



등록특허 10-2435996



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월25일  
(11) 등록번호 10-2435996  
(24) 등록일자 2022년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 47/32* (2017.01)  
*A61K 47/34* (2017.01) *A61K 47/36* (2017.01)  
*A61K 47/38* (2006.01) *A61P 1/02* (2006.01)  
*A61P 15/02* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/0092* (2021.05)  
*A61K 47/32* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7004754(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월18일  
 심사청구일자 2021년11월17일
- (85) 번역문제출일자 2019년02월18일
- (65) 공개번호 10-2019-0020173
- (43) 공개일자 2019년02월27일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7008505  
 원출원일자(국제) 2016년11월18일  
 심사청구일자 2018년03월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/078151
- (87) 국제공개번호 WO 2017/085264  
 국제공개일자 2017년05월26일

- (30) 우선권주장  
 PA 2015 70745 2015년11월19일 덴마크(DK)

- (56) 선행기술조사문헌

KR1020050055696 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 16 항

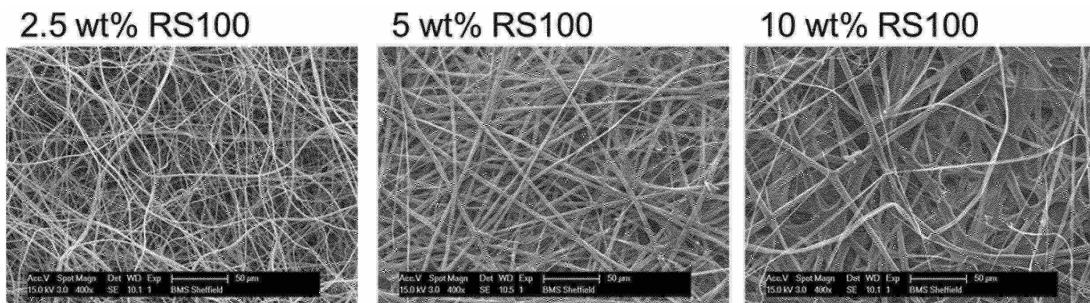
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 전기수력학적으로 수득된 섬유를 포함하는 약학적 조성물, 적용 부위에서 향상된 체류 시간을 갖는 조성물

**(57) 요 약**

본 발명은 전기방사 섬유에 관한 것으로서, i) 친수성 용매에 녹는 제1 및 제2 친수성 섬유-형성 폴리머, ii) 상기 친수성 용매에 녹기 어려운 생체접착성 물질, iv) 약제 물질을 포함하고, 상기 제1 친수성 폴리머는 상기 제2 친수성 섬유-형성 폴리머의 37°C에서 수중 용해도보다 적어도 몇 배 더 큰 37°C에서 수중 용해도를 가지며, 상기 생체접착성 물질은 고체 형태로 존재한다.

**대 표 도**



(52) CPC특허분류

*A61K 47/34* (2013.01)

*A61K 47/36* (2013.01)

*A61K 47/38* (2013.01)

*A61P 1/02* (2018.01)

*A61P 15/02* (2018.01)

*A61P 17/00* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

전기방사 섬유 (electrospun fibres)를 포함하는, 약제-합유층을 포함하는 점막 패치로서, 여기서 상기 전기방사 섬유는 다음을 포함하는 점막 패치:

하나 이상의 코르티코스테로이드;

20 중량% 내지 45 중량%의 폴리비닐피롤리돈,

20 중량% 내지 45 중량%의 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B, 및

15 중량% 내지 60 중량%의 폴리에틸렌 옥시드 또는 텍스트란;

및

폴리(카프로락톤)을 포함하는 배깅층.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 폴리비닐피롤리돈 대 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B의 중량 비율은 0.7 내지 1인 것인 점막 패치.

#### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 전기방사 섬유 내에서 폴리비닐피롤리돈 및 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B의 함량은 50 중량% 내지 85 중량%인 것인 점막 패치.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 900,000 내지 3,000,000 Da인 것인 점막 패치.

#### 청구항 5

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈의 중량 평균 분자량은 1,500,000 Da인 것인 점막 패치.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B는 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로리드의, 몰비 1:2:0.1의 코폴리머인 것인 점막 패치.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B는 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로리드의, 중량 평균 분자량 32,000 g/mol을 갖는 코폴리머인 것인 점막 패치.

#### 청구항 8

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 옥시드의 평균 분자량은 100,000 내지 4,000,000인 것인 점막 패치.

#### 청구항 9

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 텍스트란의 평균 분자량은 500,000 Da 내지 2,000,000

Da인 것인 점막 패치.

#### 청구항 10

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전기방사 섬유 내에서 상기 폴리에틸렌 옥시드 또는 텍스트란의 함량은 15 중량% 내지 50 중량%인 것인 점막 패치.

#### 청구항 11

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전기방사 섬유 내에서 상기 폴리에틸렌 옥시드 또는 텍스트란의 함량은 50 중량%인 것인 점막 패치.

#### 청구항 12

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥시드 또는 텍스트란 대 폴리비닐파롤리돈 및 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B의 중량 비율은 0.1 내지 2인 것인 점막 패치.

#### 청구항 13

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에틸렌 옥시드 또는 텍스트란 대 폴리비닐파롤리돈 및 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B의 중량 비율은 0.8 내지 1인 것인 점막 패치.

#### 청구항 14

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리(카프로락톤)은 용융된 전기 방사 폴리(카프로락톤) 섬유를 포함하는 것인 점막 패치.

#### 청구항 15

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 배킹층은 색소를 더 포함하는 것인 점막 패치.

#### 청구항 16

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 코르티코스테로이드는 클로베타솔 프로피오네이트인 것인 점막 패치.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

## 청구항 40

## 삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은 약제-함유 전기수력학적으로 수득된 섬유 (drug-containing electrohydrodynamically obtained fibres)를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로서, 체류 시간이 - 습성 표면 또는 체액을 포함하는 강 (cavity)으로 적용될 때 - 연장되어, 상기 조성물은 원하기 전에 상기 적용 부위로부터 분리되지 않도록 한다. 본 발명은 또한 상기 약제-함유 전기수력학적으로 수득된 섬유 및 상기 섬유 및 상기 약학적 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0002] 상기 섬유는 층의 형태이고, 하나 이상의 부가적인 층, 예를 들어 물 또는 타액에 녹지 않는 배킹층 (backing layer) 및/또는 최종 조성물로부터 약제 물질의 방출에 영향을 줄 수 있는 층이 제공될 수 있다.

[0003] 더욱이, 상기 조성물은 예를 들어 염증성 장 질환의 치료를 위해서 가령 질, 성대 (vocal cord) 또는 장 (bowel)과 같은 내부 습성 표면 (internal wet surfaces)에 국소 적용하기에 적합하다. 특히, 본 발명은 구강 점막에 약제 물질을 전달하기 위해 구강에 적용하기 위한 전기수력학적으로 수득된 섬유를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0004] 피부 또는 점막에서 질병의 치료와 관련된 주요한 문제들 중 하나는 질병이 있는 피부 또는 점막에 정확한 양의 약제 물질을 전달하는 것이다. 피부 또는 점막에서 질병의 치료에 사용하기 위한 조성물은 때때로 크림, 연고 또는 젤의 형태이고, 이는 환자에 의해 다양한 크기의 질병 부위에 다양한 양의 조성물을 퍼바름 (spreading)으로써 적용되고, 상기 조성물이 상기 부위에 다양한 두께의 층으로 발라진다.

[0005] 따라서, 일반적으로 용량과 효과, 개체간 (interindividual) 변화와 개체내 (intraindividual) 변화 등의 사이의 관계와 관련하여 신뢰할만한 결과를 얻는 것이 매우 어렵다.

[0006] 고약 (plasters)과 같은 경피 시스템 (transdermal systems)이 피부에 침투해야 하는 약제 물질에 대해서 보통 사용되며, 즉 상기 경피 시스템은 피부 또는 점막의 질병의 치료에 사용하려는 것은 아니며, 여기서 상기 약제 물질은 피부 또는 점막에서 또는 이를 내에서 국소적으로 작용해야 한다. US 4,765,983에서는 구내염 (stomatitis)에 사용하기 위한 접착성 의료 테이프 (adhesive medical tape)에 관한 것이다. 상기 테이프는 장용성 (intestine soluble) 폴리머로 이루어진 지지층 (support layer), 및 스테로이드를 함유하는 수용성 폴리머로 필수적으로 이루어진 적어도 2개의 약제-함유 층들을 포함한다.

[0007] 투여량의 변동성 (variability)으로 인해, 피부 또는 점막 질환의 치료를 조절하고, 치료의 지속 또는 중단에 관한 올바른 결정을 내리는 것이 매우 어려우며, 이는 예를 들어 치료에 대한 편익/위험 프로파일 (benefit/risk profile)을 판단하는 것이 어렵기 때문이다. 예를 들면 전신 부작용이 관찰되는 경우, 상기 부작용이 과도한 용량에 의한 것인지 (환자가 너무 넓은 부위에 대해 상기 조성물을 퍼바름으로써 너무 많은 용량을 적용하거나, 또는 환자가 너무 두껍게 상기 조성물을 바름) 또는 상기 부작용이 치료를 중단함으로써 피할 수 있는지를 알기 어렵다. 저-용량 (under-dosing)은 또한 국소 요법, 특히 크림, 연고, 로션 또는 기타 액체 또는 반-액체 조성물이 사용되는 경우에 문제가 있을 수 있다. 일반적으로, 국소 치료를 받는 환자의 30%가 저-용량으로 투여되고 있다.

[0008] 규제 보건 당국에 의해 약학적 조성물을 승인받기 위해서, 치료 효과, 지시 (indication), 부작용, 독성 효과, 투여량 등과 관련된 실질적 서류가 필요하다. 이를 위해서, 투여량의 변동성과 관련된 영향이 회피될 수 있거나 또는 실질적으로 감소될 수 있다면, 즉 적용된 용량이 조절되고, 상기 조성물을 적용하는 환자의 판단 (예를 들어, 면적, 두께, 빈도, 등)에 종속되지 않을 수 있다면 유의할 수 있다. 상기 방식에서, 더 신뢰할 수 있는 편익/위험 프로파일이 얻어질 수 있다.

[0009] 더욱이, 구강 점막에서 질병의 치료에 사용하기 위한 조성물이 효과적이기 위해서는 특정 기간 동안 질병 부위에 체류해야 한다. 예를 들어 필름과 같은 조성물이 구강에서 질병의 치료에 사용되는 것으로 의도되지는 않지만, 체순환으로의 상대적으로 빠른 흡수를 수득하기 위해서 사용된다. 필름은 보통 상대적으로 빠르게 분해되

어서, 이들은 사용에 적합하지 않거나 또는 매일 여러번 적용될 수 있다.

[0010] 또 다른 문제는 구강, 또는 질, 안구 점막 등과 같은 습성 환경에 위치한 기타 점막으로 투여에 관한 것이다. 많은 질병이 상기 구강에 있고, 국소 치료 (예를 들어, 구강 편평태선 (oral lichen planus))를 필요로 한다. 이러한 치료는 용액, 크림, 페이스트, 또는 연고를 사용하여 종종 실시되며, 질병 부위에 상기 조성물을 손가락으로 퍼바름으로써 투여된다. 전술한 단점 뿐만 아니라, 혀의 움직임과 함께 침샘에 의해서 생성된 타액은 상기 투여 부위로부터 상기 조성물을 제거시키는 경향이 있어서, 치료 효과를 감소시킬 것이다.

[0011] 그러므로, 본 발명의 기술분야에 개시된 바와 같이 피부 또는 점막에 위치한 질병의 치료를 위한 조성물을 개발할 필요가 있으며, 상기 조성물은 상기 적용 부위에 적합한 생체접착성을 가질 뿐만 아니라 원하는 시간 동안 상기 적용 부위에 유지되는 역량을 갖도록 디자인되었고, 즉 상기 조성물은 상기 적용 부위로부터 쉽게 분리되어서는 안된다. 그러므로, 상기 조성물은 연장된 시간 동안 상기 적용 부위에 체류할 수 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 PCT/EP2015/062842에 개시된 발명의 부가의 발전이다. 상기에 개시된 섬유 및 조성물은 생체접착성 물질과 함께 섬유-형성 친수성 폴리머를 사용하는 원리에 기반하고, 상기 섬유-형성 친수성 폴리머 및 상기 생체접착성 물질은 전기방사 공정에 사용되는 용매에서 매우 다른 용해도를 갖는다. 상기 용매 중 생체접착성 물질의 용해도는 매우 낮아서 (녹기 어려움) 혼탁액의 형태로 사용되어서, 상기 섬유에서 상대적으로 높은 함량의 생체접착성 물질을 갖는 섬유를 제조할 수 있다. 상기 생체접착성 물질은 고체 형태로 존재할 것이고, 제조하는 동안 팽창 (swelling) 또는 용해되지 않고, 이는 매우 강한 생체접착성 효과를 보장하기 위해 중요하다고 입증되었다.

[0013] 그러나, 체액과 접촉하는 습성 표면 (예컨대, 타액과 접촉하는 구강 점막)에 적용하기 위한 섬유 또는 상기 섬유를 포함하는 조성물을 개발하는 동안 약제 물질이, 존재하는 경우, 상기 구강뿐만 아니라 구강 점막 내로 방출되지 않도록 하기 위해서, 즉 상기 점막 (예컨대, 질병이 있는 점막)으로만 투과되고, 다른 곳으로는 투과되지 않도록 하기 위해서, 상기 섬유에 수-불투과성 (water-impermeable) 층을 제공하는 것이 중요하다. 그러나, 상기 생체접착성이 강하더라도, 특정한 분리가 일어날 수 있다는 것이 관찰되었고, 이는 상기 섬유 또는 섬유 조성물이 부착될 때 상기 점막 표면으로부터의 체액에 의한 상기 섬유의 수화에 기인한다고 가정하였다. 상기 섬유의 팽창은 그 후 상기 수-불투과성 층에 영향을 줄 수 있어서 가장자리가 느슨해지고, 따라서 구강에서 혀의 움직임으로 인해 분리 시간이 증가할 수 있다. 높은 정도의 수화가 있는 경우, 다량의 타액으로 인해 미끄럼고, 비-접착성인 점액이 상기 섬유 또는 섬유 조성물의 분리를 유도할 것이다.

[0014] 우연히, WO 2015/189212에서는 PVP 및 유드라지트 ® (Eudragit ®) RS100으로 이루어진 전기방사 섬유를 개시하였고, 사용된 유드라지트®와 PVP 사이의 중량 비율은 0.5이다. 약제 물질은 첨가되지 않았다. 적용가능한 구역 (jurisdictions)에서, 이러한 전기방사 섬유는 본 발명의 범위내에 있는 것으로 의도되지 않으므로, 따라서 청구되지 않을 수 있다.

[0015] 본 발명자들은 전술한 문제점을 하기에 의해 해결할 수 있다는 것을 발견하였다:

[0016] i) 생체접착성 물질의 양을 증가시킴

[0017] ii) 상기 생체접착성 물질을 포함하는 층의 두께를 증가시킴

[0018] iii) 상기 섬유 또는 섬유 조성물을, 예컨대

[0019] a. 상기 섬유 또는 섬유 조성물로 타액의 유입을 조절하여 상기 생체접착성 물질의 수화도를 조절함으로써, 및/또는

[0020] b. 상기 섬유 또는 섬유 조성물을 생분해성인 타액 저항 필름으로 보호함으로써, 과도한 수화로부터 보호함.

[0021] 본 발명자들은 수중에서 다른 용해도를 갖는 2개의 친수성 폴리머를 사용하여 상기 문제를 해결하는 것을 발견하였다. 그렇게 함으로써, 상기 섬유 또는 섬유 조성물을 과도한 수화로부터 보호하고, 상기 섬유 또는 섬유 조성물로 체액 (예컨대 타액)의 유입을 조절할 수 있다.

## 과제의 해결 수단

- [0022] 그러므로, 본 발명은 전기방사 섬유를 제공하고:
- [0023] i) 친수성 용매에 녹는 (soluble) 제1 및 제2 친수성 섬유-형성 폴리머,
- [0024] ii) 상기 친수성 용매에 녹기 어려운 (slightly soluble) 생체접착성 물질,
- [0025] iv) 약제 물질을 포함하고,
- [0026] 상기 제1 친수성 섬유-형성 폴리머는 상기 제2 친수성 섬유-형성 폴리머의 37°C에서 수중 용해도보다 적어도 10배 더 큰 37°C에서 수중 용해도를 가지며, 상기 생체접착성 물질은 고체 형태로 존재한다.
- [0027] 바람직하게, 약제 물질이 존재하고, 그러나 중요하지만 약제 물질에 의한 치료를 필요로 하지 않는 질병 영역을 보호하려는 상황 (예컨대 아프타성 (aphthous) 궤양 또는 아프타성 구내염 또는 예컨대 구강에서 합병증이 없는 상처)이 있을 수 있다. 상기 섬유-형성 친수성 폴리머, 상기 생체접착성 물질, 그의 농도, 및 상기 생체접착성 물질과 상기 섬유-형성 친수성 폴리머 사이의 비율 및 상기 섬유를 포함하는 조성물에 관한 본원에 언급된 모든 상세는 약제 물질의 임의의 함량을 갖거나 또는 갖지 않는 섬유 또는 조성물에 대해 준용된다.
- [0028] PCT/EP2015/062842에는 33%의 유드라지트® RS100 및 67%의 PVP (Kollidone 90K)를 포함하는 섬유 조성물이 예시되어 있다. 관련될 수 있는 영역에 대해 상기 조성물은 본 발명으로부터 배제된다.
- [0029] 상기 섬유 또는 섬유 조성물로의 물의 침투성은 또한 상기 제1 친수성 섬유-형성 폴리머의 가교에 의해 제공되거나 또는 수행될 수 있다.
- [0030] 유럽 약전은 특정 용매 중 물질의 용해도를 정의하기 위해 하기 용어를 사용한다 (섹션 1.4, p. 7):
- | 서술 용어     | 용질의 g | 당        | 용매의 대략 부피 (mL) |
|-----------|-------|----------|----------------|
| 썩 잘 녹음    | 1     | 미만       |                |
| 잘 녹음      | 1     | 내지 10    |                |
| 녹음        | 10    | 내지 20    |                |
| 조금 녹음     | 30    | 내지 100   |                |
| 녹기 어려움    | 100   | 내지 1000  |                |
| 매우 녹기 어려움 | 1000  | 내지 10000 |                |
| 거의 녹지 않음  | 10000 | 이상       |                |
- [0031]
- [0032] 상기 제1 및 제2 친수성 섬유-형성 폴리머는 25 °C에서 3 g/100 mL 또는 그 이상 또는 25 °C에서 10 g/100 mL 또는 그 이상의 상기 친수성 용매 중의 용해도를 갖는다. 적합한 친수성 용매는 통상적으로 에탄올, 또는 에탄올-물 (ethanol-water) 혼합물로부터 선택된다. 그러나, 전기방사는 또한 다른 용매 가령 예컨대 아세톤에서 수행될 수 있다. 이 경우, 상기에 언급한 것과 동일한 용해도가 적용된다.
- [0033] 에탄올-물 혼합물이 상기 전기방사 공정에 사용되는 경우에, 상기 물 함량은 20% v/v의 물을 초과해서는 안된다. 일반적으로 상기 물의 농도는 10% v/v 이하 가령 5% v/v 이하이다.
- [0034] 바람직한 구체예에서 및 실시예에서 볼 수 있는 바와 같이, 5% v/v 이하의 물 가령 3% v/v 이하의 물의 함량을 갖는 에탄올-물 혼합물을 사용하여 전기방사 섬유가 수득된다.
- [0035] 물 용해도의 차이와 관련하여, 상기 제1 친수성 폴리머는, 둘 모두 37 °C에서 측정된, 수중에서 상기 제2 친수성 폴리머의 물 용해도보다 적어도 50배 더 큰 수중 용해도를 갖는다.
- [0036] 바람직하게, 상기 제1 친수성 폴리머는, 둘 모두 37 °C에서 측정된, 수중에서 상기 제2 친수성 폴리머의 물 용해도보다 적어도 100배 또는 적어도 500배 더 큰 수중 용해도를 갖는다. 상기 차이는 또한 상기 제1 친수성 폴리머는, 둘 모두 37 °C에서 측정된, 수중에서 상기 제2 친수성 폴리머의 물 용해도보다 적어도 1000배 더 큰 수중 용해도를 갖는다.
- [0037] 전술한 바와 같이, 강하고 충분한 생체접착을 수득하기 위해, 상기 생체접착성 물질은 25 °C의 온도에서 에탄올, 또는 에탄올-물 혼합물로부터 선택된 용매에서 기껏해야 (at the most) 매우 녹기 어렵다 (very

slightly soluble).

- [0038] 상기 전기방사 공정에 사용된 용매는 C1-C3 알칸을 가령 메탄올, 에탄올, 프로판을 또는 이소프로판을, 또는 아세톤 또는 그의 혼합물일 수 있다. 상기 용매 또는 용매 혼합물은 또한 20% v/v 이하의 수성 매질 가령 물을 포함할 수 있다.
- [0039] 전기방사에 사용된 용매에서, 상기 생체접착성 물질은 에탄올, 에탄올-물 혼합물로부터 선택된 용매에서 및 25 °C의 온도에서 0.1% w/w 이하의 용해도를 갖는다.
- [0040] 바람직하게, 상기 생체접착성 물질은 25 °C의 온도에서 에탄올, 에탄올-물 혼합물로부터 선택된 용매에서 0.01% w/w 이하의 용해도를 갖는다.
- [0041] 상기 용매 또는 용매 혼합물 (하기에서 통상적으로 "용매"라고 함)이 상기 섬유의 제조에 사용되었다. 그러므로, 상기 섬유를 제조하기 위해서, 상기 구성성분들이 상기 용매에 포함되고; 상기 친수성 폴리머는 상기 용매에 용해되고, 상기 생체접착성 물질은 용해되지 않은 형태이거나 또는 상기 생체접착성 물질의 적어도 90% w/w는 용해되지 않은 형태이다. 상기 구성성분들은 동일한 타입의 용매에 용해/분산되었지만, 1개, 2개, 또는 3개의 다른 혼합물로서 상기 전기방사 공정에 적용될 수 있다.
- [0042] 사용된 용매 중에서 상기 친수성 폴리머 및 상기 생체접착성 물질의 용해도는 본 발명의 섬유의 원하는 특성을 수득하기 위해서 중요하다. 그러므로, 상기 친수성 폴리머는 25 °C에서 3 g/100 ml 또는 그 이상 또는 25 °C에서 10 g/100 ml 또는 그 이상의 제1 용매 중의 용해도를 가져야 하고, 상기 생체접착성 물질은 25 °C에서 0.5 g/100 ml 또는 그 미만 또는 25 °C에서 0.1g/100 ml 또는 그 미만의 상기 제1 용매 중의 용해도를 가져야 한다.
- [0043] 용해도의 차이에 기인하여, 상기 생체접착성 물질은 소 입자 (small particles)로서 상기 섬유에 부착된다. 소량의 상기 생체접착성 물질이 상기 용매에 용해될 수 있고, 그러므로 상기 섬유의 일체로 된 부분일 수 있지만, 그러나 최대 생체접착 효과를 수득하기 위해서, 상기 생체접착성 물질은 상기 섬유에 부착되고, 상기 섬유성 구조는 기본적으로 상기 섬유-형성 친수성 폴리머의 전기방사에 기인하는 것으로 고려되었다.
- [0044] 상기 약제 물질의 특성에 따라, 상기 섬유의 일체로 된 부분일 수 있거나 또는 상기 섬유에 부착되거나 또는 혼합될 수 있다. 그러므로, 상기 약제 물질이 사용된 용매에 녹아서 섬유를 형성할 수 있는 경우, 이는 그 후 상기 섬유의 일체로 된 부분일 수 있다. 상기 조건이 존재하지 않는다면, 상기 약제 물질은 상기 섬유에 부착되어 상기 섬유와의 혼합물로 존재할 것이다.
- [0045] 본 맥락에서, 상기 용어 "섬유의 일체로 된 부분 (integral part of the fibres)"은 상기 섬유-형성 친수성 폴리머와 함께 상기 물질이 상기 섬유의 섬유상 구조를 형성하는 것을 의미한다.
- [0046] 상기 친수성 폴리머는 상기 전기방사 섬유에서 기본 구성성분이고, 섬유 물질을 형성하는 역량을 갖는 구성성분이다. 상기 전기방사 섬유 또는 그의 조성물에 존재하는 다른 구성성분들과의 임의의 혼란을 피하기 위해서, 상기 용어 "섬유-형성 친수성 폴리머"는 하기에서 사용된다. 상기 섬유-형성 친수성 폴리머는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알칸을 가령 메탄올, 에탄올, 프로판을 또는 이소프로판을, 특히 에탄올, 프로판을 또는 이소프로판을에서 녹거나 또는 젤을 형성하는 폴리머가 적합하다. 상기 방사 공정 (spinning process)은 상기 섬유의 주요 구성성분인 폴리머가 용해된 형태로 존재하여서, 상기 방사 공정 동안 분사형 (jet-like fashion)으로 바늘에서부터 접지된 수집 플레이트 (grounded collecting plate)로, 상기 용해된 폴리머의 정상 스트림 (stream)이 흐르도록 하는 것이 요구된다.
- [0047] 적합한 섬유-형성 친수성 폴리머는 폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone: PVP), 아크릴레이트 및 아크릴 코폴리머 (예를 들어, 유드라지트 ®), 및 그의 혼합물이다. 다른 폴리머, 예를 들어 에틸셀룰로스 (ethylcellulose: EC), 히드록시프로필셀룰로스 (hydroxypropylcellulose: HPC), 또는 그의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 에틸셀룰로스 (EC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 또는 그의 혼합물이 특히 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 및/또는 아크릴레이트 포함 아크릴 코폴리머 (예를 들어, 유드라지트®)와 조합하여 사용될 수 있다. 실시예에서, 특히 PVP 및 아크릴 코폴리머가 사용되었다.
- [0048] 본 맥락에서, 상기 제1 친수성 섬유-형성 폴리머는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC) 및 그의 혼합물로부터 선택된다. 상기 제2 친수성 섬유-형성 폴리머는 아크릴레이트, 아크릴 코폴리머, 에틸셀룰로스 및 그의 혼합물로부터 선택된다.
- [0049] 상기 섬유에서 상기 제1 친수성 섬유-형성 폴리머의 농도는 10 내지 60% w/w, 특히 20 내지 50% w/w 또는 25 내

지 45% w/w의 범위에 있다.

[0050] 상기 섬유에서 상기 제2 친수성 섬유-형성 폴리머의 농도는 10 내지 60% w/w, 특히 20 내지 50% w/w 또는 25 내지 45% w/w의 범위에 있다.

[0051] 상기 섬유에서 상기 제2 친수성 섬유-형성 폴리머의 농도를 증가시킴으로써 수화를 자연 또는 감소시키고, 상기 제1 친수성 섬유-형성 폴리머의 농도를 증가시킴으로써 수화를 더 빠르게 및 증가시킨다.

[0052] 일반적으로, 상기 섬유에서 상기 제1 및 제2 친수성 섬유-형성 폴리머 사이의 중량 비율은 약 0.1 내지 약 6이다. 바람직한 구체예에서, 상기 비율은 약 1 내지 약 6이다.

[0053] 적합한 약제 방출이 수득되고 및 상기 섬유 또는 섬유 조성물은 약제 물질의 원하는 및 유효한 양이, 존재하는 경우, 적용 부위 또는 원하는 부위에 전달될 때까지 상기 적용 부위로부터 분리되지 않도록 수화도와 약제 방출은 균형을 이뤄야 한다.

[0054] 상기 섬유에서 제1 및 제2 섬유-형성 폴리머의 전체 농도는 통상적으로 약 40% 내지 약 92% w/w, 특히 약 50% 내지 약 85% w/w 또는 약 60% 내지 75% w/w이다.

[0055] 폴리비닐피롤리돈은 2,500 Da 내지 3,000,000 Da의 대략의 분자량을 갖는 등급으로 사용될 수 있다 (예를 들어, 12 내지 120의 K-값을 갖는 포비돈 (Povidone)). PVP는 Kollidon®으로 구입될 수 있다:

Kollidon®	중량평균 분자량 $M_w$
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

[0056]

[0057] 저분자량-범위에서, 적합한 등급은 약 25,000 내지 약 120,000 Da, 특히 약 70,000 내지 약 100,000 Da의 MW를 갖는 것이 고려된다. 본원의 실시예에서, Kollidon® 90F가 주로 사용되었으며, 따라서 바람직한 PVP는 약 900,000 - 약 3,000,000, 특히 약 1,000,000 내지 약 1,500,000의  $M_w$ 를 갖는다.

[0058] 에틸셀룰로스는 상표명 ETHOCEL™ (Dow Chemical Company)로 시판되고, 다수의 상이한 등급들로 이용가능하다. Dow Chemical Company는 2개의 에톡실 타입으로 에틸셀룰로스를 제조한다 (표준 (Standard) 및 중급 (Medium) 이라 함). 그의 에톡실 함량에 따라서, 에틸셀룰로스는 상이한 연화점 (softening point) 및 용융점 온도를 가질 수 있다. 에틸셀룰로스는 또한 다수의 상이한 점도로 제조된다. 하기 표에서, 이용가능한 에틸셀룰로스의 목록이 제공된다.

## ETHOCEL 폴리머

제품 점도 지정	점도 범위 mPa*s	에톡실 함량 % 표준	에톡실 함량 % 중급
		48.0 – 49.5	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	

[0059]

[0060] 가소성 형태 (plasticized form)로, 상기는 우수한 열가소성 (thermoplasticity)을 가지며, 몰딩 (molding), 압출 (extrusion) 또는 적층 (lamination)에 의해서 만들어진 조성물에 유용하다. 에틸셀룰로스는 또한 우수한 막-형성제 (film-former)이고, 예를 들면 정제 (tablets)의 코팅에 사용된다. 전술한 에틸셀룰로스 품질은 적어도 45 %의 에톡실 함량을 가지며, 따라서 이들은 에탄올에 녹고, 실제로 물에는 녹지 않는다.

[0061]

아크릴레이트 및 아크릴산 유도체는 폴리메타크릴레이트, 메타크릴레이트 코폴리머, 아크릴 코폴리머 및 메타크릴레이트 폴리머를 포함한다. 바람직한 아크릴레이트는 상표명 유드라지트®로 시판되는 것이며, 이는 에탄올, 또는 아크릴레이트/옥타아크릴아미드 코폴리머 (DERMACRYL 79로 시판됨)에 녹는다. 상기는 유드라지트®E 12,5 (아미노 메타크릴레이트 코폴리머), 유드라지트® E100 (아미노 메타크릴레이트 코폴리머; 염기성 부틸레이티드 메타크릴레이트 코폴리머), 유드라지트®E PO ((아미노 메타크릴레이트 코폴리머), 유드라지트®L 100-55, 유드라지트®L 100 (메타크릴산 - 메틸 메타크릴레이트 코폴리머 1:1), 유드라지트®S 100 (메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 코폴리머 1:2), 유드라지트®RL 100, 유드라지트®RL 100 (암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 탑입 A), 유드라지트®RL PO, 유드라지트®RS 100 (암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 탑입 B), 유드라지트®RS PO를 포함한다. 유드라지트®E는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 기타 중성 메타크릴산 에스테르에 기초한 양이온성 폴리미이고; 유드라지트®L 및 S는 메타크릴산 코폴리미이고, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 양이온성 코폴리머화 생성물이다. 유드라지트®RL 또는 RS는 아크릴산 및 메타크릴산으로부터 합성된 암모니오 메타크릴레이트 코폴리미이다.

[0062]

유드라지트®E 100은 pH 5.5 이하에서 녹고, E 12.5는 pH 5 이상에서 녹는다.

[0063]

유드라지트®L30 D-55, L-100-55 (메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 코폴리머 1:1), L 100, L 12,5는 통상적으로 장용 조제 (enteric formulations)에 사용되고, 그러나 본 발명의 섬유로부터 약제 물질의 방출을 자연시키

기 위해서 사용될 수 있다. 유드라지트® L30 D-55, 및 L-100-55는 pH 약 5.5에서 용해되고, 등급 L 100 및 L 12,5는 pH 6 또는 그 이상에서 용해된다.

[0064] 타액의 pH가 보통 약 5-6이기 때문에, 상기 폴리머는 구강 사용을 위한 섬유로 관심이 있다. 자연되거나 또는 연장된 방출이 요구되는 경우에는, 더 낮거나 또는 더 높은 pH에서 녹는 폴리머가 사용에 더 적합할 수 있다.

[0065] 유드라지트® 제품이 자연-방출 조제에 대해서 이용가능하며, 상기 등급은 본 발명의 섬유에 단독으로 또는 다른 친수성 폴리머와 함께 혼입시키는데 관심이 있을 수 있다. 관련 등급들은 RL, RS, NE 및 NM 시리즈, 예를 들어 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.

[0066] 유드라지트® RL 100 / 유드라지트® RS 100

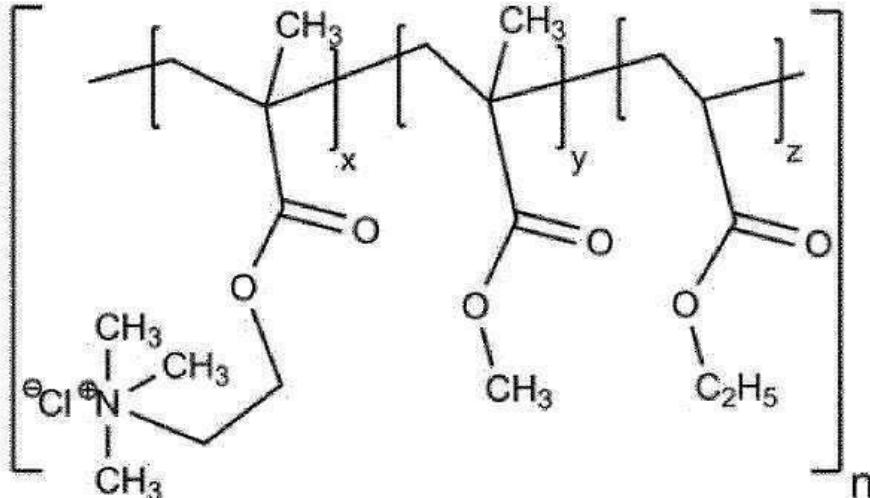
[0067] 고형 물질. 유드라지트® RL 100 (타입 A) 및 유드라지트® RS 100 (타입 B)은 상기에 인용된 논문에 개시되어 있다. 유드라지트® RS 100은 폴리(에틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로리드) 1:2:0.1이다.

[0068] 유드라지트® RL PO / 유드라지트® RS PO

[0069] 유드라지트® RL 100 또는 유드라지트® RS 100으로부터 수득된 고형 물질. 유드라지트® RL PO (타입 A) 및 유드라지트® RS PO (타입 B)는 상기에 인용된 논문에 개시되어 있다.

[0070] 화학 구조

[0071] 유드라지트® RL 100 / RL PO 및 유드라지트® RS 100 / RS PO는 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 4차 암모늄기를 갖는 저 함량의 메타크릴산 에스테르 (트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로리드)의 코폴리머이다. 상기 암모늄기는 염으로 존재하고, 상기 폴리머를 침투가능하게 한다. 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트의 몰비는 유드라지트® RL에서 대략 1:2:0.2이고, 유드라지트® RS에서 대략 1:2:0.1이다.



[0072]

[0073] 상기 모노머는 상기 코폴리머 사슬을 따라 무작위로 분포되어 있다. SEC 방법에 기반하여, 유드라지트® RL 100, 유드라지트® RL PO, 유드라지트® RS 100 및 유드라지트® RS PO의 중량 평균 분자량 (Mw)은 대략 32,000 g/mol이다.

[0074] 특성

[0075] 유드라지트® RL 100 및 유드라지트® RS 100: 희미한 아민과 같은 냄새를 갖는, 무색, 맑음 내지 흐린 과립.

[0076] 유드라지트® RL PO 및 유드라지트® RS PO: 희미한 아민-유사 냄새를 갖는 백색 분체.

[0077] 용해도

[0078] 1 g의 물질을 7 g의 수성 메탄올, 에탄올 및 이소프로필 알콜 (대략 3 %의 물을 함유), 뿐만 아니라 아세톤, 에

틸 아세테이트 및 메틸렌 클로리드에 용해시켜서 맑음 내지 흐린 용액을 제공한다.

[0079] 상기 물질은 석유 에테르 (petroleum ether), 1 N 소듐 히드록시드 및 물에 거의 녹지 않는다 (practically insoluble).

[0080] 분석

[0081] Ph. Eur. :

[0082] 유드라지트® RL 100 및 RL PO: DS에서 8.9 - 12.3 % 암모니오 메타크릴레이트 유닛.

[0083] 유드라지트® RS 100 및 RS PO: DS에서 4.5 - 7.0 % 암모니오 메타크릴레이트 유닛.

[0084] 상기 테스트는 Ph. Eur. 논문에 따라 수행되었다.

[0085] 점도 / 겉보기 점도

[0086] 1 - 15 mPa \* s

[0087] 테스트 용액의 점도는 Brookfield 점도계 (UL 어댑터 / 30 rpm / 20 °C)에 의해 결정되었다.

[0088] 상기 테스트는 Ph. Eur. 2.2.10 또는 USP <912> 방법 II에 따라 수행되었다.

[0089] 유드라지트 L 100-55

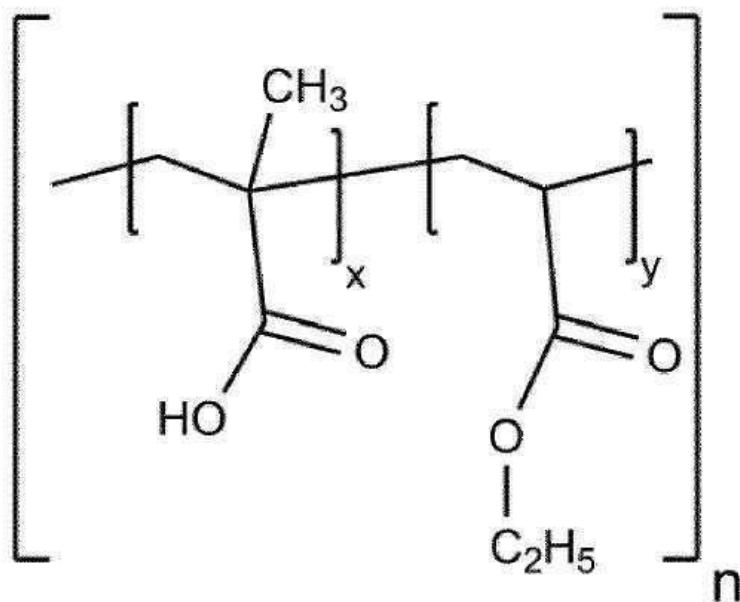
[0090] 고형 물질. 상기 제품은 고형 물질에서 0.7% 소듐 라우릴설페이트 Ph. Eur. / NF 및 2.3% 폴리소르베이트 80 Ph. Eur. / NF를 포함한다.

[0091] 유드라지트® L 100-55는 상기에 인용된 논문에 개시되어 있다.

[0092] 유드라지트® L 100-55는 유드라지트® L 30 D-55로부터 입수된 건조 물질이다.

[0093] 화학 구조

[0094] 유드라지트® L 100-55는 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트에 기반한 음이온성 코폴리머를 포함한다. 유리 카르복실기 대 에스테르기의 비율은 대략 1:1이다.



[0095]

[0096] 상기 모노머는 상기 코폴리머 사슬을 따라 무작위로 분포되어 있다. SEC 방법에 기반하여, 유드라지트® L 100-55의 중량 평균 분자량 (Mw)은 대략 320,000 g/mol이다.

[0097] 특성

[0098] 희미한 특징적 냄새를 갖는 백색 분체.

- [0099] 용해도
- [0100] 1 g의 유드라지트® L 100-55를 7 g의 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 및 아세톤, 뿐만 아니라 1 N의 소듐 히드록시드에 용해시켜서 맑음 내지 흐린 용액을 제공한다.
- [0101] 유드라지트® L 100-55는 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로리드, 석유 에테르 및 물에 거의 녹지 않는다.
- [0102] 점도 / 겉보기 점도
- [0103] 100 ~ 200 mPa \* s
- [0104] 테스트 용액의 점도는 Brookfield 점도계 (스핀들 1 / 30 rpm / 20 °C)에 의해 결정된다.
- [0105] 상기 테스트는 Ph. Eur. 2.2.10 또는 USP <912> 방법 I에 따라 수행되었다.
- [0106] 히드록시프로필셀룰로스는 비-이온성 수용성 셀룰로스 에테르이다. 이는 유기 용매 용해도, 열가소성 및 표면 활성을 조합하고, 중점시키고, 특성을 안정화시킨다. 상기 섬유는 높은 습도에서 가요성 (flexible) 및 점착방지성 (non-tacky)이 있다. 히드록시프로필셀룰로스는 KLUCEL™이라는 이름으로 시판된다.
- [0107] 본 맥락에서, 상기 바람직한 섬유-형성 친수성 폴리머는 PVP, 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 아크릴레이트 및 아크릴산 유도체, 및 그의 혼합물로부터 선택된다.
- [0108] 본 발명에 따른 섬유에서 섬유-형성 친수성 폴리머(들)의 농도는 통상적으로 약 40% 내지 약 92% w/w, 특히 약 50 내지 약 85% w/w, 또는 약 60% 내지 75% w/w이다.
- [0109] 본 발명의 섬유는 또한 생체접착성 물질을 포함한다. 상기 섬유의 용이한 제조와 점막에 적용 후에 인 시추 (in situ)로 원하는 생체접착 특성을 수득하기 위해서, 상기 생체접착제 자체는 상기 섬유-형성 친수성 폴리머를 함유하는 용액의 점도에 크게 기여하지 않는 것이 중요하다.
- [0110] 본 맥락에서, 용어 "생체접착성 (bioadhesive)" 또는 "생체접착 (bioadhesion)"은 피부의 표면, 입술 또는 점막 표면과 같은 특정 생물학적 위치에 부착되는 것을 나타낸다. 생체접착성 물질은 본 발명의 약제-함유 섬유에 생체접착성 (bioadhesiveness)을 부여하거나, 또는 특정 사례에서, 본 발명의 조성물에 예를 들면 개별 층으로서 포함될 수 있으며, 이는 적용 후에 피부 또는 점막에 마주하는 내부층 (inner layer), 즉 상기 피부 또는 점막과 접촉하는 층이다.
- [0111] 본 맥락에서 사용하기 위한 상기 생체접착성 물질은 텍스트란, 폴리에틸렌 옥시드, 알기네이트, 트라가칸트 (tragacanth), 카라기난 (carrageenan), 펙틴, 젤라틴, 구아 (guar), 크산탄 (xanthan), 젤란 (gellan), 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 알칼리 염, 아크릴산의 폴리머 (PAA 유도체), 키토산, 렉틴 (lectins), 티올레이티드 폴리머 (thiolated polymers), 폴리옥스 WSRA (polyox WSRA), PAA-co-PEG (PEG는 폴리에틸렌 글리콜임), 및 그의 혼합물로부터 선택될 수 있다.
- [0112] 일반적으로, 폴리머의 접착성 효과는 분자량이 증가하면 증가될 것으로 기대된다. 그러므로, 일반적으로 상대적으로 높은 분자량을 갖는 접착성 폴리머가 바람직하다.
- [0113] 폴리에틸렌 옥시드는 100,000 내지 7,000,000의 근사치인 분자량을 갖는 등급으로 사용될 수 있다. 바람직한 등급은 약 700,000 내지 약 4,000,000의 평균 분자량을 갖는다. 폴리에틸렌 옥시드는 100,000 내지 7,000,000 Da 범위의 분자량을 갖는 POLYOX™ (Dow Chemical Company)라는 이름으로 시판된다. 본원의 실시예에서 볼 수 있는 바와 같이, 적합한 폴리에틸렌 옥시드는 2,000,000 Da 또는 그 이상, 예를 들어 1,000,000 ~ 700,000 Da, 또는 2,000,000 ~ 7,000,000 Da, 또는 1,000,000 ~ 4,000,000 Da, 또는 2,000,000 ~ 4,000,000 Da의 분자량을 갖는다.
- [0114] 텍스트란은 400,000 Da 내지 약 2,000,000 Da의 근사치인 분자량을 갖는 등급으로 사용될 수 있다. 바람직한 텍스트란은 약 500,000 내지 약 2,000,000 Da, 특히 약 700,000 내지 약 800,000 Da, 또는 약 1,000,000 내지 약 2,000,000 Da의 분자량을 갖는다.
- [0115] 셀룰로스 유도체는 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스를 포함한다.
- [0116] 메틸셀룰로스는 METHOCEL™ (Dow Chemical Company)의 이름으로 시판되고, 넓은 범위의 점도 등급 (3 미만으로부터 100,000 mPa\*s 이상까지)으로 이용가능하다.

- [0117] HPMC는 상기 점도에 따라 다양한 품질로 시판된다. HPMC는 Metocel® 및 Klucel®의 이름으로 시판된다. 적합한 HPMC는 약 80,000 내지 약 140,000의 평균 분자량을 갖는다.
- [0118] 카르복시메틸셀룰로스는 광범위한 등급의 선택으로 이용가능하다. 상기 점도는 10 내지 100,000 mPa\*s의 범위이다. 또한, 광범위한 치환 수준을 갖는 그의 나트륨 염으로 이용가능하다. Dow Chemical Company는 WALOCEL™의 이름으로 소듐 카르복시메틸셀룰로스를 시판한다.
- [0119] 폴리비닐알콜은 20,000 Da 내지 200,000 Da의 근사치인 분자량을 갖는 등급으로 사용될 수 있다.
- [0120] 바람직한 생체접착성 물질은 폴리에틸렌 옥시드, 텍스트란 또는 그의 조합이다.
- [0121] 본 발명에 따른 섬유에서 생체접착성 물질의 포함으로 생체접착성이고, 연장된 기간 동안 피부 또는 점막 표면에서 떨어지지 않고 유지될 수 있는 최종 조제를 수득할 수 있다.
- [0122] 표면적 당 상기 섬유에서 생체접착성 물질의 양은 적합한 생체접착을 보장하기 위해서 중요하다.
- [0123] 상기 섬유에서 생체접착성 물질의 농도는 전체 건조 중량의 합에 기초하여, 약 5% 내지 약 60% w/w, 특히 약 8% 내지 약 50% w/w, 또는 약 10% 내지 약 60% w/w, 약 15% 내지 약 60% w/w 또는 약 15% 내지 약 40% w/w이다.
- [0124] 본 발명자들은 상기 섬유에서 생체접착성 물질과 친수성 폴리머 사이의 중량비는 0.1 내지 10의 범위, 예를 들어 0.2 내지 10의 범위내에 있어야 한다는 것을 발견하였다. 사용된 특정 친수성 폴리머 및 특정 생체접착성 물질에 따라 달라질 수 있지만, 그러나 전술한 범위는 통상적으로 사용가능하다. 상기 비율은, 생체접착 가능성이 높아지려면 상기 생체접착성 물질은 더 낮은 비율을 갖도록 요구되므로, 선택된 생체접착성 물질에 따라 어느 정도로 달라질 것이다. 그러나, 제공된 수는 일반적 지침으로서 간주된다. 본원의 실시예에서, 부가적인 실시예가 제공된다. 특히 적합한 결과는, 상기 생체접착성 물질과 상기 친수성 폴리머의 전체 함량 사이의 중량비가 0.1 내지 4, 또는 0.1 내지 2인 경우에 수득되었다.
- [0125] 본 발명에 따른 섬유는 또한 약제 물질을 포함한다. 상기 약제 물질은 피부, 입술 또는 점막의 질병 치료를 나타내는, 약제 물질들로부터 선택되고, 상기 섬유가 전술한 바와 같이 내부 표면에 적용하기 위해 조성물에 포함되는 경우, 상기 약제 물질은 특정 치료를 나타내는 임의의 약제 물질일 수 있다. 본 맥락에서, 상기 약제 물질은 구강내 질병의 치료를 나타내는 약제 물질들, 예를 들어 구강에서 질병의 국소 치료를 나타내는 약제 물질로부터 선택될 수 있다. 특히 관심있는 약제 물질은 본원에 언급되었다. 상기 약제 물질은 사용된 친수성 폴리머 및 생체접착성 물질 중의 상기 약제 용해도에 따라서 용해되거나, 용해되지 않거나, 또는 일부 용해되는 형태로 존재할 수 있다.
- [0126] 본 발명에 따른 섬유는 또한 본원에 언급한 것을 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 하기의 본원에 언급된 부형제 이외에, 상기 섬유는 가소제 (plasticizer)를 포함할 수 있다. 상기 가소제는 상기 섬유에 특정한 가소성을 부여하고, 이는 상기 제조 공정을 촉진하고 및/또는 상기 친수성 폴리머 (들)의 가요성 및 가공성을 향상시킬 수 있다. 적합한 가소제의 예로는 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 또는 트리에틸시트레이트와 같은 시트르산 에스테르, 캐스터 오일 (castor oil), 디아세틸레이티드 모노글리세리드, 디부틸 세바케이트 (dibutyl sebacate), 디에틸 프탈레이트, 소르비톨, 트리아세틴 (triacetin) 또는 트리부티린 (tributyrin)과 같은 글리세롤 또는 글리세롤 유도체, 셀룰로스 니트레이트와 같은 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 특히 약 100 내지 약 1500의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜, 또는 그의 혼합물이 있다.
- [0127] 가소제는 상기 약제 물질의 방출 속도에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 가소제는 또한 방출 속도 변형제 (release rate modifier)로 간주될 수 있다. 보통, 가소제의 농도의 변화는 방출 속도에 영향을 줄 것이다. 보통 및 존재하는 경우 상기 섬유에서 가소제의 농도는 0 내지 약 10% w/w, 예를 들어 약 0.5 내지 약 5% w/w의 범위에 있다.
- [0128] 상기 전기방사 섬유는, 상기 전기방사 섬유로부터 약제 물질의 방출 속도를 조정 또는 조작하기 위해서, 용해도 개선제 (solubility improving agent)를 또한 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 상기 약제 물질은, 상기 전기방사 섬유를 제조하는 장치로 공급되기 전에, 용해도 개선제에 용해되고, 선택적으로 하나 이상의 휘발성 용매, 특히 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알칸올에 용해된다. 상기 방식에서, 상기 용해도 개선제 함유 약제 물질이 상기 전기방사 섬유내에 위치하도록 한다. 적합한 용해도 개선제는 폴리옥시에틸렌 지방 알킬 에스테르, 칙쇄형 또는 분지쇄형 C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> 지방산의 이소프로필 에스테르, C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> 알칸올 또는 알켄올의 프로필렌 글리콜 모노에스테르 또는 디에스테르,

직쇄형 또는 분지쇄형 C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> 알칸올 또는 알켄올, C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> 아실글리세리드, N-알킬피롤리돈 또는 N-알킬피페리돈, 및 파라핀과 같은 미네랄 오일을 포함한다.

[0129] 상기 폴리옥시에틸렌 지방 알킬 에스테르는 폴리옥시에틸렌-15-스테아릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-11-스테아릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-14-부틸 에테르, 폴리옥시에틸렌-10-세틸 에테르, 및 폴리옥시에틸렌-3-미리스틸 에테르로 이루어진 군으로부터 적합하게 선택된다.

[0130] 상기 직쇄형 또는 분지쇄형 C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> 지방산의 이소프로필 에스테르는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 이소프로필 리놀레이트 또는 이소프로필 모노올레이트이다.

[0131] 상기 C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> 알칸올 또는 알켄올의 프로필렌 글리콜 모노에스테르 또는 디에스테르는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 또는 프로필렌 글리콜 디펠라르고네이트 (dipelargonate)이다.

[0132] 상기 직쇄형 또는 분지쇄형 C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> 알칸올 또는 알켄올은 카프릴, 라우릴, 세틸, 스테아릴, 올레일, 리노일 (linoyl) 또는 미리스틸 (myristyl) 알콜 또는 2-옥틸도데칸올일 수 있다.

[0133] 상기 C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> 아실글리세리드는 식물성 오일, 예를 들어 참깨유, 해바라기유, 팜핵유 (palm kernel oil), 옥수수유, 흥화유 (safflower oil), 올리브유, 아보카도유, 호호바 오일 (jojoba oil), 포도씨유 (grape kernel oil), 카놀라유, 맥아유 (wheat germ oil), 아몬드유, 면실유 (cottonseed oil), 피넛 오일 (peanut oil), 호두 오일 (walnut oil) 또는 대두유, 고순도 식물성 오일, 예를 들어 중간쇄 (medium chain) 트리글리세리드 (카프릴릭/카프릭 트리글리세리드), 장쇄 (long chain) 트리글리세리드, 캐스터 오일 (castor oil), 카프릴릭 모노글리세리드, 카프릴릭/카프릭 모노- 및 디글리세리드 또는 카프릴릭/카프릭 모노-, 디- 또는 트리글리세리드이다.

[0134] N-알킬피롤리돈은 통상적으로 N-메틸피롤리돈이고, 또한 N-알킬피페리돈은 통상적으로 N-메틸피페리돈이다.

[0135] 상기 용해도-개선제는 또한 지방산, 예를 들어 올레산 및 리놀레산을 포함하는 중간쇄, 장쇄 또는 초장쇄 (very long chain) 지방산일 수 있다.

[0136] 상기 전기방사 섬유에서 상기 용해도 개선제의 농도는, 존재하는 경우, 0 내지 약 10% w/w, 예를 들어 약 0.5 내지 약 5% w/w의 범위이다.

[0137] 상기 섬유의 두께 (이들은 층으로 제조됨)는 의도되는 용도에 따라서 변동될 수 있다. 상기 섬유의 적합한 강도를 보장하기 위해서, 상기 두께는 통상적으로 10 마이크로미터 내지 약 3 mm 또는 약 3-5 mm의 범위에 있다. 상기 두께는 종이의 두께와 같다.

[0138] 상기 전기방사 섬유의 두께 (시트 (sheet)로서 나타냄)는 상기 시트의 길이 및 너비와 동일하다. 본 맥락에서, 용어 "동일한 (same)"은 1 m의 길이 및 1 m의 너비에 대한 두께의 차이가 10% 이하인 것을 의미한다.

[0139] 상기 생체접착성 물질 및 상기 약제 물질은 상기 섬유 물질에 균일하게 분포되며, 이는 상기 섬유에 의해서 운반되는 상기 물질들 (생체접착성 물질, 약제 물질 및 선택적으로 본원에 전술한 물질들/첨가제들)의 농도가 표면적에 대해서 동일하다는 것을 의미하며, 상기 표면적은 상기 섬유의 시트의 주어진 부분의 길이 × 너비로서 측정된다.

[0140] 각 섬유는 상기 생체접착성 물질 및 상기 약제 물질의 양을 포함하며, 다른 첨가제 또는 성분들이 사용되었다면, 이러한 물질은 또한 상기 섬유의 일부일 것이다.

[0141] 상기 섬유로부터 상기 약제 물질의 방출은 특정 약제 물질 및 의도된 용도에 따라서 즉시 방출 (immediate release) 또는 변형된 방출 (modified release)일 수 있다. 상기 방출속도는 예를 들어 더 느린 방출을 수득하기 위해서 하기에 의해 조정될 수 있다:

[0142] i) 증가된 평균 분자량을 갖는 섬유-형성 친수성 폴리머(들)의 사용,

[0143] ii) 서방형 (sustained release) 조성물 또는 장용 코팅된 조성물에 사용하기 위한 섬유-형성 친수성 폴리머(들)의 사용,

[0144] iii) 폴리머들의 적어도 하나가 물 또는 타액에 녹지 않는, 섬유-형성 친수성 폴리머들의 혼합물의 사용,

[0145] iv) 상기 생체접착성 물질이 팽창 (swelling)될 수 있는 경우, 예를 들어 구강에 적용시에 더 치밀한 섬유를 수

득하기 위해서 생체접착성 물질의 농도의 증가,

[0146] v) 상기 섬유에서 네트워크 구조의 치밀화 (compactness)의 증가 (대안으로서, 상기 전기방사 섬유의 가교),

[0147] iii) 상기 두께의 증가,

[0148] iv) 상기 섬유 직경의 증가,

[0149] v) 제조 방법의 변경 (예를 들어, 단일 니들 노즐 (simple needle nozzle)에서 동축 주입 (coaxial injection)으로),

[0150] vi) 소수성 층이 상기 구강 점막에 가장 가깝게 적용되어서, 상기 섬유로부터 약제 물질의 방출을 지연시킬 의도로, 상기 섬유 층에 예를 들어 소수성 물질과 같은 추가적인 층의 적용.

[0151] 배킹층으로 사용될 수 있는 적합한 소수성 물질은 폴리(카프로락톤)이다.

[0152] 유사하게, 상기 방출 속도는 예를 들어 더 빠른 방출을 수득하기 위해서 하기에 의해 조정될 수 있다:

[0153] i) 감소된 평균 분자량을 갖는 섬유-형성 친수성 폴리머(들)의 사용,

[0154] ii) 상기 섬유의 치밀화를 감소시키기 위해서 생체접착성 물질의 양의 감소,

[0155] iii) 용해도-개선 물질의 농도의 증가,

[0156] iv) 상기 섬유의 다공성 (porosity)의 증가,

[0157] v) 섬유의 층의 두께의 감소,

[0158] vi) 상기 섬유에서 네트워크 구조의 치밀화의 감소,

[0159] vii) 용해도-개선 물질의 농도의 증가,

[0160] viii) 상기 섬유의 직경의 감소,

[0161] ix) 제조 방법의 변경 (예를 들어, 동축 주입에서 단일 니들 노즐로).

[0162] 본 발명에 따른 섬유는 의약품 (medicine), 특히 피부 또는 점막에 위치한 질병의 치료를 위한 의약품에 사용될 수 있다.

[0163] 특정 양태에서, 본 발명에 따른 섬유는 구강의 질병의 치료, 특히 구강 점막의 국소 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0164] 이러한 섬유는 피부 또는 점막에 위치한 질병의 치료를 위해 상기에 적용하기 위한 약학적 조성물에 사용하기에 적합하다. 본 맥락에서, 용어 "점막 (mucosa)"은 구강내, 질내, 직장내, 안구내, 귀내 점막뿐만 아니라 입술을 포함한다. 상기 섬유는 또한 예를 들어, 기관 (예를 들어, 간, 비장, 심장 등), 조직, 예를 들어 성대 (vocal cord), 점막, 예를 들어 위장관 점막 등과 같은 내부 표면에 적용하기 위한 조성물에 유용할 수 있다. 상기 전기방사 섬유의 특성 때문에, 본 발명의 조성물은, 상기 조성물 또는 상기 전기방사 섬유에 사용된 성분들을 변동시킴으로써, 상기 약제 물질의 즉시 방출 또는 상기 약제 물질의 조절된 방출을 위해서 제공될 수 있다. 상기 전기방사 섬유는 통상적으로 적용 후에 보이지 않게 되거나 또는 상기는 반창고/폐치로 나타내어, 이는 예를 들어 얼굴에서 피부 또는 점막의 임의의 부분에 상기 조성물을 적용할 수 있다. 또한, 상기 적용된 조성물에 예를 들어 화장료를 적용할 수 있다. 상기 치료는 어떤 보이는 표시를 남기지 않기 때문에 좋은 환자 순응도를 얻을 수 있다.

[0165] 본 발명은 또한 상기 전기방사 섬유를 포함하는 약학적 조성물, 상기 전기방사 섬유를 수득하기 위한 방법, 및 의약품에서 상기 전기방사 섬유 및 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0166] 의약품에서 전기방사 섬유의 용도는 하기 장점들 중 하나 이상을 제공한다:

[0167] i) 예를 들어 제어된 방출 조성물로 상기 조성물을 디자인하여, 치료 효과를 향상시킬 수 있다. 상기 방식에서, 상기 약제 물질은 연장된 시간에 걸쳐서 상기 조성물로부터 방출되고, 상기 적용된 부위에서 상기 약제 물질의 피크 농도 (peak concentration)를 피하고; 이러한 피크 농도는 염증과 같은 바람직하지 않은 효과가 매우 자주 일어난다.

[0168] ii) 상기 전기방사 섬유는 건조 형태이며, 즉 상기 조성물에 물이 존재하지 않거나 또는 소량만이 존재한다.

더욱이, 피부 또는 점막에서 질병의 치료를 위해 통상적으로 사용되는 반-고형 조성물은, 분해시킬 수 있는 식물성 오일, 왁스, 계면활성제와 같은 부형제를 포함할 수 있다. 상기 조성물이 액체 용매를 포함한다면 분해는 보통 더 빠르고; 그러므로 안정성면에서, 용매가 존재하지 않거나 또는 용매가 오직 소량만이 존재하는 조성물을 개발하는데 장점이 있다. 따라서, 본 발명의 전기방사 섬유 및 조성물의 긴 보관-수명 (long shelf-lives)이 예상된다.

- [0169] iii) 상기 섬유가 전기방사되는 방법은 수득되는 섬유가 하나 초과의 약제 물질을 함유하도록 할 수 있다. 다른 약제 물질들은, 한개의 밸브를 통해서 소망하는 농도로 용매에 용해 또는 분산된 모든 약제 물질을 포함하는 하나의 조성물을 주입하거나, 또는 다른 약제 물질 (또는 상기 2개의 예시된 예의 혼합물)에 대해서 다른 밸브들을 사용함으로써, 상기 방사 공정에 첨가될 수 있다. 다른 가능성은 하나의 약제 물질을 함유하는 섬유의 1개의 층을 제공하고, 그 후 상기 층의 상부에, 제2 약제 물질을 함유하는 섬유의 다른 층을 제공하는 것이다. 그러므로, 2개 이상의 약제 물질을 갖는 조합 생성물이 용이하게 수득될 수 있다.
- [0170] iv) 상기 약제 물질은 상기 전기방사 섬유에 균일하게 분포되고; 그러므로, 정확한 용량이 보장되고, 예를 들어 표면적 당 약제 물질의 양으로 표시될 수 있다.
- [0171] v) 상기 전기방사 섬유 및 조성물이 피부 또는 점막과 높은 친화성이 있으며; 상기 섬유는 적용시에 투명하거나 또는 반창고/패치와 같이 나타낼 수 있고, 화장료가 상기 섬유/조성물의 위에 적용될 수 있다.
- [0172] vi) 상기 전기방사 섬유/조성물이 적용되기에 용이하다. 보통, 상기 조성물은 3개의 층인: 이형-라이너 층 (release-liner layer), 상기 전기방사 섬유를 포함하는 층, 및 선택적으로 배킹층을 포함한다. 상기 이형-라이너 층은 상기 약제-함유 층에 대한 보호층 (protective layer)으로 제공되고, 적용 전에 제거될 것이다. 상기 배킹층은, (예를 들어, 혀의 움직임 또는 타액의 존재에 의해서 구강내에) 적용 부위로부터 상기 조성물이 제거되는 것을 방지하기 위한 코팅 (coating) 또는 피부 또는 점막으로 상기 활성 물질의 방출을 유도하는 밀봉형 층 (occlusive layer)으로서 간주될 수 있다.
- [0173] vii) 피부 또는 점막의 질병을 치료하기 위해서 통상적으로 사용된 조성물과 반대로, 본 발명의 전기방사 섬유 및 조성물은 냄새가 나지 않는다.
- [0174] viii) 본 발명의 전기방사 섬유 및 조성물은 알콜 또는 계면활성제의 어느 것 또는 임의의 실질적인 양을 포함하지 않는다. 국소 또는 점막 (mucosal) 조성물에서 상기 물질들의 존재는 종종 상기 피부 또는 점막에 염증을 유도한다.
- [0175] ix) 본 발명의 전기방사 섬유 및 조성물은 임의의 보존제 (preservatives)를 포함하지 않는다.
- [0176] 그러나, 정전기력을 포함하는 다른 방법과 같은 기타 방법이 동일한 결과를 수득하기 위해서 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 상기 방법에 대한 종합적인 용어는 전기수력학적 (EHD) 방법이고, 전기방사, 전기분사, 동축 전기방사, 동축 전기분사, 에멀젼 전기방사 등을 포함한다. 이러한 방법은 본 발명에 따른 섬유의 제조와 관련하여 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.
- [0177] 약학적 조성물
- [0178] 본원에서 전술한 바와 같이, 본 발명은 또한 본원에 개시된 전기방사 섬유를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0179] 상기 약학적 조성물은 피부 또는 점막 표면, 특히 구강의 점막 표면에 사용하기 위한 것이다. 본 발명의 조성물은 통상적으로 하나 이상의 층을 포함하는 시트 형태이며, 적어도 하나의 층은 상기 전기방사 섬유를 포함하고, 상기 전기방사 섬유는 상기 약제 물질을 포함한다. 상기 조성물은 시트의 형태로 제공될 수 있다. 상기는 둥근 형태, 신장된 형태 또는 다각형 형태를 가질 수 있다. 본 발명의 조성물은 시트, 층상 조성물, 맴브레인 (membrane), 또는 패치 (patch)로 표시될 수 있는 투여 형태 (dosage form)이다.
- [0180] 간단한 형태로, 상기 조성물은 하나의 층, 즉 약제-함유 전기방사 섬유의 층만을 포함한다. 상기 조성물은 피부에 사용하기에 적합하다. 적용 후에, 상기 조성물은 이의 생체접착 특성 때문에 도포 부위에 체류되고, 이는 투명해진다.
- [0181] 상기 조성물은 또한 둘 이상의 층, 예를 들어 2개, 또는 3개 또는 그 이상의 층들을 포함할 수 있다. 상기 조성물이 예를 들면 2개의 층들을 포함한다면, 각 층은 약제-함유 전기방사 섬유의 층일 수 있고, 여기에서 상기 2개의 층에서 상기 약제 물질은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 상기 2개의 층들은 또한, 2개의 상이한 층들

로부터 약제 물질의 상이한 방출 패턴을 촉진하기 위해서 섬유-형성 친수성 폴리머 및/또는 생체접착성 물질의 특성 및 함량과 관련된 상이한 조성물을 가질 수 있다. 다른 예는 상기 조성물은 약제-함유 전기방사 섬유의 하나 또는 그 이상의 층(들) 및 다른 치료적 비활성 층을 포함하는 것이며, 이는 상기 약제-함유 층(들)을 수분 또는 타액으로부터 보호하는 배킹층으로 기능하거나 또는 상기 약제 물질이 상기 피부 또는 점막으로 침투하는 것을 유도할 수 있는 밀봉형 층으로 기능한다. 상기 조성물이 구강 점막에 적용되는 경우에, 배킹층은 상기 약제-층이 상기 적용 부위로부터 셋겨져 나가는 것을 방지하고, 이는 결과적으로 상기 조성물을 삼킬 수 있어서, 원하는 국소 치료 효과가 감소되거나 또는 제거된다.

[0182] 대안으로서, 상기 조성물은 층을 포함할 수 있고, 특정 영역은 일 형태의 전기방사 섬유로 이루어지고, 다른 특정 영역은 다른 형태의 전기방사 섬유로 이루어진다.

[0183] 일부 경우에, 약제-함유 전기방사 섬유의 층(들) 사이에 임의의 함량의 약제 물질을 포함하지 않는 하나 또는 그 이상의 전기방사 섬유의 층 및/또는 배킹층을 갖는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 전기방사 섬유의 층들은, 임의의 함량의 약제 물질을 포함하지 않는, 약제-함유 전기방사 섬유의 층과 동일한 조성물을 가질 수 있거나, 또는 예를 들어 섬유-형성 소수성 폴리머 또는 소수성 및 섬유-형성 친수성 폴리머의 혼합물을 함유하는 조성물은 상이할 수 있다. 이러한 층은 상기 조성물로부터 상기 약제 물질의 방출을 조정하는데 사용될 수 있다고 생각된다. 그러므로, 이러한 조성물은 조절된 방출 조성물이 바람직한 경우에 특히 관심이 있다. 상기 방식으로, 부작용과 임상적 효과 사이에 개선된 비율이 얻어질 수 있으며, 즉 원치 않는 효과를 감소시키면서, 동시에 치료적으로 유효한 반응을 달성할 수 있다는 것이 고려된다.

[0184] 상기 배킹층은 통상적으로 상기 약제-함유 층과 동시-방사 (co-spun)되거나, 또는 약제-함유층의 상부에 코팅층으로 제공된다. 통상적으로, 상기 배킹층은 수-불투과성이어서, 예를 들어 타액에 대한 밀봉 효과 및/또는 보호 효과를 가질 수 있다. 배킹층에 대한 적합한 물질은 폴리에틸렌-코-비닐 아세테이트, 에틸셀룰로스, 폴리(카프로락톤), 카르보탄 (carbothane) 또는 폴리소프탄 (polysoftane)을 포함한다. 더욱이, 예를 들어 악틸레이트 (actylates)/옥틸아크릴아미드 코폴리머 (DERMACRL® 79라는 이름으로 시판됨), 아미노 메타크릴레이트 코폴리머 (유드라지트®), 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 (예를 들어, 유드라지트®E 100) 및 다른 아크릴레이트와 같은 물질이 사용되거나 또는 첨가될 수 있다. 본원에 전술한 가소제 (예를 들어, 트리부틸 시트레이트)가 또한 첨가될 수 있다.

[0185] 상기 배킹층은, 존재하는 경우, 통상적으로 상기 조성물과 동일한 정도의 두께를 갖는다. 상기 배킹층은, 존재하는 경우, 통상적으로 상기 조성물의 약 30-60% w/w로 이루어졌다.

[0186] 상기 조성물은 상기 배킹층에 포함된 상기 물질을 용융시키기 위해서 가열처리될 수 있다. 그 효과는 상기 배킹층의 더 긴밀한 구조를 수득하게 하여 물 (또는 타액 또는 다른 관련 체액)이 상기 조성물로 침투되는 것을 회피하여, 상기 약제 물질이 너무 빠르게 방출될 위험을 피하거나 또는 상기 약제-함유 층으로부터 상기 배킹층의 원치않는 분리의 위험을 피할 수 있다. 사용된 온도는 상기 배킹층에서 상기 물질의 용융을 수득하는 것과 상기 약제 물질의 원치 않는 분해를 피하는 것 사이에서 균형을 잡아야 한다. 폴리(카프로락톤)은 약 65 °C에서 용융된다.

[0187] 본 발명의 조성물에는 이형-라이너 층이 제공될 수 있다. 상기 층은 상기 조성물의 일부는 아니며, 비활성 층이고, 이는 피부 또는 점막에 적용 전에 제거되어야 한다. 상기 이형-라이너 층은, 상기 조성물을 환경으로부터 보호하지 않고 전기방사 섬유의 시트를 취급 및 포장하는데 어렵기 때문에 실무 목적으로만 제공된다. 그러므로, 상기 조성물은 하나의 층, 즉 약제-함유 전기방사 섬유의 층만을 포함하는 경우, 상기 층의 2개의 최외곽 표면 양쪽에 이형-라이너 층이 제공될 수 있다.

[0188] 상기 전기방사 섬유 및/또는 상기 섬유를 포함하는 조성물은 또한 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있으며, 일부는 이미 본원에 개시되었고, 상기는 또한 본 발명의 조성물로 첨가되어 상기 조성물의 일부일 수 있고, 하지만 상기 전기방사 섬유 내부에 포함되지는 않는다.

[0189] 상기 부형제 (또한 상기 전기방사 섬유의 제조에 사용될 수 있음)는 미각-차폐제 (taste-masking agents), 예를 들어 아로마 (aromas) 또는 감미제; pH 조절제, 예를 들어 완충 물질, 예컨대 시트레이트, 아세테이트, 또는 포스페이트; 방출 변형제 (release modifiers); 공극-형성제 (pore-forming agent), 안정화제 (stabilizing agents); 항산화제 (anti-oxidants); 색소; 우레아, 글리세롤 등을 포함하는 스킨 컨디셔닝제 (skin conditioning agents), 항염증제 (anti-irritative agents), 예를 들어 글리세롤, 멘톨, 유칼립톨 (eucalyptol) 또는 니코틴아미드 (nicotinamide); 핵형성 방지제 (anti-nucleating agents), 예를 들어 글리세

률; 침투 촉진제 (penetration enhancers), 예를 들어 아존 (azone), N-메틸피롤리돈, 프로필렌 글리콜 등을 포함한다.

[0190] 상기 조성물로부터 상기 약제 물질의 방출은 사용된 특정 약제 물질 및 의도된 용도에 따라서 즉시 방출되거나 또는 변형된 방출일 수 있다. 상기 방출 속도는 "전기방사 섬유 (Electrospun fibres)"라는 표제로 본원에 전술된 바와 같이 조정될 수 있고, 및/또는 특정 약학적으로 허용가능한 부형제의 사용에 의해서 조정될 수 있다.

[0191] 더 빠른 방출이 침투 촉진제의 사용 및/또는 가소제의 포함에 의해서 수득될 수 있다.

[0192] 피부 또는 점막에 사용하기에 적합한 본 발명의 조성물은 통상적으로

i) 약 75-100% w/w의 상기 약제-함유 전기방사 섬유

ii) 약 0-25% w/w의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 (본원에서 전술한 바와 같음)로 이루어진다.

[0195] 피부 또는 점막에 사용하기에 적합한 본 발명의 조성물은 통상적으로

i) 약 50-70% w/w의 상기 약제-함유 전기방사 섬유

ii) 약 0-10% w/w의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 (본원에 전술한 바와 같음), 및

iii) 약 30-50 % w/w의 배깅층으로 이루어진다.

[0199] 본 발명에 따른 섬유의 제조 방법

[0200] 본 발명은 또한 전기방사 섬유를 제조하는 방법을 제공한다.

[0201] 제1 방법은

i) 상기 친수성 폴리머를 제1 용매에 용해시키는 단계,

ii) 상기 생체접착성 물질을 상기 단계 i)로부터의 결과 용액에 혼탁시키는 단계,

iii) 약제 물질을 상기 단계 ii)로부터의 결과 분산액에 첨가하는 단계,

iv) 상기 단계 ii) 또는 iii)으로부터의 결과 혼합물을 전기방사하는 단계를 포함하고,

[0206] 상기 친수성 폴리머는 상기 제1 용매에 녹고, 상기 생체접착성 물질은 상기 제1 용매에 녹기 어렵고, 전기방사 섬유를 수득하기 위하여, 상기 생체접착성 물질의 적어도 90% w/w는 용해되지 않은 형태로 존재한다.

[0207] 본 발명에 따른 전기방사 섬유를 제조하기 위한 대안의 방법은

i) 상기 친수성 폴리머를 제1 용매에 용해시켜서 제1 용액을 수득하는 단계,

ii) 약제 물질을 상기 제1 용액에 용해 또는 혼탁시켜서 제1 혼합물을 수득하는 단계,

iii) 상기 생체접착성 물질을 상기 제1 용액에 혼탁시켜서 제2 분산액을 수득하는 단계,

iv) 상기 제1 용액 (또는 약제 물질이 포함된 경우 제1 혼합물) 및 상기 제2 분산액을 이중-전기방사 (dual-electrospinning)하는 단계를 포함하고,

[0212] 상기 친수성 폴리머는 상기 제1 용매에 녹고, 상기 생체접착성 물질은 상기 제1 용매에 녹기 어려우며, 전기방사 섬유를 수득하기 위하여, 상기 생체접착성 물질의 적어도 90% w/w는 용해되지 않은 형태로 존재한다.

[0213] 전술한 방법에서, 상기 제1 및 제2 친수성 섬유-형성 폴리머는 동일한 단계 i)에서 용해될 수 있다. 대안으로서, 이들은 개별적으로 용해될 수 있고, 방사 전에 혼합되거나 또는 다른 노즐을 통해 전기방사될 수 있다.

[0214] 전술한 바와 같이, 적합한 용매는 하나 또는 그 이상의 휘발성 용매, 특히 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알칸올, 예를 들어 에탄올 또는 에탄올-물 혼합물이다. 물은 약 20% v/v 미만, 특히 약 3% v/v 내지 약 10% v/v로 존재할 수 있다. 상기 섬유-형성 친수성 폴리머 및 상기 생체접착성 물질이 이중-전기방사, 즉 2개의 개별 주사기 (syringes)에 의해서 방사되는 경우, 약 60% v/v 미만, 특히 약 50% v/v 미만, 또는 약 40% v/v 미만의 농도로 물이 사용될 수 있다. 이러한 경우에, 상기 섬유-형성 친수성 폴리머 및 상기 생체접착성 물질에 대한 용매는 상기 생체접착성 물질에 대해 사용된 용매와 동일하지 않고, 상기 생체접착성 물질에 대해 사용된 용매는 상기 생체접착성 물질이 녹기 어렵거나 또는 거의 녹지 않는 용매이어야 한다. 상기 생체접착성 물질이 녹지 않는 적합한 용매는 특히 에탄올, 또는 물 함량이 약 20% v/v 미만, 특히 약 3% v/v 내지 약 10% v/v인 에탄올-물 혼합물이다.

- [0215] 상기 제1 용매에서 상기 섬유-형성 친수성 폴리머의 농도는 통상적으로 약 2% w/w 내지 약 40% w/w, 특히 약 3% w/w 내지 약 30% w/w의 범위이다.
- [0216] 상기 제1 용매 또는 상기 제2 분산액에서 상기 생체접착성 물질의 농도는 통상적으로 약 1% w/w 내지 약 20% w/w, 특히 약 1% w/w 내지 약 15% w/w이다.
- [0217] 전술한 방법은 상기 섬유의 외부면을 소수성 폴리머로 코팅하는 최종 단계를 포함할 수 있다.
- [0218] 상기 코팅은 분사 (spraying), 막 주조 (film casting), 전기방사 (electrospinning) 등의 형태일 수 있다.
- [0219] 코팅 이후에, 상기 코팅된 섬유는, 상기 소수성 폴리머의 더 밀접한 구조를 수득하기 위해서 상기 소수성 폴리머를 용융 또는 연화시키기 위해 가열처리될 수 있다.
- [0220] 본 발명은 또한 청구의 범위에서 개시되는 바와 같은 키트 (kit)에 관한 것이다.
- [0221] 의약품에서 용도
- [0222] 상기 약제-함유 전기방사 섬유 및 상기 약제-함유 전기방사 섬유를 포함하는 조성물은 의약품에서 사용하기에 적합하다.
- [0223] 전술한 바와 같이, 상기 약제-함유 전기방사 섬유 및 조성물은 우선적으로 피부 또는 점막에 질병 부위로 국소 투여하기 위한 것이다. 그러나, 본 발명의 분야 및 본 개시내용에 기초한 통상의 지식을 가진 자라면, 피부 또는 점막에 투여한 후에 전신 순환으로 전달할 수 있는 조성물 또는 구강과 같은 체강 (body cavity)으로 상기 약제 물질을 전달할 수 있는 조성물을 수득하기 위해서 본 발명의 개념을 사용할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나, 본 발명의 목적은 국소 효과를 얻기 위해서 질병 조직에 머무는 전기방사 섬유 및 조성물을 제공하는 것이다.
- [0224] 본 발명과 관련하여 사용하기에 적합한 약제 물질은 작은 문자인 약제 물질일 수 있거나, 또는 웨티드, 단백질, 모노클로날 (monoclonal) 또는 폴리클로날 (polyclonal) 항체를 포함하는 생물제제 (biologics)일 수 있다.
- [0225] 피부 질환
- [0226] 피부 질환의 예로는 광선 각화증 (actinic keratosis), 피부암 (기저세포 암종 (basal cell carcinoma), 보엔 병 (Bowen's disease), 편평세포 암종 (squamous cell carcinoma) 및 악성 흑색종 (malignant melanomas)), 생식기 사마귀 (genital warts), 여드름, 피부염, 건선 (psoriasis), 장미증 (rosacea), 비늘증 (ichthyosis), 습진 (eczema), 아토피 피부염 (atopic dermatitis), 가려움증 (puritus), 수장족저 농포증 (pustolitis palmophantatis), 통증 (pain), 감염, 헤르페스 (herpes)와 같은 바이러스 질환이 있다.
- [0227] 오늘날 상기 피부 질환의 일부 (광선 각화증, 피부암 (기저세포 암종, 보엔병, 편평세포 암종 및 악성 흑색종), 생식기 사마귀)는 이미퀴모드 (imiquimod)로 치료될 수 있으며, 면역 반응 조절제 (immune response modifier)로서 작용하는 처방 약제이다. 이는 또한 외음부 상피내종양 (vulvar intraepithelial neoplasia), 질 상피 내종양 (vaginal intraepithelial neoplasia), 및 보통 사마귀 (common warts)의 치료에 사용되는 것이 제안되었다. 그러나, 수포 (blisters), 혈액성 건성 피사딱지 (bloody dry eschar), 통증 및 일반적 불쾌감과 같은 치료의 몇가지 부작용이 있다. 더욱이, 많은 환자들이 상기 치료를 견딜 수 없다.
- [0228] 광선 각화증의 다른 치료는 인게놀 (ingenol)이다.
- [0229] 인게놀 메부테이트 (ingenol mebutate)를 함유하는 젤은 얼굴과 두피 (0.015 %) 또는 몸통과 사지 (0.05 %)에서 각각 사용하기 위해 2가지 상이한 강도로 오늘날 판매되고 있다. 임상 연구에서 인게놀 메부테이트 젤이 국소적으로 2 내지 3 일 동안 적용되면 광선 각화증의 치료에 효과적이라는 것이 개시되었다.
- [0230] 인게놀 메부테이트는 Picato®라는 이름으로 시판된다. 상기 물질은 디테르펜 인게놀 (diterpene ingenol) 및 안젤산 (angelic acid)의 에스테르이다. 인게놀 메부테이트는 실제로 피부를 통해서 흡수되지 않는다.
- [0231] 그러나, 상기 젤의 적용은 종종 적용 부위에 염증을 유도한다. 상기는 발적 (redness), 낙설 (scaling), 각화 (crusting), 통증 및 때때로 감염을 포함한다. 다른 부작용은 안와골 부종 (periorbital edema)과 같은 안구 자극, 두통 및 코인두염 (nasopharyngitis)을 포함한다.
- [0232] 상기 적용 부위의 자극의 일반적인 부작용때문에, 피부에 적용시에 알려져 있는 조성물보다 자극이 덜 한 인게놀 메부테이트 또는 다른 인게놀 유도체를 포함하는 조성물을 개발할 필요가 있다. 더욱이, 예를 들어 인게놀

메부테이트 또는 이미퀴모드를 포함하고, 잘 규정된 면적의 시트 형태인 본 발명의 조성물 (즉, 상기는 원하는 용량의 상기 약제 물질을 함유함)은 매 적용시마다 정확한 용량으로 인하여 장기간 사용이 개선되었고, 또한 재발이 덜 일어날 수 있다.

[0233] 통상적으로 사용하기에 적합한 조성물은 전기방사 섬유를 포함하고, 상기 섬유는 PVP에 기반하며, 또한 섬유-형성제, 가소제, 항-염증제 및 약제 물질을 포함한다. 이미퀴모드가 약제 물질인 경우, 이는 분산액 또는 용액으로 상기 섬유에 존재할 수 있으며, 예를 들어, 올레산이 용매로서 사용된다. 친수성 섬유-형성제의 통상적인 예로는 아크릴레이트 (예를 들어, 전술한 바와 같음) 또는 PVP이다. 상기 가소제는 트리부틸 시트레이트일 수 있고, 또한 상기 항-염증제는 글리세롤일 수 있다.

[0234] 피부 질환의 치료에 사용되고, 본 발명에 따라 사용에 적합한 다른 약제 물질은 비타민 D 유도체 또는 유사체, 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 4 저해제, 인게놀 유도체, 레티놀 (retinol), 예를 들어 아다플렌 (adaplene), JAK 저해제, NK-1 수용체 길항제, 칼시뉴린 (calcineurin) 저해제, 예를 들어 타크로리무스 (tacrolimus) 또는 피크로리무스 (picrolimus), 각질용해제 (keratolytic agents), 예를 들어 살리실산 또는 락트산, 항생제, 예를 들어 푸시드산 (fucidic acid), 박토반 (bactoban), 또는 클린다마이신 (clindamycin), 비-스테로이드성 항염증제, 예를 들어 디클로페낙 (diclofenac), 나프록센 (naproxene), 이부프로펜 (ibuprofen), 케토프로펜 (ketoprofen), 항종양제 (anti-neoplastic agents), 예를 들어 5-플루오라실 (fluoracil), 국소 마취제 (local anesthetics), 예를 들어 리도카인 (lidocain), 크실로카인 (xylocaine), 프릴로카인 (prilocain) 등이 있다.

[0235] 점막, 특히 입술 및 구강의 질환

[0236] 본 발명의 전기방사 섬유 또는 조성물로 치료될 수 있는 구강 질환은 하기를 포함한다:

[0237] 구강 편평태선 및 구강 궤양 (mouth ulcers)과 같은 염증 상태. 상기 상태는 보통 코르티코스테로이드로 치료된다. 상기 코르티코스테로이드는 암시노니드 (amcinonide), 베타메타손 (betamethasone), 부데노시드 (budenoside), 클로베타솔 (clobetasol), 클로베타손 (clobetasone), 코르티손 (cortisone), 데소니드 (desonide), 데속시코르티손 (desoxycortisone), 데속시메타손 (desoximethasone), 데사메타손 (dexamethasone), 디플루코르톨론 (diflucortolon), 디플로라손 (diflorasone), 플루코르티손 (flucortisone), 플루메타손 (flumethasone), 플루니솔리드 (flunisolide), 플루오시노니드 (fluocinonide), 플루오시놀론 (fluocinolon), 플루오로메톨론 (fluorometholone), 플루프레드니솔론 (fluprednisolone), 플루란드레놀리드 (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 그 약학적으로 허용가능한 에스테르 또는 아세토니드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 코르티코스테로이드는 바람직하게 베타메타손, 부데노시드, 클로베타솔, 클로베타손, 데속시메타손, 디플루코르톨론, 디플로라손, 플루오시노니드, 플루오시놀론, 할시노니드, 할로베타솔, 히드로코르티손, 모메타손 및 트리암시놀론, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에스테르로부터 선택될 수 있다. 상기 코르티코스테로이드 에스테르는 예를 들어 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 엘로베타솔 프로피오네이트, 데사메타손 아세테이트, 플루메타손 피발레이트, 플루티카손 프로피오네이트, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 부티레이트 또는 모메타손 푸로에이트일 수 있다. 상기 아세토니드는 플루오시놀론 아세토니드 또는 트리암시놀론 아세토니드로부터 선택될 수 있다. 상기 코르티코스테로이드는 바람직하게 베타메타손 디프로피오네이트 또는 베타메타손 발레레이트이다.

[0238] 통증 상태 (마취제, 예를 들어 NSAIDs - 이부프로펜, 케토프로펜, 디클로페낙 (diclofenc) 등으로 치료).

[0239] 진균 질환 (fungal diseases) (메트로니다졸 (metronidazole), 케토코나졸 (ketoconazole) 등으로 치료).

[0240] 바이러스 질환, 예를 들어 단순 헤르페스 (herpes simplex) (아시클로비 (acyclovir)로 치료).

[0241] 다양한 형성이상 병태 (dysplasia conditions) (5-플루오르우라실 (fluoruracil), 디클로페낙 (diclofenac), 레티노이드 (retinoids), 인게놀 메부테이트로 치료).

[0242] 하기에서, 구강 질환의 치료를 위한 임상적 적용의 더 상세한 서술이 제공된다.

[0243] 단순 상처 드레싱으로 사용 (흔입된 약제를 갖거나 또는 갖지 않음)

## [0244] (a) 구강 궤양형성 (Oral Ulceration)

구강 점막은 저작 (mastication) 하는 동안 빈번하게 외상을 입어서, 정상, 화학적 및 물리적 상처가 생긴다. 이는 상기 구강 점막에 궤양형성을 유도한다. 궤양이 형성된 부위는 통증이 있고, 터치, 뜨거운 음식 및 음료, 알콜 및 강하거나 또는 매운 향료에 매우 민감하다. 이는 매우 불편하고, 먹는 것, 마시는 것 및 말하는 것을 어렵게 만든다. 또한, 상기 개체의 약 25%는 이들 삶의 어떤 시점에서 구강 궤양형성 (아프타 궤양형성 (aphthous ulceration)로 알려짐)의 재발을 경험한다. 이들은 하나 또는 몇개의 구강 궤양이 한번에 자연적으로 발생하여, 몇 일에서 몇 주 동안 지속되고, 스스로 치유된다. 상기 궤양의 소낭 (crops)이 빈번하게 재발한다.

피부에 상처와 마찬가지로, 구강에서 이러한 상처를 회복시키는 본능이 있다. 불행하게도, 밴드-에이드 (Band-Aid)의 동등물이 입에 대해 아직 존재하지 않는다. 상기 구강 점막에 부착되고, 입을 통과하는 매운 음식, 강한 향료 등으로부터 상처의 보호 뿐만 아니라 박테리아 오염 및 물리적 외상으로부터 보호를 제공하는 박막의 가요성 전기방사 조성물은 상처를 빠르게 치유하고, 구강 궤양과 관련된 불편함을 완화시킨다. 이상적으로, 상기 조성물은 제거가 필요하지 않도록 몇일에 걸쳐서 천천히 재흡수되어야 한다. 구강에서 보호된 상처의 치유는 일반적으로 매우 빠르다.

[0247] 일부 사례에서, 약제 물질의 임의의 함량을 포함하지 않는 전기방사 섬유를 사용하는 것과 관련이 있고, 본 발명은 또한 상기 전기방사 섬유 (본원에 상세하게 개시된 바와 같지만, 약제 물질의 임의의 함량은 포함하지 않음), 상기 전기방사 섬유를 포함하는 조성물, 및 의약품에서 상기 섬유와 조성물의 용도에 관한 것이고, 즉 전술한 적용에만 한정되지 않는다.

## [0248] (b) 수술 후 상처 드레싱

구강에서 수술 절차, 특히 적출 (extractions)은 임의의 다른 형태의 수술 절차보다 더 일반적이다. 현재, 간단한 발치 후에, 개방 소켓 (open socket)은 보호되지 않은 채로 남아 있어서 혈액 응고를 형성하고 스스로 치유된다. 다행스럽게도, 구강에서 치유는 매우 효과적이다. 그렇더라도, 발치 후에 출혈 (haemorrhage)은 일반적이며 - 종종 피떡 (blood clot)이 제거되어, 치조 (tooth socket)가 감염되어 - 상처 치유가 지연되거나 또는 '발치와콜염 (dry socket)'의 매우 고통스러운 상태가 유도되는 것이 또한 일반적이다. 환자들은 또한 구강에서 개방 소켓의 느낌 및 관련된 피 맛을 좋아하지 않는다. 예를 들어 드레싱의 형태로 접착성 전기방사 조성물로 상기 발치 소켓을 피복하는 것은 형성된 피떡이 제자리에 유지되도록 돋고, 발치 후에 출혈을 감소시켜서, 상처 치유를 개선시키는데 도울 수 있다. 또한 감염 및 음식물 조각이 상기 소켓으로 들어가는 것을 감소시켜서 상처 치유를 촉진하고, 상처 감염을 감소시킨다. 또한, 상기 개방 소켓을 물리적으로 피복하는 것은 환자에게 편안함과 안심을 제공한다. 상기 조성물은 양호한 부착을 필요로 하고, 양호한 강도 (strength), 낮은 투과성 (permeability)이 필요하고, 이상적으로 처음 24시간 동안 그 자리에 유지되면서 상기 피떡을 안정화시키는 것이 필요하다.

[0250] 발치 뿐만 아니라, 생검 (biopsies), 잇몸 수술 (gingival surgery), 수술적 발치 (surgical extractions), 임플란트 수술 (implant surgery), 치과 교정 수술 (orthodontic surgery) 등을 포함하여 많은 다른 수술적 절차가 구강에서 수행된다. 적절한 상처 드레싱이 상처 감염과 2차 출혈을 감소시킬 뿐만 아니라 환자의 신체 보호와 편안함을 제공하는 데 도움을 주는 경우 상처 또는 봉합 부위를 개방시켜 둔다.

## [0251] (c) 활성 상처 드레싱 (active wound dressings)

물리적 보호가 상당히 유익할 수 있음에도 불구하고, 일부 상처 드레싱에서 약제 및 기타 작용제의 혼입 (incorporation)이 특정 상황에서 특별한 가치를 가질 수 있다:

[0253] (i) 방부제 (antiseptics). 2차 감염은 구강 상처에서 일반적인 문제이기 때문에, 내성이 강한 (well-tolerated) 방부제, 예를 들어 클로로헥시딘 글루코네이트 (chlorhexidine gluconate) 또는 세틸피리디늄 클로리드 (cetylpyridinium chloride) (살균성 구강 세정제로 사용됨)의 혼입 및 느린 방출 (slow release)은 2차 감염이 특히 문제가 되는 상황에서 가치가 있을 수 있다.

[0254] (ii) 진통제 (analgesics). 대부분의 구강 궤양은 통증 및 염증과 관련이 있어서, 잘-확립된 (well-established) 국소 진통제/항염증제, 예를 들어 벤지다민 히드로클로리드 (benzydamine hydrochloride)의 혼입 및 느린 방출이 통증 완화 및 진정 효과 뿐만 아니라 물리적 피복 (physical coverage)을 제공할 수 있다.

[0255] (iii) 지혈제 (Haemostatic). 발치 후에 출혈은 치과의와 환자에게 공통된 관심 과제이다. 출혈이 직

접 암박과 같은 간단한 조치로 제어되기 어려운 경우. 이러한 상황에, 치과의 및 구강 외과의는 종종 트라넥삼산 (tranexamic acid)을 사용하여, 피브린용해 (fibrinolysis)를 억제한다. 그러나, 이는 정제 (tablet) 형태로 나오기 때문에, 상기 치조에 국소적으로 적용하는 것이 어렵고, 그 주요 효과는 전신 (systemic)이다. 예를 들어 시트 또는 패치의 형태로 소켓 커버 조성물로부터 트라넥삼산의 방출은 출혈을 물리적으로 방지/감소시킬 뿐만 아니라 소켓에서 국소적으로 피브린용해를 방지하며, 임의의 전신 효과의 가능성을 감소시킬 수 있다. 상기 조성물은 트란섹삼산 (transexamic acid)의 국소 효과를 상기 소켓으로부터 그 손실을 방지함으로써 증폭시킬 수 있다.

[0256] 광선 각화증 (*Actinic Keratosis*) 및 구강 백반증 (*Oral Leukoplakia*)

[0257] 광선 각화증 (일광 각화증 (*Solar Keratosis*))은 입술암으로 발전할 수 있는 상당한 위험을 갖는, UV 광에 의해 유발되는 입술의 전암성 병변 (premalignant lesion)이다. 이러한 병변은 종종 수술적으로 절제되거나 또는 냉동요법 (cryotherapy)에 의해서 치료되며, 최근에 이미퀴모드 (Aldara), 디클로페낙 (Solaraze) 및 플루오로우라실 (Fluorouracil, Efudex) 크림의 적용으로 광선 각화증의 몇가지 사례를 치료하는데 효과가 있음이 개시되었다. 그러나, 상기 크림으로 달성될 수 있는 것보다, 상기 작용제를 보유하고, 국소로 느리게 방출되는 더 양호한 방법이 요구된다. 그러므로, 광선 각화증의 부위를 피복할 수 있고, 치료를 개선하기 위해 작용제를 느리게 방출할 수 있도록 상기 약제를 전기방사 조성물로 혼입시키는 것에 관심이 있다.

[0258] 구강 백반증은 구강암으로 전환될 상당한 위험을 갖는 구강 점막의 잠재적인 악성 병변이다. 구강 백반증은 광선 각화증보다 더 일반적이며, 흡연자에게서 더 빈번하게 나타난다. 이들의 악성으로의 변경 가능성은 상기 병변의 생검을 채취함으로써 보통 평가된다. 조직병리학자는 상기 병변에서 형성이상의 정도를 등급으로 나눈다. 중등도 또는 중증 형성이상을 나타내는 이러한 병변은 암으로 진행되는 고위험군으로 간주된다. 구강 형성이상 병변의 현재 치료법은 예를 들어 금연에 의한 위험 감소를 포함하며, 상기 병변이 고위험으로 고려되는 경우, 수술로 절제된다. 구강 백반증이 광범위하고, 구강 영역으로 접근하는 것이 어렵기 때문에, 외과적 치료가 어려울 수 있고, 환자에게 절단 및 불만족스러움을 줄 수 있어서, 종종 잔여 이환 (residual morbidity)이 남는다. 더욱이, 외과적 제거는 구강암으로 발전할 위험을 감소시키지 않을 수 있다. 구강 백반증을 치료하기 위해서 이미퀴모드 (Aldara), 디클로페낙 (Solaraze) 및 플루오로우라실 (Efudex) 크림을 사용하려는 시도가 있었다. 그러나, 타액의 존재는 상기 크림의 적용 및 유지를 어렵게 하고, 많은 구강 백반증의 큰 크기 및 상기 약제 화합물을 삼킬 위험으로 인하여 상기 약제의 전신 부작용의 위험을 현저하게 증가시킨다. 상기 약제를 삼킬 수 있는 경우에 구강이 아닌, 상기 병변으로 약제의 단일방향성 전달 (unidirectional delivery)을 확실하게 하도록 상기 조성물이 불투과성 배킹 (backing)을 갖는 경우에, 상기 병변에 직접적으로 본 발명의 생체접착성 전기방사 조성물의 국소적으로 느린 방출에 의한 전달은 상기 많은 문제점을 해결할 수 있다.

[0259] '단순 포진 (*Cold Sores*)'

[0260] 인구의 40% 내지 70% (지리적 영역 및 사회-경제적 그룹에 따라서)는 단순 헤르페스 타입 1 바이러스 (herpes simplex type 1 virus)에 의해 잠재적으로 감염된다. 이 중, 20-40 %는, 단순 포진으로 가장 일반적으로 나타나는, 상기 바이러스의 재활성화 (reactivation) 주기를 경험한다. 많은 개체에서, 단순 포진은 일반적으로 재발하는 문제가 있다. 대부분, 입술과 주변 피부의 접합면에서 수포 소낭 (작은 물집)으로 존재한다. 그 후, 터져서, 작은 궤양을 형성하고, 액체가 흘러나와서, 각화되어, 7일 내지 10일에 걸쳐서 자연적으로 치유된다. 이들은 상당한 통증, 불편함 및 곤란을 경험한다. 국소 항바이러스제, 예를 들어 아시클로버 (Zovirax) 또는 펜시클로버 (Penciclovir, Vectavir) 크림으로 병변 발생 초기에 치료하는 경우, 상기 에피소드의 기간 및 중증도가 감소될 수 있다. 그러나, 상기 크림은 효과를 보기 위해서 매우 자주 적용할 필요가 있으며 (각각 5 일 동안 2시간마다), 2차 감염을 예방하거나 또는 상기 병변의 발생을 감추기 위한 피복을 제공하지 않는다. 아시클로버 또는 유사한 항바이러스제를 느린 방출로 전달하는 작은 전기방사 피부 접착성 조성물이 더 효과적이며, 이는 또한 상기 병변을 감추고, 2차 감염을 방지하기 위한 피복을 제공할 수 있다.

[0261] 덜 일반적으로, 단순 포진은 작고, 국소적인 물집 소낭 및 궤양을 구강의 점막을 따라서, 대부분의 경우 입 천장에서 형성된다. 다시, 상기는 매우 고통스럽지만, 항바이러스 크림을 적용하는 것이 훨씬 더 어렵다. 본 발명에 따른 적합한 조제에 의해서, 본 발명의 조성물이 입술에서 단순 포진을 치료하는데 사용될 수 있으며, 구강내 병변을 치료하는데 또한 사용될 수 있다.

[0262] 면역학적으로 매개된 구강 점막 질환의 치료

[0263] 구강 점막 미란 (erosion) (벗겨짐 (thinning)) 및 궤양 형성이 광범위한 부위에서 발생하는 몇가지 통상적인

면역학적으로 매개된 구강 점막 질환이 있다. 상기 구강 점막의 벗겨짐 또는 궤양 형성이 있는 경우에, 터치, 뜨거운 음식 및 음료, 알콜 및 강한 또는 매운 향신료에 대해서 매우 고통스러운 느낌이다. 이는 극도로 불편하고, 먹고, 마시고, 말하는 것을 어렵게 한다. 이전에 토의된 바와 같이, 이러한 부위를 단순히 피복하는 것으로 상당한 완화시킬 수 있다. 그러나, 이러한 상태는 재발성, 예를 들어 재발성 아프타성 구내염, 또는 만성이다. 그러므로, 병변 개선이 환자에 있어서 장기간 개선으로 나타난다면, 기초 질환 과정의 억제가 필수적이다.

[0264] 많은 이러한 상태는 스테로이드, 시클로스포린 (cyclosporine) 및 미코페넬레이트 모페틸 (mycophenolate mofetil)과 같은 면역조절 약제에 감수성이 있다. 일반적으로, 스테로이드가 첫번째 치료법이지만, 구강내 병변에 국소 약제 전달을 위해서 실제적으로 조제되지 않으며, 특히 크림 및 연고는 구강 점막에 부착되지 않으므로, 삼키기 쉽고, 필요한 경우 작용 기간이 거의 없다. 결과적으로, 스테로이드 정제 (프레드니솔론 및 베타메타손 밸레레이트)가 물에 용해되어 구강 세정제를 제조하거나, 또는 스테로이드 흡입기가 구강 점막의 감염된 부위에 직접 사용된다. 그러나, 이러한 방법으로 구강 병변에 전달된 약제의 접촉 시간은 극도로 짧아서, 높은 용량, 높은 효능의 스테로이드 및 빈번한 적용이 상기 목적을 만족하기 위해서 요구된다. 또한 상기는 구강 및 전신 부작용의 위험을 증가시킨다. 실제로, 더 중증이고, 치료하기 어려운 병변의 경우에, 국소화된 질환을 치료하기 위해서 전신 스테로이드의 사용에 의존해야 한다. 그럼에도 불구하고, 많은 환자들은 치료에 저항이 있으므로, 더 강력하거나 또는 스테로이드 절약하는 대안적인 면역조절 약제, 예를 들어 아자티오프린 (azathioprine), 시클로스포린 및 미코페넬레이트 모페틸로 전환할 필요가 있다. 다시, 상기 약제의 국소 경구 조제는 없으므로, 이들은 빈번하게 전신으로 사용되어야 한다.

[0265] 상기 구강 병변은 표면적이고 용이하게 접근할 수 있기 때문에, 비경구용 (주사에 의해서)으로 종종 제공되는 최신 생물학적 제제, 예를 들어 항체 및 키나제 억제제 (kinase inhibitors)가 상기 병변에 직접 적용될 수 있고, 이들이 적당한 전달 시스템으로 이용가능하다면 효과가 있다.

[0266] 그러므로, 상기 병변으로 단일방향 약제 전달을 제공하는 본 발명에 따른 전기방사 생체접착성 조성물은 광범위한 구강 점막 질환에 대해 더 필요하고 효과적인 치료를 제공할 것이다. 시트로 흡입되는 가장 광범위하게 적용가능한 약제의 측면에서, 스테로이드 제제는 최선의 출발점이 될 것이다. 히드로코르티손 (hydrocortisone)은 장으로부터 현저한 흡수가 없다는 이점이 있다. 일반적으로 구강 점막 질환에 대해 낮은 효능 때문에 효과적이지 않으며, 긴 체류 시간과 느린 방출에 의해서 단일방향 패치로부터 전달될 때 더 효과적인 것이 입증되었다. 그러나, 트리마시놀론 아세토니드 (triamcinolone acetonide)를 포함하는 더 강한 스테로이드 제제가 광범위하게 사용되며, 이는 국소 전달된 중등도 효능 스테로이드로 입증된 실적이 있다 (구강 병변에 국소 전달을 위한 OROBASE®로 트리암시놀론 (triamcinolone)으로 이용가능하지만, 더 이상 이용가능하지 않음). 그렇지 않다면, 베타메타손 또는 플루오시놀론은 증가된 효능을 가지며, 현재 구강 점막 질환을 치료하는데 널리 사용된다. 스테로이드 및 다른 면역조절 약제는 상기 기초 질환 과정을 억제하면서, 이들은 즉각적인 증상관련 통증 완화를 제공하는데는 효과적이지 않았다. 그러므로, 조합된 스테로이드 및 국소 진통제/항염증제 (벤지다민 히드로클로리드) 약제 전달 맴브레인이 특정 가치를 가질 수 있다.

[0267] 본 발명에 따른 조성물로 치료하는데 적당한 특정 구강 점막 질환은 하기를 포함한다:

[0268] (i) 재발성 아프타성 구내염 - 전술한 바와 같음

[0269] (ii) 구강 편평태선 (Oral lichen planus: OLP) - 상기 상태는 인구의 1.5 - 2%에 영향을 준다. 편평태선의 피부 형태와 달리, 구강 편평태선은 한번 발생되면 수 년 동안 지속되고, 훨씬 더 고통스러운 병변을 일으키고, 치료에 대한 더 많은 저항이 있다. 환자는 미란 및 궤양 형성이 널리 퍼져서, 주로 볼점막 (볼 안쪽)에 영향을 주며, 혀의 측면 및 잇몸이 종종 고통스러워져서 음식 등에 극도로 민감해 진다.

[0270] (iii) 유사천포창 (pemphigoid) - 이는 피부 및 점막에 영향을 줄 수 있는 수포 군의 상태이다. 이는 상피와 기초 결합조직 사이의 접합부가 자가-항체 (auto-antibodies)에 의해서 손상되어서 상기 상피가 기초 조직으로부터 분리된다. 상기 구강 점막이 일정하게 영향을 받아서, 큰 수포를 생성하고, 터져서 광범위한 부위에 구강 궤양을 형성시킨다. 잇몸이 광범위하게 영향을 받으며, 또한 궤양이 입 천장, 혀 및 볼 안쪽에서 발생될 수 있다. OLP 보다 다소 덜 일반적이다.

[0271] (iv) 천포창 (pemphigus) - 이는 피부 및 점막에 영향을 줄 수 있는 또 다른 수포 상태이다. 이는 상피 세포들이 서로 결합하는 접합부를 자가항체가 손상시킨다는 점에서 유사천포창과는 약간 다르다. 다시, 상기 구강 점막은 변함없이 영향을 받는다. 이는 천포창보다는 약간 덜 일반적이며, 일반적으로 더 중증이고, 치료하기 어

려워서, 전신 스테로이드 및 면역조절 약제의 사용을 필요로 한다. 그러나, 효능이 있는 스테로이드를 느린 방출 형태로 단일방향으로 전달하는 전기방사 점막-접착성 멤브레인의 사용으로 이러한 약제를 전신으로 전달할 필요성을 배제할 수 있다.

#### [0272] 국소 마취제의 전달

국소 마취제가 예를 들면 치과에서 광범위하게 사용된다. 발치를 위해 충분한 국소 마취제를 전달하기 위해서, 보통 신경 차단 주사 또는 국소 침윤 주사로 제공할 필요가 있다. 주사 자체는 고통스럽기 때문에, 의도한 주사 부위의 구강 점막에 점안 국소 마취 젤을 먼저 적용하는 것은 드문 일이 아니다. 이는 어린이 및 불안해 하는 환자들에서 빈번하게 수행된다. 불행하게도, 상기 젤은 점막과의 접착성이 불량하기 때문에, 국소 마취 침투가 불량하고, 대부분의 젤이 입안에서 소실되었다. 상기는 입 주변에 불쾌한 무감각을 일으키고, 매우 쓴 맛이고, 불쾌한 맛을 가지고 있다. 결과적으로 상기 절차는 제한적인 효과를 주는 경우가 많다. 단일-방향성, 생체접착성, 전기방사 조성물 (예를 들어, 약제 전달 패치)을 통한 국소 마취제의 점안 전달은 국소 마취제의 더 양호한 국소화 (localisation) 및 침투를 야기하여, 효능을 더 양호하게 하고, 광범위한 무감각 및 나쁜 맛의 부작용을 제한할 수 있다. 상기 조성물은 짧은 부착 시간만을 필요로 하거나 또는 살균을 제자리에 남겨둘 수 있다면, 주입은 상기 조성물을 통해 제공될 수 있다.

예를 들면 약제 전달 패치 형태의 효과적인 생체접착성, 국소 마취 조성물은, 침윤 국소 마취가 통상적으로 제공되거나, 또는 절차가 상대적으로 덜 중요한 경우, 윗이 (upper teeth)에서 많은 형태의 일상적인 치과학을 위해 충분한 진통을 잠재적으로 제공할 수 있다.

국소 마취제는 또한 잇몸 수술, 생검 등을 포함하는 연조직 수술을 위해서 구강에서 광범위하게 사용된다. 또한, 침윤 마취가 상기 상황에서 통상적으로 제공되며, 상기 국소 마취제의 골 침투가 요구되지 않기 때문에, 간단하게 단일-방향의, 생체접착성, 전기방사 국소 마취 약제 조성물을 사용함으로써 효과적인 국소 마취가 이러한 상황에서 얻어질 수 있다.

이러한 상황에서 사용하기 위한 가장 명백한 국소 마취제는, 아르티카인 (articaine)이 가능한 대안일지도, 리그노카인 (lignocaine) (리도카인) 히드로클로로리드일 수 있다. 많은 국소 마취제 주사 용액에서 나타나는 아드레날린의 혼입은 국소 혈관수축 (vasoconstriction)을 일으키는데 유익하므로, 국소 마취제의 효과를 향상시키고 연장시킬 수 있다.

#### [0277] 구강 점막염의 치료

암에 대한 방사선요법과 화학요법은 심각한 부작용과 관련이 있다. 가장 안 좋은 것은 구강 점막염이 발생하는 것이다. 이는 구강 점막의 광범위한 딱지형성 (sloughing) 및 궤양 형성을 초래할 것이다. 결과의 통증 및 불편함은 종종 먹고 마시는 것을 불가능하게 하며, 마약성 진통제 (narcotic analgesics)의 사용이 필요하다. 빈번하게, 구강 점막염에 의한 중증도 및 고통 때문에 암치료를 포기하거나 또는 줄여야 한다. 현재, 효과적인 예방적 또는 치료적 조치가 없다. 그러나, 전술한 바와 같이 본 발명에 따른 생체접착성 상처 드레싱의 사용은 그 자체로 도움이 되지만, 국소 마취제, 예를 들어 벤지다민 히드로클로로리드의 포함은 통증을 완화하는데 더 효과적일 수 있다. 벤지다민 히드로클로로리드 구강 세정제는 증상관련 완화를 제공하지만, 그 효과는 매우 짧다. 이는 본 발명의 조성물에 의해서 연장되고 개선될 수 있으며, 예를 들면 약제 전달 패치의 형태로 상기 조성물로부터 상기 감염된 점막에 단일-방향의 전달을 제공한다.

또한 최근 연구는 방사선 요법 또는 화학요법 치료 세션들 이전에 아드레날린 구강 세정제의 사용으로 구강 점막염을 예방하는데 도움이 될 수 있다고 개시하였다. 이는 아드레날린에 의해서 상피하 (subepithelial) 혈관에서 유도된 혈관수축으로 구강 점막에서 치료의 독성 방관자 효과 (toxic bystander effects)를 감소시키기 때문에 나타난다. 불행하게도, 모든 점막 부위에 구강 세정제 전달 및 무분별한 적용으로 발생되는 점막과의 짧은 접촉시간은, 약제 전달이 효과적이지 않고, 상기 아드레날린의 전신 부작용이 더 나타날 수 있다는 것을 의미한다. 본 발명에 따른 조성물, 예를 들어, 단일 방향의, 생체접착성, 전기방사 약제 전달 패치 또는 멤브레인 전달 시스템을 사용하여 민감한 구강 점막 부위로 아드레날린의 더 직접적이고, 연장되고, 지연된 방출은 훨씬 더 효율적이고 효과적일 수 있다.

#### [0280] 구강으로 약제의 전달

상처 드레싱으로 부착되는 구강 점막으로 단일방향으로 약제를 전달하는 전기방사 조성물 (예를 들어, 멤브레인 또는 패치의 형태로)을 사용하는 대신에, 구강 점막에 부착되지만, 상기 약제를 구강으로 전달하는 조성물을 디자인할 수 있다. 이는 구강에 널리 퍼져있는 문제, 예를 들어 구강 칸디다증 (oral candidiasis)을

치료하거나, 또는 인후, 식도 및 상부 위장관에 약제를 천천히 전달하는데 사용될 수 있다.

[0282] 상기 시스템의 주된 장점은 약제 저장소 (drug reservoir)로서 작용하고, 상기 구강으로 상기 약제를 천천히 그려나 연속적으로 방출하는 조성물 (예를 들어, 맴브레인 또는 패치의 형태)의 능력이다.

[0283] (i) 구강 칸디다증. 이는 구강의 일반적인 진균 감염이다. 특히 의치를 사용하는 사람, 흡연 또는 고 당류를 섭취하는 사람, 당뇨병 또는 면역이 손상된 사람, 항생제 또는 스테로이드를 포함하는 면역억제 치료제를 먹는 사람에게는 특히 일반적이다. 구강 진균 감염을 치료하기 위해서 효과적이고 안전한 몇가지 항진균 약제가 있다 (몇가지는 구강 제제로서 더 이상 이용할 수 없음). 그러나, 이들은 삼기는 것에 의해서 구강으로부터 빠르게 손실되기 때문에 모두 빈번하게 적용될 필요가 있다. 본 발명에 따른 조성물 (예를 들어, 맴브레인 또는 패치 전달 시스템의 형태)의 주된 장점은 상기 구강으로 약제의 느리고 연속적인 방출을 제공할 가능성이 있다. 가장 효과적이고 안전한 약제는 니스타틴 (nystatin) 및 암포테리신 (amphotericin)일 수 있다. 아졸 항진균제 (azole antifungals)가 매우 효과적이지만, 전신 흡수의 위험 및 다른 약제와의 상호작용 가능성은 더 좋지 않은 안전도 프로파일 (safety profile)을 가질 가능성이 있는 것을 의미한다.

[0284] (ii) 약제는 또한 예를 들어 방부제, 진통제 및 국소 마취제를, 인두통 (sore throats), 감기 등을 치료하기 위해서 인후로 전달될 수 있거나, 또는 예를 들어 안타시드 (antacids), 프로톤 펌프 억제제 (proton pump inhibitors) 등을 식도 및 위로, 또는 심지어 GI 관을 통한 전신으로 전달될 수 있다. 주된 장점은 천천히 지속되는 약제 전달의 가능성에 있다.

#### 구강 점막을 통한 약제의 전신 전달

[0285] 본 발명에 따른 전기방사 섬유 및 조성물은 피부 또는 점막의 국소 치료를 위한 것임에도 불구하고, 본 발명에 따라 제조되었으나 전신 순환으로 전달되도록 의도된 약제 물질을 포함하는 전기방사 섬유 또는 조성물이 구강 점막에 적용하기에 적합할 수 있지만, 그러나 구강 점막을 통한 전신 투여가 고려될 수 있다.

[0286] 구강 점막은 피부보다 더 용이하게 접근가능하고 더 침투가능하며, 혈관으로 더 양호하게 공급가능하다. 또한, 구강 점막을 통해서 순환계로 전달되는 약제는 간에서 제1 통과 대사 (first pass metabolism)의 문제를 피하는 장점을 갖는다. 이는 몇가지 응급 약제 (emergency drugs)를 포함하는 빠른 투여를 필요로 하는 약제, 및 그렇지 않다면, 주사에 의해서 전달될 필요가 있거나 또는 간에서 불활성화되는 몇가지 약제들이 구강 점막을 통해서 더 효과적으로 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 구강 점막을 통한 상기 약제를 단일-방향으로 전달하는 전기방사 접착성 약제 전달 조성물이 매우 효과적일 수 있다. 이는 의식이 없는 환자 또는 주사가 불가능한, 예를 들어 적합하게 훈련받은 스태프를 이용할 수 없는 경우에 응급 약제를 전달하기 위해서 사용될 수 있다.

[0287] (i) 응급 약제 투여: 구강 점막을 통해 일반적으로 전달된 약제는 하기를 포함한다:

[0288] a. 글리세릴 트리니트레이트 (glyceryl trinitrate) - 이는 협심증 (angina) (가슴 통증)을 치료하기 위해서 설하 (혀 아래) 분사 또는 빠르게 용해되는 정제의 형태로 제공된다. 그러나, 상기 전달 속도는 대뇌 뿐만 아니라 심장 혈관의 과도하게 빠른 확장에 의해 매우 심한 두통을 일으키고, 몇회를 반복할 필요가 있다. 예를 들어, 맴브레인 또는 패치 형태로 생체접착성 조성물로부터 더 조절된 형태로 글리세릴 트리니트레이트의 점막통과 전달 (transmucosal delivery)로 투여를 더 원활하고 더 긴 기간 동안 일으키고, 상기 문제를 피할 수 있다.

[0289] b. 아스피린 (Aspirin) - 혈전증 및 상기 상태의 악화를 감소시키기 위해서, 심장 발작 (heart attack) 및 뇌졸중 환자, 특히 의식이 없는 경우에 구강 점막을 통해서 종종 전달된다. 이는 통상적으로 볼고랑 (buccal sulcus) (잇몸과 볼 안쪽 사이)에 가용성 아스피린 정제를 넣고, 이를 용해시킴으로써 달성된다. 그러나, 많은 약제가 구강 점막을 통해서 정확하게 전달되기 보다는 구강으로 손실된다. 다시 더 조절되고, 더 직접적이며, 더 긴 기간의 점막통과 전달은 본 발명에 따른 조제 원리, 예를 들어 생체접착성 전기방사 약제 전달 패치의 형태를 사용하여 달성될 수 있다.

[0290] c. 미다졸람 (Midazolam) - 정지 간질성 발작 (halting epileptic fits), 특히 연장되거나 또는 재발되는 경우 매우 효과적이다. 보통, 정맥내 주사로 제공됨에도 불구하고, 발작 환자에게는 매우 어려울 수 있다. 그래서 최근에, 볼과 잇몸 사이, 또는 혀 아래에 미다졸람 용액을 간단하게 넣고, 구강 점막을 통해서 순환계로 빠르게 흡수시켜서 발작을 진정시키는 것이 추천되었다. 상기 경로를 통한 전달은 많은 양의 약제가 손실되거나 또는 삼켜져서 확실하지 않다. 다시 더 조절되고, 더 직접적이며, 더 긴 기간의 점막통과 전달은 생체접착성 전기방사 약제 전달 패치와 같은 본 발명에 따른 조성물을 사용하여 달성될 수 있다.

[0292] (ii) 마약성 진통제의 전달. 마약성 (오피오이드 (opioid)) 진통제는 중증 및 난치성 통증 (intractable pain), 특히 암관련 통증의 치료 및 수술후 및 외상 관련 통증 (전쟁 상처를 포함)의 관리에 광범위하게 사용된다. 주된 문제점은 대부분의 오피오이드 진통제는 간에서 빠르게 대사되기 때문에, 주사에 의해 빈번하게 반복되는 투여량으로 주사에 의해서 제공될 필요가 있다는 것이다. 몇가지 오피오이드 진통제는 경피 전달을 위한 패치 형태 또는 경비강 전달 (trans nasal delivery)을 위한 스프레이로 현재 이용가능하지만, 그러나 예를 들어 패치와 같은 전기방사 생체접착성 경구 조성물을 통한 점막통과 전달은 상당한 장점을 제공한다. 이는 더 그리고, 더 조절되고, 더 지연된 약제 전달을 포함한다. 피부 패치에 의해서 보다는 순환으로 약제 침투가 더 효과적일 뿐만 아니라 간에서 제1 통과 대사를 피할 수 있다. 상기 점근법에 대해 양호한 후보체를 제공할 수 있는 약제는 모르핀 (morphine), 페티딘 (pethidine), 부프레노르핀 (buprenorphine) 및 펜타닐 (fentanyl)을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0293] 도 1a는 2.5, 5 또는 10 wt%의 유드라지트® RS100을 포함하는 전기방사 섬유를 나타낸다. 도 1b는 수분에 노출된 후에 5, 10 또는 15 wt%의 유드라지트® RS100을 포함하는 전기방사 섬유를 나타낸다. 도 2는 10 wt%의 텍스트란 또는 10 wt%의 PEO를 포함하는 섬유의 SEM 현미경사진을 나타낸다. 도 3은 베이킹 (baking) 전 또는 후에 10 wt%의 PCL로 코팅된 섬유의 SEM 현미경사진을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0294] 물질

[0295] Mw 1,000,000 – 1,500,000을 갖는 폴리비닐피롤리돈 (PVP). BASF, 독일.

[0296] 유드라지트 RS100 (RS100). Evonik Industries, 독일.

[0297] Mw 80,000을 갖는 폴리카프로락톤 (PCL). Sigma Aldrich, 영국.

[0298] Mw 500,000을 갖는 텍스트란 (DEX5). Pharmacosmos, 덴마크.

[0299] Mw 400,000을 갖는 폴리에틸렌 옥시드 (PEO4) 및 Mw 2,000,000을 갖는 폴리에틸렌 옥시드 (PEO20). Sigma Aldrich, 영국

[0300] 클로베타솔 프로피오네이트 분석 표준. Sigma Aldrich, 영국.

[0301] PVP 및 RS100에 대한 용매: 중류수 중 97 vol%의 에탄올 (Sigma Aldrich, 영국).

[0302] PCL에 대한 용매: 디클로로메탄/디메틸포름아미드의 90/10 vol/vol 블렌드 (Fisher Scientific, 영국).

[0303] 전기방사 층을 제조하는데 사용되는 기질로서 베이킹 페이퍼 (Baking paper) 또는 주석 호일 (tin foil).

[0304] 방법

[0305] 생체접착성 물질 또는 친수성 섬유-형성 폴리머의 용해도의 결정

[0306] 상기 생체접착성 물질 또는 친수성 섬유-형성 폴리머의 용해도는 유럽 약전 5.0 (섹션 5.11, p. 565)에 의해 추천된 방법을 사용하여 결정되었다.

[0307] 상기 유럽 약전은 특정 용매에서 물질의 용해도를 정의하는데 하기 용어를 사용한다 (섹션 1.4, p. 7):

서술 용어	용질의 g 당 용매의 대략 부피 (mL)		
썩 잘 녹음	1 미만		
잘 녹음	1 내지 10		
녹음	10 내지 20		
조금 녹음	30 내지 100		
녹기 어려움	100 내지 1000		
매우 녹기 어려움	1000 내지 10000		
거의 녹지 않음	10000 이상		

[0308]

물질의 용해도를 결정하는데 사용된 실험 방법이 하기에 개시되었다:

[0310]

용해 절차:튜브를 진탕하고 (1 분), 15분 동안  $25 \pm 0.5$  °C의 온도에서 일정 온도 장치내에 둔다. 상기 물질이 완전히 녹지 않았다면, 상기 진탕 (1분)을 반복하고, 15분 동안 일정 온도 장치에 상기 튜브를 두었다.

[0311]

방법:

[0312]

1) 마개가 달린 튜브 (stoppered tube) (내부 직경 16 mm 및 길이 160 mm)에 미세 분말 물질 100 mg을 청량하고, 0.1 mL의 용매를 첨가하고, 용해 절차에 개시된 바와 같이 진행하였다. 상기 물질이 완전히 용해되었다면, 이는 썩 잘 녹음 (very soluble) 이다.

[0313]

2) 상기 물질이 완전히 용해되지 않았다면, 0.9 mL의 용매를 첨가하고, 용해 절차에 개시된 바와 같이 진행하였다. 상기 물질이 완전히 용해되었다면, 이는 잘 녹음 (freely soluble) 이다.

[0314]

3) 상기 물질이 완전히 용해되지 않았다면, 2.0 mL의 용매를 첨가하고, 용해 절차에 개시된 바와 같이 진행하였다. 상기 물질이 완전히 용해되었다면, 이는 녹음 (soluble) 이다.

[0315]

4) 상기 물질이 완전히 용해되지 않았다면, 7.0 mL의 용매를 첨가하고, 용해 절차에 개시된 바와 같이 진행하였다. 상기 물질이 완전히 용해되었다면, 이는 조금 녹음 (sparingly soluble) 이다.

[0316]

5) 상기 물질이 완전히 용해되지 않았다면, 마개가 달린 튜브에 미세 분말 물질 10 mg을 청량하고, 10.0 mL의 용매를 첨가하고, 용해 절차에 개시된 바와 같이 진행하였다. 상기 물질이 완전히 용해되었다면, 이는 녹기 어려움 (slightly soluble) 이다.

[0317]

6) 상기 물질이 완전히 용해되지 않았다면, 마개가 달린 튜브에 미세 분말 물질 1 mg을 청량하고, 10.0 mL의 용매를 첨가하고, 용해 절차에 개시된 바와 같이 진행하였다. 상기 물질이 완전히 용해되었다면, 이는 매우 녹기 어려움 (very slightly soluble) 이다.

[0318]

실시예

[0319]

실시예 1

[0320]

섬유의 제조 - 폴리머 용액 및 혼탁액의 제조, 및 전기 방사 조건의 기본 설명

[0321]

섬유를 제조하기 위해서, 폴리머 분산액은 다른 성분들을 상기 용매에 첨가하고, 그 후 밤새 자석 교반기에서 교반함으로써 제조되었다. 상기 섬유-형성 친수성 폴리머(들)는 상기 용매에 녹고, 반면에 상기 생체접착성 물질은 더 낮은 용해도를 가지며, 주로 고형 물질로 존재한다.

[0322]

섬유는 하기 전기방사 조건을 사용하여 방사되었다:

[0323]

● 15 게이지 바늘

[0324]

● 전압 = 16 kV

[0325]

● 거리 = 19 cm

[0326] 유속 = 5 ml/h

[0327] 약제 물질의 함량을 갖는 섬유가 또한 방사되었다. 상기 사례에서, 상기 약제 물질은 상기 생체접착성 물질 및 /또는 친수성 폴리머와 함께 용매에 용해/분산된다.

[0328] 실시예 2

[0329] PVP 및 유드라지트® RS100을 포함하는 전기방사 섬유의 제조

[0330] PVP 및 유드라지트® RS100이 에탄올 97 vol%에 용해되었고, 본원에 개시된 바와 같이 전기방사 처리되었다. 폴리머 블렌드는 균일하고, 상 분리는 임의의 시점에서 관찰되지 않았다. 수득된 결과는 하기와 같다:

PVP (wt%)	유드라지 트 RS100 (wt%)	97% 에 탄올 (wt%)	결과
10	2.5	87.5	모든 조성물은 전기방사될 수 있다. 섬유는 RS100의 비율이 증가되면 더 견고하게 되었다. 결과적으로, 수득된 물질은 증가된 치밀화 및 감소된 다공성을 나타내었다. 상기 물질의 용해도는 RS100의 첨가로 상당히 감소되었으며, 심지어 2.5 wt%로 적었다. 수분이 흡수되었을 때 시료가 상당히 수축됨.
	3	87	
	4	86	
	5	85	
	6	84	
	7	83	
	8	82	
	10	80	
	15	75	

[0331]

[0332] 도 1a 및 1b는 모든 조성물의 SEM 현미경사진을 나타내었다.

[0333]

전술한 실시예는 약제 물질 0.05-1% w/w의 함량을 가지고 반복되었다.

[0334] 실시예 3

[0335] 생체접착성 물질의 첨가 - PVP 및 유드라지트 RS100의 농도를 고정시키면서 섬유로 생체접착성 물질의 첨가의 예비 연구

[0336]

입자체 텍스트란 (DEX) 및 폴리(에틸렌 옥시드) (PEO)의 다양한 농도를 PVP/RS100 용액으로 첨가하여 전기방사 물질의 생체접착 특성을 증가시켰다.

	함량 (wt%)						
	5	10	20	30	40	50	60
텍스트란	예	예	예	예	예, 부 분적으 로	아니오	-
폴리(에틸렌 옥시드)	예	예	예	예, 부 분적으 로	아니오	-	-

[0337]

[0338] 도 2는 10%의 텍스트란 및 10%의 PEO를 각각 갖는 조성물의 SEM 현미경사진을 나타내었다.

[0339] 실시예 4

[0340] 생체접착성 물질로서 텍스트란을 사용한 섬유의 제조 - 유드라지트® RS100 농도의 증가

[0341] 목적: 생체접착성 물질로서 텍스트란 입자를 포함하는 생체접착성 섬유의 제작을 입증하기 위함.

[0342] 일련의 분산액이 제조되었고, 이전에 개시한 방법에 따라 섬유가 제조되었다. Dex 500,000은 Dex 2,000,000으로 용이하게 대체될 수 있고, 적합한 결과 (섬유)를 제공할 수 있다.

PVP	RS100	DEX5	용매	섬유
10 wt%	5 wt%	5 wt%	80.00 wt%	예
10 wt%	5 wt%	10 wt%	75.00 wt%	예
10 wt%	5 wt%	20 wt%	65.00 wt%	예
10 wt%	10 wt%	5 wt%	75.00 wt%	예
10 wt%	10 wt%	10 wt%	70.00 wt%	예
10 wt%	10 wt%	20 wt%	60.00 wt%	예
10 wt%	15 wt%	5 wt%	70.00 wt%	예
10 wt%	15 wt%	10 wt%	65.00 wt%	예
10 wt%	15 wt%	20 wt%	55.00 wt%	예

[0343]

전술한 실시예는 약제 물질 0.05-1% w/w의 함량을 가지고 반복되었다.

#### 실시예 5

##### 생체접착성 물질로서 폴리에틸렌 옥시드를 사용한 섬유의 제조 - 유드라지트® RS100의 농도의 증가

목적: 생체접착성 물질로서 폴리에틸렌 옥시드 입자를 포함하는 생체접착성 섬유의 제작을 입증하기 위함.

일련의 분산액이 제조되었고, 이전에 개시한 방법에 따라 섬유가 제조되었다. 분자량 400,000을 갖는 PEO가 사용되었지만, 그러나 PEO 2,000,000으로 용이하게 대체될 수 있고, 섬유를 형성할 수 있다.

PVP	RS100	PEO4	용매	섬유
10 wt%	5 wt%	5 wt%	80.00 wt%	예
10 wt%	5 wt%	10 wt%	75.00 wt%	예
10 wt%	5 wt%	20 wt%	65.00 wt%	예
10 wt%	10 wt%	5 wt%	75.00 wt%	예
10 wt%	10 wt%	10 wt%	70.00 wt%	예
10 wt%	10 wt%	20 wt%	60.00 wt%	예
10 wt%	15 wt%	5 wt%	70.00 wt%	예
10 wt%	15 wt%	10 wt%	65.00 wt%	예
10 wt%	15 wt%	20 wt%	55.00 wt%	예

[0349]

전술한 실시예는 약제 물질 0.05-1% w/w의 함량을 가지고 반복되었다.

#### 실시예 6

##### 약제 물질 및 생체접착성 물질을 포함하는 섬유의 제조

약제인 클로베타솔 프로피오네이트 (clobetasol propionate), 및 생체접착성 물질로서 텍스트란 또는 폴리에틸렌 옥시드 입자를 포함하는 생체접착성 섬유의 제작을 입증하기 위함.

[0354]

일련의 분산액이 제조되었고, 이전에 개시한 방법에 따라 섬유가 제조되었다.

PVP	RS100	DEX5	PEO20	약제	용매	섬유
10 wt%	0 wt%	10 wt%	-	0.05 wt%	79.95 wt%	예
10 wt%	0 wt%	-	10 wt%	0.05 wt%	79.95 wt%	예
10 wt%	5 wt%	10 wt%	-	0.05 wt%	74.95 wt%	예
10 wt%	5 wt%	-	10 wt%	0.05 wt%	74.95 wt%	예
10 wt%	10 wt%	10 wt%	-	0.05 wt%	69.95 wt%	예
10 wt%	10 wt%	-	10 wt%	0.05 wt%	69.95 wt%	예
10 wt%	15 wt%	10 wt%	-	0.05 wt%	64.95 wt%	예
10 wt%	15 wt%	-	10 wt%	0.05 wt%	64.95 wt%	예

[0355]

[0356] 실시예 7A

[0357] 소수성 배킹층을 갖는 조성물

[0358] 실시예 2에 개시된 바와 같은 전기방사 섬유가 배킹층으로 코팅되었다. 도 3은 베이킹 (baking) (상기 배킹층을 60°C 이상 및 200 °C 이하의 온도로 처리함)하기 전 및 후의 결과를 나타내었다.

[0359] 실시예 7B

[0360] 소수성 섬유 상에 클로베타솔 프로피오네이트를 포함하는 섬유로 이루어진 2-층 조성물의 제조

[0361] 목적: 약제인 클로베타솔 프로피오네이트를 포함하는 층 및 소수성 및 비접착성 배킹층으로 이루어진 2-층의 생체접착성 섬유의 제작을 입증하기 위함.

[0362] 제작 방법:

[0363] 먼저, PCL 층이 주석 호일(tin foil) 상에 제조되었음.

[0364] 상기 PCL이 부분적으로 건조되면, 약제 함유 용액 층이 상부에 전기방사되었다. 대안으로서, 클로베타솔을 포함하는 전기방사 섬유가 제공될 때, PCL의 필름 또는 섬유가 제조되었다.

[0365] 그 후, 모든 섬유를 실온에서 장시간 (최소 1시간) 동안 건조되도록 두었다.

[0366] 조성물: 실시예 6과 동일함

[0367] 실시예 8

[0368] 플라스틱 상에 섬유의 접착 특성의 인 비트로 시험

[0369] 목적: 인 비트로에서 상기 섬유의 생체접착 특성을 입증하기 위함.

[0370] 상기 섬유의 일련의 2-층의 조성물이 이전에 개시된 방법에 따라 제조되었다. 상기 PCL 층이 주조 또는 전기방사되었다.

PVP	RS100	DEX5	PEO20	용매	섬유
10 wt%	0 wt%	-	-	90 wt%	예
10 wt%	10 wt%	-	-	80 wt%	예
10 wt%	0 wt%	10 wt%	-	80 wt%	예
10 wt%	0 wt%	-	10 wt%	80 wt%	예
10 wt%	10 wt%	10 wt%	-	70 wt%	예
10 wt%	10 wt%	-	10 wt%	70 wt%	예

[0371]

[0372] 연구 방법:

[0373] 크기 1.5 x 1 cm의 시료를 각 섬유 조성물로부터 자르고, 1 mL의 물로 이미 습윤시킨 페트리 디쉬에 적용되었다.

[0374] 시료는 PCL 배킹층의 표면에 최소 5초 동안 손가락으로 눌러서 적용되었다.

[0375] 상기 시료를 그후 인공 타액 (부피 = 3-5 mL)으로 덮고, 상기 페트리 디쉬를 50 rpm의 속도로 설정된 롤커트레이 (rocker tray)에 두었다.

[0376] 상기 디쉬를 지속적으로 관찰하여 상기 배킹층이 상기 플라스틱으로부터 분리되는 시간을 결정하였다.

[0377] 연구는 1시간 후에 종료되었다.

[0378] 실시예 9

[0379] 본 발명에 따른 섬유 조성물 - 돼지 (porcine) 점막을 사용한 인 비트로 연구

[0380] 유드라지트® RS100 (암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 타입 B; 분자량 32,000 g/mol) 및 PVP를 포함하는 전기 방사 섬유는 전술한 바와 같이 제조되었다. 하기를 포함하는 조성물이 제조되었다: 10% w/w의 PVP, 2.5-20% w/w의 유드라지트® RS100, 및 5-10% w/w의 텍스트란 또는 PEO. 결과는 하기에 나타내었다.

[0381] 유사하지만, 유드라지트® RS 100을 유드라지트 L100-55 (메타크릴산- 에틸 아크릴레이트 코폴리머 (1:1) 타입 A)로 대체한 조성물이 또한 제조되었다.

[0382] 상기 섬유 조성물이 점막 표면에 유지되는 역량을 테스트하기 위해서, 상기 섬유 조성물을 데지 점막에 1분 동안 힘을 가하여 적용시켜서 생체접착시켰다. 그 후 상기 점막을 시뮬레이트된 타액에 침지시키고, 40 rpm의 회전시켰다. 체류 시간은 상기 구강 점막으로부터 상기 조성물의 50% 이상이 분리되는데 걸리는 시간으로 측정되었다. 결과는 하기에 나타내었다.

물질	구성성분 (전기방사 전 용액에서 농도)				인 비트로에 서 50% 분리 전에 시간 (분)
	PCL	PVP	유드라지트 RS 100	텍스트란	
PCL 단독	10 wt%	-	-	-	2
PVP+PCL	10 wt%	10 wt%	-	-	30
10% 텍스트란	10 wt%	10 wt%	-	10 wt%	130
패치 1	10 wt%	10 wt%	5 wt%	-	320
패치 2	10 wt%	10 wt%	5 wt%	10 wt%	380
패치 3	10 wt%	10 wt%	10 wt%	10 wt%	380

[0383]

[0384] - PCL은 디클로로메탄 (DCM)과 디메틸포름아미드 (DMF)의 90:10 vol%의 DCM:DMF의 블렌드에 용해되었다. 상기 물질을 제작하기 전에 용매에 용해된 기존의 식품용 염료를 사용하여 녹색 색상이 부가되었다.

[0385]

- PVP 및 유드라지트 RS100은 중류수 중 97 vol%의 에탄올에 용해되었다.

[0386]

실시예 10

[0387]

인 비보에서 조성물의 접착 테스트

[0388]

목적: 인 비보에서 상기 섬유의 생체접착 특성을 입증하기 위함

[0389]

상기 섬유의 일련의 2-층의 조성물이 이전에 개시된 방법에 따라 제조되었다.

PVP	RS100	DEX5	PEO20	용매	섬유
10 wt%	0 wt%	-	-	90 wt%	예
10 wt%	10 wt%	-	-	80 wt%	예
10 wt%	0 wt%	10 wt%	-	80 wt%	예
10 wt%	0 wt%	-	10 wt%	80 wt%	예
10 wt%	0 wt%	20 wt%	-	70 wt%	예
10 wt%	0 wt%	-	20 wt%	70 wt%	예
10 wt%	10 wt%	10 wt%	-	70 wt%	예
10 wt%	10 wt%	-	10 wt%	70 wt%	예
10 wt%	10 wt%	20 wt%	-	60 wt%	예
10 wt%	10 wt%	-	20 wt%	60 wt%	예

[0390]

분석 방법:

[0392]

크기 1.5 x 1 cm의 시료를 각 섬유 조성물로부터 자르고, 지원자의 혀에서 테스트하였다.

[0393]

그 후 상기 지원자에게 접착 강도를 0에서 5까지로 평가해줄 것을 요청하였고, 여기서 0은 접착력이 없음을 나타내고, 5는 상기 섬유의 접착력이 강함을 나타낸다.

## [0394] 실시예 11

## 인 비트로에서 섬유의 약제 방출 테스트

**목적:** 전기방사 섬유 내에 포함된 약제 클로베타솔 프로피오네이트의 방출을 입증하기 위함

**조성물:** 실시예 4와 동일함.

그린 (Green) 세포 배양 배지의 조성 - 10 % (v/v)의 FCS가 보충된, 3:1 (v/v) 비율의 Dulbecco 변형된 이글 배지 (Eagle's Medium): Ham's F12 배지

- 0.1  $\mu$ M 콜레라 독소 (cholera toxin)

- 10 ng/ml의 표피 성장 인자 (epidermal growth factor: EGF)

- 0.4  $\mu$ g/ml의 히드로코르티손

- 0.18 mM의 아데닌

- 5  $\mu$ g/ml의 인슐린

- 5  $\mu$ g/ml의 트란스페린

- 2 mM의 글루타민

- 0.2  $\mu$ M의 트리아이오도티로닌

- 0.625  $\mu$ g/ml의 암포테리신 B

- 100 IU/ml의 페니실린

- 100  $\mu$ g/ml의 스트렙토마이신

## 분석 방법:

크기 1.2 x 1.2 cm의 시료를 각 섬유 조성물로부터 자르고, 5 mL의 그린 세포 배양 배지를 포함하는 바이알에 넣었다.

모든 바이알을 37 °C로 30, 60 및 120분 동안 인큐베이트하였다.

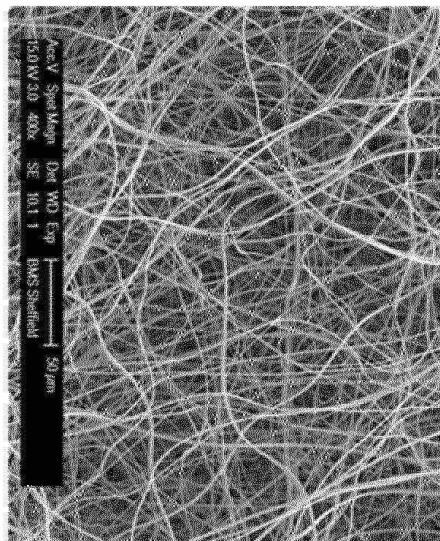
상기 시점에서, 1.5 mL의 세포 배양 배지를 각 바이알로부터 제거하였다.

상기 섬유로부터 방출된 클로베타솔 프로피오네이트의 농도를 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하여 측정하였다.

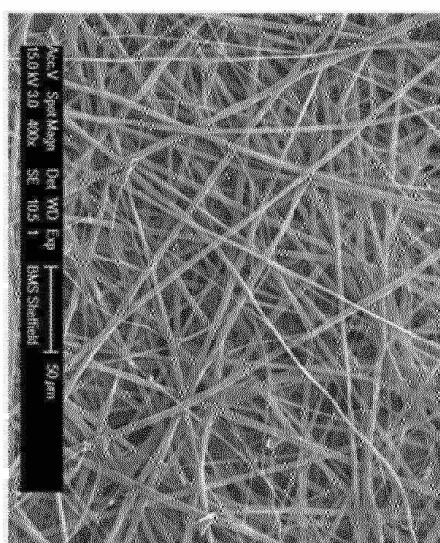
**결론:** 상기 약제인 클로베타솔 프로피오네이트는 성공적으로 상기 섬유로 흡입되었고, 세포 배양 배지에 침지 후에 방출되었다. RS100의 침가로 천천히 방출될 수 있었다.

도면

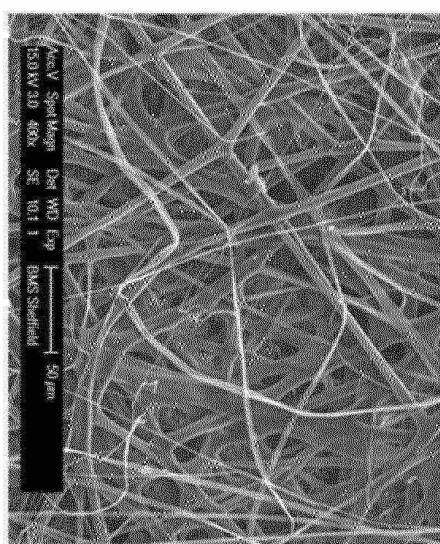
도면 1a



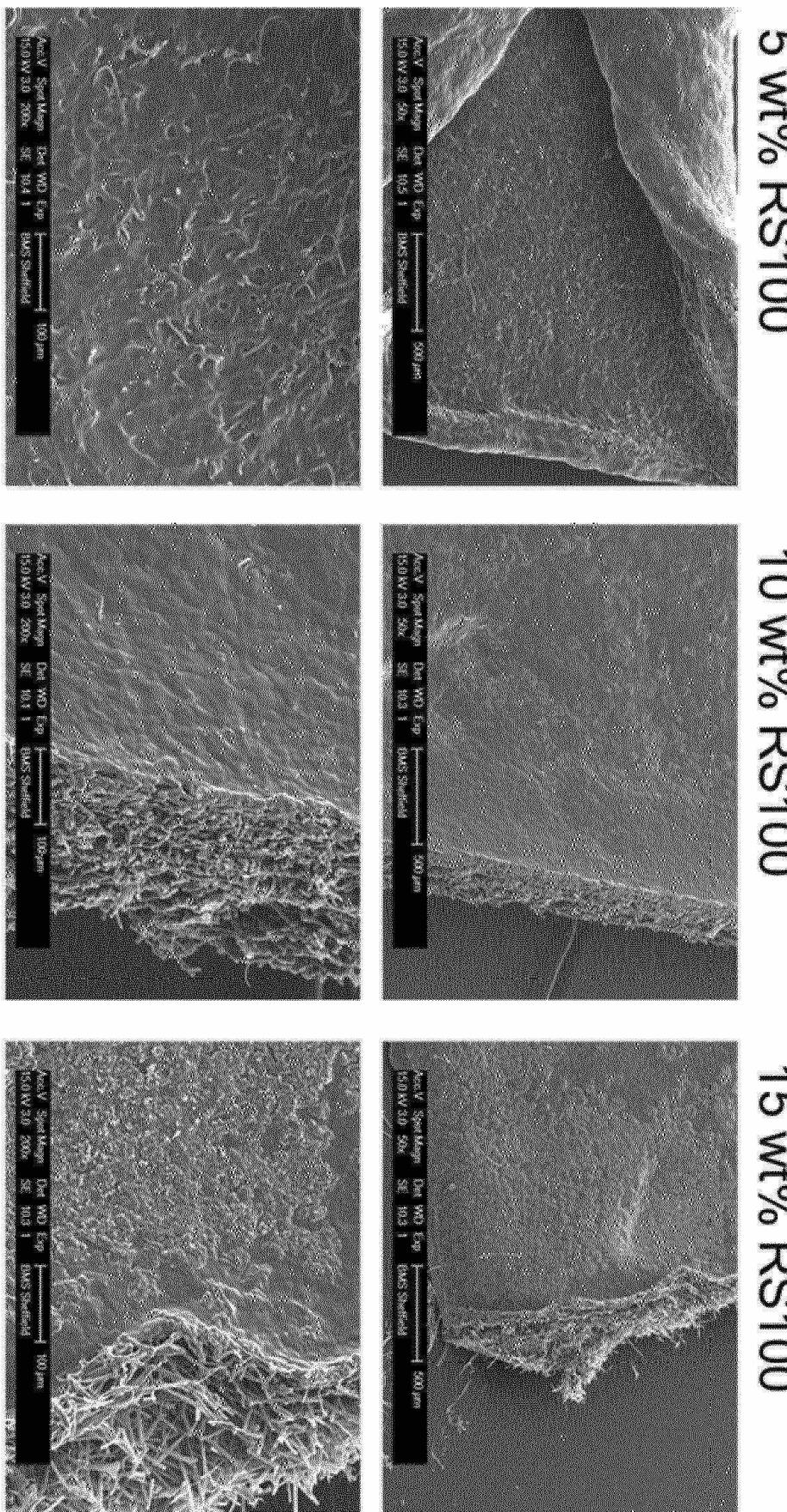
2.5 Wt% RS100



5 wt% RS100

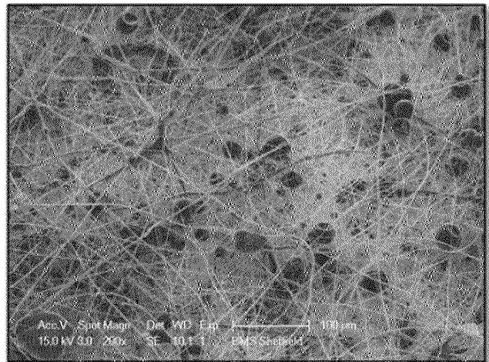


도면 1b

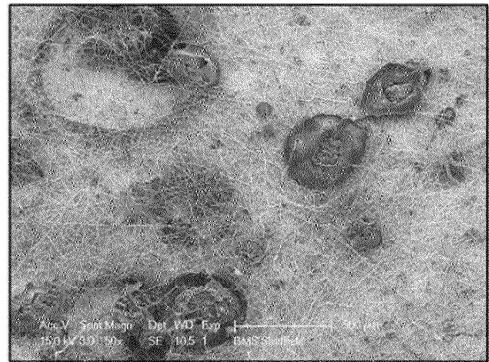


도면2

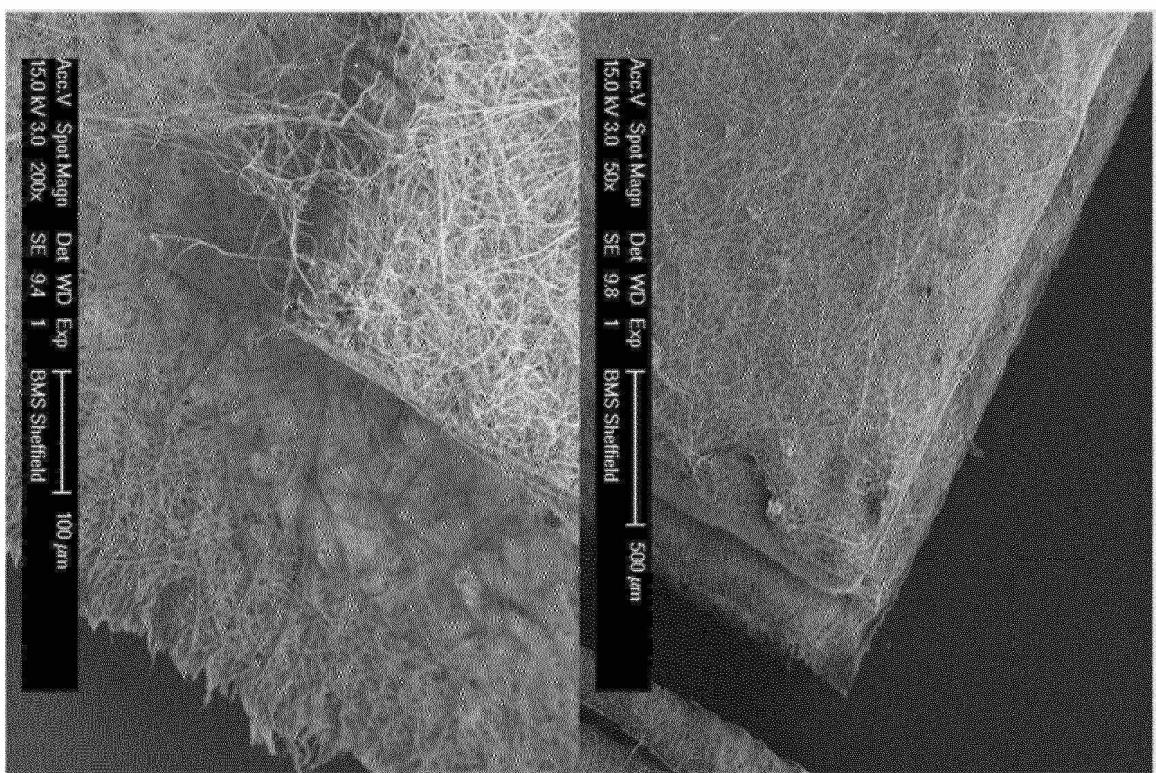
PVP + 10 wt% 텍스트란



PVP + 10 wt% PEO



비이킹 전



비이킹 후

