



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월26일

(11) 등록번호 10-2595001

(24) 등록일자 2023년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)

A61K 47/32 (2017.01) A61K 47/34 (2017.01)

A61K 47/38 (2006.01) D01D 5/00 (2006.01)

D01F 6/16 (2006.01) D01F 6/26 (2006.01)

D01F 6/62 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/70 (2021.05)

A61K 31/573 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7024907

(22) 출원일자(국제) 2018년01월22일

심사청구일자 2021년01월22일

(85) 번역문제출일자 2019년08월23일

(65) 공개번호 10-2019-0126306

(43) 공개일자 2019년11월11일

(86) 국제출원번호 PCT/DK2018/050010

(87) 국제공개번호 WO 2018/133910

국제공개일자 2018년07월26일

(30) 우선권주장

PA 201770043 2017년01월23일 덴마크(DK)

(56) 선행기술조사문헌

W02015189212 A1*

Xin, Y., et al., Journal of Polymer Research,

2011, vol. 18, pp. 477-482 (2010.04.27.) 1

부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에이에프와이엑스 테라퓨틱스 에스에이

덴마크 2300 코펜하겐 에스 레르그라브스베이 57,
2. 티브이

(72) 발명자

한센 옌스

덴마크 2830 비룸 아빌드가즈베 174

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 55 항

심사관 : 강덕희

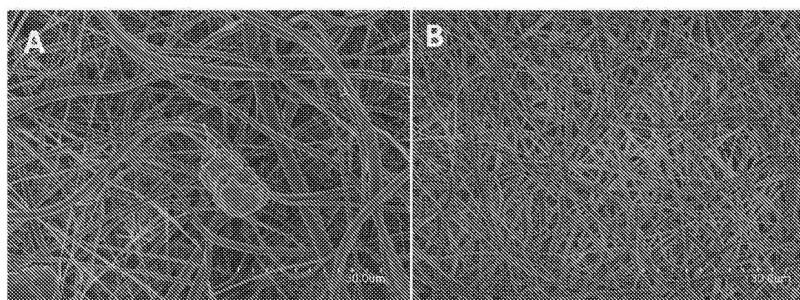
(54) 발명의 명칭 높은 함량의 생체접착성 물질을 가지는 전기방사 섬유 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 전기방사 섬유의 제조 방법에 관한 것으로서, v) 섬유-형성 친수성 중합체를 C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 용해하는 단계, vi) 물에 생체접착성 물질을 용해하는 단계로서, 상기 생체접착성 물질은 25℃에서 3 g/100 ml 이상 또는 25℃에서 10 g/100 ml 이상의 물에 대한 용해도를 가지고, 생체접착성 물질은 25℃에서

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



0.5 g/100 ml 이하 또는 25℃에서 0.1 g/100 ml 이하의, C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 대한 용해도를 가지는 것인 단계, vii) ii)로부터 생성되는 용액을 i)로부터 생성되는 용액에 교반하면서 첨가하는 단계로서, 이에 따라 생체접착성 물질이 석출되어 균질 현탁액이 형성되며, 생체접착성 물질은 입자로서 부유하는 것인 단계, 및 viii) 균질 현탁액을 전기방사하여 친수성 섬유를 얻는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 47/34 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

D01D 5/003 (2013.01)

D01F 6/16 (2013.01)

D01F 6/26 (2013.01)

D01F 6/625 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

전기방사 섬유의 제조 방법으로서,

i) C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 폴리비닐피롤리돈, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 아크릴레이트 및 아크릴계 공중합체 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 섬유-형성(fiber-forming) 친수성 중합체를 용해하는 단계;

ii) 물에 텍스트란, 폴리에틸렌 옥시드류(PEO), 알기네이트(alginate), 트라가칸트(tragacanth), 카라기난(carrageenan), 펙틴, 젤라틴, 구아(guar), 크산탄(xanthan), 젤란(gellan), 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리비닐알코올(PVA), 아크릴산의 중합체(PAA), 키토산, 렉틴(lectins), 티올레이트 중합체(thiolated polymers), 폴리옥스 WSR(polyox WSR), PAA-co-폴리에틸렌 글리콜(PAA-co-PEG) 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 생체접착성 물질(bioadhesive substance)을 용해하는 단계로서, 상기 생체접착성 물질은 25℃에서 3 g/100 ml 이상의 물에 대한 용해도를 가지고, 생체접착성 물질은 25℃에서 0.5 g/100 ml 이하의 C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 대한 용해도를 가지는 것인 단계;

iii) ii)로부터 생성되는 용액을 i)로부터 생성되는 용액에 교반하면서 첨가하여, 균질 혼합물을 형성하는 단계; 및

iv) 균질 혼합물을 전기방사하여 전기방사 섬유를 얻는 단계

를 포함하는 전기방사 섬유의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 i) 또는 단계 ii)에서 약물 물질을 용해하거나 현탁하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체접착성 물질은 PEO인 제조 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체접착성 물질은 100,000 내지 500,000 돌턴의 분자량을 가지는 것인 제조 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 생체접착성 물질은 200,000 돌턴의 분자량을 가지는 것인 제조 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 섬유는 폴리비닐피롤리돈, 아크릴레이트 및 아크릴계 공중합체, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 친수성 중합체를 함유하는 것인 제조 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 섬유 내의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도가, 총 건조 중량의 함을 기준으로, 40 % 내지 70 %w/w, 45 내지 70 %w/w, 또는 50 % 내지 70 %w/w인 제조 방법.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 30 % 내지 60 %w/w, 35 % 내지 60 %, 또는 40 % 내지 55 %w/w인 제조 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, C1-C3 알코올은 에탄올인 제조 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 단계 i)에 약물 물질을 첨가하는 단계를 추가적으로 포함하는 제조 방법.

청구항 13

제2항 또는 제12항에 있어서, 약물 물질은 항염증 약물 물질인 제조 방법.

청구항 14

제2항 또는 제12항에 있어서, 약물 물질은 코르티코스테로이드인 제조 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 전기방사 친수성 섬유를 소수성 층과 접촉하는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 코르티코스테로이드는 클로베타솔 프로피오네이트인 제조 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 친수성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 유형 B, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 900,000 Da 내지 3,000,000 Da인 제조 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 1,500,000 Da인 제조 방법.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 섬유 내의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 50 % 내지 85 %w/w인 제조 방법.

청구항 21

제9항에 있어서, 섬유 내의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 45 % 내지 70 %w/w인 제조 방법.

청구항 22

제10항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 35 % 내지 60 %인 제조 방법.

청구항 23

제10항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 40 % 내지 55 %인 제조 방법.

청구항 24

제10항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 함을 기준으로, 40 %w/w인 제조 방법.

청구항 25

제15항에 있어서, 소수성 층은 폴리(카프로락톤)를 포함하는 제조 방법.

청구항 26

친수성 섬유-형성 중합체;

텍스트란, 폴리에틸렌 옥시드류(PEO), 알기네이트(alginate), 트라가칸트(tragacanth), 카라기난(carrageenan), 펙틴, 젤라틴, 구아(guar), 크산탄(xanthan), 젤란(gellan), 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리비닐알코올(PVA), 아크릴산의 중합체(PAA), 키토산, 렉틴(lectins), 티올레이트 중합체(thiolated polymers), 폴리옥스 WSR(polyox WSR), PAA-co-폴리에틸렌 글리콜(PAA-co-PEG) 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 생체접착성 물질로서, 25℃에서 3 g/100 ml 이상의 물에 대한 용해도를 가지고, 25℃에서 0.5 g/100 ml 이하의 C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 대한 용해도를 가지며, 100,000 내지 500,000 돌턴의 분자량을 가지는 생체접착성 물질; 및

약물 물질

을 포함하는 전기방사 섬유.

청구항 27

제26항에 있어서, 친수성 섬유-형성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 아크릴레이트 및 아크릴계 공중합체, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 전기방사 섬유.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 친수성 섬유-형성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 유형 B, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 전기방사 섬유.

청구항 29

제27항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 900,000 Da 내지 3,000,000 Da인 전기방사 섬유.

청구항 30

제27항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 1,500,000 Da인 전기방사 섬유.

청구항 31

제26항 또는 제27항에 있어서, 섬유 내의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도가, 총 건조 중량의 함을 기준으로, 50 % 내지 85 %w/w인 전기방사 섬유.

청구항 32

제26항 또는 제27항에 있어서, 섬유 내의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도가, 총 건조 중량의 함을 기준으로, 45 % 내지 70 %w/w인 전기방사 섬유.

청구항 33

삭제

청구항 34

제26항 또는 제27항에 있어서, 생체접착성 물질은 PEO인 전기방사 섬유.

청구항 35

삭제

청구항 36

제26항 또는 제27항에 있어서, 생체접착성 물질은 200,000 돌턴의 분자량을 가지는 전기방사 섬유.

청구항 37

제26항 또는 제27항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 35 % 내지 60 %인 전기방사 섬유.

청구항 38

제26항 또는 제27항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 40 % 내지 55 %인 전기방사 섬유.

청구항 39

제26항 또는 제27항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 40 %w/w인 전기방사 섬유.

청구항 40

제26항 또는 제27항에 있어서, 약물 물질은 항염증 약물 물질인 전기방사 섬유.

청구항 41

제26항 또는 제27항에 있어서, 약물 물질은 코르티코스테로이드인 전기방사 섬유.

청구항 42

제41항에 있어서, 코르티코스테로이드는 클로베타솔 프로피오네이트인 전기방사 섬유.

청구항 43

제1항 또는 제2항의 제조 방법에 따라 제조되는 전기방사 섬유.

청구항 44

적층된 약학 조성물로서,

(a) (i) 친수성 섬유-형성 중합체;

(ii) 텍스트란, 폴리에틸렌 옥시드류(PEO), 알기네이트(alginate), 트라가칸트(tragacanth), 카라기난(carrageenan), 펙틴, 젤라틴, 구아(guar), 크산탄(xanthan), 젤란(gellan), 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리비닐알코올(PVA), 아크릴산의 중합체(PAA), 키토산, 렉틴(lectins), 티올레이트 중합체(thiolated polymers), 폴리옥스 WSR(polyox WSR), PAA-co-폴리에틸렌 글리콜(PAA-co-PEG) 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 생체접착성 물질로서, 25℃에서 3 g/100 ml 이상의 물에 대한 용해도를 가지고, 25℃에서 0.5 g/100 ml 이하의 C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 대한 용해도를 가지며, 100,000 내지 500,000 돌턴의 분자량을 가지는 생체접착성 물질; 및

(iii) 약물 물질

을 포함하는 친수성 전기방사 층; 및

(b) 소수성 층

을 포함하는 적층된 약학 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 친수성 섬유-형성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 아크릴레이트 및 아크릴계 공중합체, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 적층된 약학 조성

물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 친수성 섬유-형성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 유형 B, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 적층된 약학 조성물.

청구항 47

제45항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 900,000 Da 내지 3,000,000 Da인 적층된 약학 조성물.

청구항 48

제45항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 1,500,000 Da인 적층된 약학 조성물.

청구항 49

제44항 또는 제45항에 있어서, 섬유 내의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 50 % 내지 85 %w/w인 적층된 약학 조성물.

청구항 50

제44항 또는 제45항에 있어서, 섬유 내의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 45 % 내지 70 %w/w인 적층된 약학 조성물.

청구항 51

삭제

청구항 52

제44항 또는 제45항에 있어서, 생체접착성 물질은 PEO인 적층된 약학 조성물.

청구항 53

삭제

청구항 54

제44항 또는 제45항에 있어서, 생체접착성 물질은 200,000 돌턴의 분자량을 가지는 적층된 약학 조성물.

청구항 55

제44항 또는 제45항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 35 % 내지 60 %인 적층된 약학 조성물.

청구항 56

제44항 또는 제45항에 있어서, 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도가, 총 건조 중량의 합을 기준으로, 40 % 내지 55 %인 적층된 약학 조성물.

청구항 57

제44항 또는 제45항에 있어서, 약물 물질은 항염증 약물 물질인 적층된 약학 조성물.

청구항 58

제44항 또는 제45항에 있어서, 약물 물질은 코르티코스테로이드인 적층된 약학 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 코르티코스테로이드는 클로베타솔 프로피오네이트인 적층된 약학 조성물.

청구항 60

제44항 또는 제45항에 있어서, 소수성 층은 폴리(카프로락톤), 폴리에틸렌-코-비닐 아세테이트, 에틸 셀룰로오스, 카르보탄, 및 폴리소프탄으로 구성되는 군으로부터 선택되는 중합체를 포함하는 것인 적층된 약학 조성물.

청구항 61

제44항 또는 제45항에 있어서, 소수성 층은 폴리(카프로락톤)을 포함하는 적층된 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 높은 함량, 즉 섬유 내 생체접착성 물질(bioadhesive substance)의 농도가 건조 상태 기준으로 30 %w/w 이상인 생체접착성 물질을 가지는 생체접착성 전기방사 섬유에 관한 것이다. 상기 섬유는 구강 점막(mucosa) 또는 피부를 통하여 조직 순환계에 약물 물질을 전달하기 위해, 점막 또는 피부, 특히 구강 점막에 적용을 위한 약학 또는 화장품 조성물에 사용된다.

배경 기술

- [0002] 많은 물질들이 생체접착성 특성을 가진다. 생체접착성 물질을 함유하는 전기방사 섬유의 제조에 있어서, 소정 기간의 시간 동안 점막 또는 피부에 대한 접착력을 얻기 위한 충분한 양으로 생체접착성 물질의 혼입을 가능하게 하기 위하여, 개별적인 성분들의 균형을 맞추는 것과, 또한 섬유(예를 들어, 약학 또는 화장품 조성물의 형태)가 적용 부위에서 방출되거나 분리되지 않도록 하는 것이 도전 과제이다.
- [0003] 본 발명은 WO 2015189212로 공개된 생체접착성 전기방사 섬유에 관한 본 출원인의 선행 특허 출원의 더 개선된 발명이다. 상기 공보로부터, 예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)는 생체접착성 물질에 사용될 수 있고, 이의 용해도 특성 뿐만 아니라 접착 특성 때문에, 2,000,000 돌턴의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 옥사이드와 같은 높은 분자량의 폴리에틸렌 옥사이드류가 바람직하다는 것은 분명하다. WO 2015189212에 기재된 전기방사 공정은 친수성 섬유-형성 중합체는 용해되지만, 생체접착성 물질은 용해되지 않고 고체 형태로 용매에 첨가되는 하나의 용매의 사용과 관련이 있다.
- [0004] 「Xin et al: Fluorescent poly(p-phenylene vinylen)/poly(ethylene oxide) nanofibers obtained by electrospinning, Journal of Polymer Research vol.18, No.4, 27 April 2010」는 전기방사에 의해 얻어지는 형광성 PPV/PEO 나노섬유에 관한 것이다. PPV는 소수성 중합체이다. 본 발명은 친수성 섬유-형성 중합체에 관한 것이다.

발명의 내용

- [0005] 본 발명은 생체접착성 물질(들)의 용액을 친수성 섬유-형성 중합체(들)의 용액에 첨가하는 단계를 포함하고, 첨가의 결과로 생체접착성 물질이 석출되는 전기방사 섬유의 제조 방법을 제공함으로써 상기 문제점을 해결한다.
- [0006] 따라서, 본 발명은 전기방사 섬유의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 다음의 단계를 포함한다:
- [0007] i) C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 섬유-형성 친수성 중합체를 용해하는 단계,
- [0008] ii) 물에 생체접착성 물질을 용해하는 단계로서, 상기 생체접착성 물질은 25℃에서 3 g/100 ml 이상 또는 25℃에서 10 g/100 ml 이상의 물에 대한 용해도를 가지고, 생체접착성 물질은 25℃에서 0.5 g/100 ml 이하 또는 25℃에서 0.1 g/100 ml 이하의, C1-C3 알코올로부터 선택되는 알코올에 대한 용해도를 가지는 것인 단계,
- [0009] iii) ii)로부터 생성되는 용액을 i)로부터 생성되는 용액에 교반하면서 첨가하는 단계로서, 이에 따라 생체접착성 물질이 석출하여 균질 현탁액이 형성되며, 생체접착성 물질은 입자로서 부유하는 것인 단계, 및
- [0010] iv) 균질 현탁액을 전기방사하여 친수성 섬유를 얻는 단계.
- [0011] 따라서, 본 발명은 물 - 용해됨 - 과 알코올 - 석출됨 - 간의 생체접착성 물질의 용해도 차이에 기초한다. 상기에서 살펴본 바와 같이, 단계 i)의 알코올 중 물 함량은 상대적으로 낮아야 한다. 이는 친수성 중합체(들)은 알코올에 용해된다는 사실 때문이며, 친수성 섬유-형성 중합체는 일반적으로 물 또는 수성 매질에서 팽창하기 때

문에, 전기방사 준비가 된 현탁액의 최종 물 함량이 20-50 %w/w를 초과해서는 안된다는 점에 주의해야 하고, 현탁액이 너무 끈적한 점도를 가져서 이를 응고시키지 않고서는 현탁액이 니들(needle)을 통해 전달될 수 없게 되어 결과적으로 섬유가 형성되지 않는 것을 막기 위해, 팽창을 제어하는 것이 중요하다. 만약 물의 양이, 예를 들어, 50 %w/w에 해당된다면, 팽창을 막기 위해 방사 공정이 에탄올과 수성 용액의 혼합 후 곧(30 분 내지 1 시간 이내에) 개시된다고 생각된다.

[0012] 따라서, 결과로 얻어지는 알코올-물 혼합물에서 뿐만 아니라 알코올에서도 친수성 섬유-형성 중합체(들)의 용해도는 중요하다. 알코올 및 결과로 얻어지는 알코올-물 혼합물에 대한 친수성 중합체의 용해도는 25℃에서 3 g/100 ml 이상 또는 25℃에서 10 g/100 ml 이상이다.

[0013] 더욱이, 결과로 얻어지는 알코올-물 혼합물에 대한 생체접착성 물질의 용해도는 25℃에서 0.5 g/100 ml 이하 또는 25℃에서 0.1 g/100 ml 이하이다.

[0014] 약물 물질은 그 용해도에 따라 상기 제조 방법의 단계 i) 또는 ii)에 포함될 수 있다.

[0015] 예를 들어, 2,000,000 돌턴의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 옥시드는 탁월한 생체접착성 특성을 가지지만, 본 발명자들은 PEO 2,000,000이 사용되었을 때 전기방사 공정이 최적이지 아니라는 것을 알아냈다. PEO의 상대적으로 긴 사슬과 관련되는 PEO의 높은 분자량 때문에, PEO 2,000,000은 섬유 중 섬유-형성 친수성 중합체와 혼합하려고 하지만, 사슬 길이 때문에, 예를 들어, PEO 2,000,000의 작은 표면적 때문에, 섬유 중의 PEO 2,000,000의 분포는 너무 무작위일 수 있다. 이를 완화하고 더 균일한 분포를 얻기 위해, 미소화된 PEO 2,000,000을 사용한 실험이 행해졌다. 그러나, 충분히 작은 입자 크기의 PEO 2,000,000을 얻는 것은 가능하지 않았다. 따라서, 미소화된 PEO 2,000,000을 사용할 때, 방사 공정에 사용되는 니들은 쉽게 막히는 것 같고, 결과로 얻어지는 섬유는 원했던 것보다 덜 튼튼한 것 같다.

[0016] 더욱이, 본원의 실시예로부터 보이는 바와 같이, PEO의 분자량이 현저하게 감소되더라도, 친수성 중합체와 함께 하는 알코올성 용매에서의 PEO 현탁액은 전기방사 재료에서 PEO의 불균일한 분포로 이어진다. 그러나, 첫째로 PEO가 물에 용해되고, 이후 둘째로, PEO가 석출하도록 이 수성 용액이 친수성 중합체를 함유하는 알코올성 용액과 혼합되는 것인, 본 발명에 따른 제조 방법의 적용은, 전기방사에 의해 얻어진 섬유-재료 상에 PEO가 균일하게 분포되어 있는 바람직한 결과가 얻어진다. PEO는 섬유 재료의 구성 부분은 아니지만, 섬유 상에 매우 미세한 입자로서 위치한다고 생각된다.

[0017] WO 2015/189212의 개시내용에 비해 생체접착성 물질의 분자량이 감소된 경우, 바람직한 생체접착성을 얻기 위해 섬유 중 생체접착성 물질 농도의 증가가 필요하다고 생각된다.

[0018] 강한 생체접착성을 달성하기 위해, 생체접착성 물질은 상대적으로 높은 농도, 예컨대 30 %w/w의 농도로 전기방사 섬유에 사용되어야 한다. 이는 섬유의 제조 공정을 더 복잡하게 만든다.

[0019] 특히 관심이 있는 것은 본 발명에 따라 제조되고 코르티코스테로이드와 같은 항염증성 약물 물질을 포함하는 조성물이다. 코르티코스테로이드는 암시노이드(aminonide), 베타메타손(betamethasone), 부데노시드(budenoside), 클로베타솔(clobetasol), 클로베타손(clobetasone), 코르티손(cortisone), 데소니드(desonide), 데속시코르티손(desoxycortisone), 데속시메타손(desoximethasone), 텍사메타손(dexamethasone), 디플루코르톨론(diflucortolon), 디플로라손(diflorasone), 플루코르티손(flucortisone), 플루메타손(flumethasone), 플루니솔리드(flunisolid), 플루오시노니드(flucinonide), 플루오시놀론(flucinolone), 플루오로메톨론(fluorometholone), 플루프레드니솔론(fluprednisolone), 플루란드레놀라이드(flurandrenolide), 플루티카손(fluticasone), 할시노니드(halcinonide), 할로베타솔(halobetasol), 히드로코르티손(hydrocortisone), 메프레드니손(meprednisone), 메틸프레드니손(methylprednisone), 모메타손(mometasone), 파라메타손(paramethasone), 프레드니카르베이트(prednicarbate), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone) 및 트리암시놀론(triamcinolone), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 에스테르 또는 아세토니드로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드는 바람직하게 베타메타손, 부데노시드, 클로베타솔, 클로베타손, 데속시메타손, 디플루코르톨론, 디플로라손, 플루오시노니드, 플루오시놀론, 할시노니드, 할로베타솔, 히드로코르티손, 모메타손 및 트리암시놀론, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 에스테르로부터 선택될 수 있다. 코르티코스테로이드 에스테르는 예를 들면, 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 텍사메타손 아세테이트, 플루메타손 피발레이트, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 부티레이트 또는 모메타손 푸로에이트일 수 있다. 아세토니드는 플루오시놀론 아세토니드 또는 트리암시놀론 아세토니드로부터 선택될 수 있다. 코르티코스테로이

드는 바람직하게는 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트 또는 클로베타솔 프로피오네이트이다. 본원에서는 클로베타솔 또는 이의 유도체, 예컨대 클로베타솔 프로피오네이트가 바람직하다.

[0020] 코르티코스테로이드는 척추동물의 부신 피질에서 생산되는 스테로이드 호르몬의 일종이다.

[0021] 코르티코스테로이드는 다음을 포함하는 다양한 질환/질병의 치료에 사용될 수 있다:

[0022] i) 알레르기 및 호흡기 질환, 예컨대 천식(심한 천식 악화), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 두드러기, 혈관 부종, 과민증, 식품 알레르기, 약물 알레르기, 비용종, 과민성 폐렴, 유육종증, 호산구성 폐렴 및 간질성 폐 질환;

[0023] ii) 심상성 천포창 및 접촉 피부염과 같은 피부병;

[0024] iii) 부신기능부전증 및 선천성 부신과형성을 포함하는 내분비계 질환;

[0025] iv) 궤양성 대장염, 크론병 및 자가 면역성 간염을 포함하는 소화기내과 질환;

[0026] v) 림프종, 백혈병, 용혈성 빈혈과 특발성 혈소판 감소성 자반병과 같은 혈액계 질환;

[0027] vi) 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 류마티스성 다발성 근육통, 다발성 근염, 피부 근육염, 다발동맥염 및 혈관염을 포함하는 류마티스/면역계 질환;

[0028] vii) 포도막염 및 각막 결막염을 포함하는 안과 질환;

[0029] viii) 다발성 경화증, 장기 이식, 신장 증후군, 만성 간염(재발) 및 뇌 부종을 포함하는 기타 질환.

[0030] 코르티코스테로이드는 일반적으로 글루코코르티코이드와 무기질 코르티코이드로 나뉜다. 본원에서는 특히 글루코코르티코이드에 관심이 있다. 본원에서 관심이 있는 글루코코르티코이드는, 전기방사 섬유를 포함하는 조성물을 적용하는 것이 비교적 쉬운 방법으로 가능한, 질병의 치료에 일반적으로 사용되는 글루코코르티코이드이다. 코르티코스테로이드에 관하여, 많은 조성물이 피부 또는 점막에의 적용을 위해 의도되었고, 이러한 조성물은 다음에 적용될 수 있다:

[0031] i) 구강, 코, 직장 또는 질 점막과 같은 점막에 직접,

[0032] ii) 피부에 직접

[0033] iii) 이식하는 동안 이식되는 조직에 - 단, 조성물은 멸균 형태로 제공됨

[0034] iv) 수술하는 동안 신체의 감염 또는 다른 질병 부위에

[0035] v) 상처에 직접 - 외부 또는 내부 상처.

[0036] 본원에서 관심이 있는 다른 약물 물질은 다음과 같다: 진통제 또는 마취약(예를 들어, 리도카인, 캡사이신), 면역 반응 조절제(예를 들어, 이미퀴모드), 편평태선(Lichen planus), 예를 들어, 외음부 증후군을 포함하는 생식기 편평태선과 같은 염증성 질환.

[0037] 그러나, 여하의 약물 물질이 포함될 수 있는 것으로 생각된다.

[0038] 친수성 전기방사 층

[0039] 친수성 재료의 기본 성분인 친수성 중합체는 섬유 재료를 형성할 수 있는 성분이다. 전기방사 섬유나 이의 조성물에 존재하는 다른 성분과의 혼동을 피하기 위해, 용어 "섬유-형성 친수성 중합체"가 사용된다. 섬유-형성 친수성 중합체는 적합하게는 C₁-C₃ 알칸올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올, 특히 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올, 또는 이들의 물 혼합물에 용해하거나 겔을 형성하는 중합체이며, 여기서 물 함량은 최대 20 %w/w, 바람직하게는 훨씬 적게, 예컨대 최대 5-10 %w/w 또는 3-5 %w/w이다. 방사 공정은 섬유의 주성분인 중합체가 용해된 형태일 것을 요구하여, 방사 공정 동안 일정한 흐름의 용해된 중합체가 니들에서부터 집지된 수집 판으로 제트형 방식으로 흐르도록 한다.

[0040] 적합한 섬유-형성 친수성 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 아크릴레이트 및 아크릴계 공중합체(예를 들어, Eudragit®) 및 이들의 혼합물이다. 다른 중합체, 예를 들어 에틸셀룰로오스(EC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 또는 이들의 혼합물 또한 사용될 수 있다. 에틸셀룰로오스(EC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 또는 이들의 혼합물은 특히 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및/또는 아크릴계 공중합체(예를 들어, Eudragit®)를 포함하는 아크릴레이트와의 조합으로 사용될 수 있다. 실시예에서는 특히 PVP 및 아크릴계 공중합체가 사용되었다. 다른 친

수성 중합체는 폴리비닐알코올 및 카르복시메틸셀룰로오스(이의 알칼리 염류를 포함), 및 이들의 혼합물일 수 있다.

[0041] 폴리비닐피롤리돈은 2,500 돌턴부터 3,000,000 돌턴까지의(예를 들어, 12 내지 120의 K-값을 가지는 포비돈) 대략적인 분자량을 가지는 등급(grade)으로 사용될 수 있다. PVP는 Kollidon®으로 구입될 수 있다:

Kollidon®	중량 평균 분자량 Mw
12PF	2,000-3,000
17PF	7,000-11,000
25	28,000-34,000
30	44,000-54,000
90F	1,000,000-1,500,000

[0042]

[0043] 낮은 MW-범위에서 적합한 등급은 약 25,000 내지 약 120,000 돌턴, 특히 약 70,000 내지 약 100,000 돌턴의 MW를 가지는 것이라고 생각된다. 본원의 실시예에서, Kollidon® 90F가 주로 사용되었고, 이에 따라, 바람직한 PVP는 약 900,000 - 약 3,000,000, 특히 약 1,000 내지 약 1,500,000의 Mw를 가진다.

[0044] 에틸셀룰로오스는 상표 ETHOCEL™ (다우 케미칼 캄파니)로 판매되고, 많은 상이한 등급으로 입수 가능하다. 다우 케미칼 캄파니는 두가지 에톡실 유형 (Standard 및 Medium으로 표시됨)의 에틸셀룰로오스를 생산한다. 그 에톡실 함량에 따라, 에틸셀룰로오스는 상이한 연화점 및 용융점 온도를 가질 것이다. 또한, 에틸셀룰로오스는 다수의 상이한 점도로 제조된다. 하기 표에 입수 가능한 에틸셀룰로오스의 목록이 주어진다.

ETHOCEL 중합체

제품 점도 명칭	점도 범위 mPa*s	에톡실 함량 % Standard 48.0 - 49.5	에톡실 함량 % Medium 45.0 - 46.5
4	3-5.5	ETHOCEL Std. 4	
7	6-8	ETHOCEL Std. 7	
10	9-11	ETHOCEL Std. 10	
14	12.6-15.4	ETHOCEL Std. 14	
20	18.22	ETHOCEL Std. 20	
45	41.49	ETHOCEL Std. 45	
50	45-55		ETHOCEL Med. 50
70	63-77		ETHOCEL Med. 70
100	90-110	ETHOCEL Std. 100	ETHOCEL Med. 100
200	180-220	ETHOCEL Std. 200	
300	270-330	ETHOCEL Std. 300	
350	250-385	ETHOCEL Std. 4	

[0045]

[0046] 가소성 형태(plasticized form)에서, 이는 탁월한 열가소성을 가지고, 몰딩(molding), 압출(extrusion) 또는 적층(lamination)에 의해 제조되는 조성물에 유용하다. 또한, 에틸셀룰로오스는 탁월한 막-형성제(film-former)이고, 예를 들어 정제(tablets)의 코팅에 사용된다. 상기 언급된 에틸셀룰로오스의 특징은, 적어도 45.0 %의 에톡실 함량을 가지고, 이에 따라 이는 에탄올에 용해되고 사실상 물에는 용해되지 않는다.

[0047] 아크릴레이트 및 아크릴산 유도체는 폴리메타크릴레이트, 메타크릴레이트 공중합체, 아크릴계 공중합체 및 메타크릴레이트 중합체를 포함한다. 바람직한 아크릴레이트는 상표 EUDRAGIT®으로 판매되는, 에탄올에 용해되는 것이며, 또는 아크릴레이트/옥타아크릴아마이드 공중합체(명칭 DERMACRYL 79로 판매됨)이다. 이들은 EUDRAGIT®E 12,5(아미노 메타크릴레이트 공중합체), EUDRAGIT®E100(아미노 메타크릴레이트 공중합체; 염기성 부틸화 메타

크릴레이트 공중합체), EUDRAGIT®E PO (아미노 메타크릴레이트 공중합체), EUDRAGIT®L 100-55, EUDRAGIT®L 100(메타크릴산 - 메틸 메타크릴레이트 공중합체 1:1), EUDRAGIT®S 100(메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체 1:2), EUDRAGIT®RL 100, EUDRAGIT®RL 100(암모니오 메타크릴레이트 공중합체 유형 A), EUDRAGIT®RL PO, EUDRAGIT®RS 100(암모니오 메타크릴레이트 공중합체 유형 B), EUDRAGIT®RS PO를 포함한다. EUDRAGIT®E는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 다른 중성 메타크릴산 에스테르를 기재로 하는 양이온성 중합체이다. EUDRAGIT®L 및 S는 메타크릴산 공중합체이고, 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 양이온성 공중합 생성물이다. EUDRAGIT®RL 또는 RS는 아크릴산과 메타크릴산으로부터 합성된 암모니오 메타크릴레이트 공중합체이다.

[0048] EUDRAGIT®E 100은 pH 5.5까지에서 용해되고, E 12.5는 pH 5 이상에서 용해된다.

[0049] EUDRAGIT® L30 D-55, L-100-55(메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체 1:1), L 100, L 12,5는 일반적으로 장용 조제(enteric formulations)에 사용되지만, 본 발명의 섬유로부터 약물 물질의 방출을 지연시키기 위해 사용될 수 있다. EUDRAGIT® L30 D-55 및 L-100-55는 pH 약 5.5에서 용해되고, 등급 L 100 및 L 12,5는 pH 6 이상에서 용해된다.

[0050] 타액의 pH는 일반적으로 약 5-6이기 때문에, 관심이 있는 이들 중합체는 경구 사용을 위한 섬유용이다. 서방출성 또는 서방성 방출이 요구되는 경우, 더 낮거나 더 높은 pH에서 용해되는 중합체가 사용에 더 적합할 수 있다.

[0051] 또한, EUDRAGIT® 제품은 서방성 조제로도 입수 가능하고, 이러한 등급은 본 발명의 섬유에 단독으로, 또는 또 다른 친수성 중합체와 함께 혼입되는 것에 관심이 있을 수 있다. 관련 있는 등급은 RL, RS, NE 및 NM 시리즈, 예컨대 RL 100, RL PO, RL 30D 및 RL 12,5, RS 100, RS PO, RS 30D 및 RS 12,5, NE 30D 및 NE 40D 및 NM 30D에 속한다.

[0052] 히드록시프로필셀룰로오스는 비이온성 수용성 셀룰로오스 에테르이다. 이는 유기 용매 용해도, 열가소성 및 표면 활성도와 그 농밀화 및 안정화 특성을 결합한다. 그 섬유는 고습도에서 신축성이 있고 점착방지성(non-tacky)이 있다. 히드록시프로필셀룰로오스는 명칭 KLUCEL™로 판매된다.

[0053] 카르복시메틸셀룰로오스는 다양한 선택지의 등급으로 입수 가능하다. 점도는 10 내지 100,000 mPa*s의 범위이다. 또한, 이는 광범위한 치환 레벨을 가지는 이의 나트륨 염으로 입수 가능하다. 다우 케미칼 캄파니는 명칭 WALOCCEL™로 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스를 판매한다.

[0054] 폴리비닐알코올은 대략 20,000 돌턴 내지 200,000 돌턴의 분자량을 가지는 등급으로 사용될 수 있다.

[0055] 바람직한 섬유-형성 친수성 중합체는 PVP, 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC), 아크릴레이트 및 아크릴산 유도체, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0056] 또한, 전기방사 섬유층 형태인 친수성 재료는 하나 이상의 약물 물질, 하나 이상의 생체접착성 물질, 하나 이상의 약학적 또는 미용학적으로 허용 가능한 첨가제(excipient)를 함유할 수 있다. 이러한 첨가제는 pH 조절제, 보존제, 미각 차폐제, 산화 방지제, 안정화제, 투과 증진제 등을 포함한다. 더욱이, 의도하는 용도에 따라 다른 첨가제, 예컨대 가소제(plasticizer), 계면활성제 등이 있을 수 있다.

[0057] 본 발명에 따른 친수성 재료 중의 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 농도는 일반적으로 100 %w/w에 달한다. 다른 성분이 포함되는 경우, 섬유-형성 친수성 중합체(들)의 최소 농도는 모든 성분을 함유하는 섬유가 형성되는 것을 확실하게 하기 위해, 일반적으로 약 25 %w/w이다. 특히, 농도는 약 40 % 내지 약 92 %w/w, 특히 약 50 내지 약 85 %w/w, 또는 약 60 % 내지 75 %w/w이다.

[0058] 조성물이 점막 표면에서 사용하기 위해 설계된 경우에, 점막에 대한 점착성을 촉진시키기 위해 생체접착성 물질을 포함하는 것에 관심이 있을 수 있다.

[0059] 강한 생체접착성이 요구된다면, 전기방사 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도는 상대적으로 높은 농도, 예컨대 20 %w/w 이상, 특히 40 %w/w 이상이어야 한다. 이러한 높은 함량의 생체접착성 물질을 가지는 섬유를 얻기 위해, 전기방사 공정에서 사용되는 용매에 대해 낮은 용해도를 가지는 생체접착성 물질을 선택해야 한다 - 만약 이들이 용해된다면, 이들은 팽창하여 전기방사를 불가능하게 만들거나 적어도 매우 어렵게 만들 것이다.

[0060] 약간의 생체접착성이 요구된다면, 전기방사 섬유 내의 생체접착성 물질의 농도는 최대 20 %w/w 이하, 특히 10 %w/w 이하의 농도여야 한다.

[0061] 또한, 본 발명의 섬유는 생체접착성 물질을 함유한다. 섬유의 수월한 제조를 보장하고, 점막에 적용 후에 바람

직한 생체접착성 특성을 인-시츄 얻기 위해, 이의 생체접착성 자체는 섬유-형성 친수성 중합체를 함유하는 용액의 점도에 유의적으로 기여하지 않는 것이 중요하다.

- [0062] 본원에서 용어 "생체접착성(bioadhesive)" 또는 "생체접착(bioadhesion)"은 특정 생체 위치에 부착되는 것, 예컨대 피부 표면, 입술 또는 점막 표면에 부착되는 것을 지칭한다. 생체접착성 물질은 본 발명의 약물-함유 섬유에 생체접착성을 주거나, 어떤 경우에는, 본 발명의 조성물에 예를 들어 분리 층으로서 포함될 수 있으며, 분리 층은 - 적용 후에 - 피부 또는 점막을 향해 있는 내부 층, 즉 피부 또는 점막과 접촉되어 있는 층이다.
- [0063] 본원에서의 사용을 위한 생체접착성 물질은 텍스트란, 폴리에틸렌 옥시드류, 알기네이트, 트라가칸트, 카라기난, 펙틴, 젤라틴, 구아, 크산탄, 젤란, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 카르복시메틸셀룰로오스 및 이들의 알칼리 염, 아크릴산의 중합체(PAA 유도체), 키토산, 렉틴, 티올레이트 중합체, 폴리옥스 WSRA, PAA-co-PEG(PEG는 폴리에틸렌 글리콜임) 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0064] 일반적으로, 중합체의 접착 효과는 분자량의 증가에 따라 증가할 것으로 예상된다. 따라서, 일반적으로, 상대적으로 높은 분자량을 가지는 접착성 중합체가 바람직하다.
- [0065] 폴리에틸렌 옥시드는 100,000 내지 4,000,000의 대략적인 분자량을 가지는 등급으로 사용될 수 있다. 폴리에틸렌 옥시드는 100,000 내지 700,000 돌턴 범위의 분자량을 가지는 명칭 POLYOX™ (다우 케미칼 캄파니)로 판매된다. 앞서 언급한 바와 같이, 500,000 돌턴 이하의 분자량을 가지는 PEO가 바람직하고, 특히 약 100,000 내지 약 400,000 돌턴의 분자량을 가지는 PEO, 예컨대 약 200,000 돌턴의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 옥시드가 바람직하다. 이는 본원에서 논의된 용해도 문제 때문이다.
- [0066] 본원에서 언급되는 다른 생체접착성 물질에도 유사한 고려 사항이 적용된다. 예를 들어, 높은 분자량을 가지는 텍스트란의 실험은 텍스트란의 미소화 또한 어렵다는 것을 보여 주었다. 즉, 분자량이 1,000,000 돌턴 이상일 경우, 미소화 형태의 텍스트란을 얻는 것은 어렵다.
- [0067] 텍스트란은 400,000 돌턴 내지 약 1,000,000 돌턴의 대략적인 분자량을 가지는 등급으로 사용될 수 있다. 텍스트란은 약 400,000 내지 약 700,000 돌턴의 분자량을 가진다.
- [0068] 셀룰로오스 유도체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스를 포함한다.
- [0069] 메틸셀룰로오스는 명칭 METHOCEL™ (다우 케미칼 캄파니)로 판매되고, 넓은 범위의 점도 등급(3 이하에서부터 100,000 mPA*s 넘어서까지)으로 입수 가능하다.
- [0070] HPMC는 점도에 따라 다양한 특징으로 판매된다. HPMC는 명칭 Metocel® 및 Klucel®로 판매된다. 적합한 HPMC는 약 80,000 내지 약 140,000의 평균 분자량을 가진다.
- [0071] 바람직한 생체접착성 물질은 폴리에틸렌 옥시드류, 텍스트란 또는 이들의 조합이다.
- [0072] 2층 제품의 제작에 사용되는 본 발명에 따른 친수성 재료는 약물 물질을 함유할 수 있다. 원칙적으로, 상기 약물 물질은 질병 또는 질환 치료를 위한 점막 또는 피부에 적용이 적합한 여하의 약물 물질일 수 있다. 특히 관심이 있는 것은 피부, 입술 또는 점막의 질환의 치료를 위한 약물 물질로부터 선택되는 약물 물질이며, 또는 본원에 기재된 바와 같이 내피에 적용하기 위한 조성물에 섬유가 포함되는 경우에 상기 약물 물질은 특정 치료를 위해 필요한 여하의 약물 물질일 수 있다. 본원에서, 약물 물질은 구강 질환 치료를 위해 필요한 약물 물질, 예컨대 구강 질환의 국소 치료를 위해 필요한 약물 물질로부터 선택될 수 있다. 약물 물질은 친수성 중합체에 대한 약물 용해도 및 사용되는 생체접착성 물질에 따라 용해되거나, 비용해되거나, 부분적으로 용해된 형태로 존재할 수 있다.
- [0073] *소수성 전기방사 층 및 친수성 전기방사 층의 적용 방법*
- [0074] 소수성 재료는 소수성 전기방사 층이다. 특히, 이는 예를 들어, 체액과 같은 유체에 대한 차단 효과 및/또는 보호 효과가 가능하도록 수-불투과성(water-impermeable)이다. 후자는, 2층 제품이 특히 습한 환경에서 사용되는 경우와 관련이 있고, 유체에 친수성 재료 내의 약물 물질(들)이 용해되는 것으로부터 보호하는 것이 바람직하다. 수-불투과성 코팅을 제공하기 위한 적합한 재료는 폴리에틸렌-코-비닐 아세테이트(polyethylene-co-vinyl acetate), 에틸-셀룰로오스, 폴리(카프로락톤), 카르보탄(carbothane) 또는 폴리소프탄(polysoftane)을 포함한다.
- [0075] 친수성 재료와 관련하여 언급된 바와 같이, 재료는 하나 이상의 허용 가능한 첨가제를 함유할 수 있다. 또한, 친수성 재료 관련하여 언급된 첨가제는 소수성 재료에 사용될 수 있고, 역으로도 가능하다.

- [0076] 친수성 섬유는 박층(thin layer)으로 제조된다. 예를 들어, 소수성 섬유-형성 중합체(들)의 추가적인 전기방사 층이 친수성 층에 부착될 수 있다. 이것은, 전기방사 섬유로부터 제조된 소수성 2차 재료와 연결되고 전기방사 섬유로부터 제조된 친수성 1차 재료를 포함하는 2층 제품의 제작에 적합한 압력과 가열을 포함하는 것과 관련된 방법에 의해 행해질 수 있고, 상기 1차 재료는 약물을 함유할 수 있으며, 상기 방법은 다음을 특징으로 한다:
- [0077] - 상기 방법은 제1 표면 및 제2 표면을 포함하는 압축기를 사용하는 것을 포함하고, 여기에서 상기 제2 표면은 상기 제1 표면의 온도보다 더 높은 온도를 가지고,
- [0078] - 상기 제1 및 제2 재료는 압축기의 제1 및 제2 표면 사이에서 적층된 조합물로 배열되며, 여기서 압력은 상기 압축기의 상기 제1 및 제2 표면으로부터 상기 적층된 조합물을 향하여 제공되고, 이에 따라 상기 제1 재료는 상기 압축기의 상기 제1 표면과 접촉하게 되며,
- [0079] - 여기서 제1 및 제2 표면 사이의 압력과 상기 제2 재료의 온도의 조합은 상기 제1 및 제2 재료를 상기 2층 생성물에 연결한다.
- [0080] 적층된 조합물은, 제1 재료 및 제2 재료가 배열되어, 이들의 주된 층이 평행, 즉 상기 재료가 더미 또는 샌드위치를 닮도록 서로의 위에 배열되는 것을 의미한다.
- [0081] 제1 재료 및 제2 재료 사이의 연결은, 재료들이 우연히 분리되지 않는 것을 보장하는, 여하의 종류의 연결, 물리적 및/또는 화학적 연결을 의미한다. 물리적 연결은 전기방사 섬유 사이에서 얹힐 수 있는 반면에, 화학적 연결은 화학 결합으로 나타날 수 있다. 연결은 물리적 연결 또는 분자 수준에서의 약한 상호작용(이온-이온 상호작용, 반데르발스 힘)으로 확립된다고 생각된다.
- [0082] 제2 표면에 의한 소수성 제2 재료의 가열은 친수성 제1 및 소수성 제2 재료 사이의 결합의 강도를 증가시킨다. 더 자세히, 소수성 제2 재료의 중합체를 중합체의 용융점 이하의 온도로 가열하거나, 대안적으로, 용융점 이상으로 가열하고, 다만 상대적으로 짧은 시간 동안 가열하여 중합체의 완전한 용융을 방지하고, 제2 표면에 중합체가 접촉되는 것을 방지하기 위해 가열하는 것에 의한다. 가열의 종료 후 2층 제품의 후속 냉각에 의해, 친수성 및 소수성 전기방사 층은 이들의 새로운 위치에 고정된다.
- [0083] 친수성 제1 재료는 본 발명에 따른 약물 물질을 함유할 수 있고, 상기 친수성 제1 물질의 상승된 온도는 상기 약물의 특성을 바꿀 수 있다. 그러므로, 상기 제1 친수성 재료의 가열을 방지하는 것이 바람직하다. 그러나, 이는 사용되는 약물에 의존할 것이다.
- [0084] 가열 수단은 압축기의 표면을 미리 정한 온도로 가열하는 것이 가능한 여하의 수단일 수 있다. 가열은 전기 저항, 표면에 열을 전달해주는 열류, 또는 개시된 바와 같이 압축기에 통합시키는 것이 가능한 여하의 다른 가열 수단으로부터 비롯될 수 있다.
- [0085] 결합될 재료와 접촉하는 압축기의 표면 재료는 전기방사 섬유의 화학적 조성을 손상시키지 않는 여하의 재료일 수 있다. 열 전달을 위한 탁월한 열 용량을 가지는 재료 및 고압을 견딜 수 있는 재료가 더 바람직하다. 그러므로, 금속이 바람직한 재료이지만, 세라믹 또한 본 발명의 범위 내라고 여겨진다.
- [0086] 일 구체예에서, 압축기는, 캘린더로 나타내기도 하는 2개의 역회전 롤러를 가지는 롤러 압축기이다. 롤러는 이러한 압축기 분야에서 흔히 사용되는 여하의 기계에 의해 구동될 수 있다. 2개의 롤러는 상호 평행하고, 제1 및 제2 재료를 2층 제품에 결합시키는데 필요한 압력을 가능하게 하는 크기의 틈을 가지도록 배치된다. 롤러 중 어느 하나의 표면은 다른 롤러의 표면 온도보다 더 높은 온도로 가열된다. 서로 반대 방향으로 회전하는 롤러 때문에, 입력은 2개의 롤러의 표면이 모여드는 틈에 생성되고, 반면에 출력은 2개의 롤러의 표면이 발산하는 틈에 생성된다. 2층 제품을 얻기 위해, 소수성 재료 및 친수성 재료는 적층된 조합물로 배열되어, 입력에 공급되어, 소수성 재료는 가열된 표면을 가지는 롤러와 접촉하게 된다. 롤러의 회전, 충분한 압력을 보장하는 틈의 크기 및 롤러 표면 온도 때문에, 상기 2개의 재료는 2층 제품에 결합되고, 롤러의 출력을 통해 배출된다.
- [0087] 일 구체예에서, 압축기는 실질적으로 평평하고 상호 평행한 제1 및 제2 표면을 포함하는 판형 압축기이다. 상기 2개의 상호 평행한 표면은 서로에 대해 수축할 수 있고 가깝게 이동할 수 있다. 상기 표면 중의 하나는 다른 표면의 온도보다 더 높은 온도가 되도록 가열된다. 결합에 앞서, 결합될 제1 친수성 재료 및 제2 소수성 재료는 소수성 재료가 가열된 표면과 접촉되어 있는 상태로, 적층된 조합물의 2개의 표면 사이에 배열된다. 제1 및 제2 표면을 상호간에 더 가깝게 이동함으로써, 압력이 적층된 조합물에 적용되고, 상기 표면의 온도와 조합되어, 결합이 발생한다. 이어서, 평행한 표면은 수축되고, 결합으로 형성된 2층 제품은 압축기로부터 제거된다. 압축기는 유압식으로 작동되는 것일 수 있지만, 다른 기계 압축기도 본 발명의 범위 내라고 여겨진다.

- [0088] 압축기는 평평한 표면 및 상기 표면을 가로질러 롤링하는 롤러의 조합일 수 있다. 롤러의 표면 또는 평평한 표면은 맞은편 표면의 온도보다 더 높은 온도로 가열된다. 친수성 제1 재료 및 소수성 제2 재료는, 제2 소수성 재료가 가열된 표면과 접촉되어 있는 상태로 평평한 표면 상의 적층된 조합물에 배열된다. 롤러는 제1 및 제2 재료를 2층 생성물에 결합시키기 위한 충분한 압력을 적용하면서, 상기 적층된 조합물을 가로질러 롤링하도록 설정된다. 압력은 평평한 표면 위의 미리 정한 거리에 설정되어 있는 롤러를 통해 적용될 수 있거나, 유압기와 같은 외부 기계의 사용에 의해 적층된 조합물 상에 더 힘을 내려누를 수 있다.
- [0089] 일 구체예에서, 소수성 재료 및 친수성 재료는 결합 공정에 앞서 시트(sheet) 또는 층으로 형성되며, 여기서 상기 시트의 두께는 시트의 여하의 다른 치수보다 유의적으로 작다.
- [0090] 친수성 및 소수성 재료의 두께는 동일할 필요가 없다. 소수성 층은 두꺼울수록 신축성이 더 적다. 따라서, 신축성 있는 층을 얻기 위해, 친수성 층과 동일하거나 더 작은 두께로 적용된다. 소수성 층의 기능이 소수성 층을 통하여 친수성 층으로 물 또는 체액이 들어가지 못하게 유지하는 것인 경우에, 상기 층은 물 또는 체액의 영향을 견뎌내기 위해 충분히 두껍고 튼튼해야 한다. 보통, 소수성 층은 m^2 당 10-50 g의 양으로 존재한다. 보통, 100 μm 이하의 두께가 얻어진다.
- [0091] 또한, 소수성 재료가 친수성 재료보다 더 크게 연장되어 소수성 재료가 친수성 재료의 가장자리를 또한 덮는 상황이 있을 수 있다.
- [0092] 일 구체예에서, 압축기의 제1 및 제2 표면 둘 다는 미리 정한 온도까지 가열되거나, 양 표면은 가열될 수 있는 특성을 가질 수 있다. 표면 온도는 온도 차이를 보유한다.
- [0093] 본원에서 앞서 언급된 첨가제 외에, 소수성 및/또는 친수성 섬유는 가소제를 함유할 수 있다. 가소제는 섬유에 일정 가소성을 부여하고, 이는 제조 공정을 용이하게 할 수 있고/있거나 중합체(들)의 신축성 및 가공성을 개선할 수 있다. 적합한 가소제의 예는 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 또는 트리에틸시트레이트와 같은 시트르산 에스테르, 피마자유, 디아세틸화 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 소르비톨, 트리아세틴 또는 트리부티린과 같은 글리세롤 또는 글리세롤 유도체, 셀룰로오스 니트레이트와 같은 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 특히 약 100 내지 약 1500의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 또는 이들의 혼합물이다.

도면의 간단한 설명

- [0094] 도 1. A) 원래의 용액 제조 방법 및 B) PEO의 석출을 수반하는 본 발명에 따른 제조 방법에 의한 전기방사 멤브레인.

실시예

용액 제조 및 전기방사 공정

a) 섬유를 제조하는 방법 비교예:

무수 알코올의 무게를 잰다. 교반하는 동안 (알코올 양의) 6.52 중량%의 Kollidon 90F 및 8.15 중량%의 EudragitRS100을 천천히 첨가한다. 24 시간 동안 교반을 계속한다. 교반하면서 13.05 중량%의 폴리옥스 WSR N-80(PEO 200,000 Mw)를 천천히 첨가한다. 균질한 현탁액이 생성될 때까지 교반을 유지한다. 최종 혼합물은 27.72%의 총 고형분(원래의 제조 방법의 66%)을 가진다.

니들의 끝 부분과 수집기 사이의 거리 10 cm 및 13 kV의 차이로, 3 시간 동안 단일 니들 인젝터(single needle injector) (15G)로 2 mL/h로 공정한다. 최종 멤브레인(섬유 층)은 m^2 당 147.4 g이었다.

b) 본 발명에 따른 제조 방법:

무수 알코올의 무게를 잰다. 교반하는 동안 (알코올 양의) 8 중량%의 Kollidon 90F 및 10 중량%의 EudragitRS100을 천천히 첨가한다. 24 시간 동안 교반을 계속한다.

증류수의 무게를 잰다. 교반하는 동안 16 중량%의 폴리옥스 WSR N-80(PEO 200,000 Mw)를 천천히 첨가한다. 24 시간 동안 교반을 유지한다.

교반하면서 수용액에 알코올성 용액을 천천히 첨가한다. 균질한 혼합물이 형성될 때까지 교반을 유지한다. 최종 혼합물은 17%의 총 고형분을 가진다.

니들의 끝 부분 및 수집기 사이의 거리 19 cm 및 60 kV의 차이로, 몇시간 동안 멀티니들 인젝터(multineedle injector) (56 니들 20G)로 110 mL/h로 공정한다. 최종 멤브레인(섬유 층)은 m^2 당 160 이었다. 추가적인 분석을 위해 12x5 cm의 작은 조각으로 잘랐다.

멤브레인 물폴로지(morphological) 특성

멤브레인(섬유 층) 둘 다를 주사 전자 현미경법에 의해 조사했다. 샘플은 180 초 동안 금-팔라듐의 혼합물과 스퍼터링 되고, 5 kV의 가속 전압 및 8 mm의 작동 거리에서 Hitachi S4800으로 관측되었다.

도 1은 1500 확대율의 양 멤브레인의 이미지이다. 본 발명에 따라라 제조된 샘플은, 주로 더 낮은 총 고형분 함량 및 가해진 전압의 더 큰 차이 때문에, 더 작은 섬유 직경을 가졌다. 비교예 샘플은 이전에 관찰되었을 때 처럼, 섬유 사이에서 PEO의 큰 입자를 보여주었다.

도면

도면1

