



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0067565
(43) 공개일자 2012년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/30 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0129041

(22) 출원일자 2010년12월16일

심사청구일자 2010년12월16일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동,
충남대학교)

(72) 발명자

이영석

대전광역시 유성구 엑스포로 448, 503동 1101호
(전민동, 엑스포아파트)

이성규

대전광역시 대덕구 계족로663번길 23, 유원아파
트 4동 1107호 (법동)

임지선

대전광역시 대덕구 홍도로 103 (중리동)

(74) 대리인

이동희

전체 청구항 수 : 총 17 항

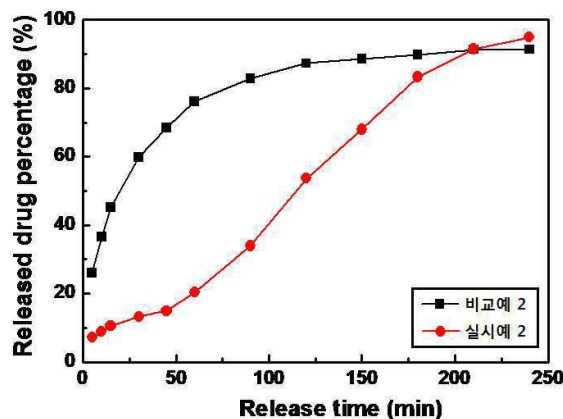
(54) 발명의 명칭 약물 투과 조절이 용이한 경피 약물 전달매체 및 그 제조방법

(57) 요약

약물 투과 조절이 용이한 경피 약물 전달매체 및 그 제조방법이 개시된다.

본 발명에 의한 약물 전달매체의 제조방법은 (1) 고분자 전구체와 용매를 혼합하는 제1단계; (2) 상기 제1단계를 통하여 얻어진 혼합액을 전기방사하여 전달매체를 제조하는 제2단계; (3) 상기 제2단계를 통하여 제조된 전달매체에 열처리를 하는 제3단계; (4) 상기 제3단계를 통하여 열처리된 전달매체에 수산화물 용액을 가하여 활성화시키는 제4단계; 및 (5) 상기 제4단계를 통하여 활성화된 전달매체를 불소 또는 산소 또는 불소와 산소의 혼합기체중 어느 하나와 반응시켜 개질시키는 제5단계;를 포함하여 이루어진다.

대표도 - 도6



특허청구의 범위

청구항 1

- (1) 고분자 전구체와 용매를 혼합하는 제1단계;
- (2) 상기 제1단계를 통하여 얻어진 혼합액을 전기방사하여 전달매체를 제조하는 제2단계;
- (3) 상기 제2단계를 통하여 제조된 전달매체에 열처리를 하는 제3단계;
- (4) 상기 제3단계를 통하여 열처리된 전달매체에 수산화물 용액을 가하여 활성화시키는 제4단계; 및
- (5) 상기 제4단계를 통하여 활성화된 전달매체를 불소 또는 산소 또는 불소와 산소의 혼합기체중 어느 하나와 반응시켜 개질시키는 제5단계;를 포함하여 이루어지는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 고분자 전구체는 폴리아미드, 폴리아크릴니트릴, 폴리티오펜, 셀룰로오스, 폴리설퍼니트리드, 수크로오스, 석유계 펄치, 폴리아세틸렌, 폴리아닐린, 폴리피롤, 석탄계 펄치 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제1단계의 과정을 통하여 혼합되는 고분자 전구체와 용매의 혼합비율은 1 내지 30wt% : 99 내지 70wt%인 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제3단계의 과정을 통하여 이루어지는 열처리는 산화과정과 탄화과정의 2단계로 이루어지는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 산화과정은 1 내지 5℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 200 내지 300℃의 온도범위에서 2 내지 5 시간 동안 이루어지는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 탄화과정은 5 내지 10℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 800 내지 1,200℃의 온도범위에서 0.5 내지 3시간 동안 이루어지는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제4단계의 활성화 과정에서 전달매체에 가해지는 수산화물 용액은 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화루비듐, 수산화세슘 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 제4단계의 활성화 과정에서 전달매체에 가해지는 수산화물 용액의 농도는 2 내지 8M인 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 제4단계의 활성화 과정은 5 내지 10℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 700 내지 900℃의 온도범위에서 0.5 내지 5시간 동안 이루어지는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정에서 전달매체를 불소와 반응시키는 경우 불소의 압력은 0.01 내지 2bar인 것을 특징으로 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정에서 전달매체를 산소와 반응시키는 경우 산소의 압력은 0.01 내지 2bar인 것을 특징으로 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정에서 전달매체를 불소와 산소의 혼합기체와 반응시키는 경우 불소와 산소의 부분압은 각각 0.01 내지 2bar인 것을 특징으로 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정은 불소 또는 산소 또는 불소와 산소의 혼합기체에 비활성가스를 추가로 혼합하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정에서 불소 또는 산소의 부분압은 각각 0.01 내지 2bar인 것을 특징으로 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정은 0.01 내지 1시간 동안 이루어지는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 제5단계 이후에 상기 제5단계까지의 과정을 통하여 제조된 경피 약물 전달매체를 복수개 적층하여 다층층의 경피 약물 전달매체를 제조하는 단계;를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 경피 약물 전달매체의 제조방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항의 어느 한 항의 제조방법에 의하여 제조되는 경피 약물 전달매체.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 경피 약물 전달매체 및 그 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 약물 투과 조절이 용이한 경피 약물 전달매체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 건강 및 생명 연장에 대한 관심이 급증되면서 사람들은 보다 효율적인 치료법에 관심을 갖게 되었고, 효율적인 치료법 중 하나인 약물 전달시스템(Drug delivery system; DDS)에 많은 연구가 이루어지고 있다. 약물전달시스템은 약물 전달 방법 및 형태에 따라 많은 종류로 나누어지며, 그중 경피 약물 전달시스템은 피부를 통하여 약물을 전달하는 시스템이다. 경피 약물 전달시스템은 피부를 통하여 약물을 전달하기 때문에 구강을 통하여 약물을 전달하는 경우 발생할 수 있는 위장관 분해 및 간초회통과 효과를 예방할 수 있고, 간편하게 이용이 가능하다는 장점을 지니고 있다. 상기한 장점을 지니고 있는 경피 약물 전달시스템의 발전 및 보다 보편적인 활성화를 위해서는 초기에 많은 양의 약물이 방출되는 것과, 약물의 투과 속도(투과량)를 적절히 제어하는 기술에 대한 개발이 선행되어야 하며, 최근에는 이러한 부분에 대하여 연구가 집중되고 있으나, 아직 만족할만한 성과를 거두지 못하고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 특히 초기에 많은 양의 약물이 방출되는 것을 해결할 수 있으며, 약물의 투과 속도를 적절히 제어할 수 있는 경피 약물 전달매체 및 그 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0004] 상술한 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 약물 투과 조절이 용이한 경피 약물 전달매체 및 그 제조방법을 제공한다, 본 발명에 의한 경피 약물 전달매체의 제조방법은,
- [0005] (1) 고분자 전구체와 용매를 혼합하는 제1단계;
- [0006] (2) 상기 제1단계를 통하여 얻어진 혼합액을 전기방사하여 전달매체를 제조하는 제2단계;
- [0007] (3) 상기 제2단계를 통하여 제조된 전달매체에 열처리를 하는 제3단계;
- [0008] (4) 상기 제3단계를 통하여 열처리된 전달매체에 수산화물 용액을 가하여 활성화시키는 제4단계; 및
- [0009] (5) 상기 제4단계를 통하여 활성화된 전달매체를 불소 또는 산소 또는 불소와 산소의 혼합기체중 어느 하나와 반응시켜 개질시키는 제5단계;를 포함하여 이루어지진다.
- [0010] 상기 제1단계의 과정을 통하여 혼합되는 고분자 전구체와 용매의 혼합비율은 1 내지 30wt% : 99 내지 70wt%인 것이 바람직하다.
- [0011] 상기 제3단계의 과정을 통하여 이루어지는 열처리는 산화과정과 탄화과정의 2단계로 이루어질 수 있다.
- [0012] 상기 산화과정은 1 내지 5℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 200 내지 300℃의 온도범위에서 2 내지 5시간 동안 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0013] 상기 탄화과정은 5 내지 10℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 800 내지 1,200℃의 온도범위에서 0.5 내지 3시간 동안 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0014] 상기 제4단계의 활성화 과정에서 전달매체에 가해지는 수산화물 용액의 농도는 2 내지 8M인 것이 바람직하다.
- [0015] 또한 상기 제4단계의 활성화 과정은 5 내지 10℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 700 내지 900℃의 온도범위에서 0.5 내지 5시간 동안 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0016] 상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정에서 전달매체를 불소와 반응시키는 경우 불소의 압력은 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하며, 전달매체를 산소와 반응시키는 경우 산소의 압력은 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하고, 전달매체를 불소와 산소의 혼합기체와 반응시키는 경우 불소 및 산소의 부분압은 각각 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하다.
- [0017] 또한 상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정은 불소 또는 산소 또는 불소와 산소의 혼합기체에 비활성가스를 추가로 혼합하여 이루어질 수 있으며, 이 경우 불소 또는 산소의 부분압은 각각 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하다.
- [0018] 상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정은 0.01 내지 1시간 동안 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0019] 또한 본 발명은 상기 제5단계 이후에 상기 제5단계까지의 과정을 통하여 제조된 경피 약물 전달매체를 복수개 적층하여 다중층의 경피 약물 전달매체를 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0020] 또한 본 발명은 상술한 제조방법에 의하여 제조되는 경피 약물 전달매체를 제공한다.

발명의 효과

- [0021] 상술한 바와 같은 본 발명, 약물 투과 조절이 용이한 경피 약물 전달매체 및 그 제조방법에 의한 경우, 초기에 많은 양의 약물이 방출되는 것을 해결할 수 있으며, 약물의 투과 속도를 적절히 제어할 수 있게 된다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 전달매체를 개질시키기 위한 반응장치의 모식도이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예 1에 의한 전달매체의 XPS 데이터이다.

도 3은 본 발명의 실시예 1 및 비교예 1에 의한 전달매체의 비표면적 특성을 분석한 BET 데이터이다.

도 4는 본 발명의 실시예 1 및 비교예 1에 의한 전달매체의 기공 분포를 나타낸 그래프이다.

도 5는 약물 투과 시험 장치의 모식도이다.

도 6는 본 발명의 실시예 2 및 비교예 2에 의한 전달매체의 약물 투과 시험 결과를 도시한 그래프이다.

도 7은 본 발명의 실시예 2에 의한 전달매체의 전압을 달리 하였을 때의 약물 투과 시험 결과를 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0024] 먼저 본 발명은 약물 투과 조절이 용이한 경피 약물 전달매체의 제조방법을 제공하는데, 본 발명에 의한 경피 약물 전달매체의 제조방법은,
- [0025] (1) 고분자 전구체와 용매를 혼합하는 제1단계;
- [0026] (2) 상기 제1단계를 통하여 얻어진 혼합액을 전기방사하여 전달매체를 제조하는 제2단계;
- [0027] (3) 상기 제2단계를 통하여 제조된 전달매체에 열처리를 하는 제3단계;
- [0028] (4) 상기 제3단계를 통하여 열처리된 전달매체에 수산화물 용액을 가하여 활성화시키는 제4단계; 및
- [0029] (5) 상기 제4단계를 통하여 활성화된 전달매체를 불소 또는 산소 또는 불소와 산소의 혼합기체와 반응시켜 개질시키는 제5단계;를 포함하여 이루어지진다.
- [0030] 상기 고분자 전구체는 경피 약물 전달매체를 제조할 수 있는 것이라면 어느 것을 사용하여도 무방하며, 구체적인 예를 들어보면 폴리이미드, 폴리아크릴니트릴, 폴리티오펜, 셀룰로오스, 폴리설퍼니트리드, 수크로오스, 석유계 펫치, 폴리아세틸렌, 폴리아닐린, 폴리피롤, 석탄계 펫치 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0031] 상기 용매는 상기 고분자 전구체를 용해시킬 수 있는 것이라면 어느 것을 사용하여도 무방하며, 구체적인 예를 들어보면 클로로포름, 디메틸포름아미드, 메틸피롤리돈테트라하이드로퓨란 등의 유기용매, 물 또는 이들의 혼합물 등이 사용될 수 있다.
- [0032] 상기 제1단계의 과정을 통하여 혼합되는 고분자 전구체와 용매의 혼합비율은 1 내지 30wt% : 99 내지 70wt%인 것이 바람직한데, 고분자 전구체의 혼합비율이 하한치를 초과하는 경우에는 후술하는 전기방사가 원활히 되지 않을 우려가 있어 바람직하지 않으며, 고분자 전구체의 혼합비율이 상한치를 초과할 경우에는 고분자 전구체를 용매에 용해시키는 것에 어려움이 있을 우려가 있어 바람직하지 않다.
- [0033] 상기 제2단계에서 이루어지는 전기방사는 통상적인 전기방사방법을 이용하므로 이의 상세한 설명은 생략한다. 즉, 상기 제1단계를 통하여 얻어진 혼합액을 전기방사하면, 섬유상이 형성되며, 이들이 집속기에 적층이 되면서 집속되어 전달매체를 형성하게 된다. 본 발명의 완성과정에서의 전기방사 조건을 보다 자세하게 설명하자면, 적용 전압을 10,000 내지 20,000V로 고정시키고, 주사기 팁과 컬렉터 사이의 거리[TCD(tip to collector distance)]를 10 내지 15cm, 집속기의 회전 속도를 100 내지 200rpm으로 하였다. 상기의 조건은 전기방사 장치의 규모나 조건 등에 따라 상이할 것이나, 한 가지 분명한 것은 고전압, 집속기의 빠른 회전 속도, 짧은 TCD에서 얻어지는 섬유는 더욱 가는 직경을 갖게 된다.
- [0034] 본 발명에 있어서, 상기 제3단계의 과정을 통하여 이루어지는 열처리는 산화과정과 탄화과정의 2단계로 이루어진다. 상기 열처리는 전달매체에 있는 불순물을 제거하고 전달매체를 안정화하기 위하여 이루어진다.
- [0035] 상기 산화과정은 1 내지 5℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 200 내지 300℃의 온도범위에서 2 내지 5 시간 동안 이루어지는 것이 바람직한데, 승온속도를 하한치 미만으로 하거나, 온도가 상한치를 초과하는 경우에는 느린 반응속도 및 과산화상태가 되어 고리화반응이 원활하게 이루어지지 않을 우려와 더불어 수율이 떨어지는 문제점이 발생할 우려가 있어 바람직하지 않다. 또한 승온속도가 상한치를 초과하거나 온도가 하한치 미만일 경우에는 빠른 반응속도 및 불완전한 산화로 인하여 전달매체가 불안정하게 되어 바람직하지 않다. 산화시간이 하한치 미만일 경우에는 산화가 충분히 이루어지지 않을 우려가 있고, 산화시간이 상한치를 초과할 경우에는 불필요한 반응을 초래할 우려와 더불어 에너지 낭비를 초래할 수 있어 바람직하지 않다.

- [0036] 상기 산화과정이 완료되면 후속으로 탄화과정을 수행하게 되는데, 상기 탄화과정은 5 내지 10℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 800 내지 1,200℃의 온도범위에서 0.5 내지 3시간 동안 이루어지는 것이 바람직하다. 승온속도를 하한치 미만으로 하거나, 온도가 상한치를 초과하는 경우에는 공정시간이 길어짐과 더불어 에너지 소모가 불필요하게 많아지는 단점이 있으며, 승온속도를 상한치보다 빠르게 하는 경우에는 휘발이 많이 일어나 수율이 떨어질 우려가 있고, 온도가 하한치 미만일 경우에는 탄화, 즉 열분해가 완전하게 이루어지지 않을 가능성이 있어 바람직하지 않다. 또한 반응시간이 하한치 미만일 경우에는 탄화가 완전하게 이루어지지 않을 우려가 있고, 반응시간이 상한치를 초과할 경우에는 원치않는 부반응의 발생 우려 및 불필요한 공정시간만 증가되어 바람직하지 않다.
- [0037] 상기 제4단계의 활성화 과정에서 전달매체에 가해지는 수산화물 용액은 수산화물 용액이라면 어느 것을 사용하여도 무방하며, 구체적인 예를 들어보면 산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화루비듐, 수산화세슘 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0038] 상기 수산화물 용액의 농도는 2 내지 8M인 것이 바람직한데, 농도가 하한치 미만일 경우에는 활성화가 충분히 이루어지지 않을 우려가 있고, 농도가 상한치를 초과하는 경우에는 활성화 이후, 쉽게 부러질 우려가 있어 전달매체로 사용하기 부적합하여 바람직하지 않다.
- [0039] 또한 상기 제4단계의 활성화 과정은 5 내지 10℃/min의 속도로 승온 시키고, 최종적으로 700 내지 900℃의 온도범위에서 0.5 내지 5시간 동안 이루어지는 것이 바람직한데, 승온속도가 하한치 미만일 경우와 온도가 상한치를 초과할 경우에는 공정시간이 불필요하게 증가되고 에너지의 낭비를 초래하게 되어 바람직하지 않다. 승온속도가 상한치를 초과하는 경우에는 휘발되는 양이 많아질 우려가 있고, 온도가 하한치 미만일 경우에는 충분한 활성화가 이루어지지 않을 우려가 있어 바람직하지 않다. 또한 활성화 시간이 하한치 미만일 경우에는 충분한 활성화가 이루어지지 않을 우려가 있고, 활성화 시간이 상한치를 초과할 경우에는 상한치의 경우와 별반 차이가 없으며, 오히려 원치 않는 부반응이 발생할 우려가 있어 바람직하지 않다.
- [0040] 상기 활성화 과정을 거친 전달매체에는 미세 기공이 형성되어 비표면적이 증가하게 된다.
- [0041] 상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정은 전달매체를 (1) 불소 (2) 불소와 비활성가스의 혼합기체 (3) 불소와 산소의 혼합기체 (4) 불소와 산소 및 비활성가스의 혼합기체 중 어느 하나와 반응시켜 이루어진다. 전달매체가 불소와 반응하는 경우에는 전달매체에 불소관능기가 유도되어 전달매체는 소수성으로 개질되며, 전달매체가 산소와 반응하는 경우에는 전달매체에 산소관능기가 유도되어 전달매체는 친수성으로 개질된다. 또한 전달매체가 불소와 산소와 같이 반응하는 경우에는 전달매체에 불소관능기와 산소관능기가 함께 도입되어 소수성 및 친수성의 성질을 동시에 가지도록 개질된다. 이 경우 불소와 산소의 투입비를 조절하여 소수성 및 친수성의 세기를 조절할 수 있다.
- [0042] 상기 불소는 불소를 포함한 다양한 기체가 이용될 수 있으며, 구체적인 예를 들어보면 불소(F_2), 삼불화질소(NF_3), 사불화탄소(CF_4), 삼불화탄소(CHF_3), 팔불화삼탄소(C_3F_8), 팔불화사탄소(C_4F_8) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0043] 상기 전달매체를 개질시키는 과정에서 전달매체를 불소와 반응시키는 경우 불소의 압력은 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하며, 전달매체를 산소와 반응시키는 경우 산소의 압력은 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하고, 전달매체를 불소와 산소를 같이 포함하는 혼합기체와 반응시키는 경우 불소 및 산소의 부분압은 각각 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하다. 또한 전달매체를 개질시키는 과정은 0.01 내지 1시간 동안 이루어지는 것이 바람직하다.
- [0044] 불소의 압력 또는 부분압이 하한치 미만일 경우와 반응시간이 하한치 미만일 경우에는 불소관능기가 전달매체에 충분히 유도되지 않아 전달매체가 소수성으로 개질되지 않을 가능성이 있어 바람직하지 않고, 불소의 압력 또는 부분압이 상한치를 초과하는 경우와 반응시간이 상한치를 초과할 경우에는 원치 않는 부반응이 발생할 우려와 더불어 전달매체의 구조가 지나치게 변형될 우려가 있어 바람직하지 않다.
- [0045] 또한 산소의 압력 또는 부분압이 하한치 미만일 경우와 반응시간이 하한치 미만일 경우에는 산소관능기가 전달매체에 충분히 유도되지 않아 전달매체가 친수성으로 개질되지 않을 가능성이 있어 바람직하지 않고, 산소의 압력 또는 부분압이 상한치를 초과하는 경우와 반응시간이 상한치를 초과할 경우에는 원치 않는 부반응이 발생할 우려와 더불어 전달매체의 구조가 지나치게 변형될 우려가 있어 바람직하지 않다.
- [0046] 또한 상기 제5단계의 전달매체를 개질시키는 과정을 불소 또는 산소 또는 불소와 산소의 혼합기체에 비활성가

스를 추가로 혼합하여 수행하는 경우, 불소 또는 산소의 부분압은 각각 0.01 내지 2bar인 것이 바람직하며, 이의 구체적인 이유는 전술한 바와 같다.

[0047] 또한 본 발명은 상기 제5단계 이후에 상기 제5단계까지의 과정을 통하여 제조된 경피 약물 전달매체를 복수개 적층하여 다중층의 경피 약물 전달매체를 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 즉, 최종적으로 불소와 반응하여 소수성으로 개질된 전달매체, 산소와 반응하여 친수성으로 개질된 전달매체, 불소 및 산소와 반응하여 소수성-친수성을 동시에 가지도록 개질된 전달매체 각각을 단독으로 사용할 수 있음과 더불어, 이들을 목적하는 바대로 복수개 적층하여 다중층의 경피 약물 전달매체를 제조할 수도 있다. 예를 들어 (소수성)-(친수성), (소수성)-(소수성+친수성) 등의 이중층 전달매체, (친수성)-(소수성)-(친수성), (소수성)-(친수성)-(소수성) 등의 삼중층 전달매체 등과 같이 다양하게 결합하여 사용할 수 있다. 이러한 다중층의 경피 약물 전달매체는 사용되는 약물 및 목적하는 전달을 등에 따라 다양한 설계가 가능하다.

[0048] 또한 본 발명은 상술한 제조방법에 의하여 제조되는 경피 약물 전달매체를 제공한다.

[0049] 이하 실시예 및 시험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[0050] 실시예 1 : 단일층 경피 약물 전달매체의 제조

[0051] 폴리아크릴니트릴과 디메틸포름아미드를 12 : 88wt%의 비율로 혼합하여 혼합액을 제조하였다.

[0052] 상기 혼합액을 전기방사하여 전달매체를 제조하였다. 전기방사 조건은 전압 19kV, 집속기와 주사기 팁과의 거리(TCD) 10cm, 실린지 펌프 유속 0.5ml/h, 집속기 속도 200RPM 이었다.

[0053] 상기와 같이 제조된 전달매체에 열처리를 하였다. 열처리는 산화과정과 탄화과정의 2단계로 수행되었다. 먼저 2℃/min의 속도로 승온시켜 250℃에서 4시간 동안 산화를 시킨 후, 7℃/min의 속도로 승온시켜 1,050℃에서 1시간 동안 탄화시켰다.

[0054] 다음으로 상기와 같이 열처리된 전달매체를 활성화시켰다. 활성화는 먼저 열처리된 전달매체를 4M의 수산화칼륨 용액에 넣고 1시간동안 웨이킹 시킨 후, 5℃/min의 속도로 승온시켜 750℃에서 1시간 동안 이루어졌다.

[0055] 상기 활성화 과정을 거친 전달매체는 증류수로 세척을 한 후, 100℃ 오븐에서 12시간 건조시켰다.

[0056] 다음으로 전달매체를 불소와 아르곤의 혼합기체, 불소와 산소의 혼합기체와 반응시켜 전달매체를 개질시켰다. 전달매체를 개질시키기 위한 장치의 모식도를 도 1에 나타내었다. 즉, 도 1에 모식도를 나타낸 것과 같은 장치를 이용하여 (1) 불소 0.3bar와 아르곤 0.7bar의 혼합가스를 0.2시간 동안 전달매체와 반응시켜 전달매체를 개질하였으며(실시예 1-1), (2) 불소 0.3bar와 산소 0.7bar의 혼합가스를 0.2시간 동안 전달매체와 반응시켜 전달매체를 개질하였다(실시예 1-2).

[0057] 비교예 1

[0058] 상기 실시예 1의 과정에서 전달매체를 개질시키는 과정만 제외하고는 동일한 과정을 통하여 전달매체를 제조하였으며, 이를 비교예 1로 선정하였다.

[0059] 표면특성

[0060] 상기 실시예 1-1 및 실시예 1-2에 의하여 제조된 전달매체의 표면특성, 즉 화학적 결합상태를 알아보기 위하여 XPS 분석을 하여 이를 도 2에 나타내었다. 도 2의 하단부분에는 각각의 결합에너지를 나타내었으며, 도시된 바와 같이 불소와 아르곤의 혼합가스, 불소와 산소의 혼합가스와의 반응에 의하여 전달매체가 개질이 되었음을 확인할 수 있었다.

[0061] 비표면적 특성

[0062] 도 3은 상기 실시예 1-1, 실시예 1-2 및 비교예 1의 비표면적 특성을 알아보기 위한 BET 데이터이다. 도시된

바와 같이 비표면적은 비교예 1, 실시예 1-2, 실시예 1-3에 의한 순으로 높게 나타남을 알 수 있었다. 이는 전달매체가 반응기체(특히 불소)와 반응하는 과정에서 활성화를 통하여 생성된 다공성 구조가 부분적으로 붕괴되는 것에 기인하는 것으로 판단된다. 실시예 1-1의 경우가 실시예 1-2에 비하여 보다 많은 비표면적이 감소한 것으로 보아 반응기체 중 특히 불소와의 반응이 비표면적을 감소시키는 것으로 판단된다.

[0063] 도 4는 실시예 1-1, 실시예 1-2 및 비교예 1에 따라 제조된 전달매체의 기공 크기 분포를 나타낸 것이다. 마이크로(Micro) 기공은 비교예 1, 실시예 1-2, 실시예 1-1에 의한 순으로 나타났으며, 마이크로 기공이 줄어들면서 메조(Mezo) 기공 분포는 상기의 역순으로 증가하는 것을 알 수 있었다. 이는 앞서 설명한 것과 마찬가지로 전달매체가 반응기체(특히 불소)와 반응하면서 다공성 구조가 부분적으로 붕괴된 것에 기인하는 것으로 판단된다.

[0064] 실시예 2 : 다중층 경피 약물 전달매체의 제조

[0065] 상기 실시예 1에 의하여 제조된 전달매체를 적층하여 다중층 경피 약물 전달매체를 제조하였다. 즉, 실시예 1-1과 실시예 1-2에 의한 전달매체를 적층하여 이중층의 전달매체를 제조하였다(실시예 2).

[0066] 비교예 2

[0067] 상기 비교예 1에 의하여 제조된 전달매체를 적층하여 이중층의 전달매체를 제조하였으며, 이를 비교예 2로 선정하였다.

[0068] 약물 투과 시험

[0069] 약물 투과 시험을 하기 위한 장치의 모식도를 도 5에 나타내었다.

[0070] 약물은 소수성 약물인 케토프로펜을 사용하였으며, 케토프로펜을 에틸알코올과 물에 100ppm으로 용해시킨 뒤, 시험에 이용하였다.

[0071] 약물 투과 시험중에는 15V의 일정한 전압을 가해주었고, 투과 시험 중의 온도는 사람의 체온과 비슷한 36.5℃를 유지하였다.

[0072] 도 6는 실시예 2및 비교예 2에 의하여 제조된 전달매체의 약물 투과 데이터이다. 실시예 2 및 비교예 2의 경우는 모두 이중층의 전달매체이나, 도식된 바와 같이 실시예 2의 경우가 비교예 2에 비해 초기 약물 투과율이 낮고 일정한 약물 투과 속도를 갖는다는 것을 알 수 있다. 이는 실시예 2의 경우 전달매체의 적층에 의해 소수성-친수성의 복합성질을 갖게 되고, 이에 따라 초기 약물 투과율이 낮아지고, 일정한 약물 투과 속도를 보이는 것으로 판단된다.

[0073] 도 7은 실시예 2에 의하여 제조된 전달매체에 가해지는 전압을 달리하여 실험한 데이터이다. 전압은 0, 5, 10, 15V로 주었고, 도시된 바와 같이 전압이 증가할수록 약물 투과율 역시 증가한다는 것을 알 수 있다. 하지만 초기 약물 투과율은 전반적으로 낮게 나타났으며, 일정한 약물 투과 속도를 보이는 것을 알 수 있다.

[0074] 이와 같이 본 발명에 따른 전달매체는 사용하고자 하는 약물의 성질에 따라 소수성, 친수성이 도입된 전달매체를 적절히 사용하고, 또한 이들을 상호 적층하여 사용함으로써, 초기 약물 투과율을 낮출 수 있고, 약물의 투과 속도를 조절할 수 있게 된다.

[0075] 본 발명은 상기한 실시예와 첨부한 도면을 참조하여 설명되었지만, 본 발명의 개념 및 범위 내에서 상이한 실시예를 구성할 수도 있다. 따라서 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위 및 이와 균등한 것들에 의해 정해지며, 본 명세서에 기재된 특정 실시예에 의해 한정되지는 않는다.

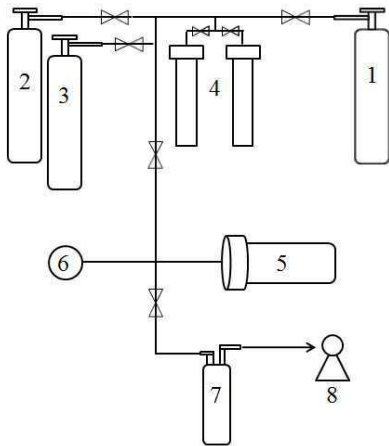
부호의 설명

[0076] 1 : 불소 가스 용기 2 : 비활성기체 용기

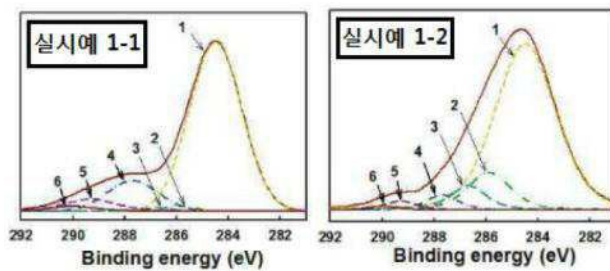
- | | |
|--------------|------------------|
| 3 : 산소 가스 용기 | 4 : 임시 저장 용기 |
| 5 : 반응기 | 6 : 압력 게이지 |
| 7 : 액화 질소 용기 | 8 : 진공 펌프 |
| ① : 전원 공급 장치 | ② : 피부 투과율 측정 장비 |
| ③ : 순환장치 | |

도면

도면1

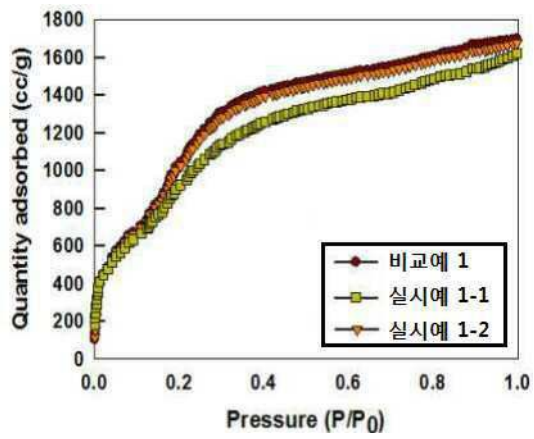


도면2

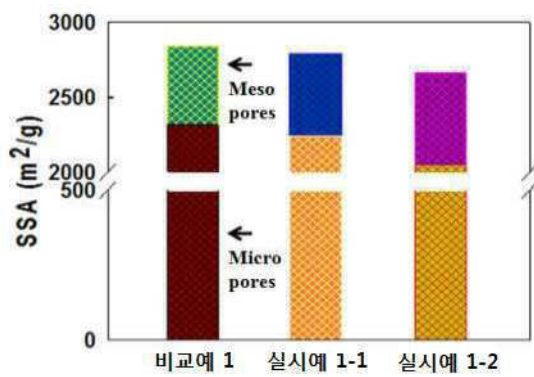


Component	Binding energy (eV)	Assignment	Concentration (%)	
			실시예 1-1	실시예 1-2
C(1)	284.5	C-C, graphitic C	78.2	75.4
C(2)	285.9	C-O	1.8	11.2
C(3)	286.7	C=O	0.7	7.4
C(4)	287.7	Semi-ionic C-F	9.4	3.2
C(5)	289.3	Covalent C-F bond	7.3	2.1
C(6)	290.0	Perfluorinated C-F bond	2.6	0.7

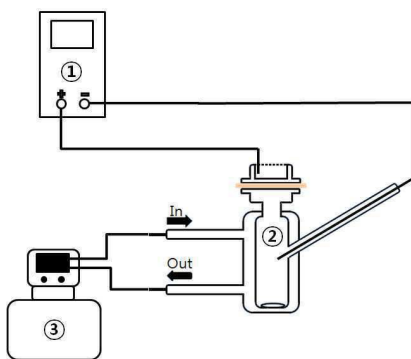
도면3



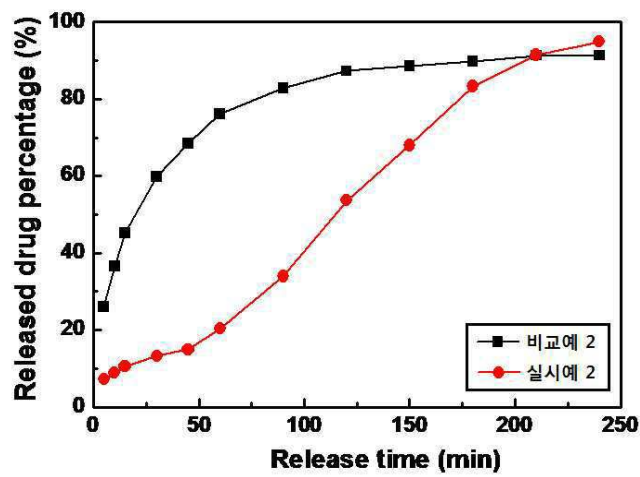
도면4



도면5



도면6



도면7

