(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
A61N 1/32

(45) 공고일자 2005년06월16일
(11) 등록번호 10-0472689
(24) 등록일자 2005년02월11일

(21) 출원번호	10-1997-0708966	(65) 공개번호	10-1999-0022485
(22) 출원일자	1997년12월05일	(43) 공개일자	1999년03월25일
번역문 제출일자	1997년12월05일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1996/010128	(87) 국제공개번호	WO 1996/40365
국제출원일자	1996년06월07일	국제공개일자	1996년12월19일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 아이슬랜드, 일본, 북한, 대한민국,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국,

(30) 우선권주장 08/483069 1995년06월07일 미국(US)

(73) 특허권자
앨자 코포레이션
미국 캘리포니아주 94303-0802 팔로 알토 피.오. 박스 10950 페이지 밀로드 950

(72) 발명자
핍스, 제이. 브래들리
미국 55442 미네소타주 플리머스 지마인스 레인 5309

레틴, 게리, 에이.
미국 55025 미네소타주 포리스트 레이크 원헌드레드포티피프쓰 에비뉴 6927

하크, 로날드, 피.
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 알핀 로드 2647

티우웨스, 펠릭스
미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 힐즈 알타몬트 로드 27350

굽타, 선닐
미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 넘버5 팜 힐로드 4028

(74) 대리인
김영
위혜숙

심사관 : 이동욱

(54) 전기운반작용제전달방법및장치

요약

본 발명에 따라서 온전한 피부를 통해 치료제를 전달하기 위한 전기운반 작용제 전달 장치(10) 및 그의 작동 방법이 제공된다. 이 장치는 적용된 전류 펄스의 길이가 5 msec 이상, 바람직하게는 10 msec인 펄스 전기운반 전류를 적용한다. 가장 바람직하게는, 전류 펄스는 피부가 더 높은 전기운반 전달 효율(E) 상태로 변형되는 임계 수준(I_c) 이상의 크기를 갖는다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 신체 표면(예를 들면, 온전한 피부)을 통해 치료제(예를 들면, 약제)를 증가된 효율로 전기 보조 전달하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 발명은 특히 작은 투약량 수준으로 전달될 아주 효능있는 치료제의 전기운반에 적용가능하다.

배경기술

본 발명은 치료제, 통상적으로 약물을 환자에게 전기운반 전달하기 위한 생체내 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 명세서에서, "전기운반", "이온전기도입(iontophoresis)" 및 "이온전기도입의"이란 용어는 치료제 함유 저장기(reservoir)에 기전력을 적용하여 하전되든 비하전되든 치료제를 경피 전달하기 위한 방법 및 장치를 언급하는데 사용된다. 전달될 특별한 치료제는 완전히 하전(즉, 100% 이온화)되거나, 완전히 비하전되거나, 또는 부분적으로 하전되고 부분적으로 중성일 수 있다. 치료제 또는 화학종은 전기이동(electromigration), 전기삼투요법(electroosmosis) 또는 이들의 혼합 공정에 의해 전달될 수 있다. 전기삼투요법은 또한 전기유체동력법, 전기대류법 및 전기유도된 삼투법으로도 지칭되어 왔다. 일반적으로, 조직에 행하는 치료 화학종의 전기삼투요법은 치료 화학종을 함유한 저장기에 기전력을 적용한 결과로서 화학종이 함유된 용매의 이동으로부터 이루어진다.

본 명세서에 사용된 바와 같이, "전기운반", "이온전기도입" 및 "이온전기도입의"이란 용어는 (1) 전기이동에 의한 하전된 약물 또는 작용제의 전달, (2) 전기삼투요법에 의한 비하전된 약물 또는 작용제의 전달, (3) 전기천공 단계를 포함한 운반 공정에 의한 화학종의 전달(예를 들면, Weaver 등, 미국 특허 제5,019,034호 참조), (4) 전기이동 및 전기삼투요법의 혼합 공정에 의한 하전된 약물 또는 작용제의 전달, 및(또는) (5) 전기이동 및 전기삼투요법의 혼합 공정에 의한 하전 및 비하전된 약물 또는 작용제 혼합물의 전달에 관한 것이며, 상기 공정들의 혼합 공정은 하전 또는 비하전된 화학종 중 어느 하나 또는 둘다를 전달한다.

피부를 통해 이온화된 약물을 전달하기 위한 이온전기도입 장치는 1900년대 초반 이래로 공지되어 있다(예를 들면, Deutsch, 미국 특허 제410,009호 참조). 현재 알려진 전기운반 장치에서는, 적어도 2개의 전극 또는 전극 어셈블리가 사용된다. 전극/전극 어셈블리는 둘다 신체 피부의 일부와 친밀한 전기적 접촉을 할 수 있도록 배치된다. 활성 또는 공여 전극으로 불리우는 하나의 전극은 이온 물질, 작용제, 의약, 약물전구체 또는 약물이 이온전기도입에 의해 피부를 통해 신체로 전달되는 전극이다. 상대 전극(counter electrode) 또는 귀 전극(return electrode)으로 불리우는 다른 전극은 신체를 통해 전기 회로를 접속하는 작용을 한다. 전극에 의해 접촉되는 환자의 피부와 함께, 회로는 전기 에너지원, 예를 들면 배터리에 전극을 접속시킴으로써 완성된다. 예를 들면, 신체로 전달될 이온 물질이 양으로 하전된 경우, 양 전극(양극)은 활성 전극이 될 것이고, 음 전극(음극)은 회로를 완성하는 작용을 할 것이다. 전달될 이온 물질이 음으로 하전된 경우에는, 음극 전극이 활성 전극이 되고 양극 전극이 상대 전극이 될 것이다.

상기 논의한 바와 같이, 전기운반 전달 장치는 비하전된 약물 또는 작용제를 신체에, 예를 들면 경피적으로 전달하는데 사용될 수 있다. 이것은 전기삼투요법이라 불리우는 공정에 의해 이루어진다. 전기삼투요법은 공여 전극에 의해 피부를 통하여 부여된 전기장의 존재에 의해 유도되는 액상 용매(예를 들면, 비하전된 약물 또는 작용제를 함유한 액상 용매)의 (예를 들면, 경피) 플럭스이다.

전기운반 전극 어셈블리/장치는 일반적으로 전기운반에 의해 신체로 전달될, 유익제 또는 약물(바람직하게는 이온화되거나 또는 이온화가능한 화학종 또는 그러한 화학종의 전구체)의 저장기 또는 공급원을 포함한다. 그러한 저장기 또는 공급원의 예로는 쟈콥슨(Jacobsen)의 미국 특허 제4,250,878호에 기재된 파우치, 웹스터(Webster)의 미국 특허 제4,383,529호 및 아리우라(Ariura) 등의 미국 특허 제4,474,570호에 기재된 예비성형 겔 체(gel body) 및 샌더슨 등의 미국 특허 제4,722,726호에 기재된 용액을 함유하는 저장소(receptacle)를 들 수가 있다. 그러한 약물 저장기는 전기운반 장치의 양극 또는 음극에 연결되어 1종 이상의 원하는 화학종 또는 작용제의 고정된 또는 다시 새롭게 한 공급원을 제공한다. 전류는 통상적으로 금속판, 호일층, 전도성 스크린, 또는 은 또는 탄소 입자와 같은 전도성 충전제로 채워진 중합체 막의 형태를 취할 수 있는, 전류 분포 부재(member)에 의해 저장기에 적용된다. 임의의 적절한 커넥터 및 납과 같은 연결된 접속 전도체를 포함한 전류 분포 부재, 및 저장기는 전극 어셈블리를 형성한다.

선행 기술은 전기운반에 의해 전달될 약물 이온과 동일한 전하(즉, 동일한 사인)를 갖는 "경쟁" 이온성 화학종이 전기운반 약물 전달 효율에 부정적인 영향을 주는 것으로 인식하였다. 본 명세서에서, 특별한 화학종의 전기운반 전달의 효율(E)은 적용된 전기운반 전류의 단위 당 화학종의 전기운반 전달 속도(㎎/㎃-h)로서 정의된다. 선행 기술은 또한 경쟁 이온성 화학종이 이러한 장치의 작동 중에 본질적으로 형성된다는 것을 인식하였다. 형성된 경쟁 화학종은 약물 용액과 접촉하는 전극 물질 유형에 좌우된다. 예를 들면, 전극이 전기화학적으로 불활성인 물질(예를 들면, 백금 또는 스테인레스강)으로 이루어진다면, 물이 전기운반 약물 용액에 사용된 아주 바람직한 액상 용매이기 때문에 전극 표면에서 일어나는 전기화학적 전하 전달 반응은 수 전해(water electrolysis)가 되기 쉽다. 수 전해는 (양이온성 전기운반 약물 전달의 경우에) 양극에서 경쟁 히드로늄 이온을 형성하고 (음이온성 전기운반 약물 전달의 경우에) 음극에서 경쟁 히드록실 이온을 형성한다. 한편, 전극이 전기화학적으로 산화가능하거나 또는 환원가능한 화학종으로 이루어진다면, 전극은 산화되거나 또는 환원되어 경쟁

이온성 화학종을 형성한다. 예를 들면, 운테레커(Untereker) 등의 미국 특허 제5,135,477호 및 페텔렌쯔(Petelenz) 등의 미국 특허 제4,752,285호는 경쟁 이온성 화학종이 전기운반 전달 장치의 양극 및 음극 둘다에서 전기화학적으로 발생하였다는 것을 인식하였다. 은 양극 공여 전극을 갖는 전기운반 전달 장치의 경우에, 은 양극를 통한 전류의 적용은 은의 산화($Ag \rightarrow Ag^+ + e^-$)를 야기시키고, 그럼으로써 전기운반에 의한 피부로의 전달에 대해 양이온성 약물과 경쟁하는 은 양이온을 형성한다. 운테레커 및 페텔렌쯔 특허는 할라이드 염 형태의 양이온성 약물의 제공이 공여 용액으로부터 "경쟁" 은 이온을 제거하는 화학 반응을 야기시킴으로써(즉, 은 이온과 약물의 할라이드 반대 이온을 반응시켜 수불용성 은 할라이드 침전물을 형성함; $Ag^+ + X^- \rightarrow AgX$), 더 높은 약물 전달 효율을 얻게 된다. 이들 특허 이외에도, 1995년 4월 7일자로 출원된 필립스 등의 PCT/US95/04497호는 경피적 전기운반 전달 장치의 공여 저장기 내의 고분자량 클로라이드 수지 형태의 보충 클로라이드 이온원의 사용을 개시하고 있다. 이러한 수지는 은 이온 이동을 방지하기에 충분한 클로라이드를 제공하는데 매우 효과적이지만, 수지 양이온의 고분자량 때문에, 수지 양이온은 실제적으로 고정되며 따라서 약물 양이온과 신체로의 전달에 대해 경쟁할 수가 없다.

선행 기술은 피부를 통한 전류의 적용가 피부의 전기 저항성의 감소를 야기시킨다는 것을 오랫동안 인식하여 왔다[Haak 등의 미국 특허 제5,374,242호 (도 3) 참조]. 따라서, 피부의 전기 저항성이 저하될 때, 피부를 통한 특별한 수준의 전기운반 전류를 유도하는데 저전압이 필요하다. 동일한 현상이 피부의 "전기천공"으로 불리우는 기술에서도 관찰된다[웨버(Weaver) 등의 미국 특허 제5,019,034호 참조]. 전기천공은 일시적인(예를 들면, 절개된 개구리 피부에 대해서 10 내지 120초 내에 정상 수준으로 감소시킴) 것으로 특징지워지는 조직 투과성의 증가를 발생시키기 위한 짧은 고전압 전기 펄스의 적용 단계를 포함한다. 전기천공은 또한 가역적인 절연 파괴로 인한 지질 막의 기공 발생에 의해 특징지워진다. 전기천공은 자체적으로 임의의 약물을 전달하는 것이 아니라 단지 이온전기도입과 같은 임의의 많은 기술에 의한 약물의 전달을 위해 조직을 준비하고 그를 위해 처리하는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 펄스 전기운반 전류를 이용하는 전기운반에 의해 동물(예를 들면, 인간)의 생체 표면(예를 들면, 피부)을 통해 치료제(예를 들면, 약물)를 전달할 때, 전기운반 작용제 전달의 효능이 적용된 전류 펄스의 폭을 최소 기간 이상 동안 유지함으로써 증가된다는 것을 발견하여 이루어진 것이다. 전기운반에 의해 인간에게 경피 전달되는 임의의 약물에 대해서, 이러한 최소 기간은 약 5 msec, 바람직하게는 약 10 msec인 것으로 밝혀졌다. 일반적으로, 이러한 발견은 펄스 폭이 길수록, 단위 시간 내에 적용될 수 있는 펄스의 수가 적기 때문에, 저주파수 펄스 전기운반 전류가 더 높은 주파수 펄스 전기운반 전류 보다 더 효율적인 작용제 전달을 제공하기 쉽다는 것을 의미한다. 따라서, 약 5 msec 이상, 바람직하게는 10 msec 이상의 펄스 폭을 갖는 펄스 전류를 이용할 때, 펄스 주파수는 약 100 ㎐ 미만, 더욱 바람직하게는 약 10 ㎐ 미만이 되기 쉽다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "전기운반 작용제 전달 효율(E)"은 적용된 전기운반 전류(㎃) 단위 당 경피적 전기운반 전달 속도(㎎/h)를 의미하며 적용된 전류의 밀리암페어-시간 당 전달된 작용제(즉, 약물)의 마이크로그램 단위(㎍/㎃h)로 표시된다. 본 발명의 어떤 면에서, 전기운반 전달 효율은 전달 갯수(transport number)와 유사하다. 전달 갯수는 전기운반 전달 중에 특별한 이온성 화학종, 예를 들면 약물 또는 작용제에 의해 전달되는 부분 전하를 나타내는, 1 미만의 단위가 없는 양이다. 본 명세서에 정의된 바와 같은 전기운반 전달 효율은 비하전된 화학종의 운반을 포함하는 것으로 더욱 광범위하게 적용되며 본 발명의 영역을 더 반영한 것이다.

본 명세서에 사용된 "펄스 전류" 및 "펄스 발생된 전류"란 용어는 제1 평균 전류 크기를 갖는 적용된 전기운반 전류의 제1 세그먼트, 및 제1 평균 전류 크기 보다 적은 제2 평균 전류 크기를 갖는 적용된 전기운반 전류의 제2 세그먼트로 이루어진 주기적(즉, 파형이 경시적으로 반복되고 파장 길이 및 주파수를 갖는다) 파형을 갖는 적용된 전기운반 전류를 의미한다. 일반적으로, 제2 평균 전류 크기는 제1 평균 전류 크기의 약 70% 미만, 더욱 통상적으로는 제1 평균 전류 크기의 약 50% 미만, 가장 통상적으로는 제1 평균 전류 크기의 약 25% 미만이다. 제2 평균 전류 크기는 0이거나 실질적으로 0일 수 있지만, 어쨌든 제1 평균 전류 크기 보다 실질적으로 작다.

본 발명은 임의의 특별한 주기적 펄스 파형에 제한되지 않으며 사인 곡선, 사다리꼴, 정사각형 또는 직사각형 전류 파형을 비롯한 임의의 여러 유형의 주기적 파형 형태를 취할 수 있다. 정사각형 펄스 전류 파형이 본 발명을 실시하는데 특히 적합하다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 제1 평균 전류 크기는 임계 전류 밀도 I_c와 동일하거나 또는 더 큰 전류 밀도를 형성하기에 충분하다. 이러한 임계 수준 이상의 적용된 전기운반 전류 밀도 (본 명세서에서 일반적으로 cm^2 당 마이크로암페어의 단위($\mu A/cm^2$)로 표시됨)는 전기운반 경피 작용제 전달 효율의 추가 증가의 결과를 낳는다. 이러한 피부 전기운반 전달 효율의 "추가" 증가는 본 발명의 바람직한 실시태양에 따라서 일시적이지 않은 것으로, 즉 전류 밀도의 적용 후에 수분 이상 내지 수시간 동안의 기간 내내 지속되는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 바람직한 실시태양은 전기운반 약물 전달 장치가 도포된 피부에 고효율 약물 투과 상태를 (예를 들면, 화학종이 전달되는 예비 처리 또는 예비 적용 단계를 통해) 유도한다. 유도된, 고효율 상태는 계속되며 약물 또는 다른 치료제를 증가된 효율로 경피 전달하는데 이용될 수 있다. 일반적인 상황에서, 이것은 약물을 더 정확하게 조절하며 더 낮은 전류에서 전달할 수 있도록 할 것이다. 이러한 현상은 온전한 생체 피부 또는 조직(즉, 생체내)을 통한 약물 또는 작용제의 경피 전달에서만 발견되었으며, 죽은 피부(즉, 화학종이 시험관내에서 전기운반되는 절개된 피부)에서는 나타나지 않았다. 이러한 방법에서, 처리된 피부는 그렇게 처리되지 않은 피부에 비해 통계상으로 중요한, 일시적이지 않은 약물 전달 효율의 증가를 나타낸다. 일반적으로 말하면, 본 발명의 바람직한 실시태양의 이용은 약물/작용제 전달 효율을 상당히 증가시키며 그렇게 처리된 피부 부위의 약물 전달 효율의 가변성을 감소시키거나 또는 제거한다. 이 실시태양을 이용한 후에 전기운반 전달 효율이 (비처리된 피부에 비해) 상승되고 변화가능성이 적은 상태로 남아있기 때문에, 본 발명의 실시태양의 이용은 약물 또는 작용제를 온전한 피부를 통해 전기운반에 의해 증가된 제어율 및 효율로 전달할 수 있게 한다.

따라서, 본 발명의 일면은 용량 손실을 감소시키거나 또는 피하고, 그렇게 하여 향상된 전기운반 전달 효율(E)에서 작용제를 전달하기에 충분히 긴(즉, 약 5 msec 이상, 바람직하게는 약 10 msec 이상) 펄스 전기운반 전류에 의해 치료제를 전달하는 단계를 포함하는, 신체 표면을 통한 전기운반 약물 또는 작용제 전달 방법에 관한 것이다. 바람직한 면에서, 전류

펄스는 작용제가 전달되는 신체 표면(즉, 피부)의 전기운반 전달 효율을 일시적이지 않은 더 높은 전기운반 전달 효율 상태로 전환하기 위해 I_c 보다 크거나 또는 동일한 전류 밀도를 형성하기에 충분한 크기를 갖는다. 그후에, 약물 및 작용제가 신체 표면을 통해 전달되는 동안 신체 표면은 더 높은 효율의 전달 상태에 있다.

도면의 간단한 설명

본 발명의 다른 목적 및 잇점은 다음의 발명을 실시하기 위한 형태를 고려함으로써 특히 첨부된 도면을 참고로 하였을 때 명확해질 것이며, 본 발명을 더욱 잘 이해하게 될 것이다.

도 1은 펜타닐(fentanyl)의 생체내 전기운반 경피 전달을 위한 경피적 전기운반 약물 전달 효율(E) 대 적용된 전기운반 전류 밀도(I_d)의 그래프이다.

도 2는 동일한 펄스 주파수를 갖지만, 펄스 폭 및 사용 사이클은 다른 3가지의 펄스 전류 파형을 나타내는, 전기운반 전류 대 시간의 그래프이다.

도 3은 본 발명의 방법에 따라서 사용될 수 있는 경피적 전기운반 약물 전달 장치의 분해 사시도이다.

도 4는 동일한 피이크 전류 및 펄스 폭을 갖긴 하지만 다른 펄스 주파수를 갖는 2가지의 펄스 파형을 나타내는, 전기운반 전류 대 시간의 그래프이다.

도 5는 초기의 전기운반 투여된 투약량이 24시간 동안 연속적인 펜타닐 전달을 어떻게 증가시키는 지를 나타내는, 평균 혈청 펜타닐 농도 대 시간의 그래프이다.

도 6은 10, 20 및 40 $\mu A/cm^2$의 적용된 전기운반 전류 밀도에 대한 시간의 함수로서의 평균 혈청 펜타닐 농도이다.

도 7은 1, 10 및 625 Hz의 펄스 주파수에서의 펜타닐 전달에 대한 혈청 펜타닐 농도 대 시간의 그래프이다.

도 8은 50 및 100 $\mu A/cm^2$의 적용된 전기운반 전류 밀도에 대한 혈청 고세렐린 농도 대 시간의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 형태

본 발명은 펄스 전기운반 전류을 이용하는 전기운반법에 의해 온전한 피부를 통해 경피적으로 작용제(예를 들면, 약물)를 전달할 때, 경피적 전기운반 작용제(예를 들면, 약물) 전달의 효율(E)은 5 msec를 초과하는, 바람직하게는 10 msec를 초과하는 전류 펄스 폭을 유지함으로써 증가된다는 발견에 기초한 것이다. 펄스 폭이 본질적으로 펄스 주파수와 관련이 있기 때문에, 이러한 발견은 펄스 전류를 이용할 때 전기운반 전달의 효율이 더 낮은 펄스 주파수에서 더 크다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 펄스 주파수는 약 100 Hz 미만, 더욱 바람직하게는 약 10 Hz 미만으로 유지된다. 더 긴 펄스 폭 (및 상응하게 더 낮은 펄스 주파수)을 유지함으로써, 피부의 "충전" 전기 용량과 관련된 비효율성이 최소화된다. "용량 손실"이라 불리우는 이러한 비효율성은 맥니콜스(McNichols) 등의 미국 특허 제5,047,007호에 기재되어 있다. 용량성 손실은, 각 펄스의 일부가 약물을 전달하지 않고 피부를 하전시키는 공정에 의해 소비되기 때문에 일어난다. 펄스 폭이 짧을수록 (따라서 펄스 주파수가 클수록) 각 펄스에 대한 용량 손실이 비교적 커진다.

바람직한 실시에서, 제1 세그먼트 중의 전기운반 전류 밀도 및 제1 세그먼트의 길이는 신체 표면(예를 들면, 피부)의 더 효율적인 화학종 전달 상태를 유지하도록 선택된다. 본 발명은 또한 주기적으로 다시 새롭게 하지 않은 약물 또는 작용제 전달 조건이 이용된다면 약물 전달 효율을 최적화하기 위하여 아주 효율적인 화학종 전달 상태를 계획적으로 다시 새롭게 하는 바람직한 실시 형태를 포함한다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 본 발명은 약물 또는 작용제를 경피적으로, 즉 온전한 피부를 통해 전달하는데 이용된다. 또다른 바람직한 실시 형태에서, 본 발명은 온전한 생존 인간 피부를 통해 약물 또는 작용제를 전달하는데 이용된다.

본 발명의 바람직한 실시에서, 비처리된 피부를 고투과성 상태로 전환하는데 필요한 정확한 전류 밀도 및 처리 시간은 전달될 약물 또는 치료제에 아주 특이적인 것으로 알려졌다. 그러나, 펄스 전기운반 전류를 이용한 진통제의 전기운반 전달의 경우에 약 40 $\mu A/cm^2$ 이상, 바람직하게는 약 50 $\mu A/cm^2$ 이상, 가장 바람직하게는 약 70 $\mu A/cm^2$ 이상의 전류 밀도에서 10 msec 이상의 펄스 폭은 그렇게 처리된 신체 부위를 고 효율적 약물 투과 상태로 전환시킨 것으로 나타났다. 본 발명의 이러한 바람직한 실시태양은 전기운반 전달 효율이 약 0 내지 약 30 $\mu A/cm^2$ 범위의 전류 밀도에서 아주 의존적(즉, 그것이 일정하지 않음)이며, 약 40 내지 약 70 $\mu A/cm^2$ 범위의 전류 밀도에 적당하게 의조적이며, 약 70 $\mu A/cm^2$의 과다한 전류 밀도에서 전류 밀도에 대해 비교적 독립적이라는 것을 발견하여 이루어졌다. 이러한 효율의 예기치 않은 변화(이론적으로, 효율은 전류 밀도의 증가와 함께 변화하는 것으로 예상되지 않음)는 전기운반 전달 효율이 상당히 증가된 상태로 약물의 전기운반 경피 전달을 가능하게 한다.

두 번째로 예기치 않은 결과는 본 발명의 바람직한 실시에서 얻어진다. 즉, 연속적으로 적용된 전기운반 전류 밀도가 I_c 미만의 수준으로 낮아지거나 또는 완전히 소멸된 경우에도 피부가 초기 변형 후 수분 내지 수시간 동안 더 높고 더 안정한 효율적인 상태로 남아 있으면서 더 효율적인 투과 상태로의 피부의 변화는 일시적이지 않다. 다른 말로 하면, 피부 부위가 5 msec 이상의 펄스 폭에 대해, 전류 밀도 I_c 또는 그 이상의 펄스 전류의 적용에 의해 고효율적인 작용제 투과 상태로 전환되었을 때, 적용된 전기운반 전류 (및 전류 밀도)의 감소는 피부가 그의 초기의 낮은 전기운반 전달 효율 상태로 즉시 전환되는 현상을 일으키지 않는다. 생체내 약물 전달에 관한 관찰은 전기운반 시스템 디자인에 결정적으로 중요하다.

본 명세서에 사용된 바와 같은 "일시적이지 않은"이란 용어는 고효율적인 전기운반 작용제 전달 상태에 관해 사용될 때, 전달될 약물이 일반적으로 수분 이상, 바람직하게는 수시간 이상 동안 치료 효과를 얻도록 하기에 충분한 길이를 의미한다. 따라서, 예를 들면 비교적 저렴한 이온성 화학종이 예를 들면 피부 부위를 고효율적이고 더욱 안정한 이온성 화학종 전달 상태로 트리거 전환시키는데 사용될 수 있으며, 그후에, 비교적 값비싼 약물 또는 작용제가 전기운반에 의해 더 큰 효율성 및 안정성을 갖고 전달될 수 있다. 약물 또는 작용제가 저렴한 경우에, 그것은 신체 전달 부위를 고효율적이고 더욱 안정한 상태로 전환하는데 사용될 수 있으며, 그후에 더 큰 효율성을 갖고, 즉 더 낮은 전류 밀도에서 더 큰 안정성으로 전달될 수 있다.

본 명세서에서 사용된 "높은/더 높은 효율 상태"란 용어는 임의의 특별한 신체 또는 피부 부위를, 약물 또는 작용제 전달이 본 발명에 따른 전환 이전에 동일한 피부 부위 보다 10% 이상 (바람직하게는, 약 20% 이상) 더 효율적인 상태로 전환시킨 것을 의미한다. 일반적으로, 이러한 효율 증가를 가장 잘 반영할 파라메터는 적용된 전기운반 전류 밀리앰프-시간 당 전달된 약물 마이크로그램으로 측정된 전기운반 전달 효율일 것이다.

본 명세서에서 사용된 "더욱 안정한 효율"이란 용어는 신체 부위를 임계 전류 밀도 I_c 이상의 전류 밀도에 임계 시간 t_c 보다 더 긴 시간 동안 노출시킴으로써 더욱 가변성이 있는 전기운반 작용제 전달 효율 상태로부터 덜 가변성인 상태로 전환시킨 것을 의미한다. 안정성 증가의 목적을 위한 임계 전류 밀도는 약 40 $\mu A/cm^2$ 정도로 낮은 것으로 밝혀졌다.

더 높은 전기운반 전달 효율에서(즉, 임계 수준 I_c 이상의 전기운반 전류 밀도에서) 약물을 전달함으로써 얻어지는 경피 약물 플럭스는 어떤 경우에 원하는 치료 효과를 얻는데 필요한 플럭스 보다 더 높을 수 있다. 그러한 경우에, 피부를 고효율 및 고안정성 전달 상태로 유지하도록 하기 위해 전기운반 전류 밀도를 임계 수준 I_c 미만으로 감소시키지 않고 경피 약물 플럭스를 감소시키는 것이 바람직하다. 이러한 문제는 다음 3가지 방법 중 하나 이상에 의해 극복될 수 있다.

전기운반 전류의 적용 정도, 및 전류 밀도를 감소시키지 않고 약물 플럭스를 감소시키는 첫번째 방법은 I_c 이상의 전류 밀도를 생성시키는 전기운반 전류 펄스를 이용하고, 약물 전달 속도를 제어하기 위하여 전류 펄스의 펄스 폭을 조절(즉, 사용 사이클을 조절)하여 약물을 전달하는 것이다. 본 명세서에 사용된 "사용 사이클"이란 용어는 첫번째 및 두번째 주기의 길이 합계에 대한 첫 번째 주기 길이(msec 단위)의 비이며 일반적으로 백분율로 표시된다. 다른 말로 하면, 사용 사이클은 사이클 길이에 대한 펄스 폭의 비이다. 예를 들면, 장치가 초 당 1 펄스의 펄스 주파수(즉, 1 Hz)에서 500 msec 기간의 전류 펄스를 적용한다면, 그후에 장치는 50% 사용 사이클로 작동된다. 일반적으로, 펄스 전기운반 전류는 통상적으로 10 내지 95 %, 더욱 통상적으로는 20 내지 90 %, 가장 통상적으로는 30 내지 90 %의 사용 사이클을 갖는다. 본 발명의 실시에서, 전류 펄스의 크기는 약물이 전달되는 기지의 표면적 면에서 선택됨으로써, 고정된 기지의 전류 밀도(즉, 전류가 흐르는 면적에 대한 전류의 비)를 한정한다. 따라서, 상기 원리를 기초로 하여 제공된 양극 표면적에 대한 특정의 최대 전류, 예를 들면 I_{max}가 상기 논의된 증가된 효율의 약물 전달을 제공할 것이라는 것이 결정된다면, 고효율 상태에서 전달된 약물의 양은 사용 사이클을 증가시키거나 또는 감소시킴으로써 적용된 전류 밀도의 변화를 야기시키지 않고 증가되거나 또는 감소될 수 있다. 이러한 방법을 이용한다면 약물 전달의 파라메터를 선택할 때, 형성된 전류 밀도가 피부를 고효율 상태로 변형시키고 전류 펄스의 사용 사이클이 변형되어 약물 전달 속도를 조절하도록 전류 펄스의 크기를 선택한다(즉, 낮은 투약량의 약물은 더 짧은 펄스 폭, 및 낮은 사용 사이클을 갖는 고밀도(즉, I_c를 초과함) 펄스 전류에 의해 투여되고 높은 투약량의 약물은 동일한 크기를 갖지만 더 높은 사용 사이클에 상응하는 더 긴 펄스 폭에서 펄스 발생된 전류 밀도에 의해 투여된다).

본 발명의 이러한 면은 동일한 주파수의 3가지의 다른 펄스 전기운반 전류에 대한 파형이 나타나 있는 도 2에 더욱 상세히 예시되어 있다. 도 2에서, 시간은 수평축에 예시되어 있고, 전류 진폭은 수직축에 예시되어 있다. 도 2에 나타낸 3가지의 전류 파형은 임의의 하나의 크기의 전기운반 전달 장치에 대해서 모두 동일한 크기, 및 동일한 최대 적용 전류 밀도 I_{max}를 갖는다. 이러한 특별한 전류 밀도 I_{max}는 임계 전류 밀도 수준 I_c 보다 더 크다. 이러한 3가지의 전류 파형은 전류가 적용된 시간의 비율인, 상이한 사용 사이클을 갖는다. 3가지의 파형은 75%(상부 파형), 50%(중간부 파형) 및 25%(하부 파형)의 사용 사이클을 갖는다. 따라서, 25%의 사용 사이클 파형은 50% 사용 사이클 파형의 투여 수준의 약 ½ 및 75% 사용 사이클 파형의 투여 수준의 약 ⅓에서 전기운반에 의해 경피적으로 약물을 전달한다. 3가지 파형은 모두 I_c 보다 더 큰 I_{max} 때문에 고효율적인 전달 상태로 변형된 피부를 통해 전기운반에 의해 약물을 경피 투여한다.

전기운반 전류의 적용 정도, 및 전류 밀도를 감소시키지 않고 약물 플럭스를 감소시키는 두번째 방법은 I_c 이상의 전류 밀도를 생성시키는 전류 펄스를 이용하고, 약물 전달 속도를 조절하기 위하여 펄스 진폭 및 펄스 폭을 일정하게 유지하면서 펄스 주파수를 조절하여 약물을 전달하는 것이다. 이러한 방법에서, 전류 밀도는 피부를 고효율 상태로 변형시키는 수준에서 또는 그 이상에서 유지된다. 이의 예로는, 0.2 ㎃의 크기의 전류 펄스, 10 msec의 펄스 폭 및 10 ㎐의 주파수를 갖는 펄스 발생된 전류 파형을 이용한 장치는 20 ㎐의 주파수에서 작동되는 동일한 장치의 약 ½ 만큼의 약물을 전달할 것이다. 예를 들면 전극 어셈블리의 약물 전달 면적이 일정한 경우에, 이러한 두 장치의 적용된 전류 밀도는 동일하며 고효율 임계 수준 I_c 이상이므로 두 장치는 모두 임계 수준 I_c 미만의 전류 밀도에서 전기운반 전류를 적용하는 장치에 비해 더 높은 효율 및 더 낮은 가변성을 갖고 약물을 전기운반에 의해 경피 전달하게 된다. 본 발명의 이러한 2가지 예로부터, 당업계의 숙련인은 주파수와 사용 사이클이 복합적으로 I_c 이상의 전류 밀도를 형성하기에 충분히 높은 제1 평균 전류 크기를 유지하면서 약물 전달 속도를 변화시키는데 이용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 도 4는 일정한 9 msec 펄스 폭을 갖도록 작동되는 장치에 대한 파형을 나타내며, 하부 파형에 따라 작동된 장치에 대한 주파수는 상부 파형에 따라 작동된 장치에 대한 주파수의 ½이다(즉, 50 ㎐ 대 100 ㎐).

전기운반 전류의 적용 정도, 및 전류 밀도를 감소시키지 않고 약물 플럭스를 감소시키는 세번째 방법은 적용된 전기운반 전류의 일부가 약물 이온이 아니라 보조 이온(co-ion)에 수반되도록 의도적으로 소정의 약물과 함께 경쟁 보조 이온(즉, 치료제와 유사한 전하를 갖지만 환자에게 전달될 때 치료 효과를 유발하지는 않는 이온성 화학종)을 전달하는 것이다. 주어진 전류에 대해서 약물 또는 작용제 이온 이외에 경쟁 보조 이온을 전달하면 적절한 전류 밀도가 제공되지만 전달된 치료제의 양이 감소된다. 또한, 예를 들면, 약물 저장기로부터의 경쟁 보조 이온의 전달은 아주 비싸고 효능있는 전체 약물 또는 작용제의 전달을 감소시킨다. 설명된 특정 조건하의 이러한 방법은 전기운반 치료제 전달 효율의 안정성 증가를 제공

할 뿐만 아니라 약물 투여량 조절을 가능하게 한다. 이러한 방법은 약물 전달 효율을 감소시키기 쉽기 때문에 특허 문헌에서는 일반적으로 찬성하지 않았다. 본 발명의 이러한 면은 특히 (i) 낮은 경피 플럭스에서 전달될 때 및(또는) (ii) 혈액에 낮은 농도로 존재할 때 치료학적으로 효과적인 약물 또는 치료제의 전기운반 전달에 적용가능하다. 일반적으로 말하자면, 본 발명의 이러한 면은 특히 아주 강력한 약물 또는 다른 치료제의 전기운반 전달에 적용가능하다.

경쟁 이온성 화학종은 전기운반 작용제 전달 전에 공여 저장기에 충전될 수 있고(예를 들면, 생물학적 적합성 염이 공여 저장기에 첨가됨) 및(또는) 전기운반 장치의 작동 중에 현장에서 형성될 수 있다. 현장에서의 경쟁 이온성 화학종의 생성은 예를 들면 핍스(Phipps) 등의 미국 특허 제5,443,442호에 기재된 보조 전극 및 적절한 전기 제어 회로를 이용하여 성취될 수 있다.

공여 저장기에 의도적으로 첨가된 경쟁 화학종의 양은 전달될 약물 또는 작용제 및 약물 이온의 상대적 전기 이동도 및 경쟁 이온성 화학종에 특이적일 것이다. 일반적으로, 경쟁 화학종은 이온성일 것이며 전달되는 약물과 유사한 전달 특성을 가져야 한다. 첨가될 보조 전달 화학종의 양은 총 전류 밀도가 임계 전류 밀도 I_c 이상으로 상승되도록 선택되며, 이때의 이온성 화학종 효율은 전달 효율의 변화가 더 이상 일어나지 않도록 정상화되거나 또는 안정된다.

티우웨스(Theeuwes) 등의 미국 특허 제5,080,646호의 기술은 전기운반 전달 장치의 공여 저장기에 첨가될 경쟁 보조 이온 화학종의 적당량을 확인하는데 이용될 수 있다. 이 특허는 피부, 점막 또는 조직과 같은 생물학적 표면을 통한 화학종의 운반에 관련된 공정을 논의하고 있다. 티우웨스 등의 특허는 전기 보조된 약물 플럭스의 부적절한 무질서한 변화가 일어날 때 당업계의 숙련인이 약물 또는 작용제와 함께 전달될 경쟁 보조 이온의 적당한 양 및 종류를 선택할 수 있도록 하는 수리 분석을 제공한다.

피부를 더 효율적인 전달 상태로 변형시키기 위해 저렴한 이온성 화학종을 사용하는 다른 방법은 전류가 초기에 I_c 또는 그 이상의 전류 밀도를 형성하기에 충분한 수준에서 적용되지만 그 전류가 약물을 전달하는데 사용되는 것과 반대 극성을 갖는 것인 역 극성 시스템을 이용하는 것이다. 이러한 방법에서, 피부는 관련된 약물 전달 거의 없이 또는 전혀 없이 전류를 적용하여 더 높은/더 안정한 효율 상태로 변형될 수 있다. 일단 피부가 변형되면, 적용된 전기운반의 극성은 약물 전달에 사용되는 정상 극성으로 복귀된다. 그러한 시스템의 일례는 양이온성 약물(D^+)을 클로라이드와 같은 음이온성 반대 이온(X^-)과 함께 함유하는 음이온성 공여 저장기를 갖는다. 적용된 전기운반 전류 극성은 초기에 피부를 고효율/안정 상태로 변형시키는데 필요한 임계 시간 t_c 이상 동안 공여 저장기로부터 반대 이온 X^-을 유도하도록 셋팅된다. 일단 피부가 변형되면, 적용된 전류의 극성은 역전되어 약물 양이온 D^+를 공여 저장기로부터 피부로 전달한다.

상기한 바와 같이, 작용제 전달 효율은 바람직하게는 그 부위를 I_c 또는 그 이상의 전류 밀도에 임계 시간 t_c 이상 동안 노출시킴으로써 증가된다. 일반적으로 말하면, 펄스 전기운반 장치에 대해서, 펄스 폭(즉, 파형의 제1 세그먼트의 길이)은 t_c와 동일하거나 그것을 초과하여야 한다. 따라서, 펜타닐의 전달을 위해 펄스 발생된 전류 전기운반 장치를 이용하여 본 발명을 실시하는데 있어서 t_c는 약 0.5 msec 내지 30 msec에 속해야 한다. 더 높은 효율 상태로의 변형을 야기시키는 최소 펄스 폭은 펜타닐에 대해서 약 10 msec인 것으로 생각된다.

표 1은 상기 관찰을 지지하는 데이터를 나타낸다. 표 1은 1 Hz, 10 Hz 및 625 Hz의 주파수에서 작동하도록 프로그램된 장치에 대한 약물 전달 효율 데이터를 나타낸다. 31% 사용 사이클이 이용되었다.

표 1.

주파수 (Hz)	펄스 폭 (msec)	펜타닐 전달 속도 (㎍/시간)	
		볼러스 처리하지 않음	볼러스 처리함*
625	0.5	7	34
10	31	52**	52**
1	310	48**	48**

* "볼러스 처리"는 0.1 ㎃/㎠의 전류 밀도에서 30분 동안의 펜타닐의 직류 볼러스 전달을 의미한다.

** 이 두 칸의 수치는 31 msec의 짧은 펄스 폭에서도 피부 부위가 이미 고효능 상태로 변형되었기 때문에 동일하다.

상기 표 1은 또한 펜타닐 전달 속도가 1 및 10 Hz의 낮은 펄스 주파수에 비해 625 Hz의 고 펄스 주파수에서 상당히 더 낮다는 것을 나타낸다. 이러한 현상은 용량성 손실이라 불리우며, 이러한 손실은 펄스 주파수가 일정한 사용 사이클에서 증가될 때 더욱 커지게 된다. 표 1은 또한 주파수에 관계없이 임계 펄스 폭이 얻어질 때 까지 신체 부위 작용제 전달 효율의 변화가 일어나지 않는다는 것을 나타낸다.

펄스 발생된 전류 전기운반 장치는 당 업계에 잘 알려져 있다. 그러한 장치는 수많은 기술 논문 및 특허 문헌[예를 들면, Bagniefski 등, "A Comparison of Pulsed and Continuous Current Iontophoresis", Journal of Controlled Release, 113-122, (1990); McNichols 등, 미국 특허 제5,047,007호; Sibalis, 미국 특허 제5,135,478호; R. Burnette 등,

"Influence of Constant Current Iontophoresis on the Impedance and Passive Na^+ Permeability of Excised Nude Mouse Skin", 77 J. Pharmaceutical Sciences 492 (1988); Pikal 등, "Study of the Mechanisms of Flux Enhancement Through Hairless Mouse Skin by Pulsed DC Iontophoresis," 8 Pharmaceutical Research 365 (1991)]에 기재되어 있다.

본 발명의 바람직한 면에서, 경피 전기운반 약물 전달의 효율(E)은 낮은 적용 전기운반 전류 밀도에서는 어쨌든 적용된 전기운반 전류 밀도(I_d)에 좌우된다. 이러한 현상은 도 1에 그래프로 예시되어 있다. 상세하게는, 임계 전류 밀도 수준 I_c 이상의 전기운반 전류 밀도가 수 밀리초 정도의, 임계 시간 t_c 보다 충분히 더 긴 시간 동안 생존 동물의 피부에 적용된 경우, 약물 전달 효율(E)은 안정 수준으로 증가하고 더 이상 적용된 전류 밀도의 수준에 좌우되지 않는다. 변화가능한 전기운반 전달 효율 결과는 경피 전기운반 약물 플럭스가 적용된 전기운반 전류의 수준에 선형으로 좌우된다는 널리 보고된 원리에 대한 제한된 예외 사항이라는 것에 주목할 필요가 있다. 본 발명자는 이러한 원리가 임계 전류 밀도 수준 I_c 이상의 전류 밀도에서만 적용된다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명자는 임계 전류 밀도 수준 I_c 미만의 적용 전류 밀도에서 적용된 전기운반 전류 단위 당 전기운반 약물 전달 속도가 이미 추정되었던 바와 같이 일정하지 않다는 것을 발견하였다. 전기운반 전달 효율(E)은 Ic 미만의 전류 밀도에서 더 낮을 뿐만 아니라, E는 또한 임계 수준 I_c 이상의 전류 밀도에서 보다 I_c 미만의 전류 밀도에서 더 큰 가변성을 나타낸다. 따라서, I_c 미만의 적용된 전류 밀도에서의 전기운반 전달은 일정량의 약물을 전달하기 위해 더 많은 전기운반 전류가 적용되어야 한다는 점에서 덜 효율적이다. 본 발명자는 경피 전기운반 효율의 환자간 가변성이 임계 수준 I_c 이상의 적용된 전류 밀도에서 더 낮고 임계 수준 I_c 미만의 적용된 전류 밀도 수준에서 더 높아진다는 또다른 면을 발견하였다.

일반적으로, 인간 피부에 대한 임계 전류 밀도 수준 I_c는 (i) 전달되는 특별한 약물, (ii) 처치되는 특별한 환자, 및 (iii) 전기운반 장치를 착용하는 환자의 특별한 피부 위치에 따라 다소 변화될 것이긴 하지만, 그 임계 수준 I_c는 약 40 내지 100 $\mu A/cm^2$의 범위내에 있다. 통상적으로, 임계 수준 I_c 또는 그 이상의 전류 밀도는 피부가 고효율 약물 전달 상태로 들어가기 전에 수 밀리초 내지 수초 동안만 적용하면 된다. 그러나, 임계 수준 I_c 미만의 적용된 전류 밀도는, 이러한 낮은 수준의 전류 밀도가 장기간(예를 들면, 수시간까지) 동안 적용된 경우에도 피부를 고효율적인 전달 상태로 변형시킬 수가 없다. 이러한 피부의 고효율 전달 상태로의 변형은 생존 동물에서만 일어나며 생존 동물 또는 죽은 동물로부터 취한 절개 피부에 대해서는 일어나지 않는다. 즉, 피부 변형은 시험관내 플럭스 연구가 진행될 때에는 일어나지 않는 것으로 밝혀졌다.

일단 피부가 고효율 전달 상태로 변형되면, 그후에 더 이상의 전기운반 전류가 피부에 적용되지 않는 경우 또는 그후에 낮은 수준의 전류 밀도(즉, 임계 수준 I_c 미만의 전류 밀도)만이 피부에 적용되는 경우에도 장기간(예를 들면, 24시간 까지) 동안 그러한 상태에 남아있기 쉽다. 이 결과는 도 5에 예시되어 있고 다음에 논의된다. "변형된" 피부는 일반적으로 전기운반 전달 장치의 공여 및 상대 전극/저장기과 접촉하며 적용된 전류가 통과하는 피부 부위 만을 의미한다. 따라서, 환자의 팔 상부의 피부 부위가 임계 수준 I_c 이상의 전기운반 전류 밀도의 적용에 의해 변형된 경우, 환자의 (동일한) 팔 하부, 다리, 몸통 또는 다른 팔의 피부는 변형되지 않는다. 본 발명의 피부 변형은 공여 및 상대 전극/저장기가 부착되는 피부 부분으로 제한되는 국부화된(localized) 현상이다. 상대 전극 위치의 피부는 고효율 전달 상태로 전환되기 때문에, "공여" 및 "상대" 전극, 또는 둘 다로부터 (예를 들면, 전류 극성을 변화시킴으로써) 작용제를 전달하기 위한 방법 및 장치는 본 발명의 범위내에 든다.

본 발명자들의 발견은 약물이 하나의 투약량 수준이 임계 수준 I_c 미만의 전류 밀도에서 투여되고 다른 투약량 수준이 임계 수준 이상의 전류 밀도에서 투여되는, 2가지의 (또는 그 이상의) 다른 투약량 수준에서 전달되는 경피 전기운반 약물 전달 방법에서 특히 중요하다. 예를 들면, 많은 약물이 더 높은 투약량 기간 까지 주기적으로 저해되는 낮은 투약량 기준 속도에서 장기간 동안 투여되기에 적합하다. 이러한 방식으로 투여되는 약물의 예로는 (1) (예를 들면, 만성) 통증을 치료하기 위해 낮은 기준 수준에서 투여되며 더욱 심각한 통증의 증상 발현을 치료하기 위해 높은 투약량 수준에서 주기적으로 전달되는, 펜타닐 및 수펜타닐과 진통제; (2) 낮은 수준에서 연속적으로 (예를 들면, 환자가 화학 요법을 받는 수주 동안) 투여되며 더 높은 투약량 수준에서 주기적으로 (즉, 실제적인 화학요법 투여 동안) 투여되는, 5HT3 수용체 안타고니스트 온단세트론 및 그라니세트론과 같은 제토제; (3) 낮은 기준 수준에서 연속적으로 전달되며 환자가 간질 발작을 하고 있을 때 더 높은 투여량 수준에서 정기적으로 전달되는, 페니토인과 같은 항간질제; (4) 낮은 기준 수준에서 연속적으로 전달될 수 있으며 더 높은 투여량 수준에서 주기적으로 (예를 들면, 식사 직전, 식사 중 또는 후에) 전달될 수 있는, 인슐린과 같은 항당뇨병약을 들 수가 있다. 이러한 유형의 경피적 전기운반 약물 투여에 따른 문제점은 약물이 높은 투약량 속도(적용된 전류 밀도가 임계 수준 I_c 이상임)로 투여된 후에, 적용된 전기운반 전류가 원래의 낮은 기준 수준을 적용하도록 재조절될 때 경피적 전기운반 약물 플럭스가 동일한 기준 수준으로 회복되지 않는다는 것이다. 그 대신에 약물 플럭스는 피부가 고효율적인 약물 전달 상태로 변형되었기 때문에 대략 원래의 기준 속도와 고투여량 속도 사이의 수준으로 저하된다. 예를 들면, 효율이 2배 팩터로 향상된다면, 피부에 임계 전류 밀도 이상의 전류 밀도가 적용되고 그후에 전류가 원래의 기준선 전류로 낮아진 후에, 약물 전달 속도는 변형 전의 2배가 될 것이다. 전기운반 시스템이 이러한 효율의 변화에 대해 보상하지 않는다면 더 높은 기준 속도는 약물 과다 투여의 결과를 낳을 수 있다. 이러한 문제를 해소하기 위하여, 피부에 I_c를 초과하는 전류 밀도가 적용된 후에, 전기운반 시스템은 적용된 전류를 감소시켜야 한다(예를 들면, 약 2배 팩터로). 도 1을 참고로 하면, 데이터 포인트(2)는 I_c 또는 그 이상의 전류 밀도에 t_c 이상의 시간 동안 신체 부위를 노출시킨 후에 전류(및 전류 밀도)가 감소된 약물 전달 부위에서의 효율이다. 데이터 포인트 "2"에서, 전기운반 작용제 전달 효율은 약 20 $\mu A/cm^2$의 전류 밀도에서 초기에 (즉, I_c 이상의 전류 밀도에 피부를 노출시키기 전의 시간에서) 얻은 전달 효율 보다 더 높다.

이제 본 발명에 따라 사용될 수 있는 예시적인 전기운반 장치를 도시한 도 3을 설명할 것이다. 도 3은 푸쉬 버튼 스위치(12) 형태의 작동 스위치 및 광 방출 다이오드(LED)(14) 형태의 디스플레이를 갖는 전기운반 장치(10)의 분해 사시도를 나타낸다. 장치(10)은 상부 하우징(16), 회로판 어셈블리(18), 하부 하우징(20), 양극 전극(22), 음극 전극(24), 양극 저장기(26), 음극 저장기(28) 및 피부 적합성 접착제(30)으로 이루어진다. 상부 하우징(16)은 환자의 피부 위에 장치(10)을 보유하는 것을 돕는 측면 날개(15)를 갖는다. 상부 하우징(16)은 바람직하게는 사출 성형가능한 엘라스토머(예를 들면, 에틸렌 비닐 아세테이트)로 이루어진다. 인쇄 회로판 어셈블리(18)은 불연속 전기 부품(40) 및 배터리(32)에 연결된 집적 회로(19)를 포함한다. 회로판 어셈블리(18)은 개구(13a) 및 (13b)를 통과하는 포우스트(도 3에 나타내지 않음)에 의해 하우징

(16)에 부착되며, 그 포우스트의 말단은 회로판 어셈블리(18)을 하우징(16)에 열 고정하기 위하여 가열/용융된다. 하부 하우징(20)은 접착제(30)에 의해 상부 하우징(16)에 부착되며, 접착제(30)의 상부 표면(34)는 날개(15)의 저부 표면을 포함한 하부 하우징(20) 및 상부 하우징(16) 둘다에 접착된다.

회로판 어셈블리(18)의 하면에 (부분적으로) 나타낸 것은 바람직하게는 버튼 전지 배터리, 가장 바람직하게는 리튬 전지인 배터리(32)이다. 사이즈 AAA 및 AAAA와 같은 다른 유형의 배터리는 장치(10)에 동력을 공급하는데 이용될 수도 있다.

회로판 어셈블리(18)의 회로 출력(도 3에 나타내지 않음)은 전도성 접착 스트립(42, 42')에 의해, 하부 하우징에 형성된 디프레션(25, 25') 안의 개구(23, 23')을 통해 전극(24 및 22)와 전기적 접촉을 하게 한다. 전극(22 및 24)는 다시 약물 저장기(26 및 28)의 상부면(44', 44)과 직접적인 기계적 및 전기적 접촉을 하게 된다. 약물 저장기(26, 28)의 하부면(46', 46)은 접착제(30) 안의 개구(29', 29)를 통해 환자의 피부와 접촉한다. 푸쉬 버튼 스위치(12)를 눌렀을 때, 회로판 어셈블리(18) 위의 전자 회로 소자는 일정한 길이, 예를 들면 약 10분의 전달 간격 동안 일정한 DC 전류를 전극/저장기(22, 26) 및 (24, 28)에 전달한다. 바람직하게는, 장치는 사용자에게 빛을 내는 LED(14) 및(또는) 예를 들면 "신호 발신 장치"로부터의 청취가능한 소리 신호에 의해 약물 전달, 또는 볼러스, 간격의 개시에 대한 가시적인 및(또는) 청취가능한 확인 신호를 보낸다. 그후에, 약물(예를 들면, 펜타닐과 같은 진통약)은 일정한 전달 간격 동안 환자의 피부, 예를 들면 팔 위를 통해 전달된다. 사실상, 사용자는 가시적인(LED(14)가 빛을 발함) 및(또는) 청취가능한 신호("신호 발신 장치"로부터의 발신음)에 의해 약물 전달 간격의 개시에 대한 피드백을 받는다. 바람직한 장치는 공동 소유의 계류중인 특허 출원(발명의 명칭: "Display for an Electrotransport Device", 1995년 3월 24일자로 출원된 미국 특허 출원 제08/410,112호)에 기재되어 있다.

양극 전극(22)는 바람직하게는 은으로 이루어지며 음극 전극(24)는 바람직하게는 염화 은으로 이루어진다. 저장기(26 및 28)은 둘다 바람직하게는 본 명세서에 기재한 중합체 히드로겔 물질로 이루어진다. 전극(22, 24) 및 저장기(26, 28)은 하부 하우징(20)에 의해 유지된다. 전기운반에 의해 전달되는 약물이 양이온성일 때, 양극 저장기(26)은 약물을 함유하는 "공여" 저장기이며, 음극 저장기(28)은 생물학적 적합성 전해질을 함유한다. 전기운반에 의해 전달되는 약물이 음이온성일 때, 음극 저장기(28)은 약물을 함유하는 "공여" 저장기이며, 양극 저장기(26)은 생물학적 적합성 전해질을 함유한다.

푸쉬 버튼 스위치(12), 회로판 어셈블리(18) 위의 전자 회로 소자 및 배터리(32)는 상부 하우징(16)과 하부 하우징(20) 사이에 접착 "봉함"된다. 상부 하우징(16)은 바람직하게는 고무 또는 다른 탄성 중합체 물질로 이루어진다. 하부 하우징(20)은 바람직하게는 쉽게 성형되어 디프레션(25, 25')를 형성할 수 있고 절단하여 개구(23, 23')을 형성할 수 있는 플라스틱 또는 탄성 중합체 시이트 재료(예를 들면, 폴리에틸렌)으로 이루어진다. 어셈블링된 장치(10)은 바람직하게는 내수성(즉, 물튀김 막이)이며, 가장 바람직하게는 방수성이다. 이 시스템은 신체와 쉽게 같은 모양이 되는 낮은 프로파일을 가짐으로써 착용 부위에서 또는 그 주위에서의 이동이 자유롭게 된다. 양극 저장기(26) 및 음극 저장기(28)은 장치(10)의 피부 접촉 면에 위치하며 정상 조작 및 사용 중에 갑작스러운 단락을 방지하기 위하여 충분히 분리된다.

장치(10)은 상부 면(34) 및 신체 접촉 면(36)을 갖는 주변 접착제(30)에 의해 환자의 신체 표면(예를 들면, 피부)에 부착된다. 접촉 면(36)은 장치(10)이 정상적인 사용자 활동 중에 신체의 그 자리에 남아있고, 일정한 (예를 들면, 24시간) 착용 기간 후에 무리없이 제거 가능하도록 하는 접착성을 갖는다. 상부 접착면(34)는 하부 하우징(20)에 부착되어 전극 및 약물 저장기를 하우징 디프레션(25, 25') 내에 유지할 뿐만 아니라 상부 하우징(16)에 부착된 하부 하우징(20)을 유지한다.

푸쉬 버튼 스위치(12)는 장치(10)의 상부면에 위치하며 덮개를 통해 쉽게 작동된다. 단시간, 예를 들면 3초 내에 푸쉬 버튼 스위치(12)를 두번 누르는 방법이 약물을 전달하기 위해 장치(10)을 작동시키는데 바람직하게 이용되고, 그럼으로써 장치(10)의 부주의한 작동 가능성을 최소화한다.

스위치를 작동하자마자, 청취가능한 알람이 약물 전달의 개시를 신호하며, 그때에 회로는 일정한 수준의 DC 전류를 일정한 전달 간격 동안 전극/저장기에 제공한다. LED(14)는 전달 간격 내내 장치(10)이 에너지를 부여하는 약물 전달 모드 상태임을 나타내는 "온(on)"으로 남아있다. 배터리는 바람직하게는 전체 착용 기간 동안 일정 수준의 DC 전류에서 장치(10)에 연속적으로 동력을 공급하기에 충분한 용량을 갖는다.

본 발명은 인간에게 약물을 경피적 전기운반 전달할 때 인간 피부를 변형시키는데 특히 유용하다. 그러나, 본 발명은 또한 약물을 다른 동물에게 전달하는데에도 유용성을 가지며 인간에게만 제한되는 것은 아니다.

본 명세서에서 "작용제" 및 "약물"이란 용어는 번갈아 사용되며 가장 광범위하게는 생물체에 전달되어 목적하는, 일반적으로 유익한 효과를 얻을 수 있는 임의의 치료학적 활성 물질로서 해석된다. 일반적으로, 이것의 예로는, 하기에 제한되는 것은 아니지만 다음과 같은 것을 포함한 모든 주요 치료 분야의 치료제를 들 수가 있다: 항감염제, 예를 들면 항생물질 및 항바이러스제, 진통제 및 진통 화합물, 마취제, 식욕감퇴제, 항관절염제, 항천식제, 항경련약, 항울약, 항당뇨병제, 제사제, 항히스타민제, 항염증약, 항편두통 작용제, 항동요병 작용제, 항오심약, 항종양약, 항파킨슨병약, 지양제, 항정신병약, 해열제, 위장 및 비뇨기 진경제를 비롯한 진경제, 콜린억제약, 교감신경 흥분제, 잔틴 유도체, 심장혈관 작용제, 예를 들면 칼슘 채널 차단 항체, 베타-차단 항체, 항부정맥약, 항고혈압제, 이뇨제, 혈관확장제, 예를 들면 일반, 관상, 말초 및 뇌 혈관 확장제, 중추신경계 자극제, 기침 감기약, 충혈제거제, 진단제, 호르몬, 최면약, 면역억제제, 근육 이완제, 부교감신경 작용 차단제, 부교감신경 자극 흥분제, 단백질, 펩티드, 폴리펩티드 및 다른 거대 분자, 정신흥분제, 진정제 및 정신안정제.

본 발명은 다음 약물을 전기운반에 의해 경피적으로 전달하는데 이용될 수 있다: 인터페론, 알펜타닐, 암포테리신 B, 안지오펩틴, 바클로펜, 베클로메타손, 베타메타손, 비스포스포네이트, 브로모크립틴, 부세렐린, 부스피론, 칼시토닌, 시클로피록스, 올라민, 쿠퍼, 크로몰린 소듐, 데스모프레신, 디클로페낙 디플로라손, 딜티아젬, 도부타민, 도파민 아고니스트, 도파민 아고니스트, 독사조신, 드로페리돌, 아날라프릴, 아날라프릴라트, 펜타닐, 엔카이니드, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, GHRF, GHRH, 고나도렐린, 고세렐린, 그라니세트론, 할로페리돌, 히드로코르티손, 인도메타신, 인슐린, 인슐리노트로핀, 인터류킨, 이소소르비드 디니트레이트, 케토프로펜, 케토로락, 류프롤리드, LHRH, 리도카인, 리시노프릴, LMW 헤파린, 멜라토닌, 메토트렉세이트, 메토클로프라미드, 미코나졸, 미다졸람, 나파렐린, 니카르디핀, NMDA 안타고니스트, 옥트레

오티드, 온단세트론, 옥시부티닌, PGE_1, 피록시캄, 프라미펙솔, 프라조신, 프레드니솔론, 프로스타글란딘, 스코폴라민, 세글리티드, 수펜타닐, 터부탈린, 테스토스테론, 테트라카인, 트로피세트론, 바프레오티드, 바소프레신, 베라파밀, 와파린, 자코프리드, 아연 및 조타세트론.

본 발명은 또한 약 300 달톤 이상의 분자량, 통상적으로는 약 300 내지 40,000 달톤 범위의 분자량을 갖는 펩티드, 폴리펩티드 및 다른 거대분자를 경피적 전기운반 전달하는데 유용한 것으로 생각된다. 이 크기 범위의 펩티드 및 단백질의 특정 예로는, 제한 없이 LHRH, LHRH 유사체, 예를 들면 부세렐린, 고나도렐린, 나파렐린 및 류프롤리드, GHRH, 인슐린, 헤파린, 칼시토닌, 엔도르핀, TRH, NT-36 (화학명: N=[[(s)-4-옥소-2-아제티디닐]카르보닐]-L-히스티딜-L-프롤리나미드), 리프레신, 뇌하수체 호르몬(예를 들면, HGH, HMG, HCG, 데스모프레신 아세테이트 등), 소낭(follicle) 류테오이드, αANF, 생장 호르몬 방출 인자(GHRF), βMSH, TGF-β, 소마토스타틴, 나트륨뇨 배설항진 펩티드, 브라디키닌, 소마토트로핀, 혈소판 유도된 성장 인자, 아스파라기나제, 블레오마이신 설페이트, 키모파파인, 콜레시스토키닌, 융모막 고나도트로핀, 코르티코트로핀(ACTH), 표피 성장 인자, 에리트로포이에틴, 에포프로스테놀(혈소판 응집 억제제), 소낭 자극 호르몬, 글루카곤, 히룰로그, 히아루로니다아제, 인터페론, 인슐린 유사 성장 인자, 인터류킨, 메노트로핀(우로폴리트로핀(FSH) 및 LH), 옥시토신, 스트렙토키나아제, 조직 플라스미노겐 활성화제, 유로키나아제, 바소프레신, ACTH 유사체, ANP, ANP 청소 억제제, 안지오텐신 II 안타고니스트, 항이뇨 호르몬 아고니스트, 항이뇨 호르몬 안타고니스트, 브라디키닌 안타고니스트, CD4, 세레다제, CSF's, 엔케프랄린, FAB 단편, IgE 펩티드 억제 유전자, IGF-1, 뉴로펩티드 Y, 신경영양 인자, 아편제 펩티드, 부갑상선 호르몬 및 아고니스트, 부갑상선 호르몬 안타고니스트, 프로스타글란딘 안타고니스트, 펜티게티드, 단백질 C, 단백질 S, 라모플라닌, 레닌 억제제, 티모신 알파-1, 혈전용해제, TNF, 백신, 바소프레신 안타고니스트 유사체, 알파-1 항-트립신(재조합)을 들 수가 있다.

일반적으로 설명하면, 전달될 약물 또는 작용제의 수용성 형태를 이용하는 것이 가장 바람직하다. 본 명세서에서, 약물 또는 작용제 전구체, 즉 이온화, 해리, 용해 또는 공유 화학적 변형과 같은 물리적 또는 화학적 방법에 의해 선택된 화학종을 발생시키는 화학종(즉, 전구약)은 "작용제" 또는 "약물"의 정의 내에 포함된다. "약물" 또는 "작용제"는 상기한 바와 같은 하전 및 비하전된 화학종을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

설명이 이온성 화학종의 전기운반 전달에 집중되긴 하였지만, 본 발명은 예를 들면, 전기삼투요법에 의해 비하전된 화학종의 전기운반 전달에도 적용된다. 따라서, 피부를 고효율적 운반 상태로 변형시키는 것은 이온성 화학종의 전기 보조된 운반에 제한되는 것 뿐만 아니라 비하전된(즉, 비이온화된) 화학종의 전기삼투요법 전달에도 제한된다.

다음 실시예는 본 발명의 잇점 몇가지를 예시한다.

실시예 1

펄스 주파수 및 펜타닐 플럭스

이 연구는 펄스 발생된 전류 파형을 이용한 펜타닐의 전기운반 전달에 대한 펄스 주파수의 효과를 평가하였다. 이 연구에서 평가된 주파수는 1, 10 및 625 Hz였다.

전기운반 장치는 31%의 사용 사이클을 갖는, 200 ㎂ 사각파 전류 펄스를 전달하도록 형성되었다. 1 Hz의 주파수에서 31%의 사용 사이클 사각파 전류는 310 msec의 전류 펄스 폭을 형성하였다. 10 Hz의 주파수에서 31%의 사용 사이클 사각파 전류는 31 msec의 전류 펄스 폭을 형성하였다. 625 Hz의 주파수에서 31%의 사용 사이클 사각파 전류는 0.5 msec의 전류 펄스 폭을 형성하였다. 전기운반 장치는 2 cm^2의 피부 접촉 표면적을 갖는 공여 히드로겔로부터 피부를 통해 펜타닐을 전달하였다. 따라서, 적용된 최대 전류 밀도 I_{max}는 100 ㎂/cm^2이었다(200 ㎂ 뱌 2 cm^2 = 100 ㎂/cm^2). 이 겔은 펜타닐 HCl의 수용액을 흡수하였다. 기간을 변화시키며 처리한 후에, 전기운반 장치를 제거하였다. 그후에, 피부 부위를 세척하여 임의의 잔류 펜타닐을 제거하였다.

각각의 처리를 위해서, 전기운반 장치로부터 전류 적용를 시작하며 혈액 샘플을 취하였다. 각 환자로부터 얻은 혈청 펜타닐 농도를 이용하여 평균 약물 플럭스를 계산하였다.

도 7은 625 Hz의 사각파 주파수를 이용하여 최소 펜타닐 플럭스의 결과를 얻었음을 나타낸다. 이것은 도 7의 하부의 거의 수평인 곡선에 나타나있다. 1 및 10 Hz의 낮은 펄스 주파수를 이용하여 펜타닐 플럭스의 결과를 얻었다. 이것은 도 7의 상부의 2개의 곡선에 나타나있다. 1 Hz와 10 Hz 사이에서 펜타닐 플럭스의 통계상으로 상당한 차이는 관찰되지 않았다. 이 결과는 낮은 펄스 주파수를 사용하면 펜타닐의 더 높은 전기운반 전달 효율을 얻게 된다는 것을 의미한다.

다른 실시예들은 펄스 전기운반 전류를 이용하지 않으며, 따라서 (펄스 각각의) 적용된 전류 밀도가 I_c 이상으로 유지되는 본 발명의 바람직한 면에만 관련된다.

실시예 2

전류 밀도 및 증가된 효율

이 연구는 전기운반 약물 전달 효율에 대한 적용된 전류 밀도의 효과를 평가하였다. 약물 전달 효율은 적용된 전류 단위당 약물 전달 속도 면에서 표시된다. 이 연구는 약 1일 동안 18명의 건강한 남자 지원자에게 전기운반 장치를 적용하는 것을 포함한다.

2가지의 전기운반 처치는 100 ㎂의 기준 전류에서, 펜타닐 HCl 수용액을 함유하며 5 cm^2의 피부 접촉 면적을 갖는 공여 저장기로부터의 펜타닐 전달을 포함하는 것이다. 따라서, 적용된 전기운반 전류 밀도는 20 ㎂/cm^2이었다(= 100 ㎂ 뱌 5

cm^2). 18명의 지원자 중 6명에게는 15분의 간격으로 2.5분 동안 1300 ㎂(즉, 260 ㎂/cm^2의 적용된 전기운반 전류 밀도)의 전류를 적용함으로써 처음 1시간의 처치 중에 4개의 볼러스를 투여하였다. 처음 1시간의 처치에서 4개의 볼러스를 투여한 후에, 이들 6명의 지원자에게 2시간부터 24시간 까지 20 ㎂/cm^2의 전류 밀도에서 연속적인 경피 전기운반 펜타닐 투여를 행하였다. 남아있는 12명의 지원자에게는 전체 24시간 내내 20 ㎂/cm^2의 전류 밀도에서 연속적인 경피 전기운반 펜타닐 투여를 행하였다. 처치 기간 후에, 전기운반 장치를 제거하였다. 피부 부위를 세척하여 잔류 펜타닐을 제거하였다.

전기운반 장치로부터 전류 적용을 시작하며 전체 24시간 내내 혈액 샘플을 취하였다. 혈청 펜타닐 농도를 이용하여 주어진 특정 약물 동력학 파라메터 및 통상의 방법을 이용하여 평균 경피 펜타닐 플럭스를 계산하였다.

도 5는 피부 부위가 충분한 기간 동안 (고정된 전극 면적에 대해) 최소 농도의 전류를 받으면 높은 전기운반 효율 상태가 얻어진다는 것을 나타낸다. 도 5는 24시간의 시험 기간 동안의 시험 대상 혈액 중의 평균 혈청 펜타닐 농도를 나타낸다. 도 5의 최상부 곡선(◇…◇…◇)에 나타낸 바와 같이, 처음 1시간의 처치 시간에서 260 ㎂/cm^2에서 4번의 2.5분 볼러스 투여를 받은 6명의 지원자는 20 ㎂/cm^2의 일정한 DC 전류 만을 받은 하부의 3개의 곡선(본질적인 가변성을 강조함)에 4가지 중 3가지 그룹으로 나타낸 12명의 대상 그룹 보다 더 효율적인 펜타닐 경피 전달을 나타내었다. 일단 높은 효율 운반 상태가 얻어지면, 적용된 전류 단위 당 피부를 통해 더 많은 약물이 전달된다. 또한, 그 효과는 24시간의 전체 처치 시간 내내 지속되었다. 이것은 도 5의 상부 곡선과 하부의 3개의 곡선 사이의 수직 분리에 의해 나타난다.

상세하게는, 처음 1시간의 처치 시간에서 4번의 260 ㎂/cm^2 투여량을 받은 6명의 지원자는 113 ㎍/시간의 평균 경피 펜타닐 플럭스를 나타낸 반면, 기준 전류 20 ㎂/cm^2 만을 받은 12명의 지원자는 57 ㎍/시간의 평균 경피 펜타닐 플럭스를 나타내었다. 이것은 효율이 초기 고 전류 밀도 적용의 결과로서 약 2배의 팩터로 증가되었음을 나타낸다.

실시예 3

전류 밀도 및 펜타닐 플럭스

이 연구는 펜타닐의 경피 전기운반 전달에서 전류 밀도와 약물 플럭스 사이의 관계를 평가하기 위해 행하였다. 일정한 DC 전류를 전달하는 전기운반 장치를 24시간 동안 8명의 건강한 남자 지원자에게 적용하였다. 이 연구에서 3가지의 전기운반 처치 방법은 적용된 전기운반 전류 (및 전류 밀도) 수준에서만 상이하였다. 전기운반 장치는 5 cm^2의 피부 접촉 표면적을 갖는 공여 히드로겔로부터 피부를 통해 펜타닐을 전달하였다. 이 겔은 펜타닐 HCl의 수용액을 흡수하였다. 이 연구에서 사용된 전류 밀도 수준은 10, 20 및 40 ㎂/cm^2였다. 24시간의 처치 기간 후에, 전기운반 장치를 제거하였다. 그후에, 피부 부위를 세척하여 임의의 잔류 펜타닐을 제거하였다. 8명의 모든 지원자는 약 1주일 간격으로 각각 처치받았다.

각각의 처리에 대해서, 전기운반 장치로부터 전류 적용를 시작하며 24시간 동안 혈액 샘플을 취하였다. 24시간 동안의 혈청 펜타닐 농도를 도 6에 나타내었다. 도 6의 상부 곡선(--△--△--△--)은 200 ㎂ 처리(즉, 40 ㎂/cm^2)하고, 중간 곡선(--□--□--□--)은 100 ㎂ 처리(즉, 20 ㎂/cm^2)하고 하부 곡선(--○--○--○--)은 50 ㎂ 처리(즉, 10 ㎂/cm^2)한 것이다. 실시예 2에서와 같이, 각 환자로부터 얻은 혈청 펜타닐 농도를 이용하여 평균 경피 펜타닐 플럭스 및 전달된 펜타닐의 평균 총량을 계산하였다. 각 처리에 대한 약물 전달 효율 수준은 평균 펜타닐 전달 속도를 피부에 적용된 전류 밀도로 나누어서 얻었다.

평균 경피 펜타닐 플럭스는 적용된 전류 밀도 10, 20 및 40 ㎂/cm^2에서 각각 19, 73 및 173 ㎍/시간이었다. 이 데이터는 10 내지 40 ㎂/cm^2의 전기운반 전류 밀도 범위에서의 적용된 전류와 경피 전기운반 펜타닐 플럭스 사이의 비선형 관계를 나타낸다. 약물 전달 속도에 있어서의 거의 10배의 증가는 전류가 50 ㎂에서 200 ㎂로 4배 증가되었을 때 관찰되었다. 이러한 예상치 못한 결과는 펜타닐 전달 효율이 10 ㎂/cm^2에서 40 ㎂/cm^2로의 전류 밀도 변화로 인해 약 2.5배의 팩터로 증가되었음을 나타낸다.

실시예 4

이 연구는 고세렐린의 경피 전기운반 전달에서 전류 밀도와 약물 플럭스 사이의 관계를 평가하기 위해 행하였다. 이 연구는 8시간 동안 12명의 정상 남자 지원자에게 일정한 전류를 적용하는 전기운반 장치를 적용하는 것을 포함하였다.

이 연구에서 2가지의 전기운반 처치 방법은 적용된 전류 밀도 수준에서만 상이하였다. 이 전기운반 장치는 4 cm^2의 피부 접촉 표면적을 갖는 폴리비닐 알코올(PVOH) 기재 공여 히드로겔로부터 피부를 통해 고세렐린을 전달하였다. 이 겔은 고세렐린 수용액을 흡수하였다. 이 연구에서 사용된 전류 밀도 수준은 50 및 100 ㎂/cm^2였다. 8시간의 처치 기간 후에, 전기운반 장치를 제거하였다. 그후에, 피부 부위를 세척하여 임의의 잔류 펜타닐을 제거하였다. 12명의 모든 지원자는 7일 간격으로 각각 처치받았다.

각각의 처리에 대해서, 전기운반 장치로부터 전류 적용을 시작하며 24시간 동안 7개의 혈액 샘플을 취하였다. 각 환자로부터의 혈청 고세렐린 농도를 이용하여 평균 약물 플럭스 및 전달된 약물의 평균 총량을 계산하였다.

도 8은 2가지의 전류 밀도(즉, 50 및 100 ㎂/cm^2)에 대한 8시간의 전기운반 투여 기간 동안의 고세렐린 혈장 농도를 나타낸다. 100 ㎂/cm^2 곡선은 도 8의 상부곡선이며, 50 ㎂/cm^2 데이터 곡선은 도 8의 하부 곡선이다. 이 농도 데이터로부터, 경피 고세렐린 플럭스를 계산하였다. 50 ㎂/cm^2의 적용 전류 밀도에서의 평균 경피 고세렐린 플럭스는 5.8 ㎍/시간이었으며, 100 ㎂/cm^2의 적용 전류 밀도에서의 평균 경피 고세렐린 플럭스는 21.6 ㎍/시간이었다. 따라서, 이 데이터는 적용된 전류 밀도와 약물 플럭스 사이의 비선형 관계를 나타내는 것이다. 약물 플럭스에 있어서의 거의 4배의 증가는 전류가 50

㎂/cm^{2}에서 100 ㎂/cm^{2}로 증가되었을 때 관찰되었다. 이 데이터는 또한 고세렐린의 경피 전기운반 전달을 위한 임계 전류 밀도 I_c의 존재가 50 내지 100 ㎂/cm^{2}에 속하며, 이 범위 위에서는 적용된 전류 단위 당 더 많은 약물이 피부를 통해 전달된다는 것을 암시한다.

상기 설명들은 당업계의 숙련인에게 본 발명의 영역을 벗어나지 않고 본 발명의 많은 별법, 변경 및 변화를 제시할 것이다. 상기 설명들은 예시하려는 것일 뿐 전체를 나타낸 것은 아니다. 상기 설명에 의해 제시된 이러한 모든 변형, 변화 및 별법은 첨부된 청구 범위의 영역내에 포함되어야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

신체 표면과 치료제를 투과시키는 관계로 놓여지도록 적합화된, 치료제를 함유하는 공여 저장기(26, 46)을 가지며, 또한 저장기(26, 46) 및 신체 표면에 펄스 전류를 적용하기에 적합한 전달 영역, 전력원(32) 및 전류 제어기(19, 40)을 가지며, 그 펄스 전류가 파장, 주파수, 및 제1 평균 전류 크기를 갖는 적용된 전기운반 전류의 제1 세그먼트 및 제2 평균 전류 크기를 갖는 적용된 전기운반 전류의 제2 세그먼트를 포함하는 주기적 파형을 가지며, 펄스 전류를 전달 영역으로 나눈 값으로 정의된 전류 밀도를 가지며, 상기 제1 세그먼트가 약 5 msec 이상이고 주파수가 약 100 Hz보다 작거나 동일한 것을 특징으로 하는, 전기운반에 의해 신체 표면을 통해 치료제를 전달하기 위한 장치(10).

청구항 2.

제1항에 있어서, 제1 세그먼트가 약 10 msec이고 주파수가 약 10 Hz 미만인 장치.

청구항 3.

제1항에 있어서, 제2 평균 크기가 제1 평균 크기의 약 70% 미만인 장치.

청구항 4.

제1항에 있어서, 제2 평균 크기가 제1 평균 크기의 약 50% 미만인 장치.

청구항 5.

제1항에 있어서, 제2 평균 크기가 제1 평균 크기의 약 25% 미만인 장치.

청구항 6.

제1항에 있어서, 제2 평균 크기가 0인 장치.

청구항 7.

제1항에 있어서, 주기적 파형이 사인 곡선, 사다리꼴, 정사각형 및 직사각형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태에 속하는 장치.

청구항 8.

제1항에 있어서, 제1 세그먼트가 최대 전류 밀도 I_{max}를 제공하는, 최대 전류크기를 갖는 장치.

청구항 9.

제8항에 있어서, I_{max}가 약 40 ㎂/cm^2 보다 크거나 또는 동일한 장치.

청구항 10.

제1항에 있어서, 전류 밀도가 제1 세그먼트 중에 약 40 $\mu A/cm^2$ 보다 크거나 또는 동일한 장치.

청구항 11.

제1항에 있어서, 치료제가 펜타닐이고, 제어기(19, 40)이 제1 세그먼트 중에 약 40 $\mu A/cm^2$ 이상의 평균 전류 밀도를 제공하도록 제1 평균 크기를 제어하고, 제어기(19, 40)이 제1 세그먼트의 길이를 약 10 msec 이상으로 제어하는 장치.

청구항 12.

제1항에 있어서, 치료제가 고세렐린이고, 제어기(19, 40)이 제1 세그먼트 중에 약 50 $\mu A/cm^2$ 이상의 평균 전류 밀도를 제공하도록 제1 평균 크기를 제어하고, 제어기(19, 40)이 제1 세그먼트의 길이를 약 10 msec 이상으로 제어하는 장치.

청구항 13.

제1항에 있어서, 제어기(19, 40)이 제1 및 제2 세그먼트를 조절하고 치료제 전달 속도를 변화시키기에 적합한 장치.

청구항 14.

제1항에 있어서, 공여 저장기(26, 46)이 작용제의 전달 속도를 감소시키는 1종 이상의 적합한 경쟁 보조 이온(co-ion) 화학종을 포함하는 장치.

청구항 15.

신체 표면(인간을 제외함, 이하 동일)과 치료제를 투과시키는 관계로 놓여지도록 적합화된, 치료제를 함유하는 공여 저장기(26, 46)을 가지며, 또한 저장기(26, 46) 및 신체 표면에 펄스 전류를 적용하기에 적합한 전달 영역, 전력원(32) 및 전류 제어기(19, 40)을 가지며, 그 펄스 전류가 파장, 주파수, 및 제1 평균 전류 크기를 갖는 적용된 전기운반 전류의 제1 세그먼트 및 제2 평균 전류 크기를 갖는 적용된 전기운반 전류의 제2 세그먼트를 포함하는 주기적 파형을 가지며, 펄스 전류를 전달 영역으로 나눈 값으로 정의된 전류 밀도를 가지는 전기운반 장치(10)로부터 신체 표면을 통해 치료제를 전달하는, 상기 제1 세그먼트를 약 5 msec 이상으로 제어하고 주파수를 약 100 Hz보다 작거나 동일하게 제어하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 제1 세그먼트를 약 10 msec으로 제어하고 주파수를 약 10 Hz 미만으로 제어하는 방법.

청구항 17.

제15항에 있어서, 제2 평균 크기를 제1 평균 크기의 약 70% 미만으로 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 18.

제15항에 있어서, 제2 평균 크기를 제1 평균 크기의 약 50% 미만으로 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 19.

제15항에 있어서, 제2 평균 크기를 제1 평균 크기의 약 25% 미만으로 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 20.

제15항에 있어서, 제2 평균 크기를 0으로 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 21.

제15항에 있어서, 주기적 파형을 사인 곡선, 사다리꼴, 정사각형 및 직사각형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태에 속하도록 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 22.

제15항에 있어서, 제1 세그먼트가 최대 전류 밀도 I_{max}를 제공하는, 최대 전류크기를 갖도록 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 23.

제22항에 있어서, I_{max}가 약 40 $\mu A/cm^2$ 보다 크거나 또는 동일한 방법.

청구항 24.

제15항에 있어서, 전류 밀도를 제1 세그먼트 중에 약 40 $\mu A/cm^2$ 보다 크거나 또는 동일하게 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 25.

제15항에 있어서, 치료제가 펜타닐이고, 제1 세그먼트 중에 약 40 $\mu A/cm^2$ 이상의 평균 전류 밀도를 제공하도록 제1 평균 크기를 제어하는 단계 및 제1 세그먼트의 길이가 약 10 msec 이상이 되도록 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 26.

제15항에 있어서, 치료제가 고세렐린이고, 제1 세그먼트 중에 약 50 $\mu A/cm^2$ 이상의 평균 전류 밀도를 제공하도록 제1 평균 크기를 제어하는 단계 및 제1 세그먼트의 길이가 약 10 msec 이상이 되도록 제어하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 27.

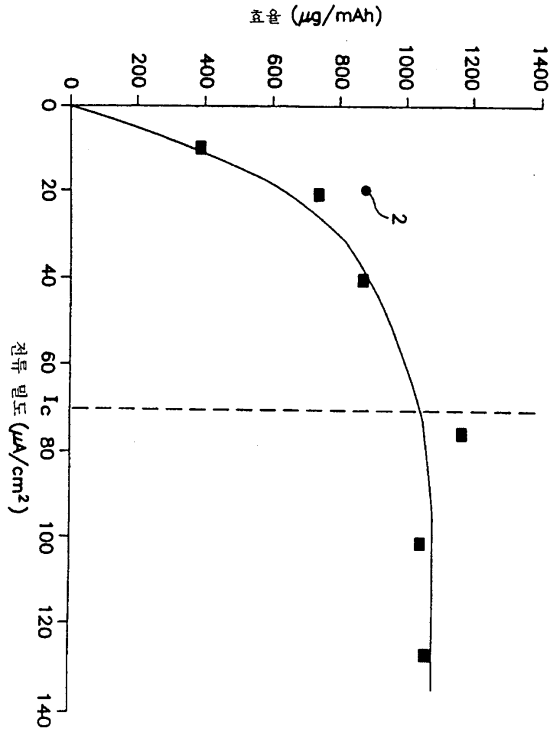
제15항에 있어서, 제1 및 제2 세그먼트를 조절하고 치료제 전달 속도를 변화시키기 위해 제어기(19,40)를 적합화시키는(adapting) 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 28.

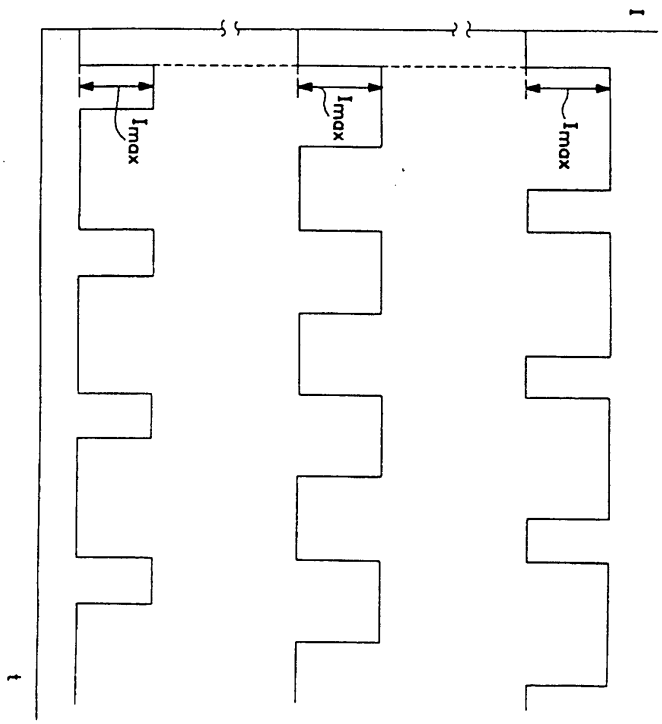
제15항에 있어서, 공여 저장기(26, 46)에 1종 이상의 적합한 경쟁 보조 이온 화학종을 첨가함으로써 작용제의 전달 속도를 감소시키는 단계를 더 포함하는 방법.

도면

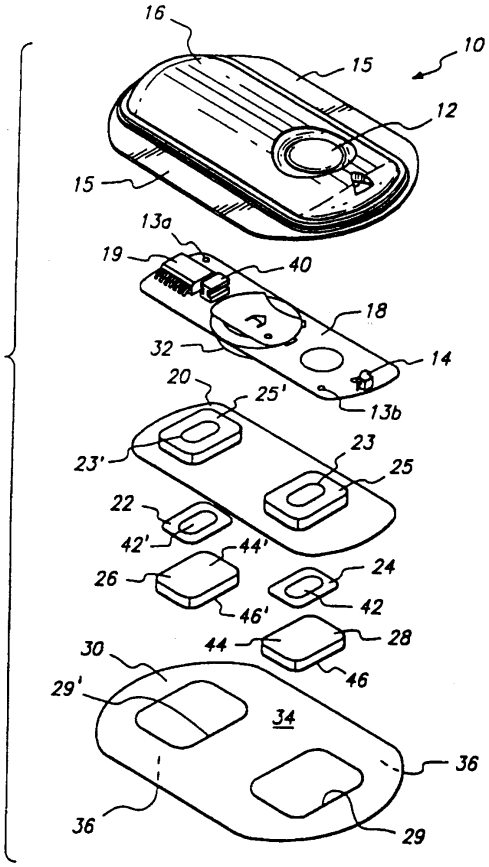
도면1


효율 (μg/mAh)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
0
20
40
60
Ic
80
100
120
140
전류 밀도 (μA/cm²)
2

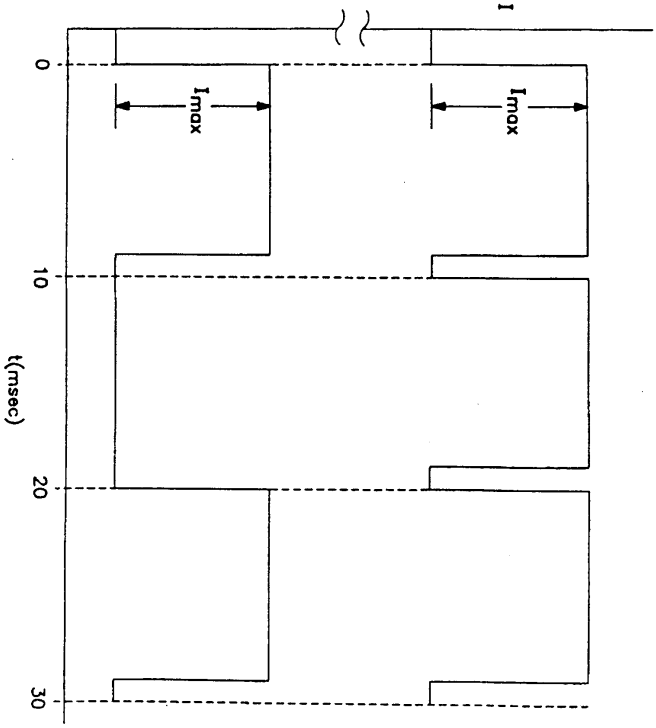
도면2


I
Imax
Imax
Imax
t

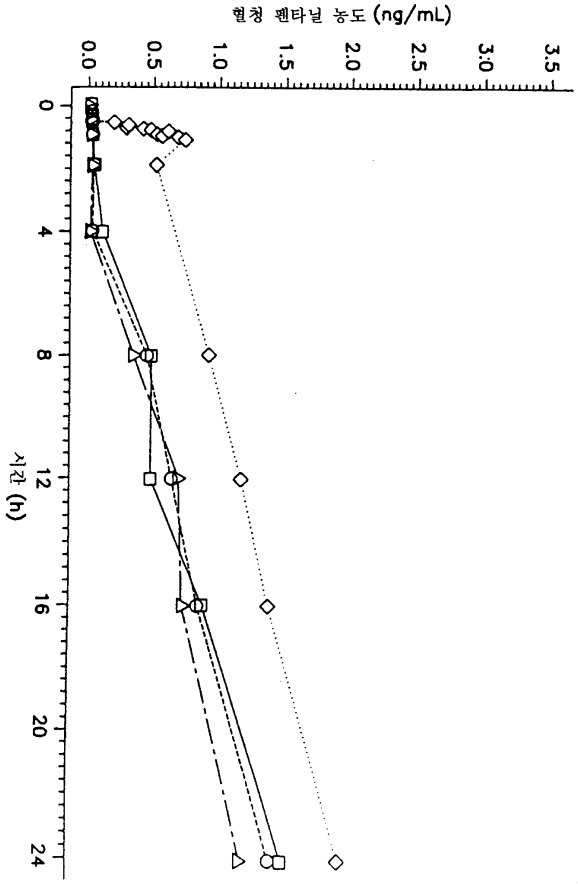
도면3


16
10
15
12
15
13a
19
40
18
32
14
20
25'
13b
23'
23
25
22
42'
44'
26
24
46'
42
30
44
28
46
29'
34
36
36
29

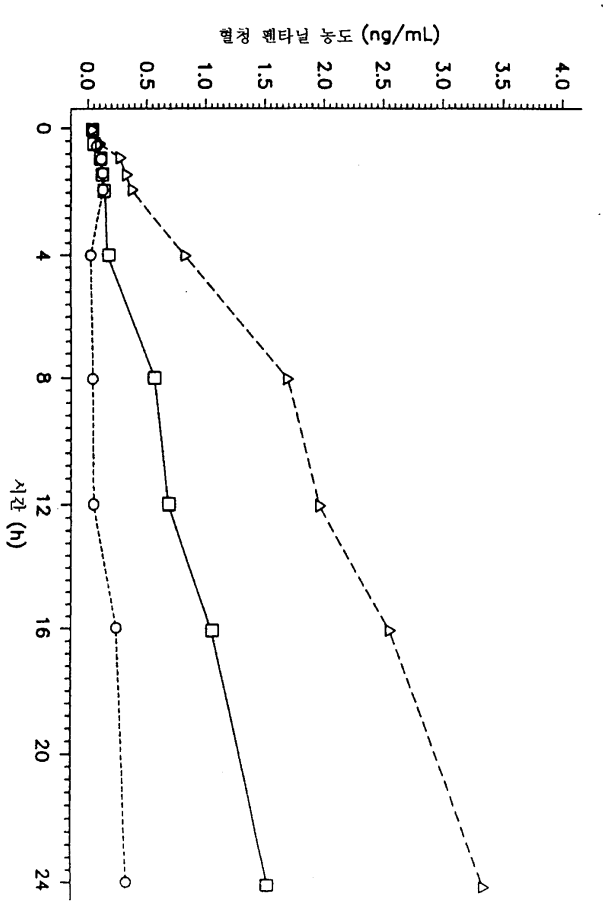
도면4


I
0
Imax
Imax
10
t(msec)
20
30

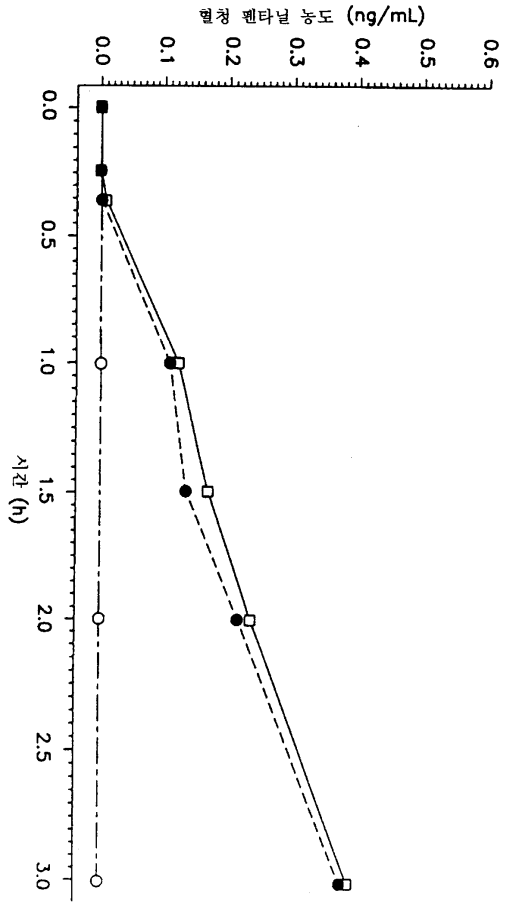
도면5



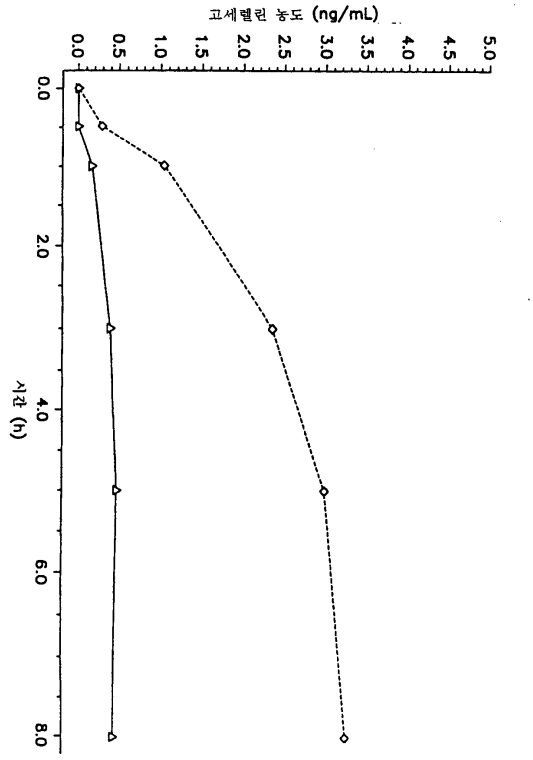
도면6



도면7


혈청 펜타닐 농도 (ng/mL)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
시간 (h)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0

도면8


고세렐린 농도 (ng/mL)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
시간 (h)
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0