(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0093460
(43) 공개일자 2018년08월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/703 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0019588
(22) 출원일자 2017년02월13일
심사청구일자 2017년02월13일

(71) 출원인
포항공과대학교 산학협력단
경상북도 포항시 남구 청암로 77 (지곡동)
울산대학교 산학협력단
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
재단법인 아산사회복지재단
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
(72) 발명자
조동우
서울특별시 광진구 아차산로 262, B동 1404호 (자양동, 더샵스타시티)
이희경
경상북도 포항시 남구 청암로 77, 3-306 (지곡동, 포항공과대학교 기숙사)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
인비전 특허법인

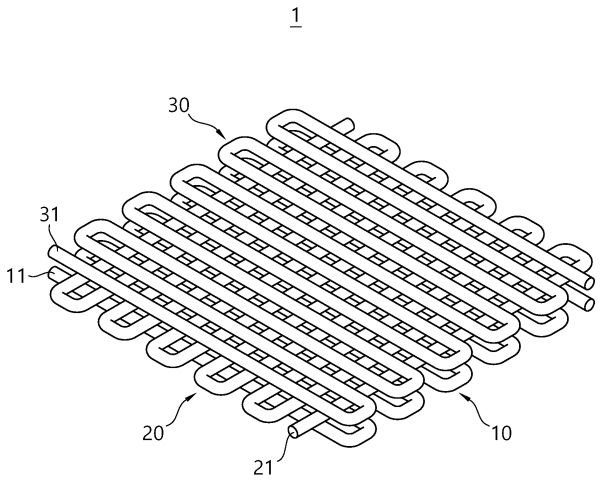
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **약물 패치**

(57) 요 약

본 발명의 실시예에 따른 약물 패치는, 생분해성 고분자 재료와 항암제가 혼합된 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 제1 방향을 향해 나란하게 배열된 제1 레이어, 상기 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 상기 제1 방향과 다른 제2 방향을 향해 나란하게 배열되며 상기 제1 레이어의 상부에 적층되는 제2 레이어 및 상기 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 상기 제2 방향과 다른 제3 방향을 향해 나란하게 배열되며 상기 제2 레이어의 상부에 적층되는 제3 레이어를 포함하며, 상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상기 제1 레이어, 제2 레이어 및 상기 제3 레이어를 수직 방향으로 관통하는 복수의 공극을 형성하도록 위치한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/34 (2013.01)
(72) 발명자
최영진
경상북도 포항시 남구 청암로 77, 제5공학관동 427호 (지곡동, 포항공과대학교)
김송철
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 신관 10층 (풍납동)
심인경
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 융합연구관 1층 (풍납동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 HI14C2640
부처명 보건복지부
연구관리전문기관 한국보건산업진흥원
연구사업명 질환극복기술개발
연구과제명 다기관 산/학/연/병원 협력 인프라 구축 및 융합 중개의학 연구를 기반으로 한 췌장암 조기진단 신의료기술 개발 및 맞춤형 치료전략 개발
기 여 율 1/1
주관기관 서울아산병원
연구기간 2014.12.01 ~ 2020.11.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

생분해성 고분자 재료와 항암제가 혼합된 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 제1 방향을 향해 나란하게 배열된 제1 레이어;

상기 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 상기 제1 방향과 다른 제2 방향을 향해 나란하게 배열되며 상기 제1 레이어의 상부에 적층되는 제2 레이어; 및

상기 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 상기 제2 방향과 다른 제3 방향을 향해 나란하게 배열되며 상기 제2 레이어의 상부에 적층되는 제3 레이어;를 포함하며,

상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상기 제1 레이어, 제2 레이어 및 상기 제3 레이어를 수직 방향으로 관통하는 복수의 공극을 형성하도록 위치하는, 약물 패치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상호 평행하게 위치하고, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버와 수직하게 위치하여, 상기 복수의 공극이 직사각형의 공극을 포함하도록 하는, 약물 패치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상호 평행하게 위치하고, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버와 예각을 형성하도록 위치하여, 상기 복수의 공극이 평행사변형의 공극을 포함하도록 하는, 약물 패치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 한 지점에서 교차되지 않도록 위치하여, 상기 복수의 공극이 적어도 2개의 서로 다른 다각형의 형상을 포함하도록 하는, 약물 패치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 제2 레이어의 마이크로파이버와 상기 제3 레이어의 마이크로파이버 중어느 하나는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 수직하게 위치하고, 다른 하나는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 예각을 형성하도록 위치하는, 약물 패치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 한 지점에서 교차하도록 위치하는, 약물 패치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상호 간에 60도의 각도를 형성하도록 위치하여, 상기 복수의 공극이 정삼각형의 공극을 포함하도록 하는, 약물 패치.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 생분해성 고분자 재료는 PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid)) 및 PCL(polycaprolactone)를 포함하는, 약물 패치.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 항암제는 5-FU(5-flurouracil)를 포함하는, 약물 패치.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 항암제는 상기 약물 패치의 전체 질량 대비 10 ~ 150 mg/g의 비율로 포함되는, 약물 패치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약물 패치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 항암제가 함유된 약물 패치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 대표적인 난치성 암 중 하나인 췌장암의 경우, 췌장 내에 각종 소화 효소 분비 통로와 호르몬 분비 통로 및 미세 직경의 혈관들이 복잡하게 얽혀 있어서 암세포를 완벽하게 제거하는 것이 어렵다.

[0003] 그리고, 췌장이 다양한 소화기관들 및 주요 혈관에 인접해 있기 때문에, 외과적으로 미처 제거하지 못한 췌장암은 재발하여 주변 기관에 빠르게 전이할 수 있다. 따라서, 일반적으로 암의 치료 과정에는 외과적 수술에 뒤따라 항암 치료가 동반되어 잔여 가능성이 있는 암세포의 사멸을 유도한다.

[0004] 일반적으로 항암제는 수용액에 용해하여 정맥 투여하거나, 알약으로 제조하여 경구 투약하는데, 이와 같은 방법으로 체내에 들어온 약물은 전신을 순환하기 때문에, 전신에 영향을 미치는 전달법(Systemic delivery)로 분류된다.

[0005] 그런데 대부분의 항암제는 유독하여 암세포뿐만 아니라 정상 세포에도 악영향을 미치기 때문에 체내 투여할 수 있는 약물 농도에 제한이 있어서 암세포가 있는 곳에 치료제가 목표한 농도만큼 전달되기 어렵다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 항암제가 표적 위치에 국소적으로 작용하여 전신에 미치는 영향을 최소화하고, 일정 시간이 경과된 이후에는 자연 분해되는 약물 패치를 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위한 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치는, 생분해성 고분자 재료와 항암제가 혼합된 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 제1 방향을 향해 나란하게 배열된 제1 레이어, 상기 마이크로파이버의

일부가 상호 이격되도록 상기 제1 방향과 다른 제2 방향을 향해 나란하게 배열되며 상기 제1 레이어의 상부에 적층되는 제2 레이어 및 상기 마이크로파이버의 일부가 상호 이격되도록 상기 제2 방향과 다른 제3 방향을 향해 나란하게 배열되며 상기 제2 레이어의 상부에 적층되는 제3 레이어를 포함하며, 상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상기 제1 레이어, 제2 레이어 및 상기 제3 레이어를 수직 방향으로 관통하는 복수의 공극을 형성하도록 위치한다.

[0009] 상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상호 평행하게 위치하고, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버와 수직하게 위치하여, 상기 복수의 공극이 직사각형의 공극을 포함하도록 할 수 있다.

[0010] 상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상호 평행하게 위치하고, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버와 예각을 형성하도록 위치하여, 상기 복수의 공극이 평행사변형의 공극을 포함하도록 할 수 있다.

[0011] 상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 한 지점에서 교차되지 않도록 위치하여, 상기 복수의 공극이 적어도 2개의 서로 다른 다각형의 형상을 포함하도록 할 수 있다.

[0012] 상기 제2 레이어의 마이크로파이버와 상기 제3 레이어의 마이크로파이버 중 어느 하나는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 수직하게 위치하고, 다른 하나는 상기 제1 레이어의 마이크로파이버와 예각을 형성하도록 위치할 수 있다.

[0013] 상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 한 지점에서 교차하도록 위치할 수 있다.

[0014] 상기 제1 레이어의 마이크로파이버, 상기 제2 레이어의 마이크로파이버 및 상기 제3 레이어의 마이크로파이버는 상호 간에 60도의 각도를 형성하도록 위치하여, 상기 복수의 공극이 정삼각형의 공극을 포함하도록 할 수 있다.

[0015] 상기 생분해성 고분자 재료는 PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid)) 및 PCL(polycaprolactone)를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 항암제는 5-FU(5-flurouracil)를 포함할 수 있다.

[0017] 상기 항암제는 상기 약물 패치의 전체 질량 대비 10 ~ 150 mg/g의 비율로 포함될 수 있다.

[0018] 본 발명의 기타 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 실시예들에 의하면 적어도 다음과 같은 효과가 있다.

[0020] 항암제가 표적 위치에 국소적으로 작용하여 전신에 미치는 영향을 최소화할 수 있다.

[0021] 또한, 일정 시간이 경과된 이후에는 자연 분해되므로 추가적인 외과적 처지가 필요 없다.

[0022] 또한, 레이어의 수 및 공극의 형상을 제어하여 항암제의 방출 거동 및 농도를 조절할 수 있다.

[0023] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 약물 패치를 도시한 사시도이다.

도 2 내지 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 약물 패치를 도시한 도면이다.

도 5는 적층된 레이어의 적층 패턴에 따른 공극 형상과 레이어의 적층 횟수에 따른 항암제 방출 정도를 비교 도시한 그래프이다.

도 6은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치의 항암제 방출 정도를 비교 도시한 그래프이다.

도 7은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치의 생분해 추이를 비교 도시한 그래프이다.

도 8 및 도 9는 2종의 고분자와 항암제의 혼합에 따른 약물 패치의 기계적 물성을 비교 도시한 그래프이다.

도 10은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치에 의한 실험용 쥐의 암세포 사멸 정도를 비교 도시한 그래프이다.

도 11은 실험용 쥐에 형광물질을 미정맥 투여한 이후 시간 경과에 따라 형광물질의 체내 잔존 추이를 촬영한 이미지이다.

도 12는 실험용 쥐에 형광물질이 탑재된 약물 패치를 이식한 이후 시간 경과에 따라 형광물질의 체내 잔존 추이를 촬영한 이미지이다.

도 13은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치가 이식된 실험용 쥐의 간 독성 지표(GOT)의 변화 추이를 비교 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 명세서 전체에 걸쳐 동일 참조 부호는 동일 구성 요소를 지칭한다.

[0026] 또한, 본 명세서에서 기술하는 실시예들은 본 발명의 이상적인 예시도인 단면도 및/또는 개략도들을 참고하여 설명될 것이다. 따라서, 제조 기술 및/또는 허용 오차 등에 의해 예시도의 형태가 변형될 수 있다. 또한 본 발명에 도시된 각 도면에 있어서 각 구성 요소들은 설명의 편의를 고려하여 다소 확대 또는 축소되어 도시된 것일 수 있다. 명세서 전체에 걸쳐 동일 참조 부호는 동일 구성 요소를 지칭한다.

[0027] 이하, 본 발명의 실시예들에 따른 약물 패치를 설명하기 위한 도면들을 참고하여 본 발명에 대하여 설명하도록 한다.

[0028] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 약물 패치를 도시한 사시도이다.

[0029] 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명의 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)는 마이크로파이버(11, 21, 31)가 3개의 레이어(10, 20, 30)로 적층된 구조를 갖는다.

[0030] 설명의 편의를 위해, 도 1을 기준으로 3개의 레이어(10, 20, 30) 중 가장 아래에 위치한 것을 제1 레이어(10), 가장 위에 위치한 것을 제3 레이어(30), 제1 레이어(10)와 제3 레이어(30)의 사이에 위치한 것을 제2 레이어(20)라고 지칭한다.

[0031] 도 1에 도시된 바와 같이, 각 마이크로파이버(11, 21, 31)는 연속적인 S자 경로를 갖도록 구부러져 각각의 레이어(10, 20, 30)를 형성할 수 있다.

[0032] 제1 레이어(10)는 제1 마이크로파이버(11)가 연속적인 S자 경로를 갖도록 구부러져 형성된다. 따라서, 도 1에 도시된 바와 같이, 제1 레이어(10)에서 제1 마이크로파이버(11)는 U자 형상으로 벤딩된 부분을 제외한 나머지 부분이 제1 방향을 향해 나란하게 배열된다. 제1 방향은 도 1을 기준으로 우측 하부와 좌측 상부를 가로지르는 대각 방향이 된다.

[0033] 제2 레이어(20)는 제2 마이크로파이버(21)가 연속적인 S자 경로를 갖도록 구부러져 형성된다. 따라서, 도 1에 도시된 바와 같이, 제2 레이어(20)에서 제2 마이크로파이버(21)는 U자 형상으로 벤딩된 부분을 제외한 나머지 부분이 제2 방향을 향해 나란하게 배열된다. 제1 방향은 도 1을 기준으로 우측 상부와 좌측 하부를 가로지르는 대각 방향이 된다.

[0034] 제3 레이어(30)는 제3 마이크로파이버(31)가 연속적인 S자 경로를 갖도록 구부러져 형성된다. 따라서, 도 1에 도시된 바와 같이, 제3 레이어(30)에서 제3 마이크로파이버(31)는 U자 형상으로 벤딩된 부분을 제외한 나머지 부분이 제3 방향을 향해 나란하게 배열된다. 제3 방향은 도 1을 기준으로 우측 상부와 좌측 하부를 가로지르는 대각 방향이 되며 제1 방향과 대략 동일한 방향이 된다.

[0035] 본 발명의 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)는 제1 마이크로파이버(11)와 제3 마이크로파이버(31)가 상호 평행하게 위치하고, 제2 마이크로파이버(21)는 제1 마이크로파이버(11) 및 제3 마이크로파이버(31)에 대해 대략 수직하게 위치한다. 따라서, 제1 레이어(10), 제2 레이어(20) 및 제3 레이어(30)를 수직 방향으로 관통하는 복수의

공극들은 각 레이어(10, 20, 30)에 평행한 수평 단면이 대략 직사각형의 형상을 갖도록 형성된다.

[0036] 각 마이크로파이버(11, 21, 31)는 서로 다른 생분해 거동 특성을 갖는 2종의 생분해성 고분자 재료와 항암제가 혼합된 것이며, 약 수백 마이크론의 두께를 갖도록 형성될 수 있다.

[0037] 이하에서는 마이크로파이버(11, 21, 31)의 제조 방법 및 약물 패치(1)의 제조 방법에 대해 설명한다.

[0038] 마이크로파이버(11, 21, 31)를 제조하기 위해, 우선 서로 다른 생분해 거동 특성을 갖는 생분해성 고분자 재료인 PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid))와 PCL(polycaprolactone)를 함께 용융시킨다.

[0039] PLGA의 용융점이 PCL에 비해 고온이므로, PLGA의 용융점(약 140℃)의 온도 분위기에서 PLGA와 PCL을 함께 용융시킨다. 그리고 항암제인 5-FU(5-flurouracil)를 PLGA 및 PCL과 함께 용융시켜, 항암제(5-FU)와 2종의 생분해성 고분자 재료(PLGA, PCL)가 혼합된 고분자 페이스트를 제조한다. 5-FU는 내열성이 우수하여 고온에서도 약성이 크게 변하지 않는다.

[0040] 제조된 고분자 페이스트는 3D 프린팅 시스템(미도시)에 의해 수백 마이크론 두께의 마이크로파이버(11, 21, 31)로 압출된다.

[0041] 3D 프린팅 시스템은 압출되는 마이크로파이버를 X/Y 방향으로 이동시켜 제1 레이어(10)를 만들고, 제1 레이어(10)의 상부에 다시 압출되는 마이크로파이버를 X/Y 방향으로 이동시켜 제2 레이어(20)를 만들고, 제2 레이어(20)의 상부에 압출되는 마이크로파이버를 X/Y 방향으로 이동시켜 제3 레이어(30)를 만드는 방식으로 각 레이어(10, 20, 30)가 적층된 약물 패치(1)를 제조한다.

[0042] 본 실시예에서는 생분해성 고분자 재료로서 PLGA와 PCL을 사용하였으나, 실시예에 따라 생분해성 고분자 재료로서 PLA(poly(lactic acid)), PGA(poly(glycolic acid)), PU(polyurethane) 등의 합성 고분자 재료가 사용될 수도 있다.

[0043] 본 실시예에서는 항암제로서 5-FU를 사용하였으나, 실시예에 따라 내열성이 우수하여 고온에서도 약성이 크게 변하지 않는 다른 항암제가 사용될 수도 있다.

[0044] 도 2 내지 도 4는 본 발명의 다른 실시예에 따른 약물 패치를 도시한 도면이다. 설명의 편의를 위하여 제1 실시예와 공통되는 부분은 그 설명을 생략한다.

[0045] 도 2는 본 발명의 제2 실시예에 따른 약물 패치(2)를 도시한 사시도이다.

[0046] 본 발명의 제2 실시예에 따른 약물 패치(2)는, 전술한 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 유사하게, 마이크로파이버(211, 221, 231)가 제1 레이어(210), 제2 레이어(220), 제3 레이어(230)로 적층된다. 그리고, 제1 마이크로파이버(211)와 제3 마이크로파이버(231)가 상호 평행하게 위치한다.

[0047] 다만, 전술한 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 달리, 제2 마이크로파이버(221)가 제1 마이크로파이버(211) 및 제3 마이크로파이버(231)와 예각을 형성하도록 위치한다.

[0048] 따라서, 제1 레이어(210), 제2 레이어(220) 및 제3 레이어(230)를 수직 방향으로 관통하는 복수의 공극의 형상이 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 달라진다. 본 발명의 제2 실시예에 따른 약물 패치(2)에서는 복수의 공극의 수평 단면이 대략 평행사변형의 형상을 갖도록 형성된다.

[0049] 도 3은 본 발명의 제3 실시예에 따른 약물 패치(3)의 일부를 도시한 평면도이다.

[0050] 본 발명의 제3 실시예에 따른 약물 패치(3)는, 전술한 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 유사하게, 마이크로파이버(311, 321, 331)가 제1 레이어(310), 제2 레이어(320), 제3 레이어(330)로 적층된다. 그리고, 제1 마이크로파이버(311)와 제2 마이크로파이버(321)가 상호 수직하게 위치한다.

[0051] 다만, 전술한 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 달리, 제3 마이크로파이버(331)가 제1 마이크로파이버(311) 및 제2 마이크로파이버(321)와 예각을 형성하도록 위치한다.

[0052] 따라서, 제1 레이어(310), 제2 레이어(320) 및 제3 레이어(330)를 수직 방향으로 관통하는 복수의 공극의 형상이 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 달라진다. 본 발명의 제3 실시예에 따른 약물 패치(3)에서는 복수의 공극의 수평 단면이 대략 삼각형, 사각형, 오각형 등 서로 다른 2개 이상의 다각형의 형상을 갖도록 형성된다.

[0053] 도 3에는 제3 마이크로파이버(331) 중 일부는 제1 마이크로파이버(311)와 제2 마이크로파이버(321)의 교차점을 통과하도록 위치하고, 다른 일부는 제1 마이크로파이버(311)와 제2 마이크로파이버(321)와 한 지점에서 교차하

지 않도록 위치하는 예를 도시하였으나, 실시예에 따라, 모든 제3 마이크로파이버(331)는 제1 마이크로파이버(311)와 제2 마이크로파이버(321)와 한 지점에서 교차하도록 위치하거나, 모든 제3 마이크로파이버(331)는 제1 마이크로파이버(311)와 제2 마이크로파이버(321)와 한 지점에서 교차하지 않도록 위치할 수도 있다.

[0054] 도 4는 본 발명의 제4 실시예에 따른 약물 패치(4)의 일부를 도시한 평면도이다.

[0055] 본 발명의 제4 실시예에 따른 약물 패치(4)는, 전술한 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 유사하게, 마이크로파이버(411, 421, 431)가 제1 레이어(410), 제2 레이어(420), 제3 레이어(430)로 적층된다.

[0056] 다만, 전술한 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 달리, 제1 마이크로파이버(411), 제2 마이크로파이버(421) 및 제3 마이크로파이버(431)가 서로 예각을 형성하도록 위치한다. 또한, 제1 마이크로파이버(411), 제2 마이크로파이버(421) 및 제3 마이크로파이버(431)는 한 지점에서 교차하도록 위치한다. 예를 들어, 제1 마이크로파이버(411), 제2 마이크로파이버(421) 및 제3 마이크로파이버(431)는 교차점에서 상호 간에 60도의 각도를 형성하도록 위치할 수 있다.

[0057] 따라서, 제1 레이어(410), 제2 레이어(420) 및 제3 레이어(430)를 수직 방향으로 관통하는 복수의 공극의 형상이 제1 실시예에 따른 약물 패치(1)와 달라진다. 본 발명의 제4 실시예에 따른 약물 패치(3)에서는 복수의 공극의 수평 단면이 대략 정삼각형의 형상을 갖도록 형성된다.

[0058] 도 4에는 제1 마이크로파이버(411), 제2 마이크로파이버(421) 및 제3 마이크로파이버(431)가 한 지점에서 교차하도록 위치하는 예를 도시하였으나, 실시예에 따라 제3 마이크로파이버(431) 중 일부는 제1 마이크로파이버(411)와 제2 마이크로파이버(421)의 교차점을 통과하도록 위치하고, 다른 일부는 제1 마이크로파이버(411)와 제2 마이크로파이버(421)와 한 지점에서 교차하지 않도록 위치할 수도 있다.

[0059] 또한, 도시하지는 않았지만, 도 1 내지 도 4에 도시된 바와 달리, 실시예에 따라, 약물 패치는 3개의 레이어로 구성되지 않고, 2개의 레이어로 구성되거나, 4개 이상의 레이어로 구성될 수도 있다.

[0060] 도 5는 적층된 레이어의 적층 패턴에 따른 공극 형상과 레이어의 적층 횟수에 따른 항암제 방출 정도를 비교 도시한 그래프이다.

[0061] 도 5의 Lattice, Slant, Triangular는 공극의 형상을 구분한 것으로서, Lattice는 제1 실시예에 따른 약물 패치(1, 도 1 참고)와 유사하게 공극의 수평 단면이 대략 직사각형의 형상을 갖는 약물 패치를 의미하고, Slant는 제3 실시예에 따른 약물 패치(3, 도 3 참고)이며, Triangular는 제4 실시예에 따른 약물 패치(4, 도 4 참고)이다.

[0062] 그리고, 도 5의 2L, 3L, 4L, 8L은 레이어의 적층수를 의미한다. 즉, 2L은 2개의 레이어로 적층된 것을 의미하고, 3L은 3개의 레이어로 적층된 것, 4L은 4개의 레이어로 적층된 것, 8L은 8개의 레이어로 적층된 것을 의미한다.

[0063] 도 5에 도시된 바와 같이, 레이어의 적층수가 많을수록 항암제의 방출농도가 낮은 것을 확인할 수 있으며, 공극의 수평 단면 형상이 직사각형(lattice)인 경우에 비해 제3 실시예 및 제4 실시예에 따른 약물 패치가 항암제의 방출농도가 낮은 것을 확인할 수 있다.

[0064] 그리고, 제3 실시예에 따른 약물 패치(3)에 비해 제4 실시예에 따른 약물 패치(4)가 항암제의 방출농도가 낮은 것을 확인할 수 있다.

[0065] 도 5에 따른 결과를 통해 약물 패치의 공극의 형상과 레이어의 수를 통해 약물 패치에 함유된 항암제의 방출 농도를 제어할 수 있음을 확인할 수 있다. 특히, 공극의 형상은 항암제의 방출 농도에 영향을 주며, 공극의 수평 단면적의 크기가 항암제의 방출 농도에 영향을 주는 것으로 추정된다.

[0066] 도 6은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치의 항암제 방출 정도를 비교 도시한 그래프이다.

[0067] P10, P50, P100, P150은 각각 약물 패치의 전체 질량(g) 대비 함유된 항암제(5-FU)의 질량(mg)을 표기한 것으로서, P10은 항암제(5-FU)가 10mg/g으로 함유된 약물 패치의 항암제 방출 농도 그래프이며, P50은 항암제(5-FU)가 50mg/g으로 함유된 약물 패치의 항암제 방출 농도 그래프이며, P100은 항암제(5-FU)가 100mg/g으로 함유된 약물 패치의 항암제 방출 농도 그래프이며, P150은 항암제(5-FU)가 150mg/g으로 함유된 약물 패치의 항암제 방출 농도 그래프이다.

[0068] 도 6에 도시된 바와 같이, 약물 패치의 전체 질량(g) 대비 함유된 항암제(5-FU)의 질량(mg)이 높을수록 항암제

의 방출 농도 및 방출율이 높은 것으로 확인된다.

[0069] 도 7은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치의 생분해 추이를 비교 도시한 그래프이고, 도 8 및 도 9는 2종의 고분자와 항암제의 혼합에 따른 약물 패치의 기계적 물성을 비교 도시한 그래프이다.

[0070] P0, P10, P50, P100, P150은 각각 약물 패치의 전체 질량(g) 대비 함유된 항암제(5-FU)의 질량(mg)을 표기한 것으로서, P0는 항암제(5-FU)가 포함되지 않은 약물 패치의 생분해 추이 그래프이고, P10은 항암제(5-FU)가 10mg/g으로 함유된 약물 패치의 생분해 추이 그래프이며, P50은 항암제(5-FU)가 50mg/g으로 함유된 약물 패치의 생분해 추이 그래프이며, P100은 항암제(5-FU)가 100mg/g으로 함유된 약물 패치의 생분해 추이 그래프이며, P150은 항암제(5-FU)가 150mg/g으로 함유된 약물 패치의 생분해 추이 그래프이다.

[0071] 도 7에 도시된 바와 같이, P0, P10, P50, P100, P150의 각 케이스의 생분해 추이는 유사한 수준으로, 4개월 간 약 40%의 질량 감소를 보이며 약 1년 이내의 생분해 기간을 예측할 있지만, 약물 패치의 전체 질량(g) 대비 함유된 항암제(5-FU)의 질량(mg)이 높을수록 생분해성이 우수한 것을 확인할 수 있다.

[0072] 도 8 및 도 9에 도시된 바와 같이, PCL은 유연성이 높아서 체내에 이식 및 부착하기에 좋지만, 약 2년 정도로 생분해 기간이 매우 길어서 약물을 장기간 방출하기 때문에 오히려 항암제에 필요 이상으로 노출될 수 있다. 반면에 PLGA는 약 1개월 정도로 생분해 기간이 짧지만, 도 8 및 도 9에 도시된 바와 같이, 단단하며 취성(脆性)이 높아 유연성이 떨어진다.

[0073] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치는 두 가지의 고분자 재료를 혼합함으로써, 생분해 기간을 단축시키면서도 유연성을 확보하였다.

[0074] 도 8 및 도 9에 도시된 바와 같이, PLGA와 PCL를 혼합한 물질은 PLGA와 PCL의 중간 정도의 유연성을 갖는 것을 확인할 수 있으며, PLGA, PCL 및 항암제(5-FU)를 혼합한 물질은 PLGA와 PCL를 혼합한 물질과 PLGA의 중간 정도의 유연성을 갖는 것을 확인할 수 있다.

[0075] 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치를 실험용 쥐에 이식하였을 때, 패치의 부착 및 봉합에 용이한 유연성을 보였다.

[0076] 한편, 도 10은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치에 의한 실험용 쥐의 암세포 사멸 정도를 비교 도시한 그래프이다.

[0077] 도 10에서 P0, P100 및 P150은 각각 항암제(5-FU)가 포함되지 않은 약물 패치, 항암제(5-FU)가 100mg/g으로 함유된 약물 패치, 항암제(5-FU)가 150mg/g으로 함유된 약물 패치를 실험용 쥐에 이식한 후 종양의 상대적 크기를 날짜 별로 기록한 그래프이다.

[0078] 도 10에 도시된 바와 같이, P0의 그래프에서는 항암제(5-FU)가 포함되지 않아 암세포의 크기가 변화하지 않은 반면, P100 및 P150의 그래프에서는 1개월 후 상대적인 종양 크기가 약 60%에서 90%로 감소하는 치료 효과가 확인된다.

[0079] 도 11은 실험용 쥐에 형광물질을 미정맥 투여한 이후 시간 경과에 따라 형광물질의 체내 잔존 추이를 촬영한 이미지이고, 도 12는 실험용 쥐에 형광물질이 탑재된 약물 패치를 이식한 이후 시간 경과에 따라 형광물질의 체내 잔존 추이를 촬영한 이미지이다.

[0080] 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치가 항암제(5-FU)를 국소적으로 방출하여 항암제(5-FU)가 전신에 미치는 부정적인 영향을 감소시킬 수 있는지 확인하기 위해, 형광 물질(로다민B)을 실험용 쥐의 미정맥에 투여한 경우(도 11)와 약물 패치에 탑재하여 이식한 경우(도 12)를 비교 관찰하였다.

[0081] 그 결과, 도 11에 도시된 바와 같이, 미정맥으로 투여된 형광 물질은 실험용 쥐의 전신으로 형광 물질이 전달된 뒤 6시간 이후 사라진 반면, 도 12에 도시된 바와 같이, 약물 패치에 탑재된 형광 물질은 4주 이상의 기간 동안 전신으로 퍼지지 않고 약물 패치의 인접 조직에만 국소적으로 전달되는 것을 확인할 수 있었다.

[0082] P0, P100', P150'은 각각 약물 패치의 전체 질량(g) 대비 함유된 형광물질의 질량(mg)을 표기한 것으로서, P0는 형광물질(로다민B)가 포함되지 않은 약물 패치를 촬영한 이미지이고, P100'은 형광물질(로다민B)가 100mg/g으로 함유된 약물 패치의 방출 추이 촬영 이미지이며, P150'은 형광물질(로다민B)가 150mg/g으로 함유된 약물 패치의 방출 추이 촬영 이미지이다.

[0083] 따라서, 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치가 환자에게 이식된 경우, 항암제(5-FU)가 전신으로 퍼지지 않고,

약물 패치의 인접 조직에만 국소적으로 전달되어 항암제(5-FU)에 의한 부작용을 최소화할 수 있을 것으로 예상된다.

[0084] 도 13은 서로 다른 용량의 항암제를 탑재한 약물 패치가 이식된 실험용 쥐의 간 독성 지표(Glutamic oxaloacetic transaminase, GOT)의 변화 추이를 비교 도시한 그래프이다.

[0085] 도 13에 도시된 P0, P100 및 P150은 각각 항암제(5-FU)가 포함되지 않은 약물 패치, 항암제(5-FU)가 100mg/g으로 함유된 약물 패치, 항암제(5-FU)가 150mg/g으로 함유된 약물 패치를 이식한 실험용 쥐의 간 독성 지표(GOT)를 그래프로 표현한 것이고, i.v.는 정맥 주사를 통해 항암제(5-FU)를 투여한 실험용 쥐의 간 독성 지표(GOT)를 그래프로 표현한 것이다.

[0086] 도 13에 도시된 바와 같이, 정기적으로 미정맥 투여된 항암제가 전신에 영향을 미침과 동시에 4주간 꾸준히 간 기능에 부정적 영향을 미친 반면에, 항암제(5-FU)가 함유된 약물 패치를 이식한 경우는 초기의 burst release 효과를 제외하면 종양 인접 조직에만 항암제를 국소적으로 전달하여, 간 독성을 적게 나타내었다.

[0087] 상술한 바와 같이, 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치는 레이어의 수 및 공극의 형상을 제어하여 항암제의 방출 거동 및 농도를 조절할 수 있다.

[0088] 또한, 약 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치는 약물 패치가 이식되는 표적조직에만 국소적으로 항암제가 노출되므로 항암제가 전신에 미치는 독성 영향을 최소화할 수 있다.

[0089] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 약물 패치는 일정 시간이 경과한 후 체내에서 자연 분해되므로 약물 패치를 제거하기 위한 추가적인 외과적 처지가 필요없다.

[0090] 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

부호의 설명

[0091] 1, 2, 3, 4: 약물 패치

10, 210, 310, 410: 제1 레이어

20, 220, 320, 420: 제2 레이어

30, 230, 330, 430: 제3 레이어

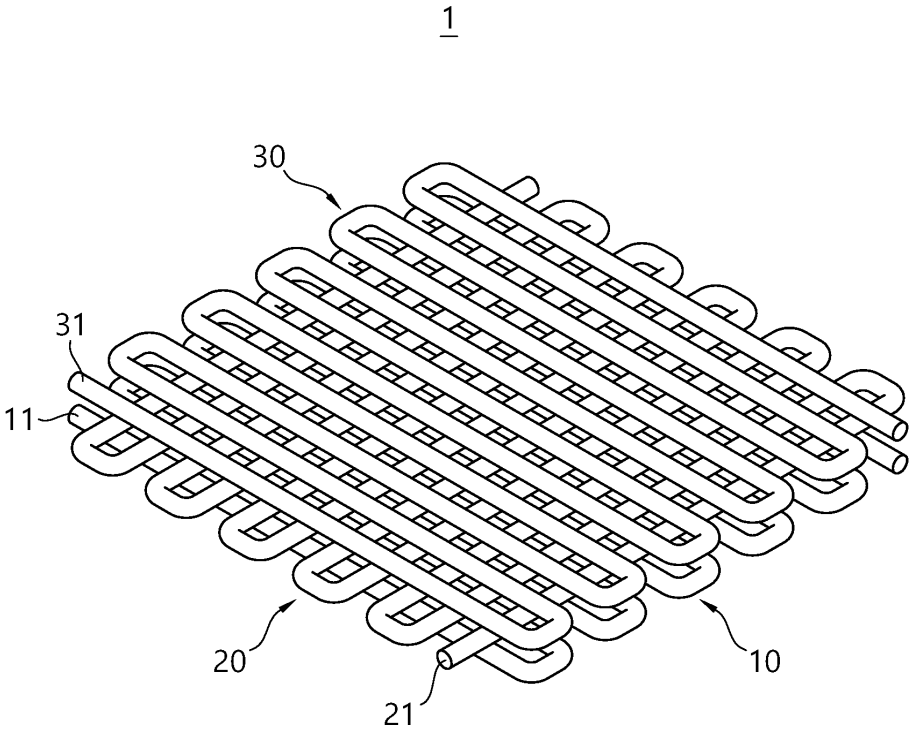
11, 211, 311, 411: 제1 마이크로파이버

21, 221, 321, 421: 제2 마이크로파이버

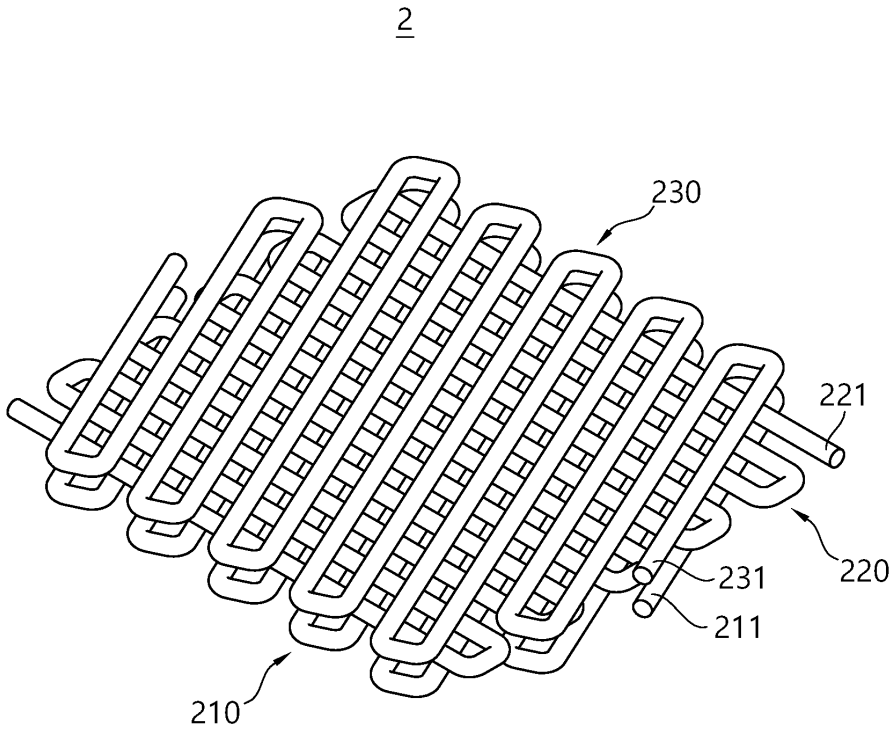
31, 231, 331, 431: 제3 마이크로파이버

도면

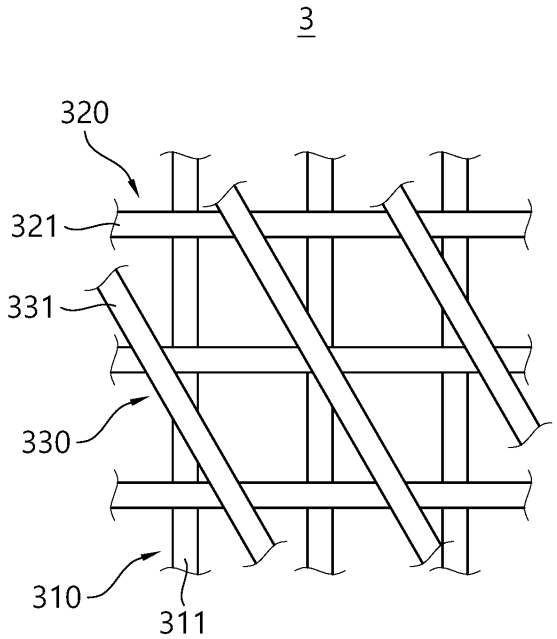
도면1



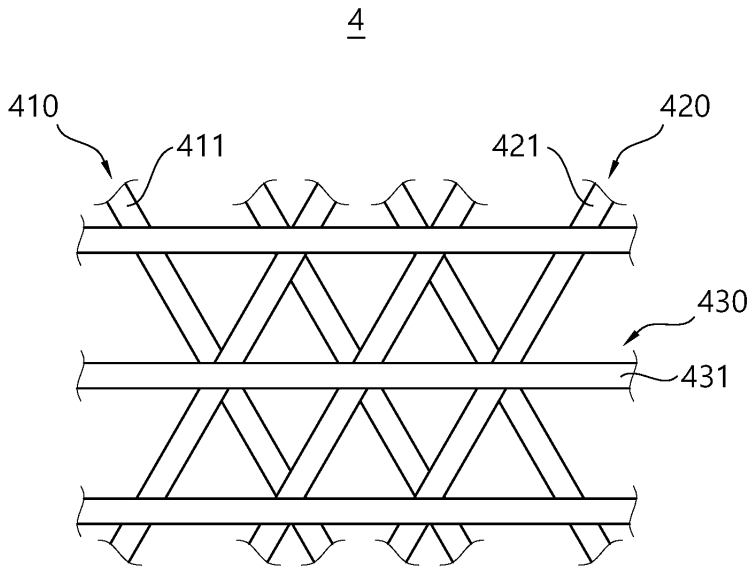
도면2



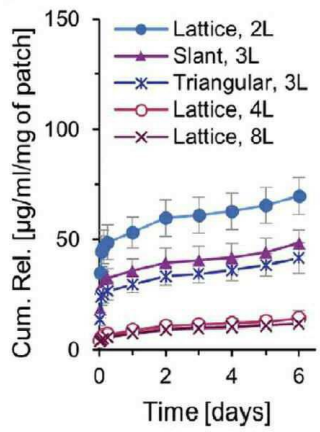
도면3



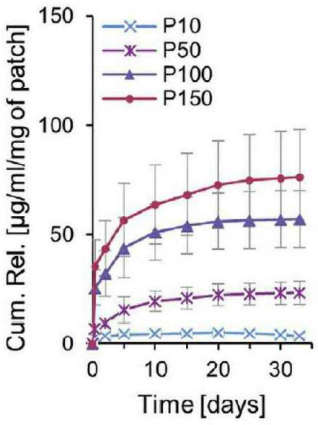
도면4


4
410
411
421
420
430
431

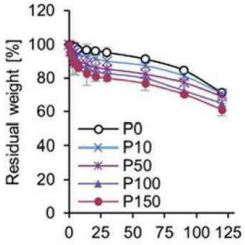
도면5


Lattice, 2L
Slant, 3L
Triangular, 3L
Lattice, 4L
Lattice, 8L
Cum. Rel. [μg/ml/mg of patch]
150
100
50
0
0
2
4
6
Time [days]

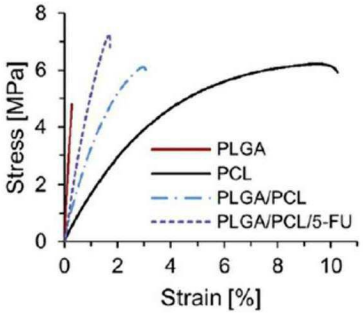
도면6


P10
P50
P100
P150
Cum. Rel. [μg/ml/mg of patch]
150
100
50
0
0
10
20
30
Time [days]

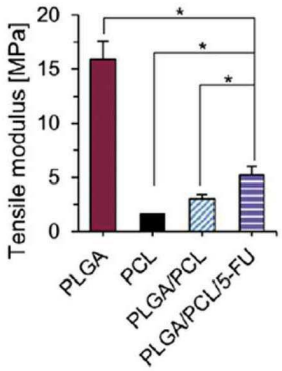
도면7



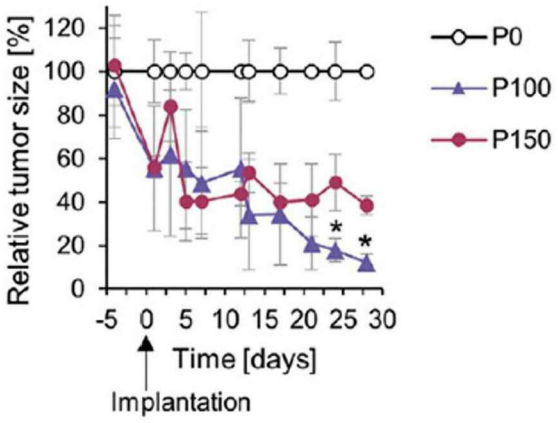
도면8



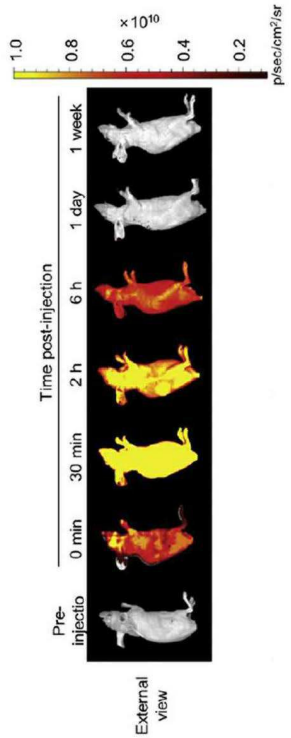
도면9



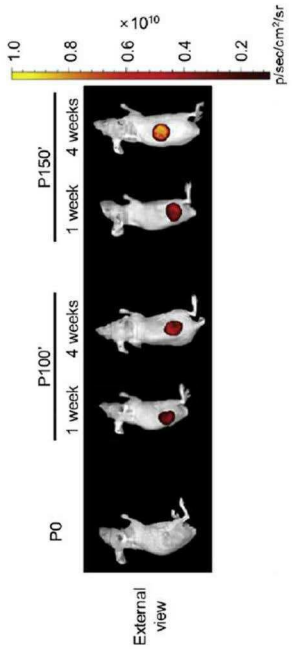
도면10



도면11


1.0
0.8
×10¹⁰
0.6
0.4
0.2
p/sec/cm²/sr
Time post-injection
Pre-injectio
0 min
30 min
2 h
6 h
1 day
1 week
External view

도면12


1.0
0.8
×10¹⁰
0.6
0.4
0.2
p/sec/cm²/sr
P0
P100'
1 week
4 weeks
P150'
1 week
4 weeks
External view

도면13

