



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월14일  
(11) 등록번호 10-0897148  
(24) 등록일자 2009년05월04일

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7017786

(22) 출원일자 2002년12월27일

심사청구일자 2006년06월27일

번역문제출일자 2002년12월27일

(65) 공개번호 10-2003-0017567

(43) 공개일자 2003년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/020782

국제출원일자 2001년06월29일

(87) 국제공개번호 WO 2002/02179

국제공개일자 2002년01월10일

(30) 우선권주장

09/606,909 2000년06월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US1995997501 A1

US19985848991 A1

US19945328483 A1

US19763964482 A1

전체 청구항 수 : 총 4 항

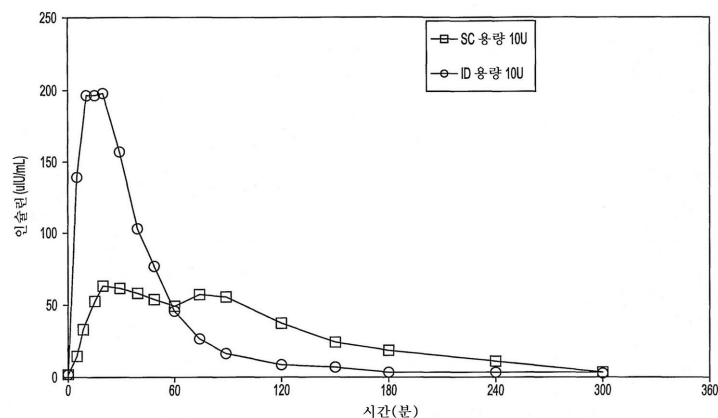
심사관 : 허주형

(54) 물질의 피부내 전달을 위한 현미침

(57) 요약

0 내지 1 mm 사이의 노출 길이의 출구를 갖는 적어도 하나의 작은 게이지 중공 바늘을 통하여 물질을 투여하는 것을 포함하는 포유류 피부내 공간으로 물질이 도입되는 직접적 전달 방법이 개시된다. 물질의 전달이 0.3 mm 내지 2 mm의 깊이에서 일어나도록 출구는 0.3 mm 내지 2 mm의 깊이로 피부로 삽입된다.

대표도



(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에콰도르, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 콜롬비아

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 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, 터키

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

**특허청구의 범위**

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

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**

약제학적 물질의 피부내 주사를 위한 현미침(microneedle)에 있어서, 현미침은 물질을 진피로만 전달하기 위한 출구 및 0.5 mm 내지 1.7 mm의 삽입 길이를 갖고, 현미침의 상기 삽입 길이가 완전히 피부로 삽입될 때 상기 출구의 어느 부분도 진피의 외부에 있지 않도록 상기 출구는 0 내지 1 mm의 노출 높이를 갖는 30 내지 34 게이지 바늘인 현미침으로서, 시린지, 주입 펌프, 압전기(piezoelectric) 펌프, 전동 펌프, 전자기 펌프 및 벨레빌(Belleville) 스프링으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 1종 이상의 유체 구동 수단을 갖는 것을 특징으로 하는 현미침.

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

제 38 항에 있어서, 선형 배열 또는 2-차원 배열로 조립되거나 제조되는 복합 현미침인 것을 특징으로 하는 현미침.

**청구항 44**

제 43 항에 있어서, 배열이 3 현미침을 포함하는 것을 특징으로 하는 현미침.

**청구항 45**

제 43 항에 있어서, 배열이 6 현미침을 포함하는 것을 특징으로 하는 현미침.

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

## 청구항 62

삭제

## 청구항 63

삭제

## 청구항 64

삭제

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본 발명은 피부의 피내층으로 물질을 투여하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다.
- <2> 본 출원은 2000. 6. 29일자 출원된 미국출원 제09/606,909호의 일부계속출원 (continuation-in-part)이다.

### 배경기술

- <3> 진단 시약 및 약물과 같은 약제학적 물질을 효율적이고 안전하게 투여하는 것의 중요성은 오래 전부터 인식되어 왔다. 비록 생명공학분야로부터 유래된 단백질과 같은 대형 분자의 적절한 생체이용률을 얻는, 모든 약제학적 물질을 위한 중요한 고찰은 최근에야 조명되었지만, 이는 유효하고 재현성 있는 흡수를 얻기 위해 필요하다 (Cleland *et al.*, *Curr. Opin. Biotechnol.* 12: 212-219, 2001). 통상적인 바늘의 사용은 피부를 통한 투여에 의해 사람 및 동물에게 약제학적 물질을 전달하기 위한 하나의 접근법을 오래 전부터 제공하였다. 주사의 용이성을 개선하고 통상의 바늘과 관련된 환자의 불안 및/또는 고통을 감소시키는 한편, 피부를 통한 재현성 있고 유효한 전달을 달성하기 위해 상당한 노력이 이루어져 왔다. 또한, 어떤 전달계는 바늘을 완전히 제거하고, 전리요법 전류(iontophoretic currents) 또는 전자천공(electroporation) 또는 열천공(thermal poration) 또는 초음파요법(sonophoresis)과 같은 화학적 매개체 또는 외부의 추진력에 의존하여 피부의 최외각층인 표피층을 침투하고 피부 표면을 통하여 물질을 전달하다. 그러나, 이러한 전달계는 재현성 있게 피부 장벽을 침투하거나 피부 표면 아래 주어진 깊이로 약제학적 물질을 전달하지 못하여, 결과적으로 임상 결과가 변할 수 있다. 따라서, 바늘에 의한 것과 같은 표피의 기계적 침투는 피부 표면을 통한 가장 재현성 있는 물질의 투여 방법을 제공하는 것이고, 투여된 물질의 위치에서 제어 및 신뢰성을 제공하는 것으로 믿어진다.
- <4> 피부 표면 아래로 물질을 전달하기 위한 접근법은 거의 배타적으로 피부내 투여(transdermal administration), 즉 피부 아래의 위치까지 피부를 통한 물질의 전달에 관련된다. 피부내 전달은 피하(subcutaneous), 근육내(intramuscular) 또는 정맥내(intravenous) 투여 경로를 포함하는데, 이 중에서 근육내(IM) 및 피하(SC) 주사가 가장 흔하게 사용된다.
- <5> 해부학적으로, 신체의 외부 표면은, 외부의 표피와 그 아래의 진피, 두 개의 주된 조직층으로 구성되며, 이들이 함께 피부를 구성한다(Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford University Press, New York, 1991 참조). 표피는 총 두께 75 내지 150  $\mu\text{m}$ 의 5 개 층(layer 또는 stratum)으로 세분된다. 표피 아래는 진피가 놓이는데, 이는 유두 진피(papillary dermis)라고 호칭되는 최외각 부분과, 망상 진피(reticular dermis)라고 호칭되는 더 깊은 층의 두 개 층을 포함한다. 유두 진피는 방대한 미소순환 혈액과 임파 신경총을 포함한다. 대조적으로, 망상 진피는 비교적 비세포적이고 비혈관적으로 치밀한 콜라겐성 및 탄성 결합 조직으로 이루어진다. 표피 및 진피 아래에는 하피(hypodermis)라고 호칭되는 피하 조직이 있는데, 이는 결합 조직과 지방 조직으로 구성되어 있다. 피하 조직 아래에는 근육 조직이 있다.
- <6> 이상에서 언급된 바와 같이, 피하 조직 및 근육 조직 양자는 약제학적 물질의 투여를 위한 위치로서 통상적으로 사용된다. 그러나, 진피는 물질의 투여를 위한 위치로서 거의 대상이 되지 못하는데, 이는 적어도 부분적으로는 피부내 공간으로 정확한 바늘 배치가 어려운 것에 기인한다. 더욱이, 진피, 특히 유두 진피는 고도의 혈관분포를 갖는 것으로 알려져 있음에도 불구하고, 피하 투여에 비해 투여된 물질을 위한 개선된 흡수 프로파일을 얻도록 이러한 고도의 혈관분포의 이점을 이용하는 것이 지금까지 인식되지 않았다. 이는 작은 약물 분자는 진피보다 훨씬 용이하게 예측되는 대상인 피하 조직으로 투여된 후 통상적으로 신속하게 흡수되기 때문이다. 반면에,

단백질과 같은 대형 분자들은 혈관분포의 정도에 관계 없이 통상적으로 모세관 상피를 통하여 잘 흡수되지 못하여, 대형 분자에서도 피부내 투여를 달성하기에 더 어려운 만큼 피하 투여 보다 상당한 흡수 이점을 달성한다고 예측할 수 없었다.

<7> 표면 아래 피부로, 그리고 피부내 공간의 영역으로 투여하기 위한 하나의 접근법은 일상적으로 만투 투베르쿨린 시험(Mantoux tuberculin test)에 사용된다. 이 과정에서는, 정제된 단백질 유도체가 27 또는 30 게이지 바늘을 사용하여 피부 표면에 얇은 각도로 주입된다(Flynn *et al.*, *Chest* 106: 1463-5, 1994). 그러나, 주사 위치에 있어서 불확정성의 정도는 어느 정도 잘못된 음성 시험 결과를 야기한다. 더우기, 이 시험은 주사 부위에서의 반응을 도출해내기 위한 국소화 주사를 포함하므로, Mantoux 접근법은 물질의 전신적 투여를 위한 피부내 주사의 사용을 유도하지 못하였다.

<8> 몇몇 그룹에서는 "피부내" 주사라는 특징을 갖는 것에 의한 전신 투여에 대하여 보고하고 있다. 이러한 보고의 하나에서, 피하 및 "피부내" 주사로서 기술된 것의 비교 연구가 수행되었다(Autret *et al.*, *Therapie* 46: 5-8, 1991). 시험된 약제학적 물질은 분자량 약 3600의 단백질인 칼시토닌이었다. 이 약물은 피부내 주입된 것으로 언급되었지만, 4 mm 바늘을 사용한 주사는 기준에 대하여 60 도 각도로 밀어졌다. 이는 주사물이 약 3.5 mm 깊이로 혈관화된 유두 진피 보다 망상 진피의 낮은 부분 또는 피하 조직으로 배치되도록 할 것이다. 사실, 이 그룹에서 피하 조직 보다 망상 진피의 낮은 부분으로 주입하였다면, 이 물질이 비교적 낮은 혈관도의 망상 진피로 서서히 흡수되거나 피하 영역으로 확산되어 기능적으로 피하 투여 및 흡수와 동일한 결과를 야기하였을 것으로 예측된다. 이러한 실제 또는 기능적 피하 투여는, 최대 혈장 농도가 도달한 시기에 있어서, 각 분석 시기에서의 농도와 곡선한 영역에서 피하 투여와 피부내 투여라고 특징지어지는 것 사이에 차이가 적은 것으로 보고되는 것을 설명할 것이다.

<9> 유사하게, 브레솔레 등은 4 mm 바늘을 사용하여 "피부내" 주사로 특징지어지는 방법으로 세프트아지딴(ceftazidime)을 투여하였다(Bressolle *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 82: 1175-1178, 1993). 세프트아지딴 나트륨은 친수성으로 비교적 낮은 분자량을 갖고 있기 때문에 이 경우 양호한 피하 흡수가 기대된다고 하더라도, 이것은 피부 표면 아래 4 mm 깊이로 주사되어 실제적 또는 기능적으로 피하 주사로 되는 결과를 야기하였다.

<10> 다른 그룹에서도 피부내 약물 전달 장치로서 기술된 것을 보고하였다(U.S. Patent No. 5,007,501). 주사는 낮은 속도인 것으로 표기되었고 주사 부위는 표피 아래의 어떤 영역, 즉 표피와 진피 사이의 경계 영역 또는 진피의 내부 또는 피하 조직인 것으로 의도되었다. 그러나, 이 문헌은 진피로의 선택적 투여를 제시하는 어떠한 교시도 제공하지 못할 뿐 아니라, 이러한 선택적 투여로부터 야기될 수 있는 어떠한 가능한 약물동력학적 이점도 제시하지 못하였다.

<11> 이에 따라, 약제학적 물질의 투여를 위한 효율적이고 안전한 방법 및 장치의 필요성이 계속적으로 남아있다.

### 발명의 상세한 설명

<12> 본 발명은 피부 공간을 직접적 목표로 하는 것에 근거한 신규의 비경구적 투여 방법에 관련되며, 이에 의해 이 방법은 투여된 물질의 약물동력학적(pharmacokinetics: PK) 및 약물동태학적(pharmacodynamics: PD) 변수를 극적으로 변화시킨다. 이하에서, 예를 들어 현미침-베이스의 주사 및 주입 시스템(또는 피부내 공간을 정확히 표적으로 하는 다른 수단)을 사용하는 피부-접근 수단으로서 언급되는 직접적인 피부내(intradermal: ID) 투여 수단의 사용에 의해, 특히 단백질 및 펩티드 호르몬과 같은 약물 및 진단용 물질을 포함하는 많은 물질들의 약물동력학은 피하 및 정맥내 전달의 통상적인 비경구 투여 경로와 비교할 때 변화될 수 있다. 이러한 발견은 미소장치-베이스의 주사 수단 뿐 아니라, 유체나 가루를 ID 공간으로의 바늘 없이 탄도학적으로 주사하는 것, 만투 형(Mantoux-type) ID 주사, 미소장치를 통한 개선된 전리요법, 및 피부에 유체, 고체, 또는 다른 제형을 직접 축적시키는 것과도 관련된다. IV 접근을 필요로 하지 않고 비경구적으로 투여되는 약물을 위해 섭취 속도를 증가시키기 위한 방법이 개시된다. 이러한 전달 방법에서 중요한 유리한 효과의 하나는 더 짧은  $T_{max}$ (약물의 최대 혈중 농도를 달성하는 시간)를 제공하는 것이다. 잠재적인 결과적 이점은 주어진 단위 용량( $C_{max}$ )에서 더 높은 최대 농도, 더 높은 생체이용률, 더 신속한 섭취율, 더 신속한 약물동력학 또는 생물학적 효과의 개시, 및 감소된 약물 축적 효과를 포함한다. 본 발명에 따르면, 개선된 약물동력학은 피하, 근육내 또는 약물 전달의 다른 비-IV 비경구적 수단과 비교하여, 증가된 생체이용률, 감소된 지체 시간( $T_{lag}$ ), 감소된  $T_{max}$ , 더 신속한 흡수율, 주어진 양에서 투여된 화합물의 더 신속한 개시 및/또는 증가된  $C_{max}$ 를 의미한다.

<13> 생체이용률에 의해서는, 혈액 구획에 도달하는 주어진 용량의 전체 양을 의미한다. 이것은 보통 농도 vs. 시간



의 플롯으로 곡선하 면적(area under the curve)에 의하여 측정된다. "지체 시간(lag time)"에 의해서는, 화합물의 투여와 측정 가능하거나 검출 가능한 혈액 또는 혈장 농도에 도달하는 시간 사이의 지체를 의미한다.  $T_{max}$ 는 화합물의 최대 혈중 농도에 도달하는 시간을 나타내는 값이고,  $C_{max}$ 는 주어진 용량 및 투여 방법으로 도달되는 최대 혈중 농도이다. 개시 시간은  $T_{lag}$ ,  $T_{max}$  및  $C_{max}$ 의 함수로, 이들 변수 모두는 생물학적 효과를 실현하기에 필요한 혈중(또는 표적 조직) 농도에 도달하는데 필요한 시간에 영향을 미친다.  $T_{max}$  및  $C_{max}$ 는 그래프적 결과의 가시적 조사에 의하여 결정될 수 있고, 종종 화합물의 두 가지 투여 방법을 비교하는데 충분한 정보를 제공할 수 있다. 그러나, 동력학적 모델(이하 설명되는) 및/또는 본 분야의 당업자에게 알려진 다른 수단을 사용하는 분석에 의하여 수치값이 더 정확히 결정될 수 있다.

<14> 본 발명에 의하여 교시되는 바와 같이 피부내 공간을 직접 표적으로 하는 것은 약물 및 진단 물질 효과의 더 신속한 개시를 제공한다. 본 발명자들은 피부내 혈관 및 임파 미소관에 선택적으로 접근하는 제어된 ID 투여를 통하여 물질들이 신속히 흡수되고 전신적으로 분포될 수 있고, 이에 따라 SC 투여보다 더 신속하게 이들 물질이 그들의 유익한 효과를 발휘할 수 있다는 것을 발견하였다. 이는 혈중 글루코스를 감소시키기 위한 인슐린, 압통증의 타개 등을 위한 통증 개선이나 편두통 개선, 또는 아드레날린이나 항독소와 같은 비상시 구조 약물처럼 신속한 개시를 요구하는 약물에서 특히 중요성을 갖는다. 천연적 호르몬 역시 폭발적인 신속한 개시에 이은 신속한 제거를 갖는 맥동적 방식으로 분비된다. 이러한 예로서 높은 글루코스 농도와 같은 생물학적 자극에 반응하여 분비되는 인슐린이 포함된다. 다른 예로서 여성 생식 호르몬이 있는데, 이는 맥동적 방식으로 시간 간격을 두고 분비된다. 인간 성장 호르몬 역시 정상 환자에서 수면 중에 맥동적 방식으로 분비된다. 이러한 이점은 합성 약물 화합물로 천연적 신체 리듬을 흉내내는 것에 의하여 더 좋은 치료를 허용한다. 유사하게, 인슐린 전달을 통한 혈중 글루코스 제어와 같은 몇 가지 현재의 치료법이 더 용이하게 될 수 있다. "폐쇄된 루프(closed loop)" 인슐린 펌프를 제조하는 몇 가지 현재의 시도는 인슐린 투여와 생물학적 효과가 일어나기까지 기다리는 것 사이의 지체 기간에 의하여 방해받고 있다. 이는 과도 투여 및 저혈당 위험 없이 충분한 인슐린이 주어지는가를 실시간으로 확인하기 어렵게 만든다. ID 전달의 더 신속한 PK/PD는 이러한 형태의 많은 문제를 제거한다.

<15> 포유동물의 피부는 위에서 논의된 바와 같이 두 개의 층, 특히 표피 및 진피를 포함한다. 표피는 5 개 층(stratum corneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum 및 stratum germinativum)으로 구성되고, 진피는 2 개 층(upper papillary dermis 및 deeper reticular dermis)으로 구성된다. 진피와 표피의 두께는 개체에 따라 다르고, 한 개체에서도 신체의 다른 위치에 따라 다르다. 예를 들어 표피는 두께가 약 40 내지 약 90  $\mu\text{m}$ 까지로 다르고 진피는 표피 바로 아래로부터 신체의 어떤 영역에서는 1 mm 보다 적고 신체의 다른 부위에서는 2 내지 약 4 mm의 깊이까지 두께가 다르다고 특정 연구 결과에 따라 보고되어 있다 (Hwang *et al.*, *Ann Plastic Surg* 46: 327-331, 2001; Southwood, *Plast. Reconstr. Surg* 15: 423-429, 1955; Rushmer *et al.*, *Science* 154: 343-348, 1966).

<16> 여기에 사용된 바와 같이, 피부내(intradermal)는 물질이 풍부하게 혈관화된 유두 진피에 용이하게 도달하고 모세혈관 및/또는 임파관으로 신속하게 흡수되어 전신적으로 생체이용 가능하게 되는 방식으로 물질을 진피로 투여하는 것을 의미한다. 이는 진피의 상부 영역, 즉 유두 진피 또는 비교적 낮은 혈관성 망상 진피의 상부에 물질이 배치되어 물질이 유두 진피로 신속하게 확산되는 것으로부터 야기될 수 있다. 우세하게는 적어도 약 0.3 mm, 더 바람직하게는 적어도 약 0.4 mm, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 약 0.5 mm의 깊이에서 약 2.5 mm 미만, 더 바람직하게는 약 2.0 mm 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 1.7 mm 미만의 깊이까지에서의 물질의 배치는 거대분자 및/또는 소수성 물질의 신속한 흡수를 야기할 것이라고 생각된다. 우세하게는 망상 진피의 저부로, 및/또는 이보다 더한 깊이로 물질을 배치하는 것은, 더 낮은 혈관성 망상 진피 또는 피하 영역에서 물질이 서서히 흡수되도록 하는데, 둘 중 하나는 거대분자 및/또는 소수성 물질의 감소된 흡수를 야기한다. 망상 진피 내의 유두 진피 아래, 그러나 진피와 피하조직 사이의 경계면 위에 있는 이 피부내 공간에서의 물질의 제어된 전달은, (방해받지 않는) 혈관 및 임파관의 모세관 베드(유두 진피 내의)로 물질의 효율적인 (외부로의) 이동을 가능하게 하여, 여기에서 어떠한 다른 피부 조직 구획에 의해 운반 중 고립되는 일 없이 이들 모세관을 통하여 전신적 순환으로 흡수될 수 있다.

<17> 본 발명의 다른 이점은 약물 또는 진단 시약의 더 신속한 전신적 분포 및 오프셋(offset)을 달성한다는 것이다. 이 또한 신체 내에서 맥동적 방식으로 분비되는 많은 호르몬과 관련된다. 투여된 물질의 연속적인 순환 농도를 갖는 것에는 많은 부작용이 관련된다. 깊이 관련된 예로는 혈액내 계속적으로 존재할 때 실제로 정반대의 효과(불임 유발)를 갖는 여성 생식 호르몬이 있다. 유사하게, 연속적 및 상승된 인슐린 농도는 인슐린 수용체를 양

및 감도의 양쪽에서 하향 조절하는 것으로 짐작된다.

- <18> 본 발명의 또다른 이점은 약물 또는 진단시약의 더 높은 생체이용률을 달성하는 것이다. 이 효과는 고분자량 물질, 특히 단백질, 펩티드 및 다당류의 ID 투여에서 가장 극적으로 나타난다. 직접적인 이점은 증진된 생체이용률을 갖는 ID 투여로 더 적은 활성시약을 사용해도 동등한 생물학적 효과가 허용된다는 것이다. 이 결과는 특히 값비싼 단백질 치료제 및 진단용제의 경우 약물 제조업자와, 아마도 소비자에게도 직접적인 경제적 이점을 준다. 유사하게, 더 높은 생체이용률은 전체 용량의 감소를 허용하고 고용량과 관련된 환자의 부작용을 감소시킬 수 있다.
- <19> 본 발명의 또다른 이점은 약물 또는 진단 물질의 더 높은 최대 농도의 달성이다. 본 발명자들은 ID 투여된 물질이 볼러스(bolus) 투여와 함께 더 신속하게 흡수되어 더 높은 초기 농도를 야기한다는 것을 발견하였다. 이것은 그 약효가 최대 농도와 관련되는 물질에서 가장 유리한다. 더 신속한 개시는 물질의 더 적은 양으로 더 높은  $C_{max}$  값에 도달하도록 한다. 이에 따라, 용량이 감소될 수 있어 경제적 이점 뿐 아니라 생리적 이점을 제공하는데, 이는 더 적은 양의 약물 또는 진단시약이 신체에 의해 클리어되기 때문이다.
- <20> 본 발명의 또다른 이점은 약물 또는 진단시약의 전신적 제거율 또는 고유 클리어런스 메카니즘에 변화가 없다는 것이다. 출원인에 의한 지금까지의 모든 연구는 IV 또는 SC 투여 경로를 통하여 시험된 물질에서와 동일한 전신적 제거율을 유지하였다. 이는 이러한 투여 경로가 전신적 클리어런스를 위한 생리적 메카니즘에서 변화가 없다는 것을 의미한다. 분해 및 클리어런스 경로를 FDA 승인을 위한 신청 전에 재검토할 필요가 없기 때문에, 이는 조절 관점에서 유리하다. 이는 또한 약물동력학적 관점에서도 유리한데, 용량 체제의 예측가능성을 허용하기 때문이다. 몇 가지 물질은 그들의 클리어런스 메카니즘이 농도 의존적일 때 더 신속하게 신체로부터 제거될 수 있다. ID 전달은 더 높은  $C_{max}$ 를 야기하기 때문에, 비록 내인적 메카니즘은 변화하지 않는다 하더라도 클리어런스율이 증가될 수 있다.
- <21> 본 발명의 또다른 이점은 약물동태학적 메카니즘 또는 생물학적 반응 메카니즘에서 변화가 없는 것이다. 이상에서 언급한 바와 같이, 출원인에 의하여 교시된 방법에 의하여 투여된 약물은 다른 전달 수단 고유의 동일한 생물학적 경로에 의하여 그들의 효과를 여전히 발휘한다. 어떠한 약물동태학적 변화도 생물학적 시스템에서 존재하는 출현, 소실, 및 약물이나 진단시약 농도의 차이 패턴에만 관련된다.
- <22> 본 발명의 방법을 사용하여, 약제학적 화합물은 볼러스(bolus)로서, 또는 주입에 의해 투여될 수 있다. 여기에서 사용되는 용어 "볼러스(bolus)"는 10 분 미만의 시간 내에 전달되는 양을 의미하도록 의도된다. "주입(infusion)"은 10 분 보다 긴 시간의 물질의 전달을 의미하도록 의도된다. 볼러스 투여 또는 전달은 예를 들어 펌프와 같은 속도 제어 수단을 가지고 실시되거나, 또는 예를 들어 사용자 자신이 주사하는 것과 같이 특정 속도 제어 수단을 갖지 않고 실시될 수도 있음이 이해된다.
- <23> 본 발명의 또다른 이점은 약물이 전신적 흡수 전 피부 조직 구획을 통과하여 채집될 때 발동되는 물리적 또는 동력학적 장벽의 제거이다. 이러한 장벽의 제거는 여러 가지 약물 계열보다 극히 넓은 응용성을 가져온다. 피부 투여되는 많은 약물들은 이러한 축적 효과--즉, 약물이 지방 조직에 대한 친화성 또는 이를 통한 느린 확산에 의해, 전신적 흡수 전 속도 결정 단계로서 채집된 SC 공간으로부터 서서히 분비되는 효과를 발휘한다. 이러한 축적 효과는 ID와 비교하여 더 낮은  $C_{max}$  및 더 긴  $T_{max}$ 를 야기하고, 높은 개인간 흡수의 다양성을 야기할 수 있다. 이 효과는 또한 투과 증진, 전리 기술, 초음파 요법, 또는 stratum corneum 제거나 파괴 방법을 갖거나 갖지 않는 수동적인 패치 기술을 포함하는 경피(transdermal) 전달 방법과의 비교와도 관련된다. 경피 패치 기술은 고도 투과성 stratum corneum 및 표피 장벽을 통한 약물 구획화에 의존한다. 고도의 지방친화성 화합물을 제외하고는 이 장벽을 돌파할 수 있는 약물은 거의 없고, 가능한 약물들은 종종 약물의 조직 포화 및 포집에 기인한 연장된 오프셋 동력학을 보여준다. 능동적 경피 전달 수단은, 종종 수동적 수송 수단 보다 빠른 반면, 여전히 하전 반발 또는 다른 전자적 또는 정전기적 수단에 의하여 이동되거나 음파의 적용 중 조직의 공동화(cavitation)에 의해 기인된 일시적 구멍을 통하여 수동적으로 이동될 수 있는 화합물 계열에 제한된다. stratum corneum 및 표피는 이러한 수송을 저해하기에 유효한 수단을 제공하기도 한다. 열 또는 레이저 제거, 연마 수단 등에 의한 stratum corneum 제거는 약물의 투과 또는 섭취를 용이하게 하는 구동 수단을 결여한다. 기계적 수단에 의한 직접적인 ID 투여는 피부의 동력학적 장벽 특성을 극복하고, 약물 또는 이의 제형화 부형제의 약물학적 물리화학적 특성에 의하여 제한되지 않는다.
- <24> 본 발명의 또다른 이점은 매우 고도로 가능한 용량 체제이다. 본 출원인들은 ID 주입 연구가 이 경로로 전달되는 약물 또는 진단시약의 신속한 개시 및 오프셋 동력학에 의하여 고도로 제어 가능하고 예측 가능한 용량 프로

파일을 나타내는 것으로 결정하였다. 이는 ID 전달이 신체 내로 약물 또는 진단시약의 계량을 조절하는 유체 제어 수단 또는 다른 제어 시스템과 연결될 때, 원하는 용량 체제에서 거의 절대적인 제어를 허용한다. 이러한 하나의 이점 단독으로도 대부분의 약물 또는 진단시약 전달 방법의 가장 중요한 목표의 하나이다. 앞서 정의된 볼러스 ID 물질 투여는 IV 주사와 가장 유사한 동력학을 야기하고 통증 경감 화합물, 식사시간 인슐린, 구조 약물, 발기부전 화합물 또는 신속한 개시를 요하는 다른 약물에서 가장 요망된다. 단독 또는 상승적으로 작용할 수 있는 물질의 조합도 이에 포함될 수 있다. 주입을 통한 ID 투여 기간의 연장은 더 좋은 예측가능성으로 SC 섭취 변수를 효과적으로 모방할 수 있다. 이 프로파일은 성장 호르몬 또는 진통제와 같은 물질에 특히 유용하다. 통상적으로 더 낮은 주입 속도에서 더 긴 지속적 주입은 항응고제, 기본 인슐린, 및 만성 통증 치료에 요망되는 약물에서 연속적인 낮은 기준 농도를 야기한다. 이러한 동력학적 프로파일은 요구되는 거의 모든 동력학적 프로파일을 나타내기 위한 복합적 양식에 조합될 수 있다. 임신 유도를 위한 번식 호르몬 (LHRH)의 맥동적 전달이 하나의 예가 될 것으로, 이는 맥동 사이에 총 클리어언스를 갖는 매 90 분의 간헐적 피크를 요구한다. 편두통 경감을 위한 약물의 신속한 피크 개시, 이어지는 통증 예방을 위한 낮은 농도가 다른 예가 될 것이다.

<25> 본 발명의 또다른 이점은 약물 및 진단시약의 분해 및/또는 원치 않는 면역원성 활성이 감소된 것이다. 화학적 증진자(enhancers)나 전리 요법, 또는 초음파 요법이나 전자 천공 또는 열 천공을 사용하는 경피적 방법은 약물이 높은 대사 및 면역원성 활성을 갖는 생존 가능한 표피층을 통해 이동할 것을 요구한다. 표피 내에서 물질의 대사적 전환 또는 면역글로불린에 의한 격리는 흡수에 활용되는 약물의 양을 감소시킨다. ID 투여는 약물을 진피 내에 직접 배치하여, 표피를 전적으로 우회하는 것에 의해 이러한 문제를 극복한다.

<26> 본 발명의 이들 및 다른 이점은 유두 진피에 의해 약물, 진단시약 및 다른 물질들을 피부의 진피 공간으로 제어된 전달을 함으로써 흡수를 직접적인 표적으로 하는 것에 의해 달성된다. 본 발명자들은 피부내 공간을 특이적인 표적으로 하고 전달 속도 및 패턴을 제어하는 것에 의해 특정 약물에 의하여 나타내어진 약물동력학이 예기치 못한 정도로 개선되고 많은 상황에서 임상적인 장점을 야기할 수 있음을 발견하였다. 이러한 약물동력학은 IV를 제외한 다른 비경구 투여 경로에 의해서는 용이하게 얻어지거나 제어될 수 없다.

<27> 본 발명은 약물, 진단시약, 및 다른 물질을 인간 또는 동물에 ID 전달하는 임상적 활용을 개선하였다. 이 방법은 피부내-접근 수단(예를 들어 작은 게이지의 바늘, 특히 현미침)을 사용하여 피부내 공간을 직접 표적으로 하고 물질을 볼러스로서 또는 주입에 의해 피부내 공간으로 전달하는 것이다. 피부내 피부-접근 수단의 배치는 활성 물질의 효능 있는 전달 및 약물동력학적 제어를 제공하는 것으로 알려졌다. 피부-접근 수단은 피부로부터 물질의 누출을 방지하고 피부내 공간 안으로 흡수를 증진시키도록 고안된다. 본 발명의 방법에 따른 ID 투여는 개선된 임상적 결과를 제공할 것으로 나타나, 본 발명의 방법에 따라 전달되는 호르몬 약물의 약물동력학은 약물의 통상적인 SC 전달과 크게 다른 것으로 판명되었다. 피부내 공간에서 적절한 깊이로 피부-접근 수단을 배치하고 유체 전달의 용적 및 속도를 제어하는 전달 장치는 누출 없이 원하는 장소에 물질의 정확한 전달을 제공한다.

<28> IV 접근을 필요로 하지 않고 비경구적으로 투여된 약물의 섭취 속도를 증가시키기 위한 방법이 개시된다. 이 효과는 더 짧은  $T_{max}$ 를 제공한다. 가능한 결과적인 이점은 주어진 단위 용량에서의 더 높은 최대 농도( $C_{max}$ ), 더 높은 생체이용률, 약물동태학적 또는 생물학적 효과의 더 신속한 개시, 및 감소된 약물 축적 효과를 포함한다. 피부내 공간 내에서 피부내-접근 수단의 적절한 깊이 제어에 의해, 본 발명의 방법에 따라 전달되는 호르몬 약물의 약물동력학은 필요에 따라 통상적인 SC 약물 전달과 유사한 임상적 결과를 생산할 수 있다는 것이 또한 발견되었다.

<29> 개개 화합물을 위한 약물동력학적 프로파일은 화합물의 화학적 특성에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 적어도 1000 달톤의 분자량을 갖는 비교적 큰 화합물 뿐 아니라 적어도 2000 달톤, 적어도 4000 달톤, 적어도 10,000 달톤의 더 큰 화합물, 및/또는 소수성의 화합물이, 근육내, 피하 또는 피부내 주사와 같은 통상의 비경구 투여 방법에 비해 가장 중요한 변화를 보여줄 것으로 기대된다. 전체적으로, 작은 소수성 물질이 다른 방법에 비해 ID 전달과 유사한 동력학을 나타낼 것이다.

## 실시예

<37> 본 발명은 피부내 공간을 직접 표적으로 하여 인간 또는 동물 대상으로 한 약물 또는 다른 물질의 전달에 의한 치료적 처치를 위한 방법을 제공하는데, 여기에서 약물 또는 물질은 장치내 도입된 하나 이상의 피부-접근 수단을 통하여 피부내 공간으로 투여된다. 본 발명의 방법에 따라 주입되는 물질은 SC 주사에 의하여 투여되는 동일



물질에서 관찰되는 것보다 우수하고, 보다 임상적으로 바람직한 약물동력학을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

<38> 본 발명에 따른 ID 투여에 사용되는 피부-접근 수단은, 피부내 공간 안에서 그것을 통과하지 않고 원하는 표적 깊이까지 대상의 피부를 통과하는 한 문제가 되지 않는다. 대부분의 경우, 장치는 약 0.5-2 mm의 깊이까지 피부를 통과할 것이다. 피부-접근 수단은 단일 또는 복합적인 바늘 배열(arrays)을 채용하는 모든 공지 형태의 통상적인 주사 바늘, 카테터 또는 현미침을 포함할 수 있다. 피부-접근 수단은 탄도학적 주사 장치를 포함하는 바늘 없는 장치를 포함할 수 있다. 여기에서 사용되는 "바늘(needle)" 및 "바늘들(needles)"의 용어는 이러한 바늘과 같은 구조를 갖는 모든 것을 포함하도록 의도된다. 여기에서 사용되는 현미침(microneedles)은 그 구조가 자연적으로 원통형일 때 약 30 게이지(gauge) 보다 작은 구조, 통상적으로 약 31-50 게이지의 구조를 포함하도록 의도된다. 현미침 용어에 포함되는 비-원통형 구조는 동등한 직경의 것으로서 피라미형, 사각형, 팔각형, 쐐기형, 및 다른 기하학적 형태를 갖게 된다. 피부-접근 수단은 또한, 피부 공간 내에서 물질을 표적 위치로 직접 전달하거나 전달을 위한 접근법을 제공하기 위하여 피부를 직접 관통하는, 탄도학적 유체 주사 장치, 분말-분사 전달 장치, 압전기, 전동기, 전자기 관련 전달 장치, 기체-관련 전달 장치를 포함한다. 피부-접근 수단에 의한 물질 전달의 표적 깊이를 변화시키는 것에 의하여, 약물 또는 물질의 약물동력학적 및 약물동태학적(PK/PD) 양상을 특정 환자의 조건을 위해 가장 적합한 원하는 임상적 적용에 맞출 수 있다. 피부-접근 수단에 의한 물질 전달의 표적 깊이는, 원하는 깊이에 도달할 때 지시하기 위한 지시자(indicator) 수단의 보조와 함께 또는 보조 없이 실무자에 의해 수동적으로 제어될 수 있다. 그러나, 바람직하게는, 이 장치는 피부내 공간 내에서 원하는 깊이까지 피부 투과를 제어하기 위한 구조적 수단을 갖는다. 이것은 바늘이 부착된 플랫폼 또는 지지 구조의 형태를 가질 수 있는 피부-접근 수단의 축과 연결된 허브 또는 확장된 영역에 의해 가장 통상적으로 달성된다. 피부-접근 수단으로서 현미침의 길이는 제조 공정 중에 용이하게 변형되고 통상적으로 2 mm 길이 보다 짧게 생산된다. 현미침 역시 주사 또는 주입 동안 통증 및 다른 자극을 더욱 줄일 수 있도록 매우 날카롭고 매우 작은 게이지로 된다. 이들은 개개의 단일-루멘(lumen) 현미침으로서 본 발명에서 사용될 수 있고, 복합 현미침은 선형 배열 또는 2-차원 배열로 조립되거나 제조되어 주어진 시간에 전달되는 물질의 양 또는 전달 속도를 증가시킬 수 있다. 현미침은 침투의 깊이를 제한하기 위해 작용할 수 있는 홀더 및 하우스와 같은 다양한 장치로 도입될 수 있다. 본 발명의 피부-접근 수단은 또한 전달 전에 물질을 포함하기 위한 저장소나 펌프, 또는 감압 하에서 약물이나 다른 물질을 전달하기 위한 다른 수단을 도입할 수 있다. 또한, 피부-접근 수단을 수용하는 장치는 추가적인 요소와 외부적으로 연결될 수 있다.

<39> IV-유사 약물동력학은 약물을 모세 미소혈관 및 임파 미소관과 밀접하게 접촉하는 피부 구획으로 투여하는 것에 의하여 달성된다. 미소모세관 (microcapillaries) 또는 모세관 베드(capillary bed)는 피부 영역 내에서 혈관 또는 임파관 배액 경로의 어느 하나를 의미하는 것으로 이해될 것이다,

<40> 어떠한 이론적 작용 메카니즘에 의해서도 구속되도록 의도되지 않고, 투여후 피부 내로의 신속한 흡수는 피부에서 혈관 및 임파관의 풍부한 총(plexus)의 결과로서 달성된다. 그러나, 피부에서 혈관과 임파관 총의 존재는 그 자체에 의하여 거대분자의 개선된 흡수를 생산하도록 예상되지는 않는다. 이는 모세관 내피가 보통 단백질, 당류, 핵산 고분자, PEG화된 단백질과 같이 결합된 고분자를 갖는 물질 등의 거대분자에 대하여 낮은 투과성 또는 불투과성이기 때문이다. 이러한 거대분자는 적어도 1000 달톤의 분자량 또는 적어도 2000 달톤, 적어도 4000 달톤, 적어도 10,000 달톤 또는 이보다 높은 고분자량을 갖는다. 더우기, 세포간으로부터 혈관 구획으로의 비교적 낮은 임파관 배액은 약제학적 물질을 피부로 배치시킬 때 혈장 농도에서의 신속한 증가를 생산하도록 예상되지 않는다.

<41> 여기에서 보고된 예기치 않은 개선된 흡수에 대한 하나의 가능한 설명은, 물질이 유두 진피에 용이하게 도달하도록 주사하면 혈류 및 모세관 투과성이 증가한다는 것이다. 예를 들어, 3 mm 깊이로 찔러넣는 삽입은 혈류 증가를 가져오는데, 이것은 통증 자극과 무관하고 히스타민의 조직 분비에 기인한다는 것이다 (Arildsson *et al.*, *Microvascular Res.* 59: 122-130, 2000). 이는 피부 손상에 반응하여 유도된 급성 염증 반응이 혈류 및 모세관 투과성에서의 일시적 증가를 가져온다는 관찰과도 일치한다(*Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin, Second Edition, L.A. Goldsmith, Ed., Oxford Univ. Press, New York, 1991, p. 1060; Wilhem, Rev. Can. Biol.* 30: 153-172, 1971). 동시에, 피부내충으로의 주사는 세포간 압력을 증가시키는 것으로 예상된다. 약 -7 내지 약 +2 mmHg의 값("정상 범위" 위)으로부터 세포간 압력을 증가시키는 것은 임파관을 팽창시키고 임파액 흐름을 증가시킨다고 알려져 있다(Skobe *et al.*, *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 5: 14-19, 2000). 따라서, 세포내충으로의 주사에 의해 유도되는 증가된 세포간 압력이 증가된 임파액 흐름 및 진피로 주사된 물질의 증가된 흡수를 유도하는 것으로 믿어진다.

- <42> "개선된 약물동력학(improved pharmacokinetics)"에 의해서는, 예를 들어 최대 혈장 농도에서의 시간( $T_{max}$ ), 최대 혈장 농도의 크기( $C_{max}$ ) 또는 최소 검출 가능한 혈액 또는 혈장 농도를 유도하는 시간( $T_{lag}$ )과 같은 표준 약물동력학적 변수에 의하여 측정된 바와 같이 약물동력학 프로파일의 개선이 달성되는 것을 의미한다. 증진된 흡수 프로파일에 의해서는, 이러한 약물동력학적 변수에 의하여 측정된 바와 같이 흡수가 개선되거나 더 커지는 것을 의미한다. 약물동력학적 변수의 측정 및 최소 유효 농도의 결정은 본 분야에서 통상적으로 수행된다. 얻어진 값들은, 예를 들어 피하 투여 또는 근육내 투여와 같은 표준 투여 경로와의 비교에 의하여 증진된 것으로 간주된다. 이러한 비교에서는, 비록 필수적은 아니지만, 피부내층으로 투여하는 것과 피하 투여와 같은 참고 위치에 투여하는 것이 동일한 용량 농도, 즉 약물의 동일한 양과 농도 뿐 아니라 단위 시간당 양과 용적에서 동일한 투여율 및 동일한 담체를 포함하는 것이 바람직하다. 따라서, 예를 들어 주어진 약제학적 물질을 5 분의 기간 동안 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 와 같은 농도 및 분당 100  $\mu\text{l}$ 의 속도로 진피에 투여하는 것은, 바람직하게는 5 분의 기간 동안 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 동일 농도 및 분당 100  $\mu\text{l}$ 의 속도로 피하 공간으로 동일한 약제학적 물질을 투여하는 것과 비교될 것이다.
- <43> 개선된 흡수 프로파일은, 예를 들어 거대분자 및/또는 친수성 분자와 같이 피하 주사로 잘 흡수되지 않는 물질에 대해서 특히 명백한 것으로 믿어진다. 거대분자는 일반적으로 피하로 잘 흡수되지 않는데, 이는 모세관 구멍 크기에 대한 이들의 크기에 기인할 뿐 아니라, 이들의 크기로 인해 간질을 통한 이들의 느린 확산에도 기인한다. 거대분자는 소수성 및/또는 친수성 특성을 갖는 분리된 영역을 가질 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 친수성인 작은 분자는 일반적으로 피하 투여되었을 때 잘 흡수되고 피하 투여에 따른 흡수에 비해 진피 주사시 어떠한 개선된 흡수 프로파일도 보이는 것이 불가능하다. 여기에서 소수성 물질에 대한 참고는 낮은 분자량 물질, 예를 들어 1000 달톤 미만의 분자량을 갖는 물질을 의미하는 것으로 의도되는데, 이들은 실질적으로 불용성일 정도까지 낮은 수용성을 갖는다.
- <44> 상기 언급된 PK 및 PD 이점은 피부 모세관 베드의 정확한 직접적 표적에 의하여 가장 잘 실현된다. 이는, 예를 들어 외경 약 250 미크론 미만, 및 노출 길이 2 mm 미만의 현미침 시스템을 사용하는 것에 의하여 달성된다. 이러한 시스템은 강철, 실리콘, 세라믹 및 다른 금속, 플라스틱, 고분자, 당, 생물학적 및/또는 생분해성 재료, 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 여러 가지 재료의 공지된 방법을 사용하여 제작될 수 있다.
- <45> 피부내 투여 방법의 어떤 양상은 임상적으로 유용한 PK/PD 및 용량 정확성을 제공하는 것이 발견되었다. 예를 들어, 피부 내 바늘 출구의 배치가 PK/PD 변수에 유의적으로 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 경사를 갖는 통상의 또는 표준 게이지 바늘의 출구는 비교적 큰 노출 높이(출구의 수직 높이)를 갖는다. 비록 바늘 끝이 피부내 공간 내에서 원하는 깊이로 배치될 수 있더라도, 바늘 출구의 큰 노출 높이는 피부 표면에서 더 가까운 훨씬 더 얇은 깊이에 전달되는 물질이 축적되도록 한다. 결과적으로, 물질은 피부 자체에 의하여 발휘되는 백압(backpressure)과 주사 또는 주입에서 축적된 유체로부터 형성된 압력에 의해 피부의 밖으로 발산되는 경향이 있다. 즉, 더 큰 깊이에서 더 큰 노출 높이를 갖는 바늘 출구는 효과적으로 밀봉할 것이고, 동일한 노출 높이를 갖는 출구는 피부내 공간 내에서 더 얇은 깊이에 배치될 때 효과적으로 밀봉하지 못할 것이다. 통상적으로, 바늘 출구의 노출 높이는 0 내지 약 1 mm가 될 것이다. 0 mm의 노출 높이를 갖는 바늘 출구는 경사를 갖지 않고 바늘의 끝에 있다. 이 경우, 출구의 깊이는 바늘의 침투 깊이와 동일하다. 바늘의 측면을 통한 개구 또는 경사에 의해 형성되는 바늘 출구는 측정 가능한 노출 높이를 갖는다. 하나의 바늘이 피부 공간으로 물질을 전달하는데 적합한 하나 이상의 개구 또는 출구를 가질 수 있는 것이 이해된다.
- <46> 주사 또는 주입 압력을 제어하는 것에 의해 ID 투여 동안 발휘되는 높은 백압을 피할 수 있음이 발견되었다. 액체 경계면 상에 직접 일정 압력을 위치시키는 것에 의해 더 일정한 전달 속도를 달성할 수 있는데, 이는 흡수를 최적화하고 개선된 약물동력학을 얻을 수 있다. 전달 부위에서 발진의 형성을 방지하고 피부 밖으로 피부-접근 수단을 밀어내는 것으로부터 백압을 방지하도록 전달 속도 및 용적 또한 제어될 수 있다. 선택된 물질에서 이러한 효과를 얻기 위한 적절한 전달 속도 및 용적은 일반적인 기술을 사용하는 것에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 복합 바늘 사이의 증가된 공간은 더 넓은 유체 분포와 증가된 전달 속도 또는 더 큰 유체 용적을 허용한다. 또한, ID 주입 또는 주사는, 특히 생체내 분해 또는 클리어되기 쉬운 약물이나 SC 지방조직에 대한 친화성을 갖는 화합물, 또는 SC 매트릭스를 통해 서서히 확산되는 거대분자에서, 종종 통상의 SC 투여 보다 더 높은 약물의 초기 혈장 농도를 야기한다는 것이 발견되었다. 많은 경우에서, 이는 ID 경로를 통해 투여되는 물질의 용량이 더 적어지는 것을 허용한다.
- <47> 본 발명을 실시하기에 유용한 투여 방법은 인간 또는 동물 대상으로 약물 및 다른 물질의 볼러스 및 주입 전달을 포함한다. 볼러스 용량은 비교적 짧은 시기, 통상적으로 약 10 분 미만에 단일 용적 단위로 투여되는 단일

용량이다. 주입 투여는 일정하거나 가변적일 수 있는 선택된 속도로, 통상적으로 약 10 분 보다 큰 비교적 더 연장된 시기 동안 유체를 투여하는 것을 포함한다. 물질을 전달하기 위해 피부-접근 수단은 피부내 공간 내에 직접적으로 표적의 접근을 제공하는 대상의 피부에 인접하여 위치하고 물질 또는 물질들이 피부내 공간으로 전달 또는 투여되는데, 여기에서 이들은 국소적으로 작용하거나 또는 혈류에 의해 흡수되고 전신적으로 분포될 수 있다. 피부-접근 수단은 전달될 물질 또는 물질들을 포함하는 저장소에 연결될 수 있다. 전달 또는 투여될 물질 또는 물질들의 형태는 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 용액, 유액, 현탁액, 겔, 현탁되거나 분산된 마이크로- 및 나노입자와 같은 미립자들 뿐 아니라, 용시 제조되는 매체를 포함한다. 저장소로부터 피부내 공간으로의 전달은, 전달되는 물질 또는 물질들에 외부 압력이나 다른 구동 수단의 적용 없이 수동적으로, 및/또는 압력이나 다른 구동 수단의 적용과 함께 능동적으로 일어날 수 있다. 바람직한 압력 발생 수단의 예로는 펌프, 시린지, 탄성체 멤브레인, 기체 압력, 압전기(piezoelectric), 전동, 전자기 펌핑, 또는 벨레빌(Belleville) 스프링이나 와셔, 또는 이들의 조합이 포함된다. 필요에 따라, 물질의 전달 속도는 압력-발생 수단에 의하여 다양하게 제어될 수 있다. 결과적으로, 물질은 피부내 공간으로 들어가고 임상적으로 효능 있는 결과를 야기하기에 충분한 속도 및 양으로 흡수된다.

<48> 여기에서 사용되는 용어 "임상적으로 효능 있는 결과(clinically efficacious result)"는 물질 또는 물질들의 투여로부터 발생하는 진단적으로 및 치료적으로 유용한 반응을 포함하는 임상적으로 유용한 생물학적 반응을 의미한다. 예를 들어, 질병 또는 상태의 진단적 시험 또는 예방이나 치료는 임상적으로 효능 있는 결과이다. 이러한 임상적으로 효능 있는 결과는 이눌린 주사후 사구체 여과 압력의 측정, ACTH 주사후 어린이에서 부신피질 기능의 진단, 콜레시스토키닌 등의 주사후 담낭의 수축과 담즙 배출과 같은 진단적 결과 뿐 아니라, 인슐린 주사에 따른 혈당 농도의 임상적으로 적절한 제어, 부갑상선 호르몬이나 성장 호르몬과 같은 호르몬 주사에 따른 호르몬 결핍의 임상적으로 적절한 통제, 항독소 등의 주사에 따른 임상적으로 적절한 독성의 치료와 같은 치료적 결과를 포함한다.

<49> 본 발명에 따라 피부내로 전달될 수 있는 물질은 진단용 시약, 약물, 및 예를 들어 기능성 식품과 같은 건강 또는 치료 효과를 제공하는 다른 물질을 포함하는 약제학적 또는 생물학적 활성 성분을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명에 유용한 진단 물질은 예를 들어 이눌린, ACTH(예를 들어 corticotropin 주사), 황체 형성 호르몬-분비 호르몬(예를 들어 Gonadorelin Hydrochloride), 성장 호르몬-분비 호르몬(예를 들어 Sermorelin Acetate), 콜레시스토키닌(Sincalide), 부갑상선 호르몬 및 이의 단편(예를 들어 Teriparatide Acetate), 갑상선 호르몬 분비 호르몬 및 이의 유사체(예를 들어 protirelin), 세크레틴 등과 같은 거대 분자를 포함한다.

<50> 본 발명에서 사용될 수 있는 치료 물질은, 중독(addiction), 관절염, 콜레라, 코카인 중독, 디프테리아, 파상풍, HIB, Lyme 병, 메닝고코쿠스(meningococcus), 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 수두, 황열병, 호흡기 합포체 바이러스(Respiratory syncytial virus), 턱 본 일본뇌염(tick borne japanese encephalitis), 폐렴구균, 스트렙토코쿠스, 장티푸스, 인플루엔자, A, B, C 및 E 형 간염을 포함하는 간염, 중이염, 광견병, 소아마비, HIV, 파라인플루엔자, 로타바이러스, 엡스타인 바르 바이러스(Epstein Barr Virus), CMV, 클라미디아, 비분류성 헤모필루스, 모락셀라 카타랄리스(moraxella catarrhalis), 인간 유두종 바이러스, BCG를 포함하는 결핵, 임질, 천식, 동맥경화성 말라리아, E. coli, 알츠하이머 병, H. pylori, 살모넬라, 당뇨병, 암, 단순포진, 인간 유두종과 관련되고, 감기, 항-중독, 항-알러지, 항-구토, 항-비만, 항골다공증, 항-감염, 진통, 마취, 식욕부진, 항관절염, 항천식 약제, 항경련제, 항우울제, 항당뇨병제, 항히스타민제, 항염증제, 항편두통용 제제, 항멀미약, 항구토제, 항암제, 항과민성병 약제, 항소양증제, 항정신병약, 해열제, 항콜린효능약제, 벤조디아제핀 길항제, 일반, 관상, 말초 및 뇌 혈관을 포함하는 혈관확장제, 뼈 자극 약제, 중추신경 자극제, 호르몬, 최면약제, 면역억제제, 근육이완제, 부교감신경 억제제, 부교감신경 효능제, 프로스타글란딘, 단백질, 펩티드, 폴리펩티드 및 다른 거대분자, 정신자극제, 진정제, 및 성기능부전 및 안정제와 같은 모든 주요 치료제를 포함하는, 알파-1 안티-트립신, 항-혈관형성 시약(Anti-Angiogenesis agents), 안티센스, 부토르파놀(butorphanol), 칼시토닌 및 유사체, 세레다제(Ceredase), COX-II 저해제, 피부병 약제, 디하이드로에르고타민, 도파민 효능제 및 길항제, 엔케팔린 및 다른 오피오이드 펩티드, 표피 성장 인자, 에리트로포이에틴 및 유사체, 난포 자극 호르몬, G-CSF, 글루카곤, GM-CSF, 그라니세트론(granisetrone), 성장 호르몬 및 유사체(성장 호르몬 분비 호르몬 포함), 성장 호르몬 길항제, 히루딘 및 히롤로그(Hirulog)와 같은 히루딘 유사체, IgE 억제제, 인슐린, 인슐리노트로핀 및 유사체, 인슐린-like 성장 인자, 인터페론, 인터류킨, 황체 형성 호르몬, 황체 형성 호르몬 분비 호르몬 및 유사체, 헤파린, 저분자량 헤파린 및 다른 중성, 변형된, 또는 합성 글루코아미노글리칸, M-CSF, 메토클로프라미드, 미다졸람, 단클론 항체, PEG화된 항체, PEG화된 단백질 또는 친수성 또는 소수성 고분자 또는 추가의 기능성 그룹으로 변형된 다른 단백질, 융합 단백질, 단일쇄 항체 단편 또는 부착된 단백질과의 조합, 거대분자, 또는 이의 추가의 기능성 그룹, 마취성 진통제(Narcotic analgesics), 니코틴, 비스테로이드 항염증제, 올리고당,

온단세트론(ondansetron), 부갑상선 호르몬 및 유사체, 부갑상선 호르몬 길항제, 프로스타글란딘 길항제, 프로스타글란딘, 재조합 용해성 수용체, 스코폴라민, 세로토닌 효능제 및 길항제, 실데나필 (Sildenafil), 터부탈린, 혈전용해제(Thrombolytics), 조직 플라스민 활성화제, TNF-, 및 TNF- 길항제, 예방 및 치료적 항원 (서브유닛 단백질, 펩티드 및 다당류, 다당류 융합체, 독소이드, 유전자 베이스의 백신, 생존하고 있는 약화된, 재분류된 (reassortant), 불활성화된, 전체 세포, 바이러스 및 박테리아의 벡터를 포함하지만 이들만으로 제한되지 않는)을 포함하고, 담체/보조제를 갖거나 갖지 않는 백신을 포함한다.

<51> 인슐린 주입 데이터의 약물동력학적 분석은 다음과 같이 시행되었다. 단계별 비선형 최소-스퀘어즈 회귀 (nonlinear least-squares regression)가 각 개개 동물로부터 인슐린 농도-시간 데이터를 분석하기 위하여 사용되었다. 초기에는, 실험적 biexponential 방정식을 음성 대조 조건을 위한 인슐린 농도-시간 데이터에 맞추었다. 이 분석은 잔류 인슐린의 제 1 차수 분비를 가정하고, 분비의 제 1 차수 속도 상수를 위한 변수, 분비 위치에서 잔여 인슐린 농도, 분비를 위한 지체 시간, 및 전신적 순환으로부터 인슐린의 제거를 위한 제 1 차수 속도 상수를 복구하였다. 분석의 이 페이스에서 복구된 변수는 본질적 중요성은 없고 내인성 원천으로부터 유도된 순환 인슐린 분획을 설명할 뿐이다.

<52> 분석의 제 2 단계는 피하 또는 피부내 주입 동안 및 후의 인슐린 농도-시간 데이터에 명시적인 컴파트먼트 모델을 맞추는 것을 포함하였다. 수학적 모델이 기초가 된 계획이 도 1의 상부에 나타나 있다. [PK/PD 모델 도면].  $t=0$  내지  $t=240$  분까지 진행되는 인슐린의 주입; 지체 시간( $t_{lag,2}$ ) 후, 주입 위치로부터의 흡수가 흡수 속도 상수  $k_a$ 에 의하여 지배되는 제 1 차수 과정에 의해 중개되었다. 전신적 순환으로 흡수된 인슐린은 알려지지 않은 분획의 생체이용률  $F$ 에 의하여 혼성된 겉보기 용적  $V$ 로 분포되고, 제 1 차수 속도 상수  $K$ 에 따라 제거되었다. 적합화한 경로는  $t_{lag,2}$ ,  $K_a$ ,  $V/F$  및  $K$ 의 추정치를 복구하고; 분석의 제 1 단계에서 복구되었던 내인성 인슐린의 분포와 관련된 변수들( $C_R$ ,  $t_{lag,1}$ ,  $k_R$ )이 상수로서 처리되었다.

<53> 변수 추정치는  $mean \pm SD$ 로서 보고되었다. 인슐린 투여의 두 개의 다른 모드(피하 대 피부내 주입) 사이의 특정 변수에 있어서 차이의 중요성은 paired Student's t-test로 평가되었다.

<54> 인슐린 주입 데이터의 약물동태학적 분석은 다음과 같이 계산되었다. 글루코스의 혈장 농도가 인슐린의 약물학적 효과를 위한 대용품으로서 사용되었다. 시간  $t$ 에 대한 반응 변수  $R$ (혈장 글루코스 농도)에 있어서의 변화는 다음과 같이 모델링되었다.

### 수학식 1

<55> 
$$\frac{dR}{dt} = k_{in} - E k_{out}$$

<56> 여기에서  $k_{in}$ 은 글루코스의 0 차수 주입이고,  $k_{out}$ 은 글루코스 제거를 중개하는 제 1 차수 속도 상수이고,  $E$ 는 S 자형 힐(Hill) 관계식에 따른 인슐린의 효과이다.

### 수학식 2

<57> 
$$E = \frac{E_{max} C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

<58> 여기에서  $M_{ax}$ 는 인슐린에 의한  $a_{ut}$ 의 최대 자극이고,  $EC_{50}$ 은  $a_{ut}$ 의 자극이 최대값의 절반일 때 인슐린 농도이고,  $C$ 는 인슐린의 농도이고,  $\gamma$ 는 관계식의 힐(Hill) 계수이다. 초기 모델링 효과는 약물학적 반응의 중개자로서 인슐린의 혈장 농도를 활용하였다. 그러나, 이러한 접근은 혈장 글루코스의 농도 증가에 대한 혈장 글루코스 반응에서의 지체를 포착하지 못하였다. 따라서, 효과-컴파트먼트 모델링 접근법은 최종적으로 인슐린의 효과가 가설적 효과 컴파트먼트로부터 전신적 약물동력학적 컴파트먼트로 중개되는 것으로 채택되었다.

<59> 약물동태학적 분석은 두 단계로 수행되었다. 분석의 제 1 단계에서는, 글루코스 분포와 관련된 약물동력학적 변수의 초기 추정치( $a_{ut}$  및 글루코스의 분포 용적  $V_{glucose}$ )가 음성 대조 조건에서 글루코스 농도-시간 데이터로부터 결정되었다. 다음에, 완전히 통합된 약물동력학-약물동태학 모델이 음성 대조 조건으로부터 글루코스 농도-시간 데이터와 각 동물에 대한 각 인슐린 전달 조건에 동시에 적합화되었다(즉, 2 세트의 약물동태학적 변수가 각 동물로부터 얻어졌다: 피하 인슐린 주입/음성 대조 데이터의 동시적 분석으로부터 하나와, 피부내 인슐린 주입/음



성 대조 테이터의 동시적 분석으로부터 하나). 모든 약물동태학적 분석에서, 각 동물로부터의 인슐린 농도-시간의 약물동력학적 분석 동안 얻어지는 인슐린 분포를 지배하는 변수는 일정하게 유지되었다.

<60> 다른 모든 약물동력학적 분석은 본 분야에서 공지된 기술 및 유사한 소프트웨어 프로그램을 사용하여 비-컴파트먼트 방법을 사용하여 계산되었다.

<61> 본 발명을 일반적으로 기술하면, 다음 특정하지만 비제한적인 실시예 및 첨부된 도면을 참고하여 피부 접근, 직접 표적 약물 투여 방법 및 개선된 PK 및 PD 효과를 제공하는 피부 투여되는 약물의 실시예를 실행하기 위한 여러 가지 실시예가 개시된다.

<62> 단일 바늘을 포함하는 피부-접근 미소장치의 대표적인 예는 34 게이지 강철 스톡(MicroGroup, Inc., Medway, MA)으로부터 제조되고 단일 28 ° 경사가 800 그릿 카보런덤 연마 휠을 사용하여 연마되었다. 바늘은 아세톤 및 증류수 중에서 연속적 초음파 처리에 의하여 세척되고, 증류수로 플로우 체크되었다. 현미침은 UV-경화된 에폭시 수지를 사용한 작은 게이지 카테터 튜브(Maersk Medical)로 고정되었다. 바늘 길이는 깊이-제한 제어로서 카테터 튜브 작동의 허브와 함께 기계적 인덱싱 플레이트(indexing plate)를 사용하여 조정되고, 광학적 현미경에 의하여 확인되었다. 여러 가지 길이의 바늘을 사용하는 실험을 위해, 노출된 바늘 길이는 인덱싱 플레이트를 사용하여 0.5, 0.8, 1, 2 또는 3 mm로 조정되었다. 펌프 또는 시린지인 유체 계측 장치와의 연결은 카테터 입구에서 인테그럴 루어(integral Luer) 어댑터를 통하였다. 주사 동안, 바늘은 피부 표면에 수직으로 삽입되고, 볼러스 전달을 위해 부드러운 손 압력으로 위치에 고정되거나, 더 긴 주입을 위해 의료용 접착 테이프에 의해 수직으로 유지되었다. 장치들은 주사 바로 전 및 후에 기능 및 유체 흐름이 점검되었다. 이러한 루어 록(Luer Lok) 단일 바늘 카테터 디자인은 이하 SS1\_34로 지칭된다.

<63> 또 다른 피부-접근 배열 미소장치는, 중앙 입구로부터 개개의 바늘로 분지하는 저용적 유체 경로를 갖고, 아크릴 폴리머로부터 제조된 1" 직경 디스크로 구성되어 제조되었다. 유체 입력은 해밀턴 마이크로시린지(Hamilton microsyringe)에 연결된 저용적 카테터 라인을 통하고, 전달 속도는 시린지 펌프를 통하여 제어되었다. 바늘들은 15 mm 직경의 원형 패턴을 가지고 디스크 내에 배열되었다. 3-바늘 및 6-바늘 배열이 각각 12 및 7 mm 바늘-대-바늘 공간을 가지고 제작되었다. 모든 배열 디자인은 단일-경사, 1 mm 길이의 34 G 스테인레스강 현미침을 사용하였다. 3-바늘 12 mm 공간 카테터-디자인은 이하 SS3\_34B로, 6-바늘 7 mm 공간 카테터-디자인은 이하 SS6\_34A로 지칭된다.

<64> 또 다른 피부-접근 배열 미소장치는, 중앙 입구로부터 개개의 바늘로 분지하는 저용적 유체 경로를 갖고, 아크릴 폴리머로부터 제조된 11 mm 직경 디스크로 구성되어 제조되었다. 유체 입력은 해밀턴 마이크로시린지(Hamilton microsyringe)에 연결된 저용적 카테터 라인을 통하고, 전달 속도는 시린지 펌프를 통하여 제어되었다. 바늘들은 약 5 mm 직경의 원형 패턴을 가지고 디스크 내에 배열되었다. 약 4 mm 공간의 3-바늘 배열이 상기 언급된 카테터에 연결되었다. 이들 디자인은 이하에서 각각 1 mm, 2 mm, 및 3 mm 바늘 길이에 대하여 SS3S\_34\_1, SS3C\_34\_2, 및 SS3S\_34\_3으로 지칭된다.

<65> 또 다른 피부-접근 ID 주입 장치는 피부 투과를 위해 이용가능한 길이가 1-2 mm가 되도록 90-도 각도로 끝 부근에서 구부러진 스테인레스강 30 게이지 바늘을 사용하여 구조되었다. 바늘 출구(바늘의 끝)는 바늘이 삽입되었을 때 피부에서 1.7-2.0 mm 깊이에 있고 바늘 출구의 총 노출된 높이는 1.0-1.2 mm이다. 이 디자인은 이하에서 SSB1\_30으로 지칭된다.

<66> 실시예 I

<67> 본 분야에서 공지된 과정(미국특허 제5,928,207호)을 사용하여 제조되고 미소구멍 카테터(Disetronic)에 연결된, 끝으로부터 출구 1.0  $\mu\text{m}$ (100  $\mu\text{m}$  노출 높이)인 중공의 실리콘-베이스의 단일-루멘 현미침(총 길이 2 mm 이고 200 $\times$ 100  $\mu\text{m}$  OD, 약 33 게이지에 해당)을 사용하여, 느린-주입 ID 인슐린 전달이 돼지에서 시행되었다. 현미침의 먼쪽 말단은 플라스틱 카테터로 넣고 에폭시 수지로 접합하여 깊이-제한 허브를 형성하였다. 바늘 출구는 에폭시 허브 위 약 1 mm에 위치하여, 약 1 mm까지 피부로 바늘 출구의 침투를 제한하는데, 이것은 돼지에서 피부내 공간의 깊이에 해당하는 것이다. 카테터는 유체 전달의 제어를 위해 MiniMed 507 인슐린 펌프에 부착되었다. 현미침의 먼쪽 말단을 플라스틱 카테터로 배치하고 에폭시 수지로 접합하여 깊이-제한 허브를 형성하였다. 바늘 출구는 에폭시 허브 위 약 1 mm에 위치하여, 약 1 mm까지 피부로 바늘 출구의 침투를 제한하는데, 이것은 돼지에서 피부내 공간의 깊이에 해당하는 것이다. 유체 유동 경로의 개방은 시각적 관찰에 의하여 확인되고 표준 1 cc 시린지에 의해 발생하는 압력에서 어떠한 장애도 관찰되지 않았다. 카테터는 카테터 출구에서 인테그럴 루어(Luer) 연결을 통해 외부 인슐린 주입 펌프(MiniMed 507)로 연결되었다. 이 펌프를 후마로그



(Humalog<sup>TM</sup>; Lispro) 인슐린(Eli Lilly, Indianapolis, IN)으로 채우고 제조자의 지침에 따라 카테터와 현미침을 인슐린으로 프라이밍하였다. 산도스타틴(Sandostatin<sup>R</sup>; Sandoz, East Hanover, NJ) 용액을 IV 주입을 통해 마취된 돼지로 투여하여 기초 췌장 기능 및 인슐린 분비를 억제시켰다. 적절한 유도 기간 및 기준선 샘플링 후에, 프라이밍된 현미침을 동물의 옆구리에서 허브 정지점까지 피부 표면에 수직으로 삽입하였다. 인슐린 주입을 2 U/hr의 속도로 사용하고 4 시간 동안 유지하였다. 혈액 샘플을 주기적으로 빼서 혈청 인슐린 농도 및 혈당치를 분석하였다. 주입 전 기준선 인슐린 농도는 분석의 배경 검출 농도에 있었다. 주입 개시후, 혈청 인슐린 농도는 프로그래밍된 주입 속도와 같은 정도로 증가를 보였다. 혈당 농도 역시 인슐린 주입이 없는 음성 대조군(NC)에 비하여 대응하는 급강하를 보였고 이 급강하는 통상의 SC 주입에 비해 개선되었다. 이 실험에서, 현미침은 피부 장벽을 적절히 통과하여 약제학적으로 관련된 속도로 생체내에서 약물을 전달하는 것을 보여주었다. 인슐린의 ID 주입은 약물동력학적으로 허용되는 투여 경로가 되는 것으로 보여지고, 혈당 감소의 약물동태학적 반응을 보여주었다. ID 주입에서 계산된 PK 변수는 인슐린이 SC 투여보다 훨씬 빠르게 흡수되는 것을 나타낸다. ID 공간으로부터의 흡수는 거의 즉각적으로 시작된다: 흡수 이전의 지체 시간( $t_{lag}$ )은 ID 및 SC에서 각각 0.88 대 13.6 분이였다. 또한 투여 위치로부터의 섭취 속도는 약 3 배만큼 증가하여, ID 및 SC에서 각각  $K_a=0.0666$  대  $0.0225 \text{ min}^{-1}$  이다. ID 투여에 의해 전달된 인슐린의 생체이용률은 SC 투여보다 약 1.3 배 크게 증가하였다.

<68> 실시예 II

<69> 릴리의 리스프로(Lilly Lispro) 신속 작용 인슐린의 볼러스 전달이 ID 및 SC 볼러스 투여를 사용하여 수행되었다. ID 주입 미소장치는 피부 접근 배열 디자인 SS3\_34였다. 각각 100  $\mu\text{l}$  용적에 해당하는 10 국제 인슐린 단위(U)가 당뇨병 유카탄 미니 돼지(diabetic Yucatan Mini swine)에 투여되었다. 실험 동물은 이전에 췌장 섬(islet) 세포의 화학적 제거에 의해 당뇨병으로 되어, 더이상 인슐린을 분비할 수 없다. 실험 동물은 SC 조직 공간으로 측면 삽입된 표준 30 GX 1/2 in. 바늘을 통하거나 또는 현미침 배열을 통하여 인슐린 주사를 받았다. 순환하는 혈청 인슐린 농도는 시판되는 화학발광 분석 키트(chemiluminescent assay kit; Immulite, Los Angeles, CA)를 사용하여 검출되고 혈당치는 혈당 스트립을 사용하여 측정되었다. ID 주사는 분석용 미소시린지를 사용하여 손 압력을 통하여 달성되고 약 60 초에 걸쳐 투여되었다. 비교용으로, SC 용량은 단 2-3 초가 요구되었다. 도 1을 참조하면, 볼러스 투여후 혈청 인슐린 농도는 ID 경로를 통하여 투여되었을 때 주사된 인슐린의 더 신속한 섭취 및 분포를 나타내는 것으로 보여진다. 최대 농도까지의 시간( $T_{max}$ )은 더 짧고 얻어진 최대 농도( $C_{max}$ )는 SC 투여 보다 ID에서 더 높다. 또한, 도 2는 투여된 인슐린에 대한 약물동태학적 생물학적 반응을 나타내는데, 혈당(BG) 감소에 의해 측정된 바와 같이, ID 투여후 일찍 더 많은 인슐린이 이용가능하기 때문에 BG에 있어서 더 신속하고 더 큰 변화를 보여주었다.

<70> 실시예 III

<71> 릴리의 리스프로(Lilly Lispro)는 신속히 작용하는 인슐린으로 간주되고, 천연 인간 인슐린에 비해 약간 변형된 단백질 구조를 갖는다. 헤chst(Hoechst)의 보통 인슐린은 화학적으로 유사한 천연 인간 인슐린 단백질 구조를 유지하지만, 통상의 SC 경로에 의해 투여될 때 리스프로 보다 더 낮은 섭취를 갖는다. 두 인슐린 타입이 ID 경로를 통해 볼러스로 투여되어 이 경로에 따라 섭취에서 어떤 차이를 식별할 수 있는지 결정하였다. 피부 접근 미소장치 디자인 SS3\_34를 사용하여 5 U의 양 인슐린 타입이 ID 공간으로 투여되었다. 인슐린 농도 대 시간 데이터가 도 3에 보여진다. ID 경로에 의하여 투여될 때 보통 및 신속-작용 인슐린에 대한 PK 프로파일은 본질적으로 동일하고, 양 인슐린 타입은 통상의 SC 경로에 의해 주어진 리스프로보다 더 빠른 섭취를 나타내었다. 이것은 ID 투여에서의 섭취 메카니즘이 투여된 물질에서의 작은 생화학적 변화에 의해 덜 영향을 받고, SC 투여된 신속-작용 인슐린보다 우수한 보통 인슐린에서 ID 전달이 유리한 PK 섭취 프로파일을 제공한다는 증거이다.

<72> 실시예 IV

<73> 피부 공간으로 약물의 정확한 축적이 SC에 비해 PK 이점과 특징을 얻는데 필요하다는 것을 보여주기 위하여, 여러 가지 길이의 바늘을 갖는 현미침 배열을 통한 릴리 리스프로 신속-작용 인슐린의 볼러스 전달이 수행되었다. 따라서, 피부 접근 디자인 SS3\_34를 사용하여 5 U의 릴리 리스프로 신속-작용 인슐린이 투여되었다. 동일한 바늘 배열 구성의 추가적 미소장치가 제작되었는데, 여기에서 미소장치 배열의 노출된 바늘 길이는 2 및 3 mm의 바늘 길이를 갖는 배열을 포함하도록 연장되었다. 유카탄 미니 돼지에서 평균 총 피부 두께는 1.5-2.5 mm 범위에 있다. 따라서 인슐린 축적은 진피, 대략 피부/SC 경계면, 및 진피 아래와 SC 내에서 각각 1 mm, 2 mm, 및 3 mm 길이 바늘에서 되는 것으로 예상된다. 볼러스 인슐린 투여는 실시예 II에서 기술된 바이다. 평균 인슐린 농

도 대 시간을 도 4에 나타낸다. 이 데이터는 현미침 길이가 증가됨에 따라 결과 PK 프로파일이 SC 투여를 더 가까이 닮기 시작하는 것을 보여준다. 이 데이터는 피부 공간을 직접적인 표적으로 하는 것의 이점을 보여주는데, 이러한 이점은 신속한 섭취와 분포, 높은 초기 농도를 포함한다. 이 데이터는 복합적인 실시예의 평균으로, 2 및 3 mm 현미침으로부터 PK 프로파일에서 증가된 개인간 다양성을 보여주지 않는다. 이 데이터는 피부 두께가 개인간 및 단일 개체 내에서도 변화하기 때문에, 피부공간을 정확하게 표적으로 하는 더 짧은 바늘 길이가 동일 조직 컴파트먼트에서 약물을 더 일정하게 축적하므로 이들의 PK 프로파일에서 더 재현성 있음을 나타낸다. 이 데이터는 피부 공간이나, 부분적으로 또는 전체적으로 SC 공간으로 더 깊이 물질을 축적 또는 투여하는 더 긴 현미침이 고도로 혈관화된 피부 영역으로 얇게, 직접적으로 표적으로 하는 투여에 비해 PK 이점을 완화하거나 제거하는 것을 나타낸다.

<74> 실시예 V

<75> 긴-작용 인슐린 란투스(Lantus)의 볼러스 전달이 ID 경로를 통해 전달되었다. 란투스는 주사시 투여 위치에서 미소침전(microprecipitates)을 형성하는 인슐린 용액이다. 이 미소입자(microparticulates)는 신체 내에서 느린 용해를 받아 (제조사에 따르면) 결정성 아연 침전(예를 들어 Lente, NPH)과 같은 다른 현재의 긴-작용 인슐린보다 더 안정한 낮은 농도의 순환 인슐린을 제공한다. 란투스 인슐린(10 U 용량, 100  $\mu$ l)은 피부 접근 디자인 SS3\_34를 사용하여 앞서 기술된 표준 SC 방법에 의해 당뇨병 유카탄 미니 돼지에게 투여되었다. 도 5를 참고하면, ID 경로를 통해 투여될 때 SC에 비해 유사한 PK 프로파일이 얻어졌다. 작은 특징으로는 ID 인슐린 전달 직후 약간 더 높은 "burst"가 포함된다. 이것은 매우 고분자량 화합물이나 작은 입자의 섭취가 ID 투여를 통하여 달성될 수 있다는 것을 나타낸다. 보다 중요하게는, 이것은 신체에서의 생물학적 클리어런스 메카니즘이 투여 경로에 의해서 뚜렷하게 변화하지 않고, 약물이 활용되는 방식도 아니라는 사실을 지지한다. 이것은 긴 순환 반감기를 갖는 약물 화합물(예로는 큰 용해성 수용체 화합물 또는 암 치료용 다른 항체, 또는 PEG화된 약물과 같이 화학적으로 변형된 종류가 있다)에서는 극히 중요하다.

<76> 실시예 VI

<77> 인간 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF)(Neupogen)의 볼러스 ID 전달이 피부 접근 미소장치 디자인 SS3\_34B(배열) 또는 SS1\_34(단일 바늘)를 통해 유카탄 미니 돼지로 투여되었다. 전달 속도는 하바드(Harvard) 시린지 펌프를 통해서 제어되고 1-2.5 분 기간에 걸쳐 투여되었다. 도 6은 G-CSF에 특이적인 ELISA 면역분석법에 의하여 검출된 바와 같이 혈장에서 G-CSF의 PK 유용성을 보여준다. IV 및 SC 전달을 통한 투여는 대조군으로 수행되었다. 도 6을 참고하면 G-CSF의 볼러스 ID 전달은 ID 전달과 관련된 더 신속한 섭취를 보여준다.  $C_{max}$ 는 SC에서 120 분인 것에 대해 약 30-90 분에서 달성된다. 생체이용률도 훨씬 높은 곡선하 면적(AUC)에 의해 입증된 바와 같이 근사치 인자 2만큼 극적으로 증가하였다. G-CSF의 순환 농도는 연장된 시기에서 검출될 수 있어, ID 전달이 약물의 고유 생물학적 클리어런스 메카니즘이나 속도를 변화시키지 않는다는 것을 나타낸다. 이들 데이터는 또한 장치 디자인이 ID 공간으로부터의 약물의 신속한 섭취에 최소한의 영향을 갖는다는 것을 보여준다. 도 7을 참고할 때, 이 데이터는 음성 대조군(G-CSF를 투여하지 않은)에 대하여 G-CSF 투여의 결과로서 백혈구 팽창의 정도 및 시간 경과를 보여준다. 백혈구(WBC) 수는 ID 전달이 동일한 임상적으로 유의적인 생물학적 결과를 나타내는 표준 사이토메트릭 임상 수의학 방법에 의하여 결정되었다. 비록 모든 전달 수단이 대체로 동일한 PD 결과를 주지만, 이 데이터는 ID 전달이, 대략 2-배의 생체이용률 증가에 의해 SC에 비해 본질적으로 동일한 생리적 결과를 달성하는데 절반 용량을 사용할 수 있음을 제안한다.

<78> 실시예 VII

<79> 펩티드 약물 존재를 사용하여 ID 투여 실험이 시행되었다: 인간 부갑상선 호르몬 1-34(PTH). PTH가 4 시간 기간 동안 주입되고, 이어서 2 시간 클리어런스되었다. 대조 SC 주입은 "pinch-up" 기술을 사용하여 피부 측면 SC 공간으로 주입된 표준 31-게이지 바늘을 통하였다. ID 주입은 피부 접근 미소장치 디자인 SSB1\_30(피부 침투를 위해 사용 가능한 길이가 1-2 mm가 되도록 90 ° 각도에서 끝을 구부린 스테인레스강 30-게이지 바늘)을 통하였다. 바늘이 삽입될 때 바늘 출구(바늘의 끝)는 피부내 1.7-2.9 mm의 깊이에 있었다. 0.64 mg/ml PTH 용액이 75  $\mu$ l/hr의 속도로 주입되었다. 유속은 하바드 시린지 펌프를 통하여 제어되었다. 중량 표준화된 PTH 혈장 농도가 도면에 보여진다. {중량 표준화된 전달 프로파일은 더 높은 생체이용률을 나타내는 더 큰 곡선하 면적(AUC), ID 전달로부터 더 신속한 개시를 나타내는 초기 샘플링 시간점(예를 들어 15 및 30 분)에서 더 높은 피크 값, 그리고 주입 종결에 따르는 신속한 감소(축적 효과 없이 신속한 섭취를 나타내는)를 보여준다}.

<80> 상기 실시예 및 결과는 복합-점 배열 ID 투여 및 단일 바늘 ID 투여를 사용하는 본 발명의 전달 방법이 SC 주사

보다 더 높은  $C_{max}$ 를 갖는 더 신속한 섭취를 야기한다는 것을 나타낸다. ID 섭취와 분포는 약 0.5 mm 내지 약 1.7 mm의 바늘 길이, 바늘 숫자 및 바늘 공간을 사용하는 장치 기하 변수에 의하여 표면상으로는 영향을 받지 않는다. 생물학적 흡수에 대한 농도 제한은 발견되지 않았고 PK 프로파일은 농도-베이스의 전달 속도에 의하여 주로 지시되었다. ID 투여의 첫 번째 제한은 치밀한 조직 컴파트먼트로 외인성 물질의 누출 없는 적하를 위한 용적 주입-속도 제한 및 총 면적이다. ID 공간으로부터의 약물의 흡수는 장치 디자인과 용적 주입 속도에 영향을 받지 않는 것으로 보이기 때문에, 많은 제형/장치 조합이 이러한 제한을 극복하고 요구되거나 원하는 치료적 프로파일을 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어 용적 제한된 용량 계획은 더 농축된 제형을 사용하거나 총 적하 위치의 숫자를 증가시키는 것에 의하여 회피될 수 있다. 또한, 효과적인 PK 제어는 물질의 주입 또는 투여 속도를 조종하는 것에 의하여 얻어진다.

### 산업상 이용 가능성

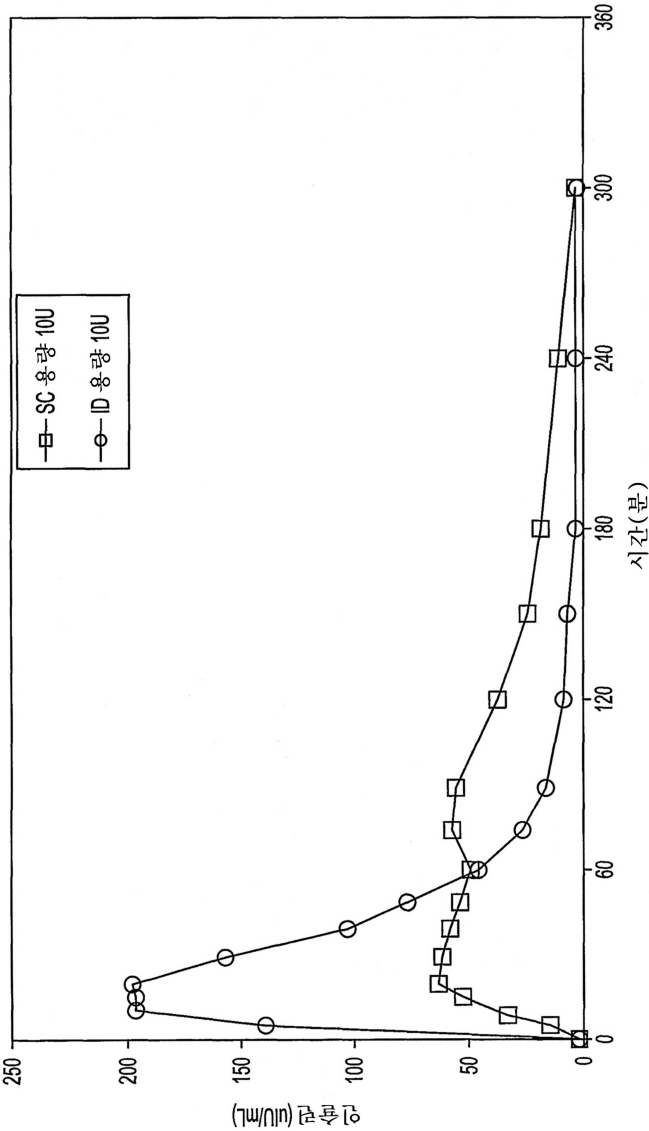
- <81> 일반적으로, 여기에서 기술된 방법에 의해 교시된 피부 접근 현미침 장치를 통한 ID 전달은, 섭취가 생물학적 섭취 변수에 의하여 속도-제한되지 않기 때문에 장치 주입 변수를 조정하는 것에 의하여 혈장 프로파일을 조절하는 능력 뿐 아니라 높은 생체이용률과 함께 손쉽게 접근할 수 있고 재현될 수 있는 비경구 전달 경로를 제공한다.
- <82> 앞서 기술된 실시예에서, 본 발명에 의하여 시행된 방법은 크게 개선된 약제학적으로 관련된 속도를 가지고 생체 내에서 약물을 전달하는 능력을 나타낸다. 이 데이터는 인간에서 기술한 방법에 따라 교시되는 다른 약물의 ID 투여에서 개선된 약물학적 결과가 본 발명의 방법에 따라 예상될 수 있음을 나타낸다.
- <83> 본 명세서에서 인용된 모든 참고문헌은 여기에 참고로 도입된다. 여기에서 참고문헌의 고찰은 다른 저자들에 의한 주장을 단순히 요약한 것으로 의도되고 어떠한 참고문헌도 특허성과 관련된 선행기술을 구성한다는 허락은 없었다. 출원인들은 인용된 참고문헌의 정확성 및 관련성에 이의를 제기할 권리를 보유한다.

### 도면의 간단한 설명

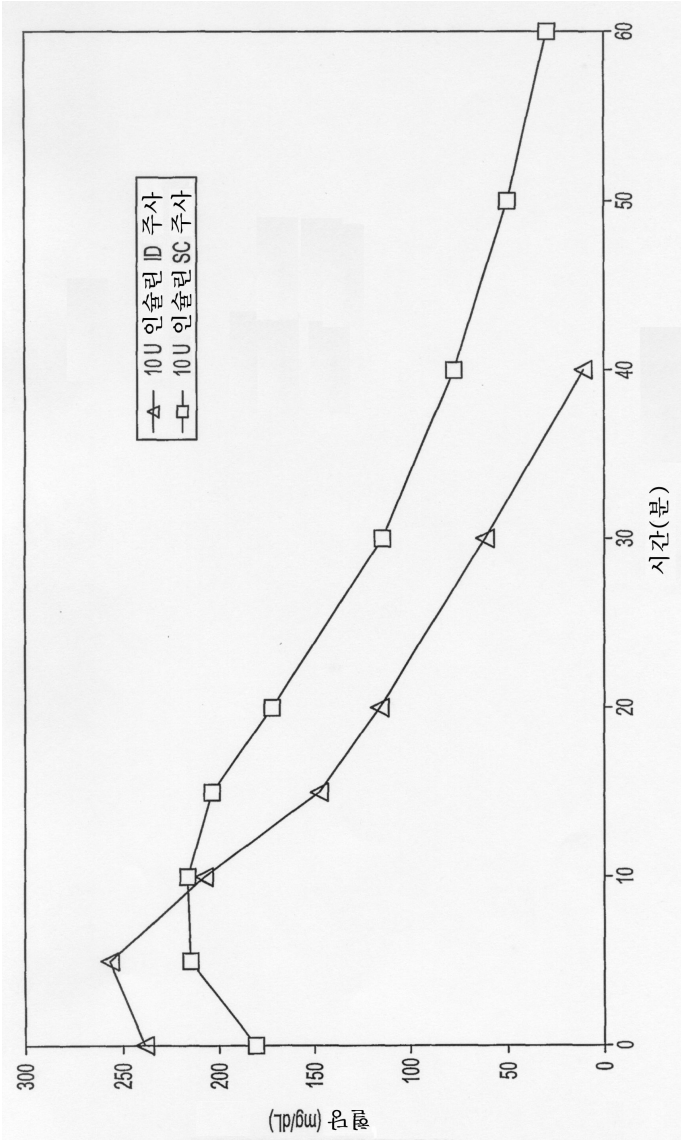
- <30> 도 1은 신속-작용 인슐린의 피부내 대 피하 볼러스 투여시 혈장 인슐린 농도의 시간 경과를 보여주는 그래프.
- <31> 도 2는 신속-작용 인슐린의 피부내 대 피하 볼러스 투여시 혈당 농도의 시간 경과를 보여주는 그래프.
- <32> 도 3은 신속-작용 대 보통 인슐린의 볼러스 ID 용량의 비교를 보여주는 그래프,
- <33> 도 4는 인슐린 농도의 시간 경과에 있어서 신속-작용 인슐린의 볼러스 용량에서 다른 피부내 주사 깊이의 효과를 보여주는 그래프,
- <34> 도 5는 피하 또는 피부내 투여된 긴-작용 인슐린의 볼러스 용량에서 인슐린 농도의 시간 경과의 비교를 보여주는 그래프,
- <35> 도 6 및 7은 단일 바늘 또는 3 점 바늘 배열로 피부내, 피하, 또는 정맥내 투여된 과립구 콜로니 자극 인자 (granulocyte colony stimulating factor)의 약물동력학적 이용률 및 약물동태학적 결과의 비교를 보여주는 그래프,
- <36> 도 8, 9 및 10은 피하 주입과 비교하여 볼러스, 짧은 지속시간, 긴 지속시간 주입에 의한 저분자량 헤파린 피부내 전달의 비교를 보여주는 그래프.

도면

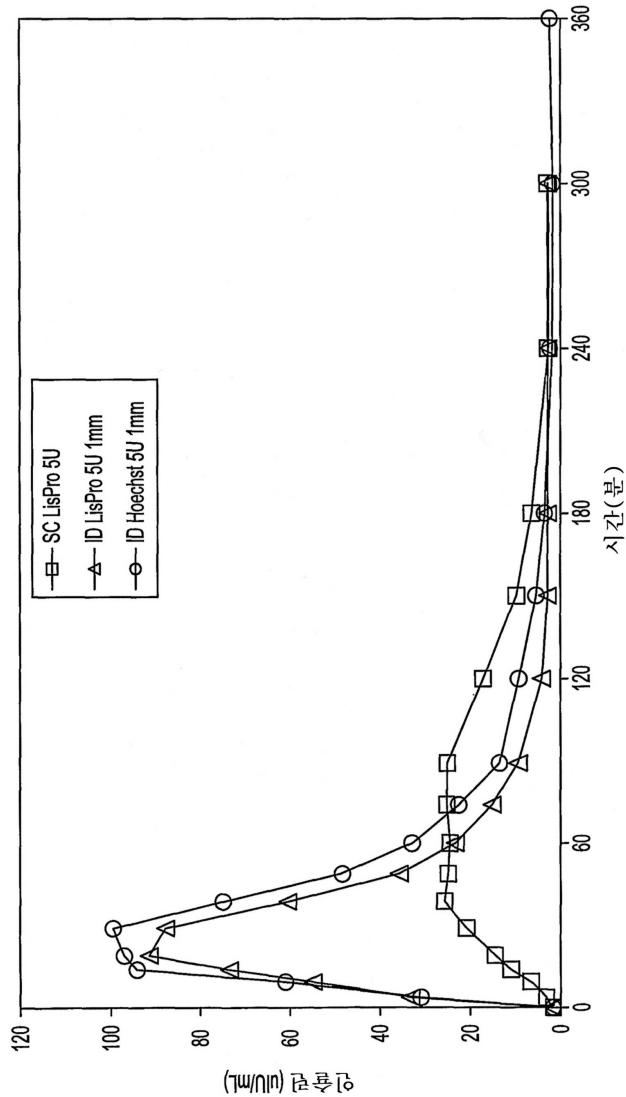
도면1



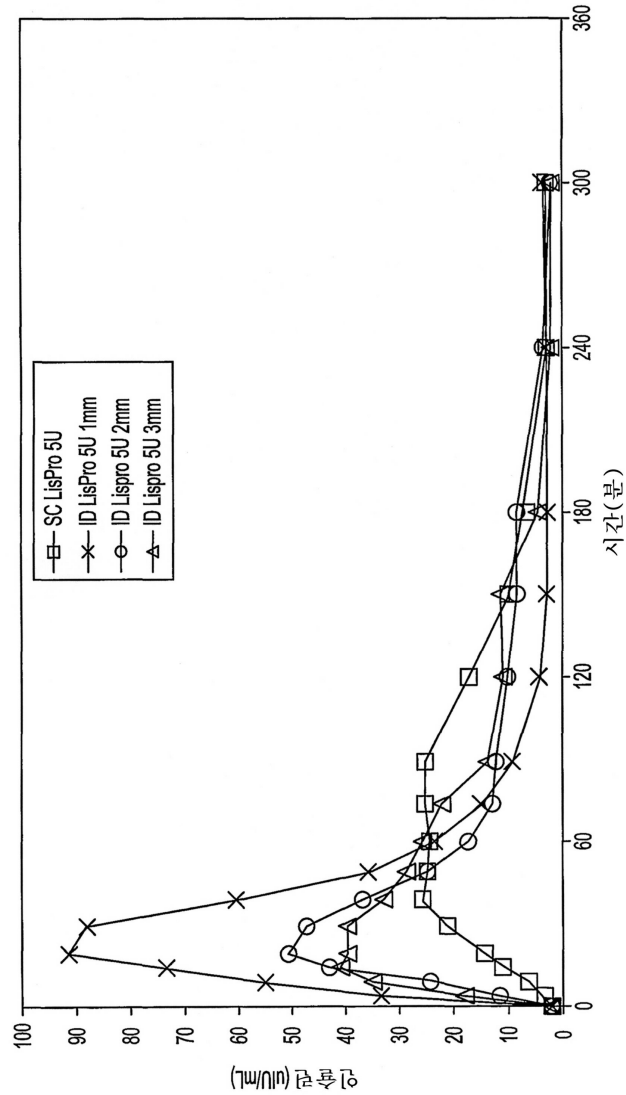
도면2



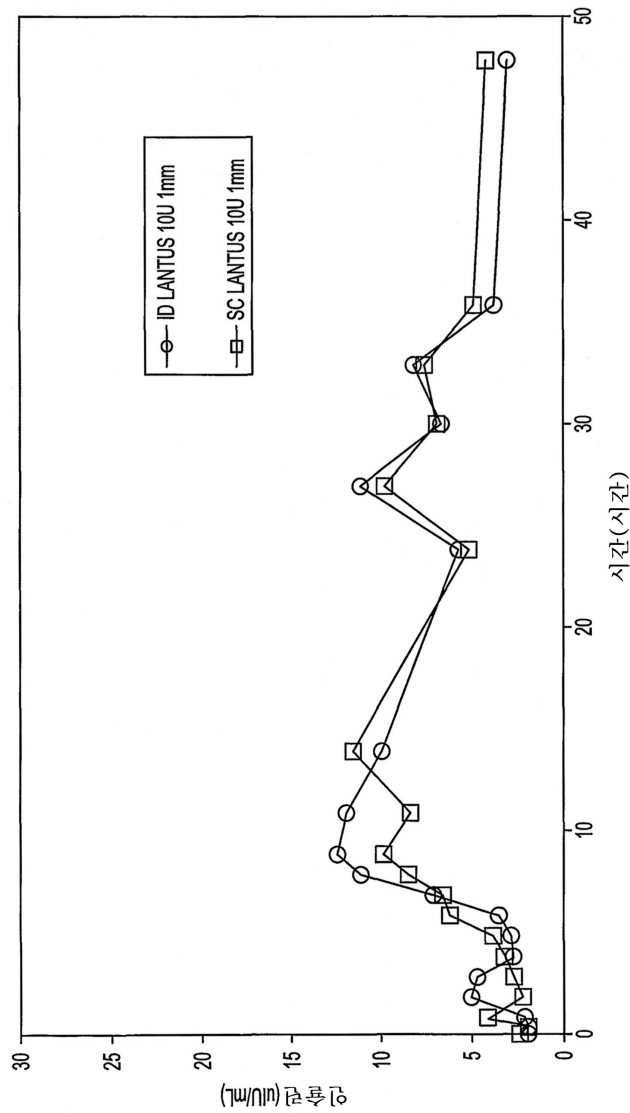
도면3



도면4

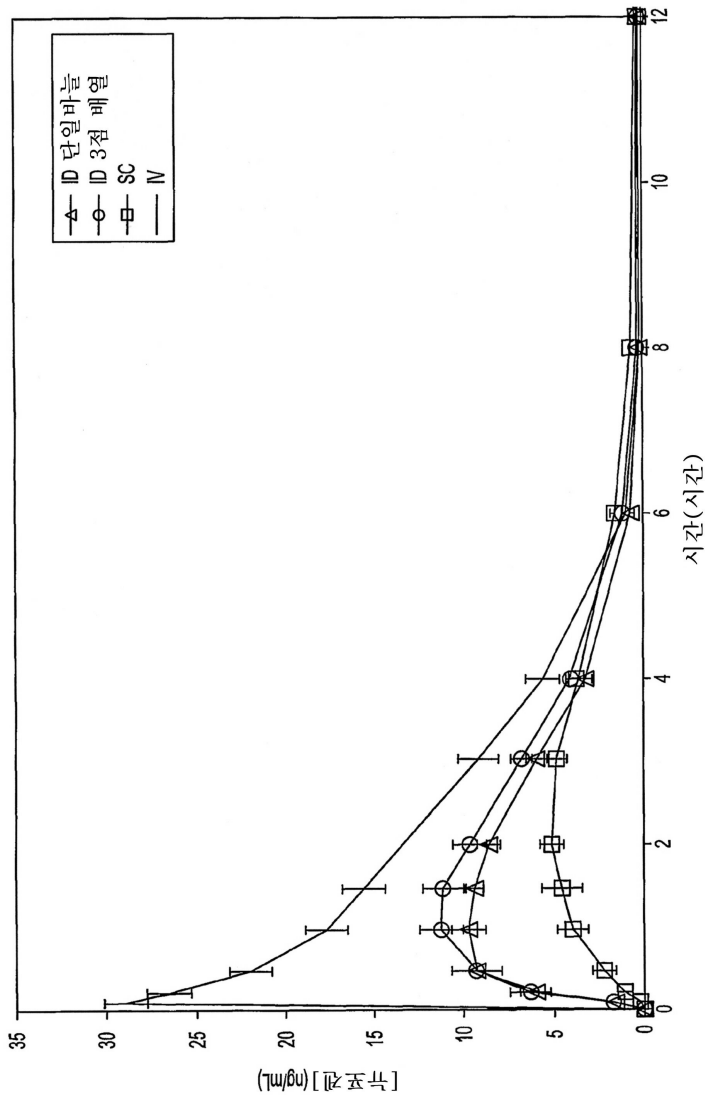


도면5





도면6



도면7

