



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0019055
(43) 공개일자 2017년02월21일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/70</i> (2006.01) <i>A61K 31/167</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/196</i> (2006.01) <i>A61K 31/46</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/32</i> (2017.01) <i>A61K 47/36</i> (2017.01)
 <i>A61K 9/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 9/7007</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/167</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-0112907
 (22) 출원일자 2015년08월11일
 심사청구일자 2015년08월11일</p> | <p>(71) 출원인
 충남대학교산학협력단
 대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)</p> <p>(72) 발명자
 조정원
 대전광역시 유성구 은구비남로 34, 816동 701호(노은동, 열매마을8단지)
 김보식
 세종특별자치시 연서면 세종로 2141
 박규태
 대전광역시 유성구 문화원로 80, 602호 (봉명동)</p> <p>(74) 대리인
 특허법인 공간</p> |
|--|--|

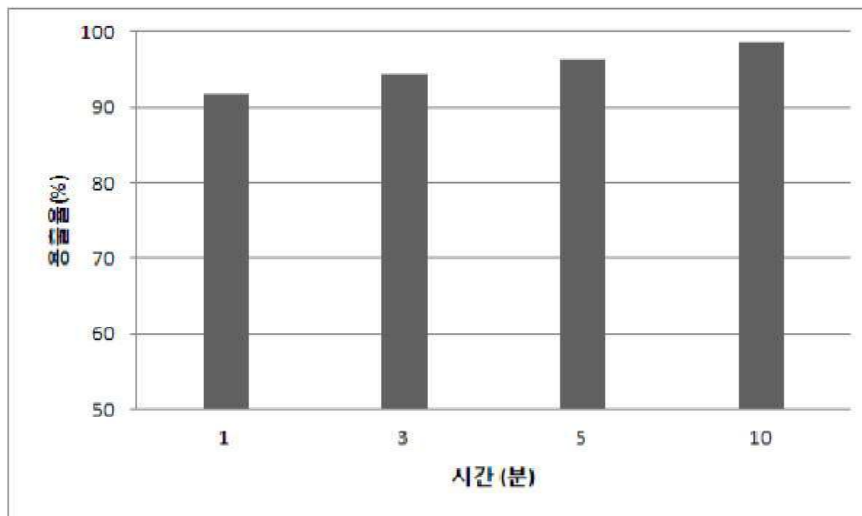
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **국소마취 구강속봉해필름 조성물**

(57) 요약

본 발명은 국소마취제를 포함하는 구강속봉해필름 조성물에 관한 것으로서, 상기 구강속봉해필름은 잇몸 통증, 구내염으로 인한 통증 완화 및 치과 마취용으로 이용할 수 있는 구강속봉해필름으로써, 치료를 위한 주사시의 통증을 회피하고 빠른 마취효과를 얻을 수 있으며, 환자의 편의성 및 복약 순응도를 개선할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/196 (2013.01)

A61K 31/46 (2013.01)

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 47/36 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/0056 (2013.01)

A61K 9/0063 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0093815

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 대학중점연구소사업

연구과제명 심혈관계 질환 치료제개발

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교 약학대학

연구기간 2015.03.01 ~ 2015.07.31

명세서

청구범위

청구항 1

- i) 국소마취제;
- ii) 소듐 알지네이트;
- iii) 히드록시프로필메틸셀룰로스; 및
- iv) 폴리비닐피롤리돈;

을 포함하는 1분 이내에 국소마취제가 90% 이상이 용출되는 것을 특징으로 하는 구강속봉해필름 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

- i) 국소마취제 100중량부;
- ii) 소듐 알지네이트 50 내지 70중량부;
- iii) 히드록시프로필메틸셀룰로스 35 내지 55중량부; 및
- iv) 폴리비닐피롤리돈 3.5 내지 5.5중량부;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강속봉해필름 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 국소마취제는 코카인, 벤조카인, 프로카인, 테트라카인, 프로폭시카인, 2-클로로프로카인, 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 디프카인 및 그들의 염으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상을 함유하는 것을 특징으로 하는 구강속봉해필름 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 국소마취제는 리도카인 및 그의 염을 함유하는 것을 특징으로 하는 구강속봉해필름 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 구강속봉해필름은 글리세린 및 소듐 라우릴 설페이트를 추가 성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 구강속봉해필름 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 구강속봉해필름은 국소마취제 100중량부를 기준으로 하였을 때, 글리세린 20 내지 40중량부 및 소듐 라우릴 설페이트 3.5 내지 5.5중량부를 함유하는 것을 특징으로 하는 구강속봉해필름 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항의 어느 한 항의 구강속봉해필름 조성물로 제조된 구강속봉해필름.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 구강속붕해필름은 잇몸 통증, 구내염으로 인한 통증 완화 및 치과 국소마취제로 사용하는 것을 특징으로 하는 구강속붕해필름.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 국소마취제를 함유하는 구강속붕해필름 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현재의 많은 경구 투여용 약제들은 주로 정제나 캡슐제, 시럽제 등의 제형으로 이루어져 있다. 그러나 어린이와 노인들의 경우에는 정제를 복용하는데 어려움을 겪는 경우가 많다(Sabar M. H., 2013). 정제 투여시의 불편함을 해소하기 위해 최근에는 구강붕해필름(orally disintegrating film, orodispersible film, ODF) 형태의 제형이 개발되고 있다.

[0003] 구강붕해필름은 구강에서 타액과 접촉하였을 때 빠른 붕해가 일어날 수 있는 얇은 필름(thin film)을 말한다(Panda B. P. et al., 2012). 이러한 구강붕해필름은 정확한 복용량과 편리한 복용이 가능하여 환자들의 복용 순응도를 높일 수 있다는 장점을 가지고 있다(Jyoti A. et al., 2011). 나아가 정제의 경우 깨지기 쉬운 반면에 구강붕해필름은 더 안정적이고, 잘 건딜 수 있는 속용성 제형이며, 유연하고 휴대하기 편리하다. 액체 상태의 경구제제의 경우에는 투여하는 사람에 따라 복용시 측정되는 양이 달라지지만, 구강붕해필름의 경우에는 약물의 정확한 양을 함유하도록 제조하기 때문에 투여량을 정확하게 알 수 있다.

[0004] 또한 정제 등의 모든 경구제제는 복용시 혈류로 유입되기 전 위산, 담즙, 소화 효소 등에 영향을 받기 때문에 더 많은 양의 약물 복용이 필요한 반면, 구강붕해필름은 점막을 통한 활성제가 전달되기 때문에 위장 경로를 통한 불량한 흡수 또는 불활성화뿐 만 아니라 간에 의한 1차 대사를 방지할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

[0005] 현재 시판되고 있는 필름 제형으로는 천식치료제, 발기부전 치료제, 구강청결제, 항암치료를 받는 암환자들에게 수반되는 구역, 구토 예방제 등이 있다.

[0006] 국소마취제는 말초지각신경에 작용하여 신경 전달을 차단함으로써 국소 부위의 통각을 둔화 또는 소실시키는 약물이다. 임상적으로 국소마취제는 치과 영역에서는 치통의 경감 및 발취 전의 국소마취에 사용되고, 외과영역에서는 간단한 외과수술시의 국소마취의 목적으로 사용된다(Becker D. E. et al., 2012). 국소마취약물 중 대표적인 예로는 코카인(cocaine), 벤조케인(benzocaine), 리도케인(lidocaine), 부피바케인(bupivacaine), 테트라케인(tetracaine), 프로케인(procaine) 및 에티도케인(etidocaine) 등이 있다(McLure H. A. et al., 71, 59-74, 2005).

[0007] 국소마취제의 대부분의 제형은 주사제로 개발되어 있는데(McLure H. A. et al., 71, 59-74, 2005), 주사제는 약효가 신속하다는 장점은 있으나 급격한 혈중 농도 상승으로 전신적 부작용의 우려가 있다. 또한 소아들이나 일부 성인들은 주사에 대한 공포 때문에 주사제 투여를 기피하는 경우가 있어, 이러한 문제점을 해결하기 위한 제형으로 연고나 겔과 같은 국소적용형 제제가 개발되어 시판되고 있다.

[0008] 최근에는 국소마취제 중 하나인 리도카인을 함유하는 패치제를 개발하였고, 이러한 패치제는 피부 부착을 목적으로 하고 있다. 그러나 패치는 약물 방출 후에 제거해야 하는 번거로움이 있으며, 마취효과가 발현되기까지 소요되는 시간 동안에 용량 조절이 어려워 전신 부작용을 나타낼 수 있는 한계점이 있다.

[0009] 한편 한국공개특허 제2006-0115766호에서는 국소 및(또는) 전신 활성물질의 전달에 사용하기 위한 느린 용해 필름 조성물에 대해 개시하고 있다. 또한 한국공개특허 제2001-0015631호 및 제2007-0007299호에서는 습성신체 표면으로의 활성제 전달을 위한 급속용해필름에 대해 개시하고 있으며, 활성제의 용출시간은 각각 24시간 및 10분으로 제시되어 있다. 한국공개특허 제2013-0112413호에서는 리도카인 또는 그의 염을 포함하는 경피흡수제제에 대해 개시되어 있으며, 한국등록특허 제0843001호에서는 구강점막 부착형 필름 제제에 대해 개시하고 있다.

[0010] 이에 본 발명자들은, 신속한 통증 완화 효능과 작용부위를 원하는 대로 조절하여 효과를 나타낼 수 있는 제형을 개발한 결과로 약물의 용출속도가 1분 이내이면서, 휴대성이 간편하고 복용 순응도가 높은 구강속붕해필름 제형을 개발함으로써 본 발명을 완성할 수 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2006-0115766호, 필름 조성물, 2006. 11. 09. 공개.
- (특허문헌 0002) 한국공개특허 제2001-0015631호, 생체 유착성 조성물 및 활성제의 국소투여방법, 2001. 02. 26. 공개.
- (특허문헌 0003) 한국공개특허 제2007-0007299호, 활성제의 전달을 위한 급속 용해 필름, 2007. 01. 15. 공개.
- (특허문헌 0004) 한국공개특허 제2013-0112413호, 리도카인 또는 그의 염 및 프릴로카인 또는 그의 염을 포함하는 경피흡수제제, 2013. 10. 14. 공개.
- (특허문헌 0005) 한국등록특허 제0843001호, 구강점막 부착형 필름제제, 2008. 10. 14. 등록.

비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) Becker D. E. et al., Local anesthetics: review of pharmacological considerations, Anesth. Prog., 59(2), 90-101, 2012.
- (비특허문헌 0002) Jyoti A. et al., Fast dissolving films: A novel approach to oral drug delivery, IRJP, 2(12), 69-74, 2011.
- (비특허문헌 0003) McLure H. A. et al., Review of local anaesthetic agents, Minerva Anesthesiol, 71, 59-74, 2005
- (비특허문헌 0004) Panda B. P. et al., Development of Innovative Orally Fast Disintegrating Film Dosage Forms: A Review, Int. J. Pharm. Sol. Nonotech., 5(2), 1666-1674, 2012.
- (비특허문헌 0005) Sabar M. H., Formulation and in-vitro evaluation of fast dissolving film containing amlodipine besylate solid dispersion, Int. J. Pharm. Pharm. Sci., 5(4), 419-428, 2013.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명의 목적은 국소마취제를 포함하는 구강속붕해필름의 조성물을 제공하는 것으로서, 구강 내에서 국소마취제를 속붕해필름으로 빠르게 용출시킴으로서 안전하게 국소마취를 시킬 수 있는 구강속붕해필름 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0014] 본 발명은 i) 국소마취제; ii) 소듐 알지네이트; iii) 히드록시프로필메틸셀룰로스; 및 iv) 폴리비닐피롤리돈; 을 포함하는 1분 이내에 국소마취제가 90% 이상이 용출되도록 하는 구강속붕해필름 조성물에 관한 것이다.
- [0015] 상기의 구강속붕해필름 조성물은 i) 국소마취제 100중량부; ii) 소듐 알지네이트 50 내지 70중량부; iii) 히드록시프로필메틸셀룰로스 35 내지 55중량부; 및 iv) 폴리비닐피롤리돈 3.5 내지 5.5중량부; 를 포함하는 구강속붕해필름 조성물에 관한 것이다.
- [0016] 또한, 본 발명은 상기 구강속붕해필름 조성물로 제조된 구강속붕해필름에 관한 것이다.
- [0017] 이하 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0018] 본 발명은 i) 국소마취제; ii) 소듐 알지네이트; iii) 히드록시프로필메틸셀룰로스; 및 iv) 폴리비닐피롤리돈; 을 포함하는 1분 이내에 국소마취제가 90% 이상이 용출되도록 하는 구강속붕해필름 조성물에 관한 것이다.
- [0019] 또한, 본 발명은 i) 국소마취제 100중량부; ii) 소듐 알지네이트 50 내지 70중량부; iii) 히드록시프로필메틸셀

롤로스 35 내지 55중량부; 및 iv) 폴리비닐피롤리돈 3.5 내지 5.5중량부; 를 포함하는 구강속봉해필름 조성물에 관한 것이다.

[0020] 상기 국소마취제는 코카인, 벤조카인, 프로카인, 테트라카인, 프로폭시카인, 2-클로로프로카인, 리도카인, 부피바카인, 메피바카인, 디프카인 및 그들의 염으로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상을 포함할 수 있으며, 바람직하게는 리도카인 및 그의 염을 포함할 수 있다.

[0021] 상기 소듐 알지네이트 및 히드록시프로필메틸셀룰로스는 필름 형태의 생성, 내구성 및 안정성을 향상시킬 수 있다. 또한 폴리비닐피롤리돈은 히드록시프로필메틸셀룰로스와 혼합하여 필름이 투명하고 빠른 봉해를 가질 수 있도록 할 수 있다.

[0022] 상기 구강속봉해필름은 글리세린 및 소듐 라우릴 설페이트를 추가성분으로 포함할 수 있다. 이때, 국소마취제 100중량부를 기준으로 하여, 글리세린은 20 내지 40중량부를 포함할 수 있고, 소듐 라우릴 설페이트는 3.5 내지 5.5중량부를 포함할 수 있다.

[0023] 상기 글리세린은 구강속봉해필름 조성물의 점도를 조절할 수 있다. 구강속봉해필름 조성물의 점도는 21.5℃에서 13,800cp 내지 29,154cp가 바람직할 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명은 상기 구강속봉해필름 조성물로 제조된 구강속봉해필름에 관한 것으로, 이러한 구강속봉해필름은 1분 이내에 90% 이상의 국소마취제를 용출함으로써 빠른 시간에 강한 마취효과를 나타낼 수 있다.

[0025] 또한, 구강속봉해필름은 치과 치료에 이용할 수 있다. 바람직하게는 잇몸 통증, 구내염으로 인한 통증 완화 및 치과 국소마취제로 사용할 수 있다.

발명의 효과

[0026] 본 발명은 국소마취제를 포함하는 구강속봉해필름 조성물에 관한 것으로서, 상기 구강속봉해필름은 잇몸 통증, 구내염으로 인한 통증 완화 및 치과 마취용으로 이용할 수 있는 구강속봉해필름으로써, 치료를 위한 주사시의 통증을 회피하고, 환자의 편의성 및 복약 순응도를 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 본 발명의 구강속봉해필름에 함유되어 있는 리도카인의 시간에 따른 용출율을 나타낸다.

도 2는 리도카인 염산염 분말(A), 리도카인 미함유 필름(B) 및 리도카인 함유 필름(C)의 X-선 회절 결과를 나타낸다. X축은 X-선의 입사각도를 나타내고, Y축은 회절성의 강도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

<실시예 1. 국소마취 구강속봉해필름 제조>

[0030] 하기 표 1의 조건으로 각각의 성분을 혼합하여 본 발명의 구강속봉해필름을 제조하였다.

[0031] 물 20ml에 리도카인을 녹였다. 또한, 물 80ml에 소듐 알지네이트(sodium alginate)를 넣은 후 겔 상이 될 때까지 교반하였다. 겔 상의 소듐 알지네이트에 히드록시프로필메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose), 글리세린(glycerin), 폴리비닐피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate)를 넣고 의약품 교반기를 사용하여 30분간 혼합하였다. 혼합물에 물에 녹인 리도카인을 넣고 다시 혼합한 뒤, 기포를 제거하여 약물을 제조하였다. 폴리에틸렌 라이너에 일정하게 약물을 캐스팅한 후에 데시케이터에서 2시간 동안 건조하였다. 건조 후 필름을 떼어 두께 $0.05 \pm 0.01\text{cm}$, 크기 $2 \times 3\text{cm}$, 중량 40mg/스트립의 최종 필름을 제조하였다.

표 1

성분 (g)	실시예 1-1	실시예 1-2	실시예 1-3	실시예 1-4
히드록시프로필메틸셀룰로스	3.6	3.6	3.6	3.6
소듐 알지네이트	4.8	4.2	5.28	5.28

시트레이트	0.48	1.08	0	0
글리세린	2.4	2.4	2.4	0
소듐 라우릴 설페이트	0.36	0.36	0.36	0
폴리비닐피롤리돈	0.36	0.36	0.36	0.36
리도카인	8	8	8	8
물	100	100	100	100

<비교예 1. 비교 대상 구강속봉해필름 제조>

하기 표 2의 조건으로 각각의 성분을 혼합하여 비교대상 구강속봉해필름을 제조하였다. 제조방법은 실시예 1과 동일하게 수행하였다.

표 2

성분 (g)	비교예 1-1	비교예 1-2	비교예 1-3	비교예 1-4	비교예 1-5	비교예 1-6
히드록시프로필 메틸셀룰로스	1.5	7	3.6	3.6	3.6	3.6
소듐 알지네이트	7.38	1.88	5.28	5.28	5.28	5.28
글리세린	2.4	2.4	2.4	2.4	1.44	2.4
소듐 라우릴 설페이트	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.5
폴리비닐피롤리돈	0.36	0.36	0.1	0.76	0.36	0.36
리도카인	8	8	8	8	8	8
물	100	100	100	100	100	100

<실험예 1. 구강속봉해필름의 물리적 특징 분석>

실험예 1-1. 인장 강도 측정

실시예 1 및 비교예 1에서 제조한 구강속봉해필름을 각 샘플 당 3개씩 준비하여 인장강도(tensile strength)를 확인하였다. Tensile Strength Tester로 일정한 속도로 하강시켜 구강속봉해필름이 찢어질 때의 강도를 측정하였고, 그 결과를 표 3에 나타내었다.

표 3

인장 (N/cm ²)	평균±표준편차
실시예 1-1	1.63±0.30
실시예 1-2	1.23±0.20
실시예 1-3	1.83±0.30
실시예 1-4	1.01±0.20
비교예 1-1	1.32±0.30
비교예 1-2	1.28±0.10
비교예 1-3	1.75±0.20
비교예 1-4	1.69±0.10
비교예 1-5	1.08±0.20
비교예 1-6	1.57±0.30

상기 표 3에서 보여주듯이, 실시예 1-3의 인장 강도가 가장 큰 것을 알 수 있었다.

실험예 1-2. 두께 측정

실시예 1에서 제조한 구강속봉해필름을 각 샘플 당 4개의 필름 두께를 측정하였다. 두께 측정은 노기스(Vernier Caliper)를 이용하였다. 각 필름의 두께를 표 4에 표기하였다.

표 4

두께 (mm)	평균±표준편차
실시예 1-1	0.04±0.01
실시예 1-2	0.06±0.01

실시예 1-3	0.05±0.01
실시예 1-4	0.04±0.02

[0044] 상기 표 4를 참고하면, 실시예 1에서 제조된 구강속봉해필름의 두께가 0.05mm의 일정한 두께를 유지하고 있음을 알 수 있었다.

[0045] <실험예 2. 구강속봉해필름의 함량 분석>

[0046] 실시예 1-3의 구강속봉해필름을 이용하여 자외선 흡수 스펙트럼을 사용하여 필름에 함유되어 있는 리도카인의 함량을 측정하였다. 측정 결과 필름(40mg/스트립) 당 리도카인이 16mg씩 함유되어 있는 것을 확인하였다.

[0047] <실험예 3. 구강속봉해필름의 용출 시험>

[0048] 실시예 1-3, 1-4 및 비교예 1의 구강속봉해필름을 이용하여 리도카인의 용출시험을 수행하였다.

[0049] 물 30ml에 구강속봉해필름을 넣어 200rpm의 일정한 속도로 교반하여 1분, 3분, 5분 및 10분 간격으로 용액을 채취하여 자외선 흡수 스펙트럼을 통해 흡광도를 측정하였다. 측정된 흡광도를 이용해 리도카인의 용출율을 측정하였다. 각 시험은 3회 반복하였다. 실험결과를 표 5 및 도 1에 나타내었다.

표 5

[0050]

	용출율 (%)			
	1분	3분	5분	10분
실시예 1-3	91.71	94.29	96.30	98.74
실시예 1-4	90.04	92.35	94.33	95.48
비교예 1-1	72.54	76.22	78.71	80.35
비교예 1-2	75.77	76.98	79.32	81.03
비교예 1-3	57.21	59.74	60.88	63.48
비교예 1-4	60.51	62.65	65.02	67.35
비교예 1-5	87.21	90.02	91.25	93.14
비교예 1-6	88.61	90.47	92.36	93.27

[0051] 상기 표 5 및 도 1에서 보여주듯이, 실시예 1-3 및 1-4의 구강속봉해필름에서 90% 이상의 리도카인이 1분 이내에 용출됨을 알 수 있었다.

[0052] <실험예 4. 구강속봉해필름의 성분 검사>

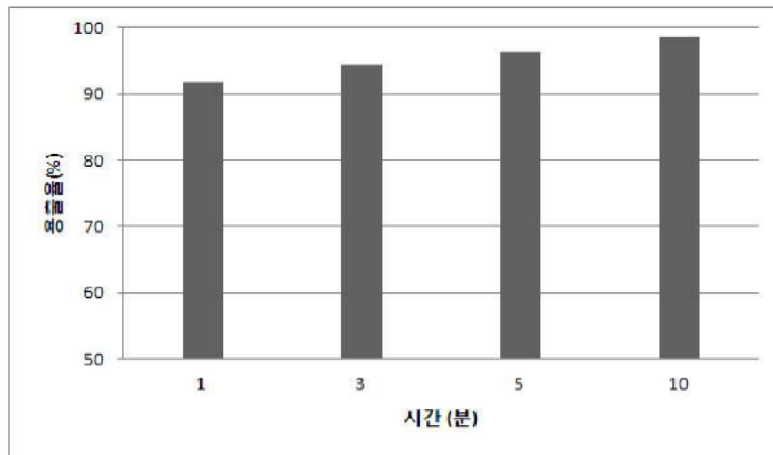
[0053] 본 발명의 구강속봉해필름 내에 존재하는 리도카인 성분을 확인하기 위해 실시예 1-3의 구강속봉해필름을 이용하여 X-선 회절 분석을 수행하였다.

[0054] 리도카인 염산염 분말, 리도카인 미함유 필름 및 리도카인 함유 필름을 가지고 X-선 회절분석기를 통해 X-선 회절을 분석하였고, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0055] 도 2에서 보여주듯이, 리도카인 함유 필름(도 2C)에 리도카인 결정이 그대로 존재하고 있음을 확인할 수 있었다.

도면

도면1



도면2

