

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷

G01N 13/00

G01N 1/10

C12M 1/34

C12M 1/12

(11) 공개번호 10-2005-0113256

(43) 공개일자 2005년12월01일

(21) 출원번호 10-2005-7018182

(22) 출원일자 2005년09월27일

번역문 제출일자 2005년09월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/009193

(87) 국제공개번호 WO 2004/086004

국제출원일자 2004년03월27일

국제공개일자 2004년10월07일

(30) 우선권주장 60/458,905 2003년03월28일 미국(US)

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

(72) 발명자 양, 후아
미국 94404 캘리포니아, 포스터 시티, 마를린 애비뉴 1354
임버트, 델파인, 캐롤라인
미국 95014 캘리포니아, 쿠퍼티노, 록우드 드라이브 10340

(74) 대리인 정상구
신현문
이범래

심사청구 : 없음

(54) 확산 샘플링 시스템용 정적 확산 셀

요약

본 발명은 확산 샘플링 장치에 사용되는 정적 확산 셀에 관한 것이다. 확산 셀은 단일 챔버 수용체 구역, 공여체 구역, 확산 막 그리고 샘플링 암을 포함한다. 확산 막은 수용체 구역과 공여체 구역 사이에서 수용체 구역의 제 1 출구 위에 위치된다. 수용체 구역의 제 2 출구는 샘플링 암과 버블 트랩을 형성한다. 제 2 출구로의 버블의 제거를 용이하게 하기 위해, 수용체 구역의 상단면은 경사지게 형성될 수도 있고, 또는 출구가 버블 채널과 연결될 수도 있다.

대표도

도 8

색인어

확산 셀, 확산 샘플링 시스템, 정적 확산 셀, 확산 막, 버블 트랩

명세서

기술분야

본 발명은, 본 발명에 따른 하나 이상의 확산 셀을 포함하는 확산 샘플링 시스템(diffusion sampling system)을 이용하는 분석 방법(assay method)과 자동 및 수동 확산 샘플링 시스템에 유용한 정적 확산 셀(static diffusion cell)에 관한 것이다. 특히 본 발명은 단일 챔버 수용체 구역을 제공하고, 이 수용체 구역 디자인은 다중-챔버 수용체 구역을 가진 확산 셀과 관련된 문제점을 감소시키거나 제거하고 개선된 샘플링 시스템과 분석 방법을 제공한다.

배경기술

자동 샘플링 수단을 갖춘 관내(in vitro) 막 확산 시스템은 관통 유동 확산 셀에 대해서 이용된다. 그러나, 출원인은 정적 확산 셀과 자동 샘플링을 모두 제공하는 단지 두 상업적 시스템에 대해서만 현재 알고 있을 뿐이다. 미국 캘리포니아 캐츠워스(Chatsworth) 소재의 헨슨 리서치(헨슨 리서치)는 헨슨 MicroettePlus™ 경피성 확산 시스템을 판매하고, 미국 뉴저지 소머셋(Somerset) 소재의 로간 인스트루먼트(Logan Instruments)사는 로간 시스템-902(Logan System-902)와 로간 시스템-912 자동 경피성 샘플링 시스템(Logan System-912 Automated Transdermal Sampling System)을 판매한다. 로간 인스트루먼트사는 또한 상기 902-system과 유사한 셀 디자인과 자동 샘플링용 XYZ 로봇을 포함하는 업그레이드된 시스템을 판매한다. 비록 헨슨 리서치사와 로간 인스트루먼트사로부터 입수가능한 확산 시스템이 디자인에 있어서 차이를 보이지만, 양 사로부터 입수가능한 시스템은 시스템 내에서 다중 구역(multi-compartment)을 통과해 유체를 이동시키는 다량의 소직경 배관(tubing)과 펌프(정량 펌프 또는 주사기 펌프)를 포함한다.

도 1에 도시된 바와 같이, 로간 시스템에서 배관은 셀 디자인의 일부가 된다. 수용체 구역은 소직경 배관으로 서로 연결된 세 개의 챔버를 포함한다. 확산 막은 확산 챔버에 위치되고, 이 챔버는 교반 막대(stir bar)와, 샘플링 프로브를 도입하도록 하는 샘플링 포트(sampling port) 그리고 확산 챔버를 원하는 온도, 이를테면 37℃와 같은 온도로 유지하기 위해 확산 챔버 주위로 물을 순환시키도록 하는 입구와 출구를 갖춘 워터 재킷(water jacket)을 포함한다. 평가될 재질 혹은 조성은 확산 막 위에 위치되고, 샘플은 적절한 수집 도구를 이용하여 수집 챔버 또는 유동 셀로부터 수집된다. 제 3 챔버는 버블 트랩(bubble trap)으로서 사용된다. 정량펌프(peristaltic pump)는 적절한 혼합을 유지하기 위해 세 챔버 사이에서 수용체 매질(receptor medium)을 연속적으로 순환시킨다. 수용체 매질이 확산 챔버를 빠져나와 수집 챔버와 버블 트랩을 통과해서 유동한 후에, 수용체 매질은 매질 복귀부(media return)를 통해 확산 챔버로 복귀한다.

도 2에 도시된 바와 같이, 헨슨 MicroettePlus™ 경피성 확산 시스템에서, 확산 셀은 단일 챔버로 구성되지만, 수용체 챔버의 입력 압은 배관을 이용해 주사기 챔버(Microette unit)에 연결되고, 출력 압은 중앙 샘플 수집 챔버에 연결된다. 수용체 챔버로부터의 샘플은 주사기 유닛에 의해 개시된 양의 방향 위치이동에 의해 중앙 샘플 수집 챔버에 수집된다. 그러므로, MicroettePlus™ 경피성 확산 시스템은 또한 배관에 의해 연결된 다중 챔버를 이용한다.

전술한 시스템의 디자인은 설정, 처리, 세척을 어렵게 만들 수 있고, 부정확한 실험 데이터를 야기할 수도 있다. 특히, 로간 인스트루먼트사와 헨슨 리서치사로부터 입수가능한 시스템에서 상대적으로 광범위한 배관의 사용으로 여러 잠재적인 문제점이 발생한다. 예를 들면, 배관은 막히거나 누설될 수 있으며, 배관의 사용은 셀 체적의 가변적이거나 부정확한 계산을 야기할 수 있다. 분석될 재질과 같은 매질 성분의 배관으로의 결합 또는 배관으로부터 수용체 매질로의 화합물의 침출(leaching)하는 것은 더욱 더 심각한 문제이다. 수용체 매질로부터 배관으로의 물질의 결합과 배관으로부터 수용체 매질로의 물질의 침출은 확산 막을 통과해서 수용체 매질로 확산되는 물질의 양 혹은 형태의 부정확한 분석을 야기할 수 있다.

게다가, 로간 인스트루먼트사와 헨슨 리서치사로부터 입수가능한 장치에 따라 디자인된 시스템은 심지어 수용체 매질로부터 가스가 제거된 후에도 확산 막 아래에서의 공기 방울의 축적을 가능케 한다. 확산 막 아래에서의 공기 방울의 축적으로 인해서 수용체 매질과 접촉하는 확산 막의 면적이 감소되고, 따라서 유효 확산 면적이 감소된다. 다음으로 이러한 확산 면적의 감소는 부정확한 실험 데이터를 야기한다. 그러나, 로간 인스트루먼트사와 헨슨 리서치사로부터 입수가능한 시스템으로부터 공기 방울을 제거하는 것은 설정시에는 진부한 일이며 일단 확산 실험이 시작된 후에는 매우 난해하거나 심지어 거의 불가능하게 된다. 따라서, 이들 시스템이 사용될 때, 이들은 전형적으로 공기 방울이 확산 막 아래에서 축적되는 않도록 보장하기 위한 관리장치가 필요하지만, 이 관리장치는 최소한 부분적으로 자동화된 샘플링 과정을 이루려는 목적에 상반되는 것이다.

발명의 상세한 설명

하나의 태양에서, 본 발명은 자동 혹은 수동 샘플링 시스템과 연계하여 사용될 수 있는 확산 셀에 대한 신규한 디자인에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 확산 챔버, 샘플링 챔버 그리고 버블 트랩을 하나의 수용체 구역으로 통합하는 확산 셀을 제공한다. 본 발명의 셀 디자인은 배관이 전혀 없는 확산 셀을 제공한다.

다른 태양에서, 본 발명은 본 발명에 따른 하나 이상의 확산 셀을 병합하는 확산 샘플링 시스템을 포함한다.

또 다른 태양에서, 본 발명은 본 발명에 따른 확산 샘플링 시스템을 이용하는 분석 방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 3-챔버 확산 셀을 나타내는 Logan-902 Transdermal Sampling System을 도시한 도면.

도 2는 Hanson MicroettePlusTM Transdermal Diffusion System을 도시한 도면.

도 3은 샘플링 암과 버블 트랩이 수용체 구역의 일부가 되는, 본 발명에 따른 확산 셀을 도시한 도면.

도 4는 수용체 구역의 제 1 개구가 셀이 측면에 위치되어서 확산 막 아래에서의 공기 방울의 축적이 차단되는, 본 발명에 따른 확산 셀을 도시한 도면.

도 5는 제 1 개구는 제 2 개구를 향해 기울어진 확산 영역을 생성하고, 이는 확산 막 아래에서 공기 방울의 축적을 차단하도록 작용하게 되는, 본 발명에 따른 확산 셀을 도시한 도면.

도 6과 도 7은 확산 셀이 상부 구역과 하부 구역을 포함하고 하부 구역은 제거가능하며 서로 다른 체적을 가진 수용체 구역을 제공하기 위해 다른 치수로 이루어질 수 있는, 본 발명에 따른 확산 셀을 도시한 도면.

도 8은 상부 구역과 하부 구역을 포함하는 본 발명에 따른 확산 셀의 대안적 실시예를 도시한 도면.

도 9는 본 발명에 따른 확산 셀의 수용체 구역에서 제 1 개구와 제 2 개구 사이에서 형성될 수 있는 버블 채널을 도시한 도면.

도 10은 샘플링 포트가 다중 평행 열로 정렬되어 있는, 설치 장치에서 정적 확산 셀을 배열하는 일 실시예를 도시한 도면.

도 11은 샘플링 포트가 단일 열로 정렬되어 있는, 설치 장치에서 정적 확산 셀을 배열하는 다른 실시예를 도시한 도면.

도 12는 도 10과 도 11 각각에 도시된 바와 같은 설치 장치와 형합하는 샘플링 헤드(sampling head)를 도시한 도면.

도 13은 본 발명의 확산 셀에서 확산 막과 함께 사용되는 보강링(reinforcing ring)을 도시한 도면.

실시예

하나의 태양에서, 본 발명은 자동 혹은 수동 샘플링 시스템과 연계하여 사용될 수 있는 확산 셀에 대한 신규한 디자인에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 확산 챔버, 샘플링 챔버 그리고 버블 트랩을 하나의 수용체 구역으로 통합하는 확산 셀을 제공한다. 본 발명의 셀 디자인은 배관이 전혀 없는 확산 셀을 제공한다. 또한, 본 발명에 따른 확산 셀의 디자인은 여러 다양한 챔버 내에서 유체의 순환을 위한 펌프의 필요성을 제거한다.

본 발명의 확산 셀의 디자인은 다중 구역을 포함하는 확산 셀 디자인에 비해서 여러 이점을 갖는다고 생각되고, 여기서 수용체 매질은 구역들을 유체연결시키는 배관을 통해 서로 다른 구역으로 유입된다. 예를 들면, 여러 길이의 배관을 통해 다중 구역의 상호연결이 필요한 시스템에 대해서, 본 발명의 확산 셀은 확산 장치 내부에서 용이하게 제거될 수 있고 교체될 수 있으며, 이는 실험의 설정과 세정을 용이하게 한다. 게다가, 배관에 의해 상호연결된 다중 챔버를 포함하는 확산 시스템에서, 셀 체적의 계산은 배관 내부의 수용체 유체의 평가를 포함하고, 이는 셀 체적의 정확한 결정을 어렵게 한다. 반대로, 본 발명의 확산 셀은 단일 챔버 수용체 구역을 포함하기 때문에, 본 발명의 확산 셀은 셀 체적의 보다 용이하고 정확한 결정을 가능하게 한다. 본 발명에 따른 확산 셀에서의 배관의 부재는 또한 잠재적인 튜브 누설과 막힘(clog)을 제거하

고, 수용체 매질의 튜브 벽면으로의 결합 혹은 튜빙으로부터 수용체 매질로부터의 화학물의 침출(leaching)로 인해 발생하는 문제들을 제거한다. 본 발명에 따라 디자인된 확산 셀은 또한 수용체 매질을 보충하고 확산 셀 내부에서 일정한 체적으로 수용체 매질을 유지하는 작업을 용이하게 한다.

게다가, 현존하는 샘플링 시스템(즉, 전술한 Hanson과 Logan 시스템)과는 달리, 본 발명의 확산 셀 디자인은 실험과정 동안 확산 막의 표면 아래에서 발생하는 버블의 용이한 제거를 가능하게 한다. 양호한 실시예에서, 본 발명의 정적 확산 셀은 수용체 구역에 노출되는 확산 막의 표면에서 공기 방울이 축적될 가능성을 자동적으로 감소시키도록 디자인된다.

본원에 도시된 본 발명의 확산 셀의 각 실시예는 워터 재킷(water jacket) 없이 도시된다. 현존하는 확산 셀들은 종종 워터 재킷을 포함하도록 디자인되고, 이는 수용체 구역의 최소한 일부의 주위로 원하는 온도의 물을 순환시킴으로써 확산 셀의 온도를 제어하는 역할을 한다. 비록 본 발명의 확산 셀은 원한다면 워터 재킷을 포함하도록 디자인될 수 있지만, 현재의 양호한 실시예에는 이러한 특징을 포함하지 않는다. 워터 재킷을 제거하는 것은 추가적으로 확산 셀의 디자인을 단순화시키고, 특히 배관과 이러한 온도 제어 시스템을 지지하기 위한 고정물(fixture)에 대한 필요성을 제거한다. 게다가, 본 발명의 확산 셀 내부에서의 온도를 제어하는 것은 대안적인 수단에 의해서 달성될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따른 확산 셀의 온도 제어는 원하는 온도로 규제되고 하나 이상의 확산 셀을 수용하도록 디자인된 설치 블록(mounting block) 내부에 확산 셀을 위치시킴으로써 달성될 수 있다.

본 발명의 확산 셀의 제 1 실시예는 도 3에 도시된다. 본 발명의 확산 셀은 단일 챔버 수용체 구역과 공여체 구역, 확산 막 그리고 샘플링 암을 포함한다. 도 3에 도시된 바와 같이, 확산 막은 제 1 출구 위에 위치되고, 일단 확산 셀이 조립되면, 확산 막의 상단면은 공여체 구역의 하단면의 최소한 일부를 형성하고, 확산 막의 하단면은 수용체 구역의 상단면의 최소한 일부를 형성한다. 본 발명에 따른 확산 셀에서 사용되는 확산 막은 확산 셀에 적용되기에 적합한 어떠한 천연 혹은 합성 재질이라도 될 수 있다. 본 발명에 따른 확산 셀에 사용되는 천연 막은 피부, 점막(mucosal membrane), 각막(cornea) 그리고 표피막(epithelial membrane)을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 양호한 실시예에서, 확산 막은 동물 혹은 인간의 피부로 형성된다.

확산 막이 상기 공여체 구역과 수용체 구역 사이의 제위치에 적절히 고정되도록 보장하기 위해, 확산 막은 원하지 않는 손상이 확산 막에 발생함이 없이 제위치에 단단히 고정될 수 있도록 해주고 확산 막을 보강하는 부품 혹은 장치 사이에 배치되거나 혹은 그 위에 위치될 수 있다. 도 13에 도시된 바와 같이, 양호한 실시예에서, 워셔(washer) 또는 개스킷(gasket)과 같은 보강링(reinforcing ring)이 확산 막 아래에 위치되거나 확산 막 위에 위치된다. 대안적으로, 두 보강링은 확산 막의 위와 아래에 위치될 수도 있다. 본 발명의 확산 셀에 사용되는 보강링은 고분자물 재료와 같은 어떤 적절한 재료로 형성될 수 있다. 또한, (도 13에 도시된) 커버 직물(cover fabric)과 같은 커버 재료가 확산 막과 테스트 재료 위에 위치될 수 있다.

테스트 재료는 확산 막의 상단면과 접촉해서 공여체 구역에 위치된다. 테스트 재료는 확산 막을 통과하는 투과성 혹은 플럭스(flux)를 테스트하기 위한, 하나 이상의 약품과 같은 하나 이상의 성분을 포함한다. 비록 양호한 실시예에서 본 발명의 확산 셀은 확산 막을 통과해서 테스트 재료에 포함된 하나 이상의 약품의 플럭스를 평가하는데 사용되지만, 본 발명에 따른 확산 셀은 이러한 사용에만 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 따른 확산 셀은 선택된 확산 막을 통과해서 사실상 원하는 어떤 물질의 투과성 혹은 플럭스를 평가하는데 사용될 수 있다. 그러므로, 테스트 재료는 넓은 범위의 물질 혹은 조성을 포함할 수 있다. 예를 들면, 테스트 재료는 선택된 순도의 원하는 양에 해당하는 특정 혼합물이 될 수 있다. 대안적으로, 테스트 재료는 액상 조성(즉, 용액, 현탁액(suspension), 에멀전(emulsion)) 혹은 로션, 크림, 젤 또는 기타 반고체 조성물과 같은 둘 이상의 재료의 조성을 포함할 수 있다. 게다가, 테스트 재료는 하나 이상의 치료제(therapeutic agent)와 같은 선택된 물질을 공급하도록 디자인된 경피 치료기(transdermal therapeutic device)와 같은 약물 공급 장치를 포함할 수 있다.

본 발명의 확산 셀의 수용체 구역은 원하는 어떤 크기와 형상에 따라서도 디자인될 수 있다. 그러나, 수용체 구역의 외형은 양호하게 수용체 매질의 효율적인 교반(stirring)을 위해 디자인된다. 수용체 구역은 전형적으로 자기 교반 막대(magnetic stir bar) 혹은 확산 셀 전체를 통해 수용체 매질의 적절한 교반을 보장할 수 있는 기타 적합한 수단을 포함하고, 이는 확산 막 부근에 정체 확산 층(stagnant diffusion layer)이 형성될 가능성을 감소시킨다. 본 발명에 따른 확산 셀의 수용체 구역은 또한 제 1 출구와 제 2 출구를 포함한다.

제 1 출구는 제 1 개구 위에 확산 막을 위치시킬 수 있도록 하는 어떠한 크기와 형상으로든 이루어질 수 있다. 예를 들면, 수용체 구역이 수용체 매질을 5 내지 30ml 수용하도록 디자인되는 한편, 제 1 개구는 양호하게 약 0.7 내지 5 cm²의 크기로 설정된다. 그러나, 제 1 개구의 크기와 형상은 원한다면 상이하게 크기가 설정된 확산 막을 이용하고 어떠한 특정 테스트 조건에도 적합하도록 변화될 수 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 제 1 개구는 또한 확산 막의 위치설정을 용이하게 하고, 공여체 구역과 수용체 구역의 결속(association)을 용이하게 하기에 적합하게 될 수 있다. 도 3에 도시된 확산 셀의 제 1 출

구와 공여체 구역은 확산 막과 수용체 구역의 제 1 개구 위에 공여체 구역의 클램핑(clamping)을 용이하게 하는 플랜지(flange)를 구비하도록 디자인된다. 물론, 단지 클램프(clamp)만이 아니라 어떤 적절한 메커니즘을 이용해서 수용체 구역과 공여체 구역이 결속될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들면, 공여체 구역은 나사 결합, 암-수(male-female) 결합, 스냅 끼워맞춤(snap-fit) 결합을 이용하거나 또는 마찰끼워맞춤(friction fit) 또는 간섭끼워맞춤(interference fit)을 통해서 수용체 구역과 결속될 수 있다. 제 1 개구를 포함해서 공여체 구역과 수용체 구역 모두는 공여체 구역과 수용체 구역의 결속을 위한 원하는 메커니즘의 이용을 용이하게 하기 위한 필요에 따라 적합하게 될 수 있다.

수용체 구역의 제 2 출구는 샘플링 암과 버블 트랩으로서 역할을 한다. 제 2 출구는 적합한 샘플링 암을 제공하는 어떤 원하는 구성에 따라 크기와 형상이 설정될 수 있다. 전형적으로, 제 2 출구의 개구는 제 1 출구의 개구보다 더 작을 것이다. 제 2 출구는 샘플링 니들(needle)에 의해 관통될 수 있는 격막(septum)을 가진 캡 혹은 밀봉(seal)을 포함한다. 전형적으로, 제 2 출구의 개구는 원형의 형상이 될 것이고, 약 0.5cm의 직경을 가질 것이다. 양호한 실시예에서, 제 2 출구는 격막을 구비한 HPLC병 캡이 제 2 출구에 캡을 씌우기 위해 사용될 수 있도록 크기와 형상이 설정된다.

제 2 출구에 형성된 샘플링 암은 또한 버블 트랩으로서 역할을 하여서, 확산 막 아래에서 형성되는 버블을 제거하도록 한다. 본 발명의 확산 셀의 디자인에 따라서, 버블들은 셀을 기울이거나 버블을 확산 막 아래로부터 샘플링 암으로 진입하도록 강제함으로써 제거되고, 또는 확산 셀은 셀의 내부에 형성된 버블이 제 2 출구에 의해 형성된 샘플링 암으로 자동적으로 진입이동하도록 디자인될 수 있다. 대형 버블이 샘플링 암에 축적되고 전체 수용체 매질 수준이 내려가게 되면, 더 많은 수용체 매질이 쉽게 샘플링 암을 통해 부가될 수 있어서 전체 수용체 매질 수준은 일정하게 유지된다.

본 발명에 따른 확산 셀의 공여체 구역은 수용체 구역의 제 1 개구 위에 위치되고 어떠한 실험적 필요라도 충족시키기 위해 원하는대로 크기와 형상이 설정될 수 있다. 공여체 구역은 테스트 재료를 보관하도록 디자인된다. 스크류 캡, 격막 등과 같은 캡 또는 밀봉은 공여체 구역 위에 제공되고 테스트 재료가 액체이거나 혹은 낮은 점성을 갖는 경우 또는 테스트 재료의 증발 또는 오염이 감소되거나 제거되어야 하는 경우에 필요할 수 있다. 상기 지정한 바와 같이, 공여체 구역은 어떤 적절한 메커니즘을 이용해서 수용체 구역과 결속할 수 있다. 예를 들면, 공여체 구역은 수용체 구역에 클램핑되거나 또는 대안적으로 공여체 구역은 나사 결합, 암-수 결합, 스냅끼워맞춤 결합을 이용하거나 또는 마찰끼워맞춤 또는 간섭끼워맞춤에 의해서 수용체 구역과 결속할 수도 있다. 그러므로, 공여체 구역을 형성하는 하나 이상의 부품의 디자인은 어떤 원하는 메커니즘에 따라 수용체 구역과 공여체 구역의 결속을 용이하게 하기 위해 적합하게 될 수 있다. 각각의 실시예에서, 공여체 구역과 수용체 구역을 결속시키기 위한 메커니즘은 공여체 구역이 확산 막 또는 수용체 구역의 제 1 개구와 근접 접촉 관계를 유지하도록 한다. 공여체 구역과 수용체 구역을 결속시키기 위한 수단이 두 구역과 확산 막 사이에 적절한 밀봉을 형성할 수 있다고 하더라도, 확산 막, 공여체 구역 또는 수용체 구역이 확산 셀의 하나 이상의 부품과 연계되는 곳에서 하나 이상의 O-링(O-ring) 또는 개스킷과 같은 하나 이상의 부가적인 밀봉 부재가 사용될 수 있다.

도 4, 도 5 그리고 도 8은 수용체 구역의 제 1 출구에 위치한 확산 막의 하측면으로부터 수용체 구역의 제 2 출구에 형성된 버블 트랩으로의 버블의 자동 이동을 용이하게 하는 본 발명의 확산 셀의 실시예들을 도시한다. 이들 디자인은 확산 막 부근에 형성될 수 있는 버블이 확산 장치로부터 확산 셀을 제거하거나 운영자에 의한 확산 셀의 조작을 요구함이 없이 제 2 출구에 의해 형성된 버블 트랩을 향해 이동하는 것을 허용한다.

도 4에 도시된 바와 같이, 수용체 구역의 제 1 출구는 상단부가 아닌 수용체 구역의 측면에 위치될 수 있다. 이러한 방식으로 확산 셀을 디자인하는 것은 대략적인 수평 위치로부터 대략적인 수직 위치로 확산 막의 배열을 효과적으로 회전시킨다. 확산 막은 수용체 구역의 일측면에 수직 수평하게 위치되기 때문에, 수용체 구역 내부에 형성된 모든 버블은 확산 막의 표면으로부터 수용체 구역의 상부로 멀어지면서 상승할 것이고, 여기에 제 2 출구와 버블 트랩이 위치된다. 게다가, 원하는다면, 수용체 챔버의 상단면은 제 2 출구를 향해 상승하는 경사면을 형성할 수 있고, 따라서 수용체 구역 내부에 형성된 모든 버블이 제 2 출구에 의해 형성된 버블 트랩으로 자동적으로 진입이동하게 될 가능성을 추가적으로 증가시키게 된다. 제 1 출구가 확산 셀의 일측면에 위치되는 경우에서, 확산 막, 공여체 구역 그리고 수용체 구역의 결속에 의해 수용체 구역 내부에서부터 수용체 매질의 누설을 방지하는 밀봉이 형성될 필요가 있다. 공여체 구역과 수용체 구역의 결속을 위한 어떠한 적절한 메커니즘이라도 사용될 수 있다. 확산 막, 공여체 구역 그리고 수용체 구역 사이의 계면에서 필요한 밀봉은 이들 부품을 결속시키는 메커니즘에 의해 단독으로 형성될 수 있거나, 대안적으로 하나 이상의 부가적 밀봉 부재가 포함되어 원하는 밀봉을 제공할 수도 있다. 공여체 구역과 수용체 구역을 결속시키기 위한 전술한 메커니즘들과 전술한 부가적 밀봉 부재들은 도 4에 도시된 실시예에 따라 디자인된 확산 셀에 사용되기에 또한 적합한 것이다.

도 5와 도 8은 본 발명에 따른 확산 셀을 도시하고, 여기서 수용체 구역의 제 1 출구와 제 2 출구 모두는 수용체 구역의 상부에 위치되지만, 제 1 출구는 확산 막의 하단면에 의해 형성된 수용체 구역의 상단면의 일부가 제 2 출구를 향해 상승하여

경사지도록 디자인된다. 수용체 구역의 상단면의 수용체 구역의 제 2 출구를 향한 경사 또는 기울어짐은 확산 막의 하단면에서 형성되거나 그곳에 위치하고 있는 모든 버블이 제 2 출구에 의해 형성된 버블 트랩을 향해 자동적으로 지향되도록 작용한다.

특히 양호한 실시예에서, 본 발명의 확산 셀은 제 2 개구를 향해 상방으로 경사진 상단면을 구비한 수용체 구역을 구비하도록 디자인될 뿐만 아니라, 확산 셀은 제 1 출구와 제 2 출구를 연결시키는 채널을 포함한다. 이 채널은 단순히 제 1 출구와 제 2 출구 사이에서 연장된 수용체 구역의 상단면에 형성된 함몰부(depression)가 될 수 있다. 이러한 채널의 실례는 도 9에 제공된다. 전형적으로, 수용체 구역의 제 1 출구는 확산 막의 하단면이 수용체 구역의 상단면의 다른 부분과 동일한 수준에 있지 않도록 디자인될 것이다. 이로 인해서, 버블은 확산 막의 하단면이 수용체 구역의 상단면의 나머지 부분과 연결되는 곳에 형성된 계단부(step)에서 차단될 수 있다. 제 1 출구와 제 2 출구 사이에 채널을 형성하는 것은 이 계면에 형성된 계단부를 감소시키고, 따라서 추가적으로 확산 막의 하단면으로부터 제 2 출구에 의해 형성된 버블 트랩으로 버블의 자동적인 이동을 용이하게 한다.

본 발명에 따른 확산 셀 내부에 포함된 수용체 매질의 체적은 확산 연구 대상의 디자인 시에 반드시 고려되어야 한다. 공통적으로, 확산 셀에 대한 수용체 구역 체적은 약 5 내지 30 ml의 범위에 해당한다. 그러나, 사실상 원하는 어떠한 체적의 수용체 매질이라도 구비할 수 있는 확산 셀이 디자인될 수 있다. 수용체 매질로부터 분석될 재료가 확산 막을 통과해서 낮은 투과성 혹은 플럭스를 나타낼 것이 예상될 때, 수용체 매질 내부에서 분석될 재료의 농도가 합리적인 양의 시간 내에 사용되는 분석 방법에 대한 감지의 한계를 넘게 될 수 있도록 상대적으로 작은 체적의 수용체 매질이 바람직하고 그리고 필요할 수 있다. 그러나, 수용체 매질로부터 분석될 재료가 확산 막을 통과해서 높은 투과성 혹은 플럭스를 나타낼 것이 예상될 때, 확산 연구 대상 전체에 걸쳐 수용체 구역에서 싱크 조건(sink condition)을 유지하기 위해 상대적으로 큰 체적의 수용체 매질이 바람직하고 필요할 수 있다. 그러므로, 수용체 구역의 체적은 변화되어 선택된 확산 연구 대상에 유용한 수용체 매질의 어떤 특정한 체적을 제공할 수 있다.

수용체 구역의 체적을 선택된 확산 연구 대상에 보다 잘 용이하게 맞추기 위해, 본 발명의 확산 셀은 분리가능한 상단 부위와 하단 부위를 구비하도록 디자인될 수 있다. 이러한 실시예의 상단 부위는 캡과 격막 혹은 플러그(plug)로서 형성되고, 수용체 구역의 제 1 출구를 포함하며, 공여체 구역과 수용체 구역의 결속을 위한 영역을 통합한다. 상단 부위의 하단면은 또한 수용체 구역의 상단면의 최소한 일부를 형성한다. 양호하게, 상단 부위는 또한 수용체 구역의 제 2 출구를 병합하고, 그 결과 샘플링 압과 확산 셀의 버블 트랩을 병합한다. 하단 부위는 전형적으로 컵 형상, 우물형상(well-shaped) 혹은 튜브형상의 저장조(reservoir)이며, 이는 확산 셀의 상단 부위로부터 탈착가능하다. 하단 부위의 형상 혹은 외형은 양호하게 수용체 매질을 효율적으로 교환하도록 디자인된다. 소정의 체적을 가진 밀봉 수용체 구역은 확산 셀의 상단 부위와 하단 부위가 적절히 결속될 때 형성된다. 분리가능한 상단 부위와 하단 부위를 구비한 확산 셀의 하단 부위의 체적을 변화시킴으로써, 수용체 구역의 체적은 원하는 확산 연구 대상의 필요를 충족시키기 위해 쉽게 맞추어질 수 있다.

본 발명의 확산 셀이 분리가능한 상단 부위와 하단 부위를 구비하도록 디자인되는 경우에, 확산 셀의 이들 두 부위는 어떤 적절한 수단을 이용하여 결속될 수 있다. (도 8에 도시된) 양호한 실시예에서, 상단 부위와 하단 부위는 마찰끼워맞춤 또는 간섭끼워맞춤으로 서로 끼워맞춤되도록 디자인된다. 이러한 실시예에서, 상단 부위는 립(lip), 플랜지 또는 상단 부위가 원하는 깊이로 하단 부위에 삽입되도록 보장하는 기타 형태부를 포함할 수 있어서, 원하는 체적을 갖는 수용체 구역을 제공한다. 게다가, 상단 부위와 하단 부위 사이에 적절한 밀봉이 형성되도록 보장하기 위해서, 상단 부위와 하단 부위는 하나 이상의 O-링 혹은 개스킷과 같은 하나 이상의 밀봉 부재를 병합할 수 있다. 본 발명의 확산 셀의 상단 부위와 하단 부위가 마찰끼워맞춤 또는 간섭끼워맞춤으로 병합되도록 디자인되는 경우에, 상단 부위와 하단 부위를 결속하고 분리하는데 필요한 힘은 최소한 확산 테스트 동안 이들 두 부위를 함께 유지하고 상단 부위와 하단 부위가 연계한 곳에서 적당한 밀봉을 형성하기에 충분해야만 한다.

본 발명의 확산 셀의 상단 부위와 하단 부위는 또한 어떤 적절한 수단을 이용하여 결속될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 예를 들면, 본 발명에 따른 확산 셀의 상단 부위와 하단 부위는 클램프를 이용하여 결속될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 확산 셀의 상단 부위와 하단 부위는 예를 들면 나사 결합, 암-수 결합, 스냅끼워맞춤 연결을 이용하여 결속될 수 있다. 본 발명의 확산 셀의 상단 부위와 하단 부위는 가요성을 갖고 실제적으로 어떤 적절한 연결 메커니즘의 이용을 수용하도록 변경될 수 있다.

본 발명의 확산 셀의 서로 다른 다양한 부품들은 기술 분야에서 잘 알려진 재료를 이용하여 가공될 수 있다. 그러나, 양호한 실시예에서, 수용체 구역의 최소한 일부는 유리 재질로 형성된다. 본 발명에 따른 확산 셀이 상단 부위와 하단 부위를 포함하는 경우에, 상단 부위는 TEFLON[®]로 형성되고, 하단 부위는 유리로 형성되는 것이 양호하다. 그러나, 본 발명의 확산 셀에 적용되기에 적절한 어떠한 다른 재질이라도 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, TEFLON[®] 대신에 본 발명의 확산 셀

의 상단 부위는 금속 혹은 금속 합금, 고분자물 재료 혹은 유리로 형성될 수도 있다. 게다가, 유리 대신에, 본 발명의 확산 셀의 하단 부위는 금속 혹은 금속 합금 또는 고분자물 재료로 형성될 수도 있다. 재질이 물리적 고장이 없이 그리고 수용체 매질을 오염시키거나 분석될 재료를 바람직하지 않은 양만큼 보관하지 않고 예상 테스트 조건에 노출되는 것을 견딜 수 있다면, 재료는 본 발명의 확산 셀의 가공에 있어서 사용하기에 적합한 것이다.

본 발명의 확산 셀들은 기술 분야에서 사용되는 여러 분석법을 수행하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 확산 셀은 경피성 혹은 점막성 패치, 알약, 반고체상 약제, 젤 조성물, 페이스트(paste), 연고(ointment), 에멀전, 현탁액, 점적약(drops) 등과 같은 경피성 제재(transdermal dosage form), 구강용 제재(oral dosage form), 안약 제재(ocular dosage form)를 포함하는 다양한 약품 제재를 테스트하는데 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 확산 셀은 또한 매질 효과(vehicle effect), 이온 강도, 마커(marker) 등과 같은 다양한 변수에 초점을 맞춘 기계적 연구, 즉 표피막을 통한 전달 연구용으로 사용될 수 있다. 본 발명의 확산 셀은 능동 수송 메커니즘과 관련된 비-수동 확산 평가용으로 사용될 수도 있고, 이는 전리 요법(iontophoresis), 초음파 치료(sonophoresis) 등을 포함한다.

본 발명의 확산 셀은 확산 샘플링 시스템을 형성하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 확산 샘플링 시스템은 본 발명에 따른 하나 이상의 확산 셀을 포함하고, 이 확산 셀은 확산 셀에서 수용체 매질의 교반을 제공하고 확산 셀을 원하는 온도로 유지하는 역할을 하는 설치 블럭과 같은 설치 장치 내부에 위치된다. 설치 블럭이 사용되는 경우에, 설치 블럭은 양호하게 알루미늄 합금 혹은 스테인레스강과 같은, 전체 설치 블럭에 걸쳐 거의 균일한 온도로 유지될 수 있고 수용체 구역 내에서 자기 교반 막대의 사용을 허용하는 전도성 금속(conductive metal)으로 형성된다. 본 발명의 확산 샘플링 시스템에 포함된 확산 셀은 설치 장치 내부에 설치되어서 각 확산 셀의 샘플링 포트는 쉽게 접근가능하게 된다. 양호한 실시예에서, 확산 셀은 확산 셀이 설치 도구 내에 위치될 것을 요구하여서 샘플링 포트가 쉬운 샘플링을 촉진하는 구성으로 정렬되도록 하는 체결 형태부(keying feature)를 포함한다. 일단 설치 장치 내에 위치되면, 확산 셀은 수동으로 혹은 자동으로 샘플링된다.

다중 확산 셀의 자동 샘플링이 요구되는 경우에, 본 발명의 확산 샘플링 시스템은 예를 들면 XYZ와 같은 다중방향 가요성을 갖는 로봇(robot)을 포함할 수 있다. XYZ 로봇은 종종 초고속 스크리닝(high throughput screening)에 적용될 수 있고, XYZ축을 따라 모든 방향으로 제어될 수 있고 프로그램될 수 있다. XYZ 로봇은 또한 다수 셀의 동시 샘플링(대체로 6 내지 12 셀을 동시에)을 허용하는 샘플링 헤드를 구비할 수 있다. 설치 장치에서의 확산 셀을 위치에 따라, 서로 다른 로봇 샘플링 헤드가 사용될 수 있다. 블럭용 두 디자인의 예와 형합 샘플링 헤드는 도 10 내지 12에 도시된다. 본 발명의 정적 확산 셀은 또한 수동 샘플링에 적합하다.

전술한 예시적 실시예들은 본 발명에 대해서 제한적이 아닌 모든 점에 있어서 예시적인 것으로 의도된다. 따라서 본 발명은 기술 분야의 지식을 가진 자에 의해 본원의 기재 사항으로부터 도출될 수 있는 세부적인 실시예에 있어서 여러 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 변형과 수정들은 본 발명의 범위와 정신에 속하는 것으로 간주된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

수용체 구역과 공여체 구역을 포함하는 확산 셀에 있어서,

수용체 구역은 샘플링 암과 버블 트랩을 병합하는 단일 챔버형 구역(single-chambered compartment)이 되는 확산 셀.

청구항 2.

수용체 구역과 공여체 구역을 포함하는 확산 셀에 있어서,

수용체 구역은 제 1 출구와 제 2 출구를 포함하는 단일 챔버형 구역이고, 확산 막과 공여체 구역은 제 1 출구 위에 위치되며, 제 2 출구는 버블 트랩과 샘플링 암을 형성하는 확산 셀.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, 제 1 출구는 수용체 구역의 측면에 형성되고 제 2 출구는 수용체 구역의 상단면에 형성되는 확산 셀.

청구항 4.

제 2 항에 있어서, 수용체 구역의 상단면은 제 2 개구를 향해 상방향으로 경사지게 된 확산 셀.

청구항 5.

제 2 항에 있어서, 확산 막의 하단면은 수용체 구역의 상단면의 최소한 일부를 형성하고, 수용체 구역의 제 1 출구는 확산 막의 하단면에 의해 형성된 수용체 구역의 상단면의 일부가 제 2 출구를 향해 상방향으로 경사지도록 형성되는 확산 셀.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, 제 1 출구와 제 2 출구는 수용체 구역의 상단면에 형성되고, 버블 채널은 이 제 1 출구와 제 2 출구 사이에서 연장되는 확산 셀.

청구항 7.

제 2 항에 있어서, 수용체 구역은 상단면을 포함하고, 제 1 출구와 제 2 출구는 이 상단면에 형성되며, 버블 채널은 이 제 1 출구와 제 2 출구 사이에서 연장되는 확산 셀.

청구항 8.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 확산 셀은 상단 부위와 하단 부위로 형성되고, 이 상단 부위와 하단 부위는 분리가능한 확산 셀.

청구항 9.

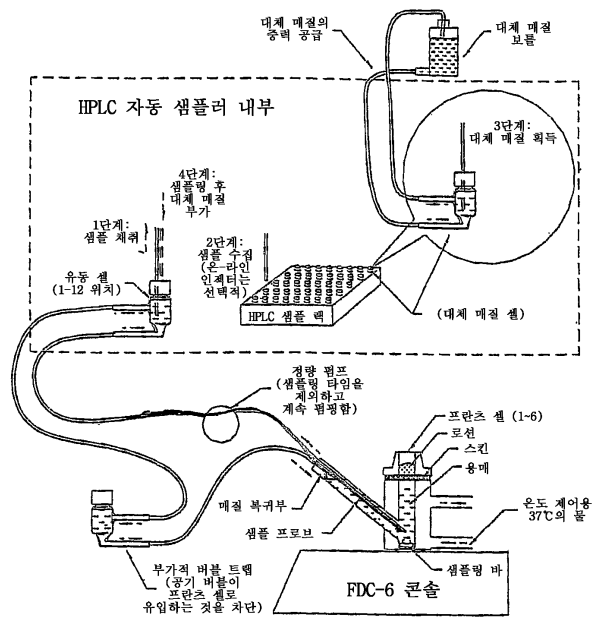
제 8 항에 있어서, 확산 셀의 상단 부위는 수용체 구역의 제 1 출구를 포함하는 확산 셀.

청구항 10.

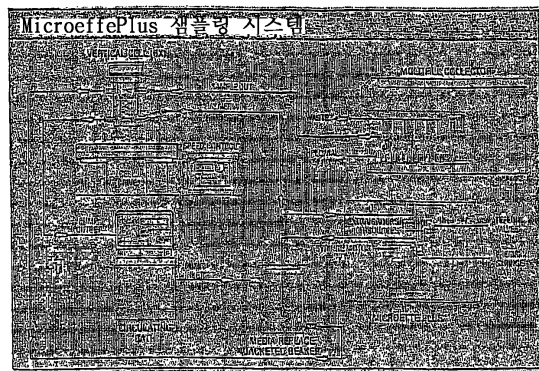
제 9 항에 있어서, 확산 셀의 상단 부위는 수용체 구역의 제 1 출구와 제 2 출구를 포함하는 확산 셀.

도면

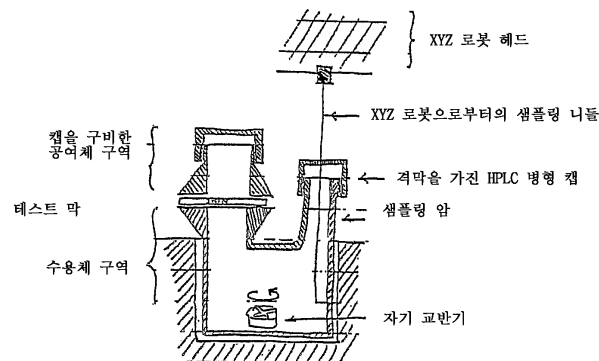
도면1



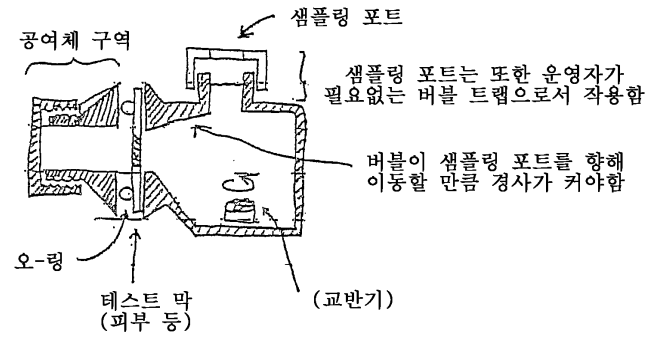
도면2



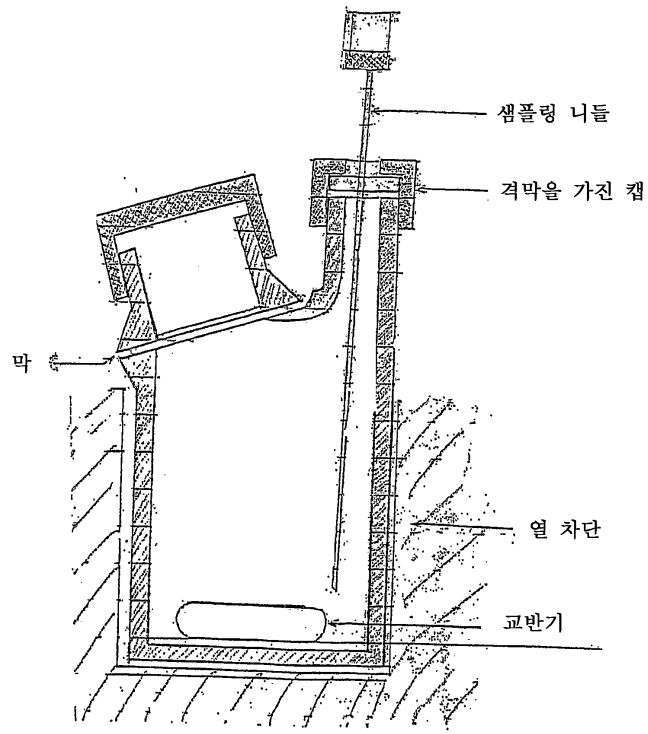
도면3



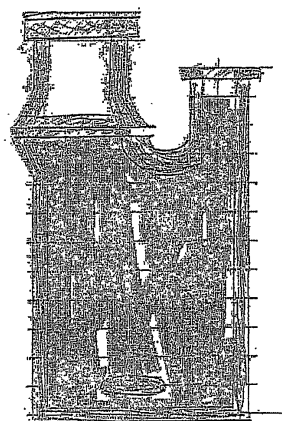
도면4



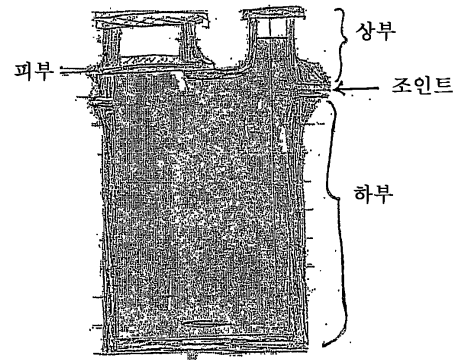
도면5



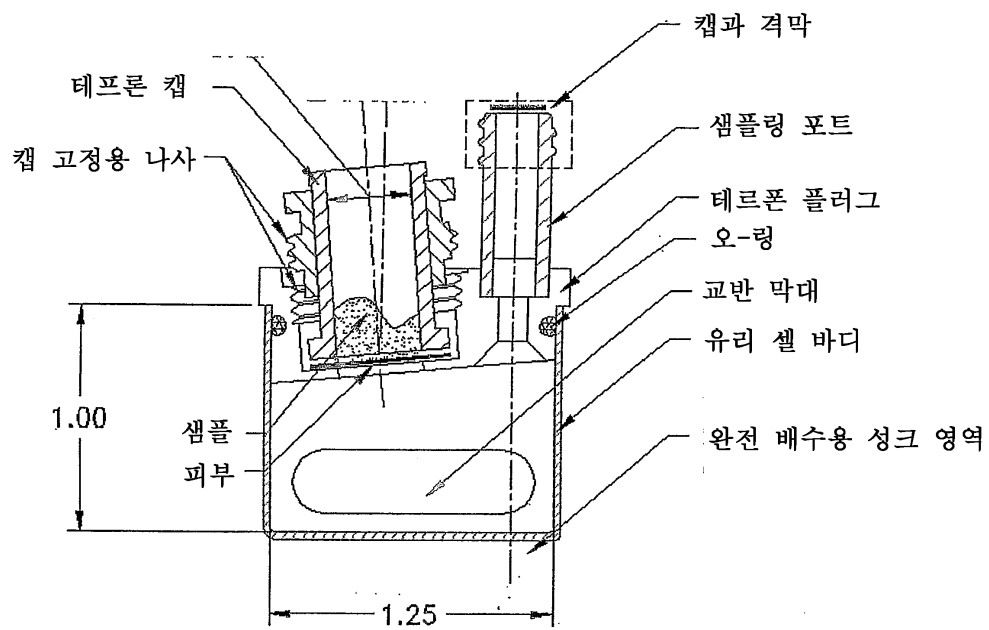
도면6



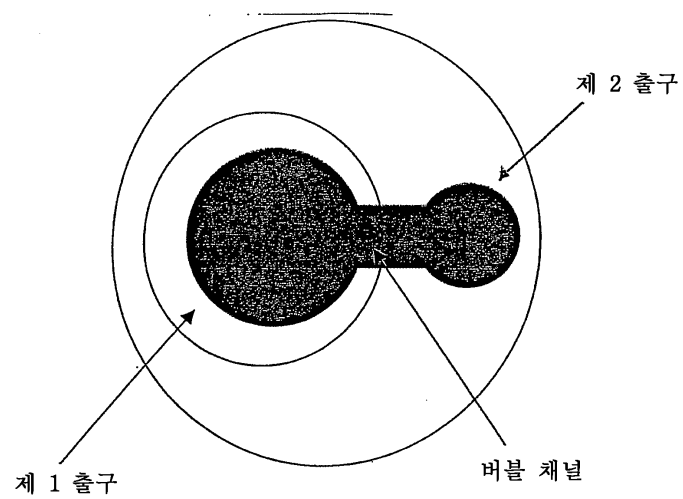
도면7



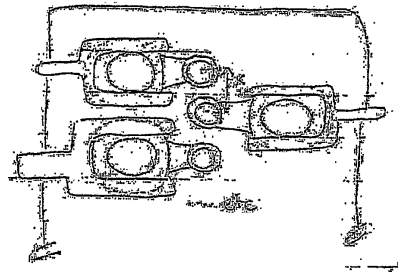
도면8



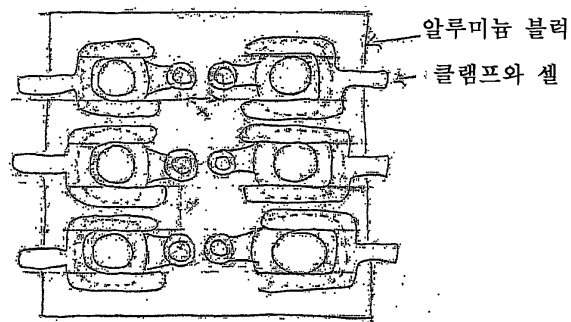
도면9



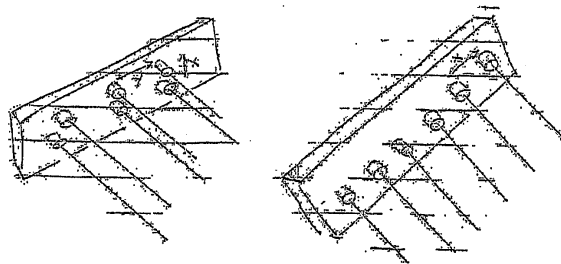
도면10



도면11



도면12



도면13

