



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2008년09월04일  
 (11) 등록번호 10-0856693  
 (24) 등록일자 2008년08월29일

(51) Int. Cl.  
*A61N 1/30* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2003-7013028  
 (22) 출원일자 2003년10월02일  
 심사청구일자 2007년04월03일  
 번역문제출일자 2003년10월02일  
 (65) 공개번호 10-2004-0012744  
 (43) 공개일자 2004년02월11일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2002/010576  
 국제출원일자 2002년04월04일  
 (87) 국제공개번호 WO 2002/81024  
 국제공개일자 2002년10월17일  
 (30) 우선권주장  
 60/281,561 2001년04월04일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR 1020010075678 A  
 WO 0064533 A  
 전체 청구항 수 : 총 29 항

(73) 특허권자  
**알자 코포레이션**  
 미국 94043 캘리포니아주 마운틴 뷰 호아퀸 로드 1010  
 (72) 발명자  
**코르미어미셸제이.엔.**  
 미국캘리포니아94043마운틴뷰앤즈버리에비뉴278  
**영웬디에이.**  
 미국캘리포니아95129  
 산호세더블유.리버사이드웨이1071  
 (74) 대리인  
**이은선, 최규팔**

심사관 : 이영완

**(54) 항미생물제 양립가능성 저장소 조성물을 포함하는 경피전기수송 전달 장치**

**(57) 요약**

양극(22), 음극(24) 및 양극 및 음극에 전자적으로 연결된 전원(32)을 갖는 경피 전기수송 약물 장치(10). 양극 및 음극중 적어도 하나는 전극(22,24) 및 (i) 약물 또는 전해질 염 또는 이들이 혼합물, (ii) 프로필렌 글리콜, 및 (iii) 수성 매질 내의 미생물 증식을 방해하기에 충분한 양의 항미생물제로 구성되고 프로필렌 글리콜은 항미생물제가 폴리머 저장소(26,28)를 포함한다. 프로필렌 글리콜은 항미생물제가 폴리머 하우스징 물질, 양극 또는 음극 물질 및 약물 전달 장치 또는 인체 분석물질 샘플링 및 분석 장치의 구조물을 구성하는 다른 물질로 이동하지 못하도록 한다. 경피 전기수송 약물 장치를 제조하는 방법 또한 제공한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

고분자 저장소 하우징에 함유된, 경피 전기수송 전달 또는 샘플링 장치 저장소에서 사용하기 위한 수성 매질로서,

- (i) 약물 또는 전해질 염 또는 그들의 혼합물;
- (ii) 프로필렌 글리콜; 및
- (iii) 향미생물제를 포함하고,

여기에서, 프로필렌 글리콜은 향미생물제가 전기수송 전달 또는 샘플링 장치의 고분자 하우징 물질내로 이동하는 것을 방지함을 특징으로 하는,

수성 매질.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 수성 매질이 4.0 내지 9.0 범위의 pH를 갖는 수성 매질.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 수성 매질이 5.0 내지 8.0의 pH를 갖는 수성 매질.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 수성 매질이 완충제를 포함하는 수성 매질.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 향미생물제가 메틸파라벤, 에틸파라벤 및 프로필렌파라벤, 프로필 갈레이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔, t-부틸-하이드로퀴논, 클로르옥실레놀, 클로로헥시딘, 디클로로벤질알콜, 데하이드로아세트산, 헥세티딘 및 트리클로산으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 수성 매질.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 향미생물제가 파라벤인 수성 매질.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 수성 매질이 적어도 0.005중량%의 향미생물제를 함유하는 수성 매질.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 수성 매질이 0.005중량% 내지 2중량%의 향미생물제를 함유하는 수성 매질.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 수성 매질이 0.01중량% 내지 1중량%의 향미생물제를 함유하는 수성 매질.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 프로필렌 글리콜이 5중량% 내지 50중량% 범위로 존재하는 수성 매질.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 프로필렌 글리콜이 5중량% 내지 30중량% 범위로 존재하는 수성 매질.

**청구항 12**

양극(anode), 음극(cathode) 및 양극과 음극에 전기적으로 연결된 전력원을 포함하고,

양극과 음극 중 적어도 하나가 전극(electrode)과 하우징(housing)을 포함하는 저장소(reservoir)를 포함하며, 하우징은 고분자 물질 및 하우징과 접촉된 제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 수성 매질을 포함하는, 신체 분석시료 샘플링 장치.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 고분자 하우징 물질이 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 사이클로헥산 디메틸올로 수식된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 공중합체, 및 그들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 신체 분석시료 샘플링 장치.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 음극 저장소가 실질적으로 약물을 함유하지 않는 수성 매질을 함유하는, 신체 분석시료 샘플링 장치.

**청구항 15**

제12항에 있어서, 양극이 양전극 및 양극 저장소를 포함하고, 양전극이 약물을 함유하는, 신체 분석시료 샘플링 장치.

**청구항 16**

제12항에 있어서, 양극 저장소 중의 약물이 전력원으로부터 전류가 흐를 때 전달될 수 있는 형태의 펜타닐(fentanyl)인, 신체 분석시료 샘플링 장치.

**청구항 17**

제12항에 있어서, 전력원으로부터 전류를 제공하여 저장소 중 하나로부터 또는 저장소 중 하나로의 전기수송에 의해 신체 분석시료를 환자로부터 샘플링하는 것을 특징으로 하는 신체 분석시료 샘플링 장치.

**청구항 18**

약물 또는 그의 전해질 염 또는 혼합물, 프로필렌 글리콜 및 향미생물체를 사용하여, 제1항 내지 11항 중 어느 한 항에 정의된, 경피 약물 전달 또는 신체 분석 샘플링에 이용하기 위한 수성 매질을 제조하는 방법.

**청구항 19**

제12항의 장치를 사용하여, 신체 시료를 샘플링 하는 방법.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 프로필렌 글리콜이 향미생물체가 폴리머 하우징 물질로 이동하는 것을 방지하여 향미생물체가 물질 1그램당 0.25 mg 이하의 양이 되도록 하는 것을 특징으로 하는 수성 매질.

**청구항 21**

제1항에 있어서, 향미생물체가 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 및 클로르헥시딘 염으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 수성 매질.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 향미생물체가 장치 작동 중에 환자에게 경피전달되지 않는 것을 특징으로 하는 수성 매질.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 약물이 펜타닐, 서펜타닐 및 그의 염으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 수성 매질.

**청구항 24**

양극(anode), 음극(cathode) 및 양극과 음극에 전기적으로 연결된 전력원을 포함하고,  
 양극과 음극 중 적어도 하나가 전극(electrode)과 하우징(housing)을 포함하는 저장소(reservoir)를 포함하며,  
 하우징은 고분자 물질 및 하우징과 접촉된 제1항 내지 11항 중 어느 한 항의 수성 매질을 포함하는,  
 경피 전기수송 약물 전달 장치.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 고분자 하우징 물질이 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 사이클로헥산 디메틸올로 수식된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 공중합체, 및 그들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 경피 전기수송 약물 전달 장치.

**청구항 26**

제24항에 있어서, 음극 저장소가 실질적으로 약물을 함유하지 않는 수성 매질을 함유하는, 경피 전기수송 약물 전달 장치.

**청구항 27**

제24항에 있어서, 양극이 양전극 및 양극 저장소를 포함하고, 양전극이 약물을 함유하는, 경피 전기수송 약물 전달 장치.

**청구항 28**

제24항에 있어서, 양극 저장소 중의 약물이 전력원으로부터 전류가 흐를 때 전달될 수 있는 형태의 펜타닐(fentanyl)인, 경피 전기수송 약물 전달 장치.

**청구항 29**

제24항에 있어서, 전력원으로부터 전류를 제공하여 저장소 중 하나로부터 또는 저장소 중 하나로의 전기수송에 의해 약물을 환자에게 경피 전달하는 것을 특징으로 하는 경피 전기수송 약물 전달장치.

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본 출원은 35 USC § 119(e)하에 2001년 4월 4일자로 출원된 가출원 번호 60/281,561호의 이익을 주장한다.
- <2> 본 발명은 유익한 약제를 환자에 전달하거나 환자로부터의 신체 분석시료를 샘플링하기 위하여 고안된 경피 전기수송 전달 장치에 관한 것이다. 이 장치는 전달 장치 구조물에서 사용되는 다른 물질에 의해 흡착되지 못하도록 방지되는 항미생물제를 포함하는 저장소를 포함한다. 본 발명은 추가로 약물 전달 장치로부터 전기수송에 의해 약물을 환자에게 경피로 전달하는 방법 및 경피 전기수송 전달 장치 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 전기수송 장치를 제조하는 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

- <3> 신체 표면을 통한 확산에 의한 약물의 경피 전달은 피하 주사 및 경구 전달과 같은 일반적인 전달 방법보다 많은 개선점을 제공한다. 경피 약물 전달은 경구 약물 전달에 직면하는 간 초회 통과 효과를 방지한다. 경피 약물 전달은 또한 피하 주사와 관련된 환자의 불편함을 제거한다. 또한, 경피 전달은 특정 형태의 경피 전달 장치의 확장되고 제어된 전달 프로파일로 인하여 시간 동안 환자 혈류 내의 약물의 보다 균일한 농도를 제공할 수 있다. 본 명세서에서 약물 전달과 관련하여 사용된 바와 같은 용어 "경피"는 동물의 피부, 점막 또는 손톱과 같은 신체 표피를 통한 시약의 전달을 광범위하게 포함한다.
- <4> 피부는 신체 내로의 물질의 경피 침투에 대한 주요 장애로서 작용하며 약물과 같은 치료제의 경피 전달에 대한 신체의 큰 저항을 나타낸다. 지금까지 수동적인 확산에 의한 약물의 전달을 위하여 신체적 저항의 감소 또는 피부의 침투성 향상에 노력의 초점이 맞추어져 왔다. 경피 약물 플럭스 비율의 증가를 위한 여러 가지 방법이 시도되어 왔으며, 가장 현저한 것은 화학적 플럭스 강화제(chemical flux enhancers)를 이용하는 것이다.
- <5> 경피 약물 전달의 비율을 증가시키기 위한 다른 접근은 전기 에너지와 초음파 에너지와 같은 대안적인 에너지

원의 이용을 포함한다. 전기적으로 보조된 경피 전달은 또한 전기수송(electrotransport)으로서 언급된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "전기수송"은 전기수송에 의해 약제를 신체에 전달하는 장치 및 방법, 및 "역(reverse)" 전기수송에 의해 신체로부터 신체 분석시료를 샘플링하거나 회수(withdraw)하는 장치 및 방법을 언급한다. (혈액 글루코오스 농도를 측정하기 위한) 글루코오스의 샘플링용 역 전기수송 장치의 예는 Guy 등[미국 특허 제 5,362,307 호] 및 Glickfeld 등[미국 특허 제 5,279,543호]에 의해 기술되어 있다. 유익한 약제(예: 약물)의 전달 또는 신체 분석시료의 회수는 통상 피부, 점막, 손톱 또는 다른 체표면을 통한다(여기에서, 전달 또는 회수는 전위의 적용에 의하여 유도되거나 도움을 받는다). 예를 들어, 유익한 약제는 피부를 통한 전기수송 전달에 의하여 신체의 전신 순환계 내로 유입될 수 있다. 광범위하게 사용된 전기수송 처리, 일렉트로미그레이션(electromigration; 또한 이온삼투법으로 불려짐)은 전기적으로 유도된 충전된 이온의 전달을 포함한다. 다른 형태의 전기수송, 전기삼투는 전기장의 영향 하에서의 분배될 약제를 함유한 액체의 흐름을 포함한다. 또다른 형태의 전기수송 공정, 전기천공(electroporation)은 고압 전기장의 적용에 의하여 생물학적 멤브레인 내에 일시적으로 존재하는 구멍의 형성을 포함한다. 약제는 수동적으로(즉, 전기적 도움 없이) 또는 적극적으로(즉, 전위의 영향 하에서) 구멍을 통하여 전달될 수 있다. 그러나, 주어진 전기수송 처리에서, 적어도 일부 "수동적인" 확산을 포함하는 이들 처리들중 하나 이상의 처리는 특정 정도로 동시에 일어날 수 있다. 즉, 적어도 하나의 약제의 전기적으로 유도된 또는 향상된 운반을 포함하도록 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "전기수송"은 가장 넓은 가능한 설명을 부여하며, 특정 메커니즘 또는 실제로 약제를 전달하는 메커니즘이라도 이 약제는 충전되거나 충전되지 않은 약제 또는 그 혼합물일 수 있다.

- <6> 전기수송 전달 장치는 피부, 손톱, 점막 또는 신체의 다른 표면의 일부와 전기적 접촉 상태에 있는 적어도 2개의 전극을 이용한다. 통상적으로 "도너(donor)" 전극으로 불리는 한 전극으로부터 약제가 신체로 전달된다. 전형적으로 "카운터(counter)" 전극으로 불리는 다른 전극은 신체를 통한 전기적 회로를 접속(close)시키는 기능을 한다. 예를 들어, 만일 전달될 약제가 양전기로 충전되면, 즉 양이온(cation)이면, 음극(cathod)가 회로를 완성시키는 기능을 하는 카운터 전극인 반면에 양극(anode)는 도너 전극이다. 대안적으로, 만일 약제가 음전기로 충전되면, 즉 음이온(anion)이면, 음극은 도너 전극이고, 양극은 카운터 전극이다. 부가적으로, 만일 음이온적인 그리고 양이온적인 약제 이온 모두 또는 충전되지 않은 용해된 약제가 전달된다면, 양극과 음극 모두가 도너 전극으로 고려될 수 있다.
- <7> 또한, 전기수송 장치는 일반적으로 도너 전극과 환자 신체 표면사이에 위치하는, 전달하고자 하는 유익한 약제를 포함하는 매트릭스인 도너 저장부를 갖는다. 바람직하게, 전기수송 장치는 또한 카운터 전극과 환자 신체 표면사이에 위치하는, 생리학적으로 허용가능한 염 용액(예: 완충액)을 포함하는 카운터 저장부를 갖는다. 상기 저장소의 예는 파우치(pouch) 또는 캐비티(cavity), 다공성 스폰지 또는 패드 및 친수 폴리머 또는 겔 매트릭스(gel matrix)를 포함한다. 상기 저장부는 양극 전극 또는 음극 전극과 신체 표면에 전기적으로 연결되고 그들사이에 위치하여 하나 이상의 약제를 제공한다.
- <8> 알코올 및 글리콜과 같은 다른 액체 용매와 비교하여 물은 그의 우수한 생체적합성 때문에 전자운반 약물 투여에 사용하기에 바람직한 액체 용매라는 사실에 기인하여 약물 및 전극 저장소 매트릭스로서 하이드로겔을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 하이드로겔은 높은 평형 물 함량을 갖고 신속하게 물을 흡착할 수 있다. 또한, 하이드로겔은 피부 및 점막과 우수한 생체적합성을 갖는 경향이 있다.
- <9> 전기수송 장치는 또한 하나 이상의 배터리와 같은 전기적 전원을 갖는다. 일반적으로, 언제나 전원의 한 극(pole)은 도너 전극에 전기적으로 연결되며, 반면에 반대 극은 카운터 전극에 전기적으로 연결된다. 전기수송 약물 전달율이 장치에 의하여 인가되는 전기 전류에 대략적으로 비례한다는 것이 증명되어 왔기 때문에 많은 전기수송 장치들은 전형적으로 전극을 통하여 인가된 전압을 제어하는 전기적 컨트롤러를 가지며, 그로 인하여 약물 전달율을 조절한다. 이들 전기 회로는 다양한 전기 소자들을 사용하여 전원에 의하여 공급된 전기 전류 및/또는 전압의 진폭, 극성, 타이밍, 파형 형태 등을 제어한다. 예를 들어, 맥니콜스 등의 미국특허 제 5,047,007호를 참고한다.
- <10> 전자운반 전달 장치는 주로 공장 및 유통 도매점 및 시판 장소에 저장되어 있다. 결과적으로 규정 요건에 따라야 한다는 점에서 장치 및 컴포넌트의 저장 수명은 연장되었다. 예를 들면, 미국 식약청은 일부 물질에 대하여 6 내지 8개월의 저장 수명 요건을 갖는다. 저장 수명 연장시 복잡한 요소는 전극 저장소중 수성 환경이 미생물의 성장을 위한 우수한 매체를 제공한다는 점이다. 따라서 항미생물제를 전극 저장소의 수성 매질에 도입하여 미생물의 증식을 저해하여야 한다.
- <11> 다수의 항미생물제가 상이한 환경하에서 사용되어 왔다. 공지된 항미생물제(항생제로 언급되기도 함)는 염소화

탄화수소, 유기금속물, 할로젠-유리 화합물, 금속 염, 유기 황 화합물, 4급 암모늄 화합물 및 페놀을 포함한다. 화합물의 예는 소르브산, 벤조산, 메틸파라벤 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,434,144 호에는 메틸파라벤 또는 세틸피리디늄 염을 포함하는 수개의 국수용 조성물이 기술되어 있다. [Cosmetic Microbiology, A Practical Handbook, D. Brannan, editor]의 87 페이지에서 알코올(예: 에탄올, 페녹시에탄올 및 벤질 알코올) 및 글리콜(예: 프로필렌 글리콜)이 식품, 약제 및 약물 제품의 보존제로서 사용될 수 있다고 교시하고 있다. 프로필렌 글리콜은 파라벤 에스테르와 함께 배합된 경우 보존 효과가 상승된다고 보고되었다[Cosmetic Microbiology, A Practical Handbook, D. Brannan, editor, p.167].

<12> 전기수송 장치와 관련하여, 보편적으로 폴리머 저장소 매트릭스를 가소화시킬 때 프로필렌 글리콜을 사용할 것이 제안된다(참조: 예: 미국 특허 제 4,474,570호). 또한, 프로필렌 글리콜은 상대적으로 소수성인 약물 및 다른 부형제 예를 들면 각질층 지질 변형제/유입 증진제를 용해시키기 위하여 이온삼투 장치(iontophoretic device) 도너 저장소에서 사용되어 왔다. (참조: 예: 미국 특허 제 5,527,797호 및 미국특허 제 5,693,010호). 또한, 미국 특허 제 5,668,120호(칼럼 8, 16-21번째줄)에는 메틸파라벤 및 세틸피리디늄 클로라이드(CPC)와 같은 보존제가 임의로 이온삼투 매체의 액체 담체에 포함될 수 있다. 여러 특허에는 상기 화합물을 포함하고 있다. 추가로, 미국 특허 제 4,585,652호 및 제5,788,666호에는 세틸피리디늄 클로라이드가 이온삼투에 의해 투입될 수 있다고 기술되어 있는 반면, 미국특허 제 5,298,017호에는 전기수송에 의해 투입될 수 있는 상이한 유형의 물질이 다수 기술되어 있다.

**발명의 상세한 설명**

<13> **발명의 개시**

<14> 다양한 향미생물제를 수성 매질을 포함하는 하우징을 구성하는 폴리머 물질내로 흡착되고 약물 전달 장치 또는 인체 분석물질 샘플링 및 분석 장치의 음극에 의해 흡착된다는 것이 발견되었다. 이들 물질에 의한 향미생물제의 흡착이 수성 매질에서 향미생물제의 효능을 감소시킨다.

<15> 따라서, 본 발명의 일면은 양극, 음극 및 양극 및 음극에 전기적으로 연결된 전력원, 전극과 연결된 양극 및 음극중 적어도 하나 및 (i) 약물 또는 전해질 염 또는 그의 혼합물, (ii) 프로필렌 글리콜 및 (iii) 수성 매질중에서 미생물의 성장을 저해하기에 충분한 양의 향미생물제(여기에서, 프로필렌 글리콜은 향미생물제가 폴리머 하우징 물질, 양극 또는 음극 물질 및 약물 전달 장치 또는 인체 분석물질 샘플링 및 분석 장치의 구조물을 구성하는 다른 물질로 이동하지 못하도록 한다)로 구성된 수성 매질을 포함하는 폴리머 물질로 구성된 저장소로 구성된 경피 전기수송 약물 전달 장치에 관한 것이다.

<16> 본 발명의 명세서에서 사용되는 바, 수성 매질과 관련하여 사용되는 용어 "양립가능성"은 수성 매질이 노출되는 전기수송 장치의 어느 물질에 의해 상당량의 향미생물제가 흡착되지 않는다는 것을 의미할 것이다. 특정의 수성 매질 체계가 장치의 물질과 양립가능한가를 결정하기 위하여 적정 농도로 수성 매질 용액을 제조하고, 25℃에서 예정된 기간동안 물질 샘플을 적히고 예정된 기간 후 용액중 향미생물 스틸(still)의 양을 HPLC 분석하여 물질에 의해 흡착된 향미생물제의 양을 측정할 수 있다. 흡착된 향미생물제가 물질 1그램당 0.25mg 이하, 바람직하게 물질 1그램당 0.10mg, 가장 바람직하게 물질 1그램당 0.025mg인 경우, 수성 매질을 물질과 양립가능하다고 판단된다.

<17> 추가의 일면으로 본 발명은 경피 전기수송 전달 장치를 제조하는 방법에 관한 것이다. 방법은 (i) 약물 또는 전해질 염 또는 그의 혼합물, (ii) 프로필렌 글리콜 및 (iii) 수성 매질중에서 미생물의 성장을 저해하기에 충분한 양의 향미생물제를 포함하는 수성 매질을 제조하고; 양극, 음극 및 양극 및 음극에 전기적으로 연결된 전력원으로 구성된 하나 이상의 저장소 매트릭스에 수성 매질을 놓는 것을 포함한다. 바람직하게, 양극 저장소 및 음극 저장소중 하나 또는 둘 모두는 노출되는 모든 물질과 양립가능한 상기 언급된 수성 매질을 포함하는 폴리머 저장소 매트릭스로 구성될 수 있다.

<18> 추가의 일면으로, 본 발명은 경피 전기수송 전달 장치를 제조하는 방법에 관한 것이다. 방법은 (i) 약물 또는 전해질 염 또는 그의 혼합물, (ii) 프로필렌 글리콜 및 (iii) 수성 매질중에서 미생물의 성장을 저해하기에 충분한 양의 향미생물제를 포함하는 수성 매질을 제조하고; 양극, 음극 및 양극 및 음극에 전기적으로 연결된 전력원으로 구성된 저장소 매트릭스에 수성 매질을 놓는 것을 포함한다.

<19> 수성 매질은 저장소 하우징의 폴리머 물질 및 양극 또는 음극 물질과 양립가능하다. 저장소 하우징의 폴리머 물질을 포함하여 양극 및 음극에 노출되었을 때 상기 물질과 양립가능하다.

<20> **도면의 간단한 설명**

<21> 도 1은 본 발명의 일면에 따른 전기수송 약물 전달 또는 샘플링 장치의 분리 사시도이다.

<22> 도 2는 시간에 따른 폴리비닐 알콜상의 C. 알비칸스(*C.Albicans*) 집락형성단위의 로그 그래프이다.

<23> 도 3은 시간에 따른 폴리비닐 알콜상의 A. 니거(*A.Niger*) 집락형성단위의 로그 그래프이다.

<24> 도 4는 저장소 하우징용 물질 PETG를 포함하는 저장액중 파라벤 농도에 대한 프로필렌 글리콜의 효능을 나타내는, 시간에 따른 0, 15, 또는 30 wt%의 시험 용액중의 프로필렌파라벤 회수율 그래프이다.

<25> 도 5는 음극 전극 물질을 포함하는 저장액중 파라벤 농도에 대한 프로필렌 글리콜의 효능을 나타내는, 시간에 따른 0, 15, 또는 30 wt%의 시험 용액중의 프로필렌파라벤 회수율 그래프이다.

<26> **본 발명의 수행 모드**

<27> 상기에서 언급한 바와 같이, 본 발명의 한면은 피부 또는 점막을 통해 약물을 환자에게 전달하거나, 또는 환자로부터의 신체 분석시료를 샘플링하도록 설계된 경피 전기수송장치에 관한 것이다. 경피 전기수송 장치는 양극, 음극 및 양극 및 음극에 전자적으로 연결된 전원으로 구성된다. 도너 및/또는 카운터 전극(양극 또는 음극)은 전극 및, 폴리머 저장소 매트릭스로 구성된 하우징 및 하우징과 접촉하는 수성 매질로 구성된 저장소를 포함하고, 상기 수성 매질은 (i) 약물 또는 전해질 염 또는 이들이 혼합물, (ii) 프로필렌 글리콜, 및 (iii) 수성 매질 내의 미생물 증식을 방해하기에 충분한 양의 항미생물제로 구성되고 프로필렌 글리콜은 항미생물제가 폴리머 저장소 매트릭스, 음극 또는 양극 및 노출되어 있는 기타 물질로 이동하는 것을 방지한다.

<28> 본 발명에서 사용되는 많은 항미생물제는 낮은 수 용해도, 대표적으로는 약 5%(w/v) 이하, 더욱 대표적으로는 약 1%(w/v) 이하를 갖는다. 낮은 수 용해도를 갖는 항미생물제의 예는 파라벤(예를 들면 메틸파라벤, 에틸파라벤 및 프로필파라벤), 프로필 갈레이트, 부틸화된 히드록시아니솔(BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔, t-부틸-하이드로퀴논, 클로로자일레놀, 디클로로벤질 알콜, 데하이드로아세트산, 헥세티딘 및 트리클로산을 포함한다. 이들 항미생물제는, 충분한 양의 프로필렌 글리콜(즉, 수화된 저장소의 총중량에 기초하여 약 50wt%까지, 바람직하게는 약 5-40wt%)과 조합하여 저장소 내에 가용성이지만 어떠한 상당한 분획도 이온 전하를 갖지 않는다. 따라서, 항미생물제는, 저장소 내의 용액 내일 때 일반적으로 실질적으로 중성(즉 총 전하는 아님) 이온 전하를 갖는다. 바람직하게는 저장소의 pH가 약 4.0 내지 약 9.0이고 가장 바람직하게는 약 5.0 내지 약 8.0이다. 그렇지만, 항미생물제는 전하를 가질 수 있다. 바람직하게는, 항미생물제가 전하를 띤 항미생물제가 전달되는 것을 허용하지 않는 극성 전극에 연결되도록 저장소 내에 배치되었다. 항미생물제는 저장소 내의 미생물 증식을 방해하도록 설계되었기 때문에, 항미생물제가 피부로 전달되지 않도록 하는 것이 일반적인 디자인 기준이다. 그러므로, 항미생물제는 장치 작동 중에도 전기수송 저장소 내에 체류하는 경향이 있다.

<29> 장치 작동은 음이온 저장소로부터 양이온이, 양이온 저장소로부터 음이온이 피부 내로 이동하는 것을 고유하게 유발한다. 전하를 띤 항미생물제의 예는 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드 및 클로르헥시딘 염을 포함한다.

<30> 이들 비대전된 및 대전된 항미생물제 모두 매우 효과적인 항미생물제이고 세균 및 진균류 모두를 포함하는 수많은 미생물의 죽이거나 최소한 성장을 저해할 수 있다. 항미생물제는 저장소 내에 미생물 증식을 저지하기에 충분한 양으로 존재한다. 일반적으로, 저장소는 물 및 프로필렌 글리콜을 함유한다. 저장소는 최소한 약 0.005 중량%의 항미생물제를 함유한다. 더욱 특이적으로, 저장소는 약 0.005% 내지 약 2 중량%의 항미생물제, 더욱 바람직하게는 약 0.01% 내지 약 1중량%의 항미생물제를 함유한다. 수성 매질의 중량을 계산할 때, 프로필렌 글리콜의 중량이 포함되지만 겔 매트릭스의 중량(존재하는 정도까지)은 포함되지 않는다.

<31> 프로필렌 글리콜은 약 5중량% 내지 약 50중량%의 범위로 저장소 내에 존재한다. 수성 매질의 중량을 계산할 때, 겔 매트릭스의 중량(존재하는 정도까지)은 포함되지 않는다.

<32> 항미생물제 및 프로필렌 글리콜은 실질적으로 어떠한 경피 전기수송 전달 또는 샘플링 장치의 양극 또는 음극 저장소 내에 사용될 수 있다. 일반적으로, 전기수송 장치는 약물의 경피 전달, 또는 글루코스와 같은 신체 분석시료의 경피 샘플링을, 대전되거나, 비대전된, 또는 그의 혼합 형태인 약물/분석시료의 전기적으로 유도된 또는 향상된 수송을 통해, 수송될 특정 약물 또는 분석시료에 대해 요구되는 특이적 매카니즘에 관계없이 제공된다.

<33> 전기수송은 전기적 포텐셜을 이용하여 약물을 오로지 확산에 의해서만 피부를 통해 전달하는 수동(비-전기적으

로 보조된) 경피 전달 시스템과 비교하여 약물/분석시료 전달의 플럭스 또는 속도를 증가시키는 것에 기초한다. 특히 적용가능한 매카니즘은 약물/분석시료가 대전된(이온화된)형태로 투여 또는 샘플링되는 이온삼투에 의한 것이다. 상기에서 논의된 바와 같이, 약물은 양이온으로서 투여되고, 약물은 약물 전달 장치의 양극 저장소 내에 최초에 존재한다. 반면, 약물이 음이온으로서 투여되면, 약물은 약물 전달 장치의 양극 저장소 내에 최초에 존재한다. 음극 및 양극 형태를 동시에 갖는 약물을 각각 양극 저장소 및 음극 저장소로부터 동시에 전달하는 것도 가능하다.

<34> 전기수송에 의해 경피로 전달될 수 있는 어떠한 약물도 본발명에 사용될 수 있는데, 항생제 및 항바이러스제와 같은 항감염제; 펜타닐, 서펜타닐, 및 부프레노르핀과 같은 진통제, 및 진통제 배합물; 마취제; 식욕감퇴제; 항관절염제; 터부탈린같은 항천식제; 항전간제; 항우울제; 항당뇨제; 항설사제; 항히스타민제; 항염증제; 항편두통 제제; 스코폴라민 및 온단세트론같은 항멀미 제제; 항오심제; 항신생물제; 항과킨슨제; 항소양증제; 항정신병약;해열제;위장관 및 요로를 포함하는 항경련제; 항콜린제; 교감신경흥분제; 잔틴 유도제; 니페디핀과 같은 칼슘 채널 블로커를 포함하는 심혈관 제제; 도부타민 및 리토드린과 같은 베타-효능제; 아테놀롤과 같은 항고혈압제; 라니티딘과 같은 ACE 저해제; 이노제; 진신, 판상, 말초 및 뇌를 포함하는 혈관확장제; 중추신경계 자극제; 기침 및 감기 제제; 비충혈제거제; 진단제; 부갑상선 호르몬과 같은 호르몬; 수면제; 면역억제제; 근육 이완제; 부교감신경차단제; 부교감신경흥분제; 프로스타글린딘; 단백질;펩티드; 신경자극제; 진정제 및 신경안정제를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

<35> 특이적 예는 바클로펜, 베클로메타손, 베타메타손, 부스피론, 크로몰린 소듐, 딜티아젬, 독사조신, 드로페리돌, 엔카이니드, 펜타닐, 하이드로코르티손, 인도메타신, 케토프로펜, 리도카인, 메토티렉세이트, 메토클로프라미드, 미코나졸, 미다졸람, 니카디핀, 피록시캅, 프라조신, 스코폴라민, 서펜타닐, 터부탈린, 테스토스테론, 테트라카인, 및 베라파밀을 포함한다.

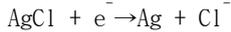
<36> 본발명은 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 또는 기타 크기로 인해 경피 또는 경점막적으로 전달하기 어려운 거대분자의 제어된 전달에도 또한 유용하다. 이들 거대분자 물질은 대표적으로 최소 약 300 달톤, 더욱 대표적으로 약 300 내지 40,000 달톤 범위의 분자량을 갖는다. 본발명의 장치를 사용하여 전달되는 펩티드 또는 단백질의 예는 LHRH, 부세렐린, 고세렐린, 고나도렐린, 나프렐린같은 LHRH 유사체, 나투레틴, 루프롤리드, GHRH, GHRF, 인슐린, 인슐리노트로핀, 헤파린, 칼시토닌, 옥트레오티드, 엔도르핀, TRH, NT-36(화학명: N-[[[s)-4-옥소-2-아제티디닐]카보닐]L-히스티딜-L-프롤린아미드], 리프레신, 뇌하수체 호르몬(예를 들면, HGH, HMG, HCG, 테스토프레신 아세테이트), 여포 루테오이드, a-ANF, 성장 인자 방출 이자(GFRF), b-MSH, 소마토스타틴, 브라디키닌, 소마토트로핀, 혈소판-유래 성장 인자, 아스파라기나제, 블레오미신 설페이트, 카이모프파인, 콜레시스토키닌, 용모성선자극호르몬, 코르티코트로핀(ACTH), 에리트로포이에틴, 에포프로스테놀(혈소판 응집 저해제), 글루카곤, 히룰로그, 히알루로니다제, 인터페론, 인터루킨-2, 메노-트로핀(유로폴리트로핀(FSH) 및 LH), 옥시토신, 스트렙토키나제, 조직 플라스미노겐 활성화제, 유로키나제, 바소프레신, 테스토프레신, ACTH 유사체, ANP, ANP 클리어런스 저해제, 엔지오텐신 II 길항제, 항이노 호르몬 효능제, 항이노 호르몬 길항제, 브라디키닌 길항제, CD4, 세레다제, CSF, 엔케팔린, FAB 단편, IgE 펩티드 억제제, IGF-1, 신경인자, 콜로니자극 인자, 부갑상선 호르몬 및 효능제, 부갑상선 호르몬 길항제, 프로스타글린딘 길항제, 펜티게티드, 단백질 C, 단백질 S, 레닌 저해제, 티모신 알파-1, 혈전용해제, TNF, 백신, 바소프레신 길항제 유사체, 알파-1 안티트린신(제조합), 및 TGF-베타를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

<37> 본발명의 장치 및 방법에 의해 전달될 수 있는 약물 중 특히 관심대상인 것은 펜타닐 및 설페타닐인데 이들은 신속한 진통 효과 및 짧은 작용시간이 특징인 합성 오피에이트이다. 이들은 극히 강력하고 모르핀보다 각각 80 배 및 800배 더 강력한 것으로 예상된다. 두 약물 모두 아민 화합물이고 따라서 주요 분획이 산성 수성 매질 내에서 양이온 형태인 약 염기이다. 펜타닐 또는 서펜타닐이 양극 저장소로부터 투여되어야 하는 약물로서 사용되는 경우, 양이온 저장소는 대표적으로 실질적으로 약물이 없다. 경피 전기수송 펜타닐 및 서펜타닐 전달 장치의 예는 WO 96/39222; WO 96/39223; 및 WO 96/39224에 개시되어있고, 이들 문헌은 참고문헌으로서 본명세서에 포함되어 있다.

<38> 음극 및 양극은 금속과 같은 전기적으로 전도성인 물질로 구성되어 있다. 예를 들면, 전극은 금속 호일, 금속 스크린으로부터, 적절한 지지체 상에 증착 또는 페인팅된 금속 상에, 또는 캘린더링, 필름 증착, 또는 폴리머 바인더 매트릭스 내에 전기적으로 전도성인 물질을 혼합함으로써 형성될 수 있다. 적절한 전기적으로 전도성인 물질의 예는 탄소, 흑연, 은, 아연, 알루미늄, 백금, 스테인레스 스틸, 금 및 티타늄을 포함한다. 예를 들면, 상기에서 설명한 바와 같이, 양극은 또한 전기화학적으로 산화가능가능한 은으로 구성될 수있다. 은은 다른 금속보다 더 바람직한데 왜냐하면 포유동물에 대한 상대적으로 낮은 독성 때문이다. 염화는이 바람직한데 왜냐하

면 음극에서 발생하는 전기화학적 환원반응이:

<39>



<40>

염소 이온을 생성하는데 이는 대부분의 동물에서 흔히 일어나고 무독성이기 때문이다.

<41>

택일적으로, 전극은 금속 분말, 분말화된 흑연, 탄소 섬유, 또는 기타 공지된 전기적으로 전도성인 충전 물질과 같은 전도성 충전물질을 함유하는 폴리머 매트릭스로 구성될 수 있다. 폴리머 기초 전극은 폴리머 매트릭스 내에 전도성 충전제를 혼합하여, 바람직하게는 친수성 및 소수성 폴리머의 혼합물에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 아연 분말, 은 분말, 분말화된 탄소, 탄소 섬유 및 이들의 혼합물은 소수성 폴리머 매트릭스 내에 혼합될 수 있는데, 전도성 충전제의 바람직한 양은 약 30 내지 약 90부피%의 범위 이내이고, 나머지는 폴리머 매트릭스 또는 기타 불활성 첨가제이다.

<42>

양극 또는 음극에 전기적으로 연결되는 전원은 다양할 수 있다. 예를 들면, 만약 카운터 및 도너 전극이 비유사 금속이거나 또는 서로다른 반 세포 반응을 갖는 경우, 이들 전극이 자신의 고유한 전원을 발생시키는 갈바닉 커플을 포함하는 것이 가능하다. 갈바닉 커플을 제공하는 대표적인 물질은 아연 도너 전극 및 염화은 카운터 전극을 포함한다. 그러한 조합은 약 1 볼트의 전위를 생성할 것이다. 갈바닉 커플이 사용되는 경우, 도너 전극 및 카운터 전극은 전원 발생 과정에서 일체적인 일부분이다. 그러한 갈바닉 커플 전원 시스템은, 어떤 제어 수단이 없고, 신체 조직 및/또는 체액이 시스템과 완전한 회로를 형성할 때 자동적으로 활성화된다. 본발명에 잠재적으로 유용한 갈바닉 커플 시스템의 수많은 다른 예가 있다.

<43>

그렇지만, 대부분의 예에서, 갈바닉 전극 커플에 의해 공급된 전원을 강화시키는 것이 필요하다. 이는 별도의 전원을 사용함으로써 이루어질 수 있다. 그러한 전원은 대표적으로 단수 또는 복수의 배터리이고, 음극 및 양극 사이가 직렬 또는 병렬로 연결되어 하나의 전극이 다른 극의 전원에 연결되고 다른 전극은 반대 극에 연결된다. 통상, 하나 이상의 3볼트 버튼 세포 배터리가 전기수송 장치를 구동하는데 적합하다. 바람직한 배터리는 3볼트 리튬 버튼 세포 배터리이다.

<44>

전원은 전기수송 장치의 작동을 조절하기 위한 전기 제어 회로를 포함할 수 있다. 이 제어 회로는 필요한 약물 투여계획으로 환자가 수동으로 시스템을 켜거나 끌 수 있거나, 예를 들면 신체의 자연적 또는 주기적 패턴에 일치하도록 어떤 원하는 주기에서 시스템을 켜거나 꺼지도록 설계될 수 있다. 부가적으로, 제어 회로는 환자에 투여될 수 있는 투여 횟수를 제한할 수 있다. 상대적으로 간편한 컨트롤러 또는 마이크로프로세서가 전기 제어 회로로서 작용할 수 있고 시간의 함수로서 전류를 제어할 수 있거나 또는 펄스 또는 사인파와 같은 복합 전류 파형을 발생시킬 수 있다. 제어회로는 바이오센서 및 바이오신호를 추적할 수 있는 어떤 타입의 피드백 시스템도 포함할 수 있고, 치료 평가를 제공하고 따라서 약물 전달을 조정할 수 있다. 대표적인 예는 인슐린의 제어된 투여에 대한 혈액 당 수준을 모니터링하는 것이다.

<45>

양극의 및 음극 저장부의 수성 매질은 전기수송을 통해 약물의 전달을 허용할 수 있는 충분한 액체의 함량을 흡수 및 유지하기 위해 적용되는 모든 물질일 수 있다. 예컨대, 천연 및 합성의 거즈, 패드 또는 솜으로 구성된 스폰지 또는 다른 흡수성 직물이 사용될 수 있다. 보다 바람직하게 수성 매질은 적어도, 일부분 하나 이상의 친수성 폴리머로 구성된다. 물이 이온전이 매질로 바람직하고, 친수성 폴리머가 상대적으로 높은 평형 함수량을 가지므로 친수성 폴리머가 일반적으로 바람직하다. 보다 특히, 저장부내의 수성 매질은 적어도 일부분, 친수성 폴리머로 구성된다. 불용성 친수성 폴리머 매트릭스는 그의 구조적 특성에 비추어 용융성 친수성 폴리머가 바람직하다 (예, 흡수되는 물에 대해 적게 부풀).

<46>

수성 매질은 물에 불용성 또는 용해성 친수성 폴리머를 형성하는 겔일 수 있다. 상기 폴리머는 모든 비율로 구성성분과 혼합될 수 있고, 바람직하게는 저장부의 수 %에서 약 50중량%까지가 바람직하다. 상기 폴리머는 선형 또는 교차결합될 수 있다.

<47>

적합한 친수성 폴리머는 HYTREL<sup>®</sup> (DuPont De Nemours & Co., Wilmington, Del.)과 같은 코폴리에스테르, 폴리비닐피롤리돈류, 폴리비닐 알콜, 폴리OX (Union Carbide Corp.)과 같은 폴리에틸렌 옥사이드류, CARBOPOL (BF Goodrich of Akron, Ohio), CARBoPol<sup>®</sup>과 혼합된 폴리OX와 같은 폴리아크릴산을 갖는 폴리에틸렌 또는 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물, 폴리아크릴아마이드, KLUCEL, SEPHADEX (Pharmacia Fine Chemicals, AB, Uppsala, Sweden)와 같은 가교결합된 텍스트린, 전분-그래프트-폴리(소듐 아크릴레이트-공-아크릴아미드) 폴리머인 WATER LOCKO (Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa), 하이드록시에틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 저급-치환된 하이드록시프로필셀룰로즈와 같은 셀룰로즈 유도체 및 AcDiSol (FMC Corp., Philadelphia, Pa.)과

같은 가교결합된 Na-카복시메틸셀룰로즈, 폴리하이드록시에틸 메트아크릴레이트 (National Patent Development Corp.)와 같은 하이드로겔, 친수성 폴리우레탄류, 천연 검, 키토산, 펙틴, 스타치, 구아 검, 로커스트 빈 검, 이들의 혼합물 등을 포함한다. 물론, 폴리비닐 알콜은 저장부의 함량의 약 5% 내지 약 35중량%, 바람직하게는 약 19% 내지 약 23중량%의 범위가 바람직하다. 이 리스트는 단지 본 발명의 사용을 위한 물질의 예시이다. 다른 적합한 친수성 폴리머가 J. R. Scott & W. J. Roff, Handbook of Common Polymers (CRC Press, 1971)에 발견될 수 있고, 본 명세서의 참조로 삽입된다.

- <48> 임의로, 소수성 폴리머가 구조적 강도의 증가를 위해 존재할 수 있다. 바람직하게는 소수성 폴리머는 인근 층에 적층화를 강화하기 위해 열 가용성이다. 적합한 소수성 폴리머는 제한되지는 않지만, 폴리이소부티렌류, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌류 및 폴리알켄류, 고무류, KRATON<sup>®</sup>와 같은 코폴리머, 폴리비닐아세테이트, 에틸렌 비닐 아세테이트, 코폴리머, 나일론과 같은 폴리아미드류, 폴리우레탄류, 폴리비닐클로라이드, n-부탄올, 1-메틸 펜탄올, 2-메틸 펜탄올, 3-메틸 펜탄올, 2-에틸 부탄올, 이소옥탄올, n-데칸올과 같은 알콜과 아크릴 또는 메트아크릴산의 에스테르의 폴리머와 같은, 아크릴산, 메트아크릴산, 아크릴아미드, 메트아크릴아미드, N-알콕시메틸 아크릴아미드류, N-알콕시메틸 메트아크릴아미드류, N-tert-부틸아크릴아미드, 이트라콘산, N-분지된 알킬 말레아민(여기서 알킬기는 10-24개의 탄소원자를 가짐), 글리콜 디아크릴레이트 단독 또는 코폴리머된 아크릴성 또는 메트아크릴성 수지 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 대부분의 상기 소수성 폴리머는 열 가용성이다.
- <49> 양극 및 음극 저장부의 매질은 용융 혼합, 용매 주물 또는 압출과 같은 방법에 의해 불활성 폴리머와 목적하는 약물, 전해질 또는 다른 구성물을 혼합하여 형성한다. 일반적으로 도너 저장부 매질은 운반되는 약물을 포함하고, 역 저장부 매질은 일반적으로 소듐 클로라이드와 같은 생체적합성인 전해질을 포함한다. 예컨대, 역 저장부는 버퍼계로서 소듐 클로라이드와 같은 전해질 염의 약 0.01 % 내지 약 1.0중량%, 시트르산 또는 비교물질의 약 0.1 % 내지 약 1.0중량% 및 트리소듐 시트레이트 디하이드레이트의 약 0.1 % 내지 약 1.0중량%을 포함할 수 있다. 적어도 하나의, 바람직하게는 양자의 도너 및 역 저장부 또한 프로필렌 글리콜 및 향미생물제를 포함할 수 있다.
- <50> 약물 및 전해질에 추가로, 양극 및 음극 저장부는 불활성 충전제, 하이드로겔 매트릭스 등과 같은 통상의 다른 물질을 포함할 수 있다. 약물, 물 및 하이드로겔에 추가로, 도너 저장부는 U. S. 특허 제5,023,085호에 기술된 흐름 개선제, U. S. 특허 제5,624,415호에 기술된 버퍼, WO 95/27530에 기술된 수지 및 다른 공지의 부형제가 첨가될 수 있다. 특히 추가되는 성분은 약 0.01% 내지 약 1.0중량%의 함량의 소듐 EDTA 또는 약 0.1 % 내지 약 2.5중량%의 L-히스티딘 또는 L-히스티딘 HCl을 포함한다.
- <51> 또한 U. S. 특허 제5,080,646 및 5,147,296호에 개시된 하나 이상의 속도 조절막이 약물의 운반 속도를 조절하기 위해 도너 저장부 및 신체 표면사이에 존재할 수 있거나, 전원이 "오프" 모드인 경우, 수동적 약물 전달을 제한하기 위해 또한 사용될 수 있다.
- <52> 도 1은 본 발명에 따라 사용될 수 있는 예시적 전기수송 장치를 나타낸다. 도 1은 누름 단추 스위치의 형태의 활성화 스위치(12) 및 발광 다이오드(LED)의 형태인 디스플레이(14)을 갖는 전기수송 장치(10)의 투시도를 나타낸다. 장치(10)는 상부 하우징(16), 회로 보드 어셈블리(18), 하부 하우징(20), 양극 전극(22), 음극 전극(24), 양극 저장부(26), 음극 저장부(28) 및 피부-적합성 부착체(30)를 포함한다. 상부 하우징(16)은 환자의 피부상에 장치(10)의 유지를 돕는 측부 날개(15)를 갖는다. 상부 하우징(16)은 바람직하게는 주사 형성가능한 단성체(예, 에틸렌 비닐 아세테이트)로 구성된다.
- <53> 프린트된 회로 보드 어셈블리(18)는 전기적 성분(40) 및 전지(32)로 구분되어 커플화된 집적화된 회로(19)를 포함한다. 프린트된 회로 보드 어셈블리(18)는 개구(13a 및 13b)를 통해 통과하는 포스트(미도시)에 의해 하우징(16)에 부착되고, 상기 포스트의 말단은 하우징(16)에 회로 보드 어셈블리(18)가 가열 용접될 수 있게 가열되고/녹는다. 하부 하우징(20)은 접착 수단(30)에 의해 상부 하우징(16)에 접착되고, 접착물(30)의 상부 표면(34)은 날개의 바닥 표면(15)을 포함하는 하부 하우징(20) 및 상부 하우징(16)에 부착된다.
- <54> 프린트된 회로 보드 어셈블리(18)의 하부측에 나타나는(부분적으로) 것은 전지(32), 바람직하게는 버튼 셀 전지, 보다 바람직하게는 리튬 셀이다. 다른 형태의 전지는 또한 전원 장치(10)를 사용할 수 있다.
- <55> 회로 보드 어셈블리(18)의 회로의 출력(도 1에 미도시)은 전기적 전도성의 접촉성 스트립(42, 42')의 수단에 의해 하부 하우징에 형성된 누름부(25, 25')내의 개구(23, 23')를 통해 전극(22 및 24)과 전기적 접촉을 할 수 있다. 전극(22 및 24), 차례로, 직접적으로 저장부(26 및 28)의 최상부면(44', 44)과 기계적 및 전기적으로 접촉

할 수 있다. 저장부 (26, 28)의 바닥면(46', 46)은 접착물(30)의 개구(29', 29)를 통해 환자의 피부와 접촉된다.

- <56> 누름 단추 스위치(12)의 누름면, 회로 보드 어셈블리(18)상의 전자 회로는 미리 예정된 길이의 운반 간격, 예, 약 10-20 분으로 전극/저장부(22, 26 및 24, 28)에 미리 예정된 DC 전류를 운반한다. 바람직하게는, 상기 장치는 간격이 광을 내는 LED(14) 및/또는 예컨대, 삐삐로부터의 소리 신호의 수단에 의해 사용자에게 약물의 운반의 시작, 또는 볼러스, 간격의 시각적 및/또는 청각적 확신을 전달한다. 약물은 그후 미리 예정된 운반 간격으로 환자의 피부, 예, 팔을 통해 전달된다.
- <57> 양극 전극(22)은 바람직하게는 은으로 구성되고, 음극 전극(24)은 바람직하게는 폴리이소부틸렌과 같은 폴리머 매트릭스 물질내에 부과되는 탄소 및 염화 은으로 구성된다. 저장부(26 및 28)는 바람직하게는 상기한 폴리머 하이드로겔 물질로 구성된다. 전극(22, 24) 및 저장부(26, 28)는 하부 하우징(20)에 의해 유지된다. 펜타닐 및 수펜타닐(sufentanil) 염에 대해, 양극 저장부(26)는 약물을 포함하는 "도너" 저장부이고, 음극 저장부(28)는 생체적합성 전해질을 포함한다. 본 발명에 따라, 저장부(26) 또는 (28)은 프로필렌 글리콜 및 항미생물제를 포함한다.
- <58> 누름 단추 스위치(12), 회로 보드 어셈블리(18)상의 전자회로 및 전지(32)는 상부 하우징(16) 및 하부 하우징(20) 사이에서 접착제로 밀봉된다. 상부 하우징(16)은 바람직하게는 고무 또는 다른 탄성물질로 구성된다. 하부 하우징(20)은 쉽게 형성될 수 있는 폴리머성 시트 물질로 구성되어 누름부(depressions, 25, 25')를 형성하고, 잘려서 개구(23, 23')를 형성한다. 하부 하우징, 특히 양극 저장부(26) 및 음극 저장부(28)를 포함하는 부분은 폴리머성 물질로 구성된다. 프로필렌 글리콜의 작용에 기인하여, 항미생물제가 폴리머성 물질에 실질적으로 흡수되지 않는다. 적합한 폴리머성 물질은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리머를 더욱 무수로 하는 사이클로헥산 디메틸올로 수식된 폴리에틸렌 테레프탈레이트(폴리에틸렌 테레프탈레이트 글리콜 또는 PETG로 언급), 폴리프로필렌 및 그의 혼합물을 포함한다. 바람직한 폴리머성 물질은 상업적으로 구입가능한 폴리에틸렌 테레프탈레이트 및 PETG이고, PETG가 바람직하다. 적합한 PETG는 KODAR<sup>®</sup> PETG 코폴리에스테르 6763의 명칭으로 Eastman Chemical Products, Inc. 에서 구입할 수 있다.
- <59> 에셈블화된 장치(10)은 바람직하게는 물에 내성이고(즉, 얼룩 내성), 보다 바람직하게는 내수성이다. 시스템은 그것에 따라 신체에 쉽게 일치시켜 부착 주위 및 부근에서 운동의 자유를 부여하는 저 프로필을 갖는다. 양극 저장부(26) 및 음극 저장부(28)는 장치(10)의 피부접촉 부위에 위치하고, 정상 핸들링 및 사용시에 급작스런 전기 쇼트를 방지하게 위해 충분히 분리된다.
- <60> 장치(10)는 상부 면(34) 및 신체-접촉면(36)을 갖는 말초 접착물(30)의 수단에 의해 환자 체표면(예, 피부)에 부착된다. 부착면(36)은 장치(10)은 보통의 사용자 활성화 동안 신체 위에서 장소 남는 것을 확인하는 접착 특성을 갖고, 미리 정해졌던(예, 24시간) 주기 이후, 합리적인 제거를 허락한다. 상부 부착면(34)은 하부 하우징(20)에 부착되고, 하우징 누름부(25, 25')내로 전극 및 약물 저장부를 유지할 뿐만 아니라 상부 하우징(16)에 부착된 하부 하우징(20)을 유지한다. 장치는 또는 통상 접착물(30)의 신체 접촉면(36)에 초기에 부착되고, 환자에 부착후에 제거되는 방출 라이너(미도시)를 제공한다. 방출 라이너는 일반적으로 프로필렌 글리콜의 존재하에 방출 라이너내로 항미생물제를 어떤 상당한 정도로 흡수하지 않는 실리콘화된 폴리에틸렌 에틸렌 테레프탈레이트이다. 누름 단추 스위치(12)는 장치(10)의 최상부에 위치하고, 피복(clothing)을 통해 쉽게 활성화된다. 단시간 예컨대, 3초내에 누름 단추 스위치(12)의 이중 프레스는 바람직하게는 약물 운반에 대한 장치(10)를 활성화하기 위해 사용되고, 따라서, 장치(10)의 부주의한 활성화의 가능성을 최소화한다.
- <61> 스위치의 활성화시에, 회로가 미리 예정된 DC 값을 전극/저장원에 예정된(예, 10분) 운반 간격으로 제공되는 시간에 청각 알람이 약물 운반의 출발을 신호한다. LED(14)는 장치(10)가 활성화 약물 운반 모드를 나타내는 운반 간격을 통해 발광을 유지한다. 전지는 바람직하게는 전체(예, 24시간) 웨어링 기간동안 DC 전류의 미리 예정된 수치에서 계속하여 장치(10)에 전원을 주기위한 충분한 용량을 갖는다. 집적된 회로(19)는 미리 예정된 함량의 약물을 환자에 미리 예정된 시간동안 운반하고, 스위치가 다시 활성화되기 전에 작용을 중지하고, 미리 예정된 수의 용량을 투여하고, 도너 저장소에 추가적 약물의 존재에도 불구하고, 추가적인 운반을 가능하지 않기 위해 디자인될 수 있다.
- <62> 상기한 것과 같이, 적합한 폴리머성 물질이 저장소를 형성하기 위해 사용될 수 있고, 예컨대, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 사이클로헥산 디메틸올로 수식된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리프로필렌 및 이들 혼합물을 포함한다. 바람직하게는 상기 물질은 폴리에틸렌 테레프탈레이트 또는 사이클로헥산 디메틸올로 수식된 폴리에틸렌 테레프탈레이트이다. 폴리머성 물질은 열형성 또는 모든 다른 적합한 기술에 의해 원하는 형태(예, 하부 하우징

의 형태)로 형성될 수 있다.

<63> 본 발명의 다양한 면은 하기 실시예 및 비교예에 의해 의해될 수 있다. 그러나 본 발명은 하기 실시예에 나타나는 대표적 구체예에 의해 제한되는 것이 아님이 이해되어야 한다.

**실시예**

<64> 본 발명의 항미생물제 및 프로필렌 글리콜 제제의 항미생물성 효능을 설명하기 위하여, 다양한 용량의 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 프로필렌 글리콜을 포함하는 폴리비닐 알코올 하이드로겔 제제를 제조하고 사상균 중 및 효모균 종류로 시험하였다. 이들 미생물은 *Antimicrobial Preservative Effectiveness Test*에 기술되어 있다. 달리 언급하지 않는 한 본 실시예에서의 모든 퍼센트는 중량 퍼센트이다. 하이드로겔상의 사상균 및 효모 접종의 생육성을 하기 기술되는 방법에 따라 분석하였다:

<65> U.S.Pharmacopeia 23<51> *Antimicrobial Preservative Effectiveness*:

<66> British Pharmacopeia (BP) Appendix XVI C *Efficacy of Antimicrobial Preservation*:

<67> European Pharmacopeia (EP) VIII.15 *Efficacy of Antimicrobial Preservation*.

<68> 접종물로 사용된 미생물은 하기와 같았다:

<69> 칸디다 알비칸스(*Candida Albicans*) ATCC 10231

<70> 아스퍼르길루스 니거(*Aspergillus Niger*)

<71> 시험에 사용된 제제는 하기와 같았다:

<72> 제제 1(5 wt% 프로필렌 글리콜):

<73> USP 정제수 71.80%

<74> 세척 폴리비닐 알코올 23.00%

<75> 프로필렌 글리콜 5.00%

<76> 메틸파라벤 0.18%

<77> 프로필파라벤 0.02%

<78> 제제의 pH는 약 5.0이었다.

<79> 제제 2(10 wt% 프로필렌 글리콜):

<80> USP 정제수 67.00%

<81> 세척 폴리비닐 알코올 23.00%

<82> 프로필렌 글리콜 10.00%

<83> 메틸파라벤 0.18%

<84> 프로필파라벤 0.02%

<85> 제제의 pH는 약 5.0이었다.

<86> 제제 3(대조군-파라벤 없음):

<87> USP 정제수 67.00%

<88> 세척 폴리비닐 알코올 23.00%

<89> 프로필렌 글리콜 10.00%

<90> 제제의 pH는 약 5.0이었다.

<91> 하이드로겔의 제조:

<92> 제제 1의 제조

<93> USP 정제수 71.80g; 프로필렌 글리콜 5.00g; 메틸파라벤 0.18g; 및 프로필파라벤 0.02g을 250ml 제킷 (jacketed) 유리 비이커에 가하여 제제 1의 하이드로겔 제제 샘플을 제조하였다. 생성된 혼합물을 5 내지 10분 동안 유리 교반 막대로 교반하였다. 세척 폴리비닐 알코올 23.00%을 비이커에 가하였다. 고무 마개를 열전쌍 온도계에 장치하고 유리 교반 막대를 Delrin 패들에 장치하고 비이커 주둥이에 삽입하였다. 혼합물을 교반하면서 90 내지 95℃으로 가온하고 약 60분동안 상기 온도에서 유지시켰다. 뜨거운 폴리(비닐) 알코올 용액을 약 60℃으로 냉각시키고 60ml 폴리프로필렌 시린지로 이동시켰다. 60℃으로 가온시키기 전에 폴리프로필렌 시린지 및 내용물을 알루미늄 블럭 히터(block heater)에 놓고 이형지(release liner)로 커버된 양 측면상에 접착제를 사용하여 폴리에틸렌 하우스의 두께가 1.0cm<sup>2</sup> x 1/16 인치가 되도록 분배하였다. 분배시킨 후 하우스를 냉동-해동 공정시켰다.

<94> 각 물질의 양을 증가, 감소 또는 완전히 제거하는 것을 제외하고 동일한 기술을 사용하여 제제 2(10 wt% 프로필 파라벤) 및 제제 3(0 wt% 프로필 파라벤)에 기초하여 하이드로겔 제제 샘플을 제조하였다.

<95> 효모 및 사상균 접종물의 제조

<96> 하기 배지를 시험에 사용하였다:

<97> Sabouraud Dextrose Agar(SDA), Difco Code No. 0305-17-3, 또는 동등물

<98> Trypticase Soy Broth, BBL No. 11768 또는

<99> 0.1% Polysorbate 80, BBL No. 11925 또는 동등물이 첨가된 동등물

<100> 접종물의 현탁액을 표준 방법에 따라 각각의 접종(challenge) 유기체에 대하여 제조하고 5회 미만의 계대를 갖는 배지만을 사용하였다. 현탁액을 표준 방법에 따라 1.0 x 10<sup>8</sup>의 집락형성단위(CFU/ml)으로 조절하였다. 시험 하이드로겔상에 접종하기 앞서 접종물의 농도를 Pour Plate Method(참조: US Pharmacopoeia 1995 and the publication Biology of Microorganism, 3<sup>rd</sup>, Ed. 1979, 모두 본 명세서에서 참고문헌으로 인용됨). Pour Plate Method에서 효모 및 사상균용으로 Sabouraud Dextrose Agar(SDA)을 사용하였다. SDA 플레이트를 C. 알비 칸스(C. Albicans) 및 A. 니거(A. Niger)로 접종한 후 20-25℃에서 5-7일동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션시킨 후, 콜로니를 계산하였다. 이중 플레이트 사이에서 계수된 평균 콜로니에 희석율을 곱하여 시스템당 유기체의 갯수를 수득하였다.

<101> 접종 방법:

<102> 다양한 하이드로겔 샘플을 시험하기 위하여, 무균 조건하에 보호용 이형지를 제거하고, 3개의 젤-충진 기포 하우스(gel-filled foam housing)를 멸균 페트리 디쉬에 놓았다. 각 하이드로겔을 3μl의 미생물 현탁액(대략 3.0 x 10<sup>5</sup> CFU/ml)로 접종하였다. 접종 후 즉시 이형지를 대체하고 접종된 하이드로겔을 포일 파우치에 넣고 열 씌 링제(sealer)로 밀봉하였다. 접종된 시스템을 포함하는 밀봉된 패키지를 20-25℃에서 인큐베이션시켰다. 3개의 접종된 하이드로겔을 접종 후 1, 2, 7, 14, 22 및 28일째 회수하였다. 이 방법을 두개의 각 시험 미생물에 대하여 반복하였다.

<103> 하이드로겔 시험 샘플 평가:

<104> 샘플을 평가하기 위하여 우선 0.1% Polysorbate 80과 20ml TSP를 포함하는 나선형 캡 튜브내로 각 하이드로겔을 넣고 추출하였다. 각 튜브를 200rpm에서 30분동안 진탕시킨 후 1분동안 고속으로 와동시켰다. Pour Plate Method를 사용하여 추출물의 연속 희석액을 효모 및 사상균에 대하여 SDA에 놓았다. 플레이트를 인큐베이션시키고 상기 기술된 방법에 따라 계산하였다.

<105> 결과:

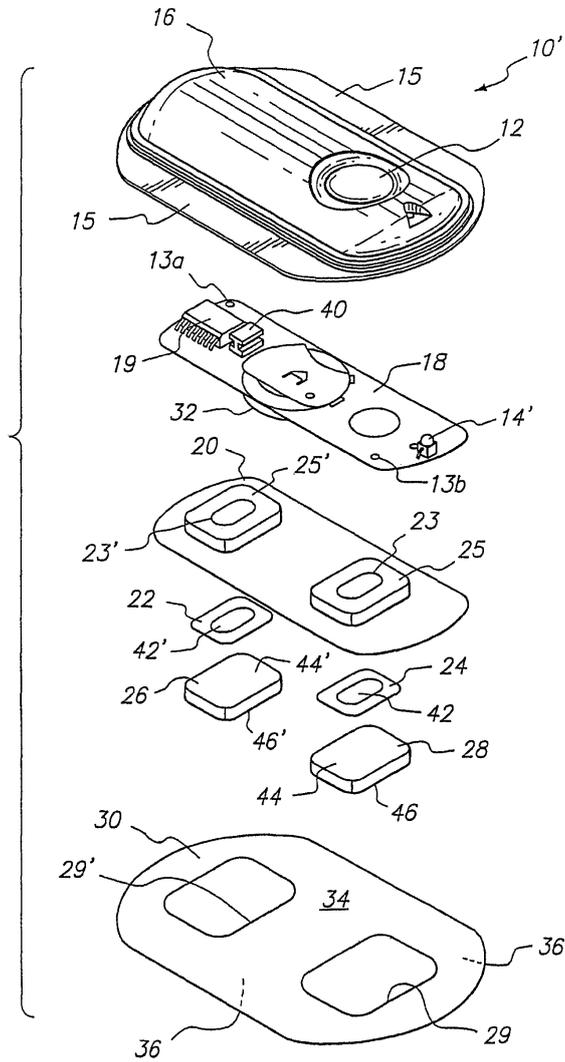
<106> 도 2(알비칸스(C. Albicans)) 및 도 3(A. 니거(A. Niger))에 시험 결과를 나타내고 프로필렌 글리콜 및 파라벤

을 포함하는 하이드로겔 제제가 U.S.Pharmacopeia 23<51> Antimicrobial Preservative Effectiveness에서 언급된 항미생물 보존 효능 요구 조건을 충족시킨다고 나타났다. 효능 요건은 28일간의 연구후에도 생육성 효모 및 사상균의 농도가 초기 농도 이하로 남아있는 것이다.

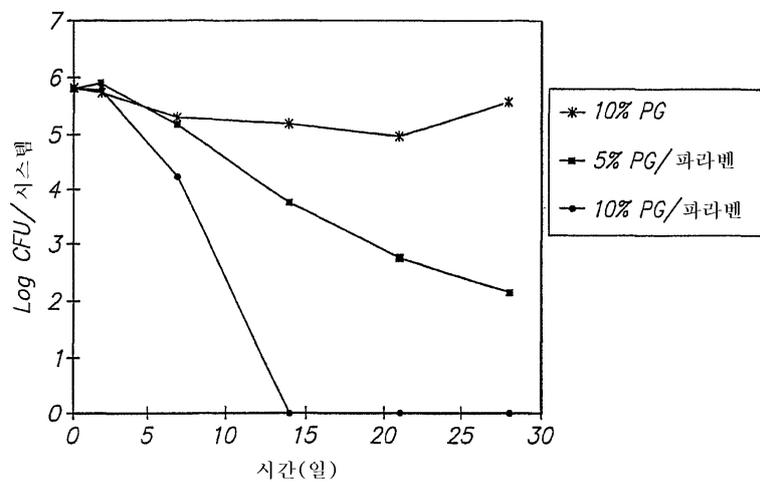
- <107> 프로필렌 글리콜 및 파라벤의 모든 시험 농도에서 접종 사상균 및 효모의 생육성 미생물 계수는 연구 28일째 적어도 2 로그로 감소하였다.
- <108> 추가의 분석 시험 결과, 프로필렌 글리콜 및 파라벤을 포함하는 하이드로겔 제제는 또한 생육성 효모 및 사상균 계수는 British Pharmacopeia에서 언급된 14일째 2 로그로 최소로 감소하였고, 28일째에는 접종 진균류는 증가하지 않는다는 국소용 제제를 위한 항미생물 보존 효능 요구 조건을 충족시킨다.
- <109> 추가로, 프로필렌 글리콜 및 파라벤을 포함하는 하이드로겔 제제는 또한 생육성 효모 및 사상균 계수는 European Pharmacopeia에서 언급된 14일째 2 로그로 최소로 감소하였고, 28일째에는 접종 진균류는 증가하지 않는다는 국소용 제제를 위한 항미생물 보존 효능 요구 조건을 충족시킨다.
- <110> 각각의 두개의 시험에서 파라벤의 항미생물적 효능이 고농도의 프로필렌 글리콜을 포함하는 제제에서 더욱 우수하다는 것을 주시하여야 한다.
- <111> 실시예 2
- <112> 프로필렌 글리콜이 저장액으로부터 프로필파라벤의 손실을 막는다는 것을 입증하기 위하여 시험하였다. 이 시험 결과를 하기 11에 기술하는 시험의 설명과 함께 는 도 4 및 5에 나타내었다.
- <113> 겔 매트릭스를 수화시키기 위하여 사용된 것과 유사한 시험 용액을 사용하여 시험을 수행하였다. 이 시험 용액을 두가지 유형의 물질에 노출시켰다. 첫번째 물질은 저장소 하우스를 만들기 위하여 사용된 물질인 폴리에틸렌 테레프탈레이트 글리콜(PETG)이었다. 두번째 물질은 음극을 만들기 위하여 사용된 물질인 폴리이소부틸렌/AgCl/탄소 블랙 제제였다.
- <114> 염기성 시험 용액은 pH 5.0의 시트레이트 완충액중 0.18wt% 메틸파라벤 및 0.02wt% 프로필파라벤이었다. 시험한 용액에 대하여 3개의 변수가 있었다. 첫번째 시험 용액은 염기성 용액과 동일하고 구체적으로 프로필렌 글리콜을 가하지 않았다. 두번째 변수는 15wt%의 프로필렌 글리콜을 염기성 용액에 가하고 세번째 변수는 30wt%의 프로필렌 글리콜을 염기성 용액에 가하였다.
- <115> 두개의 시험 물질 각각을 56일동안 25°C에서 밀봉 유지된 분리형의 5.0ml 바이알중 3.0ml의 3개의 시험 용액 각각에 농축시켜 시험하였다. 바이알에 있는 각 시험 물질 샘플의 실제 질량은 시험 샘플중 용액의 용량에 대한 물질의 표면적의 비가 실제 저장소에 존재하는 용액의 용량에 대한 물질의 표면적의 비에 근접하도록 표면적을 갖는 것을 선별하였다. 크기가 200 $\mu$ l인 샘플을 0,1,7,28 및 56일째 각 바이알로부터 꺼냈다. HPLC에 의해 메틸 파라벤 및 프로필렌파라벤의 존재에 대하여 샘플을 분석하였다. 3개의 시험 용액 및 2개의 시험 물질의 가능한 6개의 조합 각각에 대하여 3회 시험하였다. 3회 시험으로부터의 데이터를 초기 농도로 표준화하고 도 4 및 5에 나타낸 바와 같이 평균 $\pm$  sem으로 플랏팅하였다.
- <116> 특정 바람직한 일면을 참고로 하여 본 발명을 기술하였지만 본 분야의 기술자는 하기 청구범위에서 정의된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 그를 수정하거나 변형할 수 있음을 알 것이다.

도면

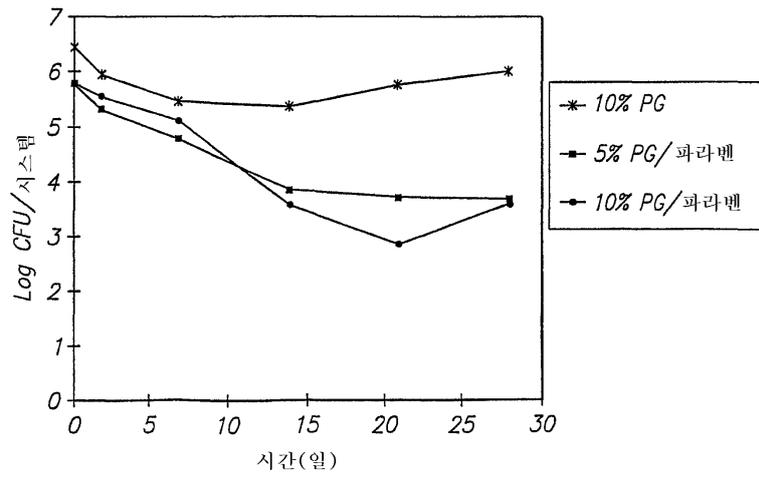
도면1



도면2

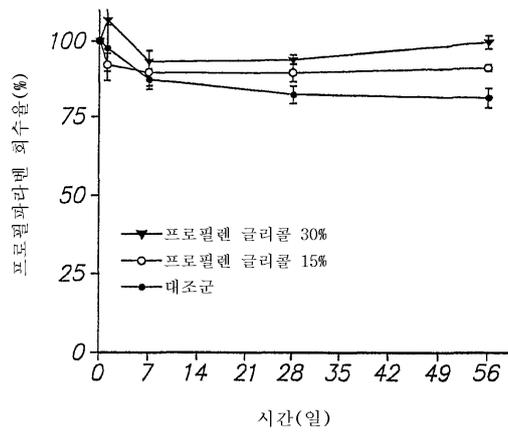


도면3



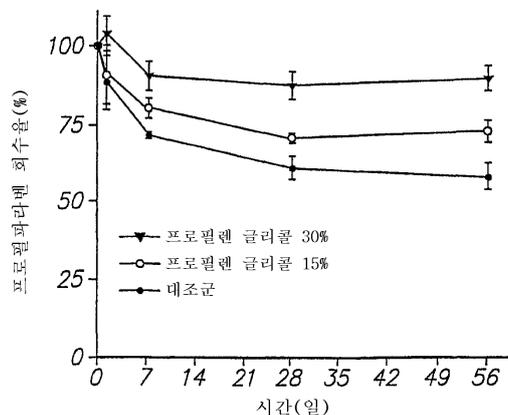
도면4

PETG와 아쿠베이션시킨 후 프로필파라벤 회수율에 대한 프로필렌 글리콜의 효능



도면5

캐스트 진극 제거와 아쿠베이션시킨 후 프로필파라벤 회수율에 대한 프로필렌 글리콜의 효능



\* 폴리이소부틸렌/AgCl/탄소 블랙