

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
A61M 37/00

(45) 공고일자 1990년06월22일  
(11) 공고번호 90-004318

(21) 출원번호	특1987-0013295	(65) 공개번호	특1988-0005948
(22) 출원일자	1987년11월25일	(43) 공개일자	1988년07월21일
(30) 우선권주장	282703 1986년11월26일 일본(JP)		
(71) 출원인	다찌바나 썸츄 일본국 후쿠오카켄 후쿠오카시 쥬우오오쿠 구사가에 1-6-18메이지 세이 끼 가부시끼가이샤 나가가와 다께시 일본국 도오쿄오도 쥬우오오쿠 교오바시 2쥬오메 4반 16고오		
(72) 발명자	다찌바나 썸츄 일본국 후쿠오카켄 후쿠오카시 쥬우오오쿠 구사가에 1-6-18 사바다 우이찌 일본국 도오쿄오도 세다가야쿠 다이자와 3-4-5		
(74) 대리인	장용식		

**심사관 : 정진수 (책자공보 제1911호)**

(54) 약물의 경피 투여구

**요약**

내용 없음.

**대표도**

**도1**

**명세서**

[발명의 명칭]

약물의 경피 투여구

[도면의 간단한 설명]

제 1 도는 본 발명의 정지형 약물 투여구의 단면도.

제 2 도는 동 휴대형 약물 투여구의 단면도.

제 3 도는 동 상용형 약물 투여구의 단면도.

제 4 도(a),(b)는 동 부착형 약물 투여구의 단면도.

제 5 도는 초음파 진동을 부여했을 경우의 약물의 피부에서의 흡수시험(2)의 결과를 도시하는 도면.

제 6 도는 본발명의 경피 투여구를 사용했을 경우의 약물의 피부에서의 흡수시험의 결과를 도시하는 도면.

\* 도면의 주요부분에 대한 부호의 설명

- |  |                 |
|--|-----------------|
| 1 : 초음파발진기                                     | 2 : 초음파 발진소자    |
| 3 : 약물층  | 4 : 전지          |
| 5 : 접착층  | 6 : 보호필름        |
| 7 : 단자   | 8 : 초음파 진동 집파구  |
| 9 : 스폰지형상 완충재                                  | a : 물에만 침지했을 경우 |
| b : 초음파(5000~7000Pa)부여로 물에 침지했을 경우             |                 |
| c : 초음파(3000~ 5000Pa)부여로 물에 침지했을 경우            |                 |
| d : 인슐린 20U/ml에 침지했을 경우                        |                 |
| e : 초음파(3000~5000Pa) 부여로 인슐린 20U/ml용액에 침지했을 경우 |                 |

f : 초음파(5000~7000Pa) 부여로 인슐린 20U/ml 용액에 침지했을 경우

A : 인슐린 겔 초음파(1750Pa)를 부여했을 경우

B : 인슐린 겔/초음파를 부여하지 않았을 경우

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 초음파 진동을 이용하여 약물을 양호하게 피부로부터 인체에 투여하는 기구에 관한 것이다.

사람의 병의 치료, 예방등에 외부로부터 약물을 투여하는 방법으로는 주사제, 환제, 캡셀제, 좌약 등에 의한 경우, 비경구적으로 투여하는 방법 및 연고제, 첩부제 등과 같이 경피흡수에 의해 투여하는 방법이 사용되고 있다.

이중에, 피부경유에 의한 약물 투여방법은 피부에서의 약물의 흡수가 극히 미량이기 때문에(피부는 생리적으로 미생물, 화학물질, 방사능, 열 등에 대해서 생물적 장벽 기능을 갖는다) 직접적 외용약 이외에는 거의 사용하는 일이 없었으나, 최근의 제약기술의 진보에 수반하여 경피 흡수약도 개발되는데 이르렀다.

경구, 주사, 좌약 등의 종래의 약물 투여방법에 있어서는 약물농도가 일반에게 신속하게 피이크에 도달하고, 그후 시간과 더불어 감소하고 안정, 일정한 혈중농도를 유지하는 것은 곤란한 것이다. 또 가장 일반적인 경우 투여약이라도 위장장애 장관에서의 약물의 흡수후, 초회간 통과시의 약물의 불활성화 및 간기능장애 등의 수많은 난점이 있고, 약으로서의 사용가능한 조건을 갖춘 약물은 극히 한정된 것이다. 더욱 주사제의 경우는 바늘의 사용이나 이물(異物)을 직접 주입함으로써 면역반응을 일으키는 등 여러가지의 난점이 있고, 한번 주사에 의해서 체내에 주입된 약물의 재회수는 불가능에 가까운 것으로 쇼크 등에 위험성도 있다.

그래서, 요사이 상기의 경우, 비경구의 투여방법의 제결점을 제거하고, 약물의 혈중농도를 비교적 일정하게 유지하고, 면역반응의 공포가 적은 약물 투여방법으로서 경피 투여방법이 주목되어 연고제, 첩부제가 사용되고 있다.

그렇지만, 연고제, 첩부제 등에 의한 경피 투여방법에 있어서는 약물이 표피에서 모세혈관상(床)으로 통과할 수 있는 것이 요구되지만, 약물이 피부의 각질층 혹은 젤라틴층을 통과할 수 있는지 여부는 기름, 수용해성, 약물의 농도, pH, 분자량 등을 포함하는 가지가지의 성질에 의해서 좌우되기 때문에 경피투여에 의해서 충분한 약물의 혈중농도를 유지하는 것은 곤란하였다. 이것들의 난점을 해결하기 위한 수단으로서, 화학적 방법을 사용하여 약물을 피부내로 운반하여 들이기 위한 기제(基劑)의 연구가 주로 행하여지고 있으나 아직 수종류의 약제에서 성공하고 있을 뿐이다.

본 발명자는 피부에 외상을 주지 않을 정도의 물리적 에너지를 이용하여 약물의 피부내로의 침입을 가능케하고, 약물이 양호하게 피부에 각질층, 젤라틴층을 통과하고, 약물의 혈중농도를 충분히 유지시키는 것을 목적으로 하여 예의 연구의 결과, 초음파 진동을 부여한 상태에서 약물의 피부표면에 맞닿게 함으로써 극히 현저하게 약물이 피부를 통과하고, 모세혈관상(床)에 흡수되어 혈중농도가 상승하는 것을 찾아내고 이 경피 흡수를 양호하게 하는 기구를 발명하였다.

본 발명은 초음파 발전소자에 근접하여 약물층을 설치하여 이루어진 것을 특징으로 하는 약물의 경피 투여구이다.

본 발명의 약물의 경피 투여구로서는 초음파 발전기의 종류, 전원의 종류를 선택하는 것에 의해 정지형, 휴대형, 상용형, 부착형 등의 여러가지의 형식의 것을 채용할 수가 있다.

더욱, 본 발명에 사용하는 초음파 발전소자는 전기적으로 절연한 것이다.

정지형은 예를들어, 제 1 도에 도시하는 바와같이 일반의 교류전원에 접속한 초음파 발전기(1)와 통상(筒狀) 용기의 저부(底部)에 설치한 초음파 발전소자(2)를 도선에 의해 접속하고, 그 용기의 선단에 약물층(3)을 갖춘 형의 것이다. 이 형에 있어서는 전원으로서 일반의 전원을 사용하기 때문에 고 에너지를 공급할 수가 있다. 또 초음파 발전소자도 보통 사용되고 있는 티탄산바륨, 지르콘, 티탄산납 등의 세라믹을 사용할 수가 있다.

이 정지형은 병원, 가정 등에서 단시간 피부에 대어 사용할 경우에 적합하다.

휴대형은 예를들어, 제 2 도에 도시하는 바와같이 통상 용기에 전지(4)와 초음파 발전기(1) 및 초음파 발전소자(2)를 도선(道線)으로 접속하여 내장하고, 그 선단에 약물층(3)을 갖춘 형의 것이다. 이 형에 있어서는 전원으로서 전지를 사용하기 때문에 비교적 높은 에너지를 공급할 수가 있고 초음파 발전소자도 정지형의 경우와 마찬가지로 같은 세라믹을 사용할 수가 있다.

이 휴대형은 비교적 소형이며 더우기 전원, 초음파 발전기를 단일 용기속에 내장하고 있으므로 상시 휴대하고 필요한 때에 본기구를 꺼내어 환부에 맞닿게 함으로써 약물을 투여할 수가 있다.

상용형은 예를들어 제 3 도에 도시하는 바와같이 편평형 용기에 소형전지(4)와 소형 초음파 발전기 예를들어 IC발전기(1) 및 초음파 발전소자(2)를 도선으로 접속하여 내장하고, 초음파 발전소자(2)의 하면에 약물층(3)을 갖춘 형태의 것이다. 이 형의 것은 용기의 양측에 띠(band)를 부착하고, 항상 본기구의 약물층을 환부에 맞닿도록 해두면, 상시 약물을 투여할 필요가 있는 질환에 대해 적합하다.

부착형은 예를들어, 제 4(a) 도에 도시하는 바와같이 원판상 세라믹 초음파 발전소자(2)의 하면에 약물층(3)을 갖추고, 그 하층에 약물투과성을 갖는 접착층(5)을 적층하여 전체를 플라스틱 덮개로 덮고, 2의 발전소자에는 외부발전기에 접속하는 단자(7)를 갖는 것이다. 또 가요성이 요구되는 것같은 부위에 접착할 때에는, 제 4(b) 도에 도시하는 바와같이, 가요성 초음파 발전소자 예를들어 초음

파 발진필름(2)의 상면에 약물층(3)을 놓고, 그 하면에 약물침투성 접촉층(5)을 적층하여 이루는 부착형의 것이다. 그리고, 가요성 초음파 발진소자(2)에는 외부의 발진기에 접촉하는 단자(7)를 갖는 것이다. 이 형의 것은 요사이 일반에게 사용되고 있는 디스크형 또는 테이프형 부착체에 초음파 진동을 부여할 수 있는 것이다. 따라서, 약물 방출속도는 초음파 진동의 출력에너지를 증강함으로써 제어하고, 혈중 약물농도를 자유롭게 변동시킬 수가 있도록 단자(7)를 가변형 발진기에 접속하고, 더욱 그 초음파 발진기를 전기 또는 일반전원에 접속하여 약물을 초음파 진동을 부여하는 상태로 피부에 맞닿게 한다. 이와같이 구성되어 있으므로 미세한 혈중농도의 조절을 필요로 하는 질환에 적합하다.

또 유연성이 있기 때문에, 제법 넓은 피부면적에서의 약물의 흡수도 가능하게 된다. 더욱, 이들 약물의 경피 투여구에 발진기를 사용하지 않고, 자력식(自勵式) 발진방식을 채용할 수도 있다.

본 발명의 기구에 사용하는 약물은 종래 연고제, 첩부제 등의 경피흡수에 사용되고 있는 약물 예를 들어, 스킨보라민, 니트로글리세린, 인도메사신, 게토프로펜, 염화카르프로늄 등이 방출제어용으로 사용된다. 기타 총대 연고제, 첩부제 등으로 그의 피부흡수가 곤란했던 약물 예를 들어, 고분자인 인슐린, 각종 호르몬제, 항생물질, 제암제, 항고혈압제 등의 지속투여에도 사용할 수가 있다. 또 혈관확보가 곤란한 중증 긴급환자에 대한 승압제 투여에도 적합하다.

본 발명의 기구를 사용하는 투여는 물리적인 수법에 의한 경구투여이기 때문에 분자의 용해성이나 크기등으로 제한되는 화학적 수법에 의거하는 경피투여의 장벽을 제거하는 기구로서 이용가치가 높은 것이다.

이상 기술한 바와같이, 본 발명의 기구는 초음파 진동을 부여한 상태로 약물을 피부에 맞닿게 함으로 피부속으로의 약물의 방출이 좋고, 극히 양호하게 약물의 경피투여를 할 수 있다. 또 한편 방출속도의 콘트롤에 의해 약물 혈중농도를 신속하게 제어할 수가 있다.

초음파 진동을 부여한 상태에서 약물을 피부 흡수한 경우의 시험(1,2)의 결과를 이하에 제시한다.

시험(1). 경피흡수가 잘다고 되어 있는 약물에 대한 초음파 진동의 침투 촉진효과를 보기 위해, 염화카르프로늄액(MTB)을 사용한 실험

실험동물은 헤어레스 생쥐를 사용하고, MTB 0.5%, 1%, 2%용액에 침지한 경우, 최고의 2% 용액에 침지한 경우라도 침지하는 것만으로는 몇시간 침지하여도 죽는 예는 전연 없었다. 그러나, 48KHz, 2000Pa(Pa는 파스칼단위) 초음파 진동을 수반하는 MTB액에 침지한 경우, 0.5% 용액에서는 160분, 1% 용액에서는 39분, 2%용액에서는 15분에서 사망하고, 용액농도의 상승과 평행하여 생존시간은 현저하게 단축되었다. 또 초음파 진동을 6000Pa로 3배 증강할 경우, 사망까지의 시간은 더욱 단축되어, 0.5%용액에서는 19분, 1%용액에서는 11.5분, 2%용액에서는 7.6분으로 되어 초음파 출력과 평행하게 약물의 경피흡수율도 가속되어서 상승했다.

시험(2). 전연 피부에서의 흡수가 곤란하다고 되어 있는 약물에 대한 초음파 병용효과

실험(1)과 마찬가지로 헤어레스 생쥐를 사용하여, 인슐린의 경피흡수를 시험했다. 인슐린 흡수효과의 판정은 텍스트로미터를 사용하고, 미정맥혈(尾靜脈血)로 측정했다. 초음파를 부여한 상태로 인슐린 20U/ml(노보, 약트라피드 MC)의 수용액에 5분간 침지한 후 끌어올려서 5분간 경피흡수에 의한 인슐린효과를 240분후까지의 혈당치 하강동태로 관찰하고 대조로 하여 초음파를 부여하지 않은 인슐린 20U/ml수용액에 5분간 침지하고, 또 인슐린을 포함하지 않은 물에 초음파만을 부여한 것에 5분간 침지하고, 상기와 마찬가지로 끌어올려서 240분후까지의 혈당치를 관찰했다. 그 결과 제 5 도에 도시한다.

20U/ml인슐린 액에 3000~5000Pa, 48KHz의 초음파 진동을 부여하여 5분간 경피흡수를 행할 때의 혈당치의 변동곡선은 동일 인슐린 피하주사로 환산하면 4U/Kg투여와 거의 동일효과가 얻어진다. 제 5 도중의 혈당치는 실험개시 직전의치를 100으로 하여 %로 표시된다.

본 시험은 8시간 공복 생쥐에 대해서 행한후 16시간후에 먹이를 투여했다. 따라서, 24시간후의 혈당치는 시험개시할 때와 비교하여 높은치를 나타냈다.

시험(3). 항균제 임피실린 프타리질(ABPC) 연고를 사용한 실험

등부분을 삭발기로 털을 깎은(7×7cm) 토끼의 털 깎은 부분에 ABPC(10%) 연고 2g을 도포했다. 도포후 20분간 초음파(100kHg, 500Pa) 처리 후 20분간 초음파 처리를 하지 않고, 후 20분간 두번째의 초음파처리를 행하고 곧바로 약물을 제거하여 0,20,40,60,120,180,240분 및 24시간마다 채혈하여, 혈중의 ABPC의 농도(μg/ml)를 측정했다.

더우기, 대조하기 위해 동일한 동물을 사용하여 ABPC도포를 행하고, 초음파 처리를 행하지 않고 시험한 동물(미처리)의 혈중의 ABPC농도를 측정했다. 그 결과는 표 1과 같다.

[표 1]

단위 :  $\mu\text{g/ml}$ 

시 간	초음파처리	미 처 리
0분	0	0
20	0.10	1.19
40	4.50	0.30
60	2.84	0.48
120	0.41	0.33
180	0.46	0.25
240	1.41	0.71
24시간	0.24	0.19

이상의 결과에 의해 명백해짐과 같이 초음파 처리에 의해 도포후 40분에서 혈중농도가 피이크로 되고, 미처리에 비해 흡수가 4배로 된다.

시험(4). 벤조디아제핀계 항불안약 에틸로프라제 페이트(EL) 연고를 사용한 실험(1)

등부분을 전기면도기로 털을 깎은 쥐 5마리를 사용하여, 각 쥐의 털 깎은 부위에 EL 5% 연고 0.3g (약100mg/kg)를 도포했다. 각 쥐는 다음의 처리를 행했다.

- A. 약제를 도포하고, 10분간 초음파 처리를 행하고, 도포후 1시간에서 채혈.
- B. 약제를 도포하고, 20분간 초음파 처리를 행하고, 도포후 1시간에서 채혈.
- C. 약제를 도포하고, 초음파 처리를 하지 않고, 도포후 3시간에서 채혈.
- D. 약제를 도포하고, 초음파 처리를 하지 않고, 도포후 1시간에서 채혈.

각 채혈한 쥐의 혈청중의 EL대사물 농도를 측정했다. 더욱, 초음파 처리는 직경 20mm세라믹 발진소자를 약제의 위에서 100kHz, 200Pa로 행했다. 그 결과는 표 2와 같다.

[표 2]

샘 플	형청중 EL대사물 농도(ng/ml)
A	18.8
B	28.2
C	3.0
D	1.0

이상의 결과에서 명백해진 바와같이, 초음파 처리 10분에서는 무처리의 18배, 20분에서는 28배로 되었다.

시험(5). EL연고를 사용한 실험(2)

토끼의 귀 안쪽에 EL연고 2g을 도포하고, 도포후 10분간 초음파(100kHz, 6000Pa) 처리하고, 후 10분간 초음파 처리를 하지 않고, 후 10분간 두번째의 초음파 처리를 행한다. 두번째의 초음파 처리후, 곧바로 연고를 제거하고 105, 265분후마다 반대측의 귀에서 채혈하여, 혈중 EL대사물의 농도를 측정했다.

더우기, 대조를 위해 동일한 동물을 사용하여, 귀 안쪽에 EL연고 도포를 행하고, 초음파 처리는 행하지않고 30분후 곧바로 연고를 제거하고 120, 290분마다 반대측의 귀에서 채혈하여, 혈중의 EL대사물 농도를 측정하여 미처리분으로 했다.

[표 3]

초 음 파 처 리		미 처 리	
시간(분)	혈중농도(ng/ml)	시간(분)	혈중농도(ng/ml)
105	662.6	120	11.9
265	100.7	290	28.7

이상의 결과에서 초음파처리에 의한 최고 662ng/ml와 충분한 EL의 약물 유효농도가 얻어졌다. 거기에 대해 미처리에서는 28.7ng/ml로 낮고, 거의 체내로의 이행은 인정되지 않았다.

이상과 같이, 초음파 진동을 부여한 상태에서 약물을 투여했을 경우는 투여약물이 현저하게 혈중에 흡수되는 것이 명백해졌다.

다음에 본 발명의 실시예를 든다.

[실시예]

[예 1]

제 1 도에 도시하는 바와같이, 선단에 약물층(3)을 갖춘 합성수지제의 원통형 호울더속에, 그 약물층(3)의 상부에 나팔모양의 초음파 진동집파구(8)를 통하여, 호울더 내면과 스폰지상태의 완충재(9)에 의해 세라믹초음파 발진소자(2)를 배치하고, 호울더 위면에 이 발진소자(2)와 도선에 의해 결합되어 있는 단자(7)를 설치한 정지형 약물의 경피투여구이다. 경피투여구의 단자(7)는 일반전원에

접속되는 가변형 초음파 발전기(1)에 접속하여 사용된다.

[예 2]

제 2 도에 도시한 바와같이, 선단에 약물층(3)을 갖춘 합성수지제의 연필형 호울더속에, 그 약물층(3)에 접하여 세라믹 초음파 발전소자(2)를 배치하고, 그 상방에 초음파 발전기(1) 더우기 그 상방에 전지(4)를 배치하고, 각각을 도선으로 접속한 휴대형 약물의 경피투여구이다.

[예 3]

제 3 도에 도시하는 바와같이, 저면에 약물층(3)을 갖춘 합성수지의 편평형 용기속에 약물층(3)에 접하여 세라믹 초음파 발전소자(2)를 배치하고, 이 발전소자(2)의 상방에 IC초음파 발전기(1) 및 전지(4)를 병렬로 배치하고, 각각을 도선으로 접속한 상용약물의 경피투여구이다,

[예 4]

a) 제 4(a) 도에 도시하는 바와같이, 단자(7)를 갖춘 원판형 세라믹 발전소자(2)의 하면에 약물층(3)을배 치하고, 그 하면에 약물투과성을 갖는 접착층(5)을 적층하고, 전체를 보호필름(6)으로 덮어서 이루어진 부착형 약물의 경피투여구이다. 본 투여구의 단자(7)는 일반전원에 접속되는 가변형 초음파 발전기에 접속사용된다.

b) 제 4(b) 도에 도시하는 바와같이, 하면에 단자(7)를 갖춘 다수의 구멍을 갖는 가요성 초음파 발전필름(폴리플루오르화비닐리덴 필름)(2)의 상면에 접하여 약물층(3)을 배치하고, 그 상면을 보호필름(6)으로 덮고, 더욱 가요성 초음파 발전필름(2)의 하면에 약물침투성 접착층(5)을 적층한 부착형 약물의 경피투여구이다. 본 투여구의 단자(7)는 일반전원에 접속되는 가변형 초음파 발전기에 접속하여 사용된다.

다음에 본 발명의 경피투여구를 사용한 약물의 피부흡수의 효과를 도시하는 시험예를 든다.

[시험예]

폴리아크릴산나트륨에 의해 노보 악트라피트 MC(40U/ml부타정제(精製) 중성 인슐린 주사용)를 겔 상태로 하고, 실시예 4(a)의 경피투여구를 사용하여 약물층에 상기 겔을 봉입하고 위스타르게 쥐의 서경부(鼠經部)에 10분간 부착 고정하고 (직경 15cm) 그동안 초음파(1750Pa, 20KHz)를 5분간 부여후, 동 투여부를 떼고, 혈당치의 변동을 관찰하고, 또 대조로서 초음파 부여를 행하지 않고 120분간 동 투여구를 부착 고정한 상태를 유지하여 혈당치의 변동동태를 관찰했다. 이 결과를 제 6 도에 도시한다.

이상의 결과에서는 분명해진 바와같이, 초음파 부여의 경우에는 5분간 사용했음에도, 불구하고, 25% 혈당치 하강이 120분 지속하고, 이후 서서히 회복하여 180분에서 투여전의 치로 회복했다. 이것에 반해 초음파를 부여하지 않은 경우에는 혈당치는 경도(약하게) 하강한후, 역으로 상승경향을 나타냈다.

본 발명은 상술한 바와같이, 초음파 진동에 의해 약물을 피부표면을 통해서 적확(的確)하게 모세혈관상(床)에 흡수시키고 더욱 그 약물 방출제어를 초음파 출력의 변동에 의해서 행할 수가 있는 신규 시스템에 의한 극히 유용한 경피투여구이다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

초음파 발전소자에 근접하여 약물층을 설치하여 이루어진 것을 특징으로 하는 약물의 경피 투여구.

### 청구항 2

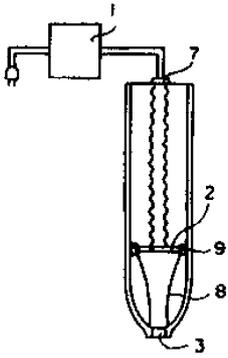
제 1 항에 있어서, 통상 용기에 초음파 발전기 및 초음파 발전소자를 내장하고, 그 선단에 약물층을 설치하여 이루어진 것을 특징으로 하는 약물의 경피 투여구.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 편평형 용기에 IC초음파 발전기 및 초음파 발전소자를 내장하고, 그 하면에 약물층을 설치하여 이루어진 것을 특징으로 하는 약물의 경피 투여구.

## 도면

도면1



도면2



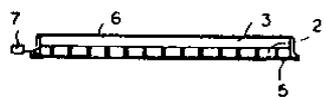
도면3



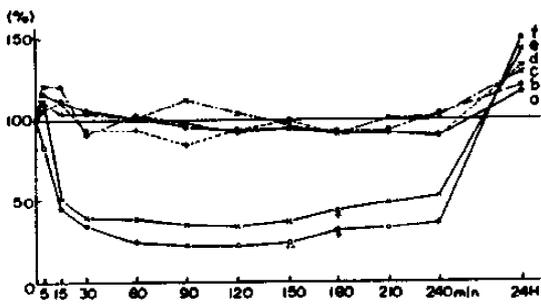
도면4-a



도면4-b



도면5



도면6

