

심사관 : 신동환

(54) 소노포레시스 방법 및 장치

요약

만곡 모드에서 작동하는 초음파 변환기는 고효율적이고 콤팩트한 소노포레시스 장치를 제공한다. 그러한 장치는 경피/경점막 약물 전달 및/또는 체액 모니터의 목적을 위한 진피/점막의 박막과 같은 박막을 통한 물질의 침투를 효과적으로 증진시키는데 특히 유용하다.

대표도

도 2

명세서

기술분야

본 발명은 경피/경점막 약물 전달 및 체액의 비침습성 모니터 등을 위해, 액체를 통과하는 물질의 이송, 특히 박막 속으로 및/또는 박막을 가로지르는 물질의 침투를 증진시키는 소노포레시스 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경기술

"소노포레시스"라는 용어는 액체 매개물을 통과하는 물질의 이송을 증진시키기 위해 음파, 대개 초음파의 파동 에너지를 사용하는 것을 가리킨다. 음파의 압축파는 액체 매개물에 "흐름" 및/또는 "캐비테이션(cavitation)"을 유발한다. 흐름이란 것은 액체 또는 가스 매개물의 진동이 매개물 분자를 스스로로부터 멀어지게 대류 순환시킬 때 발생하는 현상으로서, 약제 또는 약물의 순유동(net flow)이 파원으로부터 멀어지도록 하는 것을 말한다. 캐비테이션은 강한 진동으로 인한 액체내의 기포 형성을 가리키며, 예를 들어 물속을 이동하는 프로펠러 블레이드의 작동과 관련되어 있다. 그러한 관계에 있어서, 캐비테이션은 프로펠러 블레이드의 부식성 점식(pitting)을 유발하기 때문에 바람직하지 않다. 그러나, 캐비테이션은 또한 고강도의 음파를 사용하여 임의로 발생될 수도 있어 캐비테이션을 발생시키고자 하는 광범위한 환경에 존재한다. 예를 들어, 캐비테이션은 초음파 세척, 전기도금 및 전기화학 공정 등의 일을 하는 환경에서 유용할 수 있다.

소노포레시스가 사용되는 특히 중요한 영역은 경피 및 경점막 약물 전달 환경이다. 종래의 패시브 경피/경점막 약물 전달 시스템은 진피 및 점막의 박막속으로 및/또는 박막을 가로질러 큰 분자를 전달할 때 비효과적이었다. 그러나, 막 관통식 소노포레시스(transmembranal sonophoresis; 즉, 박막을 가로지르는 물질의 확산을 증진시키는 소노포레시스의 사용)가 경피/경점막 약물 전달에 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. 코스트 등의 미국특허 제4,780,212호, 제4,767,402호 및 4,948,587호, 보크의 미국특허 제5,618,275호, 오그덴의 미국특허 제5,656,016호 및 엡스테인의 미국특허 제5,722,397호(모두 참고로 본 명세서에 통합됨)는 다양한 소노포레시스 시스템을 개시하고 있다.

이러한 종래의 시스템에 있어서, 소노포레시스에는 인가된 전압 신호에 반응하여 축방향으로 간단히 팽창 및 수축함으로써 진동하는 압전 재료로 제조된 변환기가 생성된다. 경피/경점막 약물 이송용으로 사용되는 경우에, 소노포레시스 변환기에 의해 발생된 파동은 피부 또는 점막 조직위의 약물을 함유한 매개물에 적용된다. 적절한 크기 및 형상을 갖는 압전 재료를 선택하고 적합한 전압 신호의 주파수를 적용함으로써, 발생된 음파는 진피/점막의 박막 속으로 약물의 침투를 증진시킨다.

음파가 피부/점막 조직속으로 침투하는 것을 증진시키는데 일조하도록 하는 정밀 기구는 완전히 이해되지 않는다. 소정의 법칙으로 제한되지 않는 경우, 음파는 약물 매개물과 피부 자체에 마이크로캐비테이션을 발생시키고 이러한 작용은 약물 분자가 피부속으로 및 피부를 통해 확산하는 것을 돕는다고 가정한다. 또한, 피부의 일부인 규칙적인 지질층(脂質層)이 음파에 의해 일시적으로 파괴되므로, 분자가 통과할 수 있는 것으로 가정한다. 어쨌든, 작동중인 기구와 관계없이 음파는 박막속으로 및/또는 박막을 통한 물질의 통과를 증진시킨다.

종래에 사용되는 소노포레시스 변환기는 2 가지 기본 유형이 있다. 첫 번째 유형은 변환기와 혼 부분으로 구성된다. 상기 변환기는 축방향으로 진동하도록 설계된 압전 디스크의 스택으로 제조된다. 소위 "혼 형태"의 소노포레시스 장치는 캐비테이션 생성과 침투 증진에 잠재적으로 매우 효과적이지만 일반적으로 약 20cm의 길이와 1 킬로그램 정도의 중량을 갖는다. 이렇게 크고 무거운 장치는 성가시므로 다양한 용도에 분명히 바람직스럽지 못하였다.

종래 소노포레시스 변환기 장치의 두 번째 유형은 큰 변환기와 혼 부분을 구비하지 않는다. 대신에, 상기 장치는 혼 형태의 장치와 마찬가지로 간단한 축방향 모드로 진동하며 크기가 작은 하나이상의 압전 디스크층에만 의존한다. 이러한 "디스크 형태"의 소노포레시스 변환기는 상대적으로 작고 경량이지만, 통상 공진 상태로 작동하지 못하므로 매우 비효율적이다, 즉 적절한 침투 증진을 달성하기 위해서는 많은 양의 전력을 필요로 한다. 이러한 비교에 의해, 효과적인 침투 증진을 위하여 일반적인 20cm 길이의 혼 형태의 장치는 다만 약 0.1 내지 0.2 W/cm²와 비슷한 표면 영역의 관련 파동 발생면을 (대개 피부 또는 점막에 대해) 필요로 하는 반면에, 2cm 이하 또는 그정도 두께의 종래의 디스크 형태의 장치는 유사한 결과를 얻기 위해 적어도 크기 정도가 더 큰 전력을 필요로 한다고 추정된다. 더욱이, 적절한 고전원이 디스크 유형의 장치를 사용하는데 소용될지라도, 열발생이라는 심각한 문제점이 여전히 존재한다. 축방향 진동 및 비공진 모드에서 소노포레시스 변환기 작동에 의해 사용된 대부분의 에너지는 필요한 전력량이 장치의 크기에 비해 너무 많을 때 열로 전환되고, 그 열은 매우 고열이므로 사용자에게 화상을 입히게 된다.

그러므로, 종래에 공지된 2 가지 유형의 소노포레시스 변환기 장치는 장치가 과도하게 크고 무거우며 및/또는 (예를 들어, 적절한 침투 증진을 달성하기 위해 비교적 많은 양의 전력을 필요로 해서) 매우 비효율적이라는 2 가지 중대한 단점을 포함하고 있다. 따라서, 경피/경점막 소노포레시스 뿐만 아니라 다른 용도에 사용하는 경우 확산 및 침투를 증진시키도록 보다 효과적인 파동 발생 변환기에 대한 필요성이 존재하였다.

발명의 상세한 설명

소노포레시스를 통한 액체 매개물내에서 물질의 확산, 특히 박막속으로 및/또는 박막을 통한 확산은 종래의 소노포레시스 시스템에서와 같이 간단한 축방향 모드 변환기 대신에 "만곡 모드" 변환기를 사용하여 효과적으로 증진될 수 있다는 것을 발견하였다. 만곡 모드 변환기를 사용하는 본 발명의 개선된 소노포레시스 시스템은 종래의 시스템에 비해 훨씬 작고 효율적이며, 비교적 저전력이 요구되는 작고 가벼운 장치이기 때문에 경피/경점막 소노포레시스의 환경에서 특히 유용하다.

본 발명과 관련되지 않은 다른 소정의 환경에서 잘 알려진 만곡 모드 변환기는 전압 신호에 반응하여 간단한 팽창 및 수축 운동보다는 진동하는 만곡 운동을 발생시킨다. 일반적인 만곡 모드 변환기는 피에조세라믹 등의 압전층에 결합되며 알루미늄 또는 티타늄 등과 같은 재료로 된 적어도 하나의 가요성 층을 구비한다. 압전층이 전압 신호에 반응하여 팽창 및 수축하는 경우에, (동일하게 팽창 및 수축하지 않는) 결합된 가요성 층은 장치를 휘도록 하여 압전 층의 위치 변화를 도모한다. 더욱이, 적당한 전압 신호 주파수를 만곡 모드 변환기에 인가함으로써 공진 만곡 진동 반응이 달성되고, 이것에 의해 소정의 음파를 효과적으로 발생시킨다. 만곡 모드 변환기는, 예를 들어 가장 간단한 형태인 경우에, 적어도 하나의 압전 재료 디스크층에 접합되는 적어도 하나의 가요성 디스크층을 구비한다. 한쪽 또는 양쪽 재료의 다중층이 사용될 수도 있다. 하나의 압전층에 결합되는 한 가요성 층의 구성은 때때로 "단일형태"로 불리며, 두 개의 가요성 층 사이에 샌드위치된 한 압전층의 구성은 때때로 "이중형태"로 불린다. 상기 층들은 연속적이거나 비연속적일 수도 있다. 하나의 변형에는 링 형태인데, 여기에서 압전 재료는 가요성 디스크층의 외주에 결합되는 링을 형성한다. 교류 전압 신호에 반응하는 압전 링의 반경 방향 또는 축방향 팽창 및 수축은 링 내부의 가요성 층을 진동 드럼형 형태로 축방향으로 휘어지게 한다. 또 다른 변형에는 만곡 모드를 생성하도록 형성된 압전 재료이다.

바람직한 압전 재료는 피에조세라믹을 구비하지만, 피에조폴리머(piezopolymer)와 같은 다른 압전 재료가 사용될 수도 있다. 가요성 재료는 알루미늄, 티타늄, 스테인레스강, 니켈, 황동 및/또는 청동 등의 금속을 구비하는 것이 바람직하다. 또한, 가요성 층은 다른 압전 재료층을 구비할 수도 있다. 가요성 층의 주요 특징은 압전 재료층과 동일하게, 만곡을 유발하는 팽창 및 수축을 하지 않아 간단하다는 것이다. 재료의 선택은 의도되는 특정 용도에 달려있다. 액체와 접촉하는 변환기의 하부면은 액체와 반응하지 않아 캐비테이션에 의해 유발될 수 있는 부식 효과(점식)에 저항할 수 있는 재료로 제조되는 것이 바람직하다. 또한, 변환기 하부의 파동 발생면에 릴리프 구조(예를 들어, 미소하게 접힌 구조)를 포함하는 것도 바람직하다. 그러한 구조는 기포 형성용 핵형성 사이트로서 작용함으로써 변환기에 의해 발생하는 캐비테이션 효과를 증진시키며, 또한 예를 들어 채널, 통로 등을 통해 변환기 하부에 원하는 위치로 액체를 직접 유도시키는데도 유용하다. 그러나, 그러한 구조는 에어 포켓을 차단하여 캐비테이션의 강도를 경감시킬 수도 있다.

가요성 층(들)은 리벳팅, 인케이스먼트(encasement), 점착성 결합 등의 다수 방법으로 압전 재료층에 접촉될 수 있다. 또한, 압전 재료는 폴리머 수지(예를 들어, 에폭시) 등과 같이 화학적으로 불활성이고 전기적으로 절연인 포팅 재료의 피복에 의해 노출된 외부면상에서 밀봉되는 것이 바람직하다. 이러한 포팅층은 장치가 경피/경점막 소노포레시스에 사용될 때 특히 요망된다.

적절한 주파수 및 전력을 갖는 전압 신호원은 압전 재료로 인가된다. 경피/경점막 소노포레시스용으로 바람직한 주파수는 10kHz 내지 약 20MHz이며, 약 15kHz 내지 약 100kHz의 주파수가 보다 바람직하다. 인가된 신호의 전압(rms)은 일반적으로 30V 내지 300V이지만, 적절히 민감한 압전 재료가 사용되면 더 낮은 전압이 바람직하다. 일반적으로, 전기 도선은 압전 재료와 개요성 재료 사이에 샌드위치된 압전 재료와 전기 접속하게 장착되는데, 예를 들어 한 도선은 압전층의 상부측에 다른 도선은 하부측에서 전기 접속한다. 전압 신호원은 변환기에 접속되는 별개의 유닛이거나, 예를 들어 전원용 배터리와 소정의 전압 신호를 발생하는 집적 회로 칩을 사용하여 변환기 장치와 일체화될 수도 있다. 본 발명의 주요 장점 중 하나는 소노포레시스를 달성하기 위한 전력 요구치가 유사한 크기의 종래 구조의 장치와 비교할 때 매우 낮다는 것이다. 일반적으로, 용도에 의존하지만 필요 전력은 약 0.05 내지 5W/cm²이며, 약 0.05 내지 약 1W/cm²가 바람직하고, (특히, 경피/경점막 소노포레시스의 경우에) 약 0.05 내지 약 0.4W/cm²가 가장 바람직하다.

인가된 전압 신호는 일반적으로 사인곡선 형태이지만, 다른 파동 형태가 사용될 수도 있다. 또한, 100% 이하의 듀티 사이클, 즉 전압 신호가 인가되는 기간을 이용하여 장치의 효율을 증진시키는 것도 가능하다. 듀티 사이클을 100% 이하로 감소시킨다고 하더라도 반드시 소노포레시스 유효성이 적당하게 감소되는 것은 아니다. 경피/경점막 약물 전달 및 체액 모니터의 관점에서, 듀티 사이클은 약 5 내지 95%가 바람직하고, 약 10 내지 30%가 보다 바람직하다.

특정 용도에 의존하지만, 소노포레시스 장치는 일반적으로 소정의 위치에서, 예를 들어 피부/점막에 대해 직접 또는 간접적으로(즉, 압축과 연통에 있어서) 유지되어야 한다. 변환기는 진동 운동으로 휘어질 필요가 있으므로, 최소 만곡 운동의 노드 영역에서 변환기를 유지하고 최대 만곡 운동을 받는 부분(즉, 파복)에서 변환기의 유지를 회피하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 간단한 조화 공진 상태로 진동하는 이중층 디스크 형태의 변환기의 경우, 파복은 디스크의 중앙과 외주에 위치된다. 만곡으로 인한 운동이 최대가 되는 파복 사이에는 원형 영역 또는 노드 링이 존재한다. 이러한 원형 노드 영역만을 따라 현수식 하니스와 변환기를 접촉시켜 변환기를 유지하는 것이 바람직하다. 또한, 파동 에너지와 이것에 의한 소노포레시스 효과는 상이한 목적을 위한 장치의 설계에 있어서 중요한 고려 조건이 될 수 있는 장치의 중앙부에 집중되는 경향이 있다.

경피/경점막 약물 전달의 경우, 약물 함유층은 변환기(또는 음파 전달 수단)의 하부와 진피/점막 조직 사이에 배치되는 것이 바람직하다. 상기 약물은 용액 또는 현탁액과 같은 액체 매개물내에 있는 것이 바람직하다. 약물을 함유한 매개물은 음파를 받는 위치에 매개물을 유지하기 위해서 스폰지 형태 또는 다른 흡수성 매트릭스를 구비하는 리저버내에서 보유되는 것이 바람직하다. 또한, 상기 약물은 장치를 피부/점막 표면에 접촉시키는데 보조하는 접촉층내에 보유될 수도 있다. 또한, 소정의 경우에, 예를 들어 만곡 모드 변환기를 유지하는 하우징에 형성된 리저버내에 약물 매개물을 수용하는 것도 바람직하다. 위에서 언급된 바와 같이, 파동 에너지는 변환기 중앙 하부의 영역에 집중되므로, 약물 매개물을 이러한 집중 영역에 제공하는 것이 요망될 것이다. 변환기의 기하학적 구조를 변화시키면 효과적인 집중 영역도 변화함을 알아야 한다.

본 발명은 피부/점막속으로 및/또는 피부/점막을 통해, 종래의 패시브 전달 시스템을 사용하여 충분히 침투할 수 없는(또는 소망하는 용도에 맞게 충분히 신속하지 않은) 비교적 큰 분자의 침투를 증진시키는데 특히 유용하다. 약물을 진피/점막 조직속으로 및/또는 진피/점막을 통해 전달하는데 뿐만 아니라 모니터 목적을 위해 체액의 샘플을 비침습적으로 획득하는데 등에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 포도당 모니터용 등과 같은 생물학적 진단 샘플을 얻는데 유용할 것이다.

여기에 사용된 바와 같이, 약물이란 용어는 소정의 액티브 치료 또는 진단 물질, 예를 들어 항원, 항체, 단백질, 펩티드, 아미노산, 탄수화물, 호르몬, 스테로이드, 비타민, 지질, 핵산, 추적자, 종래의 치료 약물 성분, 박테리아, 바이러스, 대사물 및 체액을 광범위하게 포함하는 것으로 한다.

본 발명은 경피/경점막 계통의 전달(즉, 진피/점막 조직을 통한 체계적인 약물 전달) 뿐만 아니라 경피/경점막 국소 전달(즉, 진피/점막 조직속으로 약물의 국소 침착) 모두에 유용하다는 점이 강조되어야 한다. 예를 들어 여러번 국부적으로 바른 항생제는 모낭과 같은 피부속에 잔류하는 박테리아에 도달하지 못하기 때문에, 경피 국소 약물 전달은 중요하다. 본 발명의 경우에 진피/점막 조직을 통해 및/또는 조직속으로 약물을 선택적으로 깊게 전달하는 것이 가능하다.

본 발명에 사용하는 약물의 소정의 바람직한 예는 항협심증제(예를 들어, 베라파밀, 소타롤), 항부정맥제(예를 들어, 아미오다론, 플레카이니드), 항균제(예를 들어, 세프프로질, 니트로푸란토인, 아지드로마이신, 세픽심, 클라리드로마이신, 사이

프로프록사신, 세푸록심, 로라카베프, 오프록사신, 세프포독심, 아목시실린, 세파드록실), 항경련제(예를 들어, 클로나제팜, 페니토인, 라모트리진, 발프로인산, 가바펜틴, 카바마제핀), 항우울제(예를 들어, 네파조돈, 플루복사민), 당뇨병 치료제(예를 들어, 글리피자이드, 글리부라이드, 메트포민), 항이노제(예를 들어, 데스모프레신), 항구토제(예를 들어, 온단세트론), 항진균제(예를 들어, 이트라코나졸), 항히스타민제(예를 들어, 테페나딘), 항고지질단백혈제(예를 들어, 로바스타틴, 프라바스타틴), 항고혈압제(예를 들어, 니페디핀, 에날라프릴, 퀴나프릴, 독사조신, 캅토프릴, 베나제프릴, 딜티아젠펜, 로사탄, 포시노프릴), 항염제(예를 들어, 디클로페낙, 케토프로펜, 나부메톤, 에토도락, 옥사프로진, 메살라민, 나프록센), 항종양제(예를 들어, 류프롤라이드, 플루타마이드), 항과킨슨제(예를 들어, 브로모크립틴), 항정신병제(예를 들어, 클로자핀), 항혈전제(예를 들어, 티클로피딘, 에녹사파린), 항게양제(예를 들어, 오메프라졸, 파모티딘, 란소프라졸, 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘), 항바이러스제(예를 들어, 사퀴나버, 아사이클로버, 팜시클로버, 라미부딘, 스타부딘, 지도부딘), 불안치료제(예를 들어, 알프라졸람), 강심제(예를 들어, 디곡신), 중추신경계 흥분제(예를 들어, 페몰린), 이노제(예를 들어, 이소소바이드, 트리암테렌), 호르몬(예를 들어, 인슐린, 메드록시프로게스테론), 수면제(예를 들어, 졸피뎀), 면역억제제(예를 들어, 사이클로스포린, 아자디오프린), 마약성 진통제(예를 들어, 부토파놀, 모르핀), 연동 자극제(예를 들어, 시사프라이드), 양성전립선 비대증 치료제(예를 들어, 피나스테라이드) 및 혈관확장제(예를 들어, 펜톡시필린)와, 약제용 소금, 용매 화합물, 에스테르, 그들의 합성물, 파생물 및 입체 이성질체를 포함한다.

특히 바람직한 약물은 류프롤라이드, 인슐린, 파모티딘, 프로바스틴 나트륨, 에녹사파린, 시사프라이드, 약제용 소금, 용매 화합물, 에스테르, 그들의 합성물, 파생물 및 입체 이성질체를 포함한다.

또한, 침투 증진제, 항자극제 등과 같은 다른 부형제(賦形劑)도 포함될 수 있는 것을 이해해야 한다.

따라서, 한 양태에 있어서, 본 발명은 액체를 통해 확산될 물질을 함유하는 액체 매개물과 유체 연통하는 만곡 모드 변환기를 배치하는 단계와, 만곡 모드 변환기를 진동시켜 액체를 통한 물질의 확산을 증진시키는 음파를 발생하도록 만곡 모드 변환기에 교류 전압 신호를 인가하는 단계를 구비하는, 소노포레시스에 의해 액체를 통한 물질의 확산을 증진시키는 방법을 제공한다.

본 발명의 다른 양태는 박막을 통해 침투될 물질 및 박막과 유체 연통하는 만곡 모드 변환기를 배치하는 단계와, 박막을 통한 물질의 침투를 적어도 부분적으로 증진시키는 주파수 및 강도의 음파 진동을 발생시키도록 만곡 모드 변환기에 교류 전압 신호를 인가하는 단계를 구비하는, 박막을 통한 물질의 침투를 증진시키는 방법을 제공한다.

이러한 방법은 경피/경점막 약물 전달, 체액 모니터 목적뿐만 아니라 물질이 필터 박막을 통해 침투하는 비율을 증진시켜 여과된 물질을 생성하는 다른 목적에도 사용될 수 있다.

다른 양태에 있어서, 본 발명은 만곡 모드 변환기를 진동하게 하는 교류 전압 신호원과 전기적으로 통하는 만곡 모드 변환기와, 만곡 모드 변환기 진동에 의해 발생된 음파의 압축과를 수신하도록 만곡 모드 변환기와 유체 연통하는 박막과, 그리고 만곡 모드 변환기에 의해 발생된 음파로 인해 증진된 비율로 박막을 통해 적어도 부분적으로 침투하는 박막과 접촉하는 물질을 구비하는, 박막을 가로지르는 물질의 침투를 증진시키는 만곡 모드 소노포레시스 장치를 제공한다.

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 진피/점막의 박막에 인접 배치되고 인가된 교류 전압 신호에 반응하여 진동함으로써 음파를 발생시키는 만곡 모드 변환기와, 만곡 모드 변환기의 진동이 피부 또는 점막속으로 물질의 침투를 증진시키도록 만곡 모드 변환기와 유체 연통하게 배치된 치료상 효과적인 양의 약물 물질을 구비하는, 경피/경점막 약물 전달 장치가 제공된다.

본 발명은 동일한 참조 번호가 대응하는 또는 동일한 구성요소를 지시하는 첨부 도면을 참조하여 설명될 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 경피/경점막 소노포레시스 장치의 사시도.

도 2는 도 1의 실시예의 단면도.

도 3은 이중층 만곡 모드 변환기의 만곡 동작을 도시하는 단면도.

도 4는 본 발명을 검사하는데 사용된 프란쯔 셀 검사 장치의 개략 측면도.

도 5는 본 발명을 사용한 비교 검사의 결과를 도시하는 그래프.

실시예

여기에 사용된 용어 "하단면" 또는 "하부면"은 사용자의 피부/점막(또는 경우에 따라, 다른 박막)에 가장 가깝게 배치된 표면을 가리키며, "상단면" 또는 "상부면"은 사용자의 피부/점막(또는 경우에 따라, 다른 박막)에서 가장 멀리 배치된 표면을 가리킨다. 약물의 "치료상 효과적인" 양이라는 말은 예상되는 사용 환경 및 조건하에서 만족스러운 생리학적 효과를 달성 하는데 충분한 양을 가리킨다. 본 발명에 관한 매우 다양한 약물 및 용도의 관점에서 얼마만한 양의 특정 약물이 치료상 효과적인지를 정하는 것은 비실용적이다. 그럼에도 불구하고, 당업자라면 본 발명의 개시와 함께 그들의 기초 지식 및 경험을 기초로 어려움없이 또는 과도한 실험없이 그러한 양을 결정할 수 있다.

도 1 및 2는 경피 약물 전달용으로 설계된 본 발명의 바람직한 실시예인 장치(10)의 사시도 및 단면도를 각각 도시한다. 도 2에서 가장 잘 알 수 있는 바와 같이, 장치(10)는 바람직하게는 티타늄으로 제조된 가요성 디스크(12)와, 바람직하게는 피에조세라믹(piezoceramic) 재료(예를 들어, 모간 마트록 인코포레이티드 또는 케라모스 인코포레이티드 또는 오오라 세라믹 인코포레이티드에서 제조된 PZT4 또는 PZT8)로 제조된 압전 디스크(14)를 포함한다. 그 밖의 바람직한 가요성 층용 재료에는 알루미늄과 황동이 포함된다. 가요성 디스크의 일면은 부착을 위한 준비로서 바람직하게는 샌드 블라스팅(sand blasting), 거친 샌딩(rough sanding) 또는 MEK(methyl ethyl ketone)에 의해 거칠게 가공된다. 바람직하게는 고벗김저항성, 고 전단 강도, 고온 및 고 도전성의 접착제로 제조된 접착층(16)은 가요성 층(12)과 압전 층(14)을 서로 결합시킨다. 텍스터 코포레이션에 의해 제조된 hysol EA9432NA 뿐만 아니라 3M™ 브랜드 DP460, DP100, 1751B/A(미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 미네소타 마이닝 앤드 매뉴팩처어링 컴패니) 및 Hysol 9460도 접착제로서 바람직하다. 또한, 몇가지 경우에 가요성 층의 하부면을 니켈 또는 크롬으로 도금하여 부식의 가능성을 감소시키는 것도 바람직하다.

압전 디스크(14)에 집합적으로 결합된 가요성 디스크(12)는 만곡 모드 변환기 조립체(50; 도 2 및 이하에서 설명되는 도 3에서 150으로 가장 잘 도시됨)를 형성한다.

도 1 및 2를 참조하면, 음전기 도선(44)은 압전 층(14)의 음극(하부면)에 도전 상태로 접촉된다. 상기 도선은 2 개의 디스크 사이에서 유지되는 구리 테이프에 납땜되거나 (도시된 바와 같이) 가요성 층(12)에 직접 납땜되어, 가요성 층(12)에서 압전 층(14)의 하부면으로 충분한 도전성을 제공한다. 보다 바람직하게는, 도선(44)의 선단은 가요성 층(12)과 압전 층(14) 사이에 압착된다(도시하지 않음). 양전기 도선(42)은 바람직하게는 납땜에 의해 압전 층(14)의 양극(상부면)에 도전 상태로 접촉된다. 전압 신호가 압전 재료에 걸쳐 충분히 인가될 수 있는 한, 어떠한 적절한 구성도 당업자에 의해 사용될 수 있음은 물론이다.

도 2에 도시된 바와 같이, 가요성 디스크(12)와 압전 디스크(14)를 구비하는 변환기 조립체(50)의 상부면은 포팅(potting) 재료(18)의 층내에 "포팅"되거나 피복된다. 포팅 층(18)은 바람직하게는 플라스티딕(Plastidip)™, 3M 브랜드 DP270 또는 DP100 또는 어떠한 피복 또는 비도전성 재료층 등의 폴리머 접착 수지로도 제조되어, 전기적 및 화학적 절연체로서 사용될 뿐만 아니라 컵 형상의 현수식 하니스(24; harness)와 전기 도선(42와 44)을 제 위치에 고정시키는데 일조한다. 상기 컵 형상의 현수식 하니스(24; 도 1에 가장 잘 도시됨)는 하우징 커버(22; 도 2에서 가장 잘 도시됨)의 일부이다. 하우징 커버(22)는 어떠한 적절한 플라스틱 또는 그 외의 재료로도 제조된다. 하우징 커버(22)상의 둘레 플랜지(26)는 생체접착성 링 층(28)이 부착될 수 있는 표면을 제공한다. 물론, 생체접착제가 사용된다면, 이것은 장치의 특정 용도(예를 들어, 계획된 위치 및 접촉 기간)에 의존하는 것이다.

도시된 특정 실시예에 있어서, 도 2에서 가장 잘 보이는 약물 함유 매트릭스층(30)은 가요성 디스크(12)의 하부면에 배치된다. 매트릭스층(30)은 치료상 효과적인 양의 약물 함유 액체를 변환기 조립체 아래의 위치에서 보유할 수 있는 스폰지 형태 또는 그외의 흡수성 재료로 제조될 수 있는 것이 바람직하다. 또한 매트릭스층(30)은 약물을 함유하거나/함유하고 매트릭스층을 가요성 층, 피부/점막, 또는 양쪽에 부착시키기 위해 접착제를 부분적으로 또는 전체적으로 포함한다. 또한, 약물 또는 그 밖의 물질을 적절한 위치에 제공하는데 적합한 다양한 대체물이 존재할 수 있음은 물론이다. 예를 들어, 사용 전에 액체, 겔, 또는 크림 함성물이 변환기 조립체의 하부면 또는 피부/점막에 직접 피복될 수 있다. 만곡 모드 변환기가 위에 배치될 수 있는 별개의 약물 함유 접착제 패치를 사용하는 다른 선택도 있다. 그러한 패치는 접착제내로 직접 혼합된 약물을 갖는, 접착제에 약물이 있는 유형의 패치이거나, 특히 패치의 리저버 챔버 부분에 약물이 수용된 리저버 형태의 패치일 수 있다. 치료상 효과적인 양의 약물을 제공하기 위해 별개의 패치를 사용하는 한가지 가능한 장점은 변환기 장치를 교체할 필요없이 패치를 쉽게 교체할 수 있다는 것이다.

하우징 커버(22)와 변환기 조립체(50) 사이에 형성된 리저버(32)는, 예를 들어 약물 함유 액체를 수용하는데 유리하게 사용될 수 있다. 만일 그렇다면, 액체(도시않음)는 매트릭스 층(30)을 거쳐 변환기 하부 아래의 위치로 이동될 것이다. 채널, 통로 등(도시않음)을 매트릭스 층(30) 또는 가요성 디스크(12)에 형성하여 리저버(32)에서 변환기 조립체(50) 아래의 위치로의 액체 이송에 일조할 수도 있다.

또한, 소정의 용도에 있어서 변환기(50), 이 경우에는 가요성 디스크(12)의 하부면에, 예를 들어 미소하게 접힌 와플형 또는 핀 패턴과 같은 릴리프 구조를 제공하는 것도 바람직하다. 그러한 구조는 가요성 디스크(12)의 하부상에 직접 형성될 수 있거나, 미소구조의 폴리머 필름이 적용될 수도 있다. 그러한 구조는 기포 형성용 핵형성 사이트로서 작용함으로써 변환기에 의해 생성되는 캐비테이션 효과를 증진시킨다고 여겨진다.

변환기 조립체(50)는 교류 전압 신호원(40; 개략적으로 도시됨)을 음극 및 양극 도전(42,44)을 통해 압전 디스크(14)로 인가함으로써 구동된다. 이것에 의해, 변환기 조립체는, 도 3에 도시된 바와 같이 진동 방식으로 만족되는데, 도 3은 압전층(114)에 결합된 가요성 층(112)을 구비하는 만족 모드 변환기 조립체(150)의 측면도로서, 만족 동작을 과장되게 도시하고 있다. 인가된 전압 신호로 인해 압전 층(114)이 팽창하므로, 이점쇄선으로 도시된 층(114a와 112a)과 같이 변환기가 만족하게 된다. 전압 신호가 극성을 역전시키는 경우에, 압전 층이 수축하므로, 이점쇄선으로 도시된 층(114b와 112b)과 같이 변환기가 반대방향으로 만족된다. 최대의 만족 운동은 디스크의 중앙 및 외측 가장자리에서 발생함을 알 수 있다. 이러한 최대의 만족 동작 영역을 파복(antinodes)이라 부른다. 파복 사이에는 최소 만족 운동 영역이 존재하며, 이 영역을 노드 링(152; nodal ring)이라 부른다. 도 1 및 2에서 가장 잘 알 수 있는 바와 같이, 현수식 하니스(24)는 디스크의 노드 링을 따라 변환기 조립체(50)를 유지하도록 배치되는 것이 바람직하다. 이러한 위치결정은 변환기를 다른 곳에서 유지할 때 발생할 수 있는 감쇄 효과를 최소화한다.

물론, 바람직한 신호 주파수와 전압은, 장치의 계획된 용도에 맞게 사용되는 가요성 층과 압전 재료의 크기, 종류 및 숫자에 실질적으로 의존한다. 도 1 및 2에 도시된 바와 같은, 경피 약물 전달 또는 체액 모니터에 있어서, 변환기 조립체[50; 압전 디스크(14), 접착제(16) 및 가요성 디스크(12)]의 두께는 약 1cm 미만인 것이 바람직하다. 피부를 향한 하부면의 표면 영역은 약 10 내지 50 cm^2 인 것이 바람직하다. 전압 신호는 통상 형태상으로 사인곡선이며 주파수는 약 10kHz 내지 약 20MHz 인 것이 바람직하며 약 15 내지 100kHz인 것이 보다 바람직하다. 인가된 특정 주파수는 변환기 조립체가 공진 상태로 진동하도록 하는 것이 바람직하다. 전압 신호의 실효 전압(rms voltage)은 일반적으로 30 내지 300 V의 범위이다. 그러한 장치는 적절한 침투의 증진을 제공하도록 약 0.05 내지 약 5W/ cm^2 에 속하는 전력을 필요로 한다고 예상되며, 약 0.05 내지 약 1W/ cm^2 가 바람직하고, 약 0.05 내지 약 0.4W/ cm^2 가 보다 바람직하다.

만족 모드 변환기 조립체(50)는 연속적으로 작동되거나 간헐적으로 방출하는 감소된 듀티 사이클에서 작동될 수도 있다. 경피/경점막 약물 전달 및 체액 모니터를 위해서, 상기 듀티 사이클은 약 5% 내지 약 95%가 바람직하며, 약 10 내지 약 30%가 보다 바람직하다. 그렇게 감소된 듀티 사이클은 충분히 침투를 증진시키면서도 전력을 보존하는데 일조한다.

실험에 의한 검사

만족 모드 변환기를 사용하는 막 관통식 소노포레시스 검사는 도 4에 도시된 프란쯔 확산 셀(60)로서 공지된 장치를 사용하여 실행하였다.

실험에 1 및 2에서, 침투 검사는 사람 시체의 피부를 사용하여 실행하였다. 프란쯔 확산 셀(60)은 공액(64; donor liquid)내에 함유된 약물 물질이 박막, 이 경우에 시체 피부를 가로질러 수용액(66; receptor liquid)내로 침투했는지의 여부를 측정하기 위하여 사용되었다. 상술한 바와 같이, 검사에는 접착제(16)에 의해 피에조세라믹 디스크 층(14)에 접착된, 니켈 도금된 가요성 알루미늄 디스크 층(12)을 갖는 약 5 cm^2 의 만족 모드 변환기(50)를 사용하였다. 상기 피에조세라믹 디스크는 모간 마트록 인코로페이티드(P/N 12050-4, PZT-4 디스크)에서 제조한 것이다. 알루미늄 및 피에조세라믹 디스크의 두께는 모두 0.127cm이다. 알루미늄 디스크는 외경이 약 2.54cm이며 피에조세라믹 디스크는 외경이 약 1.9cm이다. 가요성 층(12)의 하부면은 기본적으로 매끄러우며 패턴이 형성되어 있지 않다. 전기 절연성 포팅 층(18)을 변환기의 상부면 위에 피복하였다.

변환기 조립체는 원통형 플라스틱의 현수식 하니스(25)에 의해 시체 피부(62)의 약 3mm 위에 현수되었다. 교류 전압 신호원(도시않음)을 음극 단자(46)와 양극 단자(48)에 각각 부착하고, 상술한 바와 같이 전기 도전(44와 42)을 통해 단자들을 각각 압전 디스크(14)에 차례로 접속시켰다. 변환기를 구동시키고 추출관(68)으로부터 하부 액체 챔버의 샘플을 모았다.

실험에 1 및 2는 단지 설명의 목적으로만 제시한 것이며, 이러한 유형의 시험관내 검사가 일반적으로 상당한 예증이 되는 것으로 고려될 지라도, 실험에 1 및 2의 검사는 최적화되지 않았으며 어떤 점에서는 결점을 포함할 수도 있다. 검사 결과의 타당성을 확실하게 입증하기 위해서 이러한 검사를 반복하여 정제하였다.

아래의 실험에 3에서는, 상술한 프란쯔 확산 셀, 물색깔의 염료 및 통상 물에 불투과성인 합성 박막을 사용하여 캐비테이션 및 침투 검사를 실행하였다. 실험에 3은 캐비테이션 발생과 침투 증진시 만곡 모드 변환기의 예외적인 효과를 분명하게 입증하였는데, 이것은 물질의 경피/경점막 이송을 촉진하는 장치의 기대 능력과 관련된다.

실험에 1

만곡 모드 소노포레시스 변환기가 장착된 세 개의 프란쯔 셀(액티브 셀)에 70+ ml의 인산염 완충 수용액(ppb)과 약 7cm²의 시체 피부 확산 영역 및 이것과 거의 동일한 크기의 변환기를 제공하였다. 비교를 위해, 어떠한 소노포레시스 변환기를 갖지 않는 3 개의 상이한 확산 셀(패시브 셀)을 사용하였으며, 10 ml의 수용액(ppb)과 2cm²의 시체 피부 확산 영역을 제공하였다. 여분의(가용성 수준을 넘는) 모르핀 염산염을 갖는 약 20ml의 공여액(ppb)을 시체 피부 위에 있는 각각의 프란쯔 셀의 상부에 추가하였다.

소노포레시스 변환기에는 초기에 약 1W/cm²의 전력, 약 26kHz의 공진 주파수, 약 200 V(rms)의 전압을 인가하였으며, 듀티 사이클은 연속적이었다. 실험은 5시간 이상 실행하였다. 세 개의 패시브 셀은 검출이 불가능한 수준의 모르핀을 투여하였다. 액티브 셀은 처음 1시간동안 약 100 마이크로그램/cm²/hr을 투여하였다. 그 후, 2 개의 액티브 셀은 단락되어 마지막 네 시간동안 30 마이크로그램/cm²/hr의 감소를 나타내었다. 7cm² 영역은 사람에게 대한 모르핀 전달의 일일 권장량의 약 두 배까지의 평균 전달량을 보인다.

이 실험에의 결과는 도 5에 개략적으로 도시되어 있다. 또한, 작동 주파수에서 공진 주파수로 변경된 100% 듀티 사이클에서 연속 구동하기 때문에 실험중 변환기에 열이 발생하였는데, 이 열은 변환기의 성능을 현저하게 떨어뜨린다.

실험에 2

살리실산을 사용하여 실험에 1에서 설명된 것과 유사한 실험을 수행하였다. 만곡 모드 소노포레시스 변환기가 장착된 3 개의 프란쯔 셀에는 70+ ml의 수용액(ppb)과 변환기와 유사한 크기를 갖는 7cm²의 시체 피부 확산 영역을 제공하였다. 비교를 위해, 어떠한 소노포레시스 변환기도 갖지 않는, 상이한 4 개의 패시브 셀을 사용하였으며, 10 ml의 수용액(ppb)과 2 cm²의 시체 피부 확산 영역을 제공하였다. 여분의(가용성 수준을 넘는) 살리실산을 갖는 약 20ml의 공여액(ppb)을 시체 피부 위에 있는 프란쯔 셀의 상부에 추가하였다.

소노포레시스 변환기에는 초기에 약 2W/cm²의 전력, 약 27kHz의 공진 주파수, 약 200 V(rms)의 전압을 인가하였으며, 듀티 사이클은 연속적이었다. 실험은 5시간 이상 실행하였다.

패시브 약물의 평균 유량은 약 200 마이크로그램/cm²/hr 이었다. 소노포레시스 약물의 평균 유량은 초기의 몇시간 동안은 약 700 마이크로그램/cm²/hr 이었다.

또한, 작동 주파수에서 공진 주파수로 변경된 100% 듀티 사이클에서 연속 구동하기 때문에 실험중 변환기에 열이 발생하였는데, 이 열은 변환기의 성능을 현저하게 떨어뜨린다. 더욱이, 패시브 경우에 실질적인 살리실산의 이송은 시체 피부 샘플의 질을 약하게 만든다.

실험에 3

실험에 1에 설명된 것과 유사한 성질의 실험을 청색 착색제를 첨가한 물을 사용하여 실행하였다. 프란쯔 셀에는 약 20ml의 청색 공여액, 약 70 ml의 수용액(물) 및 (정상 조건하에서 물에 불투과성인) 중간 박막으로서 3M 브랜드 퀀트 1240-4c 고밀도 폴리에틸렌 다공성 필름의 약 7cm² 확산 영역을 제공하였다. 장치에는 유사한 크기(약 5cm²)의 만곡 모드 소노포레시스 변환기를 장착하였다.

소노포레시스 변환기에는 초기에 약 2W/cm²의 전력, 약 28.6kHz의 공진 주파수, 약 160 V(rms)의 전압을 인가하였으며 듀티 사이클은 20%이었다. 실험은 5시간 이상 실행하였다. 청색 액체가 필름속으로 상당히 침투한 것을 발견하였다. 이것은 확산을 증진시키는 변환기의 성능을 입증한다. 흥미롭게도, 침투는 변환기의 중앙 바로 아래에서 약 5mm의 영역에서만 발생한 것으로 나타났는데, 이것은 노드 링의 외주내에 확산 강도를 집중시키는 장치의 성능을 보여준다.

바람직한 실시예로서 전술한 발명을 설명하였지만, 본 발명의 범위를 전술한 발명으로 제한하려는 의도는 아니다. 반대로, 본 발명의 범위는 모든 변형예를 포함하는 것으로 간주되며, 본 발명의 명세서를 읽는 당업자라면, 첨부된 청구범위에 추가 설정된 바와 같이, 여기에 개시된 본 발명의 일반적인 또는 특정한 양태중 하나 이상을 사용하여 다양한 변형예를 용이하게 실시할 수 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

소노포레시스에 의해 진피 또는 점막 조직을 통한 물질의 확산을 증진시키는 물질의 확산 증진 장치(10)로서,

진피 또는 점막 조직을 통해 확산될 물질과 유체 연통하는 만곡 모드 변환기(50)를 구비하며,

상기 변환기(50)는 가요성 층(12)에 결합되는 압전 재료층(14)을 구비하고,

상기 압전 재료층(14)은, 상기 만곡 모드 변환기(50)를 진동 방식으로 만곡시켜 진피 또는 점막 조직을 통한 물질의 확산을 증진시키는 음파를 발생시키는 교류 전압 신호원(40)과 전기적으로 통하는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 물질은 약물인 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 만곡 모드 변환기(50)는 그 노드 영역에서 만곡 모드 변환기를 선택적으로 유지하는 현수식 하니스(24)에 의해 유지되는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 가요성 층(12)은 티타늄, 알루미늄, 황동, 니켈, 스테인레스강 및 청동으로 이루어지는 군에서 선택된 금속을 포함하는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 압전 재료층(14)은 접착층(16)에 의해 가요성 층(12)에 결합되는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 압전 재료층(14)과 가요성 층(12)은 각각 디스크 형태인 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 디스크들의 결합된 두께는 10mm 미만인 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 8.

제2항에 있어서, 상기 약물은 베라파밀, 소타롤, 아미오다론, 플레카이니드, 세프프로질, 니트로푸란토인, 아지드로마이신, 세픽심, 클라리드로마이신, 사이프로프록사신, 세푸록심, 로라카베프, 오프록사신, 세프포독심, 아목시실린, 세파드록실, 클로나제팜, 페니토인, 라모트리진, 발프로인산, 가바펜틴, 카바마제핀, 네파조돈, 플루복사민, 글리피자이드, 글리부라이드, 메트포민, 데스모프레신, 온단세트론, 이트라코나졸, 테페나딘, 로바스타틴, 프라바스타틴, 니페디핀, 에날라프릴, 퀴나프릴, 독사조신, 캡토프릴, 베나제프릴, 딜티아젠펜, 로사탄, 포시노프릴, 디클로페낙, 케토프로펜, 나부메톤, 에토도락, 옥사프로진, 메살라민, 나프록센, 류프롤라이드, 플루타마이드, 브로모크립틴, 클로자핀, 티클로피딘, 에녹사파린, 오메프라졸, 파모티딘, 란소프라졸, 시메티딘, 라니티딘, 니자티딘, 사퀴나버, 아사이클로버, 팜시클로버, 라미부딘, 스타부딘, 지도부딘, 알프라졸람, 디곡신, 페물린, 이소소바이드, 트리암테렌, 인슐린, 메드록시프로게스테론, 졸피뎀, 사이클로스포린, 아자디오프린, 부토파놀, 모르핀, 시사프라이드, 피나스테라이드 및 펜톡시필린과, 약제용 소금, 용매 화합물, 에스테르, 그들의 합성물, 파생물 및 입체 이성질체로 이루어지는 군으로부터 선택된 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 약물은 류프롤라이드, 인슐린, 파모티딘, 프로바스틴 나트륨, 에녹사파린, 시사프라이드, 약제용 소금, 용매 화합물, 에스테르, 그들의 합성물, 파생물 및 입체 이성질체로 이루어지는 군에서 선택된 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 교류 전압 신호는 10 내지 30%의 듀티 사이클에서 인가되는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 교류 전압 신호원(40)은 0.05 내지 0.5W/cm²의 전력을 변환기(50)로 공급하는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 12.

제1항에 있어서, 상기 교류 전압 신호의 주파수는 변환기(50)를 공진 상태로 진동시키는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 13.

제1항에 있어서, 상기 변환기(50)는 10kHz 내지 20MHz의 주파수로 진동하는 것인 물질의 확산 증진 장치.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

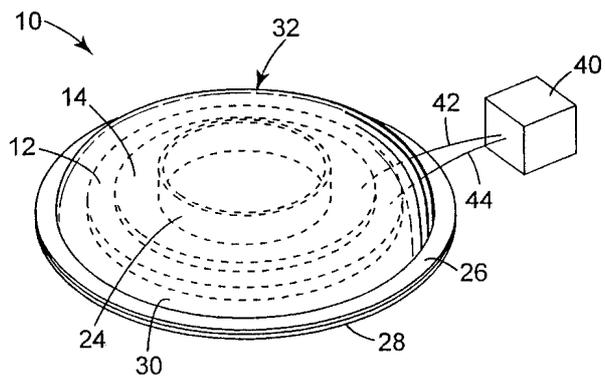
삭제

청구항 23.

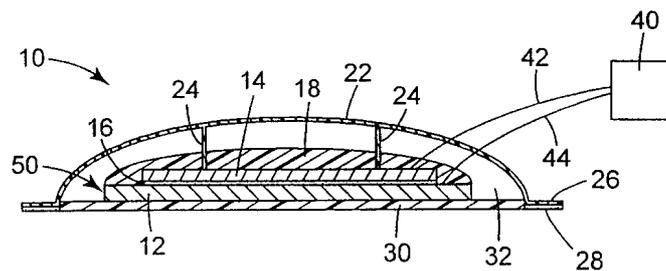
삭제

도면

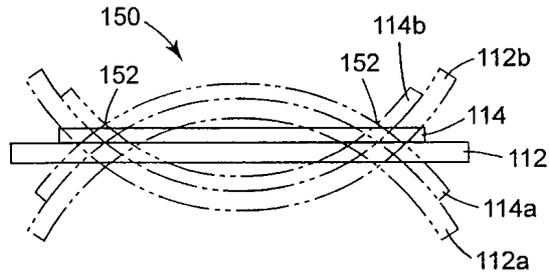
도면1



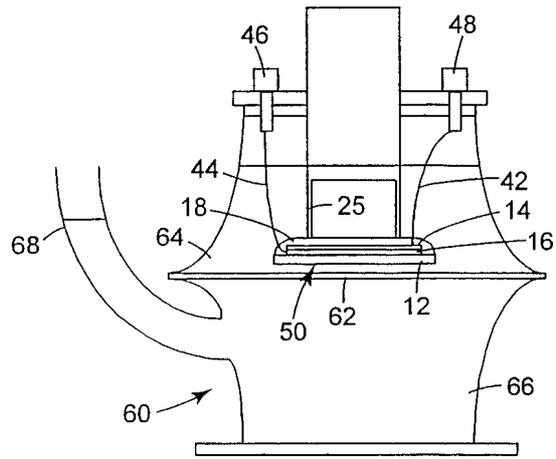
도면2



도면3



도면4



도면5

