、蘇胺醯基-MDP(Termurtide™)、N-乙醯基胞壁醯基-L-蘇胺醯基-D-異麩醯胺酸、介白素18、IL-2、IL-12、IL-15、DNA 寡核苷酸、含CpG寡核苷酸、γ干擾素、NFκB調節訊號蛋白、熱休克蛋白(HSPs)、GTP-GDP、洛索立賓(Loxoribine)、MPL®、木帕米啶(Murapalmitine)及Theramide™。

16. 如請求項5之系統，其中該調配物包括界面活性劑。

17. 如請求項16之系統，其中該界面活性劑係選自由下列各物組成之群：月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、氯化十六烷基吡錠(CPC)、十二烷基三甲基氯化銨(TMAC)、苯甲烴銨氯化物、諸如Tween 20及Tween 80的聚山梨醇酯、山梨糖醇酐衍生物、山梨糖醇酐月桂酸酯、烷氧化醇及月桂醇醚(laureth)-4。

18. 如請求項5之系統，其中該調配物包括兩性聚合物。

19. 如請求項18之系統，其中該兩性聚合物選自由下列各物組成之群：纖維素衍生物、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)、乙基羥乙基纖維素(EHEC)及普朗尼克類。

20. 如請求項5之系統，其中該調配物包括親水聚合物。

21. 如請求項20之系統，其中該親水聚合物係選自由下列各物組成之群：聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚乙二醇及其混合物。

22. 如請求項5之系統，其中該調配物包括生物相容載劑。

23. 如請求項22之系統，其中該生物相容聚合物選自由下列各物組成之群：人類白蛋白、生物工程人類白蛋白、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、聚組胺酸、木聚硫、聚胺基酸、蔗糖、海藻糖、松三糖、棉子糖及水蘇糖。

24. 如請求項5之系統，其中該調配物包括血管收縮劑。

25. 如請求項24之系統，其中該血管收縮劑選自由下列各物組成之群：腎上腺素、萘唑啉、四氫唑啉、茚唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉、賽洛唑啉、醯胺福林、卡法米諾、環噴他明、去氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素、茚唑啉、美替唑啉、米多君、萘唑啉、異腎上腺素、奧托君、烏胺酸加壓素、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯乙醇胺、苯丙醇胺、環己丙甲胺、假麻黃素、四氫唑啉、曲馬唑啉、異庚胺、泰馬唑啉、血管加壓素及賽洛唑啉。

26. 如請求項5之系統，其中該調配物包括通道開放調節劑。

27. 如請求項26之系統，其中該通道開放調節劑選自由下列各物組成之群：滲透劑、氯化鈉、兩性離子化合物、胺基酸、消炎藥、倍他米松21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松

21-磷酸二鈉、鹽酸氫可他酯、氫化可的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-丁二酸鈉鹽、派拉美松磷酸二鈉、強的松21-丁二酸鈉鹽、抗凝血劑、檸檬酸、檸檬酸鹽、檸檬酸鈉、葡聚糖硫酸鈉及EDTA。

28. 如請求項5之系統，其中該調配物包括抗氧化劑。

29. 如請求項28之系統，其中該抗氧化劑選自下列各物組成之群：檸檬酸鈉、檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、抗壞血酸、蛋胺酸及抗壞血酸鈉。

30. 如請求項5之系統，其中該調配物進一步包括低揮發性平衡離子。

31. 如請求項30之系統，其中該低揮發性平衡離子選自由下列各物組成之群：馬來酸、蘋果酸、丙二酸、酒石酸、己二酸、檸康酸、富馬酸、戊二酸、衣康酸、美格魯托、甲基延胡索酸、丁二酸、檸蘋酸、丙醇二酸、檸檬酸、丙三羧酸、乙二胺四乙酸、天冬胺酸、麩胺酸、碳酸、硫酸及磷酸及其混合物。

32. 如請求項30之系統，其中該低揮發性平衡離子選自由下列各物組成之群：單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、甲基葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、離胺酸、精胺酸、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂、氨及嗎啉，及其混合物。

33. 如請求項5之系統，其中該塗層具有小於約500厘泊並大於3厘泊的黏度。

34. 如請求項5之系統，其中該塗層具有小於約25微米的厚度。

35. 如請求項1之系統，其中該調配物包含水凝膠。

36. 如請求項35之系統，其中該水凝膠包含巨分子聚合物網絡。

37. 如請求項36之系統，其中該巨分子聚合物網絡選自由下列各物組成之群：羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)、乙基羥乙基纖維素(EHEC)、羧甲基纖維素(CMC)、聚(乙烯醇)、聚(氧化乙烯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)及普朗尼克類。

38. 如請求項35之系統，其中該調配物包括界面活性劑。

39. 如請求項38之系統，其中該界面活性劑選自由下列各物組成之群：月桂基兩性乙酸鈉、十二烷基硫酸鈉(SDS)、氯化十六烷基吡錠(CPC)、十二烷基三甲基氯化銨(TMAC)、苯甲烴銨氯化物、諸如Tween 20及Tween 80的聚山梨醇酯、山梨糖醇酐衍生物、山梨糖醇酐月桂酸酯、烷氧化醇及月桂醇醚-4。

40. 如請求項35之系統，其中該調配物包括兩性聚合物。

41. 如請求項40之系統，其中該兩性聚合物選自由下列各物組成之群：纖維素衍生物、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、甲基纖維素(MC)、羥乙基甲基纖維素(HEMC)、乙基羥乙基纖維素(EHEC)及普朗尼克類。

42. 如請求項35之系統，其中該調配物包括通道開放調節劑。

43. 如請求項42之系統，其中該通道開放調節劑選自由下列各物組成之群：滲透劑、氯化鈉、兩性離子化合物、胺基酸、消炎藥、倍他米松21-磷酸二鈉鹽、丙酮縮去炎松21-磷酸二鈉、鹽酸氫可他酯、氫化可的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-磷酸二鈉鹽、甲基強的松21-丁二酸鈉鹽、派拉美松磷酸二鈉、強的松21-丁二酸鈉鹽、抗凝血劑、檸檬酸、檸檬酸鹽、檸檬酸鈉、葡聚糖硫酸鈉及EDTA。

44. 如請求項35之系統，其中該調配物包括血管收縮劑。

45. 如請求項44之系統，其中該血管收縮劑選自由下列各物組成之群：腎上腺素、萘唑啉、四氫唑啉、茚唑啉、美替唑啉、曲馬唑啉、泰馬唑啉、氧甲唑啉、賽洛唑啉、醯胺福林、卡法米諾、環噴他明、去氧腎上腺素、腎上腺素、苯賴加壓素、茚唑啉、美替唑啉、米多君、萘唑啉、異腎上腺素、奧托君、烏胺酸加壓素、氧甲唑啉、苯腎上腺素、苯乙醇胺、苯丙醇胺、環己丙甲胺、假麻黃素、四氫唑啉、曲馬唑啉、異庚胺、泰馬唑啉、血管加壓素及賽洛唑啉。

46. 如請求項1之系統，其中該超音波設備係黏附至該微突出組件。

47. 如請求項1之系統，其中該超音波設備進一步包括一匹配層以促進該超音波能量的傳輸。

48. 如請求項47之系統，其中該超音波設備進一步包括一雙

面黏附層。

49. 如請求項1之系統，其中該超音波設備產生具有至少約20 kHz的頻率之超音波。

50. 如請求項1之系統，其中該微突出組件係施用於該患者之所需位置，且該超音波能量係自該超音波設備傳輸至該該患者上之該所需位置以促進該免疫活性劑之傳遞。

51. 如請求項50之系統，其中自該超音波設備傳輸之該超音波能量被導向穿過該微突出組件。

52. 如請求項51之系統，其中該調配物包含併入在一凝膠包內的水凝膠且其中將該超音波設備黏附至該凝膠包。

53. 如請求項50之系統，其中該微突出組件係在以該超音波設備傳輸該能量前移除。

54. 如請求項53之系統，其中該超音波設備係黏附至該該患者身上的所需位置。

55. 如請求項50之系統，其中該調配物包含一施用於該等微突出中至少一個之塗料且其中以該超音波設備傳輸之該超音波能量發生在該微突出組件施用於該患者後約5秒至30分鐘範圍內。

56. 如請求項50之系統，其中以該超音波設備傳輸之該超音波能量發生在該微突出組件施用於該患者後約30秒至15分鐘範圍內。

57. 如請求項50之系統，其中該調配物包含併入在一凝膠包內的水凝膠且其中以該超音波設備傳輸之該超音波能量發生在該微突出組件施用於該患者後約5分鐘至24小時

範圍內。

58. 如請求項57之系統，其中以該超音波設備傳輸之該超音波能量發生在該微突出組件施用於該患者後約10分鐘至4小時範圍內。

59. 如請求項50之系統，其中該調配物包含一施用於該等微突出之至少一個的塗料及併入在一凝膠包內的水凝膠。

60. 如請求項59之系統，其中該微突出組件係在將該超音波能量傳輸至該患者前自該患者移除。

61. 如請求項59之系統，其中以該超音波設備傳輸之該能量發生在該微突出組件施用於該患者後約5秒至24小時範圍內。

62. 如請求項59之系統，其中以該超音波設備傳輸之該超音波能量發生在該微突出組件施用於該患者後約30秒至4小時範圍內。

63. 如請求項50之系統，其中具有介於約20 kHz至10 MHz範圍內的頻率之聲波係在當自該超音波設備傳輸該超音波能量時施用。

64. 如請求項59之系統，其中具有介於約20 kHz至1 MHz範圍內的頻率之聲波係在當自該超音波設備傳輸該超音波能量時施用。

65. 如請求項50之系統，其中具有介於約0.01 W/cm^2至100 W/cm^2範圍內的強度的超音波能量係在當自該超音波設備傳輸該超音波能量時施用。

66. 如請求項50之系統，其中具有介於約1 W/cm^2至20 W/cm^2

範圍內的強度的超音波能量係在當自該超音波設備傳輸該超音波能量時施用。

67. 如請求項50之系統，其中該超音波能量係施用介於約5秒至1小時範圍內的持續時間。

68. 如請求項50之系統，其中該能量係施用介於約30秒至10分鐘範圍內的持續時間。

十一、圖式：

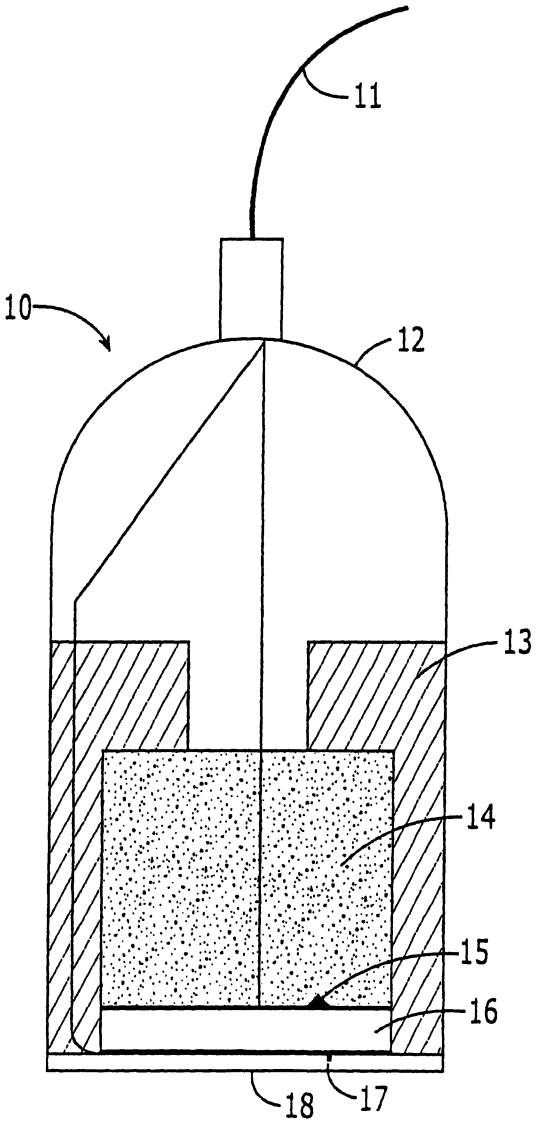

圖 1

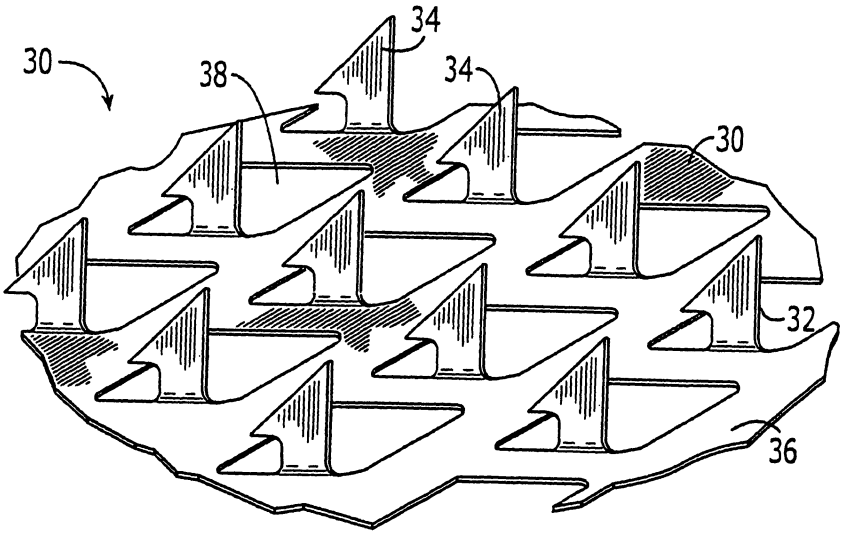

圖 2

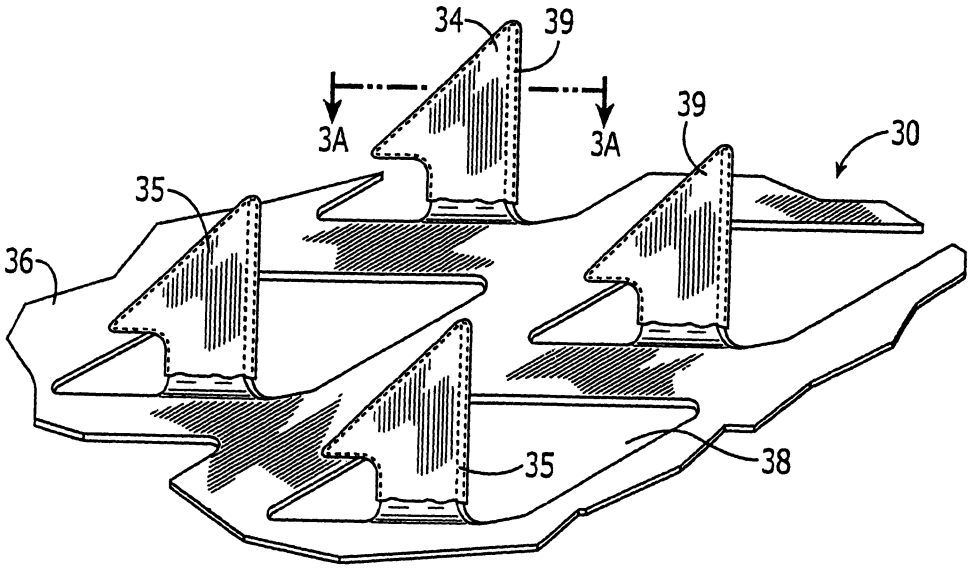

圖 3

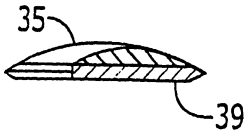

圖 3A

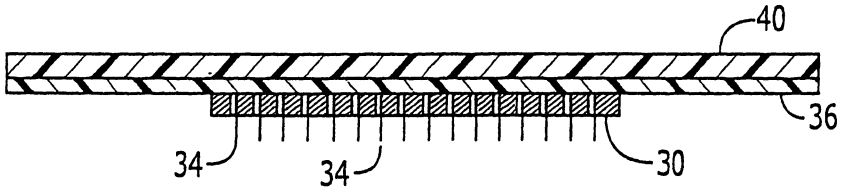

圖 4

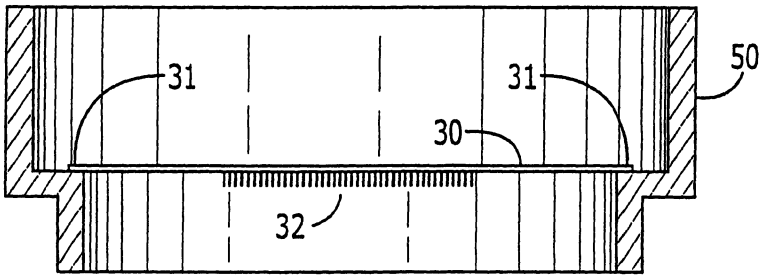

圖 5

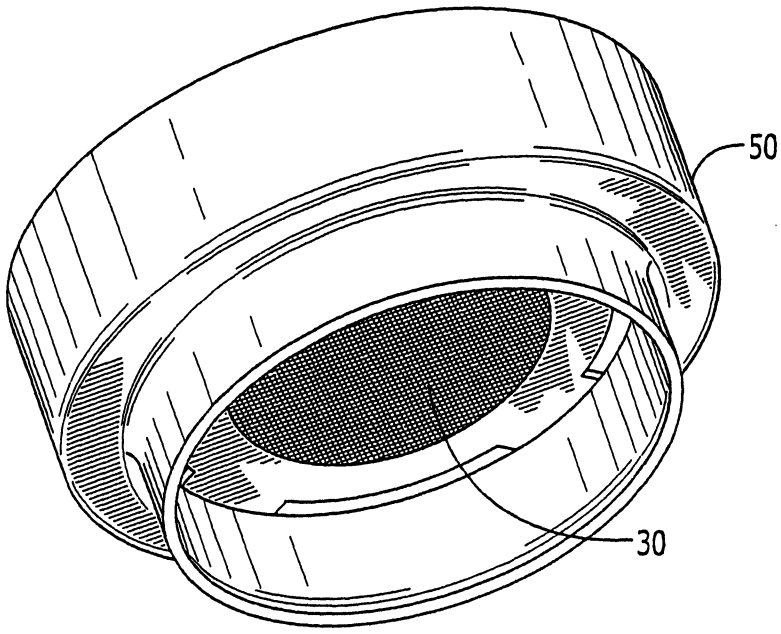

圖 6

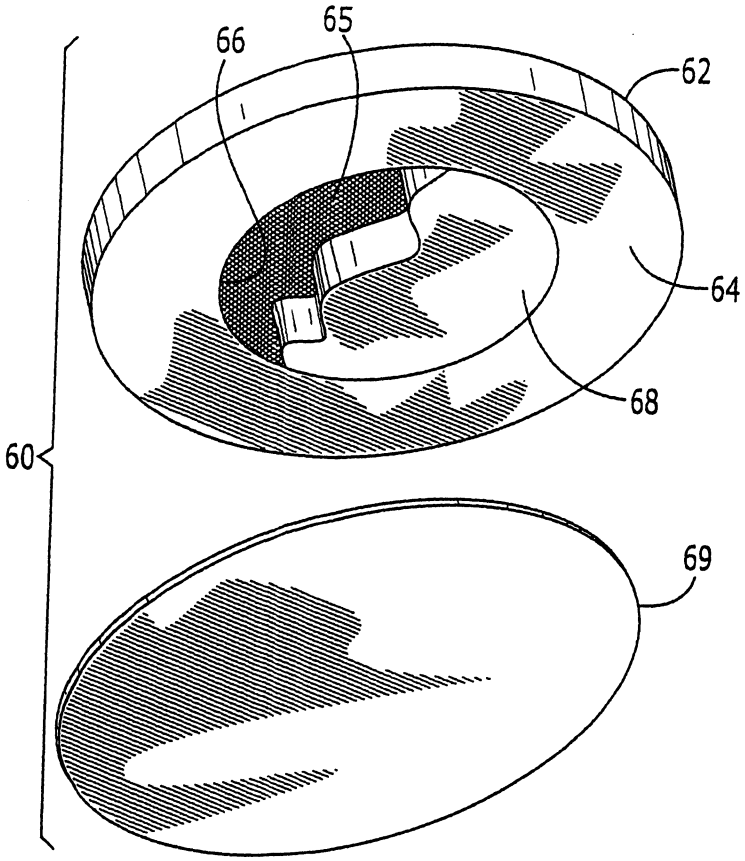

圖 7

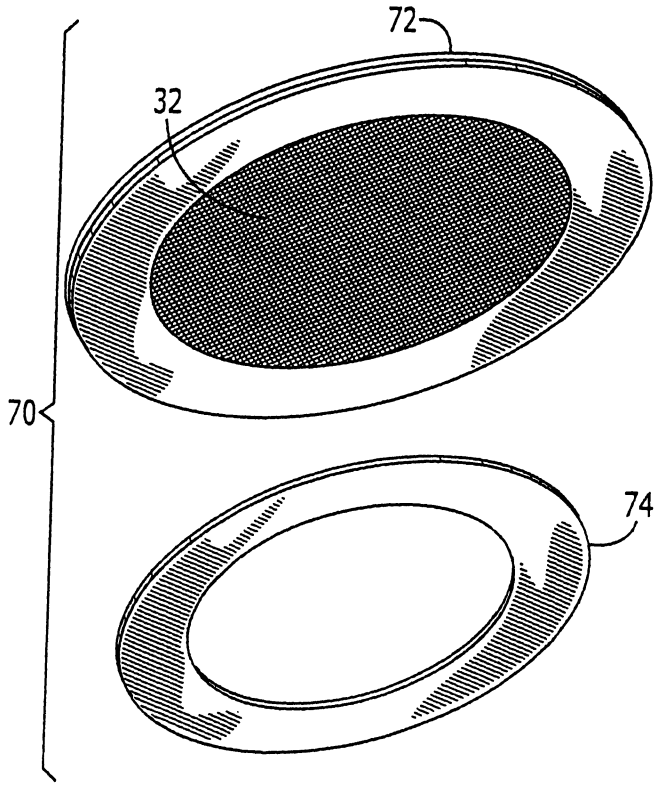

圖 8

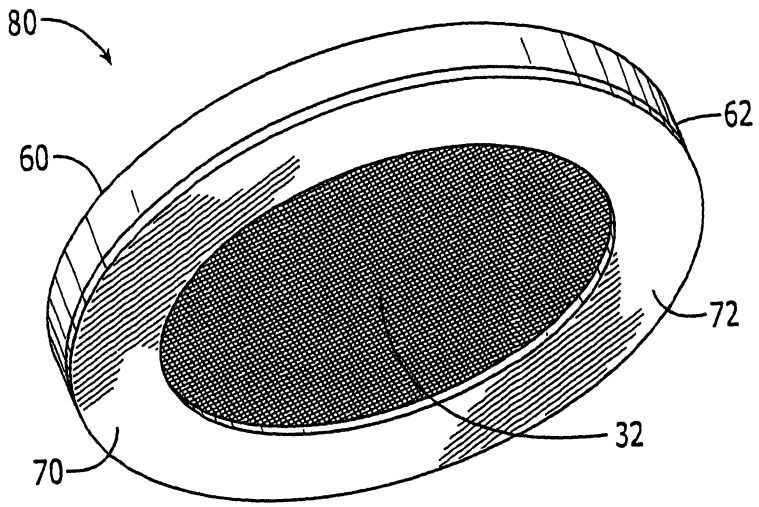

圖9

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

10 轉導器

11 同軸電纜

12 外殼

13 聲學絕緣體

14 背襯組塊

15 帶電電極

16 壓電晶體

17 接地電極

18 匹配層

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)