



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0108703
(43) 공개일자 2016년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/006 (2013.01)
A61K 31/05 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0030972
(22) 출원일자 2015년03월05일
심사청구일자 2015년03월05일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
곽혜선
서울특별시 영등포구 국제금융로7가길 21 3동 203호 (여의도동, 화랑아파트)
최아영
서울특별시 동대문구 장한로14길 81 104동 1302호 (장안동, 삼성래미안1차아파트)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 수분감응성 젤이 도포된 야누스페브릭을 포함하는 구강점막용 또는 경피흡수용 패치

(57) 요약

본 발명은 일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 젤을 포함하는 패치로서, 상기 수분감응성 젤은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 구강점막용 및 피부 부착용 패치에 관한 것이다.

본 발명의 구강점막용 패치는 일면은 강한 소수성을 나타내는 동시에 다른 면은 친수성을 나타내어 약물을 포함하는 수분감응성 젤을 적절한 두께로 도포할 수 있어 구강점막에 적용시 자기부착성을 갖는 접착제를 별도로 필요로 하지 않는 패치제로 용이하게 제형화될 수 있으며, 강한 소수성을 나타내는 면이 다량의 수분을 함유하는 구강 내로 노출되므로, 상기 소수성 면을 통한 수분 예컨대 타액의 침투를 방지하고 해당 면을 통해 약물이 방출되는 것을 방지하여 환부에 보다 효율적으로 약물을 전달할 수 있으므로, 적절한 약물을 담지하도록 제조되어 구강 내 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/7023 (2013.01)

A61K 9/7053 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 겔을 포함하는 구강점막용 패치로서, 상기 수분감응성 겔은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 구강점막용 패치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 소수성인 면은 130° 이상의 물접촉각을 가지며, 상기 친수성인 면은 70° 이하의 물접촉각을 갖는 것인 구강점막용 패치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 수분감응성 겔은 수분과 접촉하여 접착성을 갖는 것인 구강점막용 패치.

청구항 4

제1항에 있어서,

별도의 접착성분을 포함하지 않는 자기부착성인 것인 구강점막용 패치.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 수분감응성 겔은 0.01 내지 10 mm의 두께로 도포된 것인 구강점막용 패치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 수분감응성 겔은 메틸비닐에테르-무수말레산 공중합체; 폴리비닐피롤리돈계 부형제; 또는 겔화제 또는 비후제를 포함하는 것인 구강점막용 패치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 수분감응성 겔은 가용화제를 추가로 포함하는 것인 구강점막용 패치.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 폴리비닐피롤리돈계 부형제는 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체인 것인 구강점막용 패치.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 겔화제 또는 비후제는 히드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose)인 것인 구강점막용 패치.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 가용화제는 히드록시프로필-β-사이클로덱스트린(hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPCD)인 것인 구강점막용 패치.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 수분감응성 젤은 투과촉진제를 추가로 포함하는 것인 구강점막용 패치.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 투과촉진제는 글리코콜산 나트륨 염(glycocholic acid, sodium salt.; GASS), 라우르산(lauric acid), 올레산(oleic acid), 리놀렌산(linoleic acid), 카프르산(capric acid), 카프릴산(caprylic acid), 미리스틴산(myristic acid), 프로필렌글리콜라우레이트(propylene glycol laurate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 콜레이트(sodium cholate), 소듐 케노데옥시콜레이트(sodium chenodeoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate), 소듐 글리코데옥시콜레이트(sodium glycodeoxycholate), 소듐 타우로콜레이트 수화물(sodium taurocholate hydrate), 소듐 타우로데옥시콜레이트 수화물(sodium taurodeoxycholate hydrate), 소듐 타우로리토콜레이트(sodium tauroolithocholate), 시네올(cineole), d-리모넨(d-limonene) 또는 l-멘톨(l-menthol)인 것인 구강점막용 패치.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 약물은 항생제, 항균제, 진통제, 국소마취제, 항염제, 항산화제 또는 이들의 조합인 것인 구강점막용 패치.

청구항 14

제1항에 있어서,

구강 내 질환의 예방 또는 치료에 적용 가능한 것인 구강점막용 패치.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 약물은 레스베라트롤인 것인 구강점막용 패치.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 레스베라트롤은 용제로서 올레일 알콜(oleyl alcohol; OAL), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 이소프로필알콜(isopropyl alcohol), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate), 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(propylene glycol monocaprylate), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(diethylene glycol monoethyl ether), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 에탄올(ethanol) 또는 이들의 혼합물을 사용하여 용해시킨 것인 구강점막용 패치.

청구항 17

제15항에 있어서,

BRONJ(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)의 예방 또는 치료용인 것인 구강점막용 패치.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 구강점막용 패치는 국소치료용으로 사용하기 위한 것인 구강점막용 패치.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 구강점막용 패치는 구강점막을 통해 약물을 흡수시켜 전신치료용으로 사용하기 위한 것인 구강점막용 패치.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 섬유 지지체는 폴리에스테르 또는 나일론 메쉬 형태인 것인 구강점막용 패치.

청구항 21

제1항에 있어서,

상기 섬유 지지체는 소수성 중합체를 섬유 표면에 코팅한 후 한쪽 면만 염기 용액 또는 플라즈마로 처리하여 친수성을 부여하여 형성된 것인 구강점막용 패치.

청구항 22

일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 겔을 포함하는 피부 부착용 패치로서,

상기 수분감응성 겔은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 피부 부착용

패치.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 수분감응성 겔은 접착성분을 추가로 포함하는 것인 피부 부착용 패치.

청구항 24

제22항에 있어서,

상기 피부 부착용 패치는 국소치료용으로 사용하기 위한 것인 피부 부착용 패치.

청구항 25

제22항에 있어서,

상기 피부 부착용 패치는 피부를 통해 약물을 흡수시켜 전신치료용으로 사용하기 위한 것인 피부 부착용 패치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 겔을 포함하는 패치로서, 상기 수분감응성 겔은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 구강점막용 및 피부 부착용 패치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 구강점막에서 나타나는 질환들은 그 종류와 병리학적 기전이 다양하다. 치료에 쓰이는 약물 또한 다양한 방향으로 접근하지만 대부분의 약물은 주로 경구투여에 의해 투약된다. 이는 가장 용이한 투여 방법일 뿐만 아니라 전문적인 기술이 없어도 환자 자신이 약물을 투약할 수 있다는 장점 때문이다. 그러나 경구투여 하는 경우 인체에서 순환하면서 약물이 분해 및 흡수되어 상당량 소실되고 약효를 발휘하는 부분은 그다지 많지 않다. 따라서, 적절한 혈중 농도를 유지하기 위하여 실제 필요한 약물의 양보다 많은 양을 투여하게 되므로 이에 수반되는 약물의 부작용 또한 증가하게 된다. 한편, 구강질환을 주로 호소하는 환자군은 그 연령층이 다소 높고, 전신적인 기저질환에 대한 약물을 복용하고 있을 확률이 높다. 따라서, 체내에서 약물들의 상호작용에 의한 부작용이 발생할 가능성이 높고 여러 가지 약물의 복용에 따른 간기능 저하 등 여러 제약이 수반될 수 있다.

[0003] 이에 따라, 구강 내 질환의 예방 또는 치료를 위한 약물을 경구투여 하지 않고 점막에 직접 흡수시키는 방법이 개발되고 있으나, 특이적인 환경 등 여러 가지 변수로 인해 개발이 용이하지 않다. 특히 약물의 흡수에 영향을 주는 변수는 구강 내 환경으로, 구강 내에는 타액과 함께 많은 미생물이 존재하므로, 이들에 의한 화학적인 영향을 받을 수 있으며, 기능성 갖은 혀의 움직임과 협점막의 움직임으로 인해 약물이 이를 필요로 하는 부위에 부착되어 장시간 지속되지 못하는 단점이 있다.

[0004] 그러나, 구강조직은 혈관이 많이 발달되어 있고 점막의 투과도가 높아 약물을 국소적용하기에는 아주 좋은 환경이다. 예컨대, 구강점막은 자연적인 장벽이 많은 피부와는 달리 혈관까지 도달하는 경로가 짧고, 직접 도포가 어려운 장점막과는 달리 접근이 용이하다. 따라서, 도포용 약물을 개발하고자 하는 많은 시도가 있으나, 타액에 의해 많은 부분이 세척되어 없어지거나 타액 내의 물질들로 인하여 변질이 일어날 수 있어 피부와 같은 크림형 제제의 개발이 어려운 실정이다. 따라서, 시판되고 있는 구강내 외용제는 매우 제한되어 있다. 한편, 상기 외용제의 단점을 극복하기 위하여 환부에 직접 부착할 수 있는 패치제의 형태를 고안하기도 하였으나, 타액이 풍부한 구강 내 환경으로 인해 접착이 불량한 경우가 많았다.

[0005] 이에 본 발명자들은 타액의 출입을 차단하여 접착력을 지속적으로 유지하고 약물이 손실되는 것을 감소시킬 수 있는 패치제를 고안하고자 예의 연구노력한 결과, 양면이 상이한 성질을 갖는 야누스패브릭 즉, 일면은 소수성을 나타내고 다른 면은 친수성을 나타내는 섬유 지지체를 이용하여 상기 지지체의 친수성 면에 수분과 접촉시 부착성을 나타내는 수분감응성 겔과 약물을 혼합하여 도포하여 패치를 제조하는 경우, 수분감응성 겔이 구강 내 타액과 접촉하여 자기부착성을 나타내므로 별도의 접착제 없이도 부착가능하며, 약물이 도포되지 않은, 구강 내로 노출되는 면이 소수성을 나타내므로 타액 등 수분의 침투를 막아 접착력을 유지하는 한편, 해당 면으로의 약물 손실도 감소시켜 환부의 보다 효율적인 약물 전달이 가능한 구강점막용 패치를 제공할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 겔을 포함하는 구강점막용 패치로서, 상기 수분감응성 겔은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 구강점막용 패치를 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 겔을 포함하는 피부 부착용 패치로서, 상기 수분감응성 겔은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 피부 부착용 패치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 겔을 포함하는 구강점막용 패치로서, 상기 수분감응성 겔은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 구강점막용 패치를 제공한다.

[0009] 본 발명은 양측 면이 상이한 성질을 나타내는 섬유, 일명 "야누스패브릭(Janus fabric)"을 지지체로 사용하되, 일면은 소수성을, 다른 면은 친수성을 나타내는 것을 선택하고, 상기 지지체의 친수성 면에 약물을 포함하고 수분과 접촉시 접착성을 갖는 수분감응성 겔을 도포하여 타액에 의해 자기부착성을 갖는 구강점막용 패치를 최초로 고안한 것이 특징이다.

[0010] 예컨대, 상기 소수성인 면은 130° 이상의 물접촉각을 가지며, 상기 친수성인 면은 70° 이하의 물접촉각을 갖는 것으로 정의할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 소수성 면의 물접촉각이 130° 미만인 경우 구강점막 상에 적용시 타액 등의 수분이 약물을 함유한 패치 내로 침투하여 약물을 분해하거나 다량의 약물이 상부 면을 통해 방출되어 환부에 전달되는 유효량이 감소할 수 있다. 한편, 상기 친수성인 면의 물접촉각이 70° 를 초과하는 경우 상기 친수성 면에 도포되는 약물을 포함하는 수분감응성 겔과의 혼화성이 열악하여 일정한 두께로 또는 일정한 함량의 약물을 포함하도록 수분감응성 겔을 도포하는 것이 어려워 효율적인 패치제로 제조하는 것이 용이하지 않을 수 있다.

[0011] 예컨대, 상기 수분감응성 겔은 수분과 접촉하여 접착성을 가질 수 있으며, 이에 따라 별도의 접착성분을 포함하지 않아도 구강 내 환부에 부착 가능하도록 자기부착성을 갖는 것일 수 있다.

[0012] 예컨대, 상기 수분감응성 겔은 0.01 내지 10 mm의 두께로 지지체 상에 도포할 수 있다. 상기 수분감응성 겔이 0.01 mm 미만의 두께로 도포될 경우 패치는 충분한 접착성을 나타내지 못하여 약물이 충분히 흡수될 때까지 지

속적으로 부착되어 있지 못하고 탈착될 수 있다. 한편, 상기 수분감응성 겔이 너무 두껍게 도포되어 있으면, 함유한 약물을 완전히 방출하는데에 보다 오랜 시간이 소요되므로, 부착면이 아닌 상부면으로도 지속적인 방출이 이루어져 약물 손실률이 증가할 수 있다.

[0013] 예컨대, 상기 수분감응성 겔은 메틸비닐에테르-무수말레산 공중합체; 폴리비닐피롤리돈계 고분자; 또는 겔화제 또는 비후제를 포함할 수 있다. 상기 성분들은 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있으며, 추가로 가용화제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0014] 상기 메틸비닐에테르-무수말레산 공중합체는 필름형성능력이 우수하고 생체접착성을 제공할 수 있는 물질로, 수 불용성이나 물에 쉽게 분산되며 고분자성 무수물은 가수분해하여 유리산의 투명한 용액을 형성한다. 상기 용액은 접착성 물질을 제조하기 위한 기초 고분자로 사용될 수 있다. 분자량은 200,000 내지 2,000,000 범위에 달하며, 그 예로는 Gantrez[®] AN-169가 있다.

[0015] 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone)은 달리 폴리비돈(polyvidone) 또는 포비돈(povidone)이라고도 하는 N-비닐피롤리돈 단량체로부터 형성된 수용성 고분자이며, 폴리비닐피롤리돈계 고분자는 상기 폴리비닐피롤리돈을 일부 또는 전부로하여 형성된 고분자를 의미할 수 있다. 상기 폴리피롤리돈계 고분자는 부형제 또는 결합제로 사용될 것일 수 있다. 상기 "부형제(excipient)"는 약물 제형에 적절한 농도(suitable consistency)를 부여하기 위하여 제제에 첨가되는 약학적으로 불활성인 물질을 의미하며, 상기 "결합제(binder)"는 입자들 간의 결합을 도와주고 이를 유지할 수 있도록 하기 위하여 사용되는 물질일 수 있다. 예컨대, 상기 폴리비닐피롤리돈계 고분자는 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 그 예로 Kollidon[®] VA 64를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0016] 본 발명의 용어 "겔화제(gelling agent 또는 gellant)"는 약하게 결합하는 내부구조를 형성하는 콜로이드 혼합물로서 용액상에 용해되어 겔을 형성하는 물질을 의미하는 것일 수 있다. 분산매질에 임의의 방식으로 겔화제를 첨가하는 경우 엉기는 경향이 있으므로 균일한 겔화가 어렵고 더욱 많은 시간을 필요로 할 수 있다. 따라서 보다 효율적인 겔화를 위해서는 매질을 교반하면서 조금씩 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 또는, 엉김 형성을 최소화하기 위하여 글리세린과 같은 습윤제를 함께 사용할 수도 있다. 상기 겔화제의 비제한적인 예로는 아카시아, 알긴산, 벤토나이트, 카보머, 카복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 젤라틴, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 시릴레이트, 메틸셀룰로오스, 폴록사머, 폴리비닐알콜, 알긴산 나트륨, 트래거칸스(tragacanth), 및 크산탄검을 포함한다.

[0017] 본 발명의 용어 "비후제(thickening agent, thickener)"는 용액 또는 액체/고체 혼합물의 다른 성질은 변화시키지 않으면서 점도를 증가시키는 물질을 의미한다.

[0018] 예컨대, 상기 겔화제 또는 비후제는 히드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose)일 수 있으며, 상기 가용화제는 히드록시프로필-β-사이클로덱스트린(hydroxypropyl-β-cyclodextrin; HPCD)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0019] 상기 HPCD는 수용액에서 친유성 약물의 용해도를 높이기 위하여 사용될 수 있다. 이때, 약물은 HPCD의 비극성 캐비티와 상호작용하여 게스트-호스트 형태의 복합체를 형성할 수 있다.

[0020] 또한, 제제의 유연성을 개선시키기 위하여, 가소제를 추가로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 가소제의 비제한적인 예로는 DMSO가 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0021] 본 발명의 구체적인 실시예에서는 메틸비닐에테르-무수말레산 공중합체로서 Gantrez[®] AN-169를 95 내지 99℃로 가열하면서 물에 용해시키고 상온으로 서서히 냉각시키면서 비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체인 Kollidon[®] VA 64를 고속 균질기로 교반하면서 소량씩 첨가하였다. 상기 혼합 용액에 균일하게 혼합된 Natrosol[™] 및 HPCD 혼합물을 첨가하여 혼합하고 NaOH로 pH를 조절하여 수분감응성 겔을 제조하였다.

[0022] 예컨대, 상기 수분감응성 겔은 환부에 약물을 효율적으로 투과시키기 위하여 투과촉진제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 투과촉진제의 비제한적인 예는 글리코콜산 나트륨 염(glycocholic acid, sodium salt.; GASS), 라우

르산(lauric acid), 올레산(oleic acid), 리놀렌산(linoleic acid), 카프르산(capric acid), 카프릴산(caprylic acid), 미리스틴산(myristic acid), 프로필렌글리콜라우레이트(propylene glycol laurate), 소듐 데옥시콜레이트(sodium deoxycholate), 소듐 콜레이트(sodium cholate), 소듐 케노데옥시콜레이트(sodium chenodeoxycholate), 소듐 글리코콜레이트(sodium glycocholate), 소듐 글리코데옥시콜레이트(sodium glycodeoxycholate), 소듐 타우로콜레이트 수화물(sodium taurocholate hydrate), 소듐 타우로데옥시콜레이트 수화물(sodium taurodeoxycholate hydrate), 소듐 타우로리토콜레이트(sodium tauroolithocholate), 시네올(cineole), d-리모넨(d-limonene), l-멘톨(l-menthol)을 포함한다. 예컨대, 상기 투과촉진제로는 글리코콜산 나트륨 염(glycocholic acid, sodium salt.; GASS)을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0023] 본 발명에 따른 구강점막용 패치는 예방 또는 치료하고자 하는 질환의 종류에 따라 약물로서 항생제, 항균제, 진통제, 국소마취제, 항염제, 항산화제 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0024] 바람직하게, 본 발명의 패치는 구강 내 질환의 예방 또는 치료에 적용 가능한 것인 특징이다. 질환의 치료에 가장 효율적인 약물의 방출 프로파일, 흡수경로 및/또는 전달경로를 고려하여 환부에 직접 또는 적당히 인접한 위치에 부착하여 약물이 투여되도록 할 수 있다.

[0025] 상기 본 발명의 패치를 적용하여 예방 또는 치료할 수 있는 구강 내 질환의 비제한적인 예는 아프타성 구내염, 외상성 궤양, 욕창성 궤양을 포함하는 궤양성 구내염; 천포창, 유천포창, 포진성 치은 구내염, 구순포진, 대상포진, 포진성 구협염, 수족구병을 포함하는 수포성 구내염; 다형홍반, 구강 칸디다증을 포함하는 미란성 구내염; 균열설; 치통; 치은염; 치주염; 설모증; 지도형설; 방사선 점막염; 및 비스포스포네이트 관련 약골괴사증(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; BRONJ)을 포함한다.

[0026] 예컨대, 상기 약물은 레스베라트롤일 수 있다. 이때, 레스베라트롤은 용제로서 올레일 알콜(oleyl alcohol; OAL), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 이소프로필알콜(isopropyl alcohol), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate), 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(propylene glycol monocaprylate), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(diethylene glycol monoethyl ether), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 에탄올(ethanol) 또는 이들의 혼합물에 용해시켜 사용할 수 있다. 바람직하게, 올레일 알콜을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0027] 레스베라트롤은 스틸베노이드 계열 항산화제의 일종으로 이를 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물이 BRONJ의 예방 또는 치료에 효과를 나타낸다는 것이 보고된 바 있다. 따라서, 약물로서 레스베라트롤을 포함하는 본 발명의 구강점막용 패치는 BRONJ의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0028] 예컨대, 본 발명의 구강점막용 패치는 국소치료용으로 사용하기 위한 것일 수 있다. 바람직하게, 약물의 투여가 필요한 환부에 직접 부착하여 약물을 효율적으로 전달할 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명의 구강점막용 패치는 구강점막을 통해 약물을 흡수시켜 전신치료용으로 사용할 수 있다. 질환의 종류에 따라 피부를 통해 약물을 투과시키는 투여방식이 효율적인 질환의 경우 본 발명의 패치를 전신 약물전달이 효과적으로 이루어질 수 있는 위치에 본 발명의 구강점막용 패치를 부착하여 약물을 구강점막을 통해 흡수시킴으로써 전신에 전달하여 치료효과를 나타내도록 할 수 있다.

[0030] 예컨대, 상기 섬유 지지체는 메쉬 형태의 폴리에스테르 또는 나일론을 포함하는 것일 수 있다.

[0031] 예컨대, 상기 섬유 지지체는 소수성 중합체를 섬유 표면에 코팅한 후 한쪽 면만 염기 용액 또는 플라스마로 처리하여 친수성을 부여하여 형성할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 섬유 지지체의 양면에 소수성 중합체를 코팅한 후 한쪽 면만을 염기 용액 또는 플라스마로 처리하여 소수성 코팅을 제거하고 친수성을 부여하

거나, 소수성 중합체가 코팅된 일면에 보호층을 추가로 코팅한 후 전체 섬유를 염기 용액 또는 플라즈마로 처리하여 보호층이 코팅되지 않은 면의 소수성 코팅을 제거하여 친수성을 부여한 후 다른 면의 보호층을 제거하여 소수성 표면이 나타나도록 할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0032] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 일면이 소수성이고, 다른 일면이 친수성인 섬유 지지체; 및 수분감응성 겔을 포함하는 피부 부착용 패치로서, 상기 수분감응성 겔은 유효성분으로서 약물을 함유하며, 섬유 지지체의 친수성 면에 도포된 것인 피부 부착용 패치를 제공한다.

[0033] 전술한 바와 같이, 본 발명의 패치는 약물이 도포되지 않은 면, 즉 환부가 아닌 외부와 접촉하는 면이 소수성을 나타내므로 외부로부터 땀이나 물이 침투하여 환부를 자극 및/또는 오염시키거나 이를 통해 감염되는 것을 방지할 수 있다.

[0034] 바람직하게, 상기 수분감응성 겔은 자체적으로 접착성을 갖는 물질이거나, 적정량의 수분을 가하였을 때 접착성을 가질 수 있으며, 또는 접착성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0035] 상기 구강점막용 패치와 마찬가지로, 상기 피부 부착용 패치는 국소치료용으로 또는 피부를 통해 약물을 흡수시켜 전신치료용으로 사용할 수 있다.

[0036] 본 발명의 구체적인 실시예에서는 일반 패브릭, 즉 시판되는 폴리에스테르 패브릭을 대조군으로 사용하여 동일한 방법으로 유효성분으로서 레스베라트롤을 포함하는 수분감응성 겔을 도포하여 제조한 패치를 무모 마우스 피부에 각각 적용하여 대조군에 비해 1.4배 정도 증가된 투과율을 나타내는 것을 확인하였다. 이는 본 발명에 따른 일면이 소수성을 다른 면이 친수성을 나타내는 야누스 패브릭을 사용하여 제조한 패치는 일반 패브릭을 이용하여 제조한 패치에 비해 약물의 피부 투과율을 현저히 증가시킬 수 있으므로, 약물의 피부 흡수를 통한 국부 적용 뿐만 아니라 전신 적용에도 유용하게 사용될 수 있음을 나타내는 것이다.

발명의 효과

[0037] 본 발명의 구강점막용 패치는 일면은 강한 소수성을 나타내는 동시에 다른 면은 친수성을 나타내어 약물을 포함하는 수분감응성 겔을 적절한 두께로 도포할 수 있어 구강점막에 적용시 자기부착성을 갖는 접착체를 별도로 필요로 하지 않는 패치제로 용이하게 제형화될 수 있으며, 강한 소수성을 나타내는 면이 다량의 수분을 함유하는 구강 내로 노출되므로, 상기 소수성 면을 통한 수분 예컨대 타액의 침투를 방지하고 해당 면을 통해 약물이 방출되는 것을 방지하여 환부에 보다 효율적으로 약물을 전달할 수 있으므로, 적절한 약물을 담지하도록 제조되어 구강 내 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0039] 실시예 1: 수분감응성 패치의 제조

[0040] 95 내지 99℃로 가열하면서 물 60 mL에 Gantrez[®] AN-169를 소량씩 가하고 약 15분 동안 고속 균질기(homogenizer)로 저어주었다. 상온에서 서서히 냉각시키면서 Kollidon[®] VA 64를 소량씩 첨가하며 다시 고속 균질기로 분산시켰다. 30℃ 정도로 냉각시킨 후 유발(mortar)에서 잘 혼합한 히드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose; Natrosol[™])와 HPCD(hydroxypropyl-β-cyclodextrin) 혼합물을 소량씩 첨가하면서 서서히 혼합하고 NaOH 용액으로 pH를 조정하였다. 또한, 제제의 유연성을 개선하기 위하여 가소제인 DMSO를 첨가하고 마지막으로 유효성분으로서 레스베라트롤 및 투과촉진제를 넣고 고르게 혼합하였다. 전술한 방법으로 제조

한 수분감응성 겔을 지지체층으로 사용한 폴리에스테르 필름(Scotchpak, 3M), KAIST 임성갑 박사 팀으로부터 제공받은 야누스패브릭 및 대조군으로서 일반 패브릭(폴리에스테르 패브릭, PRT1091, Puritech사) 상에 10 cm×10 cm 크기로 고르게 도포한 후 48시간 동안 건조시키고 공기와 빛을 차단하면서 보존하였다.

[0041] 실시예 2: 지지체의 종류에 따른 패치의 투과율

[0042] 농도별, 용제별로 수분감응성 패치를 제조하고, 무모 마우스 피부에 적용하여 투과율을 확인하였다. 상기 용제로는 일반적으로 널리 사용되는 카프릴산/카프르산의 디에스테르(diesters of caprylic/capric acids, Captex 200), 디메틸 술폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 에탄올(EA), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate, IPM), 이소프로판올(IPA), n-메틸피롤리돈(n-methyl pyrrolidone, NMP), 올레일 알콜(oleyl alcohol; OAL), 폴리에틸렌글리콜 400(PEG 400), 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(propylene glycol monocaprylate, PGMC), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(propylene glycol monolaurate, PGML) 및 물을 테스트하였으며, 이들 중 투과율이 가장 높은 OAL을 용제로 선택하여 이후 실험에 사용하였다. 10 mg 레스베라트롤을 2 ml OAL에 용해시켜 준비하고 이를 상기 실시예 1에 따라 준비한 수분감응성 겔과 혼합하여 레스베라트롤을 유효성분으로 함유하는 수분감응성 겔을 준비하였다. 상기 수분감응성 겔을 지지체인 폴리에스테르 필름, 야누스패브릭과 일반 패브릭에 각각 도포하여 패치를 제조하고, 투과율을 측정하여 하기 표 1에 나타내었다. 그 결과, 야누스패브릭을 지지체로 사용한 경우, 폴리에스테르 필름 및 일반 패브릭을 사용한 경우에 비해 각각 2.3배 및 1.4배 정도 투과율이 증가하였다. 아울러 투과촉진제를 첨가하였을 때의 효과를 확인하기 위하여 가장 투과율이 높은 것으로 확인된 야누스패브릭을 사용하여 패치를 제조하되 투과촉진제로서 0.6 mg GASS(glycocholic acid, sodium salt)를 더 포함하도록 제조하여 투과율을 측정하고 이를 표 1에 기재하였다. 상기 GASS를 불포함 및 포함하는 패치의 투과율을 비교한 결과, 투과촉진제를 더 포함하는 경우 투과율이 1.5배 정도 더 증가된 것을 확인할 수 있었다.

표 1

유효성분 / 용제 / 지지체	투과 변수	
	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	T_L (h)
10 mg 레스베라트롤 / OAL / 폴리에스테르 필름	84.45 ± 22.30	10.56 ± 1.41
10 mg 레스베라트롤 / OAL / 야누스패브릭	190.86 ± 59.10	5.85 ± 1.99
10 mg 레스베라트롤 / OAL / 대조패브릭	134.96 ± 28.89	7.63 ± 3.28
10 mg 레스베라트롤 / OAL / GASS / 야누스패브릭	278.38 ± 63.17	4.15 ± 1.65

[0044] *데이터는 평균±S.D.(n=3)으로 표현됨

[0045] * J_s : 정상상태 유속(steady state flux)

[0046] * T_L : 지체시간(lag time)

[0047] *GASS: 글리코콜산 나트륨 염(glycocholic acid, sodium salt)

[0048] 실시예 3: 인공구강점막에서의 투과율

[0049] 상기 무모 마우스의 피부를 대신하여 사람의 인공구강점막에 대한 투과율을 측정하고 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다. 무모 마우스 피부에서와 마찬가지로 사람의 인공구강점막에 대해서도 일반 패브릭을 사용한 경우보다 야누스패브릭을 지지체로 이용하였을 때 투과율이 현저히 증가(대조패브릭에 대해 약 1.8배)하였으며, 이에 투과촉진제를 더 첨가한 경우 훨씬 더 높은 투과율(야누스패브릭에 대해 약 1.3배)을 나타내었다.

표 2

	투과 변수	
	J_s ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	T_L (h)
10 mg 레스베라트롤 / OAL / 야누스페브릭	2813.23 ± 329.53	1.77 ± 0.20
10 mg 레스베라트롤 / OAL / 대조페브릭	1601.17 ± 258.99	1.92 ± 0.24
10 mg 레스베라트롤 / OAL / GASS / 야누스페브릭	3765.90 ± 525.23	1.37 ± 0.70

*레스베라트롤 로딩 용량은 60 mL 물에 10 mg을 용해시켜 10 cm×10 cm 크기로 고르게 도포함

*데이터는 평균±S.D.(n=3)으로 표현됨

실시예 4: 약물동태학적 변수 비교

ICR 마우스에 상기 실시예 1에 따라 제조한 패치를 적용한 후 약물동태학적 변수를 측정한 결과, 일반 패브릭에 비해 야누스페브릭을 사용한 경우 Cl 은 감소하고 $C_{\max}$ 및 AUC 가 통계적으로 유의하게 증가하였다(표 3 및 4). 여기에 투과촉진제인 GASS를 더 첨가하여 제조한 패치의 경우 이를 불포함하는 패치에 비해 $C_{\max}$ 및 AUC 의 증가 및 $T_{\max}$ 의 연장 정도와 V_d 및 Cl 이 유의하게 감소하는 것으로 나타났다(표 4).

표 3

	야누스성 부재(대조군)	야누스성 존재
$T_{\max}$ (hr)	3.83 ± 2.48	3.08 ± 1.74
$C_{\max}$ (mg/L) ^a	0.91 ± 0.40	1.40 ± 0.28
$t_{1/2}$ (hr) ^a	8.98 ± 1.86	18.82 ± 7.98
AUC_{0-24} (mg·hr/L) ^b	9.10 ± 1.64	16.78 ± 2.50
AUC_{inf} (mg·hr/L) ^b	10.95 ± 1.51	29.81 ± 7.95
k_e (hr ⁻¹) ^b	0.08 ± 0.01	0.04 ± 0.02
V_d/F (L/kg) ^a	12.03 ± 2.83	8.92 ± 1.73
Cl/F (L/kg·hr) ^b	0.93 ± 0.12	0.36 ± 0.11

*데이터는 평균±S.D.(n=6)으로 표현됨

*용량=10 mg/kg

* $T_{\max}$: $C_{\max}$ 까지의 시간

* $C_{\max}$: 최대 농도

* $t_{1/2}$: 반감기

* AUC_{inf} : 시점 0으로부터 무한대까지의 곡선하 면적

* k_e : 제거 속도 상수(elimination rate constant)

* V_d : 분포 부피(volume of distribution)

* F : 생체이용률(bioavailability)

- [0065] *Cl: 청소율(clearance)
- [0066] *a: $p < 0.05$ 대 야누스페브릭 부재시
- [0067] *b: $p < 0.01$ 대 야누스페브릭 부재시

표 4

	야누스페브릭	야누스페브릭+GASS
$T_{\max}$ (h)	3.08 ± 1.74	7.8 ± 1.64^d
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/L}$) ^c	1.40 ± 0.28	2.52 ± 1.10^c
$t_{1/2}$ (h)	12.97 ± 6.84	12.81 ± 0.93
AUC_{0-24}^c	16.46 ± 1.63	34.16 ± 14.57^c
AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$) ^c	24.62 ± 4.40	53.43 ± 24.07^c
k_e	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.04
V_d/F (L) ^c	7342.05 ± 2404.11	4121.20 ± 1851.98^c
Cl/F (L/h) ^d	415.53 ± 63.86	225.10 ± 109.76^d

- [0069] *데이터는 평균 $\pm$ S.D.(n=6)으로 표현됨
- [0070] *용량=10 mg/kg
- [0071] * $T_{\max}$: $C_{\max}$ 까지의 시간
- [0072] * $C_{\max}$: 최대 농도
- [0073] * $t_{1/2}$: 반감기
- [0074] * AUC_{inf} : 시점 0으로부터 무한대까지의 곡선하 면적
- [0075] * k_e : 제거 속도 상수(elimination rate constant)
- [0076] * V_d : 분포 부피(volume of distribution)
- [0077] *F: 생체이용률(bioavailability)
- [0078] *Cl: 청소율(clearance)
- [0079] *c: $p < 0.05$ 대 야누스페브릭
- [0080] *d: $p < 0.01$ 대 야누스페브릭

[0081] 실시예 5: 야누스페브릭의 약물손실 억제효과

- [0082] 야누스페브릭 사용에 따른 약물손실 억제효과를 확인하기 위하여 사람의 인공구강점막에 패치를 부착하고 12시간 후 패치의 상/하부로 방출된 약물의 농도를 각각 측정하고 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다. 표 5에 나타난 바와 같이, 야누스페브릭을 이용하여 제조한 패치의 경우 하부로 방출된 양 즉, 패치가 부착된 인공구강점막 쪽에 분포된 총 약물의 농도가 대조군에 비해 현저히 높았으며, 반면 패치의 상부로 방출되어 소실되는 약물의 비율은 감소하였다. 이로부터, 야누스페브릭을 이용하여 제조한 패치를 구강질환에 적용하는 경우 보다 효율적인 약물전달이 가능함을 확인하였다.

표 5

[0083]

	농도 (μ g/mL)	Up (%)
야누스페브릭 ^e	224.12 $\pm$ 24.52 ^e	38
대조페브릭	168.76 $\pm$ 5.75	46

[0084]

*데이터는 평균 $\pm$ S.D. (n=3)으로 표현됨

[0085]

*용량=10 mg/kg

[0086]

*e: p < 0.05 대 대조페브릭