

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61M 37/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년03월16일 10-0561892 2006년03월10일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7006269	(65) 공개번호	10-2001-0032925
(22) 출원일자	2000년06월09일	(43) 공개일자	2001년04월25일
번역문 제출일자	2000년06월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/026203	(87) 국제공개번호	WO 1999/29365
국제출원일자	1998년12월09일	국제공개일자	1999년06월17일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	60/069,339	1997년12월11일	미국(US)
	60/069,340	1997년12월11일	미국(US)

(73) 특허권자 알자 코포레이션
미국 캘리포니아 94039-7210 마운틴 뷰 피.오.박스 7210 엠10-3비 찰스톤 로드 1900

(72) 발명자 죽마이클
미국97701오레건주벤드맥그라쓰로드22855

 트라우트맨조셉크리건
미국94087캘리포니아주써니베일라이트애버뉴1574

 코마이어미첼제이.엔.
미국94303캘리포니아주마운틴뷰앤즈버리아버뉴278

김현옥린

미국91789캘리포니아주왈넛이스트브라에스드라이브19306

(74) 대리인

특허법인코리아나

심사관 : 신동환

(54) 경피성 작용제 유동물을 증진시키기 위한 장치

요약

피부를 관통하기 위한 다수의 미세돌출부(4)를 갖춘 시트부재(6), 및 통상적인 환자의 움직임 동안이나 그 후에도 피부를 관통한 상태로 미세돌출부(4)를 유지시키도록 시트부재(6)에 가해진 유지력을 전달하기 위하여 시트부재(6)를 가로지르며 접촉 연장하는 비압축성 작용제 저장기 하우징(15)을 포함하는 장치가 개시된다.

대표도

도 10

명세서

기술분야

본 발명은 경피성 작용제 송출 및 표본추출에 관한 것이며, 특히 펩티드 및 단백질 등과 같은 작용제를 피부를 통하여 경피 송출하는 것과, 또한 포도당, 기타 신체 분석물질 및 알코올과 금지 약물 등의 남용 물질과 같은 작용제를 신체로부터 경피 표본추출하는 것에 관한 것이다.

배경기술

많은 양을 그리고 순수한 형태로 다수의 의학적으로 유익한 펩티드, 단백질 및 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide)를 이용할 수 있게 되면서, 펩티드, 단백질 및 올리고뉴클레오티드 등과 같은 고분자량 유익 작용제를 인체에 경피 송출하는 것의 중요성은 계속적으로 증가하고 있다. 그러나, 펩티드, 단백질 및 올리고뉴클레오티드의 경피 송출에는 여전히 상당한 문제점들이 존재하고 있다. 많은 경우, 피부를 통한 그러한 작용제들의 송출률 또는 유동률은 그들의 큰 크기/분자량으로 인해 피부를 통한 자연 경로(소공(pore), 모낭 등)를 통과할 수 없기 때문에 원하는 치료효과를 달성하기에 불충분하다. 또한, 폴리펩티드 및 단백질은 표적 세포에 도달하기 전 피부의 침투 동안에 쉽게 분해될 수 있다. 마찬가지로, 수용성 소형(예컨대 200 내지 500 달톤)의 작용제 분자의 수동 유동률은 종종 제한된다.

작용제의 경피 송출을 증가시키는 한가지 방법으로는 체표면에 걸쳐서 전류를 가하거나 "전기운반법(electrotransport)"을 이용하는 것이 있다. "전기운반법"은 피부, 점막, 손톱 등의 체표면을 통하여 유익 작용제(예컨대, 약물이나 약물 전구체)를 통과시키는 것이다. 이러한 작용제의 운반은 전위의 인가에 의해 유도되거나 증진되는데, 이는 전류를 인가시켜 작용제의 송출을 증진시키는 것이다. 체표면을 통한 작용제의 전기운반은 다양한 방법으로 이루어질 수 있다. 한 가지 폭넓게 사용되는 전기운반법인 이온영동법(iontophoresis)은 하전 이온의 전기 유도 운반과 관련된다. 다른 전기운반법인 전기삼투법(electroosmosis)은 전기장의 유도 하에서 막(membrane)을 통해 작용제와 함께 용매를 이동시킨다. 또 다른 전기운반법인 일렉트로포레이션(electroporation)은 막에 고전압 전과를 가하여 형성된 구멍을 통해 작용제를 통과시킨다. 많은 경우, 이러한 방법들 중 하나 이상을 상이한 정도까지 동시에 실행할 수도 있다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 용어 "전기운반법"은 작용제를 실질적으로 운반하는 특정 메커니즘에 국한되지 않고, 적어도 하나의 하전 또는 비하전 작용제, 또는 이의 혼합물을 전기적으로 유도 또는 증진시킨 운반을 포함하도록 가장 넓게 해석된다. 전기운반법 송출은 일반적으로는 작용제의 송출을, 특히 수동 또는 비전기 도움식 경피 송출과 관련된 고분자량 중(예컨대, 폴리펩티드) 송출률을 증가시킨다. 그러나, 경피 송출 중의 폴리펩티드의 분해를 감소시키고 경피 송출률을 증가시킬 것이 더욱 높게 요구된다.

작용제 경피 송출률을 증가시키는 한 가지 방법은 피부 투과 촉진제로 피부를 사전처리하거나 또는 유익 작용제와 동시에 송출하는 것이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "투과 촉진제(permeation enhancer)"는 작용제가 관통 송출되는 체표면에

인가될 때 작용제의 유동률을 촉진시키는 물질을 설명하는데 폭 넓게 사용된다. 이러한 메커니즘은 전기 운반 동안의 작용제의 분해(예컨대, 피부 효소에 의한 분해)의 감소, 체표면을 통한 친수성 경로(hydrophilic pathway)의 생성, 체표면의 투과선택성(permeability) 및/또는 투과성의 증가, 및/또는 작용제의 통과에 대한 체표면의 전기 저항의 감소를 수반할 수도 있다.

또한, 'Ganderton' 등에 허여된 미국특허 제 3,814,097호, 'Gross' 등에게 허여된 미국특허 제 5,279,544호, 'Lee' 등에게 허여된 미국특허 제 5,250,023호, 'Gerstel' 등에게 허여된 미국특허 제 3,964,482호, 'Kravitz' 등에게 허여된 미국특허 제 Re 25,637호, 및 PCT출원 WO 96/37155호 등과 같이, 경피 유동률을 촉진하기 위하여 피부를 기계적으로 파열시키는 방법이 많이 시도되어 왔다. 'Gerstel'의 특허에서 피부 외층을 관통하기 위해 다른 형상체를 사용하는 것이 개시되기는 하지만, 상기 장치들은 관형이나 원통형 구조물을 통상적으로 이용한다. 이들 참조문헌에 개시된 관통 부재들은 패드 또는 금속 시트와 같은 얇은 편평 부재로부터 수직으로 연장된다.

최근에는, 약물 전달 경로(미세돌출부(microprotrusion)에 의해 각질층을 관통함)를 개방상태로 유지하기 위하여 피부에 그러한 미세 관통용 부재를 고정시키려는 시도가 이루어졌다(예를 들어, 'Cormier' 등의 WO 97/48440호 참조). 그러나, 미세돌출부의 크기가 극도로 작기 때문에, 미세돌출부 상에 갈고리(barb) 및 유사 고정부재를 형성하는데 문제가 있다.

WO 97/48440호에 개시된 미세돌출부 배열체는 다수의 작용제 전달용 개구부를 갖는 얇은 금속 시트의 형태로 구성된다. 이 시트는 피부 근위면(proximal surface)과 피부 원위면(distal surface)을 갖는다. 예칭되고 편칭된 다수의 미세돌출부가 상기 시트의 피부 원위면으로부터 대략 수직으로 연장된다. 작용제를 내포(작용제 송출의 경우)하거나 수용(작용제 표본추출의 경우)할 수 있는 저장기는 시트의 피부 원위면 상에 위치된다. 미세돌출부 배열체 및 작용제 저장기는 표피에 가압되어 도 1에 도시된 바와 같은 접촉 덮개 또는 유사 고정수단을 사용하여 피부 상에서 유지된다. 따라서, 피부 원위면으로부터 연장된 미세돌출부(4)를 갖춘 시트부재(6)가 피부 상에 놓여지고, 미세돌출부(4)는 표피를 관통한다. 작용제 저장기(27)는 시트부재(6)의 피부 원위면 상에서 관찰된다. 이러한 구조물은 적어도 주변 표면(9) 상에 코팅된 접착제를 갖춘 덮개(3)에 의하여 피부(30) 상에서 제위치에 고정된다.

도 1에 도시된 작용제 저장기(27)는 겔(gel)과 같은 연질 재료로 구성되는 경향이 있다. 피부(30)와 직접 접촉하도록 시트부재(6)의 개구부 내로 겔 재료가 쉽게 유동할 수 있기 때문에, 그러한 연질의 유동성 재료가 시트부재(6)에 대하여 바람직하였다.

발명의 상세한 설명

도 1에 도시된 바와 같은 구조물을 사용하면, 통상적인 환자신체의 움직임에 의하여 미세돌출부(4)가 도 2에 도시된 바와 같이 피부(30) 밖으로 벗어나서, 각질층을 관통하는 경로가 신속하게 아물어 폐쇄되기 때문에 작용제의 송출에 문제가 발생한다. 일부, 작용제 저장기(27)의 압축성이 이러한 문제에 기여한다.

본 발명은 경피 유동률을 증가시킬 수 있는 장치를 제공한다. 본 발명의 장치는 작용제 송출 또는 표본추출을 촉진시키도록 체표면(예컨대, 피부)을 관통하는 미세돌출부를 갖는다. 본 발명의 장치는 피부와 같은 체표면에 작용제(예컨대, 약물)를 주입하거나, 또는 체표면으로부터 작용제(예컨대, 신체 분석물질)를 추출하는데 유용하다. 이 장치는 자체 체표면 근위부로부터 연장된 다수의 미세돌출부를 갖춘 체표면 관통부재를 포함한다. 미세돌출부는 약 500 μm 에 이르는 깊이로 체표면을 관통할 수 있다. 따라서, 피부에 부착되었을 때, 미세돌출부는 적어도 각질층을 관통할 수 있다. 또한, 본 발명의 장치는 송출하거나 표본추출할 작용제를 위한 저장기를 수납하는 하우징을 포함한다. 이 하우징은 관통부재에 접하는 개별 요소이거나 관통부재와 일체식으로 구성될 수 있으며, 관통된 체표면에 작용제를 전달하는 상태로 저장기를 유지시킨다. 이 하우징은 체표면에 수직 방향으로 약 250 μm 이하의 압축성을 갖는 것을 특징으로 한다. 또한, 이 하우징은 체표면에 장치를 고정시키기 위한 고정부재를 포함한다.

본 발명의 일태양에 있어서, 관통부재 및 하우징은 개별적인 부재이다. 관통부재는 작용제가 통과할 수 있는 다수의 개구부를 갖춘 얇은 시트를 포함한다. 이 시트는 체표면과 접촉할 수 있는 신체 근위면을 가지며, 상기 다수의 미세돌출부가 이 신체 근위면으로부터 연장된다. 이 시트의 신체 원위면의 적어도 일부, 바람직하게는 전체에 걸쳐 상기 하우징이 연장될 수 있다.

본 발명의 다른 태양에 있어서, 관통부재는 신체 근위 에지(body proximal edge)를 갖춘 얇은 시트를 포함하며, 또한 체표면과 접촉할 수 있는 다수의 미세돌출부를 갖는다. 이 시트의 평면은 관통되는 체표면에 대해 대략 수직으로 배향된다. 인접한 시트들 사이에 공간을 포함하는 저장기를 형성하기 위하여, 하우징은 서로 이격된 다수의 상기 시트들로 구성된다.

바람직하게는, 하우징은 관통되는 체표면에 대한 수직 방향으로 약 50 μm 이하의 압축성을 갖는다. 특히 바람직하게는, 하우징이 약 25 μm 이하의 압축성 및 약 10 내지 60 %의 공간체적을 갖는 연속 기포(open cell) 폴리우레탄 발포체 또는 다공성 소결 고밀도 폴리에틸렌으로 구성된다.

본 발명의 장치는 작용제 송출과 작용제 표본추출 양자 모두와 관련하여 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 장치는 경피 약물 송출과 경피 분석물질 표본추출 양자 모두와 관련하여 사용된다. 본 발명과 함께 사용될 수 있는 송출 장치로는 전기운반(electrotransport) 장치, 수동(passive) 장치, 삼투(osmotic) 장치 및 압력 피동(pressure driven) 장치가 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명과 함께 사용될 수 있는 표본추출 장치로는 역전기운반(reverse electrotransport) 장치, 수동 장치, 음압력 피동(negative pressure driven) 장치 및 삼투 장치가 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

도면 내에서, 동일 부재들은 동일 부호로 표기된다.

도 1은 피부 관통시의 종래의 장치의 단면도.

도 2는 체표면으로부터 후퇴한 미세돌출부를 도시하고 있는 나중 시점에서의 도 1의 장치의 단면도.

도 3은 도 4의 선 3-3을 따라 취한 본 발명의 비압축성 저장기 하우징 및 피부 관통부재의 확대 단면도.

도 4는 도시가 용이하도록 고정 덮개가 제거된 도 3의 장치의 평면도.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 피부 관통부재의 저면측의 확대 사시도.

도 6은 도시가 용이하도록 고정 덮개가 제거된 비압축성 저장기 하우징 및 피부 관통부재의 다른 실시예의 평면도.

도 7은 고정 덮개를 갖춘 일체식 비압축성 저장기 하우징 및 피부 관통부재의 분해 사시도.

도 8 및 도 9는 도시가 용이하도록 고정 덮개가 제거된 비압축성 저장기 하우징 및 피부 관통부재의 또 다른 실시예들의 평면도.

도 10은 본 발명에 따른 비압축성 저장기 하우징 및 피부 관통부재의 다른 실시예의 측면도.

도 11은 도시가 용이하도록 고정 덮개가 제거된 본 발명의 비압축성 저장기 하우징의 또 다른 실시예의 평면도.

도 12는 본 발명의 비압축성 저장기 하우징의 또 다른 실시예의 사시도.

도 13은 본 발명의 비압축성 저장기 하우징의 또 다른 실시예의 사시도.

도 14는 본 발명의 다른 실시예에 따른 바람직한 비압축성 저장기 하우징의 사시도.

도 15는 본 발명의 일 실시예에 따른 전기운반 작용제 송출/표본추출 시스템의 분해 사시도.

도 16은 도 15의 전기운반 작용제 송출/표본추출 시스템의 저면도.

도 17은 도 15의 전기운반 작용제 송출/표본추출 시스템의 우측면도.

도 18은 도 15의 전기운반 작용제 송출/표본추출 시스템의 배면도.

도 19는 도 17의 전기운반 작용제 송출/표본추출 시스템의 선 19-19를 따라 취한 단면도.

도 20은 본 발명의 일 실시예에 따른 수동 작용제 송출/표본추출 시스템의 개략 단면도.

도 21은 다른 일체식 비압축성 저장기 하우징 및 피부 관통부재의 분해 사시도.

도 22는 미세돌출부 배열체를 살아있는 무모(無毛) 모르모트의 피부에 부착시킨 지 한 시간 후의 염색된 경로의 백분율을 나타낸 그래프.

도 23은 미세돌출부 배열체를 살아있는 무모 모르모트의 피부에 부착시킨 후 시간의 함수로 폐쇄된 경로를 나타낸 그래프.

도 24는 미세돌출부 배열체를 살아있는 무모 모르모트의 피부에 부착시킨 후 시간의 함수로 폐쇄된 경로를 나타낸 다른 그래프.

실시예

도 3에 도시된 본 발명의 장치(2)는 피부 관통용 시트부재(6) 및 하우징(15)을 포함한다. 장치(2)는 작용제의 경피 송출 또는 표본추출을 촉진하는데 사용된다. 용어 "물질(substance)", "작용제(agent)", 및 "약물(drug)"은 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용되며, 그리고 인간 및 영장류, 조류, 귀금류, 경기용 또는 사육 동물을 포함하는 포유동물에 국부적 또는 전체적인 효과를 내기 위한, 또는 쥐, 토끼, 모르모트 등의 실험용 동물에 투여하기 위한 생리학적 또는 약학적 활성 물질을 폭넓게 포함한다. 또한, 상기 용어들은 포도당, 조직 내에서 발견되는 기타 신체 분석물질, 간질액 및/또는 혈액, 알코올, 합법 물질, 및 금지 약물 등 피부를 통해 표본추출될 수 있는 물질을 포함한다.

작용제(예컨대, 송출될 약물 및 표본추출될 분석물질)의 경피 유동률을 저하시키는 주요 장애물은 피부의 최외곽층(즉, 각질층)이다. 일반적으로 표피의 내부는 과립층(stratum granulosum), 말피기층(stratum malpighii), 및 배아층(stratum germinativum)으로 간주되는 세 개의 층으로 구성된다. 과립층, 말피기층, 및 배아층은 이들을 통한 작용제의 운반 또는 흡수에 대해 저항성이 없거나 있더라도 아주 작다. 장치(2)는 외측으로 연장된 다수의 미세돌출부(4)를 갖춘 탄성 시트부재(6)(미세돌출부를 도시하기 위하여 장치(2)를 거꾸로 도시한 도 5 참조) 및 강성 지지부재(15)를 포함한다. 장치(2)는 소정 면적의 피부에 가압되며, 이 피부를 통하여 작용제가 경피 송출되거나 표본추출된다. 미세돌출부(4)가 피부에 작은 틈을 형성하고 적어도 각질층을 관통하기 때문에, 작용제는 저항을 거의 받지 않으면서 피부를 통해 안내된다. 대체적으로, 미세돌출부는 500 μm 이하의 깊이, 바람직하게는 50 내지 300 μm 의 깊이로 피부를 관통한다. 미세돌출부(4)는 미세날(microblade)(도 3 및 도 5 참조), 핀(도시 생략), 또는 피부나 체표면을 꿰뚫기 위한 기타 다양한 형상물일 수 있다. 미세돌출부(4)는 하우징(15)의 상면(즉, 피부 원위측)에 압력이 가해질 때 표피의 각질층을 관통하여, 체표면을 통한 작용제의 투여 또는 표본추출을 촉진시킨다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "체표면(body surface)"은 일반적으로 동물 또는 인간의 피부, 점막 및 손톱과 식물의 외부 표면을 의미한다. 미세돌출부(4)는 체표면을 관통하여, 시스템으로부터 신체로 또는 그 역으로 작용제가 양호하게 안내되도록 한다.

도 3 내지 도 5에 도시된 실시예에 있어서, 시트부재(6)는 다수의 개구부(8)를 가지며, 각각의 개구부(8)는 자체 주변을 따라 적어도 하나의 미세돌출부(4)를 구비한다. 미세돌출부(4)는 각질층을 절단하여 미세한 틈을 형성함으로써, 다수의 공간(7)에 수용된 작용제 내포용 또는 수집용 저장기(27)로부터 방출되는 또는 이에 수집되는 작용제의 경피 유동률을 촉진시킨다.

시트부재(6)는 금속, 규소 또는 플라스틱으로 구성될 수 있지만, 스테인레스강과 티타늄 등의 금속이 바람직하다. 시트부재(6)는 두께가 비교적 얇기 때문에 대체적으로 탄성 및 가요성을 갖는다. 예를 들어, 시트부재(6)가 스테인레스강 또는 티타늄 등의 금속으로 구성된 경우, 시트부재(6)는 약 5 μm 내지 약 100 μm 에 불과한 두께를 통상적으로 갖게 되며, 보다 통상적으로는 약 25 μm 내지 약 50 μm 의 두께를 갖게 된다.

본 발명에 따르면, 실질적으로 비압축성 하우징(15)이 시트부재(6)에 걸쳐 놓여진다(도 3 및 도 4 참조). 그 후, 하우징(15)은 접착식 고정 덮개(3)에 의해 체표면에 고정된다. 덮개(3)(도 7 및 도 10 참조)는 한 장의 시트 재료로 구성되며, 하우징(15)을 덮으면서 하우징(15)의 주변 에지를 지나 연장되어 환자의 피부(30)와 접촉한다. 피부에 장치(2)를 가압함으로써 장치(2)가 피부에 인가되어, 조직을 이동시키기 시작한다. 이러한 상황에서, 덮개(3)의 주변 에지는 장치(2) 주위의 피부(30)에 접촉된다. 그 다음, 손으로 가해지는 압력이 해제되어, 피부와 그 하부의 조직을 부분적으로 원상태로 복귀시킨다. 그러나, 덮개(3)가 하우징(15)을 피부(30)에 대하여 밀착 유지시키므로, 피부(30)는 부분적으로 이동된 상태가 된다(도 10 참조). 하우징(15)이 실질적으로 비압축성이기 때문에, 미세돌출부(4)는 통상적인 환자의 움직임 동안에도 체표면을 관통한 상태로 유지된다. 따라서, 비압축성 하우징(15)을 사용함으로써, 종래 장치의 문제점, 즉 도 2에 도시된 바와 같이 피부로부터 미세돌출부(4)가 점차적으로 후퇴하는 문제점이 해결된다. 저장기 하우징(15)이 실질적으로 비압축성이기 때문에

고정 유지력이 고정 덮개(3)에 의해 인가될 수 있어서, 통상적으로 점성 액체, 겔 또는 유사한 반고체/연질 재료로 구성되는 작용제 저장기 재료는 종래 기술의 장치(도 1 및 도 2 참조)처럼 피부로부터 미세돌출부(4)를 후퇴시키는 유동 또는 기타 변형을 일으키지 않는다.

하우징(15)은 도 3, 도 4 및 도 6 내지 도 14에 도시된 실시예로 제한되는 것이 아니라 다양한 형상을 가질 수 있다. 도 3 및 도 4에 도시된 실시예에서, 하우징(15)은 비압축성 구성을 가지며, 또한 지지부재의 두께에 걸쳐 연장되는 다수의 공간(7)을 형성하고, 공간(7)은 송출될 작용제를 포함하거나 표본추출될 작용제를 수용하기 위한 저장기(27)(도 3 참조)를 총괄적으로 수용한다. 공간(7) 사이에는 다수의 지지부재 또는 교차부재(5)가 존재하며, 이 교차부재(5)는 시트부재(6)의 폭 또는 길이에 걸쳐 접촉하며 연장된다. 교차부재(5)는 덮개(3)에 의해 하우징(15)의 상면에 가해지는 유지력을 전달한다. 경피 전기운반 장치가 사용되는 경우, 약물 저장기의 단락을 피하기 위하여 시트부재(6) 및/또는 하우징(15)은 전기운반 장치의 전도부재(예컨대, 전극)로부터 전기적으로 절연되는 것이 바람직하다. 이를 위하여, 시트부재(6) 및/또는 하우징(15)을 위한 전기 절연재 또는 코팅을 사용할 수 있다.

덮개(3)는 탄성 또는 비탄성의 시트재료로 제조될 수 있다. 비탄성 시트재료의 예로는 폴리에틸렌 테레프탈레이트(terephthalate) 필름 및 기타 섬유강화 중합체 필름이 있다. 탄성 덮개의 예로는 "MedparTM"가 있다. 탄성 덮개 시트재료 가 더 바람직하다.

하우징(15)과 관련하여 본 명세서에 사용되는 용어 "비압축성"은, 고정 덮개(3)에 의해 가해지는 유지력에 의하여 하우징(15)이 피부면에 수직방향으로 단지 약간만 압축됨을 의미한다. 바람직하게는, 고정 덮개(3)에 의해 유지력이 가해질 때 하우징(15)은 250 μm 이하, 보다 바람직하게는 50 μm 이하만큼 압축된다.

하우징(15)은 전술한 바와 같은 저압축성을 갖는 임의의 재료로 제조될 수 있다. 적절한 재료로는 금속, 금속합금, 세라믹, 유리, 비압축성 플라스틱, 비압축성 중합 발포체, 및 비압축성 강화(예컨대, 탄소섬유 강화) 중합체 등이 있다. 특히 바람직한 비압축성 하우징 재료로는 조지아주의 'Fairburn'에 소재하는 'Porex Technologies, Inc.'에 의해 상표명 'Porex[®]'로 시판되는 다공성 소결 고밀도 폴리에틸렌이 있다.

하우징(15)은 강성이거나 가요성일 수 있지만, 환자의 체표면(예컨대, 환자 팔의 피부)에 보다 용이하게 부합되도록 가요성인 것이 바람직하다. 바람직하게는, 하우징(15)이 편평한 피부 근위면을 갖는 경우, 하우징(15)은 덮개(3)에 의해 가해지는 유지력에 응하여 곡선형상으로 휘 수 있다. 하우징(15)의 피부 근위면이 약 10 cm 이하의 곡률반경을 갖도록 하우징(15)은 (인가되는 유지력에 응하여) 일정하게 휘는 것이 가장 바람직하다. 달리, 하우징은 개별적인 강성 부분들로 구성될 수 있으며, 인접한 부분들은 서로에 대해 힌지식으로 부착된다.

저장기 하우징(15)의 다양한 실시예가 도 3 및 도 4 그리고 도 6 내지 도 14에 도시되어 있다. 도 3 및 도 4 그리고 도 6 내지 도 9에 도시된 실시예에서, 하우징(15)은 지지부재(15)를 가로질러 연장되는 적어도 하나의 교차부재(5)를 갖춘 주변(예컨대, 환형) 벽(53)으로 구성되어, 작용제용 저장기를 수용하는 다수의 공간(7)을 형성하고 인가된 유지력을 거의 고르게 시트부재(6)에 걸쳐 전달하며 하우징(15)을 압축시키지 않는다. 교차부재는 하우징(15)의 외벽에 의해 경계지어지는 체적에 걸쳐 도 6, 도 8 및 도 9에서와 같이 통상 대각선으로 연장된다. 용어 "대각선"은, 도면에 도시된 실시예에서 명백한 바와 같이, 인접하지 않은 두 개의 직선의 두 꼭지점을 연결하거나 또는 다면체의 인접하지 않은 두 개의 에지를 통과하는 교차부재 이외의 실시예를 설명하는데 사용된다. 도시된 바와 같이, 교차부재는 벌집형 구성(도 4 참조)은 물론, 사선형(도 8 참조) 및 비사선형(도 9 참조) 교차부재를 포함한다. 교차부재의 수는 각종 요인, 예컨대 시트부재(6)와 하우징(15)의 상대적 구조적 무결성(structural integrity) 또는 가요성, 하우징(15)에 걸친 거리, 작용제 저장기의 피부접촉면적의 크기, 및 작용제 저장기의 체적에 의해 좌우된다. 일반적으로, 매우 얇은 금속으로 형성된 시트부재(6)가 사용된 경우, 하우징(15)의 인접 교차부재(5)간의 최대 거리는 시트부재(6)의 인접 미세돌출부(4)간의 거리의 약 4 배 이하, 바람직하게는 약 2 배 이하가 될 것이다. 도 9는 교차부재(5)에 의해 외측 환형벽(53)에 연결된 다수의 내측 환형벽(55)으로 구성될 수 있는 하우징(15)을 도시하고 있다.

도 7은 시트부재(6)의 다른 실시예를 도시하고 있으며, 여기서 미세돌출부(4)는 얇은 시트부재(6)의 신체 접촉 에지(49)로부터 외향 돌출된다. 이 실시예에서, 사용시 시트부재(6)의 평면은 체표면에 거의 수직으로 배향된다. 시트부재(6)는 작용제 수납용 또는 수용용 저장기(도 7에서는 도시 생략)를 유지하기 위한 공간(51)을 형성하는 나선형상을 갖는다. 다수의 공간(51)을 갖는 구성을 형성하기 위하여, 자체 길이를 따라 평면 상태에서부터 시트부재(6)를 형성하는 기타 형식은 물론, 감기, 접기(도시 생략), 및 구부리기(도시 생략)를 이용할 수 있다. 따라서, 도 7의 시트부재(6)는 일체식 작용제 저장기 하우징 및 피부 관통부재를 형성한다.

도 7의 일체식 하우징/피부 관통부재와 유사하게, 도 21 또한 일체식 비압축성 저장기 하우징 및 피부 관통부재(2')를 도시하고 있다. 각각의 시트부재(106)는 한 쌍의 구멍(102, 103)을 가지며, 이를 통하여 볼트(105)가 삽입된다. 스페이서(107)(예컨대, 중공 원통형부재 또는 와셔)가 시트부재(106) 사이에 공간(127)을 형성하도록 시트부재(106) 사이에 배치된다. 이격된 시트부재(106)는 고정 너트(104)에 의하여 또는 기타 공지된 체결기를 이용하여 볼트(105)의 단부에서 하나의 유니트로 서로 고정된다. 도 3의 장치에서와 같이, 공간(127)은 송출될 유익 작용제를 담거나 또는 표본추출될 신체 분석물질을 수용하기에 적합한 겔 재료로 충전될 수 있다. 피부면에 거의 수직으로 배향되는 개개의 시트부재(106)는 피부면에 수직방향으로 거의 압축되지 않는 금속으로 구성된다. 따라서, 접촉식 덮개(3)(도 21에서는 도시 생략)에 의해 시트부재(106)의 상면/피부 원위 에지에 인가되는 유지력은 시트부재를 피부면에 수직방향으로 크게 압축시키지 않는다.

시트부재(6)의 피부 원위측/에지와 접촉하는 하우징(15)의 면은 도 3 및 도 14에 평면으로 도시되어 있다. 그러나, 시트부재(6)에 접촉하는 하우징(15)의 면은 오목하거나 곡진(예컨대, 둥글거나 원통형) 면(54)을 갖는 것이 가장 바람직하다(도 10 참조). 오목하거나 원통형 면(54)의 곡률반경은 약 5 cm 이상이 바람직하며, 약 10 cm 이상이 더욱 바람직하다.

도 11은 비압축성 저장기 하우징(15)의 다른 실시예를 도시하고 있다. 이 실시예에 있어서, 파형(예컨대, 사인파형)을 가지며 시트부재(6)의 평면에 수직으로 배향된 다수의 스트립으로 하우징(15)이 구성된다. 시트부재(6)는 내부에 개구부(8) 및 관련 미세돌출부(4)를 갖춘 도 5에 도시된 구성과 동일하다(그러나 도 11에는 도시 생략). 스트립(91, 93)은 금속 또는 플라스틱으로 구성된 경우에 용접 등에 의하여 접촉점(95)에서 서로 고정되는 것이 바람직하다. 인접한 스트립(91, 93)의 구성에 의해 적절한 저장기 재료를 담을 수 있는 공간(97)이 그들 사이에 형성된다. 따라서, 스트립(91 및 93)의 높이는 공간(97)에 적재되는 저장기 재료의 체적 및 두께에 의해 일부 결정된다.

도 12는 비압축성 저장기 하우징(15)의 다른 실시예를 도시하고 있다. 이 실시예에서, 하우징(15)은 주름형(corrugated) 시트(101)로 구성된다. 주름형 시트(101)는 시트부재(6)의 피부 원위측에 접촉하기에 알맞다. 필요시, 주름형 시트(101)의 피부 원위측을 덮는 덮개 시트(도 12에서 도시 생략) 또는 주름형 시트(101)의 측면 에지를 따른 레일(도 12에서 도시 생략)이 부가적인 비압축성 및/또는 강성을 제공하도록 이용될 수 있어서, 유지력이 시트(101)의 피부 원위측에 인가될 때 주름 접힘부를 따라서 시트(101)가 구부러지거나 접히는 것을 방지하게 된다. 선택적으로, 주름형 시트(101)는 내부에 다수의 개구부(도 12에서 도시 생략)를 가질 수도 있어서, 작용제가 주름형 시트(101)를 통과할 수 있게 한다. 이 개구부의 크기 및 개수는 구조적 무결성에 따라 변경될 수 있지만, 주름형 시트(101)의 비압축성은 변경되지 않는다. 시트(101)의 개구부에 의하여, 시트(101)의 피부 원위측에 인접한 공간(104) 내로 추가의 저장기 재료가 배치될 수 있다. 다른 실시예에서와 같이, 저장기 재료는 주름부와 그 아래의 시트부재(6) 사이에 형성된 공간(103) 내에 적재될 수 있다.

도 13은 주름 시트(101)의 다른 실시예를 도시하고 있으며, 여기서 모든 주름 접힘부가 서로에 대해 평행하지는 않다. 도 12의 장치와 유사하게, 도 13의 장치는 또한 주름형 시트(101)의 구성상 비압축성을 강화시키기 위하여, 필요시 주름형 시트(101)의 피부 원위측을 덮는 덮개 시트 또는 주름형 시트(101)를 둘러싸는 환형 레일을 가질 수 있다. 도 12의 장치와 마찬가지로, 도 13의 장치는 작용제를 관통 송출시키기 위하여 주름형 시트(101) 내에 다수의 개구부(도 13에 도시 생략)를 가질 수 있다. 그러한 개구부에 의하여 작용제 저장기 재료를 담는데 공간(104)을 이용할 수 있게 된다.

또 다른 실시예인 도 14에 도시된 저장기 하우징(15)은 다공성 소결 고밀도 폴리에틸렌 등과 같은 가요성이며 다공성인 실질적으로 비압축성 재료로 구성된다. 그러한 다공성 소결 고밀도 폴리에틸렌은 일반적으로 약 10 내지 60%, 바람직하게는 약 30 내지 40% 범위의 공간 체적을 갖는다. 액체 용액, 겔 또는 기타 반고체 작용제 저장기 재료는 공지된 펌핑 기법을 이용하여 그러한 소결 다공성 재료의 공간 내로 용이하게 유입될 수 있다. 그러한 재료의 예로서, 조지아주의 'Fairburn'에 소재하는 'Porex Technologies, Inc.'에 의해 상표명 'Porex[®]'로 시판되는 다공성 소결 고밀도 폴리에틸렌이 있다.

미세돌출부 또는 미세날(4)은 통상 단일 편의 재료로 형성되며 적어도 피부의 각질층을 관통하기에 충분한 날카로움과 길이를 갖는다. 일 실시예에 있어서, 미세돌출부(4) 및 시트부재(6)는 기본적으로 불침투성이거나 작용제의 통과에 대하여 불침투성이다. 각각의 미세돌출부의 폭은 자유롭게 결정될 수 있다. 미세돌출부 배열체가 삽입된 후의 체표면과 미세돌출부와의 교차점에서 각각의 미세돌출부의 폭은 통상적으로 약 25 μm 이상이 된다. 미세돌출부가 적어도 각질층을 통해 표피 내로 관통되는 본 발명의 한 주요 특징을 위하여, 날의 필요길이는 관통되는 체표면의 변화에 영향을 받으며 적어도 각질층의 통상 두께에 상응한다. 통상, 미세돌출부는 약 25 μm 내지 약 400 μm (가장 바람직하게는 약 50 μm 내지 약 200 μm)의 관통 깊이를 달성하는 길이 및 형상을 가지게 된다. 미세돌출부(4)는 경사진(즉, 각진) 선단 에지(64)(도 5 참조)를 가질 수 있어서, 피부 조직 내로 미세돌출부를 가압하는데 필요한 삽입 힘을 감소시킨다. 각각의 미세돌출부(4)의 선단 에지는 모

두 동일한 각도를 갖거나 피부를 관통하기에 적합한 다양한 각도를 가질 수 있다. 달리, 각각의 미세돌출부의 선단 에지는 오목하거나 볼록한 형상으로 곡질 수 있으며, 또는 소정 개수의 각진 세그먼트(예컨대, 제 1 세그먼트는 수직으로 가파르며 제 2 세그먼트는 수직으로 덜 가파름)로 분할될 수 있다.

시트부재(6)는 WO 97/48440 호에 개시된 바와 같은 마이크로펀칭(micropunching) 작업에 수반되는 화학적 에칭법에 따른 사진식판법(photolithography)으로 제조될 수 있다. 도 7에 도시된 시트부재(6)의 실시예는 평면 시트부재(6)를 희망하는 공간 한정 형상(예컨대, 나선형, S-자형, 동심원형 등)으로 형성하기 위한 추가의 단계를 필요로 한다. 이는 공지된 금속시트 굽힘, 롤링(rolling), 접음 및/또는 성형법을 이용하여 달성될 수 있다.

일반적으로, 펀칭된 후 미세돌출부(4)는 시트부재(6)의 표면(48)(도 5 참조)에 약 90°의 각도를 이루지만, 각질층의 관통을 용이하게 하기 위하여 수직위치로부터 전후방으로 소정 각도로 배치될 수도 있다.

시트부재(6) 및 미세돌출부(4)는 미세돌출부에 충분한 강도와 제조성을 부여하는 유리, 세라믹, 강성 중합체, 강화(예컨대, 탄소섬유 강화) 중합체, 금속 및 금속합금 등의 재료로 제조될 수 있다. 금속 및 금속합금의 예로는, 스테인레스강, 철, 강철, 주석, 아연, 구리, 금, 백금, 알루미늄, 게르마늄, 지르코늄, 티타늄 및 티타늄합금이 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 각각의 시트부재 및 미세돌출부는 박층의 금, 백금, 이리듐, 티타늄, 또는 로듐 도금을 가질 수 있다. 유리의 예로는 뉴욕주의 'Corning'에 소재하는 'Corning'으로부터 입수할 수 있는 'PHOTOCERAM'과 같은 불투명 유리 및 규도가 있다. 중합체의 예로는 폴리스티렌, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, "BAKELITE", 셀룰로오스 아세테이트, 에틸셀룰로오스, 스티렌/아크릴로니트릴 공중합체, 스티렌/부타디엔 공중합체, 아크릴로니트릴/부타디엔/스티렌(ABS) 공중합체, 염화 폴리비닐, 및 폴리아크릴레이트 및 폴리메타크릴레이트를 포함하는 아크릴 산 중합체가 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

시트부재(6)의 실시예들의 개구부(8) 및 미세돌출부(4)의 개수는 희망 유동률, 표본추출되거나 송출될 작용제, (예컨대, 전기운반, 수동, 삼투, 압력 피동 등에) 사용되는 송출 및 표본추출용 장치, 및 당업자라면 명백하게 알 수 있는 기타 요인들과 관련하여 변화된다.

선택적 연결 매체(connecting medium)(도시 생략)가 WO 98/28037 호에서 교시하는 바와 같이 도 3 내지 도 5에 도시된 구성을 갖는 시트부재(6)의 피부접촉면(48)상에 미리 배치될 수 있다. 이를 사용한 경우, 연결 매체는 작용제를 위한 도관의 역할을 하며 작용제 내포용 또는 수집용 저장기와 피부 사이에서 브리지(bridge)의 역할을 하여, 이를 통해 작용제가 방해받지 않으면서 통과할 수 있다.

본 발명에 사용될 수 있는 경피 송출/표본추출용 장치의 한가지 유형은 "전기운반법" 또는 체표면에 걸친 전류의 인가에 의존한다. 당업자라면, 본 발명이 이 점에 있어서 소정의 방법으로 제한되지 않기 때문에 본 발명이 매우 다양한 전기운반 시스템에 관련하여 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 전기운반 시스템의 예로는 'Theeuwes' 등에게 허여된 미국특허 제 5,147,296호, 제 5,080,646호 및 제 5,169,382호, 'Phipps' 등에게 허여된 미국특허 제 5,423,739호, 'Haak' 등에게 허여된 미국특허 제 5,385,543호, 그리고 'Gyory' 등에게 허여된 미국특허 제 5,310,404호 및 제 5,169,383호가 있으며, 이들에 개시된 어떠한 전기운반 시스템도 본 발명에 사용될 수 있다.

도 15 내지 도 19는 본 발명에 따른 피부 관통 장치(2) 및 하우징(15)과 관련하여 사용될 수 있는 대표적인 전기운반 송출/표본추출용 장치(10)를 도시하고 있다. 장치(10)는 상부 하우징(16), 회로판 조립체(18), 하부 하우징(20), 도너(donor) 전극(22), 카운터(counter) 전극(24), 도너 저장기(27), 카운터 저장기(28), 및 피부 호환성 접촉층(30)을 포함한다. 상부 하우징(16)은 환자의 피부 상에 장치(10)를 유지시키는 것을 돕는 측면 윙(31)을 갖는다. 인쇄식 회로판 조립체(18)는 배터리(32) 및 개별 부품(40)에 연결된 집적회로(19)를 포함한다. 회로판 조립체(18)는 개구부(13a 및 13b)를 관통하는 돌출부(33)(도 19에만 도시됨)에 의해 하우징(16)에 부착되고, 돌출부(33)의 단부는 가열되거나 녹아서 회로판 조립체(18)를 하우징(16)에 열접착시킨다. 하부 하우징(20)은 접촉층(30)에 의해 상부 하우징(16)에 부착되고, 접촉층(30)의 상면(34)은 윙(31)의 저면을 포함하는 상부 하우징(16)과 하부 하우징(20) 모두에 부착된다. 버튼형 셀 배터리(32)가 회로판 조립체(18)의 이면에 (부분적으로) 도시되어 있다. 물론, 필요에 따라 다른 유형의 배터리가 장치(10)에 전력을 공급하도록 사용될 수도 있다.

본 발명의 비압축성 저장기 하우징(15)은 하부 하우징(20)의 함몰부(25) 내에 수월하게 삽입될 수 있는 크기와 형상을 갖는다. 또한, 도너 전극(22)도 저장기 하우징(15)의 피부 원위면에 인접한 함몰부(25) 내에 끼워진다. 이 실시예에서, 전극(22) 또한 금속성 포일 등의 실질적으로 비압축성 재료로 구성된다는 점이 중요하다. 도 5에 도시된 바와 유사한 다수의 미세돌출부(4)를 갖춘 시트부재(6)가 저장기 하우징(15)의 피부 근위면에 인접하게 배치된다. 따라서, 장치(10)가 환자의 피부 상에 위치될 때, 미세돌출부(4)는 하향 연장되어 환자의 피부의 최외곽 층을 관통할 수 있다(도 17 내지 도 19 참조). 하

부 하우징(20)은 폴리프로필렌 등의 비신장성 성형 재료로 구성된다. 접촉층(30)과 협력하여 장치(2)를 둘러싸는 함몰부(25')를 갖춘 하부 하우징(20)은 미세돌출부(4)를 갖춘 피부 관통부재(2)와 하우징(15)을 환자의 피부 상에 고정시키기 위한 다른 수단을 포함한다.

장치(10)는 배터리(32), 전자회로(19, 40), 전극(22, 24), 카운터 저장기(28), 도너 저장기(27)를 수용하는 지지부재(15), 및 피부 관통장치(2)를 일반적으로 포함하며, 이들 모두는 자체-수용 유니트로 통합된다. 전극(22, 24) 및 저장기(27, 28)는 하부 하우징(20)에 의해 보유된다. 회로판 조립체(18)의 출력부(도 15에는 도시 생략)는 전도성 접촉 스트립(42, 42')에 의하여 하부 하우징(20)에 형성되어 있는 함몰부(25, 25') 내의 개구부(23, 23')을 통해 전극(24)과 전극(22)을 전기적으로 접촉시킨다. 결국, 전극(22 및 24)은 저장기(27 및 28)의 상면(44' 및 44)과 직접적인 기계적 및 전기적 접촉 상태에 놓인다. 카운터 저장기(28)의 저면(46)은 접촉층(30) 내의 개구부(29)를 통해 환자의 피부와 접촉한다. 도너 저장기(27)의 저면(46')은 피부 관통 장치(2) 내의 다수의 개구부(8)를 통해 환자의 피부와 접촉한다(도 3 참조). 도너 저장기(27) 내의 작용제는 통상적으로 용액의 형태이며, 바람직하게는 수용액의 형태이고, 이 용액은 작용제가 자유롭게 통과할 수 있는 친수성 중합체 매트릭스(예컨대, 수화겔(hydrogel)) 등의 고체 매트릭스 재료에 포함된다. 저장기 매트릭스 재료가 시트(6) 내의 개구부(8)(도 15에는 도시 생략)와 교차부재(5) 사이의 공간을 충전하여, 작용제 저장기는 체표면과 접촉상태가 된다(도 3 참조). 전술한 바와 같이, 연결 매체가 시트(6)의 피부 근위측 상의 층으로서 배치될 수 있으며, 이를 통하여 미세돌출부(4)가 통과한다. 선택적 연결 매체는 도너 저장기(27)와 피부 사이에 보다 일관된 작용제 유동 경로를 제공한다. 통상, 확산 때문에 또는 저장기와 연결 매체가 동일한 재료이기 때문에, 작용제는 저장기와 연결 매체 양자 모두에 최초 존재한다.

장치(10)는 주변 접촉층(30)(상부 접촉면(34) 및 신체 접촉용 접촉면(36)을 갖춘) 및 선택적으로 본 발명의 실시예들 중 임의의 실시예의 장치(2)의 고정 요소에 의해 환자의 체표면(예컨대, 피부)에 접촉된다. 또한, 선택적으로 연결 매체(65)는 피부와의 접촉을 유지하는 것을 돕기 위하여 점착성을 가질 수 있다. 접촉면(36)은 장치(2)와 카운터 전극 저장기(28)가 위치한 곳을 제외한 장치(10)의 전체 하부면을 덮는다. 통상의 환자 활동 동안에 장치(10)가 신체상의 제위치에서 유지되며 소정의 경과 기간(예컨대, 24 시간)이 지난 후에는 제거될 수 있을 정도로, 접촉면(36)은 점착성을 갖는다. 상부 접촉면(34)은 하부 하우징(20)에 접촉되며, 하우징 함몰부(25, 25') 내에 작용제 저장기들과 전극들을 유지시키는 동시에 하부 하우징(20)에 장치(2)를 유지시키고 상부 하우징(16)에 하부 하우징(20)을 유지시킨다.

작용제 송출/표본추출용 장치의 일 실시예에 있어서, 장치를 사용하지 않을 때에는 접촉층(30)의 무결성을 유지하기 위하여 장치(10)상에 해제 라이너(release liner)가 제공된다. 사용시, 장치가 피부에 부착되기 전에 해제 라이너가 장치로부터 벗겨진다. 또한, 장치(10)는 푸시 버튼 스위치(12)를 가지며, 이 스위치가 눌러질 때 장치(10)가 작동되며, 이러한 작동은 LED(14)의 발광에 의해 사용자에게 알려진다. 작용제는 소정의 송출 간격에 걸쳐 전기운반에 의해 환자의 피부(예컨대, 팔의 피부)를 통하여 송출된다.

본 발명의 다른 실시예에 있어서, 수동 경피 송출 또는 표본추출용 장치가 부재(6)의 상면(즉, 피부 원위면)에 미리 배치된 하우징(15)과 함께 사용된다. 당업자라면, 본 발명이 이 점에 있어서 제한되지 않기 때문에 본 발명이 매우 다양한 수동 경피 시스템에 관련하여 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 수동 시스템의 예로는, 'Campbell' 등에게 허여된 미국특허 제 4,379,454호, 'Gale' 등에게 허여된 미국특허 제 4,588,580호, 'Campbell' 등에게 허여된 미국특허 제 4,832,953호, 'Gale' 등에게 허여된 미국특허 제 4,698,062호, 'Campbell' 등에게 허여된 미국특허 제 4,867,982호, 및 'Hunt' 등에게 허여된 미국특허 제 5,268,209호가 있지만 이들로 제한되는 것은 아니고, 여기에 개시된 어떠한 시스템도 본 발명과 함께 사용할 수 있다. 수동 경피 송출/표본추출용 장치의 일 실시예가 도 20에 도시되어 있다. 외측 환형벽(53)에 삽입되는 시트부재(6)의 에지를 갖춘 하우징(15)은 체표면에 부착(예컨대, 접촉)될 수 있는 발포체 패드(57) 내에 수용된다. 시트부재(6)가 전술한 실시예들에서 설명된 바와 같이 하우징(15)에 부착될 수 있기 때문에, 시트부재(6)의 에지는 외측 환형벽 내에 삽입될 필요가 없다. 상면(59)은 환형벽(53)과 교차부재(5)에 걸쳐 연장된다. 상면(59)의 각 단부는 발포체 패드(57)와 외측 환형벽(53)에 고정 부착된다. 발포체 패드(57)의 피부 근위면은 접촉제로 코팅되고 피부에 접촉된다. 따라서, 발포체 패드(57)와 상면(59)의 결합에 의해, 저장기 하우징(15)을 환자의 피부에 고정시키기 위한 또 다른 수단이 제공된다. 수동 송출/표본추출용 장치는 발포체 패드(57)의 신체 접촉면상에 주변 접촉제 및 부재(2)의 신체 접촉면상에 점착성 인터페이스 겔(도시 생략)을 갖는다.

당업자라면, 본 발명이 이 점에서 특정 장치로 제한되지 않기 때문에, 본 발명은 매우 다양한 삼투성 및 압력 피동 시스템과 관련하여 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 삼투성 및 압력 피동 시스템의 예로는, 'Eckenhoff'에게 허여된 미국특허 제 4,340,480호, 'Theeuwes' 등에게 허여된 미국특허 제 4,655,766호, 'Eckenhoff'에게 허여된 미국특허 제 4,753,651호, 'Gross' 등에게 허여된 미국특허 제 5,279,544호, 'Theeuwes'에게 허여된 미국특허 제 4,655,766호, 및 'Gross' 등에게 허여된 미국특허 제 5,242,406호가 있으며, 이들 중 어느 것도 본 발명과 함께 사용할 수 있다.

본 발명은 피부를 포함한 체표면과 막을 통해 통상 송출되는 다양한 종류의 약물 중 임의의 작용제를 송출하는데 유용하다. 일반적으로, 이는 모든 주요 치료학적 영역의 약물을 포함한다. 또한, 본 발명은 자연스럽게 발생하거나, 화학적으로 합성되거나 또는 재조합식으로 제조되었는지 간에, 단백질, 펩티드 및 이들의 조각을 경피 송출하는데 유용하다. 본 발명은 백신, 뉴클레오티드 약물(올리고뉴클레오티드 약물, 폴리뉴클레오티드 약물을 포함) 및 유전자의 송출과 관련하여 사용될 수도 있다. 상기 물질들은 통상 약 300 달톤 이상, 보다 통상적으로는 약 300 내지 40,000 달톤 이상의 분자량을 갖는다. 또한, 전술한 바와 같이, 본 발명의 장치(2)는 역전기온반(즉, 포도당 등의 비하전 재료를 표본추출하는 경우의 이온영동법 및/또는 역전기삼투법), 삼투, 및 수동 확산 등을 포함하는 표본추출장치와 함께 사용될 수 있고, 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, 'Ecknhoff' 등에게 허여된 미국특허 제 4,756,314호, 'Schoendorfer'에게 허여된 미국특허 제 5,438,984호, 'Glikfeld' 등에게 허여된 미국특허 제 5,279,543호, 및 'Guy' 등에게 허여된 미국특허 제 5,362,307호 등을 참조할 수 있다. 이하, 본 발명을 특정 실시예를 이용하여 설명한다.

실시예 1

무모 모르모트를 케타민/크실라진(ketamine/xylazine)으로 마취시켰다. 피부를 비누와 물로 세척하였으며, 건조시킨 후 이소프로필 알코올 패드로 부드럽게 닦아내었다. 모르모트의 피부를 손으로 양방향으로 잡아당겼고 발포체 하우징(외경은 3.8 cm, 내경은 1.6 cm, 두께는 1.6 mm)을 신장된 피부 영역에 부착하였다. 미세돌출부 배열체(내부에 다수의 개구부를 갖춘 스테인레스강 시트로서 25 μm 의 두께, 500 μm 의 미세돌출부 길이, 72 미세돌출부/ cm^2 의 미세돌출부 밀도, 및 2 cm^2 의 피부접촉면적(1.6 cm 직경의 원형)을 가짐)를 미세돌출부 측이 아래로 향하도록 발포체 하우징의 중앙에 삽입하였다. 경질의 플라스틱 버튼(직경이 1.6 cm)이 미세돌출부 배열체의 피부 원위측에 배치되었다. 미세돌출부는 상기 하우징과 미세돌출부 배열체가 놓여져 있는 피부를 접음으로써 피부에 가압되었다. 엄지손가락을 버튼 위에 올려놓고 집게손가락을 피부의 부분 아래, 즉 미세돌출부 배열체의 바로 아래에 위치시켰다. 약 10초 동안 손가락으로 압력(약 2 kg/cm^2)을 가했다. 힘의 인가가 매 시점에서 세 번 실행되었다.

사전 처리를 위하여, 미세돌출부 배열체를 수동 가압 후 제거하였고 발포체 하우징으로부터 해제 라이너를 제거하였다. 350 μl 의 3% 히드록시에틸셀룰로오스를 함유한 수성 인산염 완충 염수용액으로 구성된 겔(HEC gel) 또는 23% 폴리비닐 알코올을 함유한 수성 인산염 완충 염수용액으로 구성된 겔(PVOH gel)로 구획을 충전시켰다. 해제 라이너의 상면(직경이 3.8 cm)을 발포체 하우징의 상면에 부착하였다. 모르모트는 'VetrapTM' 접착 테이프로 감싸졌으며 특정 경과시간의 전에 회복되는 것이 허용되었다.

본래의 치료를 위하여, 미세돌출부 배열체를 수동 가압 후에 제 위치에 남겨두었다. 발포체 하우징으로부터 해제 라이너를 제거하였으며, 친수성 다공성 소결 고밀도 폴리에틸렌 매트릭스(면적 2 cm^2 , 직경 1.6 cm 및 두께 1.6 mm)(HDPE matrix)를 미세돌출부 배열체의 피부 원위측에 대하여 배치시켰다. 인산염 완충 염수용액을 구획 내로 피펫으로 옮겼다 (250 μl). 해제 라이너의 상면을 발포체 하우징의 상면에 부착시켰다. 피부에 부착된 발포체 하우징과 발포체 하우징에 부착된 해제 라이너 상면의 결합에 의하여, 미세돌출부 배열체에 대하여 HDPE 매트릭스를 고정시키기 위한 유지수단이 구성되었다. 모르모트는 접착 테이프로 감싸졌으며 특정 경과시간의 종료 전에 회복되는 것이 허용되었다.

경과시간(0, 0.5, 1, 2 및 24 시간)의 종료시, 둘러싼 것과 시스템을 제거하였다. 여분의 겔 또는 액체는 가제 패드로 닦아내었다. 포화될 때까지 'India ink'(Higgins® Eternal Black India ink)를 면봉에 흡수시켰다. 치료영역을 손으로 살며시 잡아당기고 염료를 충분히 발랐다. 약 15 초 동안 양방향으로 염료를 원운동 도포하였다. 여분의 염료는 가제 패드로 닦아내었다. 그 후, 미세돌출부 배열체에 의해 생성된 염색된 미세 절단부/경로가 시각적으로 나타날 때까지, 이소프로필 알코올 패드를 사용하여 피부로부터 염료를 제거하였다. 비디오 스코프(video scope)로 이러한 영역을 촬영하였다. 그 다음에, 모르모트를 안락사시키고 피부영역을 제거하여 냉동하였다. 각각의 냉동된 피부영역을 8 mm 생체검사핀치(biopsy punch)로 생체검사하였다. 검사물질이 저온유지장치의 척(chuck) 상에 장착되었으며 표면에 평행하게 얇게 절단되었다(제 1 부분은 20 μm , 나머지는 50 μm). 그 후, 개개의 피부 부분을 현미경 슬라이드 상에 장착하였으며 각각의 염색된 구멍을 각각의 슬라이드에서 계수하였다. 이러한 데이터, 및 미세돌출부 배열체 내의 미세돌출부의 밀도로부터, 특정 피부 부분 내에서 염색된 경로의 백분율을 계산할 수 있으며 깊이의 함수로서 좌표를 그릴 수 있다. 각각의 데이터 점은 관련 표준오류를 갖는 세 개의 측정치의 평균값을 나타낸다. 또한, 16%, 50%, 및 84%가 염색된 경로(D₁₆, D₅₀, D₈₄)의 평균 깊이는 그들의 관련 표준 오류와 함께 외삽법으로 추정될 수 있다.

피부 내로의 염료의 침투는 미세돌출부가 피부를 관통한 것과 생성된 경로가 개방된 것을 나타낸다. 그러므로, 이 기법은 미세돌출부 배열체의 부착 후 시간의 함수로서의 경로의 붕괴는 물론, 피부 내로의 미세돌출부의 관통을 평가하는데 사용

되었다. 도 22는 미세돌출부 배열체의 부착 후 한 시간 동안의 깊이(즉, 피부의 최외곽면으로부터 측정된 깊이)의 함수로서 염색된 경로의 백분율을 도시하고 있다. 도 22는 미세돌출부 배열체가 부착된 후 피부로부터 제거된 경우(즉, 사전처리로서 미세돌출부 배열체를 사용한 경우)에 비해 HDPE 매트릭스 및 고정 덮개를 사용함으로써 미세돌출부 배열체가 제 위치에 있는 경우에 경로가 보다 개방되고 보다 깊어짐을 나타낸다. 이것은 HDPE 매트릭스 및 고정 덮개가 피부에 대한 관통상태로 미세돌출부를 유지시켜 경로가 폐쇄되는 것을 지연시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

경로 붕괴의 활동이 미세돌출부 배열체의 부착 후 시간의 함수로서 D_{50} 의 플롯으로 도 23에 도시되었다. 이들 데이터는 미세돌출부 배열체의 부착 후 사전처리 조치에 이어 신속하게(예컨대, 1 시간 내에) 경로 붕괴가 발생함을 나타낸다. 경로 붕괴는 HDPE 매트릭스 및 고정 덮개를 사용하여 미세돌출부 배열체가 제 위치에 남아있는 경우에는 억제된다. 이것은 HDPE 매트릭스 및 고정 덮개가 적어도 2 시간 동안 150 μm 이상의 깊이로 피부에 대한 관통상태로 미세돌출부를 유지시킨다는 것을 나타낸다. 도 24는 24 시간 경과시간에 이르는 동안 HDPE 매트릭스에 의해 취해진 동일한 활동을 나타낸다. 24 시간 후, 50%의 경로(D_{50})가 약 150 μm 의 깊이로 여전히 개방된다.

당업자라면, 본 발명이 요지를 벗어나지 않으면서 다른 특정한 형태로도 실시될 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 본 명세서에 기술된 실시예들은 본 발명을 예시하는 것이며 제한하려는 의도가 아니다. 본 발명의 범위는 상기의 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 정해지며, 본 발명의 균등한 범위 내의 모든 변형은 본 발명에 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

체표면을 통해 작용제를 주입시키거나 추출하는데 사용되는 장치(2)로서,

자체의 체표면 근위부(48)로부터 연장된 다수의 미세돌출부(4)를 가지며 상기 미세돌출부(4)가 500 μm 에 달하는 깊이까지 체표면을 관통할 수 있는 체표면 관통부재(6),

상기 관통부재(6)에 인접하고 관통된 체표면에 작용제를 전달하는 주입 또는 추출될 작용제용 저장기(27),

작용제용 저장기(27)를 수납하는 하우징(15), 및

체표면에 장치(2)를 고정시키는 고정부재(3)를 포함하는 장치(2)에 있어서,

상기 하우징은 저장기(27)를 총괄적으로 수용하는 다수의 공간(7)을 형성하도록 작용제용 저장기(27)를 통하여 연장하고, 상기 공간사이에는 관통부재(6)의 폭 또는 길이에 걸쳐 접촉하며 연장하는 다수의 지지부재(5)가 있는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 상기 관통부재(6)의 전체 체표면 원위측을 가로질러 접촉하여 연장되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 고정부재(3)는 접착 덮개, 테이프 및 스트랩으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 50 μm 이하의 압축성을 갖는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 다공성 소결 중합체, 연속 기포 중합 발포체, 다공성 중합체 시트, 중합체 스크린, 직물 중합 천, 다공성 세라믹, 및 주름형 중합체 시트로 구성된 군으로부터 선택된 재료로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 상기 고정부재(3)에 의해 가해지는 유지력에 의하여 곡선 형상을 형성하기에 충분한 가요성을 갖는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 다공성 소결 중합체, 연속 기포 중합 발포체, 다공성 중합체 시트, 중합체 스크린, 직물 중합 천, 및 주름형 중합체 시트로 구성된 군으로부터 선택된 재료로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 8.

제 3 항에 있어서, 상기 고정부재(3)는 접착제를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 상기 접착제는 피부접촉 접착제로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 다수의 부분으로 구성되며, 각각의 부분은 고정수단에 의해 가해지는 유지력에 의하여 가요성을 갖지 않으며, 상기 부분들은 서로 힌지식으로 부착되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 다공성 소결 고밀도 폴리에틸렌으로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 연속 기포 폴리우레탄 발포체로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 연속 기포 폴리비닐 알코올 발포체로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, 상기 작용제는 체표면 내로 주입되는 약물이며, 또한 상기 저장기(27)는 약물 저장기인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 상기 약물 저장기(27)는 경피성 약물 제형을 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, 상기 작용제는 체표면으로부터 추출되는 신체 분석물질이며, 또한 상기 저장기(27)는 분석물질 수집 저장기인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 17.

제 16 항에 있어서, 상기 신체 분석물질은 포도당인 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, 상기 관통부재는 5 내지 100 μm 의 두께를 갖는 시트(6)를 포함하며, 상기 시트(6)는 자신을 관통하는 다수의 개구부(8), 체표면에 접촉할 수 있는 신체 근위면(48), 및 상기 신체 근위면(48)으로부터 연장된 상기 다수의 미세돌출부(4)를 구비하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 19.

제 18 항에 있어서, 상기 시트(6)는 금속으로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 20.

제 19 항에 있어서, 상기 금속은 스테인레스강 및 티타늄으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, 상기 관통부재는 5 내지 100 μm 의 두께를 갖는 시트(6, 106)를 포함하며, 상기 시트(6, 106)는 상기 체표면에 접촉할 수 있는 상기 다수의 미세돌출부(4)를 갖춘 신체 근위 예지(49)를 구비하는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 22.

제 21 항에 있어서, 상기 시트(6, 106)는 금속으로 구성되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 23.

제 22 항에 있어서, 상기 금속은 스테인레스강 및 티타늄으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 장치.

청구항 24.

제 21 항에 있어서, 상기 하우징(15)은 다수의 상기 시트(106)를 포함하는 것을 특징으로 하는 장치.

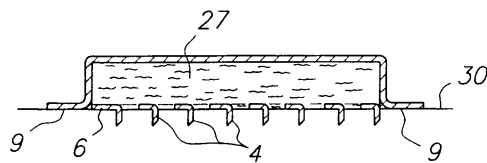
청구항 25.

제 1 항에 있어서, 상기 미세돌출부(4)는 동물의 통상적인 움직임 동안에 이 동물의 피부를 관통한 상태를 유지하는 것을 특징으로 하는 장치.

도면

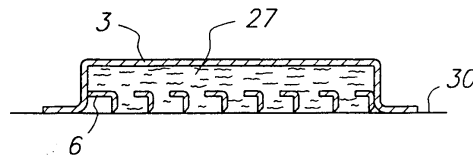
도면1

종래 기술

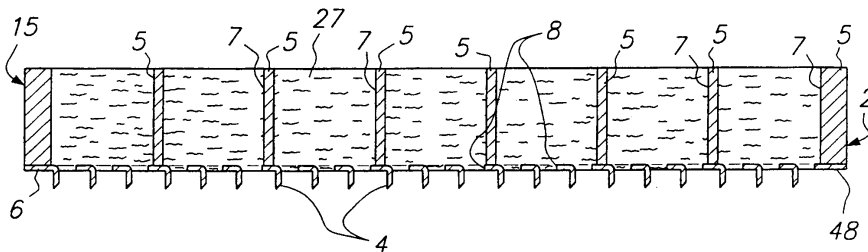


도면2

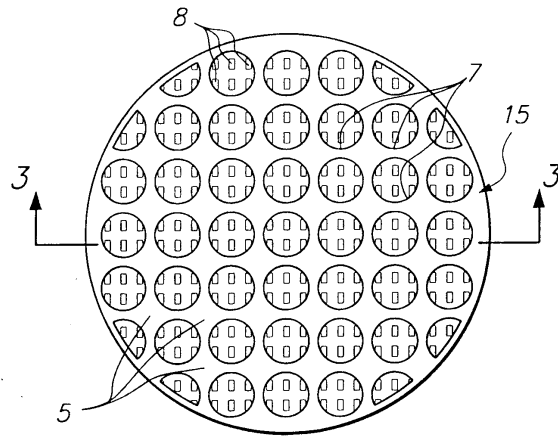
종래 기술



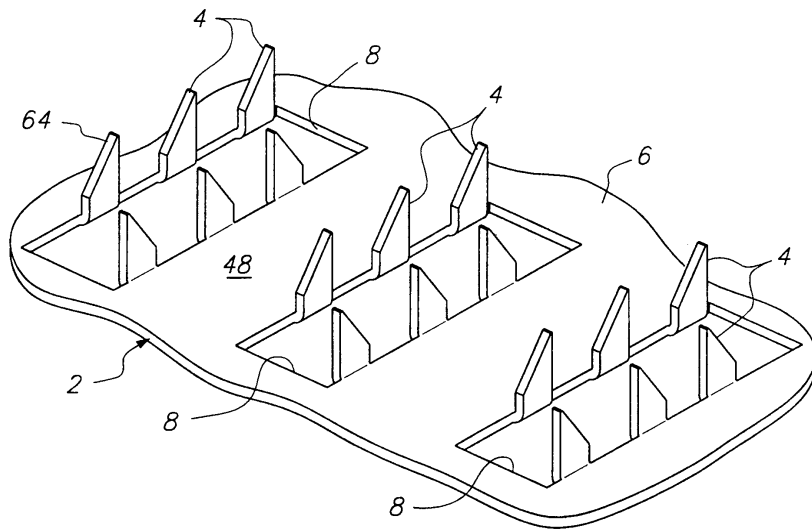
도면3



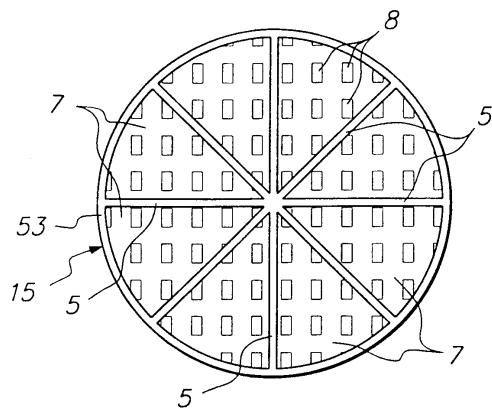
도면4



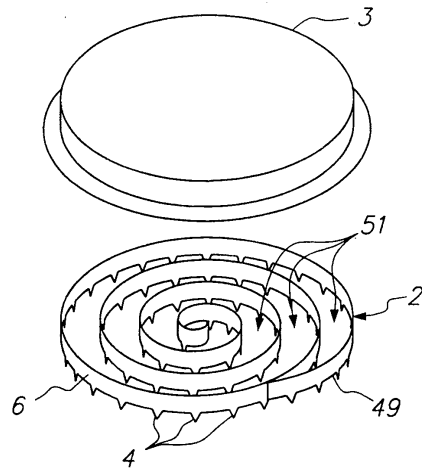
도면5



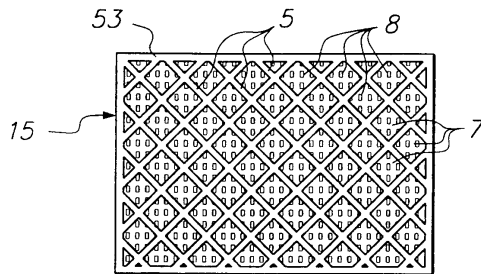
도면6



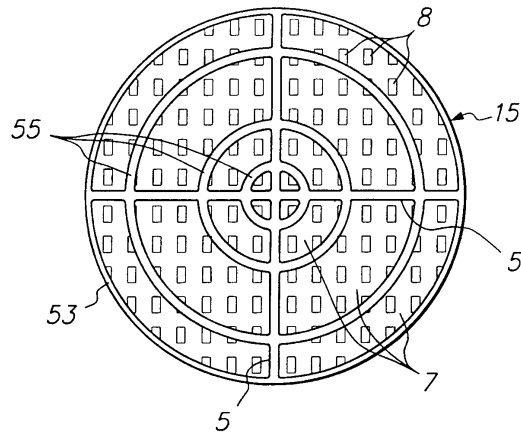
도면7



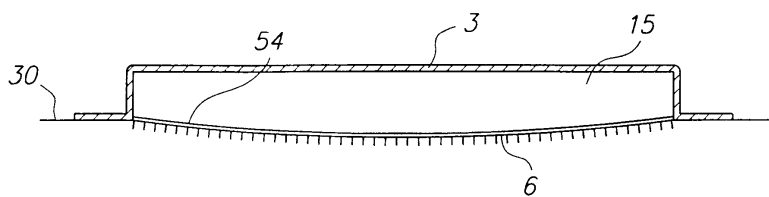
도면8



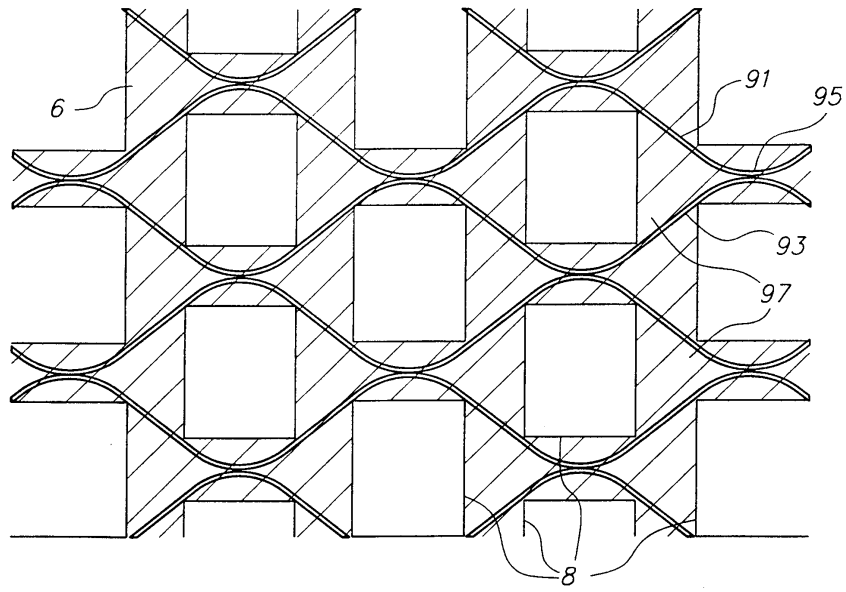
도면9



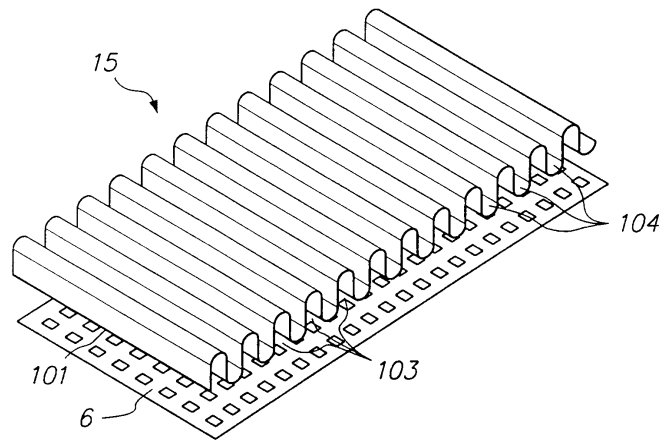
도면10



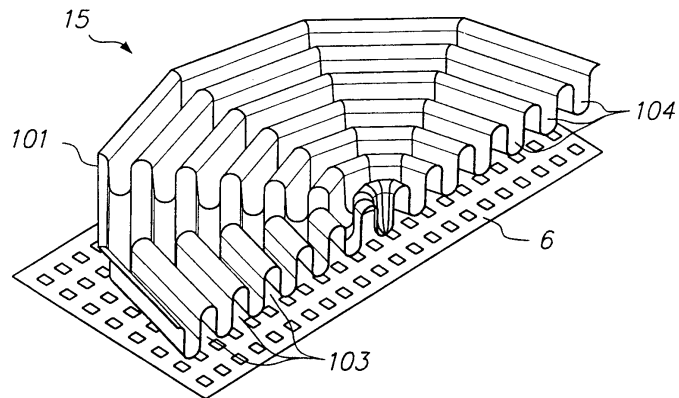
도면11



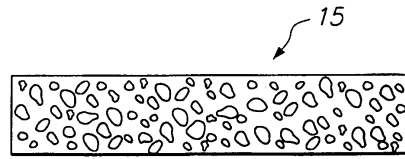
도면12



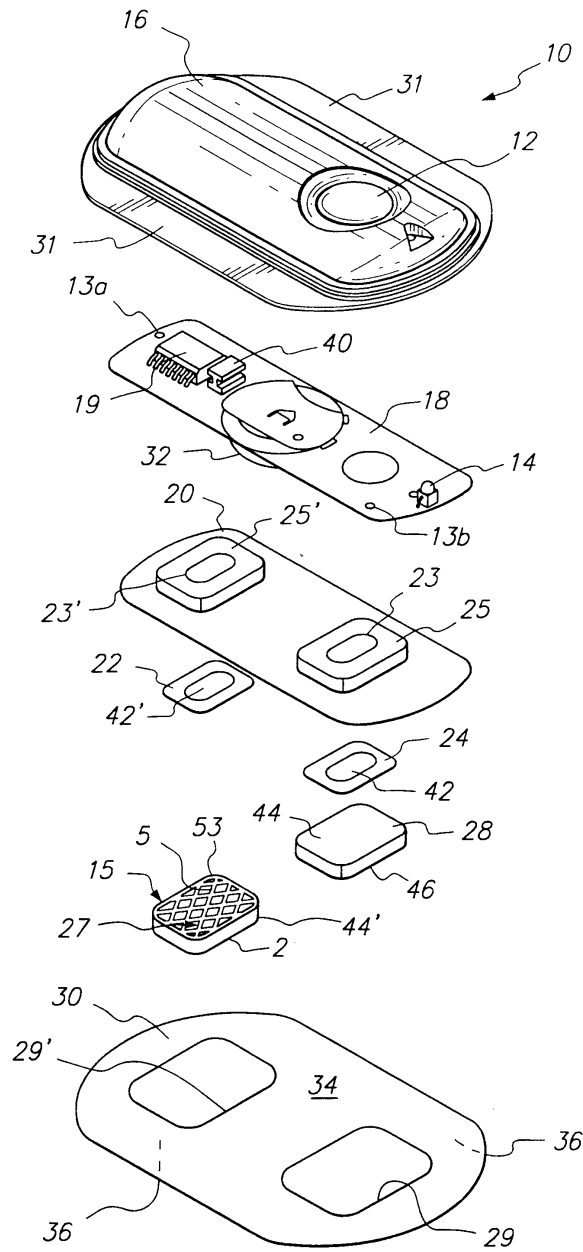
도면13



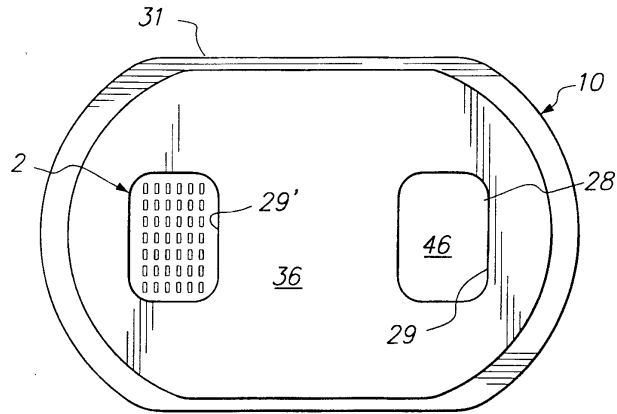
도면14



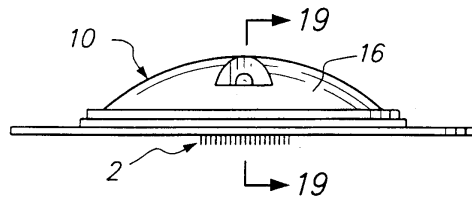
도면15



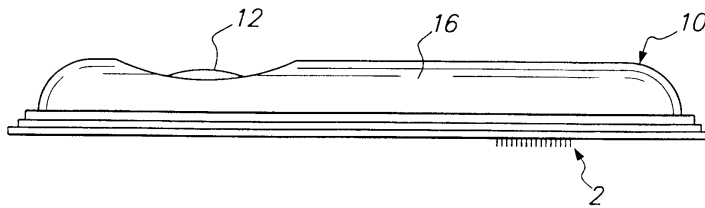
도면16



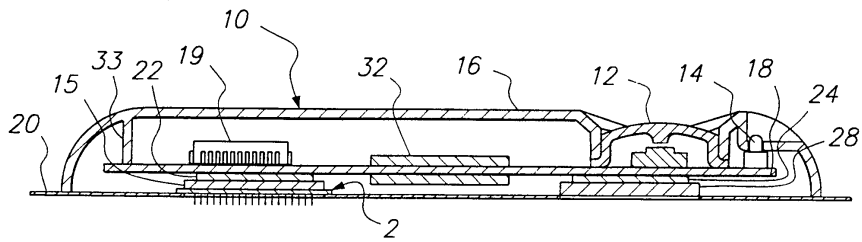
도면17



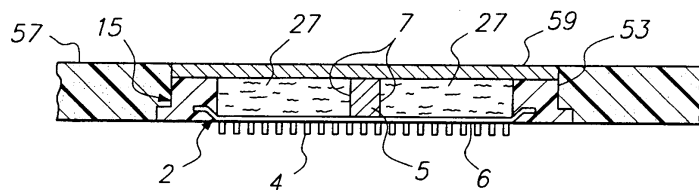
도면18



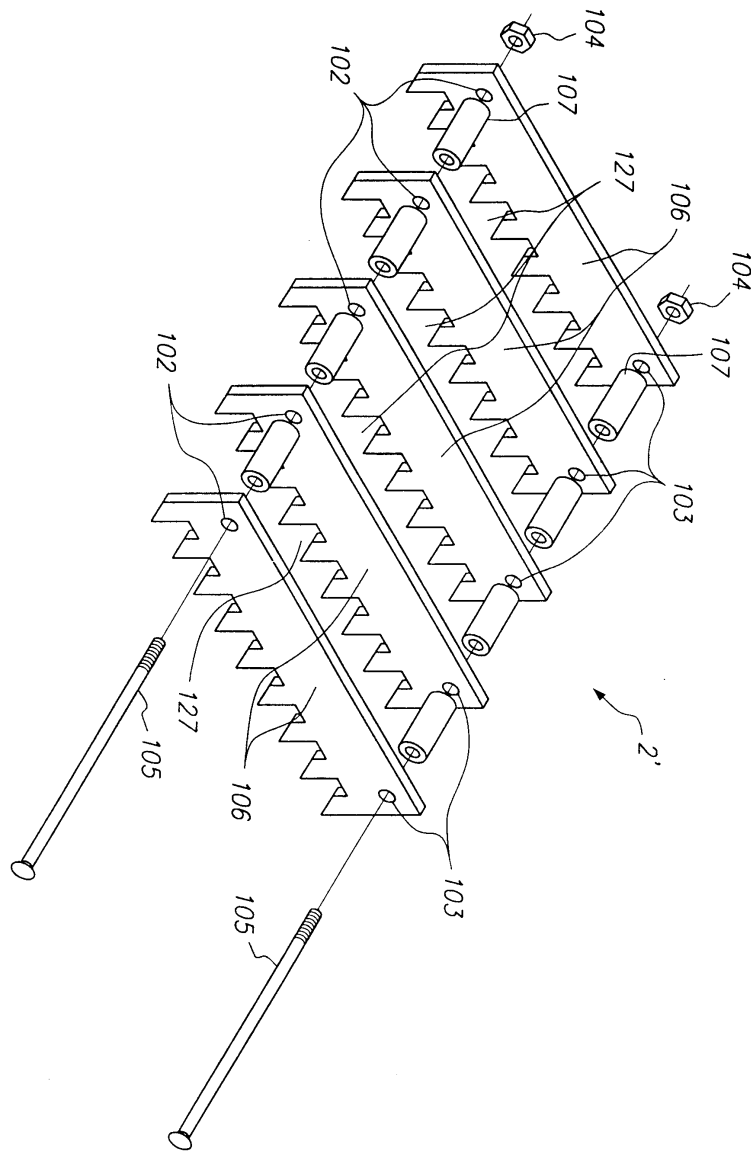
도면19



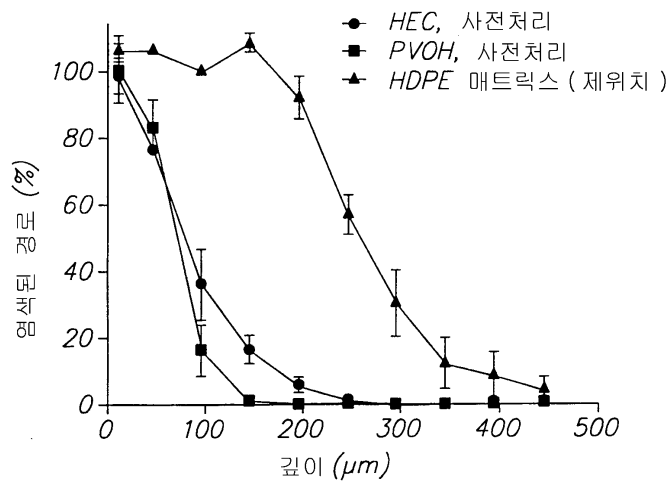
도면20



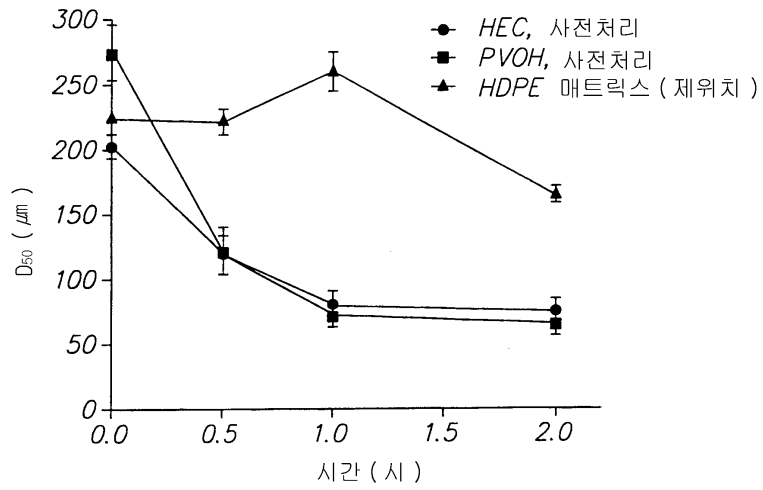
도면21



도면22



도면23



도면24

