



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0100820
(43) 공개일자 2007년10월11일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 A61K 9/70 (2006.01) A61K 38/21 (2006.01)
 A61K 47/42 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7019775
 (22) 출원일자 2007년08월30일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년08월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/301480
 국제출원일자 2006년01월30일
 (87) 국제공개번호 WO 2006/080508
 국제공개일자 2006년08월03일</p> <p>(30) 우선권주장
 JP-P-2005-00023276 2005년01월31일 일본(JP)
 JP-P-2005-00296691 2005년10월11일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
 가부시키가이샤 바이오세렌텍
 일본 교토후 교토시 시모교구 가와라마찌도리 고조아가루 아즈찌쵸 618</p> <p>(72) 발명자
 타카다, 칸지
 일본 600-8040 교토후 교토시 시모교구 고쿄우마치도리고조아가루 아즈찌쵸 618-2</p> <p>(74) 대리인
 이석재, 장수길, 김성완</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 28 항

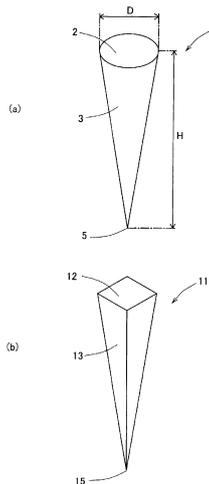
(54) 경피 흡수 제제, 경피 흡수 제제 유지 시트 및 경피 흡수제제 유지 용구

(57) 요약

난경피 흡수성 약물 등을 효율적으로 투여할 수 있는 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제 등을 제공하는 것을 과제로 한다.

단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질을 포함하는 기체를 이용하여, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조한다. 표면에 수불용성 층을 설치하는 것, 다공성 물질에 목적 물질을 유지시키는 것, 또는 장시간 지속성 목적 물질을 사용함으로써 목적 물질을 서방시킬 수 있다. 지지체의 적어도 한쪽면에 본 발명의 경피 흡수 제제를 유지하는 경피 흡수 제제 유지 시트, 본 발명의 경피 흡수 제제를 효율적으로 투여할 수 있는 경피 흡수 제제 유지 용구도 제공된다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기재(基劑)와 상기 기재에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제로서, 상기 고분자 물질은 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질이고, 침상 또는 사상(絲狀)의 형상을 갖는 경피 흡수 제제.

청구항 2

수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기재와 상기 기재에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제로서, 표면에 수불용성 층이 설치되고, 상기 목적 물질이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 수불용성 층이 가교 반응에 의해서 형성된 것인 경피 흡수 제제.

청구항 4

수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기재와 상기 기재에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제로서, 상기 기재는 다공성 물질을 함유하고, 상기 목적 물질은 상기 다공성 물질에 유지되며, 상기 목적 물질이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 다공성 물질이 규산칼슘, 규산알루미늄, 규산마그네슘, 무수 규산, 다공성 탄산칼슘, 다공성 인산칼슘 및 다공질 실리콘으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질인 경피 흡수 제제.

청구항 6

수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기재와 상기 기재에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제로서, 상기 목적 물질이 장시간 작용형 물질이고, 상기 목적 물질이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 장시간 작용형 물질이 장시간 작용형 인슐린 또는 폴리에틸렌글리콜 가교가 실시된 단백질인 경피 흡수 제제.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고분자 물질이 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질인 경피 흡수 제제.

청구항 9

제1항 또는 제8항에 있어서, 상기 단백질이 혈청 알부민, 혈청 α 산성 당 단백질 및 젤라틴으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질인 경피 흡수 제제.

청구항 10

제1항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다당류가 글리코젠, 텍스트린, 텍스트란, 텍스트란 황산, 콘드로이틴 황산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 알긴산, 아가로스, 키틴, 키토산, 풀루란 및 히알루론산으로부터 선택된 하나 이상의 물질인 경피 흡수 제제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기체가 목적 물질의 흡수 속도 조절제를 더 함유하는 경피 흡수 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 흡수 속도 조절제가 흡수 촉진제인 경피 흡수 제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 흡수 촉진제가 계면 활성제인 경피 흡수 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기체가 예사성(曳絲性) 억제제를 더 함유하는 경피 흡수 제제.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 예사성 억제제가 폴리에틸렌글리콜 또는 L-글루탐산 L-리신인 경피 흡수 제제.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 목적 물질이 약물인 경피 흡수 제제.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 약물이 펩티드, 단백질, 핵산, 다당류 또는 백신에 속하는 것인 경피 흡수 제제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기체가 목적 물질의 안정화제를 더 함유하는 경피 흡수 제제.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 표면에 방습용 층이 설치된 경피 흡수 제제.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 표면의 일부에 잘록한 부분 또는 할선(割線)을 갖는 경피 흡수 제제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 기재된 경피 흡수 제제가 2개 이상 직렬로 연결된 경피 흡수 제제.

청구항 22

시트상 지지체의 적어도 한쪽면에 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 기재된 경피 흡수 제제가 1 또는 2개 이상 유지되고, 피부에 압착됨으로써 상기 피부 흡수 제제가 피부에 삽입되는 경피 흡수 제제 유지 시트.

청구항 23

관통 구멍을 갖는 본체와 상기 관통 구멍 중에 유지된 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 가지고, 상기 경피 흡수 제제는, 수용성이면서 생체내 용해성 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지며 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 것이고, 상기 경피 흡수 제제는 상기 관통 구멍을 따라 이동 가능한 경피 흡수 제제 유지 용구.

청구항 24

관통 구멍을 갖는 본체와 상기 관통 구멍 중에 유지된 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 가지고, 상기 경피 흡수 제제는 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 기재된 경피 흡수 제제이며, 상기 경피 흡수 제제가 상기 관통 구멍을 따라 이동 가능한 경피 흡수 제제 유지 용구.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 관통 구멍 중에 상기 경피 흡수 제제에 접촉 가능한 스페이서를 더 가지고, 상기 스페이서가 상기 관통 구멍을 따라 이동 가능한 경피 흡수 제제 유지 용구.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 본체가 오목부를 가지고, 상기 관통 구멍의 일단은 상기 오목부로 개구되어 있는 경피 흡수 제제 유지 용구.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 오목부에 암나사가 형성되어 있는 경피 흡수 제제 유지 용구.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 본체가 플라스틱제인 경피 흡수 제제 유지 용구.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 경피 흡수 제제, 경피 흡수 제제 유지 시트 및 경피 흡수 제제 유지 용구에 관한 것이고, 더욱 상세하게는 침상 또는 사상(絲狀)의 형상을 가지며, 단백질, 다당류 등으로 이루어지는 기체와 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입하여 사용되는 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제, 시트상 지지체의 적어도 한쪽면에 상기 경피 흡수 제제가 유지된 경피 흡수 제제 유지 시트, 및 본체가 갖는 관통 구멍 중에 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제가 유지된 경피 흡수 제제 유지 용구에 관한 것이다.

배경기술

<2> 약물을 비침습적으로 투여하는 수단으로서, 경피 흡수 제제에 의한 경피적인 약물 투여가 행해지고 있다. 예를 들면 연고제, 크림, 로션제, 퍼프제, 접촉제 등의 제형으로 이루어지는 경피 흡수 제제가 종래부터 이용되었다. 이들 경피 흡수 제제는 통상적으로 피부의 질환 부위에 대하여 국소적으로 투여할 목적으로 사용된다. 이것은, 피부에는 매우 고도한 배리어 기능이 발달되어 있기 때문에, 투여 부위인 피부로부터 약물을 흡수시켜 전신적인 약효를 발현시키는 것은 일반적으로 곤란하기 때문이다. 또한, 경피 흡수 시스템(Transdermal Therapeutic System, TTS)에 의한 접촉제가 일부에서 실용화되어 있지만, 그것은, 에스트로겐, 질산 유도체, 툴로부테롤, 니코틴 등의 매우 피부 투과성이 높으면서 또한 유효 혈중 약물 농도가 약 20 ng/mL 이하의 매우 저농도로 약효를 발휘할 수 있는 약물에 대해서만이다. 즉, 인슐린과 같은 고분자 약물의 경우에는, 피부 투과성이 낮아 경피적으로 흡수시키는 것이 곤란하여, 경피 흡수 제제에의 응용이 곤란하였다. 따라서, 이들 고분자 약물에 대해서는, 여전히 주사제에 의한 투여가 주류였다.

<3> 이러한 배경하에서 침습성이 낮은 주사의 기술 개발이 진행되었고, 그 중 하나로서 마이크로니들이 개발되었다. 마이크로니들은 피부에 찌르더라도 아픔을 느끼지 않을 정도로 미세화된 바늘이다. 마이크로니들의 재질로서는, 종래의 주사 바늘과 동일한 금속제 외에 실리콘 등의 재질로 이루어지는 마이크로니들이 개발되었다(비특허 문헌 1, 비특허 문헌 2). 이들 마이크로니들은 주사 바늘과 동일한 중공 구조를 갖는 것이며, 약액을 주입하는 타입이다. 또한, 생체내 용해성을 갖는 물질을 포함하는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들도 개발되었다. 즉, 기체에 목적 물질을 유지시켜 두고, 피부에 삽입되었을 때에 기체가 자기 용해됨으로써 목적 물질을 피부내에 투여할 수 있다. 예를 들면 맥아당으로 이루어지는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들이 이미 개시되었다(특허 문헌 1). 또한, 폴리락트산, 폴리글리콜산 또는 폴리카프로락톤으로 이루어지는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들도 공지되었다.

<4> 또한, 인슐린 등의 클리어런스가 빠른 약물이 목적 물질인 경우에는, 장시간에 걸쳐 그 약효가 지속되는 것이 바람직한 경우도 생각할 수 있다. 그를 위해서는 목적 물질이 서방되는 자기 용해형 마이크로니들이 요구된다. 예를 들면 폴리락트산으로 이루어지는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들은 목적 물질을 서방시키는 작용을 갖는다.

<5> 특허 문헌 1: 일본 특허 공개 제2003-238347호 공보

- <6> 비특허 문헌 1: D. K. 아르미니(Almini)와 C. 류(Lui), 「마이크로피브리케이션·테크놀러지·포·폴리카프로락톤, 어·바이오테그레이더블·폴리머(Microfabrication technology for polycaprolactone, a biodegradable polymer)」, 저널·오브·마이크로메카닉스·앤드·마이크로엔지니어링(Journal of Micromechanics and Microengineering), 2000년, 제10권, p.80 내지 84
- <7> 비특허 문헌 2: M. R. 프라우스니츠(Prasnitz), 「마이크로니들즈·포·트랜스더말·드러그·딜리버리(Microneedles for transdermal drug delivery)」, 어드밴스드·드러그·딜리버리·리뷰즈(Advanced Drug Delivery Reviews), 2004년, 제56권, p.581 내지 587

발명의 상세한 설명

- <8> <발명의 개시>
- <9> <발명이 해결하고자 하는 과제>
- <10> 맥아당으로 이루어지는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들을 제조하는 경우에는, 용점 이상의 열을 가하여 용해시킨 맥아당에 목적 물질을 함유시키고, 그 후, 성형한다. 여기서, 맥아당의 용점은 약 102 내지 103 ℃로 고온이고, 맥아당으로 이루어지는 기체를 갖는 마이크로니들에서는, 제조 과정에서 목적 물질이 고온에 노출된다. 그러나, 고온에서 분해, 변성 또는 실활되는 약물 등의 목적 물질이 많아, 맥아당으로 이루어지는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들에 이러한 목적 물질을 적용하는 것은 곤란하였다. 특히, 목적 물질이 펩티드나 단백질인 경우에는, 열에 의한 변성과 실활을 피할 수 없어, 맥아당으로 이루어지는 기체를 이용하는 것이 매우 곤란하였다. 또한, 목적 물질이 인슐린인 경우에는, 인슐린 분말을 이용함으로써 열에 의한 변성과 실활을 어느 정도 방지하는 것이 가능하였다. 그러나, 분말을 맥아당 중에 분산시켜 경화시키면 취약해져, 마이크로니들의 물리적 강도를 유지하는 것이 곤란하였다. 또한, 맥아당은 강한 흡습성을 갖기 때문에, 맥아당으로 이루어지는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들은 시간의 경과와 함께 흡습하여 선단부가 연화되고, 피부에 찢리지 않게 된다고 하는 결점을 갖는다. 그 때문에, 맥아당으로 이루어지는 기체를 갖는 자기 용해형 마이크로니들에서는, 목적 물질을 정량적으로 투여하는 것이 어려운 경우가 있다.
- <11> 또한, 목적 물질을 서방시킬 목적으로, 폴리락트산으로 이루어지는 기체가 이용되는 경우, 폴리락트산은 수불용성이고 염화메틸렌 등의 유기 용매를 이용하여 용해시킬 필요가 있다. 그러나, 목적 물질의 종류에 따라서는, 유기 용매에 접촉시킴으로써 변성 또는 실활되는 목적 물질이 있다. 예를 들면 인슐린 등의 펩티드나 단백질이 목적 물질인 경우에는, 유기 용매에 접촉시킴으로써 변성 또는 실활되는 경우가 많다. 따라서, 수용성 물질을 포함하는 기체를 가지고, 목적 물질을 서방하는 자기 용해형 마이크로니들이 요구된다.
- <12> 본 발명의 목적은 고온에 노출되지 않고 제조할 수 있고, 적당한 물리적 강도를 가지며 유기 용매를 이용하지 않고 제조할 수 있으며, 그 결과, 난경피 흡수성 약물 등의 경피적 흡수를 가능하게 하는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제 등을 제공하는 것에 있다.
- <13> <과제를 해결하기 위한 수단>
- <14> 본 발명자는 상기 과제를 해결하기 위해 예의 연구를 거듭하여, 기체를 구성하기 위한 물질을 다수 검색하고, 실온 또는 저온 조건하에서 제조 가능한 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제를 제조하는 것에 성공하였다. 또한, 폴리락트산을 이용하지 않고 목적 물질을 서방시키는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제를 제조하는 것에 성공하였다. 또한, 상기 경피 흡수 제제를 효율적으로 투여할 수 있는 경피 흡수 제제 유지 시트를 제조하였다. 또한, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 용이하게 피부에 삽입할 수 있는 경피 흡수 제제 유지 용구를 제조하고, 본 발명을 완성하였다. 즉, 본 발명의 요지는 이하와 같다.
- <15> 본 발명의 경피 흡수 제제에 있어서의 제1 양상은, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제로서, 상기 고분자 물질은 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질이고, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제이다.
- <16> 본 양상의 경피 흡수 제제는, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 자기 용해형 경피 흡수 제제에 관한 것이다. 본 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는, 기체가 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질로 이루어지고, 침상 또

는 사상의 형상을 갖는다. 본 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는, 기체가 단백질 등으로 이루어지기 때문에 실온 또는 저온 조건하에서 제조할 수 있다. 따라서, 기체에 유지되어 있는 목적 물질이 제조 과정에서 고온에 노출되지 않는다. 즉, 열에 대하여 불안정한 목적 물질이라도, 제조 과정에서 그의 활성이 손상되는 일이 없다. 그 결과, 본 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 목적 물질을 높은 효율로 피부로부터 흡수시킬 수 있다.

- <17> 또한, 본 양상의 경피 흡수 제제의 기체로서 이용되는 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨은 모두 소량의 물에 용해되면 호상(糊狀)이 되는 「예사성(曳絲性; thread-reducing)을 갖는 물질」이다.
- <18> 본 발명의 경피 흡수 제제에 제2 양상은, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제이며, 표면에 수불용성 층이 설치되고, 상기 목적 물질이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제이다.
- <19> 본 양상의 경피 흡수 제제는 목적 물질의 서방성이 부여된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제에 관한 것이다. 즉, 본 양상의 경피 흡수 제제는, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제이며, 표면에 수불용성 층을 가지고 있다. 본 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는, 기체가 수용성 물질로 이루어지기 때문에, 기체를 제조할 때에 유기 용매를 사용하지 않는다. 즉, 기체에 유지되어 있는 목적 물질이 유기 용매에 노출되지 않기 때문에, 제조 과정에서 그의 활성이 손상되는 일이 없다. 그 결과, 본 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 목적 물질을 높은 효율로 피부로부터 목적 물질을 흡수시킬 수 있다. 또한, 본 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는 표면에 수불용성 층을 설치하는 것만으로 목적 물질을 서방시킬 수 있기 때문에 제조가 용이하다.
- <20> 바람직하게는 상기 수불용성 층은 가교 반응에 의해 형성된 것이다.
- <21> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에서는, 수불용성 층이 가교 반응에 의해 형성된 것이며, 제조가 용이하다.
- <22> 본 발명의 경피 흡수 제제에 있어서의 제3 양상은, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제로서, 상기 기체는 다공성 물질을 함유하고, 상기 목적 물질은 상기 다공성 물질에 유지되며, 상기 목적 물질이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제이다.
- <23> 바람직하게는 상기 다공성 물질은 규산칼슘, 규산알루미늄, 규산마그네슘, 무수 규산, 다공성 탄산칼슘, 다공성 인산칼슘 및 다공질 실리콘으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질이다.
- <24> 본 양상의 경피 흡수 제제도 목적 물질의 서방성이 부여된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제에 관한 것이다. 즉, 본 양상의 경피 흡수 제제는, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제이며, 기체에 함유되어 있는 다공성 물질에 목적 물질이 유지되어 있다. 본 양상의 경피 흡수 제제에 있어서도, 기체가 수용성 물질로 이루어지기 때문에, 기체를 제조할 때에 유기 용매를 사용하지 않는다. 즉, 기체에 유지되어 있는 목적 물질이 유기 용매에 노출되지 않기 때문에, 제조 과정에서 그의 활성이 손상되는 일이 없다. 그 결과, 본 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 목적 물질을 높은 효율로 피부로부터 흡수시킬 수 있다. 또한, 본 양상의 경피 흡수 제제에서는, 기체에 함유되어 있는 다공성 물질에 목적 물질이 유지되어 있기 때문에, 목적 물질을 서방시키기 위한 특별한 처리를 필요로 하지 않는다.
- <25> 본 발명의 경피 흡수 제제에 있어서의 제4 양상은, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제로서, 상기 목적 물질이 장시간 작용형 물질이고, 상기 목적 물질이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제이다.
- <26> 바람직하게는 장시간 작용형 인슐린 또는 폴리에틸렌글리콜 가교가 실시된 단백질이다.
- <27> 본 양상의 경피 흡수 제제도 목적 물질의 서방성이 부여된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 자기 용해형 경피 흡수 제제에 관한 것이다. 즉, 본 양상의 경피 흡수 제제는, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제이며, 목적 물질이 장시간 작용형 물질이다. 본 양상의 경피 흡수 제제에 있어서도 기체가

수용성 물질로 이루어지기 때문에, 기체를 제조할 때에 유기 용매를 사용하지 않는다. 즉, 기체에 유지되어 있는 목적 물질이 유기 용매에 노출되지 않기 때문에, 제조 과정에서 그의 활성이 손상되는 일이 없다. 그 결과, 본 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 목적 물질을 높은 효율로 피부로부터 흡수시킬 수 있다. 또한, 본 양상의 경피 흡수 제제에서는, 목적 물질로서 장시간 작용형 물질을 사용하기 때문에, 목적 물질을 서방시키기 위한 특별한 처리를 필요로 하지 않는다. 장시간 작용형 물질의 예로서는, 장시간 작용형 인슐린이나 폴리에틸렌글리콜(PEG) 가교가 실시된 단백질을 들 수 있다.

- <28> 바람직하게는 상기 고분자 물질은 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질이다.
- <29> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는 기체가 단백질 등으로 이루어지기 때문에 실온 또는 저온 조건 하에서 제조될 수 있다. 따라서, 기체에 유지되어 있는 목적 물질이 제조 과정에서 고온에 노출되는 일이 없다. 즉, 열에 대하여 불안정한 목적 물질이라도, 제조 과정에서 그의 활성이 손상되는 일이 없다. 그 결과, 본 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 목적 물질을 높은 효율로 피부로부터 흡수시킬 수 있다.
- <30> 바람직하게는 상기 단백질은 혈청 알부민, 혈청 α 산성 당 단백질 및 젤라틴으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질이다.
- <31> 바람직하게는 상기 다당류는 글리코젠, 텍스트린, 텍스트란, 텍스트란 황산, 콘드로이틴 황산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 알긴산, 아가로스, 키틴, 키토산, 풀루란 및 히알루론산으로부터 선택된 하나 이상의 물질이다.
- <32> 이들 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에서는, 기체가 의약품 분야에서 여러가지 제제로 사용 실적이 있는 물질로 이루어지기 때문에, 인체에 대한 안전성이 높다.
- <33> 바람직하게는 상기 기체는 목적 물질의 흡수 속도 조절제를 더 함유한다. 바람직하게는 상기 흡수 속도 조절제는 흡수 촉진제이다.
- <34> 바람직하게는 상기 흡수 촉진제는 계면 활성제이다.
- <35> 이들 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는, 기체가 목적 물질의 흡수 촉진제 등의 흡수 속도 조절제를 더 함유한다. 특히, 흡수 촉진제가 계면 활성제인 바람직한 양상에서는, 목적 물질이 피부의 표피 또는 진피에 대한 용해성이나 투과성이 낮은 것인 경우에도, 계면 활성제의 작용에 의해 목적 물질의 용해나 투과가 촉진된다. 그 결과, 목적 물질을 보다 높은 효율로 피부로부터 흡수시킬 수 있다.
- <36> 바람직하게는 상기 기체는 예사성 억제제를 더 함유한다.
- <37> 바람직하게는 상기 예사성 억제제는 폴리에틸렌글리콜 또는 L-글루탐산 L-리신이다.
- <38> 이들 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에서는, 기체가 갖는 예사성이 억제된다. 그 결과, 기체의 예사성을 적절한 레벨로 조절할 수 있고, 제조가 용이하다.
- <39> 바람직하게는 상기 목적 물질은 약물이다.
- <40> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 질병의 치료, 예방, 진단 등을 목적으로 하여 목적 물질을 피부로부터 흡수시킬 수 있다.
- <41> 바람직하게는 상기 약물은 펩티드, 단백질, 핵산, 다당류 또는 백신에 속하는 것이다.
- <42> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 펩티드, 단백질, 핵산, 다당류 또는 백신에 속하는 난경피 흡수성 약물을 피부로부터 흡수시킬 수 있다.
- <43> 바람직하게는 상기 기체는 목적 물질의 안정화제를 더 함유한다.
- <44> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에서는, 기체에 유지되어 있는 목적 물질이 안정화제의 작용에 의해 안정화된다. 그 결과, 목적 물질의 실활 등이 적다. 또한, 목적 물질이 펩티드 또는 단백질인 경우에는, 단백질 분해 효소 저해제(프로테아제 인히비터)가, 목적 물질이 핵산인 경우에는, 핵산 분해 효소 저해제(뉴클레아제 인히비터)가 바람직하게 이용된다.
- <45> 바람직하게는 표면에 방습용 층이 설치된다.
- <46> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에서는, 표면에 방습용 층이 설치되기 때문에 흡습이 억제된다. 그 결과,

선단부가 연화되어 피부에 찢리지 않는 일은 없고, 보다 정량적으로 목적 물질을 투여할 수 있다.

- <47> 바람직하게는 표면의 일부에 잘록한 부분(constricted) 또는 할선(割線)을 갖는다.
- <48> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는, 표면의 일부에 잘록한 부분 또는 할선을 가지고, 피부에 삽입한 후에 잘록한 부분 또는 할선을 따라서 절단할 수 있다. 그 결과, 잘록한 부분 또는 할선보다 아래 부분만이 피부에 투여되기 때문에, 목적 물질의 투여량이 정확하다.
- <49> 본 발명의 경피 흡수 제제에 있어서의 제5 양상은, 상기한 어느 양상의 경피 흡수 제제가 2개 이상 직렬로 연결된 경피 흡수 제제이다.
- <50> 본 양상의 경피 흡수 제제는, 상기한 어느 양상의 경피 흡수 제제가 2개 이상 직렬로 연결된 것이다. 본 양상의 경피 흡수 제제에 따르면, 상기한 어느 양상의 경피 흡수 제제를 연속적으로 피부에 삽입할 수 있다.
- <51> 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 시트에 있어서의 하나의 양상은, 시트상 지지체의 적어도 한쪽면에 제5 양상 이외의 상기한 어느 양상의 경피 흡수 제제가 유지되고, 피부에 압착됨으로써 상기 피부 흡수 제제가 피부에 삽입되는 경피 흡수 제제 유지 시트이다.
- <52> 본 양상은 경피 흡수 제제 유지 시트에 관한 것이고, 시트상 지지체의 적어도 한쪽면에 제5 양상 이외의 상기한 어느 경피 흡수 제제가 1 또는 2개 이상 유지되고, 피부에 압착됨으로써 상기 피부 흡수 제제가 피부에 삽입된다. 그 결과, 시트상 지지체에 유지된 경피 흡수 제제가 피부에 삽입된다. 본 양상의 경피 흡수 제제 유지 시트에 따르면, 본 발명의 경피 흡수 제제를 간편하면서 효율적으로 투여할 수 있다.
- <53> 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구에 있어서의 하나의 양상은, 관통 구멍을 갖는 본체와 상기 관통 구멍 중에 유지된 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 가지고, 상기 경피 흡수 제제는, 수용성이면서 생체내 용해성 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지며 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 것이며, 상기 경피 흡수 제제는 상기 관통 구멍을 따라 이동 가능한 경피 흡수 제제 유지 용구이다.
- <54> 또한, 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구에 있어서의 다른 양상은, 관통 구멍을 갖는 본체와 상기 관통 구멍 중에 유지된 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 가지고, 상기 경피 흡수 제제는 상기한 어느 양상의 경피 흡수 제제이고, 상기 경피 흡수 제제는 상기 관통 구멍을 따라 이동 가능한 경피 흡수 제제 유지 용구이다.
- <55> 이들 양상의 경피 흡수 제제 유지 용구에 있어서는, 유지된 경피 흡수 제제가 관통 구멍을 따라 이동 가능하다. 또한, 관통 구멍의 일단으로부터 경피 흡수 제제를 눌러 관통 구멍의 타단에 가압하여 피부에 삽입할 수 있다. 그 결과, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 매우 간편하면서 확실하게 피부에 삽입할 수 있다.
- <56> 바람직하게는, 또한 상기 관통 구멍 중에 상기 경피 흡수 제제에 접촉 가능한 스페이서를 가지고, 상기 스페이서는 상기 관통 구멍을 따라 이동 가능하다.
- <57> 유지된 경피 흡수 제제를 가압할 때는, 예를 들면 관통 구멍의 일단으로부터 압출용 부재를 삽입하여 가압한다. 이 때, 경피 흡수 제제가 피부에 완전히 삽입된 시점에서, 압출용 부재가 피부에 접촉된다. 그러나, 경피 흡수 제제가 삽입된 부위의 피부에는 미량의 체액 누출이 있을 수 있고, 그 체액이 압출용 부재에 부착될 우려가 있다. 즉, 복수개의 경피 흡수 제제 유지 용구를 카트리리지처럼 교환하면서 사용할 때에, 환자간의 체액을 통한 감염의 우려가 발생한다. 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제 유지 용구는, 또한 관통 구멍 중에 상기 경피 흡수 제제에 접촉 가능한 스페이서를 가지고 있다. 또한, 스페이서가 관통 구멍을 따라 이동 가능하다. 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제 유지 용구에 따르면, 압출용 부재를 이용하여 경피 흡수 제제를 누를 때에, 스페이서를 통해 가압할 수 있다. 그 결과, 경피 흡수 제제가 피부에 완전히 삽입된 시점에서, 압출용 부재가 피부에 접촉되지 않는다. 따라서, 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제 유지 용구에 따르면, 복수개의 경피 흡수 제제 유지 용구를 카트리리지처럼 교환하면서 사용하더라도, 환자간의 체액을 통한 감염 우려는 없다.
- <58> 바람직하게는 상기 본체는 오목부를 가지고, 상기 관통 구멍의 일단은 상기 오목부로 개구되어 있다.
- <59> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제는 오목부를 갖기 때문에, 경피 흡수 제제의 압출이 용이하다. 또한, 오목부를 이용하여 압출구(押出具)에 용이하게 장착할 수 있다.
- <60> 바람직하게는 상기 오목부에 암나사가 형성되어 있다.

- <61> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제에 있어서는, 오목부에 압나사가 형성되어 있기 때문에, 수나사를 갖는 압출구에 확실하게 장착할 수 있다.
- <62> 바람직하게는 상기 본체는 플라스틱제이다.
- <63> 이 바람직한 양상의 경피 흡수 제제 유지 용구에 있어서는, 본체가 플라스틱제이기 때문에 가볍고 사용 편의성이 좋다. 또한, 금속성이 아니기 때문에, 금속알레르기의 우려도 없다.
- <64> <발명의 효과>
- <65> 본 발명의 경피 흡수 제제에 따르면, 난경피 흡수성 약물 등이라도 높은 효율로 피부로부터 목적 물질을 흡수시킬 수 있다.
- <66> 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 시트에 따르면, 본 발명의 경피 흡수 제제를 간편하면서 효율적으로 투여할 수 있다.
- <67> 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구에 따르면, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 매우 간편하면서 확실하게 투여할 수 있다.

실시예

- <155> 이하에, 실시예를 가지고 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예로 한정되지 않는다.
- <156> 실시예 1
- <157> 본 실시예에서는 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 기체에 인터페론(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <158> 150 mg의 인간 혈청 알부민(시그마사)에 약 0.2 mL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼화(混和)하여, 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체에 10 µL의 인터페론 알파 주사액(등록 상표 스미페론, 600만 단위/mL, 스미토모 세이야꾸사)(6만 IU에 상당)을 첨가하여 잘 혼화하고, 인터페론을 유지시켰다. 이러한 인터페론이 유지된 호상의 기체에, 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <159> 체중 약 30 g의 마우스를 펜토바르비탈 마취하에 복부의 제모를 실시한 후, 수술대에 고정하였다. 이 시점에서 우선 경정맥으로부터 약 0.25 mL 채혈하였다. 다음에, 본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제를 제모한 마우스 복부에 삽입하고, 인터페론을 피부로부터 투여하였다. 투여량은 10,000 IU/kg으로 하였다. 투여 후 4 시간에 걸쳐 경정맥으로부터 채혈을 행하고, 순환 혈액을 채취하였다. 얻어진 각 혈액으로부터 혈청 샘플을 제조하고, 각 혈청 샘플 중의 인터페론 농도를 ELISA에서 측정하였다. 모든 데이터는 1군당 3 내지 4 마리 마우스의 평균치±표준 편차(SD)로서 산출하였다. 결과를 표 1에 나타낸다. ND는 검출 한계 이하를 나타낸다(이하의 표에 있어서도 동일함). 그 결과, 투여 1 시간째부터 인터페론 농도가 상승하기 시작하여 투여 3 시간째에 최고 농도(22.9±7.9 IU/mL)를 나타내었다. 이상으로부터, 본 실시예의 경피 흡수 제제에 의해 인터페론을 피부로부터 투여할 수 있는 것이 개시되었다.

【표 1】

투여 후의 경과 시간 (시간)	투여 전	1	2	3	4
인터페론 농도 (IU/mL)	ND	5.8 ± 3.8	19.3 ± 8.5	22.9 ± 7.9	17.7 ± 3.4

- <160>
- <161> 실시예 2
- <162> 본 실시예에서는 소혈청 α-산성 당 단백질(AAG)로 이루어지는 기체에 인터페론(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

- <163> 50 mg의 소 AAG(시그마사)에 약 50 μ L의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼화하고, 수분을 증발시켜 소 AAG로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체에 10 μ L의 인터페론 알파 주사액(등록 상표 스피페론, 600만 단위/mL, 스피토모 세이야꾸사)(6만 IU에 상당)을 첨가하여 잘 혼화하고, 인터페론을 유지시켰다. 실시예 1과 동일하게 하고, 유리 막대를 이용하여 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <164> 실시예 3
- <165> 본 실시예에서는 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 기체에 FITC 라벨화 알부민(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다. FITC 라벨화 알부민은 모델 백신로서 이용하였다.
- <166> 인간 혈청 알부민을 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC)로 형광 라벨하고, FITC 라벨화 알부민을 제조하였다. 한편, 130 mg의 인간 혈청 알부민(시그마사)에 약 0.2 mL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼화시켜, 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체에 20 mg의 FITC 라벨화 알부민을 첨가하여 잘 혼화하고, FITC 라벨화 알부민을 유지시켰다. 이 FITC 라벨화 알부민이 유지된 호상의 기체에 직경 약 2 mm의 폴리프로필렌제 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <167> 체중 약 30 g의 마우스를 에테르 마취하에 복부의 제모를 실시한 후, 수술대에 고정하였다. 이 시점에서 우선 경정맥으로부터 약 0.25 mL 채혈하였다. 다음에, 본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제 5개를 제모한 마우스 복부에 삽입하고, FITC 라벨화 알부민을 피부로부터 투여하였다. 다음날, 전혈을 채취하였다. 얻어진 각 혈액으로부터 혈청 샘플을 제조하였다. 각 혈청 샘플을 정제수로 20배 희석시키고, 형광 분광 광도계로 여기 파장 490 nm, 형광 파장 510 nm의 조건에서 형광 강도를 측정하였다. 그 결과, 투여 후의 혈청 샘플은 투여 전의 혈청 샘플에 비해 20배의 형광 강도를 나타내었다. 이상으로부터, 본 실시예의 경피 흡수 제제에 의해서, 모델 백신으로서의 FITC 라벨화 알부민을 피부로부터 투여할 수 있는 것이 개시되었다.
- <168> 실시예 4
- <169> 본 실시예에서는 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <170> 200 mg의 콘드로이틴 황산 C 나트륨(나카라이 테스크사)에 약 0.1 mL의 정제수를 첨가하고, 가운하면서 잘 용해 및 혼화시켜, 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체를 실온으로 복귀시킨 후, 10 μ L의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL, 자가 제조품)을 첨가하여 잘 혼화하고, 인슐린을 유지시켰다. 이 인슐린이 유지된 호상의 기체에 직경 약 3 mm의 폴리프로필렌제 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 또한, 직경 20 μ m의 와이어로 표면에 할선을 넣었다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <171> 마우스에 있어서의 혈당 강하 작용을 지표로 하여, 본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제를 평가하였다. 체중 약 30 g의 마우스를 펜토바르비탈 마취하에 복부의 제모를 실시한 후, 수술대에 고정하였다. 이 시점에서 우선 경정맥으로부터 약 0.25 mL 채혈하였다. 다음에, 본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제 5개(1.0 IU/kg에 상당)를 제모한 마우스의 복부에 삽입하고, 인슐린을 피부로부터 투여하였다. 투여 후 3 시간에 걸쳐 경정맥으로부터 채혈을 행하고, 순환 혈액을 채취하였다. 얻어진 각 혈액으로부터 혈청 샘플을 제조하고, 각 혈청 샘플 중의 글루코스 농도(혈당치)를 글루코스 아세이 키트(글루코스 C-II 테스트 와꼬, 와꼬 준야꾸사)를 이용하여 측정하였다. 각 혈당치는 투여 전에서의 혈당치를 100 %로 하였을 때의 상대치로 표시하였다. 모든 데이터는 1군당 3 내지 4 마리의 마우스의 평균치 \pm SD로서 산출하였다. 결과를 표 2에 나타낸다. 그 결과, 약간 투여 1 시간째에 혈당치가 최저치를 나타내었고, 인슐린 효과가 확인되었다. 이상으로부터, 본 실시예의 경피 흡수 제제에 의해서 인슐린을 피부로부터 투여할 수 있는 것이 개시되었다.

【표 2】

투여 후의 경과 시간 (시간)	투여 전	1	2	3	4
혈당치 (%)	100	28 \pm 8	35 \pm 11	62 \pm 9	77 \pm 8

<172>

- <173> 실시예 5
- <174> 본 실시예에서는 텍스트린으로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <175> 2 g의 텍스트린(와코 준야꾸사)에 약 1 mL의 정제수를 첨가하고, 유발내에서 막자에 의해 잘 용해 및 혼화시켜, 텍스트린으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 µL의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL 자가 제조품)을 첨가하여 잘 혼화하고, 인슐린을 유지시켰다. 이 인슐린이 유지된 호상의 기체에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 또한, 직경 20 µm의 와이어로써 표면에 할선을 넣었다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <176> 실시예 4와 동일하게 하여, 마우스를 사용한 동물 실험을 행하였다. 결과를 표 3에 나타낸다. 그 결과, 약간 투여 1 시간째에 혈당치가 최저치를 나타내었고, 인슐린의 효과가 확인되었다. 이상으로부터, 본 실시예의 경피 흡수 제제에 의해서 인슐린을 피부로부터 투여할 수 있는 것이 개시되었다.

【표 3】

투여 후의 경과 시간 (시간)	투여 전	1	2	3	4
혈당치 (%)	100	21 ± 6	30 ± 7	56 ± 8	63 ± 7

- <177>
- <178> 실시예 6
- <179> 본 실시예에서는 히드록시프로필셀룰로오스로 이루어지는 기체에 에리트로포에틴(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <180> 2 g의 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, 니혼 소다사)에 약 1 mL의 정제수를 첨가하고, 유발내에서 막자에 의해 잘 용해 및 혼화시켜, 히드록시프로필셀룰로오스로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 µL의 에리트로포에틴 EPO 주사액(상품명 에스포, 24,000 IU/mL, 기린 비루사)을 첨가하고, 잘 혼화하여 에리트로포에틴을 유지시켰다. 이 에리트로포에틴이 유지된 호상의 기체에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <181> 체중 약 30 g의 마우스를 펜토바르비탈 마취하에 복부의 제모를 실시한 후, 수술대에 고정하였다. 본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제를 제모한 마우스의 복부에 삽입하여 에리트로포에틴을 피부로부터 투여하였다. 투여량은 100 IU/kg으로 하였다. 투여 전 및 투여 후 5 시간에 걸쳐 경정맥으로부터 채혈을 행하고, 순환 혈액을 채취하였다. 얻어진 각 혈액으로부터 혈청 샘플을 제조하고, 각 혈청 샘플 중의 에리트로포에틴 농도를 ELISA로 측정하였다. 결과를 표 4에 나타낸다. 즉, 투여 1 시간째부터 에리트로포에틴 농도가 상승하기 시작하여 투여 5 시간째까지 상승하기를 계속하였다. 이상으로부터, 본 실시예의 경피 흡수 제제에 의해서 에리트로포에틴을 피부로부터 투여할 수 있는 것이 개시되었다.

【표 4】

투여 후의 경과 시간 (시간)	투여 전	1	2	3	4	5
에리트로포에틴 농도 (IU/mL)	ND	8 ± 4	11 ± 5	18 ± 6	26 ± 5	36 ± 5

- <182>
- <183> 실시예 7
- <184> 본 실시예에서는 인간 혈청 알부민 및 히드록시프로필셀룰로오스로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유

지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

- <185> 150 mg의 인간 혈청 알부민과 25 mg의 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, 니혼 소다사)에 약 0.2 mL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼화하고, 인간 혈청 알부민 및 히드록시프로필셀룰로오스로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 μ L의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL, 자가 제조품)을 첨가하고, 잘 혼화하여 인슐린을 유지시켰다. 이 인슐린이 유지된 호상의 기체에 직경 약 2 mm의 폴리프로필렌제 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 또한, 직경 20 μ m의 와이어를 기체와 막대와의 경계 근처에 압착하여 회전시켜, 절단용의 잘록한 부분을 넣었다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <186> 실시예 8
- <187> 본 실시예에서는 텍스트린으로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지되고, 또한 폴리에틸렌글리콜로 이루어지는 방습용 층이 설치된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <188> 2 g의 텍스트린(와코 준야꾸사)에 약 1 mL의 정제수를 첨가하고, 유발내에서 막자에 의해 잘 용해 및 혼화시켜, 텍스트린으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 μ L의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL 자가 제조품)을 첨가하고, 잘 혼화하여 인슐린을 유지시켰다. 이 인슐린이 유지된 호상의 기체에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 또한, 직경 20 μ m의 와이어를 기체와 막대와의 경계 근처에 압착하여 회전시켜, 절단용의 잘록한 부분을 넣었다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 고형물을 얻었다. 한편, 5 % 폴리에틸렌글리콜 20000(PEG20000, 나카라이 테스크사)의 염화메틸렌 용액을 제조하였다. 이 용액에, 얻어진 침상 또는 막대 형상의 고형물을 잘록한 부분까지 침지시킨 후에 풍건하여, 고형물의 표면을 PEG20000으로 코팅하였다. 이와 같이 하여, 표면에 방습용 층이 설치된 침상 또는 막대 형상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <189> 실시예 9
- <190> 본 실시예에서는 젤라틴 및 텍스트린으로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지되고, 또한 폴리에틸렌글리콜로 이루어지는 방습용 층이 설치된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <191> 3 g의 젤라틴(와코 준야꾸사) 및 0.8 g의 텍스트린(와코 준야꾸사)에 약 3 mL의 정제수를 첨가하고, 약 50 $^{\circ}$ C로 가온하면서 유발내에서 막자에 의해 잘 용해 및 혼화시켜, 젤라틴 및 텍스트린으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 μ L의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL, 자가 제조품)을 첨가하고, 잘 혼화하여 인슐린을 유지시켰다. 그 후, 실시예 8과 동일하게 하여, 잘록한 부분을 갖는 침상 또는 사상의 고형물을 얻었다. 또한, 실시예 8과 동일하게 하여 고형물의 표면을 PEG20000으로 코팅하였다. 이와 같이 하여, 표면에 방습용 층이 설치된 침상 또는 막대 형상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <192> 실시예 10
- <193> 본 실시예에서는 젤라틴 및 텍스트린으로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지되고, 또한 대두 트립신 인히비터(안정화제)를 함유하는 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <194> 3 g의 젤라틴(와코 준야꾸사), 0.8 g의 텍스트린(와코 준야꾸사) 및 1 mg의 대두 트립신 인히비터(시그마사)에 약 3 mL의 정제수를 첨가하고, 약 40 $^{\circ}$ C에 가온하면서 유발내에서 막자에 의해 잘 용해 및 혼화시켜, 대두 트립신 인히비터를 함유하는 젤라틴 및 텍스트린으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 μ L의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL)을 첨가하고, 잘 혼화하여 인슐린을 유지시켰다. 한편, 햄머로 퍼플루오로알콕시 PFA 수지판에 목면침을 찢러, 침상 또는 사상의 주형을 형성하였다. 이 주형에, 인슐린을 유지시킨 기체를 약 40 $^{\circ}$ C로 가온하면서 유입시켰다. 그대로 실온에 방치하여 냉각시키고, 인슐린을 유지시킨 기체를 경화시켰다. 주형으로부터 경화시킨 고형물을 취출하여, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 얻었다.
- <195> 실시예 11
- <196> 본 실시예에서는 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 기체에 저분자 헤파린(목적 물질)이 유지되고, 또한 PEG20000(예사성 억제제) 및 카프릴산(흡수 촉진제)를 함유하는 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <197> 100 mg의 콘드로이틴 황산 C 나트륨(나카라이 테스크사)에 50 μ L의 5 % PEG20000 수용액(나카라이 테스크사)

를 첨가하여 잘 용해 및 혼화시켜, PEG20000을 함유하는 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 호상의 기제를 제조하였다. 이 기제에 5 mg의 저분자 헤파린(Parnaparin) 및 5 mg의 카프릴산(와꼬 준야꾸사)를 첨가하고, 잘 혼련하여 저분자 헤파린과 카프릴산을 유지시켰다. 이 저분자 헤파린과 카프릴산이 유지된 호상의 기제에 직경 약 2 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 또한, 직경 20 μm의 와이어로 표면에 할선을 넣었다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다. 마우스를 사용한 동물 실험에 의한 평가는 후술하는 실시예 12에서 동시에 행하였다.

<198>

실시예 12

<199>

실시예에서는 실시예 11과 동일한 경피 흡수 제제이며, 할선이 없는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<200>

실시예 11과 동일하게 하여, PEG20000을 함유하는 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 호상의 기제를 제조하고, 또한 저분자 헤파린과 카프릴산을 유지시켰다. 이 저분자 헤파린과 카프릴산이 유지된 호상의 기제에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<201>

실시예 11 및 실시예 12의 비교예로서, 카프릴산을 함유하지 않는 것 이외에는 실시예 11과 동일한 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<202>

체중 약 30 g의 마우스를 펜토바르비탈 마취하에 복부의 제모를 실시한 후, 수술대에 고정하였다. 실시예 11, 실시예 12 및 비교예에서 제조한 각 경피 흡수 제제를 제모한 마우스의 복부에 삽입하고, 저분자 헤파린을 피부로부터 투여하였다. 투여량은 100 IU/kg으로 하였다. 투여 전 및 투여 후 4 시간에 걸쳐 경정맥으로부터 채혈을 행하고, 순환 혈액을 채취하였다. 얻어진 각 혈액으로부터 혈청 샘플을 제조하고, 각 혈청 샘플 중의 헤파린 활성(항 Xa 활성)을 히모스아이엘·헤파린·앗세이 키트(미국 인스트루멘테이션 라보라토리즈사, 수입 판매원 (주)미쯔비시 가가꾸 야토론)를 이용하여 측정하였다. 결과를 표 5에 나타낸다. 실시예 11 및 실시예 12의 경피 흡수 제제에서는, 투여 1 시간째 또는 2 시간째부터 항 Xa 활성이 상승하기 시작하여 투여 3 시간째에 최고 활성을 나타내었다. 한편, 비교예의 경피 흡수 제제에서는 투여 후 4 시간째에도 항 Xa 활성이 검출되지 않았다. 이상으로부터, 저분자 헤파린이 목적 물질인 경우에는, 카프릴산과 같은 흡수 촉진제가 필요한 것을 알았다.

【표 5】

투여 후의 경과 시간 (시간)		투여 전	1	2	3	4
항 Xa 활성 (IU/mL)	실시예 11	ND	ND	0.13 ± 0.05	0.21 ± 0.08	0.19 ± 0.05
	실시예 12	ND	0.12 ± 0.04	0.19 ± 0.07	0.20 ± 0.08	0.17 ± 0.07
	비교예	ND	ND	ND	ND	ND

<203>

<204>

실시예 13

<205>

본 실시예에서는 글리코젠으로 이루어지는 기제에 인터페론(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<206>

1 g의 글리코젠(나카라이 테스크사)에 약 1 mL의 정제수를 첨가하고, 가온하면서 잘 용해 및 혼화시켜, 글리코젠으로 이루어지는 호상의 기제를 제조하였다. 이 기제에 10 μL의 인터페론 알파 주사액(등록 상표 스미페론, 600만 단위/mL, 스미토모 세이야꾸사)(6만 IU에 상당)을 첨가하고, 잘 혼화하여 인터페론을 유지시켰다. 이 인터페론이 유지된 호상의 기제에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

- <207> 실시예 14
- <208> 본 실시예에서는 카르복시비닐 중합체로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지되고, 또한 PEG20000(예사성 억제제)을 함유하는 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <209> 3 g의 카르복시비닐 중합체(상품명 하이비스와꼬 103, 와꼬 준야꾸사)에 2 mL의 1 % PEG20000 수용액(나카라이 테스크사)를 첨가하여 잘 용해 및 혼화시켜, PEG20000을 함유하는 카르복시비닐 중합체로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 μ L의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL, 자가 제조품)을 첨가하고, 잘 혼화하여 인슐린을 유지시켰다. 직경 약 3 mm의 폴리프로필렌제 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 실시예 8과 동일하게 하여 절단용의 잘록한 부분을 넣고, 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 얻었다.
- <210> 실시예 15
- <211> 본 실시예에서는 텍스트란 및 히알루론산으로 이루어지는 기체에 비타민 C(목적 물질)가 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <212> 80 mg의 텍스트란(분자량 17만 내지 20만, 나카라이 테스크사), 2 mg의 히알루론산(평균 분자량 9만, 상품 코드 FCH-SU, 기분 푸드 케미파사) 및 5 mg의 비타민 C(L-아스코르브산, 와꼬 준야꾸사)에 약 50 μ L의 정제수를 첨가하여 용해 및 혼화하였다. 이에 따라, 비타민 C를 유지하고, 텍스트란 및 히알루론산으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 비타민 C가 유지된 호상의 기체에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <213> 실시예 16
- <214> 본 실시예에서는 폴루란 및 히알루론산으로 이루어지는 기체에 비타민 C(목적 물질)가 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <215> 50 mg의 폴루란(상품 코드 PI-20, 하야시바라사), 1 mg의 히알루론산(평균 분자량 9만, 상품 코드 FCH-SU, 기분 푸드 케미파사) 및 2 mg의 비타민 C(L-아스코르브산, 와꼬 준야꾸사)에 약 50 μ L의 정제수를 첨가하여 용해 및 혼화하였다. 이에 따라, 비타민 C를 유지하고, 폴루란 및 히알루론산으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 비타민 C가 유지된 호상의 기체에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <216> 실시예 17
- <217> 본 실시예에서는 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 기체에 저분자 헤파린(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <218> 150 mg의 인간 혈청 알부민에 약 0.2 mL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼화시켜, 혈청 알부민으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체에 5 mg의 저분자 헤파린(Parnapar in)를 첨가하여 잘 혼련시켜, 저분자 헤파린을 유지시켰다. 이 저분자 헤파린이 유지된 호상의 기체에 직경 약 2 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 풍건시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <219> 체중 약 30 g의 마우스를 펜토바르비탈 마취하에 복부의 제모를 실시한 후, 수술대에 고정하였다. 본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제를 제모한 마우스의 복부에 삽입하고, 저분자 헤파린을 피부로부터 투여하였다. 투여량은 100 IU/kg으로 하였다. 투여 전 및 투여 후 6 시간에 걸쳐 경정맥으로부터 채혈을 행하고, 순환 혈액을 채취하였다. 얻어진 각 혈액으로부터 혈청 샘플을 제조하고, 각 혈청 샘플 중의 헤파린 활성(항 Xa 활성)을 히모스아이엘·헤파린·앗세이 키트(미국 인스트루멘테이션 라보라토리즈사, 수입 판매원 (주)미쯔비시 가가꾸 야토론)를 이용하여 측정하였다. 결과를 표 6에 나타낸다. 즉, 투여 전과 투여 후 1 시간째에는, 혈청 중의 항 Xa 활성은 검출 한계(0.1 U/mL) 이하이고, 그 후 4 시간째까지 서서히 항 Xa 활성이 상승하였다. 이상으로부터, 본 실시예의 경피 흡수 제제에 의해 저분자 헤파린을 피부로부터 투여할 수 있는 것이 개시되었다.

【표 6】

투여 후의 경과 시간 (시간)	투여 전	1	2	3	4	5	6
항 Xa 활성 (IU/mL)	ND	ND	0.13	0.21	0.18	0.14	0.11

<220>

<221>

실시에 18

<222>

본 실시예에서는 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 기체에 저분자 헤파린(목적 물질)이 유지되고, 저분자 헤파린이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<223>

실시에 17과 동일한 절차로, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 고형물을 얻었다. 한편, 10 mL의 에탄올에 2 mL의 25 % 글루타르알데히드 수용액(나카라이 테스크사)를 첨가하여 잘 혼합하였다. 이 혼합액에, 얻어진 침상 또는 막대 형상의 고형물을 5 분간 침지시키고, 고형물의 표면에 가고 처리를 실시하였다. 처리 후의 고형물을 에탄올과 증류수에 각각 30 초씩 침지시켜 표면을 세정하였다. 세정후, 상기 고형물을 풍건시킴으로써, 침상 또는 막대 형상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<224>

본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제에 대하여, 37 °C에서 5 시간의 조건에서 용출 시험을 행하였다. 용출액으로서 래트 피부 조직의 호모지네이트를 등장 인산 버퍼(pH 7.4)로써 10배로 희석한 액 10 mL를 이용하였다. 용출액의 항 Xa 활성을 상기 히모스아이엘·헤파린·앗세이 키트를 이용하여 측정하였다. 비교예로서 실시예 17에서 제조한 경피 흡수 제제를 이용하여 동일한 시험을 행하였다. 결과를 표 7에 나타낸다. 즉, 본 실시예에서 제조한 경피 흡수 제제에서는 시험 개시부터 시험 개시 후 10 분 경과시까지의 항 Xa 활성이 검출되지 않고, 시험 개시 후 30 분 경과시에 겨우 항 Xa 활성이 검출되었다. 또한, 항 Xa 활성은 시험 개시 후 3 시간 경과시에도 높은 값을 나타내었다. 한편, 실시예 17에서 제조한 경피 흡수 제제에 있어서는 시험 개시 후 2 분 경과시부터 항 Xa 활성이 검출되었다. 이상으로부터, 본 실시예의 경피 흡수 제제에 있어서는 저분자 헤파린이 서서히 용출되는 것이 개시되었다.

【표 7】

용출 시험 개시 후의 경과 시간(분)		0	1	2	3	4	5	10	30	60	120	180
항 Xa 활성 (IU/mL)	실시예 17	ND	ND	0.10	0.16	0.18	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
	실시예 18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.09	0.12	0.18	0.19

<225>

<226>

실시에 19

<227>

본 실시예에서는 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지되고, 인슐린이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<228>

150 mg의 인간 혈청 알부민에 약 0.2 mL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼합시켜, 인간 혈청 알부민으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체 100 mg에 10 μL의 인슐린나트륨 수용액(100 mg/mL, 자가 제품)을 첨가하고, 잘 혼합하여 인슐린을 유지시켰다. 이 인슐린이 유지된 호상의 기체에 직경 약 2 mm의 폴리프로필렌제 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그 후, 실시예 18과 동일하게 하여 글루타르알데히드 처리를 실시함으로써, 침상 또는 사상의 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<229>

실시에 20

<230>

본 실시예에서는 다공성 무수 규산 또는 다공성 규산칼슘(다공성 물질)에 인슐린이 유지되고, 인슐린이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

- <231> 다공성 물질로서, 4종의 다공성 무수 규산(상품명 Sylysia350, Sylysia440, Sylysia550 및 Sylysia730, 후지 실리시아 가가꾸사)과 1종의 다공성 규산칼슘(상품명 Fluorite, 에이자이사)를 검토하였다. 이하, Sylysia350을 이용한 실시예를 실시예 20-1, Sylysia440을 이용한 실시예를 실시예 20-2, Sylysia550을 이용한 실시예를 실시예 20-3, Sylysia730을 이용한 실시예를 실시예 20-4, 플루오라이트를 이용한 실시예를 실시예 20-5라 하였다. 한편, 소 체장 인슐린(와꼬 준야꾸사)를 정제수에 용해시켜 농도 9.6 mg/mL의 인슐린 용액을 제조하였다. 15.9 mg의 다공성 물질에 0.1 mL의 인슐린 용액을 첨가하여 잘 혼합한 후, 건조시키고, 인슐린 흡착 분말을 제조하였다. 한편, 317.5 mg의 콘드로이틴 황산 C 나트륨(나카라이 테스크사)에 약 0.15 mL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼합시켜, 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체에 16.86 mg의 인슐린흡착 분말을 첨가하여 잘 혼합하였다. 이 인슐린을 유지한 다공성 물질을 함유하는 기체에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 5종 제조하였다. 마우스를 사용한 동물 실험에 의한 평가는 후술하는 실시예 21에서 동시에 행하였다.
- <232> 실시예 21
- <233> 본 실시예에서는 중간형 인슐린(장시간 작용형 물질)이 유지되고, 또한 L-글루탐산 L-리신(예사성 억제제)을 함유하며, 인슐린이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <234> 312.8 mg의 콘드로이틴 황산 C 나트륨(나카라이 테스크사) 및 153.8 mg의 L-글루탐산 L-리신(아지노모토사)에 약 0.45 mL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼합시켜, 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 호상의 기체를 제조하였다. 이 기체에 0.167 IU의 중간형 인슐린(펜필 N, 노보사)를 첨가하여 잘 혼합하였다. 이 중간형 인슐린을 유지한 기체에 직경 약 3 mm의 유리 막대의 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켜, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <235> 마우스에 있어서의 혈당 강하 작용을 지표로 하여, 실시예 20 및 실시예 21에서 제조한 경피 흡수 제제를 평가하였다. 즉, 체중 약 30 g의 마우스를 펜토바르비탈 마취하에 복부의 제모를 실시한 후, 수술대에 고정하였다. 실시예 20 또는 실시예 21에서 제조한 각 경피 흡수 제제를 제모한 마우스의 복부에 삽입하고, 인슐린을 피부로부터 투여하였다. 투여량은 2.5 IU/kg으로 하였다. 투여 전 및 투여 후 24 시간에 걸쳐 경정맥으로부터 채혈을 행하고, 순환 혈액을 채취하였다. 얻어진 각 혈액으로부터 혈청 샘플을 제조하고, 각 혈청 샘플 중의 글루코스 농도(혈당치)를 글루코스 앳세이 키트(글루코스 C-II 테스트와꼬, 와꼬 준야꾸)를 이용하여 측정하였다. 각 혈당치는 투여 전에서의 혈당치를 100 %라 하였을 때의 상대치로 표시하였다. 모든 데이터는 1군당 3 내지 4 마리의 마우스의 평균치±SD로서 산출하였다. 결과를 도 16에 나타낸다. 도 16은 실시예 20과 실시예 21의 경피 흡수 제제를 피부에 삽입한 경우에 있어서의 혈당치의 경시 변화를 나타내는 그래프이고, 도 16(a)는 실시예 20-1, 20-2 또는 20-3의 경피 흡수 제제를 피부에 삽입한 경우에 있어서의 혈당치의 경시 변화를 나타내는 그래프이고, 도 16(b)는 실시예 20-4, 20-5 또는 21의 경피 흡수 제제를 피부에 삽입한 경우에 있어서의 혈당치의 경시 변화를 나타내는 그래프이다. 도 16(a)(b)의 그래프의 종축은 혈당치, 횡축은 시간이다. 컨트롤은 기체만으로 이루어지는 경피 흡수 제제를 이용한 경우이다. 그 결과, 실시예 20에서 제조한 5종의 경피 흡수 제제에서는, 투여 후 12 시간에 걸쳐 혈당치가 저하되었다. 또한, 실시예 21에서 제조한 경피 흡수 제제에서는, 투여 후 9 시간에 걸쳐 혈당치가 저하되었다. 이상으로부터, 실시예 20 또는 21의 경피 흡수 제제에 의해 인슐린을 피부로부터 서방적으로 투여할 수 있는 것이 개시되었다.
- <236> 실시예 22
- <237> 본 실시예에서는 히알루론산 및 텍스트란으로 이루어지는 기체에 인슐린(목적 물질)이 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.
- <238> 두께 약 2.0 mm의 아크릴판에 직경 약 1 mm의 구멍을 30개 뚫었다. 이들 구멍에 목면침을 관통시켜, 바늘 선단이 아크릴판의 표면으로부터 200 μm 정도 나오는 상태로 하였다. 또한, 접착제를 바늘 삽입측에서 주입하고, 바늘을 아크릴판에 고정하였다. 한편, 사알레에 실리콘 수지를 넣었다. 이 사알레 내의 실리콘 수지의 상면에 상기 바늘이 부착된 아크릴판을 장착하고, 그대로 밤새 방치하였다. 실리콘 수지가 경화된 것을 확인한 후, 바늘이 부착된 아크릴판을 제거하고, 실리콘 수지제 주형을 제조하였다.
- <239> 2.4 mg의 히알루론산(평균 분자량 9만, 상품 코드 FCH-SU, 기분 푸드 케미과사) 및 2.4 mg의 텍스트란(분자량 5만 내지 7만, 나카라이 테스크사)에 2.5 μL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼합시켜, 히알루론산 및 텍스트

란으로 이루어지는 호상의 기제를 제조하였다. 이 기제에 0.2 mg의 인슐린나트륨(자가 제조품)을 첨가하고, 잘 혼합하여 인슐린을 유지시켰다. 이 인슐린이 유지된 호상의 기제를, 상기 실리콘제 주형에 눌러 충전하였다. 기제를 그대로 저온에서 건조시킴으로써 경화시켰다. 경화시킨 기제를 주형으로부터 박리함으로써, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<240> 실시예 23

<241> 본 실시예에서는 키토산으로 이루어지는 기제에 비타민 C(목적 물질)가 유지된, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<242> 0.3 g의 키토산(다이키토산 VL 다이니치 세이까사)에 100 μL의 아세트산 및 약 1 mL의 정제수를 첨가하고, 가열 교반기 상에서 교반하여 용해시켰다. 또한, 1 N NaOH를 첨가해두고, pH를 약 6.5로 조정하였다. 이 용액을 온풍하에서 교반하여 수분을 증발시키고, 키토산으로 이루어지는 호상의 기제를 제조하였다. 이 기제에 5 mg의 비타민 C(L-아스코르브산, 와코 준야꾸사)를 첨가하고, 잘 혼합하여 비타민 C를 유지시켰다. 이 비타민 C가 유지된 호상의 기제를, 실시예 22와 동일하게 하여 주형에 눌러 충전하였다. 기제를 그대로 저온에서 건조시켜 경화시켰다. 경화시킨 기제를 주형으로부터 박리함으로써, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<243> 실시예 24

<244> 본 실시예에서는 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 기제에 인슐린(목적 물질)이 유지되고, 인슐린이 서방되는, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

<245> 4.8 mg의 콘드로이틴 황산 C 나트륨(나카라이 테스크사)에 2.5 μL의 정제수를 첨가하여 잘 용해 및 혼합시켜, 콘드로이틴 황산 C 나트륨으로 이루어지는 호상의 기제를 제조하였다. 이 기제에 0.2 mg의 인슐린나트륨(자가 제조품)을 첨가하고, 잘 혼합하여 인슐린을 유지시켰다. 이 콘드로이틴 황산 C 나트륨이 유지된 호상의 기제에, 폴리프로필렌제의 막대 선단을 압착시킨 후, 서서히 잡아당겨 분리시켜 침상 또는 사상으로 하였다. 이 침상 또는 사상의 기제를 포화 염화칼슘 수용액 중에 침지시켜 4 °C에서 1 시간 방치하여 경화시켰다. 이에 따라, 표면에 수불용성 층이 형성되었다. 상기 고형물을 풍건시킴으로써, 침상 또는 막대 형상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 제조하였다.

도면의 간단한 설명

<68> 도 1(a)는 침상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이고, 도 1(b)는 침상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 다른 실시 형태를 나타내는 사시도이다.

<69> 도 2(a)는 도 1(a)의 경피 흡수 제제의 변형예를 나타내는 사시도이고, 도 2(b)는 도 1(a)의 경피 흡수 제제의 다른 변형예를 나타내는 사시도이고, 도 2(c)는 도 1(b)의 경피 흡수 제제의 변형예를 나타내는 사시도이다.

<70> 도 3은 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다.

<71> 도 4(a)는 전체 둘레에 할선을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이고, 도 4(b)는 도 4(a)의 할선을 포함하는 부분의 확대 단면도이고, 도 4(c)는 주로 일부에 할선을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다.

<72> 도 5는 잘록한 부분을 포함하는 부분의 확대 단면도이다.

<73> 도 6은 제5 양상에 있어서의 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다.

<74> 도 7(a)는 제조 초기 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이고, 도 7(b)는 제조 중간 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이고, 도 7(c)는 제조 최종 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이다.

<75> 도 8(a)는 제조 초기 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이고, 도 8(b)는 제조 최종 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이다.

<76> 도 9는 본 발명의 경피 흡수 제제를 제조하는 방법의 다른 예를 나타내는 분해 사시도이다.

<77> 도 10은 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 시트의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다.

<78> 도 11(a)는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제1 실시 형태를 나타내는 분해 사시도이고, 도 11(b)는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제1 실시 형태를 나타내는 단면 사시도이다.

- <79> 도 12(a)는 도 11의 경피 흡수 제제 유지 용구의 사용 전의 상태를 모식적으로 나타내는 단면도이고, 도 12(b)는 도 11의 경피 흡수 제제 유지 용구의 사용 후의 상태를 모식적으로 나타내는 단면도이다.
- <80> 도 13(a)는 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제2 실시 형태를 나타내는 단면도이고, 도 13(b)는 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제3 실시 형태를 나타내는 단면도이다.
- <81> 도 14는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제4 실시 형태를 나타내는 단면도이다.
- <82> 도 15는 압출구와 제4 실시 형태의 경피 흡수 제제 유지 용구의 관계를 나타내는 분해 사시도이다.
- <83> 도 16(a)는 실시예 20-1, 20-2 또는 20-3의 경피 흡수 제제를 피부에 삽입한 경우에 있어서의 혈당치의 경시 변화를 나타내는 그래프이고, 도 16(b)는 실시예 20-4, 20-5 또는 21의 경피 흡수 제제를 피부에 삽입한 경우에 있어서의 혈당치의 경시 변화를 나타내는 그래프이다.
- <84> <도면의 주요 부분에 대한 부호의 설명>
- <85> 1, 1a 내지 1q 경피 흡수 제제
- <86> 21 경피 흡수 제제
- <87> 31 경피 흡수 제제
- <88> 41, 41a 내지 41d 경피 흡수 제제
- <89> 51 경피 흡수 제제
- <90> 61 경피 흡수 제제
- <91> 66 할선
- <92> 67 잘록한 부분
- <93> 71 경피 흡수 제제
- <94> 76a, 76b 할선
- <95> 81 경피 흡수 제제
- <96> 91 기제
- <97> 100 경피 흡수 제제 유지 시트
- <98> 102 지지체
- <99> 110 경피 흡수 제제 유지 용구
- <100> 111 경피 흡수 제제
- <101> 112 본체
- <102> 113 관통 구멍
- <103> 115 비드(스페이서)
- <104> 117 오목부
- <105> 120 경피 흡수 제제 유지 용구
- <106> 121 경피 흡수 제제
- <107> 130 경피 흡수 제제 유지 용구
- <108> 131 경피 흡수 제제
- <109> 140 경피 흡수 제제 유지 용구
- <110> 147 오목부
- <111> <발명을 실시하기 위한 최선의 형태>

- <112> 이하, 본 발명을 실시하기 위한 최선의 형태에 대하여 상세히 설명한다.
- <113> 본 발명의 경피 흡수 제제는 전부 침상 또는 사상의 형상을 갖는다. 여기서, 본 발명의 경피 흡수 제제에 있어서의 「침상」 및 「사상」의 형상에 대하여 도면을 참조하면서 설명한다. 도 1은 침상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 예를 나타내고, 도 1(a)는 침상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이고, 도 1(b)는 침상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 다른 실시 형태를 나타내는 사시도이다. 도 2는 도 1의 침상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 변형예를 나타내고, 도 2(a)는 도 1(a)의 경피 흡수 제제의 변형예를 나타내는 사시도이고, 도 2(b)는 도 1(a)의 경피 흡수 제제의 다른 변형예를 나타내는 사시도이고, 도 2(c)는 도 1(b)의 경피 흡수 제제의 변형예를 나타내는 사시도이다. 도 3은 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다.
- <114> 도 1(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (1)은 대략 원추 형상을 가지고, 대략 원형의 가압부 (2), 곡면으로 이루어지는 표면 (3), 및 뾰족한 선단부 (5)를 갖는다. 그리고, 경피 흡수 제제 (1)은 선단부 (5)가 피부에 접촉된 상태로 가압부 (2)가 가압됨으로써 피부에 삽입된다. 가압부 (2)의 직경 (D)는 0.1 내지 500 마이크로미터 정도의 범위이고, 경피 흡수 제제 (1)의 길이 (H)는 0.5 내지 1500 마이크로미터 정도의 범위이다. 또한, 직경 (D)의 상한인 500 마이크로미터나, 길이 (H)의 상한인 1500 마이크로미터라는 수치는, 일반적인 마이크로니들의 직경이나 길이와 비교하여 크다. 즉, 경피 흡수 제제 (1)은 일반적인 마이크로니들의 크기에 부가적으로, 그보다 큰 크기도 포함한다. 한편, 도 1(b)에 표시되는 경피 흡수 제제 (11)은 대략 정사각추 형상을 가지고, 대략 정방형 가압부 (12), 4개의 평면으로 이루어지는 표면 (13), 및 뾰족한 선단부 (15)를 갖는다. 그리고, 선단부 (15)가 피부에 접촉된 상태로 가압부 (12)가 가압됨으로써 피부에 삽입된다. 경피 흡수 제제 (11)은 도 1(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (1)과 동일한 크기를 가지고 있다. 또한, 도 1(b)에 표시되는 경피 흡수 제제 (11)에서는 가압부 (12)가 대략 정방형이지만, 다른 다각형일 수도 있다.
- <115> 도 2(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (21)은 도 1(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (1)의 변형예이고, 원추의 선단을 가늘게 한 못과 같은 형상을 가지고 있다. 경피 흡수 제제 (1)과 동일하게, 경피 흡수 제제 (21)에 있어서는 선단부 (25)가 피부에 접촉된 상태로 가압부 (22)가 가압됨으로써 피부에 삽입된다. 도 2(b)에 표시되는 경피 흡수 제제 (31)은 도 1(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (1)의 다른 변형예이고, 도 2(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (21)의 가압부 (2)에 원추대가 올라탄 것과 같은 형상이다. 경피 흡수 제제 (31)에 있어서는, 선단부 (35)가 피부에 접촉된 상태로 가압부 (32)가 가압됨으로써 피부에 삽입된다. 도 2(c)에 표시되는 경피 흡수 제제 (41)은 도 1(b)에 표시되는 경피 흡수 제제 (21)의 가압부 (2)에 정사각추대가 올라탄 것과 같은 형상이다. 경피 흡수 제제 (41)에 있어서는, 선단부 (45)가 피부에 접촉된 상태로 가압부 (42)가 가압됨으로써 피부에 삽입된다. 이상과 같이, 도 1 및 도 2에 표된 경피 흡수 제제는 전부 침상의 형상을 갖는 것이다.
- <116> 한편, 도 3에 표시되는 경피 흡수 제제 (51)은 원주를 비스듬하게 절단한 것과 같은 형상으로 이루어지는 사상의 고휘 제제이다. 경피 흡수 제제 (51)은 대략 원형의 가압부 (52), 곡면으로 이루어지는 표면 (53), 및 뾰족한 선단부 (55)를 갖는다. 그리고, 경피 흡수 제제 (51)은 선단부 (55)가 피부에 접촉된 상태로 가압부 (52)가 가압됨으로써 피부에 삽입된다. 경피 흡수 제제 (51)은 도 1(a)에 나타내어진 경피 흡수 제제 (1) 또는 도 1(b)에 나타내어진 경피 흡수 제제 (11)과 동일한 크기를 가지고 있다. 또한, 「사상」이라는 표현은 「막대형상」이라는 표현으로 대체할 수도 있다.
- <117> 본 발명의 경피 흡수 제제는 모두 자기 용해형 경피 흡수 제제이고, 수용성이면서 생체내 용해성을 갖는 고분자 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지고, 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 경피 흡수 제제이며, 침상 또는 사상의 형상을 갖는 것이다. 그리고, 본 발명의 경피 흡수 제제는 5가지의 주된 양상으로 이루어진다. 이 중, 제1 양상은 통상의 제제에 관한 것이다. 제2, 제3 및 제4 양상은 서방성 제제에 관한 것이다. 제5 양상은 2개 이상의 경피 흡수 제제가 직렬로 연결된 경피 흡수 제제에 관한 것이다.
- <118> 본 발명의 경피 흡수 제제의 제1 양상에서는, 기체가 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질을 포함한다. 이들 고분자 물질에 대해서는, 1종만을 이용할 수도 있고, 복수종을 조합하여 이용할 수도 있다. 기체에 목적 물질을 유지시키는 방법으로는 특별히 한정되지 않고, 여러 방법이 적용 가능하다. 예를 들면 목적 물질을 기체 중에 초분자화하여 함유시킴으로써, 목적 물질을 기체에 유지시킬 수 있다. 그 밖의 예로서는, 용해시킨 기체 중에 목적 물질을 첨가하여 현탁 상태로 하고, 그 후에 경화시킴으로써도 목적 물질을 기체에 유지시킬 수 있다.
- <119> 본 발명의 경피 흡수 제제의 제2 양상에서는, 표면에 수불용성 층이 설치되고, 상기 목적 물질이 서방된다. 본

양상에 있어서의 바람직한 실시 형태에서는, 수불용성 층이 가교 반응에 의해 설치된다. 표면에 가교 반응을 실시하는 방법으로서, 예를 들면 표면을 글루타르알데히드 등으로 처리하여 가교 반응을 행하는 방법을 들 수 있다. 구체적으로는, 경피 흡수 제제를 글루타르알데히드 용액에 침지시킬 수 있다. 한편, 가교 반응 이외의 방법으로 표면에 수불용성 층을 설치하는 방법으로서, 예를 들면 반도체 분야에서 이용되는 기상 반응에 의한 SiO 박막 형성 반응을 응용할 수도 있다. 그 밖의 예로서는, 캡슐 분야에서 이용되고 있는 방법으로, 기체가 젤라틴 등인 경우에 고온 다습의 조건하에 정치하여 표면을 불용화시키는 방법이 적용 가능하다. 그 밖의 예로서는, 경피 흡수 제제를 포화 염화칼슘 용액에 침지시키는 방법도 들 수 있다. 한편, 기체에 목적 물질을 유지시키는 방법으로서, 예를 들면 상기한 제1 양상의 경피 흡수 제제에서 적용되는 방법과 동일한 방법이 적용 가능하다.

<120> 본 발명의 경피 흡수 제제의 제3 양상에서는, 기체가 다공성 물질을 함유하고, 목적 물질이 다공성 물질에 유지되며, 목적 물질이 서방된다. 본 양상의 바람직한 실시 형태에서는, 다공성 물질이 규산칼슘, 규산알루미늄, 규산마그네슘, 무수 규산, 다공성 탄산칼슘, 다공성 인산칼슘 및 다공질 실리콘으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질이다. 이들 다공성 물질에 대해서는, 1종만을 이용할 수도 있고, 복수종을 조합하여 이용할 수도 있다. 이들 다공성 물질은 시판되는 것을 그대로 사용할 수 있다. 예를 들면 규산칼슘의 예로서는 에이자이사의 플루오라이트(Fluorite, 상품명), 규산알루미늄 및 규산마그네슘의 예로서는 후지 가가꾸 고교사의 노이실린(등록 상표), 무수 규산의 예로서는 후지 실리시아 가가꾸사의 사일리시아(Sylsilia, 상품명), 다공질 실리콘의 예로서는 pSivida사의 BioSilicon(상품명)을 들 수 있다. 또한, 다공성 탄산칼슘 및 다공성 인산칼슘은, 예를 들면 독립 행정 법인 화학 물질·재료 연구 기구로부터 입수할 수 있다.

<121> 본 발명의 경피 흡수 제제의 제4 양상에서는, 목적 물질이 장시간 작용형 물질이고, 목적 물질이 서방된다. 본 양상의 바람직한 실시 형태에서는, 장시간 작용형 물질이 장시간 작용형 인슐린 또는 폴리에틸렌글리콜 가교가 실시된 단백질이다. 장시간 작용형 인슐린의 구체적인 예로서는, 중간형, 지속형 및 초지속형의 각 인슐린을 들 수 있다. 폴리에틸렌글리콜(PEG) 가교가 실시된 단백질의 구체적인 예로서는, PEG-인테페론이나 PEG-에리트 로포에틴 등의 PEG 수식 단백질을 들 수 있다.

<122> 상기한 제2, 제3, 및 제4 양상의 경피 흡수 제제에 공통적인 바람직한 실시 형태에서는, 제1 양상의 경피 흡수 제제와 동일하게, 기체가 단백질, 다당류, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐 중합체 및 폴리아크릴산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질을 포함한다. 이들 고분자 물질에 대해서도 1종만을 이용할 수도 있고, 복수종을 조합하여 이용할 수도 있다.

<123> 이하에, 상기한 4가지 양상의 경피 흡수 제제에 공통적인 바람직한 실시 형태를 열거한다. 바람직한 실시 형태에서는, 상기 단백질은 혈청 알부민, 혈청 α 산성 당 단백질 및 젤라틴으로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질이다. 이들 단백질에 대해서는, 1종만을 이용할 수도 있고, 복수종을 조합하여 이용할 수도 있다. 또한, 바람직한 실시 형태에서는, 상기 다당류는 글리코겐, 텍스트린, 텍스트란, 텍스트란 황산, 콘드로이틴 황산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 알긴산, 아가로스, 키틴, 키토산, 폴루란 및 히알루론산으로부터 선택된 하나 이상의 물질이다. 이들 다당류에 대해서는, 1종만을 이용할 수도 있고, 복수종을 조합하여 이용할 수도 있다. 다당류의 분자량으로서, 예를 들면 히알루론산의 경우에는 분자량 120만 정도의 것까지 사용 가능하지만, 분자량 9만 정도의 비교적 저분자의 히알루론산이 특히 바람직하다. 텍스트란의 경우에는, 예를 들면 분자량 5만 이상의 것이 사용 가능하다. 텍스트란 황산의 경우에는, 예를 들면 분자량 50만 정도의 것이 사용 가능하다. 히드록시프로필셀룰로오스로서는, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스가 바람직하게 이용된다.

<124> 바람직한 실시 형태에서는, 상기 기체가 목적 물질의 흡수 속도 조절제를 더 함유한다. 또한, 더욱 바람직한 실시 형태에서는, 상기 흡수 속도 조절제가 흡수 촉진제이다. 보다 더 바람직한 실시 형태에서는, 상기 흡수 촉진제가 계면 활성제이다. 흡수 촉진제의 예로서는, 카프릴산, 카프르산 및 그의 유도체, N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylic acid(SNAC) 및 Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]decanate(SNAD) 등의 지방산; 글리시리진; 글리시르레틴산; 페닐글리신의 아세토아세트산에틸에나민 유도체 등의 아미노산에나민 유도체; 살리실산나트륨 및 그의 유도체; 모노올레인과 글리코콜산나트륨과의 혼합 마이셀, 모노올레인과 타우로 콜산나트륨과의 혼합 마이셀 등의 혼합 마이셀; N-아실콜라겐펩티드; N-아실아미노산나트륨; 연명피 사포닌; 담즙산류; EDTA 등의 킬레이트 화합물; 시트르산, 타르타르산 등의 유기산 등을 들 수 있다. 그러나, 본 실시 형태에서 사용되는 흡수 촉진제는 이들 물질로 한정되지 않는다.

<125> 흡수 촉진제로서의 계면 활성제는 피부의 표면이나 진피에 대한 용해성이 낮은 목적 물질의 용해를 촉진시키고 동시에 피부로부터의 흡수율이 낮은 목적 물질의 흡수를 촉진시키고, 생물 이용성이나 효과를 높이기 위해서 이

용된다. 상기 계면 활성제의 예로서는, 미쯔비시 가가꾸 푸즈사에서 「료트(등록 상표) 폴리글리세테르」라는 상품명으로 판매되고 있는 이하의 글리세린 지방산 에스테르, 즉, 데카글리세린 라우르산에스테르 L-7D, 동 L-10D, 데카글리세린 미리스트산에스테르 M-10D, 데카글리세린 스테아르산에스테르 SWA-10D, 동 SWA-15D, 동 SWA-20D, 동 S-24D, 동 S-28D, 데카글리세린 올레산에스테르 O-15D, 동 O-50D, 데카글리세린 베헨산에스테르 B-70D, 동 B-100D, 데카글리세린 에루크산에스테르 ER-30D, 동 ER-60D, 데카글리세린 혼합 지방산 에스테르 LOP-120DP, 폴리글리세린 스테아르산에스테르 DS13W, 동 DS3, 동 HS11, 동 HS9, 동 TS4, 동 TS2, 폴리글리세린 라우르산에스테르 DL15 및 폴리글리세린 올레산에스테르 D013을 들 수 있다.

<126> 계면 활성제의 예로서는, 또한 스테아로일 락트산칼슘, 소르비탄 지방산 에스테르 및 프로필렌글리콜 지방산 에스테르를 들 수 있다. 또한, 미쯔비시 가가꾸 푸즈사에서 「료트(등록 상표) 슈가에스테르」라는 상품명으로 판매되고 있는 이하의 수크로스 지방산 에스테르, 즉, S-1670, S-1570, S-1170, P-1570, P-1670, M-1695, O-1570, OWA-1570 및 L-1695을 들 수 있다. 또한, DK 에스테르 F-160, 동 F-140 및 동 F-110 등(이상, 다이이치 고교 세이야꾸사)를 들 수 있다. 또한, 폴리소르베이트 80, 모노올레산, 모노올레산 폴리에틸렌글리콜, 모노스테아르산 폴리에틸렌글리콜 및 중쇄 지방산 트리글리세리드를 들 수 있다. 또한, 탄소수 6 내지 12의 포화 지방산, 즉, 카프로산, 카프릴산, 카프린산 및 라우릴산 및 레시틴 등을 들 수 있다.

<127> 또한, 본 실시 형태에서는 상기한 계면 활성제 이외의 액상, 반고형 또는 고형의 계면 활성제도 채용 가능하다. 그와 같은 계면 활성제를 비이온성 계면 활성제, 친수성 계면 활성제, 이온성 계면 활성제로 나누어 열거한다.

<128> (a) 비이온 계면 활성제

<129> 알킬글루코시드, 알킬말토시드, 알킬티오글루코시드, 라우릴마кро폴글리세리드, 폴리옥시에틸렌알킬에테르, 폴리옥시에틸렌알킬페놀, 폴리에틸렌글리콜 지방산 에스테르, 폴리에틸렌글리콜 글리세롤 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블럭 공중합체, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌글리세리드, 폴리옥시에틸렌스테롤, 폴리옥시에틸렌 식물유, 폴리옥시에틸렌 수소화 식물유, 또는 다가 알코올과, 지방산, 글리세리드, 식물유, 수소화 식물유 및 스테롤로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 물질과의 반응 혼합물; 수크로스에스테르, 수크로스에스테르, 수크로글리세리드, 및 이들의 혼합물.

<130> (b) 친수성 계면 활성제

<131> PSG-10 라우르산에스테르, PEG-12 라우르산에스테르, PEG-20 라우르산에스테르, PEG-32 라우르산에스테르, PEG-32 디라우르산에스테르, PEG-12 올레산에스테르, PEG-15 올레산에스테르, PEG-20 올레산에스테르, PEG-20 디올레산에스테르, PEG-32 올레산에스테르, PEG-200 올레산에스테르, PEG-400 올레산에스테르, PEC-15 스테아르산에스테르, PEG-32 디스테아르산에스테르, PEG-40 스테아르산에스테르, PEG-100 스테아르산에스테르, PEG-20 디라우르산에스테르, PEG-25 글리세릴 트리올레인산에스테르, PEG-32 디올레산에스테르, PEG-20 글리세릴 라우르산에스테르, PEG-30 글리세릴 라우르산에스테르, PEG-20 글리세릴 스테아르산에스테르, PEG-20 글리세릴 올레산에스테르, PEG-30 글리세릴 올레산에스테르, PEG-30 글리세릴 라우르산에스테르, PEG-40 글리세릴 라우르산에스테르, PEG-40 팜핵유, PEG-50 수소화 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화 피마자유, PEG-60 수소화 피마자유, PEG-60 콘유, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, 폴리글리세릴-10 라우르산에스테르, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토스테롤, PEG-30 대두스테롤, PEC-20 트리올레산에스테르, PEG-40 소르비탄 올레산에스테르, PEG-80 소르비탄 라우르산에스테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴에테르, POE-23 라우릴에테르, POE-10 올레일에테르, POE-20 올레일에테르, POE-20 스테아릴에테르, 토코페릴 PEG-100 숙신산에스테르, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올레산에스테르, Tween 40, Tween 60, 수크로오스 모노스테아르산에스테르, 수크로오스 모노라우르산에스테르, 수크로오스 모노팔미트산에스테르, PEG10-100 노닐페놀류, PEG15-100 옥틸페놀류 및 폴록사머, 및 이들의 혼합물.

<132> (c) 이온성 계면 활성제

<133> 알킬암모늄염, 담즙염, 후시드산, 아미노산, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드의 지방산 결합물, 아미노산, 올리고펩티드의 글리세리드에스테르, 폴리펩티드의 글리세리드에스테르, 아실락틸레이트, 모노글리세리드의 모노아세틸화 타르타르산에스테르, 모노글리세리드의 디아세틸화 타르타르산에스테르, 디글리세리드의 모노아세틸화 타르타르산에스테르, 디글리세리드의 디아세틸화 타르타르산에스테르, 숙시닐화 모노글리세리드, 모노글리세리드의 시트르산에스테르, 디글리세리드의 시트르산에스테르, 알긴산염, 프로필렌글리콜 알긴산에스테르, 레시틴,

수소화 레시틴, 리조레시틴, 수소화 리조레시틴, 리졸린 지질, 인지질, 알킬술페이트의 염, 및 지방산의 염.

<134> 이온성 계면 활성제의 구체적인 예로서는 이하의 것을 들 수 있다. 즉, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딘산, 포스파티딜세린, 리조포스파티딜콜린, 리조포스파티딜에탄올아민, 리조포스파티딜글리세롤, 리조포스파티딘산, 리조포스파티딜세린, PEG 포스파티딜에탄올아민, PVP 포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 숙시닐화 모노글리세리드, 모노글리세리드의 모노아세틸화 타르타르산에스테르, 모노글리세리드의 디아세틸화 타르타르산에스테르, 디글리세리드의 모노아세틸화 주석산에스테르, 디글리세리드의 디아세틸화 타르타르산에스테르, 모노글리세리드의 시트르산에스테르, 디글리세리드의 시트르산에스테르, 콜산에스테르, 타우로콜산에스테르, 글리콜산에스테르, 데옥시콜산에스테르, 타우로데옥시콜산에스테르, 케노데옥시콜산에스테르, 글리코데옥시콜산에스테르, 글리코케노데옥시콜산에스테르, 타우로케노데옥시콜산에스테르, 우르소데옥시콜산에스테르, 리토콜산에스테르, 타우로우르소데옥시콜산에스테르, 글리코우르소데옥시콜산에스테르, 콜릴사르코신, N-메틸타우로콜산에스테르, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 밀리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레이트, 리놀레이트, 리놀레에이트, 스테아레이트, 라우릴술페이트, 테트라아세틸술페이트, 도큐세이트, 라우로일카르니틴, 팔미토일카르니틴, 미리스토일카르니틴, 및 이들의 염, 및 이들(염을 포함함)의 혼합물.

<135> 또한, 이들 계면 활성제는 가소제로서도 기능할 수 있다. 예를 들면 혈청 알부민으로 이루어지는 기체에 폴리소르베이트 80을 함유시킴으로써, 목적 물질의 흡수를 촉진시키는 효과와 경피 흡수 제제 자체의 물리적 강도를 유지하는 효과가 둘다 얻어진다.

<136> 바람직한 실시 형태에서는 기체가 예사성 억제제를 더 함유한다. 본 실시 형태에서는 기체의 예사성이 어느 정도로 유지되기 때문에 제조시에 유리하다. 예사성 억제제의 예로서는, 폴리에틸렌글리콜 및 L-글루탐산 L-리신을 들 수 있다.

<137> 본 발명의 경피 흡수 제제에 있어서의 목적 물질로서는 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 약물, 생리 활성 물질, 화장품 및 영양소를 들 수 있다. 목적 물질이 약물인 경우에는, 특히 난경피 흡수성 약물에 대하여 유용하다. 그와 같은 난경피 흡수성 약물의 카테고리로서는, 펩티드, 단백질, 핵산, 다당류, 기타 분자량 1000 이상의 물질 및 백신 등을 들 수 있다. 펩티드 및 단백질의 예로서는, 인슐린, 칼시토닌, 에리트르포에틴(EPO), 인터페론, 각종 인터루킨, 파립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 바소프레신, 데스모프레신, 우로키나제, 성장 호르몬, 부갑상선 호르몬 및 그레린 등의 생리 활성 펩티드·단백질을 들 수 있다. 핵산의 예로서는, 유전자 치료용 벡터, 안티 감지 DNA, 안티 감지 RNA 및 siRNA 등을 들 수 있다. 또한, 백신으로서, 약독화(弱毒化) 백신 나 불활화 백신과 같은 미생물을 포함하는 백신, 펩티드 백신 및 DNA 백신 등의 핵산의 백신 등을 들 수 있다. 다당류의 예로서는, 헤파린 및 저분자 헤파린 등을 들 수 있다.

<138> 본 발명의 경피 흡수 제제에 있어서의 목적 물질의 함량은 특별히 한정되지 않지만, 일반적으로는 0.01 내지 50 중량% 정도이다.

<139> 바람직한 실시 형태에서는 기체가 목적 물질의 안정화제를 함유한다. 특히 목적 물질이 펩티드나 단백질인 경우에는, 안정화제로서 단백질 분해 효소 저해제를 함유하는 것이 바람직하다. 단백질 분해 효소 저해제의 예로서는, 아프로티닌 및 트립신 인히비터를 들 수 있다. 또한, 목적 물질이 핵산인 경우에는, 안정화제로서 핵산 분해 효소 저해제를 함유하는 것이 바람직하다.

<140> 보다 바람직한 실시 형태에서는 표면에 방습용 층이 설치된다. 방습용 층은, 예를 들면 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리비닐피롤리돈, 폴리락트산 등으로 이루어지는 중합체층을 표면에 도포하고, 코팅함으로써 설치된다.

<141> 상기한 어느 양상의 경피 흡수 제제에 있어서도, 표면에 잘록한 부분 또는 할선을 설치할 수 있다. 즉, 경피 흡수 제제를 피부에 삽입 후, 잘록한 부분 또는 할선을 따라서 절단함으로써, 목적 물질의 투여량을 정확하게 할 수 있다. 잘록한 부분 또는 할선은 경피 흡수 제제의 전체 둘레에 설치될 수도 있고, 표면의 일부에 설치될 수도 있다. 도 4는 할선을 갖는 경피 흡수 제제의 예를 나타내고, 도 4(a)는 전체 둘레에 할선을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이고, 도 4(b)는 도 4(a)의 할선을 포함하는 부분의 확대 단면도이고, 도 4(c)는 주의 일부에 할선을 갖는 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다. 도 4(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (61)은 도 1(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (1)에 할선이 설치된 것이며, 표면 (63) 위에 전체 둘레에 걸친 할선 (66)을 가지고 있다. 도 4(b)에 표시된 바와 같이, 할선 (66)은 표면 (63)이 사각형으로 깎인 것과 같은 형상을 가지고 있다. 한편, 도 4(c)에 표시되는 경피 흡수 제제 (71)도 도 1(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 (1)에 할선이 설치된 것이지만, 그의 표면 (73)의 대향하는 2 부분에 각각 할선 (76a), (76b)를

가지고 있다. 할선 (76a), (76b)의 형상은 도 4(b)에 표시되는 할선 (61)의 형상과 동일하다. 또한, 도 4(a), 도 4(b), 도 4(c) 중 어디에서도 할선 (76a), (76b)는 그의 크기가 과장되게 그려져 있고, 실제의 크기과는 다른 경우가 있다.

<142> 도 4(a)의 경피 흡수 제제 (61)에 있어서, 할선 (66) 대신에 잘록한 부분을 설치한 예를 도 5에 나타낸다. 도 5는 잘록한 부분을 포함하는 부분의 확대 단면도이다. 도 5에 나타내는 바와 같이, 잘록한 부분 (67)은 표면 (63)이 삼각형으로 깎인 것과 같은 형상을 가지고 있다. 물론, 도 4(c)의 경피 흡수 제제 (61)과 동일하게, 도 5의 잘록한 부분 (67)도 표면 (63)의 전체 둘레가 아니라 주위 일부에 설치될 수도 있다. 또한, 도 5에 있어서도, 잘록한 부분 (67)은 그의 크기가 과장되게 그려져 있고, 실제 크기과는 다른 경우가 있다.

<143> 본 발명의 경피 흡수 제제의 제5 양상은 제1 내지 제4 양상의 경피 흡수 제제가 2개 이상 직렬로 연결된 것이다. 도 6은 제5 양상에 있어서의 경피 흡수 제제의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다. 도 6에 표시되는 경피 흡수 제제 (81)에서는, 도 2(c)에 표시되는 경피 흡수 제제 (41)이 복수개 연결되어 있다. 즉, 도 6에 표시되는 경피 흡수 제제 (81)은 4개의 경피 흡수 제제 (41a) 내지 (41d)가 직렬로 연결된 것이고, 연결부 (48a) 내지 (48c)를 갖는다. 경피 흡수 제제 (81)을 사용할 때는, 우선 경피 흡수 제제 (41a)의 부분까지 피부에 삽입하고, 연결부 (48a)에서 절단한다. 다음에, 피부 상의 다른 부분에 경피 흡수 제제 (41b)의 부분까지 삽입하고, 연결부 (48b)에서 절단한다. 마찬가지로 「피부에의 삽입」과 「연결부에서의 절단」을 반복한다. 본 실시 형태의 경피 흡수 제제 (81)에 따르면, 4개의 경피 흡수 제제 (41a) 내지 (41d)를 연속적으로 투여할 수 있다.

<144> 본 발명의 경피 흡수 제제를 제조하는 방법에 대해서 설명한다. 본 발명의 경피 흡수 제제를 제조하는 방법은 특별히 한정되지 않고, 여러 방법이 적용 가능하다. 하나의 예로서는, 평판과 막대를 이용한다. 도 7은 본 발명의 경피 흡수 제제를 제조하는 절차를 모식적으로 나타내고, 도 7(a)는 제조 초기 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이고, 도 7(b)는 제조 중간 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이고, 도 7(c)는 제조 최종 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이다. 도 7(a) 내지 (c)에 나타내는 바와 같이, 본 제조 방법에서는, 우선 불소 수지 등으로 이루어지는 평판 (92) 위에, 목적 물질을 함유하는 기재 (91)을 장착한다. 이 때, 기재로서, 물에 용해시키면 예사성을 나타내는 물질로 이루어지는 것을 이용하고, 호상으로 하는 것이 바람직하다. 다음에, 목적 물질을 함유하는 기재 (91)에 유리 막대 (93)의 선단을 접촉시킨다(도 7(a)). 즉시 유리 막대 (93)을 들어올려, 유리 막대 (93)의 선단에 부착된 목적 물질을 함유하는 기재 (91)을 늘리고(도 7(b)), 또한 유리 막대 (93)을 들어올려, 목적 물질을 함유하는 기재 (91)을 침상 또는 사상으로 성형한다(도 7(c)). 그 후, 침상 또는 사상으로 성형한 목적 물질을 함유하는 기재 (91)을 건조 또는 경화시킴으로써, 대략 원추 형상을 갖는 경피 흡수 제제 (1)을 제조한다. 이 때, 유리 막대로서는, 예를 들면 직경 5 mm 이하의 것을 사용할 수 있다. 또한, 유리 막대로 한정되지 않고, 폴리프로필렌 등의 수불용성 재질의 막대이면 사용 가능하다.

<145> 도 7(a) 내지 (c)에서는 1개의 경피 흡수 제제를 제조하는 방법의 예를 나타내었지만, 동일한 원리로 복수개의 경피 흡수 제제를 제조하는 것도 가능하다. 그와 같은 제조 방법의 예를 도 8에 나타낸다. 도 8은 본 발명의 경피 흡수 제제를 제조하는 다른 방법을 모식적으로 나타내고, 도 8(a)는 제조 초기 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이고, 도 8(b)는 제조 최종 단계를 모식적으로 나타내는 측면도이다. 즉, 도 8(a)에 나타내는 바와 같이, 이러한 예에서는 막대가 아니라 복수개의 돌기를 갖는 빗형 부재 (95)를 이용한다. 그리고, 도 8(b)에 나타내는 바와 같이, 도 7(a) 내지 도 7(c)와 동일한 조작을 행함으로써, 5개의 경피 흡수 제제 (1a) 내지 (1e)가 제조된다. 물론, 빗형 부재 (95)의 빗의 수를 늘림으로써, 또한 다수의 경피 흡수 제제를 제조하는 것도 가능하다.

<146> 본 발명의 경피 흡수 제제를 제조하는 방법의 다른 예로서는, 주형을 이용하는 방법을 들 수 있다. 도 9에 주형을 이용하는 경피 흡수 제제의 제조 방법의 예를 나타낸다. 도 9는 본 발명의 경피 흡수 제제를 제조하는 방법의 다른 예를 나타내는 분해 사시도이다. 도 9에 나타내는 바와 같이, 주형 (97)은 불소 수지 등으로 이루어지는 평판 (92)의 정면에 원추형 구멍 (98a), (98b), (98c)를 설치함으로써 제조된다. 이들 구멍 (98a), (98b), (98c)에 목적 물질을 함유하는 기체를 충전하고, 건조 또는 경화 후, 취출(取出)한다. 이에 따라, 침상 또는 사상의 경피 흡수 제제 (1f), (1g), (1h)를 제조할 수 있다. 또한, 목적 물질을 함유하는 기체가 호상이면, 구멍으로부터 취출한 후에 건조 또는 경화시킬 수도 있다. 또한, 평판 (92)는 불소 수지제 이외일 수도 있고, 예를 들면 실리콘 수지제나 ABS 수지제의 것일 수도 있다.

<147> 본 발명의 경피 흡수 제제에 잘록한 부분 또는 할선을 실시하는 방법은 특별히 한정되지 않고, 여러 방법이 적용 가능하다. 주형을 이용하는 경우에는, 잘록한 부분 또는 할선이 실시되는 형상의 주형을 이용할 수 있다.

한편, 평판과 막대를 이용하는 경우에는, 예를 들면 건조 또는 경화 전의 단계에서 원하는 부분을 가압함으로써, 잘룩한 부분 또는 활선을 실시할 수 있다. 또한, 건조 또는 경화 후에 원하는 부분을 깎음으로써, 잘룩한 부분 또는 활선을 실시할 수 있다.

<148> 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 시트에 있어서의 하나의 양상은, 시트상 지지체의 적어도 한쪽면에 제5 양상 이외의 상기한 어느 양상의 경피 흡수 제제가 1 또는 2개 이상 유지되고, 피부에 압착됨으로써 상기 피부 흡수 제제가 피부에 삽입되는 경피 흡수 제제 유지 시트이다. 본 양상의 경피 흡수 제제 유지 시트의 1 실시 형태를 도 10에 나타낸다. 도 10은 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 시트의 1 실시 형태를 나타내는 사시도이다. 즉, 본 실시 형태의 경피 흡수 제제 유지 시트 (100)은 시트상 지지체 (102)와 9개의 경피 흡수 제제 (1i) 내지 (1q)로 이루어지고, 지지체 (102)의 한쪽면에 9개의 경피 흡수 제제 (1i) 내지 (1q)가 유지되어 있다. 그리고, 경피 흡수 제제 유지 시트 (100)이 피부에 압착됨으로써, 9개의 경피 흡수 제제 (1i) 내지 (1q)가 피부에 삽입된다. 또한, 경피 흡수 제제 유지 시트 (100)이 피부에 압착된 후에는, 지지체 (102)는 그대로 피부에 접촉된 채일 수도 있고, 지지체 (102)만이 박리되어 제거될 수도 있다. 또한, 도 10에는 9개의 경피 흡수 제제 (1i) 내지 (1q)를 갖는 경피 흡수 제제 유지 시트 (100)가 개시되었지만, 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 시트가 갖는 경피 흡수 제제의 수에 제한은 없고, 1개일 수도 있고, 10개 이상일 수도 있다. 지지체 (102)로서는, 접촉제로 일반적으로 사용되는 것을 그대로 사용할 수 있다.

<149> 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구에 있어서의 하나의 양상은, 관통 구멍을 갖는 본체와 상기 관통 구멍 중에 유지된 침상 또는 사상의 형상을 갖는 경피 흡수 제제를 가지고, 상기 경피 흡수 제제는, 수용성이면서 생체내 용해성 물질을 포함하는 기체와 상기 기체에 유지된 목적 물질을 가지며 피부에 삽입됨으로써 목적 물질을 피부로부터 흡수시키는 것이고, 상기 경피 흡수 제제는 상기 관통 구멍을 따라 이동 가능한 경피 흡수 제제 유지 용구이다. 본 양상의 경피 흡수 제제 유지 용구의 1 실시 형태에 대해서도 11 내지 도 13을 참조하면서 설명한다. 도 11은 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제1 실시 형태를 나타내고, 도 11(a)는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제1 실시 형태를 나타내는 분해 사시도이고, 도 11(b)는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제1 실시 형태를 나타내는 단면 사시도이다. 도 12는 도 11의 경피 흡수 제제 유지 용구의 사용 전과 사용 후의 상태를 모식적으로 나타내고, 도 12(a)는 도 11의 경피 흡수 제제 유지 용구의 사용 전의 상태를 모식적으로 나타내는 단면도, 도 12(b)는 도 11의 경피 흡수 제제 유지 용구의 사용 후의 상태를 모식적으로 나타내는 단면도이다. 도 13은 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 다른 실시 형태를 나타내고, 도 13(a)는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제2 실시 형태를 나타내는 단면도, 도 13(b)는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제3 실시 형태를 나타내는 단면도이다. 도 14는 본 발명의 경피 흡수 제제 유지 용구의 제4 실시 형태를 나타내는 단면도이다. 도 15는 압출구와 제4 실시 형태의 경피 흡수 제제 유지 용구의 관계를 나타내는 분해 사시도이다.

<150> 도 11(a)에 나타내는 바와 같이, 본 실시 형태의 경피 흡수 제제 유지 용구 (110)은 플라스틱제의 본체 (112)와 비드 (115)(스페이서)와 경피 흡수 제제 (111)로 이루어진다. 본체 (112)에는 상하로 연통하는 관통 구멍 (113)이 설치되어 있고, 비드 (115)와 경피 흡수 제제 (111)은 관통 구멍 (113) 중에 유지되어 있다. 비드 (115)와 경피 흡수 제제 (111)은 관통 구멍 (113)을 따라서 이동 가능하다. 또한, 비드 (115)는 경피 흡수 제제 (111)에 접촉 가능하다. 본체 (112)는 그의 외형이 원추대와 같은 형상이고, 대직경이 약 20 mm, 소직경이 약 10 mm, 높이가 약 20 mm이다. 경피 흡수 제제 (111)은 상기한 제1 내지 제4 중 어느 양상의 경피 흡수 제제이다. 경피 흡수 제제 (111)은 도 2(a)의 경피 흡수 제제 (21)과 대략 동일한 형상을 가지고, 직경이 약 0.2 mm, 길이가 약 1.0 mm이다. 비드 (115)는 구형의 부재이고, 그의 직경은 경피 흡수 제제 (111)의 직경과 대략 동일하다. 비드 (115)는 실리콘제이지만, 유리, 수지, 금속제 등일 수도 있다. 또한, 경피 흡수 제제 유지 용구 (110)은 소직경측에 피부 접촉면 (116)을 가지고 있다. 피부 접촉면 (116)은 경피 흡수 제제 (111)이 사용될 때에 피부에 접촉하는 면이다. 또한, 도 11(b)에 나타내는 바와 같이, 본체 (112)는 오목부 (117)을 가지고 있다. 그리고, 오목부 (117)에 관통 구멍 (113)의 일단이 개구되어 있다. 오목부 (117)은 경피 흡수 제제 (111)을 비드 (115)를 통해 압축하기 위한 압출구에 용이하게 장착시키기 위해서 설치된다. 또한, 도 11(a), 도 11(b)에서는, 이해를 쉽게 하기 위해서 경피 흡수 제제 (111)과 관통 구멍 (113)의 크기는 과장되게 그려져 있다.

<151> 도 12(a)에 나타내는 바와 같이, 사용 전의 경피 흡수 제제 유지 용구 (110)에서는, 관통 구멍 (113) 중에 비드 (115)와 경피 흡수 제제 (111)이 수납되어 있다. 사용시에는, 경피 흡수 제제 유지 용구 (110)의 오목부 (117)측에서 비드 (115)의 일단을 가압한다. 그렇게 하면, 비드 (115)가 경피 흡수 제제 (111)에 접촉되고, 비드 (115)를 통해 경피 흡수 제제 (111)이 가압된다. 본 실시 형태에서는, 와이어 (118)에 의해 비드 (115)의 일단

을 가압한다. 와이어 (118)은 스테인레스제이고, 비드 (115)와 대략 동일한 직경의 것이다. 그리고, 도 12(b)에 나타내는 바와 같이, 와이어 (118)에 의해 비드 (115)를 통해 경피 흡수 제제 (111)이 완전히 압출되어 피부 (119)에 삽입된다. 이 때, 비드 (115)를 개재하기 때문에 와이어 (118)은 피부 (119)에 접촉되지 않는다. 즉, 와이어 (118)은 피부 (119)로부터의 체액에 의해 오염되지 않는다. 또한, 도 12(a), 도 12(b)에 있어서도, 이해를 쉽게 하기 위해서 경피 흡수 제제 (111), 관통 구멍 (113), 비드 (115) 및 와이어 (118)의 크기는 과장되게 그려져 있다.

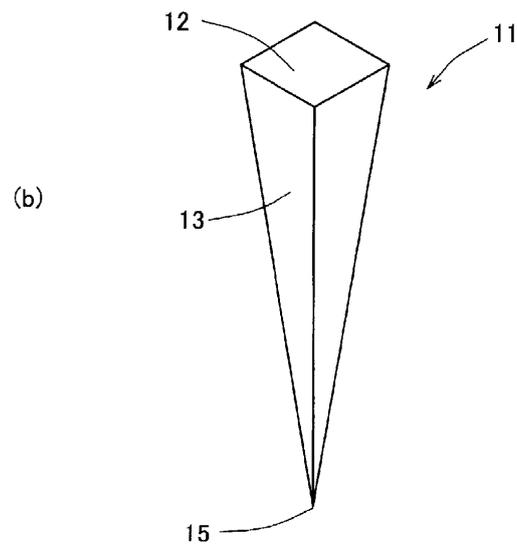
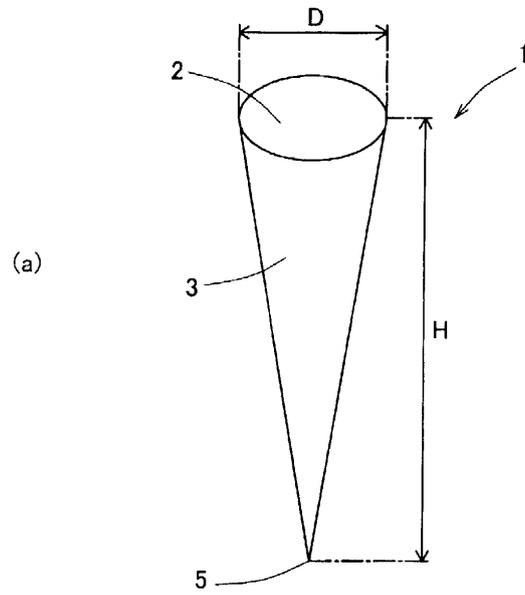
<152> 경피 흡수 제제 유지 용구 (110)에 있어서는, 유지되는 경피 흡수 제제가 다른 형상의 것일 수도 있다. 도 13(a)에 표시되는 경피 흡수 제제 유지 용구 (120)은 사상의 경피 흡수 제제 (121)을 유지하고 있다. 경피 흡수 제제 (121)은 도 3의 경피 흡수 제제 (51)과 대략 동일한 형상을 가지고, 그의 크기는 경피 흡수 제제 (111)과 대략 동일하다. 한편, 도 13(b)에 표시되는 경피 흡수 제제 유지 용구 (130)은, 도 2(c)에서 표시되는 경피 흡수 제제 (41)이 2개 직렬로 연결된 경피 흡수 제제 (131)을 유지하고 있다. 경피 흡수 제제 유지 용구 (130)에 따르면, 경피 흡수 제제 (131)을 반씩 2회로 나누어 연속적으로 투여할 수 있다.

<153> 도 14에 표시되는 경피 흡수 제제 유지 용구 (140)에서는, 오목부 (147)에 암나사가 형성되어 있다. 본 실시 형태의 경피 흡수 제제 유지 용구 (140)은, 도 15에 나타내어지는 것과 같은 압출구 (141)에 장착하여 사용할 수 있다. 압출구 (141)은 와이어 (118)을 구비하고, 노크부 (143)을 가압함으로써 와이어 (118)이 일정 거리만큼 압축된다. 또한, 압출구 (141)은 경피 흡수 제제 유지 용구 (140)의 오목부 (147)과 감합하는 볼록부 (142)를 가지고 있다. 볼록부 (142)에는 오목부 (147)에 형성되어 있는 암나사에 계합(係合)하는 수나사가 형성되어 있다. 압출구 (141)은, 예를 들면 필기구인 메카니컬 펜이 그대로 적용된다. 즉, 카본심 대신에 동일한 직경의 와이어 (118)을 이용함으로써, 메카니컬 펜이 압출구 (141)로서 사용 가능해진다. 또한, 노크식 볼펜 기구를 이용하여 압출구 (141)을 제조할 수도 있다. 또한, 도 13(a), 도 13(b), 도 14 및 도 15에 있어서도, 이해를 쉽게 하기 위해서 경피 흡수 제제 (111), (121), (131), 비드 (115) 및 와이어 (118)의 크기는 과장되게 그려져 있다.

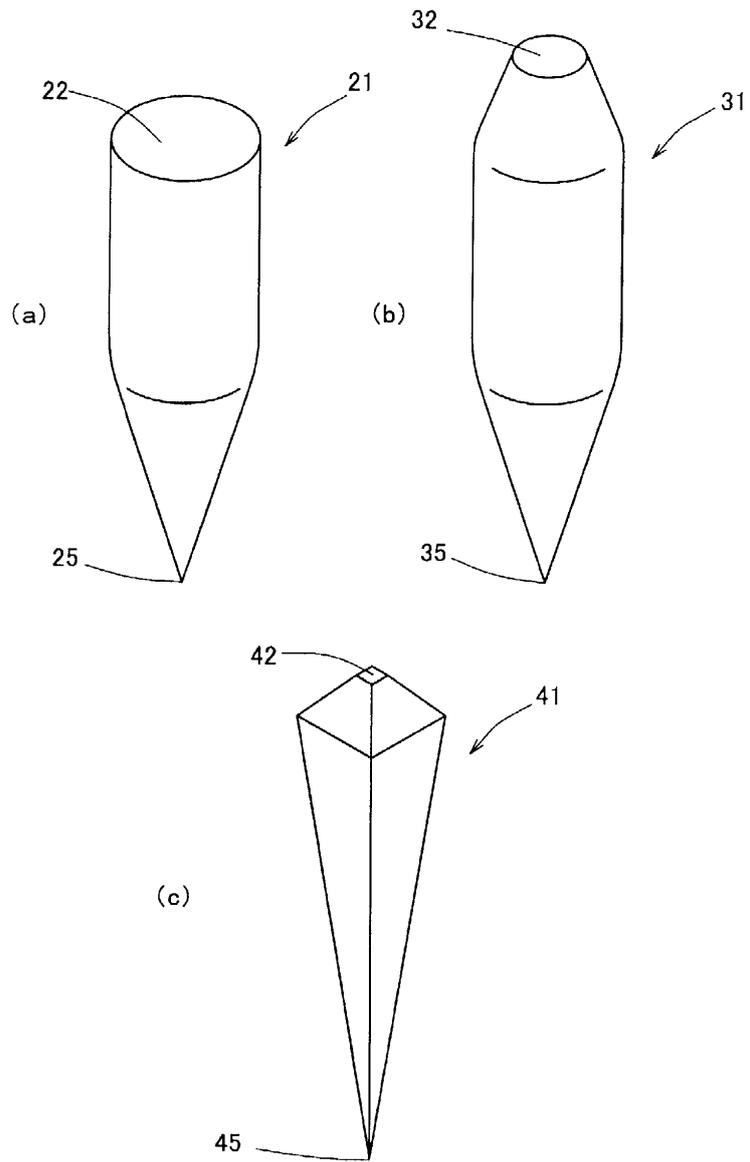
<154> 이상과 같이, 경피 흡수 제제 유지 용구 (110), (120), (130), (140)은 경피 흡수 제제 유지 카트리지가로서 주로 사용된다. 그리고, 경피 흡수 제제 유지 용구 (110), (120), (130), (140)은 1개씩 포장되면 필요한 분만큼 포장을 뜯어 꺼낼 수 있어, 위생적이다.

도면

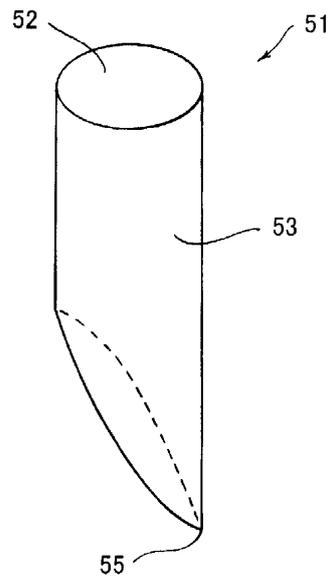
도면1



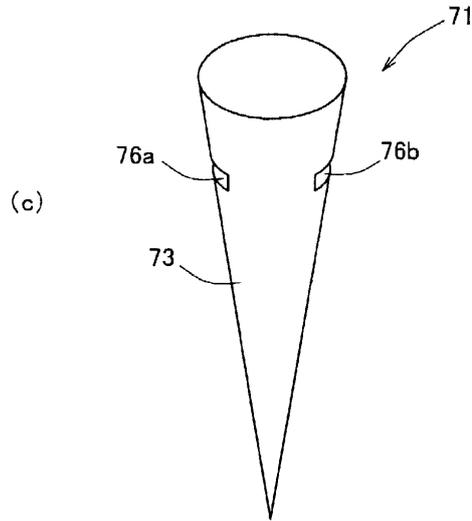
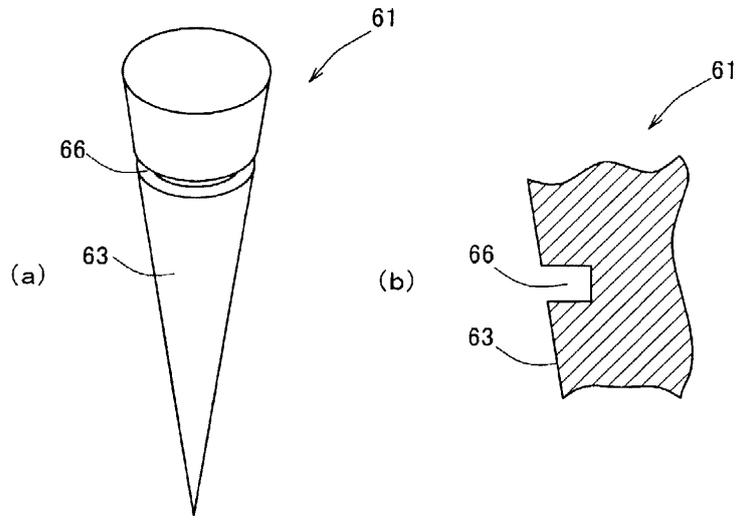
도면2



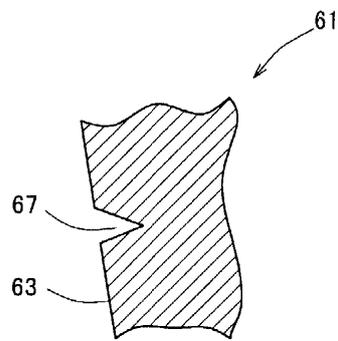
도면3



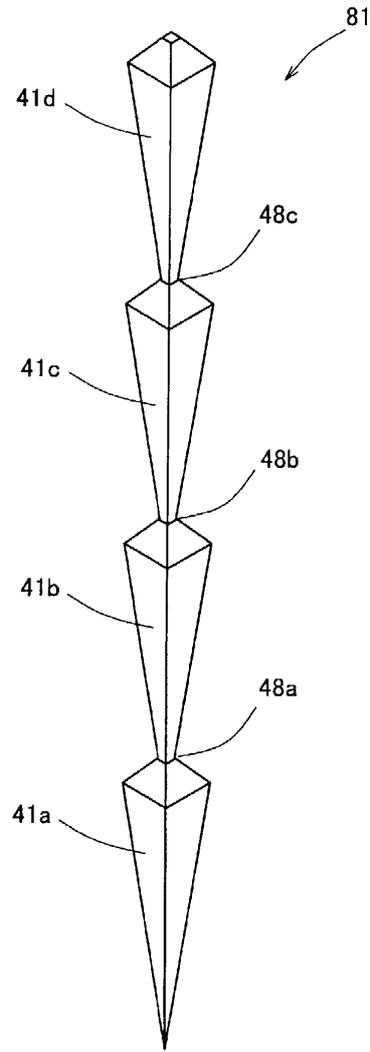
도면4



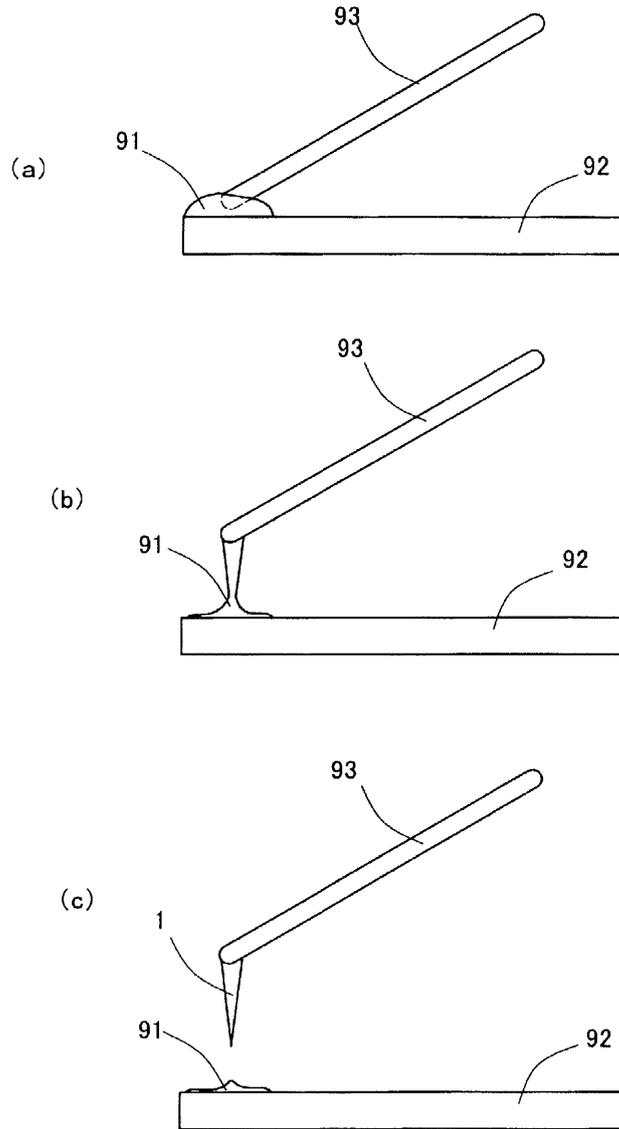
도면5



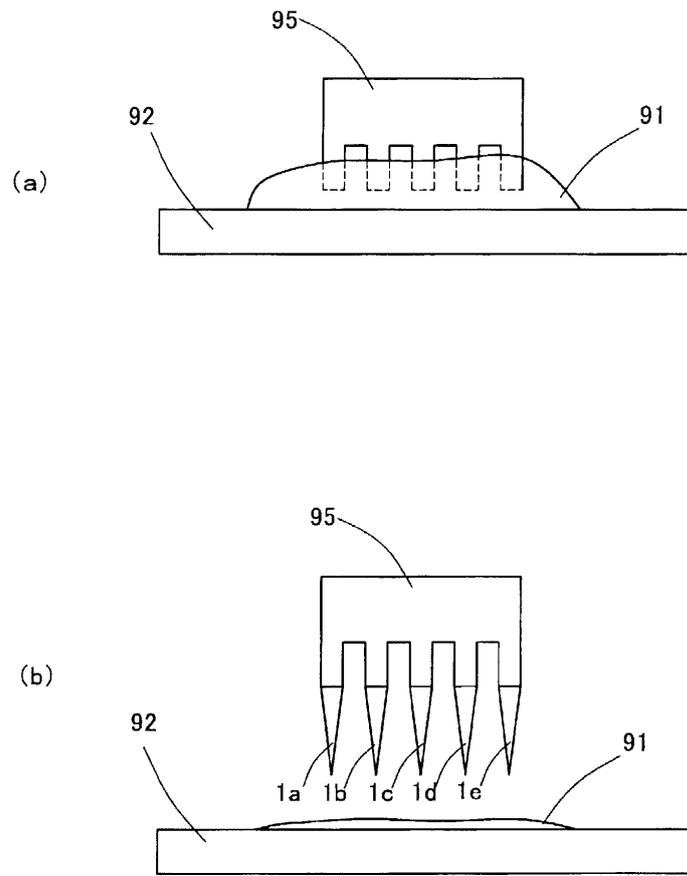
도면6



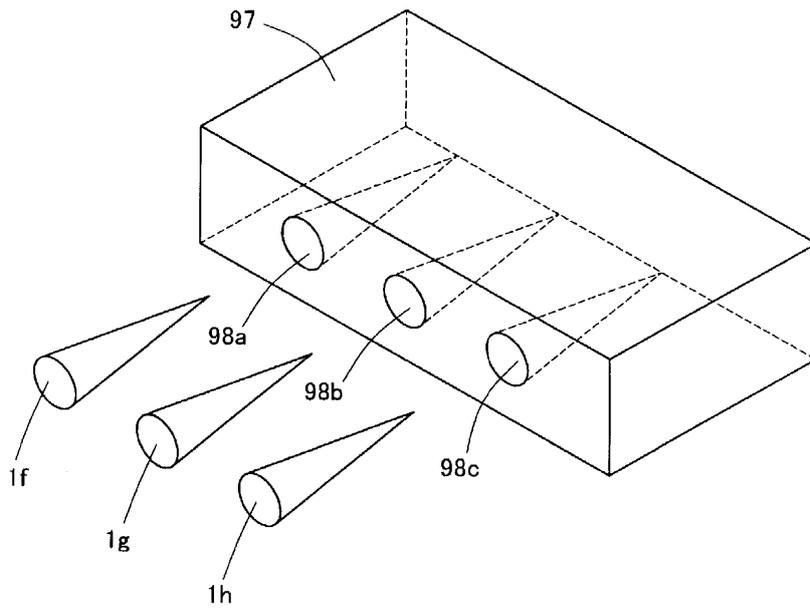
도면7



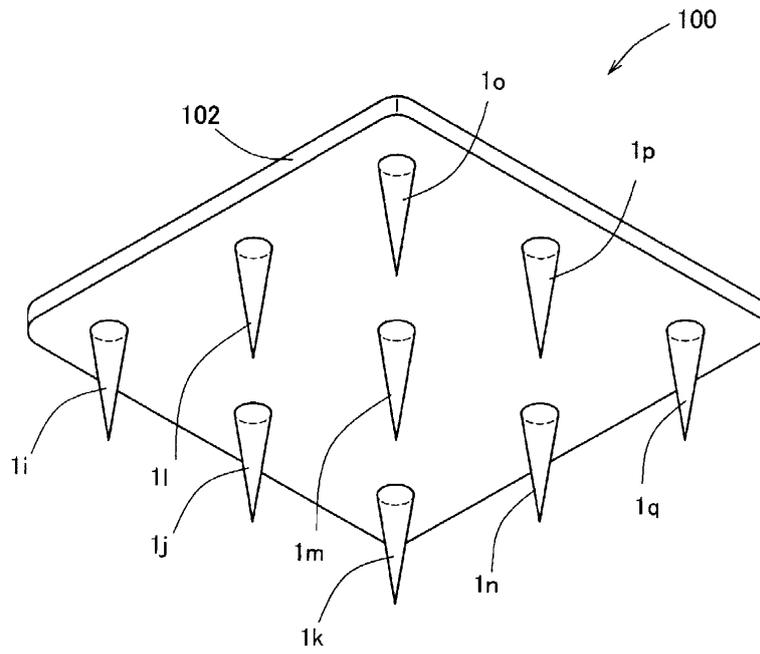
도면8



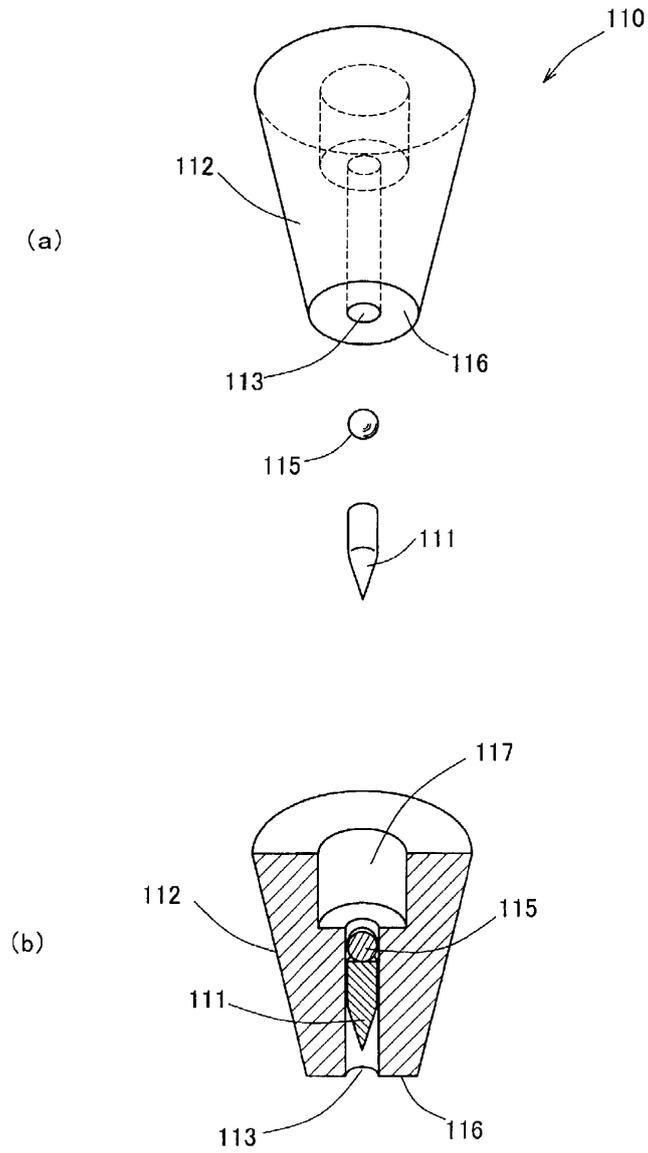
도면9



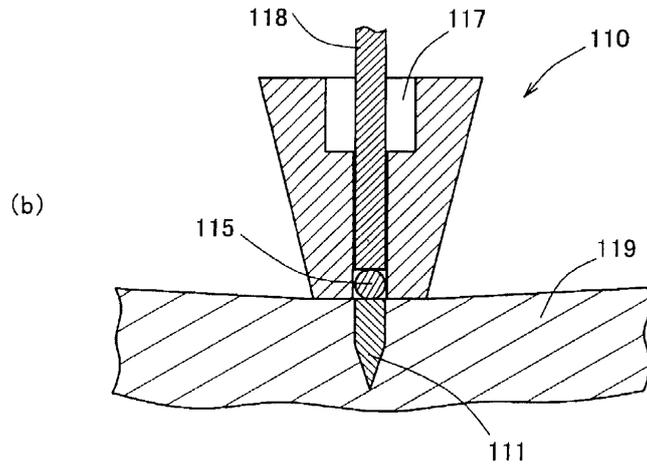
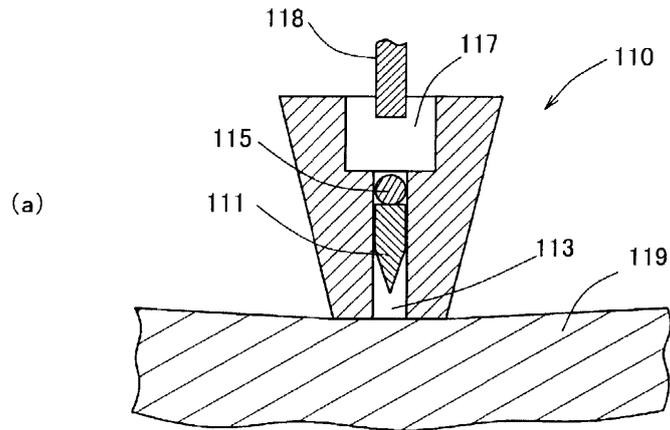
도면10



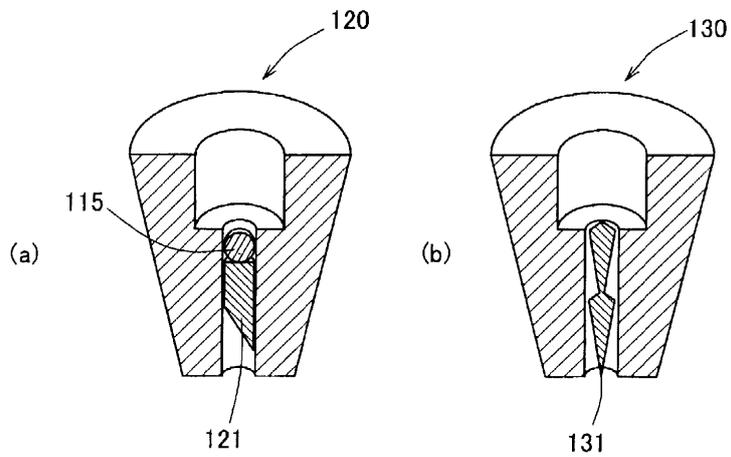
도면11



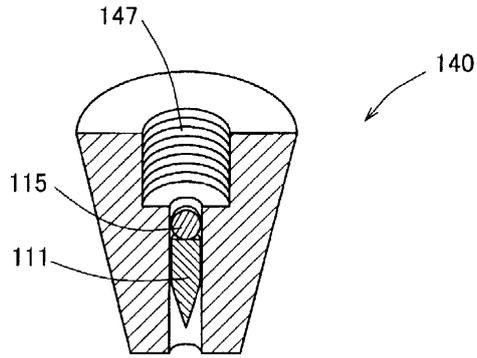
도면12



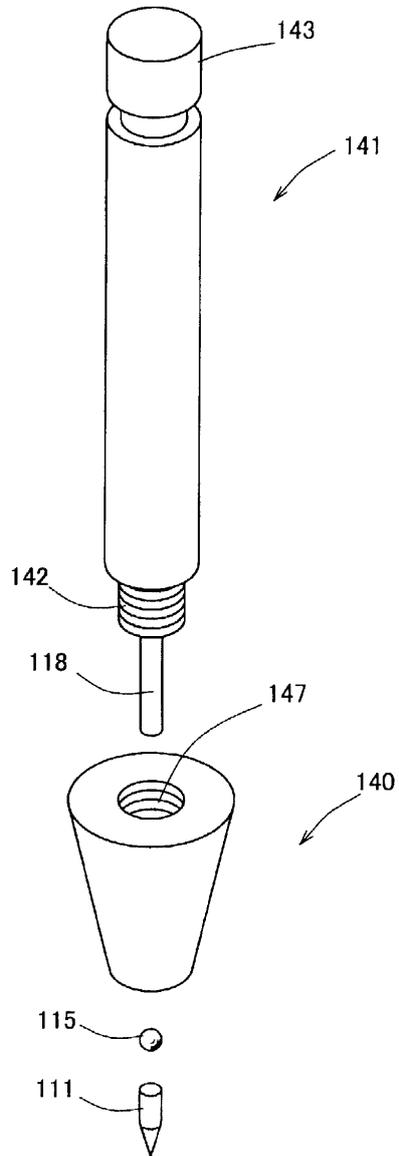
도면13



도면14



도면15



도면16

