



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0016364

(43) 공개일자 2007년02월08일

(21) 출원번호 10-2005-0070967

(22) 출원일자 2005년08월03일

심사청구일자 2005년08월03일

(71) 출원인 고려대학교 산학협력단
서울 성북구 안암동5가1 고려대학교 내

(72) 발명자 김찬화
서울시 용산구 이촌1동 이촌코오롱아파트 103동 402호
임세환
경기 부천시 원미구 역곡1동 227-2

(74) 대리인 이문섭
윤여강

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 락토오스 운반체와 혼합건조된 폐 전달용 인슐린미세결정분말

(57) 요약

본 발명은 당뇨병 치료를 위한 인슐린 미세결정분말 제제에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 현탁액상태의 인슐린 미세결정을 폐 전달에 적합하게 제형화하기 위해서 락토오스 운반체와 혼합한 후 분말제제화하는 연구에 관한 것이다.

본 발명에 따르면, 폐 전달하기 위한 분말제형으로서 인슐린 미세결정을 락토오스 운반체와 1:40 ~ 1:60의 비율로 혼합건조했을 때 균질성 및 균등성이 높았고 공정상 인슐린의 안정성에 이상이 없었으며, 폐 전달했을 때 인슐린 용액에 비해 생체이용률이 우수하였다.

대표도

도 5

특허청구의 범위

청구항 1.

1-5 μm 크기의 인슐린 미세결정 및 100-250 μm 크기의 락토오스 운반체를 혼합 건조하여 제조된 인슐린 미세결정 분말제제.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 인슐린 미세결정과 락토오스 운반체의 혼합비(w/w)는 1:40 ~ 1:60인 것을 특징으로 하는 인슐린 미세결정 분말제제.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 건조 공정은 진공건조(Vacuum drying) 방법을 사용하는 것을 특징으로 하는 인슐린 미세결정 분말제제.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 건조 공정 중 유기용매로서 이소프로판올(Isopropanol)을 사용하는 것을 특징으로 하는 인슐린 미세결정 분말제제.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 당뇨병 치료를 위한 인슐린 미세결정분말 제제에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 현탁액상태의 인슐린 미세결정을 폐 전달에 적합하게 제형화하기 위해서 락토오스 운반체와 혼합한 후 분말제제화하는 연구에 관한 것이다.

당뇨병은 우리 몸 안에 당분처리에 필요한 인슐린이 분비되는 췌장의 랑겔한스섬의 병변으로 혈액속에 당의 농도가 높아져서 몸에서 모두 처리 못하고 당이 소변으로 대량 나오는 질환으로서, 현재 전 세계적으로 약 1 억 명 이상, 미국의 경우 1,600 만 명 (사망원인 4위)의 환자가 있는 것으로 파악되고 있다. 한국의 경우에도 약 200만 명 이상이 있는 것으로 추정되고 있으며 이러한 환자 수는 생활수준이 나아짐에 따라 더욱 증가할 것으로 전망된다. 현재까지 알려진 당뇨병 치료법은 없으며 대부분의 환자들이 대중요법인 인슐린 치료법에 의존하고 있으며 인슐린 치료법은 재래식 인슐린 요법 및 강화 인슐린 요법 등이 있고 두 경우 모두 주사 (injection)의 형태로 인슐린을 투여하는 방법이다. 인슐린 주사는 지방이영양증, 지방위축증 등의 부작용뿐만 아니라 필연적으로 발생하는 통증, 두려움, 위험 및 주사에 대한 거부감으로 인해 당뇨 환자들은 생활에 커다란 불편을 감수하고 있다.

이러한 문제점들을 해결하기 위해서 현재 인슐린의 경우, 경구투여 (oral), 비강전달 (nasal), 및 폐 전달 (pulmonary)등을 통한 약물전달 시도가 진행되고 있는 상태이다. 하지만 경구투여의 경우 위 내의 강한 산성 (pH 1-2)조건 극복과 장상피 (intestinal epithelium)를 통한 인슐린 분자의 흡수력 향상이 여전히 선결조건으로 남아있으며 비강전달의 경우는 외보로 노출되어 있는 코의 특성으로 인해서 외부 환경의 영향을 쉽게 받는 점 등의 문제로 인한 dose 불안정성이 지적되고 있다. 이중 폐전달이 가장 적합한 방법으로 알려져 있으며 연구 및 산업화가 가장 활발하게 진행되고 있다. 폐는 넓은 표면적 (100 m²: 테니스 코트)을 제공할 뿐만 아니라 체내에서 가장 얇은 (< 10μm) 상피조직을 지니고 있기 때문에 향상된 흡수가 가능하다.

약물의 폐 전달 시스템에는 Nebulizer, MDI (Metered Dose Inhaler), DPI (Dry Powder Inhaler)등의 기기를 이용하는 세 가지 주요 시스템이 있다. 이 중 Nebulizer는 용액제제를 기체화하여 폐전달하는 기기로서 휴대하기에 적절치 못한 매우 큰 사이즈, 그리고 너무 낮은 생체이용률을 나타내는 문제점이 있고, MDI는 용액제제를 에어로졸 형태로 분사하여 전달하는 형태인데 환경문제로 인해 국제적으로 사용이 금지된 CFC (Chlorofluoro carbon)같은 추진제를 이용하기 때문에 둘 다 산업화하는데 있어서 많은 어려움이 있다. 이에 반해 DPI는 제제를 분말화하여 폐 전달하는 시스템인데, 분말제제로서 갖는 약물의 안정성과 기기의 사용이 쉽고 가격이 싸다는 장점이 있으며 환자의 흡입력을 이용하기 때문에 CFC 같은

추진제를 사용할 필요가 없다. 그래서 많은 폐 전달 연구자들이 DPI에 적용하는 것을 목표로 연구가 활발히 진행되고 있다. 하지만 DPI에 적용되는 약물의 입자는 매우 작기 ($1-5\ \mu\text{m}$) 때문에 서로 응집되고 뭉쳐지는 경향이 강해서 정확한 dose 량의 기기적제와 방출이 어렵고 폐포 깊숙이 도달할 수 있는 능력이 떨어지게 된다. 그래서 이를 극복하기 위하여 일반적으로 락토오스 (Lactose) 같은 유당류로 이루어진 입자사이즈가 큰 ($50-250\ \mu\text{m}$) 운반체에 약물 입자를 부착하여 사용되어 지는데, 운반체는 사이즈가 크기 때문에 기도와 입에서 걸러지게 되고 미세한 크기의 약물입자만이 폐포까지 도달하게 되는 것이다. 또한 운반체와 혼합하면서 미세한 크기의 약물입자가 서로 응집되는 것을 방지하고 정확한 dose 량의 취급 (handling)이 가능해지게 된다.

미세결정화 공정은 현재 의약품 제제 산업의 주목받는 기술로서 최종 의약품의 안정성과 약물 방출 능력에 중요한 기여를 하며, 특히 폐 전달에 있어서 인슐린 미세결정은 생체 효율성과 약효 지속성 향상을 보여준다. 그러나, 기존의 인슐린 미세결정 제제는 nebulizer 및 MDI에만 적용가능한 현탁액 제제로서, 산업화하기에 적절치가 못하며 용액제제화하면서 첨가 되는 다른 물질에 의한 많은 부작용이 보고되고 있다. 그래서 분말제제를 이용하는 DPI 시스템에 적용하기 위한, 인슐린 미세결정의 최적화된 분말화 공정이 필요하게 되었다.

이에, 본 발명자들은 상기 종래기술들의 문제점들을 극복하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 인슐린 미세결정의 안정성과 크기에 영향이 없으면서 순도높게 건조분말화하는 공정과 균질성을 최대화하기 위한 운반체와의 혼합비율을 확립하였다. 또한 운반체와 혼합된 인슐린 미세결정분말의 생체이용률이 인슐린 용액제제에 비해 효과적임을 폐 전달 동물실험을 통해 확인하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 산업적 이용가치가 높은 DPI (Dry Powder Inhaler)에 적용하기 위해서 락토오스 운반체와 혼합 건조된 폐 전달용 인슐린 미세결정 분말제제를 제공하는데 있다.

발명의 구성

본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 $1-5\ \mu\text{m}$ 크기의 인슐린 미세결정 및 $100-250\ \mu\text{m}$ 크기의 락토오스 운반체를 혼합 건조하여 제조된 인슐린 미세결정 분말제제를 제공한다

본 발명에 있어서, 인슐린 미세결정은 종래 알려진 단백질의 결정화 방법을 이용하여 얻을 수 있었다. 구체적으로, 인슐린 등전점 이하의 산성 인슐린 용액의 pH를 염기를 이용하여 pH 6.0까지 빠르게 올려주면 갑자기 낮아진 용해도차에 의해 $5\ \mu\text{m}$ 이하의 인슐린 미세결정을 얻을 수 있다 (특허출원 1999년 제14957호 참조). 본 발명의 제제에서, 바람직하게는 인슐린 미세결정은 평균 $2-3\ \mu\text{m}$ 의 크기를 가지며 $1-5\ \mu\text{m}$ 의 크기 범위를 가지는 삼사정계 (triclinic form)인 것을 특징으로 하며, 0.1 N 초산 용액 (pH 6)에 현탁액 상태로 보관한다.

본 발명에 있어서, 락토오스 운반체는 폐 전달에 적합한 미세한 크기 ($1-5\ \mu\text{m}$)의 약물입자가 서로 응집되는 것을 방지하고, 약물입자의 폐포까지 도달능력을 향상시켜주며 정확한 dose 량의 취급 (handling)을 가능하게 해준다.

본 발명에 있어서, 락토오스 운반체의 크기는 $10-50\ \mu\text{m}$, $50-150\ \mu\text{m}$, $100-250\ \mu\text{m}$ 등 사용되는 약물입자의 물리적 특성에 따라 다양한 범위를 갖을 수 있으나, 바람직하게는 평균 $150-170\ \mu\text{m}$ 이며, $100-250\ \mu\text{m}$ 의 크기범위를 갖는 락토오스 운반체를 사용하는 것을 특징으로 한다.

본 발명에 있어서, 인슐린 미세결정과 락토오스 운반체와의 적절한 혼합비율은 아직 연구된 바 없으므로, 최종 생산된 제제가 최대한 높은 균질성 (homogeneity)과 균등성 (uniformity)을 갖도록 해주는 비율을 선택하였다. 실시예에서 1:9, 1:29, 1:40, 1:49 등의 임의의 비율로 실험한결과 1:40 ~ 1:60의 비율이 바람직했으며, 1:49의 비율이 가장 바람직하였다.

본 발명에 있어서, 인슐린같은 단백질 유래 분말제제를 생산하기 위한 건조 방법에는 동결건조 (Freeze drying), 분무건조 (Spray drying), 진공건조 (Vacuum drying) 등의 방법이 있으나, 동결건조 방법은 공정 중 입자 크기의 변화를 초래하므로 폐 전달 분말제제의 생산 방법으로는 적절치 못하고, 분무건조 방법은 액체상태나 현탁액 상태의 재료를 열풍 속에서 분무하여 미세한 알갱이 상태로 기류에 동반시켜 건조시키는 방법으로서 공정 중 회수되지 못하는 product의 유실이 많고, 높은 열 때문에 단백질 유래 의약품분말의 생산 방법으로는 적절치 못하다. 따라서 본 인슐린 미세결정 분말제제의 생산방법으로서는 진공건조방법, 그중에서도 유기용매 치환 후 회전 진공건조방법 (Rotatory vacuum drying)을 사용하는 것을 특징으로 한다.

본 발명에 있어서, 인슐린 미세결정과 락토오스 운반체를 혼합시킬 때 사용되는 유기용매로서는 휘발성으로 인해 건조 시간을 최소화하면서 인슐린 미세결정과 락토오스 운반체의 고유한 물리화학적 특성에 영향이 없는 어떤 유기용매도 사용할 수 있으나, 바람직하게는 이소프로판올 (Isopropanol)을 사용하는 것을 특징으로 한다.

본 발명에 따른 인슐린 미세결정 분말제제는 폐전달용 당뇨병 치료 의약품 제제로서 효과적으로 이용될 수 있다.

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이므로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

실시예 1: 인슐린 미세결정 제조

0.1 N 초산용액에 인슐린을 녹인 후 등전점 근처에서 결정을 생성하였다. 구체적으로, pH 2의 0.1 N 초산 용액에 인슐린 (Serological Corporation, GA, USA) 1 mg/ml, zinc sulfate (Sigma, MO, USA) 5 mg/ml 의 농도로 완전히 녹인 후 1 N, 10 N 수산화나트륨 용액을 이용해 pH를 인슐린의 등전점 근처 (pH 6.0)까지 올렸다. pH 상승과정에서 용액은 현탁액으로 변하고 이것을 4℃에서 밤새(overnight) 약하게 교반해준 후 인슐린 미세결정이 생성되었다. 이렇게 생성된 미세결정을 레이저 회절 입자 분석기 (CILAS 1640, France)와 주사 전자 현미경 (Hitachi S-4700, Japan)을 통해 관찰하고 보관은 4℃에서 하였다. 도 1a와 1b는 인슐린 미세결정의 크기 분포와 모양을 나타내는 그림이다. 도 1a와 1b에서 보여지듯이, 상기 방법을 통해 만들어진 미세결정은 입자 분석 결과 triclinic form을 나타내고 평균 크기 2.3 μm , 1-5 μm 의 크기범위를 가짐을 확인하였다.

실시예 2: 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정분말의 제조

실시예 1에서 제조된 미세결정 현탁액은 최종적으로 1 mg/ml의 농도를 가진다. 현탁액을 5,000 rpm, 10분동안 원심분리 후(Eppendorf 5804R, Germany) 상등액을 버리고 이소프로판올 (isopropanol)로 치환한다. 원심분리로 인해 뭉쳐있는 인슐린 미세결정을 이소프로판올 (isopropanol)상에 완전히 풀어준 후, 인슐린 미세결정과 폐 전달용으로 판매되는 락토오스 운반체 (Lactochem crystals, Zwolle, Netherlands)의 혼합비(w/w)가 각각 1:9, 1:29, 1:40, 1:49가 되도록 락토오스 운반체를 첨가한다. 인슐린 미세결정과 락토오스 혼합체가 충분히 균질해지도록 약 30분이상 교반을 한 후, 진공 원심분리기 (Speed vacuum centrifuge)에 넣어서 이소프로판올 (isopropanol)을 완전히 건조시켜 인슐린 미세결정분말을 얻었다. 도 2는 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정분말을 나타내는 그림이다. 인슐린 미세결정의 사이즈와 모양의 변화없이 균질하게 혼합되어 락토오스 운반체의 표면에 부착되어 있는 것을 확인하였다.

실시예 3: 인슐린 용액제제의 제조

인슐린 원료 물질 (raw material)을 pH 2로 맞춘 인산완충용액 (Phosphate-Buffered Saline)에 2 mg/ml의 농도가 되도록 완전히 녹인 후 수산화나트륨 용액을 이용해 pH 7 근처로 맞춰준다.

실시예 4: 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정분말의 안정성 시험

실시예 2에서 제조된 인슐린 미세결정 분말제제를 가지고 미국 약전 (USP 26)의 인슐린 분석방법에 따라서 인슐린 원료 물질 (raw material)과 비교하여 공정 중 인슐린의 변성 (deamidation)과 안정성 (stability)정도를 분석하였다. 구체적으로, 건조 이전과 이후의 인슐린 미세결정과 인슐린 원료 물질을 0.01N HCl 에 완전히 녹인 후, Waters Alliance HPLC 시스템에서 C-18 역상 컬럼 (VyDAC, 4.6x250 mm, The separation Group, CA, USA) 으로 공정과정 중 인슐린의 deamidation 정도를, Size exclusion 컬럼으로 공정과정 중 인슐린의 HMWP (High molecular weight protein) 정도를 분석하였다. 표 1은 인슐린 미세결정 분말제제 생산공정 중 인슐린 분자의 변성(deamidation) 및 안정성(stability)에 대한 HPLC 분석결과를 나타내고 있다. 상기 표 1에서, 인슐린 미세결정 분말제제 생산공정 동안 인슐린 분자의 deamidation과 HMWP비율이 USP 26에 언급되어 있는 기준 (deamidation 2%이하, HMWP 1% 이하)보다 훨씬 못 미침을 확인할 수 있었다.

[표 1]

인슐린 미세결정 분말제제 생산공정 중 인슐린 분자의 변성(deamidation) 및 안정성(stability)에 대한 HPLC 분석.

	SE-HPLC		RP-HPLC		
	%I ^a	%HMWP ^b	%I	%D ^c	%OIRC ^d
Insulin powder (raw material)	99.82 ± 0.03	0.18 ± 0.03	99.08 ± 0.15	0.56 ± 0.03	0.37 ± 0.12
Microcrystal (after crystallization)	99.68 ± 0.02	0.32 ± 0.02	99.11 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.30 ± 0.01
Microcrystal (after drying)	99.74 ± 0.03	0.26 ± 0.03	99.19 ± 0.3	0.69 ± 0.17	0.16 ± 0.19

^a%I: the percentage of insulin

^b%HMWP: the percentage of high molecular weight proteins

^c%D: the percentage of A-21 desamido insulin

^d%OIRC: the percentage of other insulin related compounds

Each value represents the mean S.D. (n = 3).

상기 표 1에서, 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정 분말제제를 생산하는 동안 인슐린 분자의 deamidation과 HMWP비율이 USP 26에 언급되어 있는 기준 (deamidation 2%이하, HMWP 1% 이하)보다 훨씬 못 미침을 확인할 수 있었다.

실시에 5: 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정분말의 균질성(homogeneity) 및 균등성(uniformity)시험

실시에 2에서 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정분말에 대해 각각 배치별로 7번씩 무작위 샘플링하여 HPLC 시스템에서 농도를 측정하였다. 이론적으로 예측했던 농도에 대한 실제 측정된 농도를 백분율로 환산하여 회수율(% recovery)과 7회 샘플링에 대한 회수율의 상대표준편차를 구하였다. 도 3a와 3b는 그 결과를 그래프로 보여주고 있다. 혼합비율 1:49에서 가장 회수율(recovery)이 가장 높았고 상대표준차도 3%이내로서 높은 균질성과 균등성을 나타내었다.

실시에 6: 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정 분말제제의 폐 전달 동물 실험

가. 인슐린 미세결정 분말제제의 투여 (Insufflation) :

실시에 2에서 제조된 인슐린 미세결정 분말제제를 11-12 Unit/kg의 dose로 쥐의 기도를 통해 투여하였다. 구체적으로, 도 4에 나타낸 기기 (Insufflator)에서 부품 'b'를 분리 후 적절한 dose 가 되도록 분말제제를 loading한 다음 다시 재조립한다. 그리고 쥐를 케타민 (60 mg/kg)과 펜토바비탈 나트륨 (20 mg/kg)을 복강주사하여 마취한 다음, 외과적 수술을 통해 기도를 외부로 노출시킨다. 그 후 기도를 살짝절개하여 Insufflator 끝을 조금 넣고 syringe의 공기를 뿜어내어 분말을 기도안으로 분출시킨다

나. 인슐린 용액제제의 투여 (Instillation):

실시에 3에서 제조된 인슐린 용액 제제를 250 μ l microsyringe (1725LT, USA)에 20Unit/kg의 dose, 전체 부피를 100 μ l로 맞춰서 쥐의 기도를 통해 투여하였다. 구체적으로는, 먼저 쥐를 케타민 (60 mg/kg)과 펜토바비탈 나트륨 (20 mg/kg)을 복강주사하여 마취 후, 외과적 수술을 통해 기도를 외부로 노출시킨다. 그 후 250 μ l microsyringe (1725LT, USA)의 바늘을 기도에 찌른 후 약물을 폐로 투여한다.

다. 인슐린 용액제제의 투여 (피하주사, Subcutaneous injection):

실시에 3에서 제조된 인슐린 용액 제제를 250 μl microsyringe (1725LT, USA)에 1Unit/kg의 dose, 전체 부피를 100 μl 로 맞춰서 쥐의 등을 통해 피하주사하였다.

라. 혈당 측정:

가, 나, 다의 방법을 통해 각각 투여 후 40분, 80분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 7시간, 9시간, 11시간, 13시간에 쥐의 꼬리 정맥 (tail vein)으로부터 각 시간마다 소량의 혈액을 채취, 혈당 측정기 (LIFESCAN SureStepTM, USA)를 이용하여 혈당 변화를 측정하였다.

[표 2]

인슐린 미세결정 분말제제와 인슐린 용액의 혈당 저하 효과 비교.

Route	Formulation	Dose (Unit/kg)	%MBGC ^a	T%MBGC ^b (hour)	%D ^c	F ^d
IT ^e	Microcrystal powder	10-12	40.41	2	41.28	0.15
IT	Insulin solution	20	33.41	3	48.92	0.10
IT	Insulin powder (Raw material)	50	52.40	0.67	26.91	0.02
SC ^f	Insulin solution	1	31.89	0.67	24.95	1

^a The percent of minimum blood glucose concentration

^b Time required to attain %MBGC

^c The percent of decrease in blood glucose level

$$\%D_{xh} = \left(1 - \frac{AUC_{0-xh}}{100\% \times X \text{ hour}}\right) \times 100$$

^d Bioavailability relative to subcutaneous injection

$$F = \frac{\%D_{IT} \times \text{Dose}_{SC}}{\%D_{IT} \times \text{Dose}_{SC}}$$

^e Intratracheal delivery

^f Subcutaneous injection

상기 표2는 인슐린 미세결정 분말제제와 인슐린 용액제제를 각각 폐전달했을 때 혈당저하 곡선에 대한 pharmacokinetic parameter를 나타내고 있다. 도 5는 인슐린 미세결정 분말과 인슐린 용액제제를 각각 폐 전달했을 때와 인슐린 용액을 피하주사했을 때 혈당 저하 곡선을 나타내는 그림이다. 도 5와 표 2를 통해서 인슐린 미세결정 분말제제를 폐전달했을 때 인슐린 용액제제에 비해 약 50% 생체이용률이 더 높다는 것을 확인하였다.

발명의 효과

이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면 폐 전달용 인슐린 미세결정을 DPI(dry powder inhaler)에 적용하기 위해 락토오스 운반체와 1:49의 비율로 혼합건조 했을 시, 공정상 인슐린의 안정성에 변화가 없으면서 균질성(homogeneity)과 균등성(uniformity)이 우수한 인슐린 미세결정 분말제제를 생산할 수가 있었고, 인슐린 용액제제에 비해 생체이용률(Bioavailability)이 더 우수함을 알 수 있었다.

도면의 간단한 설명

도 1a 및 1b는 인슐린 미세결정의 크기 분포와 모양을 나타내는 그림이다.

도 2는 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정 분말의 모양을 나타내는 그림이다.

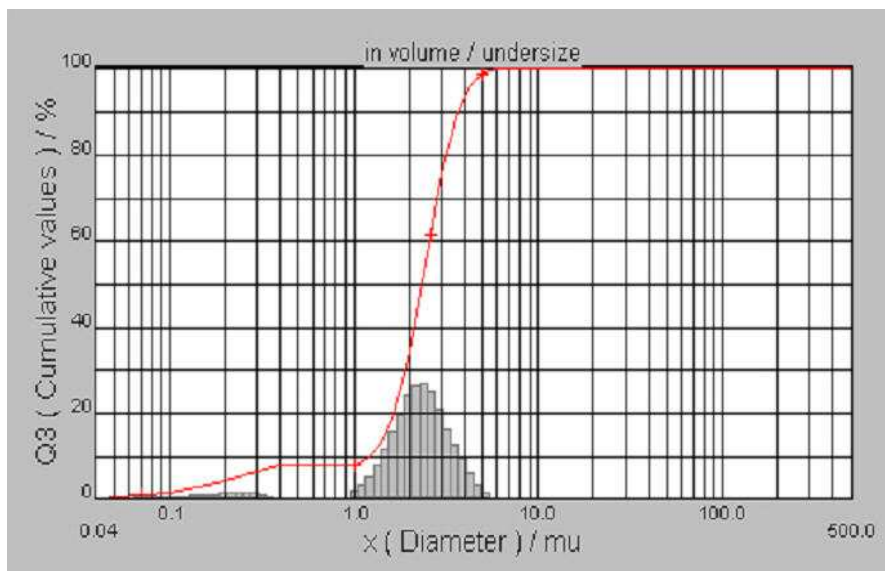
도 3a 및 3b는 락토오스 운반체와 혼합건조된 인슐린 미세결정의 혼합비율에 따른 회수율(%, Recovery)과 상대표준편차(%CV, Coefficient of variation)를 나타내는 그림이다.

도 4는 인슐린 미세결정 분말제제를 쥐의 기도를 통해 투여하는 데 사용된 기기(Insufflator)를 나타내는 그림이다.

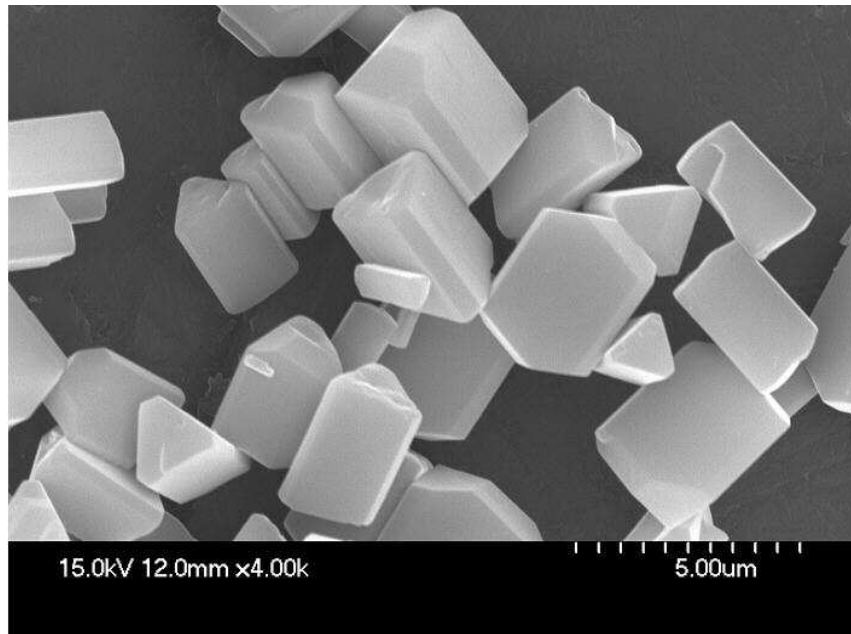
도 5는 인슐린 미세결정 분말제제와 인슐린 용액제제를 쥐에게 폐전달했을 때와 인슐린 용액제제를 피하주사했을 때 나타나는 혈당 저하 곡선을 나타내는 그림이다.

도면

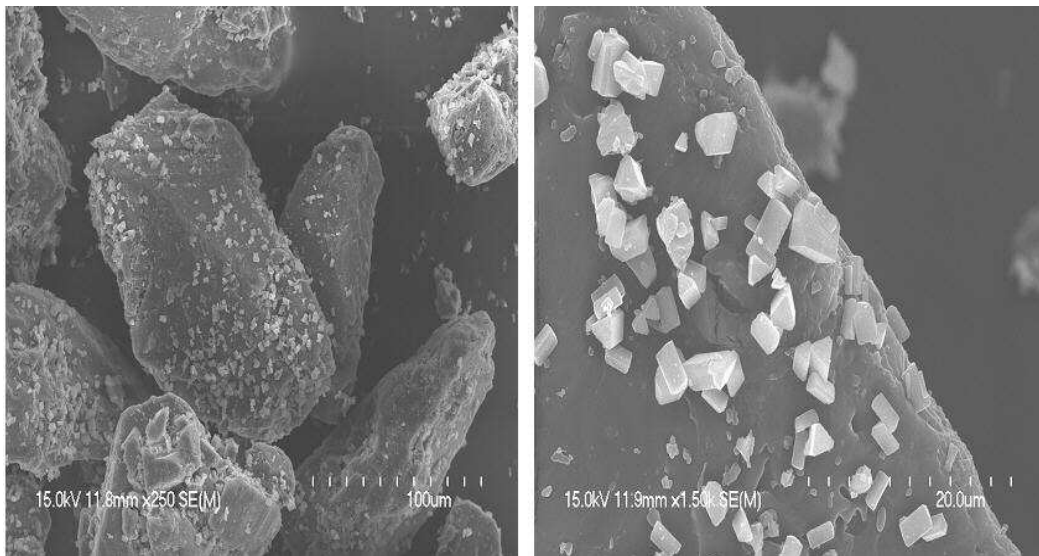
도면1a



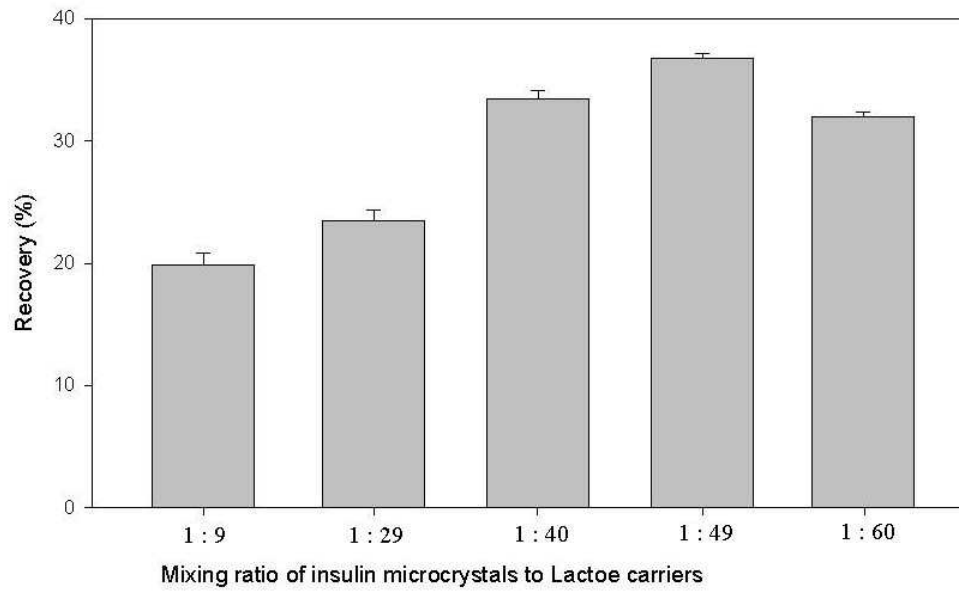
도면1b



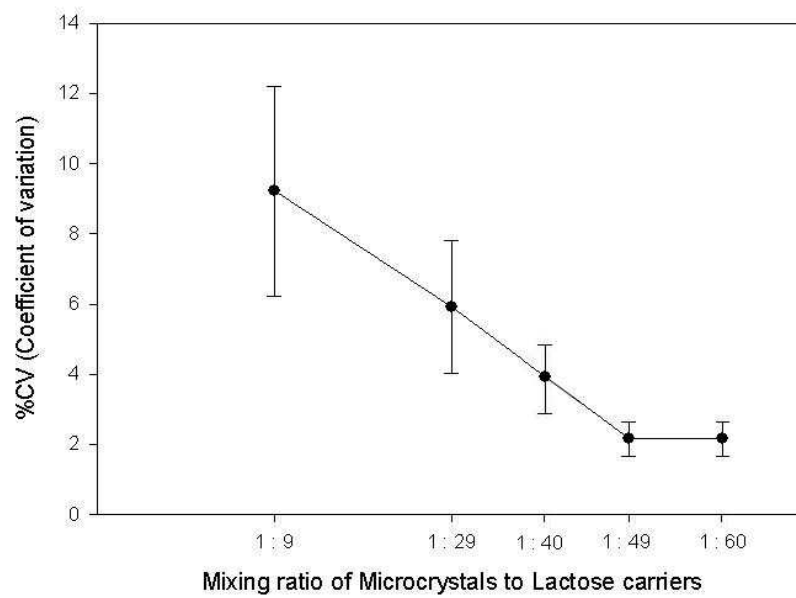
도면2



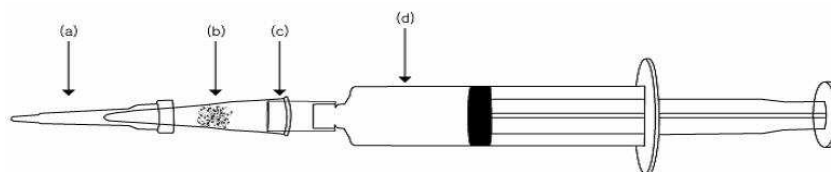
도면3a



도면3b



도면4



Insufflator for intratracheal administration.

Key: (a) disposable tip; (b) disposable tip with dry powder;
(c) polyethylene tubing; and (d) 5-mL syringe.

도면5

