



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0086854
(43) 공개일자 2011년08월01일

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01) A61M 5/158 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7013673

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월17일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년06월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/064742

(87) 국제공개번호 WO 2010/059605

국제공개일자 2010년05월27일

(30) 우선권주장

61/115,840 2008년11월18일 미국(US)

(71) 출원인

쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박
스 33427 쓰리엠 센터

(72) 발명자

버튼 스캇 에이

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오
피스 박스 33427 쓰리엠 센터

프레데릭슨 프랭클린 엘

미국 55733 미네소타주 에스코 니나스 로드 206

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

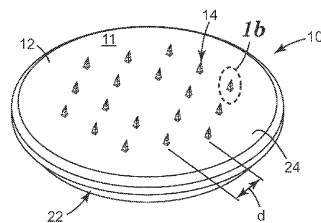
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 중공 마이크로니들 어레이 및 방법

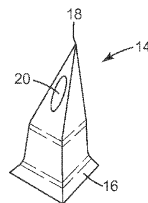
(57) 요약

최소 통증의 신속 고용량 피내 주입은 길이가 100 μm 초과 내지 1 mm 미만인 10 내지 30개의 중공 마이크로니들
의 어레이를 환자의 피부 내에 적용하는 단계 - 이때, 마이크로니들은 인접 마이크로니들들 사이에서 평균 1.5
mm 이상 이격됨 - 와, 중공 마이크로니들을 통하여 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 초과와 속도로 200 μL 초과의 유체를 펌핑하는 단
계에 의해 성취된다.

대표도



도 1a



도 1b

(72) 발명자

한센 크리스텐 제이

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터

심머스 라이언 패트릭

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터

펜 퍼시 티

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터

모클리 크레이그 에스

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터

특허청구의 범위

청구항 1

길이가 100 μm 초과 내지 1 mm 미만인 10 내지 30개의 중공 마이크로니들의 어레이(array)를 환자의 피부 내에 적용하는 단계 - 여기서, 마이크로니들은 인접 마이크로니들들 사이에서 평균 1.5 mm 이상 이격됨 - 와;

중공 마이크로니들을 통하여 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 초과와 속도로 200 μL 초과의 유체를 펌핑하는 단계를 포함하는, 최소 통증의 신속 고용량 피내 주입 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 어레이가 13 내지 20개의 마이크로니들을 갖는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 중공 마이크로니들은 20 내지 50 μm^2 의 단면적의 평균 채널 보어(bore)를 갖는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로니들은 길이가 500 μm 내지 750 μm 인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로니들은 이격 밀도(spacing density)가 1 cm^2 당 30 내지 50개의 마이크로니들인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 750 μL 이상의 유체를 마이크로니들을 통하여 펌핑하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 유체를 중공 마이크로니들을 통하여 400 $\mu\text{L}/\text{min}$ 이상의 속도로 펌핑하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 펌핑 동안의 배압(back pressure)이 172.4 kPa (25 psi) 이하인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 펌핑 동안의 배압을 137.9 kPa (20 psi)로 유지하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로니들이 각각의 마이크로니들의 측벽 상에 위치한 배출 구멍(exit hole)을 갖는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로니들이 진피 내로 100 μm 내지 400 μm 만큼 침투하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 마이크로니들이 서로로부터 평균 2 mm 이상 이격되는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 중공 마이크로니들 약물 전달 기구에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부를 통하여 쉽게 흡수될 수 있는 소분자형 친지성 약물의 투여에 경피 패치가 오랫동안 사용되어 왔다. 이러한 비-침습적 전달 경로는 경구 전달과 비양립적인 많은 약물의 투여에 유리하며, 그 이유는 이것이 전신 순환계 내로의 약물의 직접적 흡수를 허용하여 많은 약물의 생체이용률을 극적으로 감소시킬 수 있는 소화 및 간 문맥계 둘 모두를 우회하게 되기 때문이다. 또한 피내 전달은 환자의 불편함, 니들에 대한 걱정, 투여하는 것에 대한 우연한 상해의 위험, 및 예리한 것을 처리하는 것을 둘러싼 쟁점을 크게 감소시킴으로써 피하 주사와 관련된 난제들 중 많은 것을 극복한다.

[0003] 이들 많은 이점에도 불구하고, 약물의 경피 전달은 피부를 통한 흡수와 양립가능한 분자 부류에 한정된다. 소분자형 염 및 치료 단백질의 전달은 전형적으로 전통적인 경피 전달에 의해서는 실행가능하지 않으며, 그 이유는 피부가 심지어 흡수-향상 부형제의 존재 하에서도 이들 분자에 대한 효과적인 보호 장벽을 제공하기 때문이다.

[0004] 마이크로니들 (마이크로블레이드를 포함함) 약물 전달 기구가 매우 다양한 디자인 및 재료를 기반으로 하여 제안되었다. 일부는 중실, 예를 들어 약물이 그 위에 코팅된 것이며; 다른 것은 중공, 예를 들어 약물이 저장부(reservoir)로부터 전달되는 것이다. 일부는 금속으로 만들어지며, 반면에 기타의 것은 규소 재료로부터 에칭되고, 또 다른 것은 플라스틱, 예를 들어 폴리카르보네이트로 만들어진다.

[0005] 또한 마이크로니들의 수, 크기, 형상 및 배열이 상당히 다양하다. 일부는 단일한 니들을 갖는 반면, 다른 것, 특히 중실 마이크로니들은 어레이당 수백개의 니들을 갖는다. 대부분은 크기가 100 마이크로미터 내지 2 mm 범위이다.

[0006] 마이크로니들은 약물의 피내 및 경피 전달에 있어서, 특히 상대적으로 적은 양의 약물이 백신 또는 효능있는 약물의 경우에서와 같이 필요할 경우 전도유명한 것으로 밝혀졌다.

[0007] 물론 마이크로니들의 요망되는 이득들 중 하나는 적절한 경우 통상적인 피하 주사 니들을 대체하는 것인데, 상기 피하 주사 니들은 많은 환자에 있어서 불안 및/또는 통증을 야기할 수 있다. 또한, 일부 약물, 예를 들어 백신을 근육내 주사를 통해서라기보다는 오히려 피부 내로 전달하는 이득이 있다. 그러나, 흔히 마이크로니들 전달 시스템은 상당히 낮은 전달 속도를 제공하는 것으로 보였으며, 따라서 소량의 약물 제형을 사용하는 것을 필요로 하거나 장시간의 전달 시간을 필요로 함으로써 그러한 시스템의 유용성을 한정하게 된다. 예를 들어, 마이크로니들을 이용한 전형적인 피내 주입은 30 mL/시간 미만의 느린 주입 속도 및 200 mL 미만의 낮은 주입 용량으로 행하는 것으로 서류에 기록되어 있었다. 또한 일부 보고는 더 높은 주입 속도가 시도될 경우 상당한 통증이 있음을 나타냈다.

발명의 내용

[0008] 사용된 마이크로니들의 수 및 단위 면적당 그의 밀도는 실질적으로 통증을 유도하지 않으면서 더욱 더 큰 전달 속도를 생성할 수 있음이 지금에 와서야 밝혀졌다. 이는 주사가 가능 약물 제형의 신속한 무통 전달을 위해 피하 주사를 대체하기 위하여 마이크로니들 어레이를 사용하는 것에 대한 전망을 처음으로 제공한다.

[0009] 본 방법은 길이가 100 μm 내지 1 mm인 10 내지 30개의 중공 마이크로니들의 어레이(array)를 환자의 피부 내에 적용하는 단계 - 이때, 마이크로니들은 인접 마이크로니들들 사이에서 평균 1.5 mm 이상 이격됨 - 와, 중공 마이크로니들을 통하여 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 초과와 200 μL 초과의 유체를 펌핑하는 단계에 의한, 최소 통증의 신속 고용량 피내 주입을 포함한다.

[0010] 바람직한 구성에서, 본 발명의 마이크로니들 어레이는 500 $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 놀랄만큼 높은 속도로 최대 1 mL 또는 그 이상의 액상 제형을 전달할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 단지 100 μL 를 시간당 (분당이 아님) 10 μL 의 느린 속도로 전달하는 다른 보고된 마이크로니들 어레이와는 대조적으로, 본 발명의 마이크로니들 어레이는 약 1분 이하 내에 전 1 mL 주사액을 피내 전달할 수 있다.

[0011] 본 발명에 따른 마이크로니들 어레이는 일반적으로 13 내지 20개의 마이크로니들을 가지며, 이때 이격 밀도는 1 cm당 마이크로니들 30 내지 50개이다. 일 실시 형태에서, 18개의 마이크로니들이 사용된다. 바람직하게는 마

이크로니들은 인접한 마이크로니들들 사이에서 2 mm 이상 이격된다.

- [0012] 일반적으로 마이크로니들은 500 μm 내지 750 μm 의 길이, 및 20 내지 50 μm^2 의 단면적의 평균 채널 보어(bore)를 갖는다.
- [0013] 본 발명의 방법은 750 μL 이상의 유체가 마이크로니들을 통하여 펌핑되는 주입법을 제공할 수 있다. 유체는 중공 마이크로니들을 통하여 400 $\mu\text{L}/\text{min}$ 이상의 속도로 펌핑될 수 있다. 일반적으로 펌핑 동안의 배압(back pressure)은 172.4 kPa(25 psi) 이하이며 일반적으로 137.9 kPa(20 psi)로 유지된다.
- [0014] 마이크로니들은 각각의 마이크로니들의 측벽 상에 위치한 배출 구멍(exit hole)을 갖는다.
- [0015] 전형적으로 마이크로니들은 진피 내로 100 μm 내지 400 μm 만큼 침투한다 (따라서 침투 깊이는 마이크로니들 그 자신의 전 높이가 아님).
- [0016] 임의의 특정 이론에 구애되고자 함이 없이, 다수의 종래 기술의 마이크로니들 어레이는 가깝게 이격된 많은 마이크로니들을 사용하는 것으로 보이며, 이는 진피 조직 내에 수용될 수 있는 유체의 용량 및 그 속도를 제한할 수 있다. 그러면, 그러한 기구로 유체를 신속하게 주사하려는 시도는 과도한 배압, 주사 동안 피부로부터의 유체의 재누출, 니들 어레이 제거(dislodgement), 조직 도밍(doming), 및/또는 상당한 통증을 생성할 수 있다.
- [0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 특정 용어는 하기에 개시된 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다:
- [0018] "마이크로니들"은 치료제의 경피 전달 또는 피부를 통한 유체의 샘플링을 용이하게 하기 위하여 각질층을 관통하도록 디자인된 어레이와 관련된 특정한 미시적 구조체를 말한다. 예로서, 마이크로니들은 마이크로블레이드를 포함하는 니들 또는 니들-유사 구조체와, 각질층을 관통할 수 있는 기타 구조체를 포함할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 특징 및 이점은 바람직한 실시 형태에 대한 상세한 설명, 및 첨부된 특허청구범위의 고려시에 이해될 것이다. 본 발명의 이들 특징 및 이점은 본 발명의 다양한 예시적인 실시 형태와 관련하여 하기에 설명될 수 있다. 상기 발명의 내용은 본 발명의 각각의 개시된 실시 형태 또는 모든 구현예를 설명하도록 의도된 것은 아니다. 이어지는 도면 및 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 예시적인 실시 형태를 보다 상세하게 예시한다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 이제 본 발명의 바람직한 실시 형태를 첨부된 도면을 참조로 하여 하기에 더욱 상세하게 설명할 것이다.

<도 1a 및 도 1b>

도 1a 및 도 1b는 개개의 중공 마이크로니들을 더 가까이에서 본 것을 또한 나타내는, 마이크로니들 어레이 실시 형태의 투시도.

<도 2a 및 도 2b>

도 2a 및 도 2b는 염색에 의한, 중공 마이크로니들 패치 제거 후의 무모 기니아 피그(guinea pig) 피부의 이미지.

<도 3a 및 도 3b>

도 3a 및 도 3b는 메틸렌 블루를 나타내는 마이크로니들 주입 부위의 이미지.

<도 4>

도 4는 전달 경로에 의한, 시간에 대한 날록손 혈중 수준의 비교 그래프.

<도 5>

도 5는 특정한 주입 카테고리에 대하여 주입 통증을 도시한 도면.

<도 6>

도 6은 특정한 주입 카테고리에 대하여 최대 주입 압력을 도시한 도면.

<도 7>

도 7은 특정한 주입 카테고리에 대하여 최대 주입 속도를 도시한 도면.

<도 8>

도 8은 특정한 주입 카테고리에 대하여 주입 용량을 도시한 도면.

<도 9>

도 9는 최대 주입 압력에 대하여 주입 통증을 도시한 도면.

<도 10>

도 10은 최대 주입 속도에 대하여 주입 통증을 도시한 도면.

<도 11>

도 11은 주입 용량에 대하여 주입 통증을 도시한 도면.

상기 도면은 본 발명의 일부 실시 형태를 설명하지만, 논의에서 알 수 있는 바와 같이 다른 실시 형태가 또한 고려된다. 모든 경우에서, 본 개시 내용은 예시적이고 비제한적으로 본 발명을 나타낸다. 본 기술 분야의 당업자라면 본 발명의 원리의 범주 및 사상 내에 속하는 여러 가지 다른 변형예 및 실시 형태들을 고안할 수 있을 것으로 이해해야 한다. 도면은 축척대로 도시되지 않을 수도 있다. 도면 전체에 걸쳐서 동일한 부분을 지시하기 위해 동일한 도면 부호가 사용되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이제 본 발명을 하기의 비제한적인 실시 형태를 참고로 하여 설명할 것이다.

[0022] 마이크로니들 어레이

[0023] 마이크로니들 기구(10)는 기재(12)를 포함하는 마이크로니들 어레이(11)를 가지며, 상기 기재로부터 복수의 18개의 마이크로니들(14)이 연장한다. 각각의 마이크로니들(14)은 그의 기부(16)로부터 그의 팁(18)까지 대략 500 μm 의 높이를 갖는다. 중공 채널(도시되어 있지 않음)은 기재(12) 및 마이크로니들(14)을 관통하여 연장하여, 마이크로니들의 팁 근처의 채널 개구(20)에서 빠져나간다. 이는 각각의 마이크로니들(14)을 통한 어레이의 후방으로부터의 (예를 들어, 도시되어 있지 않은 저장부로부터의) 유체 연통을 가능하게 한다. 채널은 마이크로니들(14)의 중심축을 따라 이어지지만, 마이크로니들의 경사진 측면 상에서 피하 주사 니들과 유사하게 빠져나가 삽입시 조직에 의한 차단을 방지하는 것을 돕는다. 채널은 평균 단면적이 약 20-50 μm^2 이다.

[0024] 마이크로니들(14)은 인접 마이크로니들(14)들 사이의 거리 d 가 2 mm가 되도록 이격된다. 디스크형 기재(12)는 면적이 약 1.27 cm^2 이며, 마이크로니들(14)은 마이크로니들(14)의 최외측 열의 주변부를 이용하여 측정할 때 약 0.42 cm^2 의 면적에 걸쳐 펼쳐진다. 이는 cm^2 당 약 14개의 마이크로니들에 해당하는 마이크로니들 밀도를 제공한다.

[0025] 마이크로니들 어레이(11)는 의료 등급의 폴리카르보네이트와 같은 중합체의 열사이클링 사출 성형(thermocycled injection molding)에 의해 이어서 레이저 드릴링(laser drilling)하여 마이크로니들 채널을 형성함으로써 제조된다.

[0026] 어레이 림(rim) 구조체(22)는 접착 디스크 (도시되어 있지 않음) (쓰리엠(3M) 1513 메디칼 테이프(Medical Tape), 미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 코퍼레이션(3M Corp.))를 포함하는 배킹(backing) 부재 (도시되어 있지 않음)를 마이크로니들 기재(12)에 부착시키는 데 사용되며, 이는 주입 동안 피부에 중공 마이크로니들 어레이(11)를 고정하기 위하여 기재(12)의 주변부(24)로부터 바깥으로 연장할 것이다. 접착 링을 포함하는 전체 마이크로니들 기구(10)의 피부 접촉면은 약 5.5 cm^2 일 것이다.

[0027] 전형적으로 마이크로니들 기구(10)는 외용 어플리케이션 (도시되어 있지 않음)을 사용하여 피부에 적용된다. 어플리케이션은 예를 들어 스프링 메커니즘을 이용하여 원하는 속도를 달성하도록 디자인되어서, 마이크로니들이 단순히 피부를 변형시키기보다는 오히려 피부 내에 침투하도록 한다. 일단 적용되면, 접착 링은 마이크로니들 기구를 피부에 대하여 고정시킨다. 다양한 어플리케이션 기구가 예를 들어 국제특허 공개 W02005/123173호, 국제특허 공개 W02006/055802호, 국제특허 공개 W02006/05579호, 국제특허 공개 W02006/055771호, 국제특허 공개 W02006/108185호, 국제특허 공개 W02007/002521호 및 국제특허 공개 W02007/002522호 (이들 전부는 본 명세서에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다.

[0028] 마이크로니들 어레이를 통하여 전달될 유체는 유체를 함유하는 저장부(도시되어 있지 않음)에 함유될 수

있거나, 또는 예를 들어 배관에 의해 또는 루어 커넥터(luer connector)를 사용함으로써 연결될 수 있는 시린지 또는 기타 용기와 같은 외부 공급부로부터 유체가 펌핑되게 하는 것일 수 있다. 약물은 제형 중에 용해 또는 현탁될 수 있으며 전형적인 제형은 피하 주사 니들로부터 주사될 수 있는 유형의 것이다.

[0029]

제형화되어 피하 주사를 통하여 전달될 수 있는 임의의 물질이 사용될 수 있으며, 이는 임의의 의약품, 건강 기능 식품(nutraceutical), 미용제약품(cosmeceutical), 진단제 및 치료제 (본 명세서에서 편의상 "약물"로 총칭됨)를 포함한다. 본 발명에서 주사가 가능 제형에서 유용할 수 있는 약물의 예에는 ACTH (예를 들어 코르티코트로핀 주사제), 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 (예를 들어, 고나도렐린 염산염(Gonadorelin Hydrochloride)), 성장 호르몬 방출 호르몬 (예를 들어, 세르모렐린 아세테이트(Sermorelin Acetate)), 콜레시스토키닌 (신칼라이드(Sincalide)), 부갑상선 호르몬 및 이의 단편 (예를 들어, 테리파라타이드 아세테이트(Teriparatide Acetate)), 갑상샘 호르몬 분비 호르몬 및 이의 유사체 (예를 들어, 프로티렐린), 세크레틴 등, 알파-1 항-트립신, 혈관신생 억제제, 안티센스, 부토프라놀, 칼시토닌 및 유사체, 세레다아제(Ceredase), COX-II 저해제, 피부 과학적 제제(dermatological agent), 다이하이드로에르고타민, 도파민 작용제 및 길항제, 엔케팔린 및 기타 오피오이드 펩티드, 표피 성장 인자, 에리트로포이에틴 및 유사체, 난포 자극 호르몬, G-CSF, 글루카곤, GM-CSF, 그라니세트론, 성장 호르몬 및 유사체 (성장 호르몬 방출 호르몬을 포함함), 성장 호르몬 길항제, 히루딘 및 히루딘 유사체, 예를 들어 히룰로그(Hirulog), IgE 억제제, 인슐린, 인슐리노트로핀(insulinotropin) 및 유사체, 인슐린-유사 성장 인자, 인터페론, 인터류킨, 황체 형성 호르몬, 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 및 유사체, 헤파린, 저분자량 헤파린 및 기타 천연, 개질 또는 합성 글리코아미노글리칸, M-CSF, 메토클로프라미드, 미다졸람, 단클론 항체, 폐길화(Peglyated) 항체, 폐길화 단백질 또는 친수성 또는 소수성 중합체 또는 추가의 작용기로 개질된 임의의 단백질, 융합 단백질, 단쇄 항체 단편 또는 임의의 조합의 부착 단백질들을 포함하는 단쇄 항체 단편, 거대분자, 또는 이의 추가의 기능성 군, 마약성 진통제, 니코틴, 비스테로이드계 항염증제, 올리고당류, 온단세트론, 부갑상선 호르몬 및 유사체, 부갑상선 호르몬 길항제, 프로스타글란딘 길항제, 프로스타글란딘, 제조합 용해성 수용체, 스크폴라민, 세로토닌 작용제 및 길항제, 실테나필, 테르부탈린, 혈전용해제, 조직 플라스미노겐 활성화자, TNF-, 및 TNF-길항제, 중독, 관절염, 콜레라, 코카인 중독, 디프테리아, 과상풍, HIB, 라임병(Lyme disease), 수막염구균, 홍역, 볼거리, 풍진, 수두, 황열병, 호흡기 세포융합 바이러스, 진드기 매개 일본 뇌염, 폐렴 쌍구균, 연쇄구균, 장티푸스, 인플루엔자, A형 간염, B형 간염, C형 간염 및 E형 간염을 포함하는 간염, 중이염, 광견병, 폴리오, HIV, 파라인플루엔자, 로타바이러스, 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr Virus), CMV, 클라미디아, 비피막형 헤모필루스, 모락셀라 카타랄리스(moraxella catarrhalis), 인간 유두종 바이러스, BCG를 포함하는 결핵, 임질, 천식, 아테롬성 동맥 경화증 말라리아, 이. 콜라이(E. coli), 알츠하이머병(Alzheimer's Disease), 에이치. 파일로리(H. Pylori), 살모넬라, 당뇨병, 암, 단순 포진, 인간 유두종과 관련된, 예방 및 치료 항원을 포함하는, 담체/아주반트를 포함하거나 포함하지 않는 백신(서브유닛(subunit) 단백질, 펩티드 및 다당류, 다당류 콘주게이트(conjugate), 유독소, 유전자 기반의 백신, 생 약독화, 제조합, 불활성화 전 세포, 바이러스 및 박테리아 벡터를 포함하지만 이에 한정되지 않음), 및 보통 감기용 제제, 항중독제, 항알러지제, 항구토제, 항비만제, 골다공증 방지제(antiosteoporotic), 항감염제, 진통제, 마취제, 식욕감퇴제, 항관절염제, 항천식제, 항경련제, 항우울제, 항당뇨제, 항히스타민제, 항염증제, 항편두통 제제, 멀미 방지 제제, 항오심제, 항신생물제, 항과킨슨증 약물, 가려움 방지제, 항정신병제, 해열제, 항콜린제, 벤조다이아제핀 길항제, 혈관확장제 - 일반 혈관, 관상 혈관, 말초 혈관 및 뇌 혈관을 포함함 -, 뼈 자극제, 중추 신경계 자극제, 호르몬, 수면제, 면역억제제, 근육 이완제, 부교감신경 차단제, 프로스타글란딘, 단백질, 펩티드, 폴리펩티드 및 기타 거대분자, 정신자극제, 진정제, 및 성기능 저하제 및 안정제(tranquilizer)와 같은 주요 치료제 전부를 포함하는 기타 다른 물질을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0030]

광범위한 중공 마이크로니들 형상, 예를 들어 원뿔형, 원통형, 피라미드형, 절두형, 비대칭형 및 이의 조합이 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 다양한 물질, 예를 들어 중합체, 금속, 및 규소 기반의 것이 또한 사용될 수 있으며, 이는 임의의 적합한 방식, 예를 들어 사출 성형, 스탬핑으로, 그리고 사진식각술(photolithography)을 이용하여 제조될 수 있다. 기재 상에서의 마이크로니들의 배열은 (어레이의 피부 접촉 표면을 향하여 볼 때) 랜덤 패턴, 다각형 패턴, 정사각형 패턴, 및 원형 패턴과 같은 임의의 패턴의 것일 수 있다.

[0031]

상기 설명에 더하여, 하기의 특허 문헌은 본 발명에 따른 사용에 유용하거나 적합할 수 있는 마이크로니들 기구, 재료, 제작, 어플리케이션, 및 용도를 개시한다: 미국 특허 제6,881,203호; 미국 특허 제6,908,453호; 미국 특허 출원 공개 2005-0261631호; 국제특허 공개 W02005/065765호; 국제특허 공개 W02005/082596호; 국제특허 공개 W02006/062974호; 국제특허 공개 W02006/135794호; 미국 특허 출원 공개 제2006/048640호; 미국 특허 출원 제60/793611호; 미국 특허 출원 공개 제2007/064789호; 국제특허 공개 W02006/062848호; 국제특허

공개 W02007/002523호; 및 미국 가특허 출원 제60/793564호.

- [0032] 실험
- [0033] 도 1a와 관련하여 상기에 설명한 마이크로니들 어레이 기구를 하기 실험 및 실시예에 사용하였다.
- [0034] 동물 모델 및 피부 준비
- [0035] 무모 기니아 피그(Hairless Guinea Pig; HGP)
- [0036] 수컷 HGP를 쓰리엠 IACUC-승인 동물 사용 용도로 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories; 미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)에 주문하고 그 프로토콜에 따라 사용하였다. 이 연구에서 사용한 모든 동물은 체중이 0.8-1 kg이었다.
- [0037] 집돼지
- [0038] 나이가 대략 6-18주이고 체중이 대략 10-30 kg이며 쓰리엠 IACUC-승인 동물 사용 용도로 획득한 암컷 집돼지에서 시험을 행하였다. 주입 동안 그리고 연구 전체에 걸쳐, 상기 돼지를 아이소플루란 (2-5%) 산소 믹스를 이용하여 마취 하에 유지하였다. 돼지 둔부의 상부 부분을 먼저 외과용 제모기(surgical clipper; 클립 블레이드 #50)를 사용하여 그리고 이어서 소량의 질레트 폼(Gillette Foam) 면도 크림을 사용하여 쉬크 쓰리(Schick 3) 면도기를 이용하여 면도하였다. 면도 후, 그 부위를 물로 행구고, 가볍게 두드려 건조시키고, 이어서 아이소프로필 알코올 (미국 미주리주 세인트 조셉 소재의 피닉스 파마슈티칼, 인크.(Phoenix Pharmaceutical, Inc.))로 닦아주었다(wiped).
- [0039] 혈청중 나록손의 측정
- [0040] 각 시점에서, 1.5-2 ml의 전혈을 배큐테이너 콜렉션즈 세트(Vacutainer Collections Set) (미국 뉴저지주 프랭클린 레이크 소재의 벡톤 디킨슨 앤드 컴퍼니(Becton Dickinson & Co.))를 이용하여 돼지의 귀 정맥으로부터 수집하였다. 전혈을 실온에서 30분 이상 동안 응고시킨 후 1500 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후, 혈청을 전혈로부터 분리하고, 추출할 때까지 냉보관하였다.
- [0041] 실온 혈청 샘플을 고상 추출 카트리지 (미국 캘리포니아주 토런스 소재의 피노미넥스(Phenomenex))를 사용하여 준비하였다. 카트리지를 메탄올 (미국 뉴저지주 깁스타운 소재의 이엠디 케미칼스, 인크.(EMD Chemicals, Inc.))로 컨디셔닝하고, 시약 등급 물로 평형화한 후 혈청 샘플을 로딩하였다. 혈청을 시약 등급 물 중 5% 메탄올 2 ml로 세척하고, 나록손을 100% 메탄올로 용출시켰다. 용리액을 14 ml 유리관 또는 16x100 mm 튜브에 수집하고, 37°C 수조에서 103.4 kPa(15psi)의 질소 하에 건조시켰다.
- [0042] 추출물을 5% 아세트니트릴/95%의 물 중 0.1% 포름산(미국 매사추세츠주 워드 힐 소재의 알파 에이사(Alfa Aesar))를 이용하여 재구성하고, 마이크로원심분리 튜브 (미국 뉴욕주 웨스트베리 소재의 에펜도르프(Eppendorf))로 옮기고, 14000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다.
- [0043] 추출물을 LCMSMS를 사용하여 정량적으로 분석하였다. 피노미넥스 C18 가드 컬럼 (미국 캘리포니아주 토런스 소재의 피노미넥스)과 함께 차례대로 애질런트 이클립스(Agilent Eclipse) XDB-C18 컬럼 (미국 델라웨어주 윌밍턴 소재의 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies))를 이용하여 분리시켰으며; 이동상은 0.1% 포름산 및 아세트니트릴이었고; 포름산은 1분에 걸쳐 95%로부터 10%로 감소되었다. 터보 이온스프레이 인터페이스(Turbo IonSpray interface)를 사용하여 양이온 모드로 실행되는 사이엑스(Sciex) API3000 트리플 쿼드(triple quad) 질량 분석계 (미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재의 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems))를 사용하여 하기 m/z 전이(transition)에서 생기는 생성물 이온을 정량적으로 모니터링하였다: 328.17 → 310.10 및 342.16 → 324.30. 나록손에 대한 선형 범위는 1/x 곡선 웨이팅(curve weighting)을 이용하여 평가할 경우 0.1 내지 100 ng/ml이었다.
- [0044] 다양한 크기의 돼지에게 투약하여 돼지 체중과 관련한 혈중 나록손 수준을 정규화하였으며, 혈중 나록손 수준에 돼지 체중 1 kg당 혈액 62 ml의 변환 인자를 곱하고 이어서 투약시 돼지의 체중(kg)을 곱하였다. 최종 결과를 돼지당 나록손 μg 으로서 도시한다.
- [0045] HGP 및 돼지에서의 침투 깊이
- [0046] 기술 문헌을 기반으로 하면, 그리고 미세구조체의 크기를 고려하면, 미세구조체당 0.004-0.16 N의 힘이 각질층의 침투에 필요한 것으로 추정되었다 (문헌[S.P. David, B.J. Landis, Z.H. Adams, M.G. Allen, M.R.

Prausnitz. Insertion of microneedles into skin: measurement and prediction of insertion force and needle fracture force. Journal of Biomechanics. 37:115-116 (2004)]). 본 발명에서 사용한 미세구조체의 충분한 내구성을 보장하기 위하여, 어레이를 비-탄성 표면에 대하여 눌렀으며, 대략 245 N의 힘이 어레이에 가해졌을 때 팁 굽힘(tip bending)이 일어났다.

[0047] 일반적으로 돼지 피부는 한선을 전혀 포함하지 않는다는 것을 제외하고는 두께, 모 밀도 및 하부 조직에의 부착에 있어서 인간 피부와 유사한 것으로 간주된다. 이들 연구에 사용한 돼지의 표피의 깊이가 인간에게서 발견되는 것과 대략적으로 유사할 경우, 침투 깊이 데이터는 본 발명에서 사용한 중공 마이크로니들 기구 (도 1a 참조)의 가능한 주입 깊이가 180-280 μm (평균 250 μm)임을 나타내는데, 이는 주입 동안 있게 되는 배압의 크기에 영향을 줄 수 있는 진피 또는 표피에 상응할 수 있는 깊이이다. 따라서, 마이크로니들 높이가 약 500 μm 이기는 하지만 실제 침투 깊이는 대략적으로 그것의 절반이었음이 이해될 것이다.

[0048] 침투 깊이(depth of penetration; DOP) 실험을 HGP 및 집돼지 둘 모두에서 완료하였으며; 그 결과가 표 I에 요약되어 있다.

[0049] [표 I]

HGP 및 집돼지에서 수집한 DOP 데이터의 요약

	HGP 에서의 DOP	돼지에서의 DOP
적용 횟수 *	6	6
평균 (μm)	210 μm	250 μm
표준 편차 (μm)	30 μm	40 μm
% RSD	15 %	16 %

* 각각의 적용은 18개의 측정된 미세구조체를 포함하는 1개의 어레이로 이루어짐

[0050]

[0051] 힘 시험 실험에서 미세구조체의 파쇄가 관찰되지도 않았고 DOP 시험 이후에 임의의 파손된 니들이 관찰되지도 않았다.

[0052] 도 2a 및 도 2b는 패치 제거 후 HGP 상의 적용 부위를 예시한다. 도 2a는 적용 이전에 마이크로니들 상에 코팅된 로다민 B 염료에 의해 만들어진 표시(marking)를 예시한다. 도 2b는 마이크로니들 어레이를 제거한 후 메틸렌 블루에 의한 염색에 의해 만들어진 표시를 예시한다. 18개의 미세구조체 각각에 의한 각질층 침투가 도 2b에서의 메틸렌 블루 도트 패턴으로부터 명백하다. 혈액은 적용 동안 또는 적용 후 관찰되지 않았다.

[0053] 돼지에서, 최대 1 ml의 몇몇 주입을 살균 5% 텍스트로스 또는 0.001% 메틸렌 블루 용액을 이용하여 행하였다. 일단 제형을 전달하였으면, 당해 시스템에서의 배압을 주입전 수준으로 되돌리면서 당해 기구를 최대 10분 동안 적소에 머무르게 하였다. 도 2는 0.001% 메틸렌 블루 제형 800 μl 를 돼지 내로 피내 주입한 결과를 예시한다. 피부는 패치 제거 후 촉감이 건조하며; 주입한 제형의 질은 청색은 이 처리의 시각적 평가를 제공한다.

[0054] 도 3a 및 도 3b는 패치 제거 후 각각 T= 0 및 T= 9 min에서 돼지에서의 0.05% 메틸렌 블루 제형의 피내 주입의 이미지를 예시한다. 피부는 촉감이 건조하였다.

[0055] 피부 상의 각각의 청색 스폿은 어레이 상의 18개의 중공 미세구조체 중 하나에 상응한다. 염료는 9분 후 약간 변진 (확산된) 것처럼 보이지만, 청색 얼룩은 1시간 미만 내에 그 자국이 사라진다 해도 본질적으로 24시간 후에 여전히 변화되지 않은 채 남아있었다. 염료는 실제로 조직 내에 착색되거나 침전될 가능성이 있으며, 이러한 의미에서, 염료는 아마도 주입 후 장기간에 걸친 피내 주입 패턴의 효과적인 지시자(indicator)는 아닌 것 같다.

[0056] 주입 후 중공 마이크로니들 패치의 제거시에, 전형적으로 소량 (1-3 μl)의 제형이 피부 표면 상에서 관찰된다. 이 유체를 티슈로 부드럽게 닦아냄으로써 제거할 때, 추가의 유체는 관찰되지 않는다. 중공 마이크로니들 어레이의 크기인 연분홍색 반점이 패치 제거시에 전형적으로 보이지만, 상기 반점은 5분 이내에 거의 구별할 수 없게 되도록 희미해진다. 다시 대략적으로 중공 마이크로니들 어레이의 크기인 작은 돔(dome)이 돼지 피부에서 또한 관찰되었다. 약간의 압력 하에서 돔을 눌러보았더니 "누출"(leak)되지 않았다. 적용 패치를 제거한지 40분 이내에 돔을 시각적으로 그리고 촉각적으로 분석하였다. 적용한지 24시간 및 48시간 후에 적용 부위를 관찰해 보면 홍반 또는 부종의 증거가 전혀 나타나지 않았다.

[0057] 실시예 1. 돼지에서의 고용량 텍스트로스 주입

[0058] 고용량 주입을 집돼지에 대해 입증하였다. 적용 후 중공 마이크로니들 어레이 패치에 연결되는 경우, 돼지에

사용된 주입 시스템은 제형을 전달하기 위하여 표준 의료 장비를 이용한다. 중공 마이크로니들 적용 패치를 시판용 사전 살균 폴리에틸렌 IV 익스텐션 세트(Extension Set; 프랑스 에쿠양 소재의 비공 코포레이션(Vygon Corporation))를 통하여 메드퓨전(Medfusion) 3500 시린지 펌프 (미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 스미스 메디칼(Smiths Medical))에 결합시키는데, 이 시린지 펌프는 인라인(in-line) 사전 살균 DTX 플러스(Plus) TNF-R 압력 변환기 (미국 유타주 샌디 소재의 비디 인퓨전 테라피 시스템즈, 인크.(BD Infusion Therapy Systems, Inc.))를 포함한다. 메드퓨전 3500 펌프는 병원 설비에서 일반적으로 사용되며 미리 조절된 안전 정지 특징부(pre-set safety stop feature)를 갖는다. 압력 판독치를 매 2초마다 대략 1회 측정하는 비율로 기록하였다. 주사용 용액인 5% 텍스트로스, USP (미국 일리노이주 디어필드 소재의 박스터 헬스케어(Baxter Healthcare))를 수령한 대로 주입에 사용하였다. 0.001% 메틸렌 블루 용액을 살균수를 사용하여 제조하고, 여과한 후 투여하였다.

[0059] 나이가 대략 6-18주이고 체중이 대략 10-30 kg이며 쓰리엠 IACUC-승인 동물 사용 용도로 획득한 암컷 집돼지에서 시험을 행하였다. 주입 동안 그리고 연구 전체에 걸쳐, 상기 돼지를 아이소플루란 (2-5%) 및 산소 믹스를 이용하여 마취 하에 유지하였다. 돼지 둔부의 상부 부분을 먼저 외과용 제모기(클리프 블레이드 #50)를 사용하여 그리고 이어서 소량의 질레트 폼 면도 크림을 사용하여 쉬크 쓰리 면도기를 이용하여 면도하였다. 면도 후, 그 부위를 물로 행구고, 가볍게 두드려 건조시키고, 이어서 아이소프로필 알코올 (미국 미주리주 세인트 조셉 소재의 피닉스 파마슈티칼, 인크.)로 닦아주었다.

[0060] 물 중 5% 텍스트로스 최대 1 mL을, 또는 날록손 최대 425 mcL를 돼지의 상부 둔부 부분에 전달하였다. 주입 동안 계속적으로 배압을 모니터링하여 주입 시스템에서의 누출의 부재를 검증하였다. 돼지에서 이용한 전형적인 주입 속도 프로파일을 하기 표 II에 제공한다.

[0061] [표 II]

돼지 내로의 2가지 개별적인 1 mL 텍스트로스 주입물의 주입 조건의 요약

주입	최대 속도 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	$\mu\text{L}/\text{min}$ (시간) 단위의 주입 속도 프로그램
1003 μL 텍스트로스	50	10 (5min), 20 (7.5min), 30 (10min), 40 (7.5min), 50 (4min)
1003 μL 텍스트로스	75	10 (1min), 25 (2min), 50 (4min), 75 (대략 10min)
425 μL 날록손	100	10 (1min), 25 (1min), 50 (1min), 100 (지속)
330 μL 날록손	75	10 (1min), 25 (2min), 50 (5min), 75 (지속)

[0062]

[0063] 주입 후, 중공 마이크로니들 어레이를 제거하였으며, 이에 의해 피부 밑에 작은 수포가 남겨졌다. 이 수포는 40분 이내에 완전히 사라졌다. 패치 제거 후 48시간 내내 관찰하는 동안 돼지에서 부위 반응이 전혀 관찰되지 않았다.

[0064] 텍스트로스 및 메틸렌 블루 주입 동안 계속적으로 배압을 모니터링하여 기록하였다. 3회의 주입에 있어서 측정 한 최대 배압을 주입 조건과 함께 표 III에 제공한다.

[0065] [표 III]

돼지 내로의 2가지 개별적인 1 mL 텍스트로스 주입물의 주입 조건의 요약

주입	최대 속도 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	최대 배압 (kPa (psi))	$\mu\text{L}/\text{min}$ (시간) 단위의 주입 속도 프로그램
1003 μL 텍스트로스	50	62.7 (9.1)	10 (5min), 20 (7.5min), 30 (10min), 40 (7.5min), 50 (4min)
1003 μL 텍스트로스	75	30.3 (4.4)	10 (1min), 25 (2min), 50 (4min), 75 (대략 10min)
750 μL 메틸렌 블루	100	111.7 (16.2)	10 (1min), 25 (1min), 50 (1min), 100 (지속)

[0066]

[0067] 실시예 2. 생성된 PK 프로파일을 이용한 날록손 주입

[0068] 주입을 더욱 잘 정량화하려는 노력으로, 1 mg/mL의 시판용 날록손 제형을 중공 마이크로니들 POC 기구를 이용하여 돼지 내로 주입하였다. 날록손은 헤로인과 같은 약물의 과다복용에 주로 대항하기 위하여 사용되는 μ -오피오이드 수용체의 경쟁적 길항제이다. 빠른 반응을 위하여 전형적으로 정맥내 투여되는 날록손은 경구 투여될 때 단지 약 2%의 생체이용률을 갖는다. 날록손은 잘 흡수되지만, 제1 패스(pass) 동안 거의 90%가 제거된다.

문헌 개관에 의하면 성인에서의 날룩손의 반감기는 30-81분이며 아동에서는 상당히 더 길다 (대략 3시간)는 것이 나타났다. 날룩손은 대사산물로서 소변으로 배설된다.

[0069] 주입 전에 그리고 주입 이후 최대 2시간의 특정한 시점에서 돼지의 귀 정맥으로부터 혈액 샘플을 수집하였다. 샘플을 준비 및 분석하여 혈청중 날룩손 수준을 결정하였다. 비교를 위하여, 피하 또는 정맥내 주사를 이용하여 동일한 시판용 날룩손 제형을 나이브(naive) 돼지에 투약하였다. 피내 주입에서와 같이, 혈액 샘플을 수집하여 날룩손 수준에 대하여 분석하였다.

[0070] 중공 마이크로니들 주입, 피하 주사 및 IV 주사 후 생성된 PK 프로파일을 비교하는 연구에 3마리의 상이한 동물을 사용하였다. 돼지는 투약 시점에서 체중이 10-22 kg이었고 연령 범위는 1.5-3개월이었다. 날룩손 염산염의 시판용 제형 (1 mg/ml) (미국 캘리포니아주 사우스 엘 몬테 소재의 인터내셔널 메디케이션 시스템즈, 리미티드.(International Medication Systems, Ltd.)을 주입에 사용하였다. 표 IV는 중공 마이크로니들 기구를 이용하여 실시한 날룩손 투여에서 사용한 주입 프로파일을 예시한다.

[0071] [표 IV]

날룩손 주입에 있어서의 주입 조건의 요약

총 용량	최대 속도	$\mu\text{l}/\text{min}$ (시간) 단위의 주입 속도 프로파일
425 μl	30 ($\mu\text{l}/\text{min}$)	10 (5 min), 20 (7.5 min), 30 (지속)
200 μl	75 $\mu\text{l}/\text{min}$	25 (1 min), 50 (2 min), 75 (지속)
330 μl	75 $\mu\text{l}/\text{min}$	10 (1 min), 25 (2 min), 50 (5 min), 75 (지속)

[0072]

[0073] 전달 경로에 의한 시간에 대한 날룩손 혈중 수준의 비교 그래프가 도 4에 예시되어 있다. 날룩손을 피하 주사에 의해 돼지에 또한 투여하였다. 이들 돼지는 체중 및 연령 면에서 중공 마이크로니들 기구를 통하여 날룩손을 투여한 것과 유사하였다. 이들 결과는 중공 마이크로니들 및 피하 주사를 통한 날룩손의 비견되는 전달을 나타낸다. 주입을 개시한지 최대 2시간 후에 수집한 혈액 샘플을 기반으로 하면, 중공 마이크로니들 기술에 의해 투여한 날룩손의 생체이용률은 피하 투여에서 생기는 것의 107+/-35%인 것으로 추정된다.

[0074] 실시예 3. 텍스트로스를 이용한 인간 주입 연구

[0075] 상기에 설명한 동일 장치를 이용하여 고용량, 고속 주입의 입증을 인간에 대해 행하였다. 인간 임상 시험 동안, 28명의 대상에게 그의 상완 및/또는 허벅지에 4-6가지의 순차적 중공 마이크로니들 위약 주입물을 투여하였다. 주입 전체에 걸쳐 배압을 계속적으로 모니터링하였다. 10점의 통증 기준 (도 4 참조)을 이용하여, 각각의 대상에게 중공 마이크로니들 패치의 적용 및 제거와 관련된 통증을 등급화하도록 요청하였으며; 또한 대상에게 주입 동안 매 10분마다 또는 10분 미만의 시간 내에 주입이 끝날 경우 주입 마지막에 주입과 관련된 통증을 등급화하도록 요청하였다.

[0076] 도 5, 도 9, 도 10 및 도 11은 하기 통증 기준을 기반으로 하여 통증과 관련된 데이터를 도시한다.

무통	극중스리움		불편함		활성도		참을 수 없음			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
무통	경중 통증		중등도 통증		중증 통증		상당할 수 있는 최악의 통증			

[0077]

[0078] 개시한 125가지의 주입물 중, 750 μl 이상인 46가지의 주입물을 투여하였다. 연구 동안 상이한 주입 속도 프로파일을 이용하였으며, 이는 10-433 $\mu\text{l}/\text{min}$ 의 주입 속도를 포함하였다. 대상이 감지하는 통증과 주입물 용량 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 표 V에는 고용량 (카테고리 3, > 750 μl) 주입물을 받은 대상에 대하여 카테고리별로 주입 동안의 최고 주입 속도, 주입 용량 및 최대 불편이 요약되어 있다.

[0079] [표 V]

카테고리별 주입 파라미터의 요약

	주입물의 #	평균 통증	평균 배압 (kPa (psi))	평균 용량 $\mu\ell$	최고 속도 ($\mu\ell / \text{min}$)
카테고리 1 (0-250 $\mu\ell$)	52	1.40 +/- 0.77	60.7 (8.8) +/- 35.9 (5.2)	133 +/- 60	76 +/- 79
카테고리 2 (250-750 $\mu\ell$)	27	1.96 +/- 1.66	93.1 (13.5) +/- 34.5 (5.0)	427 +/- 148	90 +/- 73
카테고리 3 (750-1000 $\mu\ell$)	46	1.83 +/- 1.12	92.2 (13.37) +/- 29.0 (4.20)	970 +/- 65	126 +/- 93

[0080]

[0081]

도 5 내지 도 8은 카테고리에 의해 분류되는 주입 파라미터의 분포에 대한 요약을 제공한다. 도 5는 카테고리 1에 대한 주입 통증을 도시한다. 도 6은 카테고리에 대한 최대 주입 압력을 도시한다. 도 7은 카테고리에 대한 최대 주입 속도를 도시한다. 도 8은 카테고리에 대한 주입 용량을 도시한다.

[0082]

표 VI은 모든 카테고리 3 주입물에 있어서의 주입 파라미터의 요약을 제공한다.

[0083]

[표 VI]

고용량 주입물을 받은 대상에 있어서의 통증 점수 및 주입 파라미터의 요약

대상 ID	부위	마지막 속도 ($\mu\ell/\text{min}$)	초기 속도 (mcl/min)	최대 속도 ($\mu\ell/\text{min}$)	용량 ($\mu\ell$)	최대 압력 (psi)	총 주입 시간 (min)	주입 통증
7	LLT	30	10	30	800	9.6		2
7	LUT	35	10	35	1000	8.3		1
7	RUT	46.7	10	46.7	908	7.3		1
10	LUT	25		25	767	5.6		4
10	LLT	58.3	10	58.3	1001	11.8		4
10	RUT	58.3		58.3	1001	5.9		4
11	RLT	30	10	30	804	16.9		3
11	LUT	46.7	10	46.7	1000	12.9		2
12	LUT	46.7	10	46.7	1001	7.8		4
12	LLT	58.3	10	58.3	1001	8.6		4
12	RLT	80	10	80	1001	13.1		5
13	LLT	66.7	166.7	166.7	1000	13.3		3
13	RUT	95	25	95	1000	9.2		3
13	LUT	58.3	16.6	58.3	1000	8.5		3
14	RA	58.3	16.6	58.3	858	14.0		1
15	LLT	83.3	83.3	83.3	1000	14.0		2
15	RLT	243.3	83.3	243.3	1000	10.0		2
16	LUT	100	83.3	100	1002	13.8		2
16	LLT	58.3	83.3	83.3	1001	15.3		1
17	RA	50	83.3	83.3	1000	11.6		1
17	LT	58.3	83.3	83.3	1000	14.1		2
17	RT	58.3	83.3	83.3	1000	16.6		3
18	LUT	83.3	83.3	83.3	1001	11.1		2
18	RUT	100	83.3	100	1001	12.1		2
19	LLT	83.3	83.3	83.3	1000	12.0		2
19	LUT	100	83.3	100	823	14.3		1
19	RUT	100	83.3	100	1000	4.3		1
20	LA	66.7	83.3	83.3	1001	14.6		1
20	RA	50	83.3	83.3	1001	14.6		1
21	LUT	100	100	100	1000	15.2	0:10:11	2
23	LLT	200	100	200	840	16.4	0:05:30	2
22	LLT	166.7	100	166.7	1000	17.6	0:08:30	1
22	LMT	183.3	116.7	183.3	1001	19.3	0:07:12	1
24	LUT	266.7	66.7	266.7	1000	15.6	0:06:30	1
26	LMT	250	100	250	880	15.3	0:06:00	1
26	LLT2	116.7	116.7	116.7	1002	14.8	0:10:50	1
26	RLT	100	133.3	133.3	1001	16.2	0:12:10	1
28	RUT	200	200	200	1000	17.3	0:07:06	1
28	LUT	150	400	400	913	16.6	0:07:58	1
28	LLT	100	433.3	433.3	1000	10.4	0:11:14	1
25	RMT	150	100	150	970	22.0	0:09:00	1
25	RUT	180	117	180	1000	20.0	0:08:48	1
27	LUT	117	150	150	1000	18.5	0:11:00	1
27	RUT	183	167	183	1000	15.4	0:07:00	1
27	RLT	200	200	200	1000	22.8	0:07:38	1
27	LMT	117	333	333	1000	17.0	0:10:17	1

부위에 대한 해설: 1-L/R=좌측/우측; 2-L/U/M=하부/상부/중간부; 3-T/A=대퇴부/팔

[0084]

[0085]

도 9 내지 도 11은 단지 카테고리 3 (750-1000 $\mu\ell$) 주입물에 있어서의 주입 통증과 다양한 주입 파라미터 사이의 관계를 도시한다. 도 9는 최대 주입 압력에 대한 주입 통증을 도시한다. 도 10은 최대 주입 속도에 대한

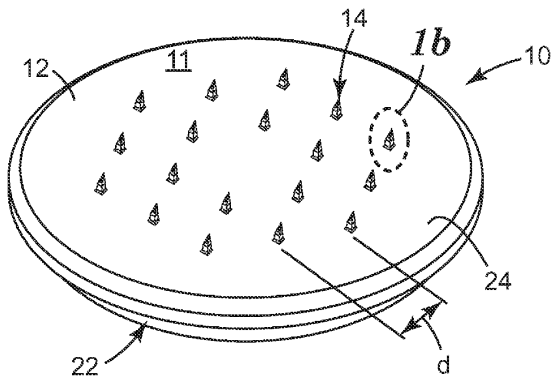
주입 통증을 도시한다. 도 11은 주입 용량에 대한 주입 통증을 도시한다.

[0086]

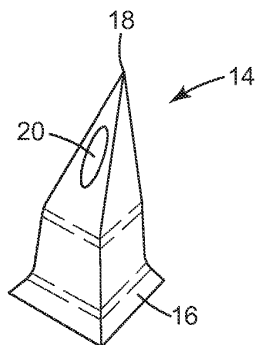
본 발명의 범주 및 사상을 벗어나지 않고도 본 발명에 대한 다양한 예측할 수 없는 변형 및 변경이 당업자에게 명백하게 됨이 이해될 것이다. 본 발명은 본 명세서에 개시된 예시적 실시 형태 및 실시예로 부당하게 제한하고자 하는 것이 아니며, 그러한 실시예 및 실시 형태는 단지 예시의 목적으로 제시되고, 본 발명의 범주는 이하의 본 명세서에 개시된 특허청구범위로만 제한하고자 함을 이해하여야 한다.

도면

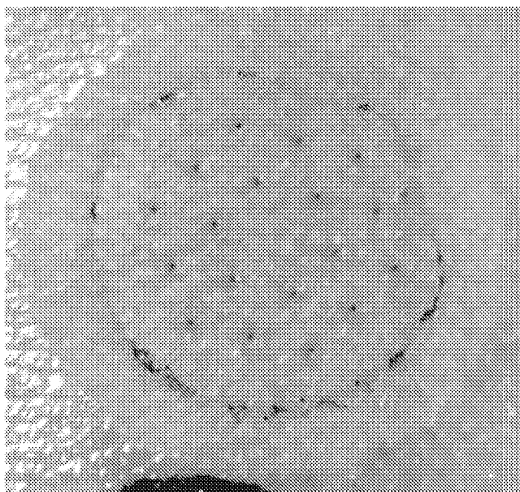
도면1a



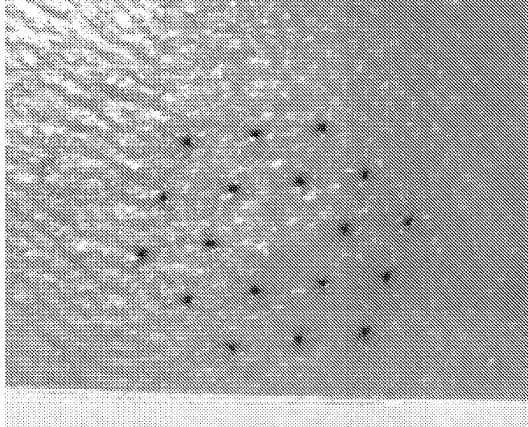
도면1b



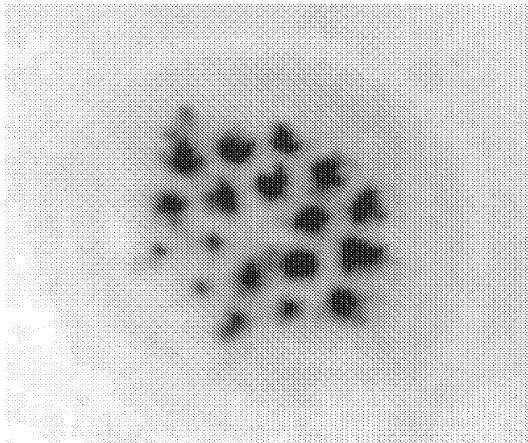
도면2a



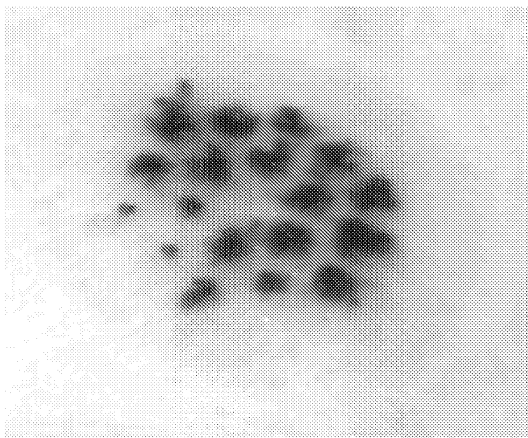
도면2b



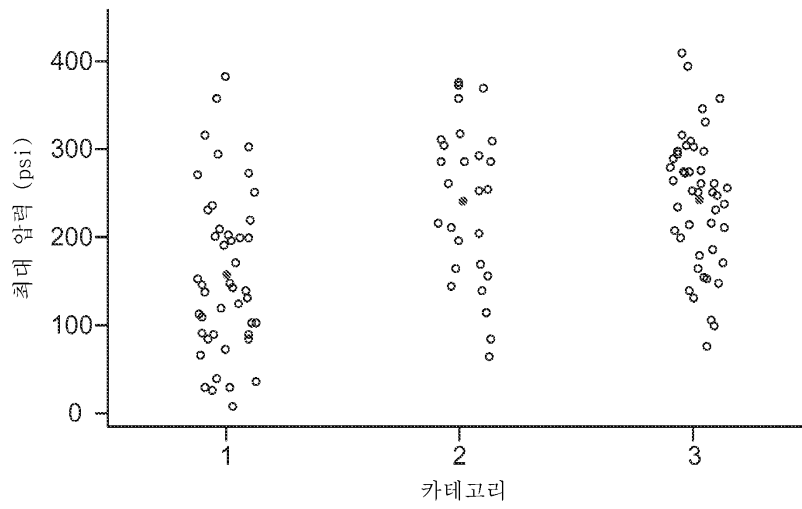
도면3a



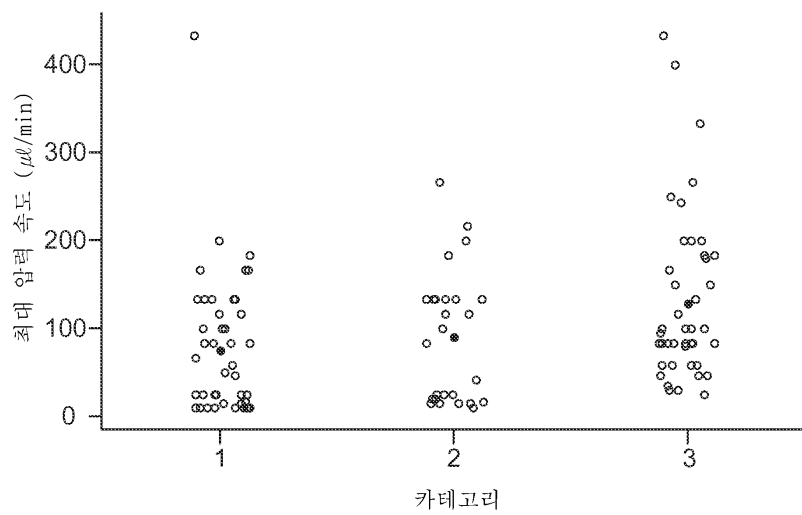
도면3b



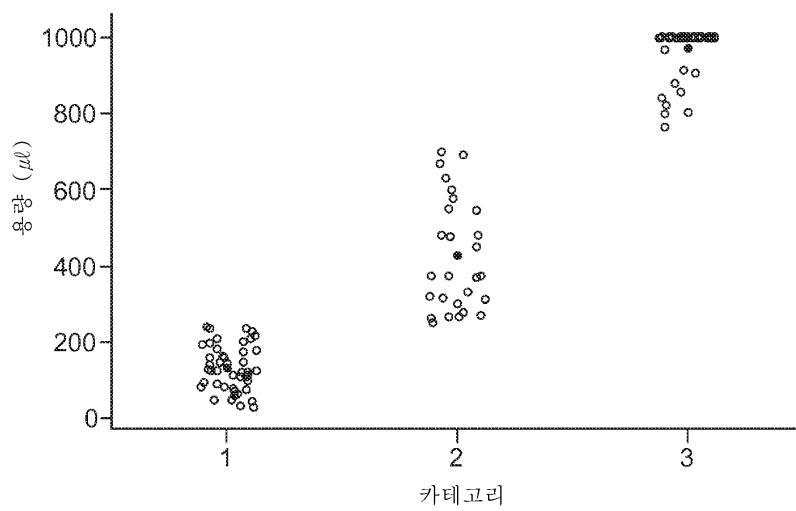
도면6



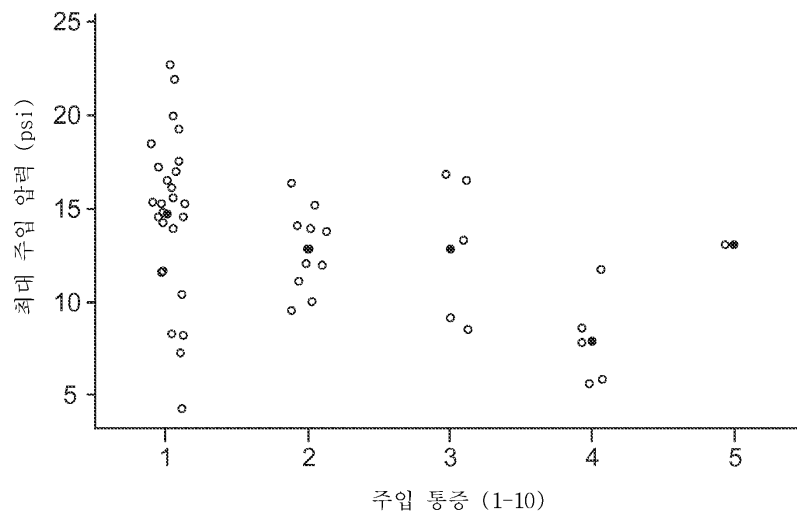
도면7



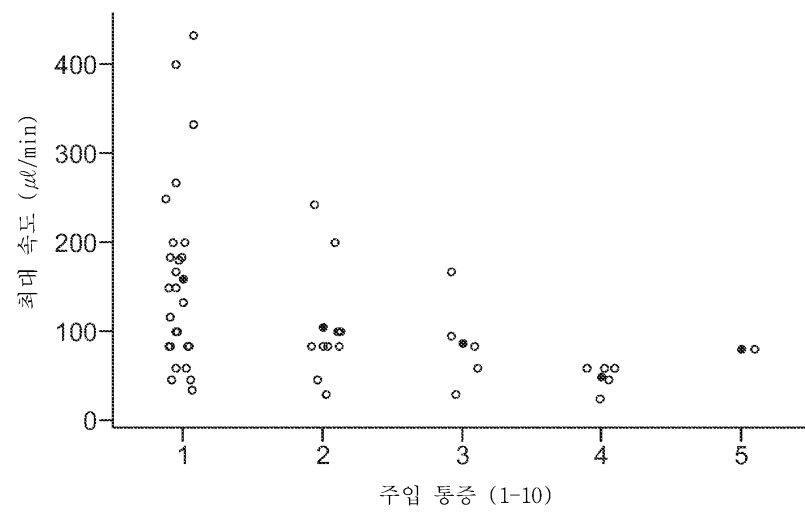
도면8



도면9



도면10



도면11

