



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0131669
(43) 공개일자 2020년11월24일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 33/16 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/7007 (2013.01)
A61K 33/16 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-0056560
(22) 출원일자 2019년05월14일
심사청구일자 2019년05월14일</p> | <p>(71) 출원인
조선대학교산학협력단
광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)</p> <p>(72) 발명자
이상호
광주광역시 동구 필문대로 309(서석동)
이인화
광주광역시 동구 필문대로 309(서석동)</p> <p>(74) 대리인
리엔목특허법인</p> |
|--|--|

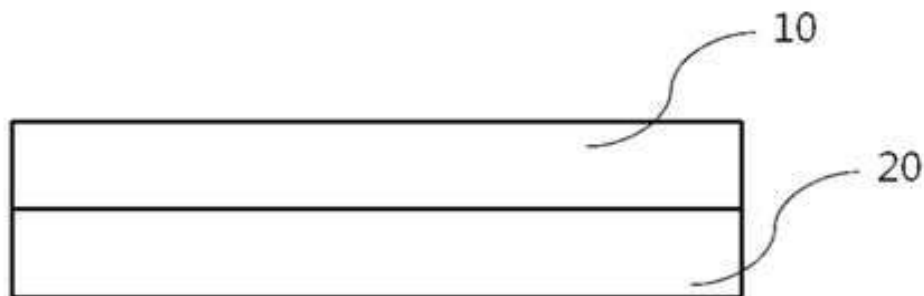
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 차등용해특성을 갖는 고분자 소재 이중필름형 불소제제 및 이의 제조방법

(57) 요약

차등용해특성을 갖는 고분자 소재 이중필름형 불소제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 일 양상에 따른 이중층 고분자 불소필름은 치아 법랑질 표면막에 대한 접착력이 우수하여 구강 내에서 음식물이나 타액에 의해 쉽게 찢겨져 내려가지 않고 치아에 장시간 부착 가능한 효과가 있고, 무색, 무취, 무미이며 일정 시간 경과 후 스스로 분해되어 제거되는 용해성/생분해성이 있어 생체친화적이며, 특히 차등 용해 특성을 갖도록 설계되어 치아 표면에 부착 즉시 다량의 불소 방출이 가능하고, 이후에도 장기간 지속적으로 불소 방출이 가능하여 효과적인 약물 전달체, 더 나아가 의약품 및 식품의 안정된 포장재로서도 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/7046 (2013.01)

A61P 1/02 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345263198
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기본연구지원사업
연구과제명	차등용해성 고분자접착필름의 구강 점막 부착 및 약물유리 특성에 대한 연구
기 여 율	1/2
과제수행기관명	조선대학교 산학협력단
연구기간	2017.06.01 ~ 2018.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345278665
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기본연구지원사업
연구과제명	차등용해성 고분자접착필름의 구강 점막 부착 및 약물유리 특성에 대한 연구
기 여 율	1/2
과제수행기관명	조선대학교 산학협력단
연구기간	2018.03.01 ~ 2019.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

제 1 생분해성 친수성 고분자 및 제 1 약물을 포함하는 점착층; 및

제 2 생분해성 친수성 고분자 및 제 2 약물을 포함하며 상기 점착층을 보호하는 지지층을 포함하고, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자는 상기 제 2 친수성 고분자 보다 용해 속도가 빠른 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자는 수화될 때 점착력이 생기는 고분자인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자 또는 제 2 생분해성 친수성 고분자는 플루란(Pullulan), 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오스(carboxymethyl cellulose), 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(sodium carboxymethyl cellulose; CMC), 카르복시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올(Polyvinyl Alcohol; PVA), 폴리알킬비닐에테르-말레인산 공중합체(PVM/MA copolymer), 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(PVP/VA copolymer), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinyl pyrrolidone; PVP), 폴리쿼터늄-11(Polyquaternium-11), 폴리쿼터늄-39(Polyquaternium-39), 겔란검(gelangun), 잔탄검(xanthan gum), 구아검(guar gum), 카라기난검(carrageenan gum), 카라얀 검(karayan gum), 아라비아검(arabic gum), 젤라틴(gelatin), 알긴산나트륨(sodium alginate)과 같은 알긴산염, 또는 이들의 혼합물인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자는 플루란(Pullulan), 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(sodium carboxymethyl cellulose; CMC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 또는 이들의 혼합물인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 제 2 생분해성 친수성 고분자는 폴리비닐 알코올(Polyvinyl Alcohol; PVA), 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(PVP/VA copolymer), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinyl pyrrolidone; PVP), 또는 이들의 혼합물인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 제 1 약물과 제 2 약물이 동일한 경우, 상기 제 1 약물이 먼저 방출되고, 상기 제 2 약물이 이후에 방출되어 장기간 지속 가능한 약물 방출 프로파일을 갖는 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 제 1 약물 또는 제 2 약물은 불소화합물, 치아 미백제, 치주 질환제, 구강 창상피복제, 구강 외 창상피복제, 항생제, 항진균제, 스테로이드제, 소염진통제, 항염증제, 국소마취제, 수면 마취제, 항히스타민제, 비타민제, 및 호르몬제로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 점착층 또는 지지층은 점착제, 가소제, 계면활성제, 구강 용해 감각 개선제, 감미제,

산미료, 및 착향료로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상을 더 포함하는 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 점착층 또는 지지층은 점착층 또는 지지층 총 중량에 대하여 상기 생분해성 친수성 고분자 50 내지 70 중량%, 상기 약물 5 내지 15 중량%를 포함하는 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 이중 필름의 인장강도는 40 내지 60 N/mm²인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 이중 필름의 두께는 50 내지 100 μ m인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 점착층 또는 지지층의 두께는 각각 30 내지 50 μ m인 것인 약물 전달용 이중 필름.

청구항 13

약물이 첨가된 생분해성 친수성 고분자 용액을 두께 30 내지 50 μ m의 필름 형태로 성형하여 제 1층을 형성하는 단계; 및

상기 제 1층의 일면에 약물이 첨가된 생분해성 친수성 고분자 용액을 두께 30 내지 50 μ m의 필름 형태로 성형하여 제 2층을 형성하는 단계를 포함하고,

상기 제 1층 또는 제 2층은 점착층 또는 지지층이고, 상기 제 1층의 약물과 제 2층의 약물은 동일 또는 상이하며, 상기 제 1층의 생분해성 친수성 고분자와 제 2층의 생분해성 친수성 고분자는 용해속도가 상이한 것인 약물 전달용 이중 필름의 제조방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 제 1층 또는 제 2층의 생분해성 친수성 고분자는 풀루란(Pullulan), 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오스(carboxymethyl cellulose), 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(sodium carboxymethyl cellulose; CMC), 카르복시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 알코올(Polyvinyl Alcohol; PVA), 폴리알킬비닐에테르-말레인산 공중합체(PVM/MA copolymer), 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(PVP/VA copolymer), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리쿼터늄-11(Polyquaternium-11), 폴리쿼터늄-39(Polyquaternium-39), 젤란검(gelatin), 잔탄검(xanthan gum), 구아검(guar gum), 카라기난검(carrageenan gum), 카라얀 검(karayan gum), 아라비아검(arabic gum), 젤라틴(gelatin), 알긴산나트륨(sodium alginate)과 같은 알긴산염, 또는 이들의 혼합물인 것인 약물 전달용 이중 필름의 제조방법.

청구항 15

청구항 13에 있어서, 상기 이중 필름의 인장강도는 40 내지 60 N/mm²인 것인 약물 전달용 이중 필름의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 자동용해특성을 갖는 고분자 소재 이중필름형 불소제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 치아우식증을 예방하거나 치아지각과민증을 치료하기 위한 여러 방법 중 효과적인 방법으로 알려진 전문가 불소도포법은, 불소치약 (1,200ppm)이나 불소양치법 (250ppm)과는 달리 치면에 고농도의 불소(예: 5% NaF, 22,600ppm)를 침착시켜 치질의 무기질과 결합하여 불화칼슘(Calcium fluoride, CaF₂)을 형성하는데, 이 불화칼

습은 치질 내에서 불소의 저장고 역할을 하여 구강 내 환경이 pH가 5 이하로 낮아져 치질의 무기물이 탈회되는 임계점에 도달하면 불소 이온을 방출하여 불화인회석(fluoroapatite)을 형성하여 탈회를 억제하는 역할을 함으로써 외부 산성 환경에 대한 방어벽을 형성하는 역할을 한다.

[0003] 전문가 불소도포법으로 불소겔(gel)이나 불소바니쉬를 이용한 불소도포가 시행되고 있으나, 불소겔이나 연고형 불소제제인 불소바니쉬는 도포 후 구강 내 음식과 타액에 의해 쉽게 씻겨져 내려가는 문제점이 있으며, 특히 불소바니쉬는 기본 기저제를 천연 송진을 사용하여 치아의 일시적인 착색, 불쾌한 맛 또는 냄새, 끈적거리는 질감 등으로 인한 불편감 존재한다.

[0004] 새로운 불소 도포용 제제로서 고분자를 이용한 테일형 불소제제가 개발된 바 있으나(한국공개특허 10-2013-0001528), 상기 불소제제는 점증제를 사용하여 치아에 대한 접착력을 보장하였음에도 여전히 접착력에 한계가 발견되었고 오히려 치아 표면보다는 구강 점막에 더 잘 부착되어 결과적으로 치아로부터 분리되는 문제점이 있었다. 또한 PVA와 메틸셀룰로오스를 혼합하여 제조한 테일형 불소제제의 경우 초기 용해도가 낮아 초기 불소 방출속도와 양이 충분하지 못한 문제가 있었다. 따라서 불소를 효과적으로 도포할 수 있는 새로운 매개체 개발의 필요성이 대두된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 제 1 생분해성 친수성 고분자 및 제 1 약물을 포함하는 점착층; 및 제 2 생분해성 친수성 고분자 및 제 2 약물을 포함하며 상기 점착층을 보호하는 지지층을 포함하고, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자 물질은 상기 제 2 친수성 고분자 물질보다 용해 속도가 빠른 것인 약물 전달용 이중 필름을 제공하는 것이다.

[0006] 다른 양상은 약물이 첨가된 생분해성 친수성 고분자 용액을 두께 30 내지 50 μm 의 필름 형태로 성형하여 제 1층을 형성하는 단계; 및 상기 제 1층의 일면에 약물이 첨가된 생분해성 친수성 고분자 용액을 두께 30 내지 50 μm 의 필름 형태로 성형하여 제 2층을 형성하는 단계를 포함하고, 상기 제 1층 또는 제 2층은 점착층 또는 지지층이고, 상기 제 1층의 약물과 제 2층의 약물은 동일 또는 상이하며, 상기 제 1층의 생분해성 친수성 고분자와 제 2층의 생분해성 친수성 고분자는 용해속도가 상이한 것인 약물 전달용 이중 필름의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 일 양상은 제 1 생분해성 친수성 고분자 및 제 1 약물을 포함하는 점착층; 및 제 2 생분해성 친수성 고분자 및 제 2 약물을 포함하며 상기 점착층을 보호하는 지지층을 포함하고, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자는 상기 제 2 친수성 고분자 보다 용해 속도가 빠른 것인 약물 전달용 이중 필름을 제공한다.

[0008] 용어 “생분해성 친수성 고분자”는 생분해가 가능하여 인체에 무해하고 친수성 수용체로서의 역할을 하는 고분자로, 상기 고분자는 친수성이거나, 적어도 부분적으로라도 친수성을 나타내는 것일 수 있다. 용어 “생분해성”은 생체 내에서 일정 시간 경과 후 스스로 분해되어 제거되는 성질을 의미하며, 용어 “용해성”과 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일 양상에 따른 약물 전달용 이중 필름이 구강용 제제인 경우, 치아 표면, 잇몸 등의 치아 주변부, 또는 구강 내 점막 등에 부착 시 타액 내에서 용해되어 약물 방출 이후에 떼어낼 필요 없이 소멸되는 것일 수 있다.

[0009] 용어 “제 1 생분해성 친수성 고분자”는 점착층의 베이스 물질로 기능하는 고분자로 지지층을 형성하는 고분자에 비해 수 초 내지 수 분으로 용해속도가 빠르고 생체 조직에 접착력을 갖는 고분자일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자는 수화될 때 접착력이 생기는 고분자일 수 있다. 용어 “제 2 생분해성 친수성 고분자”는 지지층의 베이스 물질로 기능하는 고분자로 점착층을 형성하는 고분자에 비해 용해속도가 느린 고분자일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자 또는 제 2 생분해성 친수성 고분자는 플루란(Pullulan), 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오스(carboxymethyl cellulose), 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(sodium carboxymethyl cellulose; CMC), 카르복시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐알코올(Polyvinyl Alcohol; PVA), 폴리알킬비닐에테르-말레인산 공중합체(PVM/MA copolymer), 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(PVP/VA copolymer), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinyl pyrrolidone; PVP), 폴리쿼터늄-11(Polyquaternium-11), 폴리쿼터늄-39(Polyquaternium-39), 젤란검(gelatin), 잔탄검(xanthan gum), 구아검(guar gum), 카라기난검(carrageenan gum), 카라얀 검(karayan gum), 아라비아검(arabic

gum), 젤라틴(gelatin), 알긴산나트륨(sodium alginate)과 같은 알긴산염, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0010] 구체적으로, 상기 제 1 생분해성 친수성 고분자는 플루란(Pullulan), 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 (sodium carboxymethyl cellulose; CMC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 다만, 이에 제한되는 것은 아니며 지지층을 형성하는 고분자에 비해 용해속도가 빠르고 생체 조직에 접착력을 나타내는 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 고분자라면 제한없이 사용될 수 있다. 또한, 적용 부위나 탑재되는 약물의 종류 등에 따라 점착층이 지지층에 비해 분해속도가 빨라 이중필름의 차등 용해 특성이 유지되는 범위 내에서 상기 플루란, 메틸셀룰로오스 계 고분자의 용해속도 또는 접착력 등을 조절하기 위해 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 생분해성 친수성 고분자와 혼합되어 사용될 수 있다. 상기 플루란은 인체에 안전성이 입증된 생체 친화적 물질로, 생체 조직에 대해 다양한 부착기전을 가지고 있어서 기존의 연고형 기저제(파라필, 바세린, 실리콘, 라놀린 등)에 비해 접착력이 우수한 것일 수 있다. 구체적으로, 플루란은 조직 단백질에 대한 정전기력력(electrostatic force to glycoprotein)이 우세하고, 점막 표면에 대한 젖음성(wetting ability to mucose membrane)이 크며, 조직과 공유결합력(covalent force)이 강하고, 고분자 체인의 세포점액질(mucin strand)과의 엉킴 현상(physical entanglement)이 크며, 수용성 고분자가 조직의 요철에 침투하여 기계적 결합(physical interlocking) 형성하는 등의 다양한 부착기전을 갖는다. 예를 들어, 일 양상에 따른 약물 전달용 이중 필름이 치아에 표면에 부착되는 제제인 경우, 용해속도가 빠른 플루란을 주성분으로 하여 점착층을 제조하면 부착 즉시 고분자가 용해되어 치아 표면의 미세 요철에 침투함으로써 필름의 기계적 결합력을 높이고 탑재된 약물이 빨리 흡수되도록 할 수 있다. 상기 메틸셀룰로오스 계는 인체 안전성이 입증된 생체 친화적 물질로, 메틸셀룰로오스 계를 이용한 불소 필름은 치면에 잘 부착되며, 끈적이는 느낌이 없어 불쾌감이 적을 수 있다.

[0011] 구체적으로, 상기 제 2 생분해성 친수성 고분자는 폴리비닐 알코올(Polyvinyl Alcohol; PVA), 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(PVP/VA copolymer), 폴리비닐피롤리돈(Polyvinyl pyrrolidone; PVP), 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 다만, 이에 제한되는 것은 아니며 점착층을 형성하는 고분자에 비해 용해속도가 느린 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 고분자라면 제한없이 사용될 수 있다. 또한, 적용 부위나 탑재되는 약물의 종류 등에 따라 지지층이 점착층에 비해 분해속도가 느려 이중필름의 차등 용해 특성이 유지되는 범위 내에서 상기 PVA 계 고분자의 용해속도 등을 조절하기 위해 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 생분해성 친수성 고분자와 혼합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 제 2 생분해성 친수성 고분자는 PVA를 단독으로 사용하거나 PVA와 메틸 셀룰로오스를 혼합한 것일 수 있다. PVA를 단독으로 사용할 경우 구강 내 온도인 37 내지 40℃에서 8시간 경과시 완전 용해가 가능하므로, 용해 속도를 높이기 위해 PVA에 40℃에서 30분 내지 1시간 경과시 완전 용해가 가능한 메틸 셀룰로오스를 첨가하여 함량비를 조절함으로써 구강 내 분해속도를 조절하는 것일 수 있다.

[0012] 용어 “점착층(20)”은 일면이 생체 조직과 직접 접촉하여 부착되는 층을 의미할 수 있고, 용어 “지지층(10)”은 상기 점착층(20)의 타면에 형성되어 점착층(20)을 보호하면서 강도와 탄성을 유지하는 역할을 하는 층을 의미할 수 있다. 구체적으로, 점착층(20)은 분해 속도가 빨라 생체 조직에 부착 즉시 다량의 약물을 용출하고 지지층(10)은 서서히 분해되어 약물의 용출을 오랫동안 지속시키므로 약물 전달용 이중 필름에 차등 용해 특성을 부여하는 것일 수 있다. 일 양상에 따른 약물 전달용 이중 필름이 구강용 제제인 경우, 상기 점착층(20)은 일면이 치아 표면, 잇몸 등의 치아 주변부, 또는 구강 내 점막 등에 직접 접촉하여 부착되고, 상기 지지층(10)은 상기 점착층의 타면에 형성되어 점착층이 혀나 타액에 의해 쉽게 용해되지 않도록 보호해주거나, 제품의 형태를 유지하는 역할을 수행하는 것일 수 있다.

[0013] 용어 “약물 전달용 이중 필름”은 이중층 구조의 박막 형태 고형 약물전달체를 의미하는 것으로, 상기 이중층은 점착층(20)과 지지층(10)이 접착된 구조를 의미할 수 있다. 상기 이중 필름은 약물이 분산된 형태로 함유되고, 약물의 방출 속도를 조절하여 장기간 지속적으로 약물을 방출할 수 있는 소재라면 제한이 없으나, 구체적으로, 생분해성 친수성 고분자로 형성되는 것일 수 있다.

[0014] 상기 “제 1 약물”과 “제 2 약물”은 동일하거나 상이한 약물일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 제 1 약물과 제 2 약물이 동일한 경우, 상기 제 1 약물이 먼저 방출되고, 제 2 약물이 이후에 방출되어 상기 이중 필름은 장기간 지속 가능한 약물 방출 프로파일을 갖는 것일 수 있다. 일 구체예에 있어서, 상기 제 1 약물과 제 2 약물이 상이한 경우, 상기 제 1 약물이 먼저 방출되고, 제 2 약물이 이후에 방출되어 상기 이중 필름은 순차적인 복합 약물 방출 프로파일을 갖는 것일 수 있다.

[0015] 일 구체예에 있어서, 상기 제 1 약물 또는 제 2 약물은 불소화합물, 치아 미백제, 치주 질환제, 구강 창상피복

제, 구강 외 창상피복제, 항생제, 항진균제, 스테로이드제, 소염진통제, 항염증제, 국소마취제, 수면 마취제, 항히스타민제, 비타민제, 및 호르몬제로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0016] 상기 불소화합물은 예를 들어, 불소화나트륨, 불소화칼륨, 불소화주석, 나트륨 모노플루오로포스페이트, 및 칼륨 모노플루오로포스페이트로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0017] 상기 치아 미백제는 예를 들어, 과산화물, 폴리 인산염, 효소, 염소계 표백물질일 수 있다. 상기 과산화물은 과산화수소(hydrogen peroxide), 과산화요소(carbamide peroxide), 과산화칼슘(calcium peroxide), 과탄산나트륨(sodium percarbonate), 과붕산나트륨(sodium perborate), 과산화피로인산나트륨(tetrasodiumpyrophosphate peroxidate), 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택하여 사용할 수 있다. 상기 폴리 인산염은 예를 들어, 피로인산나트륨(tetrasodium pyrophosphate, TSPP), 산성 피로인산나트륨(sodium acid pyrophosphate, SAPP), 메타인산나트륨(sodium hexametaphosphate, SHMP), 폴리인산나트륨(sodium tripolyphosphate, STP), 피로인산나트륨칼륨(sodium potassium tripolyphosphate, SKTP), 피로인산칼륨(tetrapotassium pyrophosphate, TKPP), 울트라 인산염인 울트라메타인산염(acidic sodium meta-polyphosphate), 및 산성 폴리인산염(acidic sodium polyphosphate) 중에서 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있다. 상기 염소계 표백물질은 아염소산나트륨, 차아염소산나트륨 등일 수 있다. 그 외 과과인, 비타민 E 및 중조 등도 미백제로 사용될 수 있다.

[0018] 상기 치주질환제는 예를 들어, 죽염, 옥수수불검화 정량추출물, 폴리크레졸렌, 테트라사이클린(Tetracycline), 클로로헥시딘 글루코네이트(Chlorhexidine gluconate), 세틸피리디움 클로라이드(Cetylpyridium chloride), 상귀나린(Sanguinarine), 및 트리크로산(Triclosan)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0019] 상기 구강 창상피복제는 예를 들어, 구리 클로로필린나트륨, 알란토인, 알디옥사, 메틸메티오닌설포늄클로라이드, 스쿠알페이트, 아시아티코사이드, 염산 세트락세이트, 소팔콘, 게파르네이트, 말레인산 트리헵틴, 테프레논, 헤파린 유사 물질, 히노키 티올, 및 카르바조크롬으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0020] 상기 구강 외 창상피복제는 예를 들어, 푸시딘산, 셉텔라아시아티카, 뮤피로신, 네오마이신, 바시트라신, 겐타마이신, 린코마이신, 에리트로마이신, 헤파린, 세파연조엑스 및 알란토인으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0021] 상기 항생제는 예를 들어, 스트렙토마이신, 가나마이신, 겐타마이신, 아미카신, 시소마이신, 네어마이신, 스펙티노마이신, 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린, 미노사이클린, 독시사이클린, 벤질페니실린, 페녹시메틸페니실린, 암피실린, 아목사실린, 바캄피실린, 세포주남, 세포피라미드, 세포페라존, 모사락탐, 세포티어, 낙셀, 세포시틴, 세푸로심, 세파만돌, 세프트졸, 세파클러, 세파로리딘, 세파졸린, 세프라딘, 세파렉신, 에리스로마이신, 스피라마이신, 타이로신, 폴리마진, 콜리스틴, 바시트라신, 린코마이신, 클린다마이신, 설파디메톡신, 설파메라진, 설파치아졸, 설파다이아진, 설파에톡시피리다진, 노플로삭신, 시프로플로삭신, 엔로플로삭신, 오픈로삭신, 페플로삭신, 프로폴리스, 계피, 결명자, 호장근, 구기자, 복분자, 어성초, 갈화, 단삼추출물, 홍삼, 다시마, 표고버섯, 녹차추출물, 토코페놀, 프로폴리스, 아보카도 추출물, 옥수수추출물, 엉겅퀴 추출물 및 복령 추출물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0022] 상기 항진균제는 예를 들어, 시클로피록스, 이트라코나졸, 암포테리신 비, 테르비나핀, 플루코나졸, 및 케토코나졸로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0023] 상기 스테로이드제는 예를 들어, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 및 트리암시놀론 아세테이트로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다. 상기 소염진통제는 아세트아미노펜, 아세틸살리실산, 이부프로펜, 플루비프로펜, 인도메타신, 나프록센, 케토프로펜, 피록시캄, 및 아세클로페낙으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0024] 상기 항염증제는 트라넥삼산, 염화 리소자임, 아즐렌술폰산 나트륨, 글리시리진산2칼륨, 글리시리진산 암모늄, 글리시레틴산, 부로멜라인, 세라펩타제, 프라노프로펜, 이부프로펜피코놀, 푸레스테론, 자근(紫根) 엑기스, 에피다히드로콜레스테린, 부페사막, 우페나마트, 미라라 텅크, 시호(柴胡), 복령(茯苓), 황백(黃柏), 아세트산 히드로코르티손, 아세트산 프레도니솔론, 프레도니솔론, 히드로코르티손, 트리암시놀론아세토니드, 및 프로폴리스로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0025] 상기 국소 마취제는 예를 들어, 염산 디부카인, 디부카인, 염산 리도카인, 리도카인, 아미노안식향산 에틸, 옥세타제인, 티카인으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

- [0026] 상기 수면 마취제는 예를 들어, 텍스메데토미딘(dexmedetomidine), 리도카인(lidocaine), 프로카인(procaine), 프로폭시카인(propoxycaine), 아리카인(articaine), 옥토카인(octocaine), 메피바카인(mepivacaine), 브피바카인(bupivacaine), 로피바카인(ropivacaine) 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [0027] 상기 항히스타민제는 예를 들어, 말레인산 클로르페니라민, 살리실산 디펜히드라민, 염산 디페닐피랄린, 메퀴타진, 염산 트리프롤리딘, 말레인산 카르비녹사민, 염산 디펜히드라민, 타닌 산 디펜히드라민, 디펜히드리나트, 염산 프로메타진, 테오클산 프로메타진, 염산 메클리진, 및 염산 이소펜틸로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [0028] 상기 비타민제는 예를 들어, 칼슘, 아세트산 토크페롤·호박산 토크페롤 칼슘, 판토텐올, 염산 피리독신으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [0029] 상기 호르몬제는 예를 들어, 테스토스테론, 프레드니솔론, 에스트로겐, 코티손, 하이드로코티손, 및 텍사메타손으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [0030] 일 구체예에 있어서, 상기 점착층 또는 지지층은 점착제, 가소제, 계면활성제, 구강 용해 감각 개선제, 감미제, 산미료, 및 착향료로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상을 더 포함하는 것일 수 있다.
- [0031] 상기 점착제는 용어 "점착제"와 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 생체 조직 예를 들어, 치아 표면에 대한 부착력을 추가적으로 증대시키기 위하여 사용되는 것일 수 있다. 상기 점착제는 카르복시비닐 폴리머(carboxyvinyl polymer), 폴리아크릴산(polyacrylic acid) 등 일 수 있다. 상기 점착제는 필름성형 과정에서 첨가되어 필름에 함유될 수 있다. 이와 달리 필름 성형 후 필름의 일면에 점착층을 형성할 수 있다. 이 경우 점착층은 결합제에 점착제를 혼합한 점착조성물을 필름의 일면에 도포하여 형성시킬 수 있다. 상기 가소제는 생분해성 친수성 고분자의 물리적인 성질을 향상시키기 위해 첨가될 수 있다. 일 양상에 따른 약물 전달용 이중 필름이 치아에 표면에 부착되는 제제인 경우, 치아에 직접 부착하여 치아의 굴곡에 따라 쉽게 모양이 만들어져야 하기 때문에 충분히 유연해야 하나, 고분자에 따라서는 이러한 유연성이 떨어지는 것도 있기 때문에 적당한 가소제를 첨가할 수도 있다. 상기 가소제는 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 글리세린 등 일 수 있다. 상기 계면활성제는 약제학적으로 허용되는 음이온계, 양이온계, 비이온계 또는 양쪽성 계면활성제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 폴록사머 407 등 일 수 있다. 상기 감미제는 아스파탐, 수크라로스 등 일 수 있다. 상기 산미료는 시트르산, 말산 등일 수 있다. 상기 착향료는 멘톨, 페퍼민트 오일, 시트러스 스파이스 민트 플레이버(citrus spice mint flavor) 등일 수 있다.
- [0032] 일 구체예에 있어서, 상기 점착층 또는 지지층은 점착층 또는 지지층 총 중량에 대하여 상기 생분해성 친수성 고분자 50 내지 70 중량%, 상기 약물 5 내지 15 중량%를 포함하는 것일 수 있다.
- [0033] 일 구체예에 있어서, 상기 이중 필름의 인장강도는 40 내지 60 N/mm², 예를 들어, 40 내지 55 N/mm², 40 내지 50 N/mm², 40 내지 45 N/mm², 45 내지 60 N/mm², 45 내지 55 N/mm², 45 내지 50 N/mm², 50 내지 60 N/mm², 50 내지 55 N/mm², 55 내지 60 N/mm²일 수 있다. 인장 강도가 60 N/mm² 이상일 경우, 치아와 치간 등 굴곡부위에서 유연하게 변형되어 점착될 수 없는 바 점착력의 저하와 약물 유효점촉면적의 감소 등의 문제가 생길 수 있고, 인장강도가 40 N/mm² 미만일 경우, 필름이 잘 찢어지는 문제가 생길 수 있다.
- [0034] 일 구체예에 있어서, 상기 이중 필름의 두께는 50 내지 100 μ m, 예를 들어, 50 내지 95 μ m, 50 내지 90 μ m, 50 내지 85 μ m, 50 내지 80 μ m, 50 내지 75 μ m, 50 내지 70 μ m, 50 내지 65 μ m, 50 내지 60 μ m, 50 내지 55 μ m, 55 내지 100 μ m, 55 내지 95 μ m, 55 내지 90 μ m, 55 내지 85 μ m, 55 내지 80 μ m, 55 내지 75 μ m, 55 내지 70 μ m, 55 내지 65 μ m, 55 내지 60 μ m, 60 내지 100 μ m, 60 내지 95 μ m, 60 내지 90 μ m, 60 내지 85 μ m, 60 내지 80 μ m, 60 내지 75 μ m, 60 내지 70 μ m, 60 내지 65 μ m, 70 내지 100 μ m, 70 내지 95 μ m, 70 내지 90 μ m, 70 내지 85 μ m, 70 내지 80 μ m, 70 내지 75 μ m, 75 내지 100 μ m, 75 내지 95 μ m, 75 내지 90 μ m, 75 내지 85 μ m, 75 내지 80 μ m, 80 내지 100 μ m, 80 내지 95 μ m, 80 내지 90 μ m, 80 내지 85 μ m, 85 내지 100 μ m, 85 내지 95 μ m, 85 내지 90 μ m, 90 내지 100 μ m, 90 내지 95 μ m, 95 내지 100 μ m 일 수 있다. 상기 이중필름의 두께가 100 μ m 이상일 경우 치아 굴곡면에 잘 적용되기 어렵고, 상기 이중필름의 두께가 50 μ m 이하일 경우 강도와 탄성을 유지하기 어렵다.
- [0035] 일 구체예에 있어서, 상기 점착층 또는 지지층의 두께는 각각 30 내지 50 μ m, 예를 들어, 30 내지 45 μ m, 30 내

지 40 μm , 30 내지 35 μm , 35 내지 50 μm , 35 내지 45 μm , 35 내지 40 μm , 40 내지 50 μm , 40 내지 45 μm 일 수 있다. 상기 각 필름의 두께가 50 μm 이상일 경우 치아 굴곡면에 잘 적용되기 어렵고, 상기 각 필름의 두께가 30 μm 이하일 경우 강도와 탄성을 유지하기 어렵다.

[0036] 일 구체예에 있어서, 상기 이중 필름의 신장률은 30 내지 50 %, 예를 들어, 30 내지 45 %, 30 내지 40 %, 30 내지 35%, 35 내지 50 %, 35 내지 45%, 35 내지 40%, 40 내지 50%, 40 내지 45%, 45 내지 50%일 수 있다. 상기 이중 필름의 신장률이 50 % 이상일 경우, 구강 내에 부착하는 과정에서 변형되기 쉬어 정확한 부위에 정확한 모양을 갖추어 부착하기 어렵고, 상기 이중 필름의 신장률이 30 % 미만일 경우, 찢어지기 쉽다는 문제가 있다.

[0037] 다른 양상은 약물이 첨가된 생분해성 친수성 고분자 용액을 두께 30 내지 50 μm 의 필름 형태로 성형하여 제 1층을 형성하는 단계; 및 상기 제 1층의 일면에 약물이 첨가된 생분해성 친수성 고분자 용액을 두께 30 내지 50 μm 의 필름 형태로 성형하여 제 2층을 형성하는 단계를 포함하고, 상기 제 1층 또는 제 2층은 점착층 또는 지지층이고, 상기 제 1층의 약물과 제 2층의 약물은 동일 또는 상이하며, 상기 제 1층의 생분해성 친수성 고분자와 제 2층의 생분해성 친수성 고분자는 용해속도가 상이한 것인 약물 전달용 이중 필름의 제조방법을 제공한다.

[0038] 상기 제조방법에 있어서, 약물, 생분해성 친수성 고분자, 점착층, 지지층, 약물 전달용 이중필름에 대해서는 상술한 바와 같다. 상기 제 1층 또는 제 2층의 약물은 상술한 제 1 약물 또는 제 2 약물 중 어느 하나이고, 상기 제 1층 또는 제 2층의 생분해성 친수성 고분자는 상술한 제 1 생분해성 친수성 고분자 또는 제 2 생분해성 친수성 고분자 중 어느 하나이다.

[0039] 일 양상에 따른 이중층 고분자 불소필름의 경우, 상기 약물이 포함된 생분해성 친수성 고분자 용액의 제조방법은 생분해성 친수성 고분자에 용매를 가한 후 교반하여 고분자 용액을 수득하는 제 1 단계; 상기 고분자 용액에 가소제를 첨가하여 교반하는 제 2 단계; 및 상기 고분자 용액에 불소화합물이 용해된 증류수를 첨가하여 교반하는 제 3 단계를 포함한다. 상기 용매는 예를 들어, 물, 에탄올, 메탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소부탄올, 아밀알콜, 3-펜탄올, n-헥산올, 메틸아민알콜, 2-에틸부탄올, n-헵탄올, 2-헵탄올, 3-헵탄올, n-옥탄올, 2-옥탄올, 2-에틸헥산올 및 3,3,5-트리메틸헥산올 등의 알코올류일 수 있다. 상기 증류수에는 불소화합물 외에도 점착제를 더 첨가할 수 있다. 상기 약물이 포함된 생분해성 친수성 고분자 용액의 제조방법에 있어서, 생분해성 친수성 고분자, 가소제, 불소화합물, 점착제에 대하여는 상술한 바와 같다. 일 구체예에 있어서, 상기 방법으로 제조된 이중 필름의 인장강도는 40 내지 60 N/mm^2 일 수 있다.

발명의 효과

[0040] 일 양상에 따른 이중층 고분자 불소필름은 치아 법랑질 표면막에 대한 점착력이 우수하여 구강 내에서 음식물이나 타액에 의해 쉽게 씻겨져 내려가지 않고 치아에 장시간 부착 가능한 효과가 있고, 무색, 무취, 무미이며 일정 시간 경과 후 스스로 분해되어 제거되는 용해성/생분해성이 있어 생체친화적이며, 특히 차등 용해 특성을 갖도록 설계되어 치아 표면에 부착 즉시 다량의 불소 방출이 가능하고, 이후에도 장기간 지속적으로 불소 방출이 가능하여 효과적인 약물 전달체, 더 나아가 의약품 및 식품의 안정된 포장재로서도 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 차등 용해 특성을 갖는 이중층 고분자 필름의 모식적 단면도이다.

도 2은 차등 용해 특성을 갖는 이중층 고분자 필름의 작용 양상을 예시적으로 나타낸 개념도이다.

도 3은 PVA 및 플루란 이중층 고분자 필름의 용출 특성을 확인하기 위하여 이중층 고분자 필름을 제조하는 과정을 도식화한 것이다.

도 4는 PVA 및 플루란 이중층 고분자 필름의 용출 특성을 측정한 그래프이다. 도 5는 실시예 1에서 제조된 PVA 및 플루란 이중층 고분자 불소필름, 불소마니쉬, 및 PVA 단일층 고분자 불소필름의 각 도포형 불소 제제를 도포한 시편으로부터 유리된 불소 이온 농도를 측정한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0043] 실시예 1. 폴리비닐 알코올 (Polyvinyl Alcohol; PVA) 및 플루란 (Pullulan) 이중층 고분자 불소필름의 제조

(1.1) 지지층 불소필름의 제조

중류수 85g에 생분해성 친수성 고분자 물질 15g을 가하여 80℃에서 2시간 교반하여 고분자 용액을 준비한 다음, 폴리에틸렌 글리콜 3g을 첨가하여 80℃에서 2시간 교반하였다. 그리고 불소화나트륨 2.5g, 카르복시비닐폴리머 7g을 첨가하여 교반한 다음 80℃에서 115분 동안 중탕하여 졸을 형성하였다. 그리고 졸을 평판 필름 제조기를 이용하여 30~40 μm의 두께의 필름형태로 성형한 다음 60℃에서 24시간 동안 건조시켜 지지층 불소필름을 제조하였다. 상기 생분해성 친수성 고분자 물질은 폴리비닐 알코올 (Polyvinyl Alcohol; PVA, (주)동양케미칼)을 사용하여 제조하였다.

(1.2) 점착층 불소필름의 제조

상기 지지층 불소필름에 점착하여 이중층을 형성하도록 지지층 불소필름상에 점착층 불소필름을 제조하였다. 상기 1.1의 불소필름 제조방법에서 생분해성 친수성 고분자 물질로 이중 필름이 차등 용해 특성을 갖는 동시에 치아에 대한 부착력이 증대되도록 치아에 잘 점착이 되는 고분자인 플루란 (Pullulan, Sigma사)을 사용한 것을 제외하고는 상기 1.1과 동일한 방법으로 점착층 불소필름을 제조하여, 최종 80 μm 두께의 이중 필름을 제조하였다.

실시예 2. PVA 및 메틸 셀룰로오스 이중층 고분자 불소필름의 제조

상기 실시예 1에서 점착층 불소필름의 제조시 생분해성 친수성 고분자 물질로 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일하게 이중층 고분자 필름을 제조하였다.

비교예 1. 플루란 및 메틸 셀룰로오스 이중층 고분자 필름의 제조

상기 실시예 1에서 지지층 불소필름의 제조시 생분해성 친수성 고분자 물질로 메틸 셀룰로오스(Methyl cellulose)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일하게 이중층 고분자 필름을 제조하였다.

비교예 2. PVA 단일층 불소필름의 제조

중류수 85g에 친수성 고분자 물질 15g을 가하여 80℃에서 2시간 교반하여 고분자 용액을 준비한 다음, 폴리에틸렌 글리콜 3g을 첨가하여 80℃에서 2시간 교반하였다. 그리고 불소화나트륨 2.5g, 카르복시비닐폴리머 7g을 첨가하여 교반한 다음 80℃에서 115분 동안 중탕하여 졸을 형성하였다. 그리고 졸을 평판 필름 제조기를 이용하여 80 μm의 두께의 필름형태로 성형한 다음 60℃에서 24시간 건조시켜 PVA 단일층 불소필름을 제조하였다.

실험예 1. 이중층 고분자 필름의 물성 평가

실시예 1, 실시예 2, 및 비교예 1에서 제조한 이중층 고분자 필름의 물성을 평가하기 위하여, 인장강도, 신장률, 및 두께를 측정하는 실험을 수행하였다.

구체적으로, 인장강도와 신장률은 플라스틱 필름 및 시트의 인장 시험방법(규격번호 KSM3054)에 의해 측정하였다. 실험조건은 20~25℃, 상대습도 50±5%에서 5개 이상의 시험 편수로 측정하였다. 각 필름의 시편은 너비 20mm, 길이 200mm, grip 거리는 10mm로 절단하였으며, 200N load cell이 장착된 UTM(Shimadzu, Japan)기를 이용하여 100mm/min의 속도로 수행하였고 인장강도 값은 N/mm²으로 표시하였다. 필름의 두께측정은 2.5 μm의 정밀도를 지닌 다이알 캘리퍼스(Mitutoyo, Japan)를 사용하여 필름의 상, 중, 하단부에서 취해진 시편을 각각 5번 이상 측정한 후 평균값으로 나타내었다.

[표 1]

	Tensile strength (N/mm ²)	Elongation (%)	Thickness (mm)
PVA + Methyl cellulose	51.44	46.42	0.077
Pullulan + Methyl cellulose	20.92	45.31	0.081
Pullulan + PVA	52.70	41.98	0.078

상기 [표 1]은 실시예 1, 실시예 2, 및 비교예 1에서 제조한 이중층 고분자 필름의 인장강도, 신장률, 및 두께를 측정한 결과이다.

그 결과, 상기 [표 1]에 나타난 바와 같이, 두께는 평균 0.077 mm 내지 0.081 mm로 측정되었으며, 인장강도는

실시에 1의 PVA + 플루란 필름이 52.70 N/mm^2 로 가장 높았으며, 실시에 2의 PVA + 메틸 셀룰로오스 필름은 실시에 1과 유사하게 51.44 N/mm^2 로 측정되었으며, 비교예 1의 메틸 셀룰로오스 + 플루란 필름의 경우가 20.92 N/mm^2 로 가장 낮음을 확인하였다. 이는 PVA 함유 여부에 따라 인장강도에 영향을 미칠 수 있음을 의미한다. 한편, 신장률은 41.98 % 내지 46.42 %로 큰 차이는 없는 것으로 나타났다.

[0061] 실험예 2. 이중층 고분자 필름의 용출실험

[0062] 실시에 1에서 제조된 PVA 및 플루란 이중층 고분자 필름의 용출 특성을 확인하기 위하여, 하기와 같이 PVA 및 플루란 이중층 고분자 필름을 제조하고 UV-vis spectroscopy를 이용하여 다성분 분석을 수행하였다.

[0063] (1.1) 폴리비닐 알코올 (Polyvinyl Alcohol; PVA) 용액의 제조

[0064] PVA 필름을 제조하기 위해 ㈜동양케미칼의 PVA(F-17a)를 사용하였으며, 1,000mg/L의 농도로 제조한 Methylene Blue(MB) 용액에 PVA powder를 10 중량%로 첨가한 후 중탕기를 이용하여 80°C , 300rpm으로 약 2시간 교반하고 다시 꺼내어 상온까지 방냉하였다.

[0065] (1.2) 플루란(Pullulan) 용액의 제조

[0066] 플루란 필름을 제조하기 위해 Sigma사의 플루란을 사용하였으며, 1,000mg/L의 농도로 제조한 Reactive Red(RR) 용액에 플루란 powder를 10 중량%로 첨가한 후 상온에서 300rpm으로 약 2시간 교반하였다.

[0067] (1.3) 고분자 용액을 이용한 이중 필름의 제조

[0068] 각각의 이성농도 이중필름을 제조하기 위하여, 상온의 PVA 용액을 표면이 고른 유리판($400\text{mm} \times 400\text{mm} \times 5\text{mm}$)에 일정량 도포한 뒤 어플리케이터를 이용하여 $40 \mu\text{m}$ 의 두께로 필름을 제조하였다. 제조한 필름은 드라이오븐에서 40°C , 24시간 동안 건조하여 필름의 수분을 완전히 제거하였다. 건조시간과 온도에 따라 역학적 특성이 변화하기 때문에 건조온도는 40°C , 건조시간은 24시간으로 동일하게 수행하였다. 수분이 없는 완전히 건조된 PVA 필름 위에 플루란 용액을 일정량 도포한 뒤 어플리케이터를 이용하여 최종 $80 \mu\text{m}$ 의 필름을 제조하였으며, 마찬가지로 드라이오븐에서 40°C , 24시간 동안 필름을 건조하여 필름의 수분을 완전히 제거하였다. 도 3은 PVA 및 플루란 이중층 고분자 필름의 용출 특성을 확인하기 위하여 이중층 고분자 필름을 제조하는 과정을 도식화한 것이다.

[0069] (1.4) 시편 준비

[0070] PVA(MB) + 플루란(RR) 이중층(각각 $40 \mu\text{m}$ 두께)의 필름을 $5 \times 5 \text{ cm}$ 로 자른 다음에 증류수가 100ml 들어있는 삼각 플라스크에 투입하고 100rpm으로 지속적으로 교반하며 5분, 15분, 30분마다 25ml씩 분취한 뒤 증류수 25ml을 다시 넣어 용출시험을 지속적으로 이어 나가고 이후 1시간~8시간은 50ml를 분취하고 증류수 50ml을 넣어주는 형식으로 실험을 진행하였다. 흡광도의 측정은 UV-vis spectroscopy를 이용하였고, 측정 범위는 200~900nm로 측정하였다.

[0071] (1.5) UV-vis spectroscopy를 이용한 다성분 분석(Multi Component Analysis; MCA)

[0072] Lambert-Beer's law에 따르면 흡광도(absorbance)는 빛을 흡수하는 단위 부피당의 입자의 몰 수(농도), 빛이 지나가는 길이 및 특정파장에서의 몰 흡광계수(molar absorption coefficient)의 곱에 의해 결정된다. 이 법칙은 둘 이상의 흡광물질이 존재하는 경우에도 적용되어진다. 즉, 다성분 분석은 “각 파장에서의 혼합물의 흡광도는 그 파장에서의 개별 성분들의 각각의 흡광도를 합한 값과 같다”라는 원리를 이용하는 것이며, 각 파장에서의 몰 흡광계수와 각 성분의 농도에 따라 정해진다. 따라서 x와 y 두 성분으로 이루어진 혼합물에 대한 식은 하기와 같이 주어진다.

[0073] [식 1]

$$A_{x+y}(\lambda_1) = A_x(\lambda_1) + A_y(\lambda_1) = \varepsilon_x(\lambda_1) \times b \times c_x + \varepsilon_y(\lambda_1) \times b \times c_y$$

$$A_{x+y}(\lambda_2) = A_x(\lambda_2) + A_y(\lambda_2) = \varepsilon_x(\lambda_2) \times b \times c_x + \varepsilon_y(\lambda_2) \times b \times c_y$$

- $A_{x+y}(\lambda_1)$ or $A_{x+y}(\lambda_2)$; 파장 λ_1 혹은 λ_2 에서의 x, y 혼합물의 흡광도
- $A_x(\lambda_1)$ or $A_x(\lambda_2)$; 파장 λ_1 혹은 λ_2 에서의 x의 흡광도
- $A_y(\lambda_1)$ or $A_y(\lambda_2)$; 파장 λ_1 혹은 λ_2 에서의 y의 흡광도
- $\varepsilon_x(\lambda_1)$ or $\varepsilon_x(\lambda_2)$; 파장 λ_1 혹은 λ_2 에서의 x의 몰 흡광계수
- $\varepsilon_y(\lambda_1)$ or $\varepsilon_y(\lambda_2)$; 파장 λ_1 혹은 λ_2 에서의 y의 몰 흡광계수

[0074]

[0075] 상기 [식 1]에서 b는 빛이 지나가는 길이이고 c는 농도이다. 다성분 분석에서는 일반적으로 혼합물의 성분 수만큼의 파장에서 스펙트럼을 측정하며, 이때의 파장은 보통 개별 성분의 최대 흡수가 일어나는 곳으로 정한다. 또한 분석을 실행하기 위해서는 특정파장에서의 각 성분의 몰 흡광계수를 측정하기 위해, 이미 농도를 아는 표준 물질의 흡광도 측정이 선행되어야 한다. 이 두 연립 방정식을 통해서, 쉽게 각 성분의 농도를 구해낼 수 있다. 도 4는 PVA 및 플루란 이중층 고분자 필름의 용출 특성을 측정한 그래프이다.

[0076]

그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, 30분 이전에는 플루란의 유리 농도가 PVA보다 크게 나타났으나, 30분 이후에는 역전되는 현상을 확인하였다. 플루란은 10~20분에서 가장 농도가 높게 나타났으며, PVA는 60분에서 가장 높게 나타났다. 또한, 두 시약을 합한 농도는 20분에서 가장 크게 나타났다. 이는 실시예 1에서 제조된 PVA 및 플루란 이중층 고분자 필름은 플루란 고분자와 PVA 고분자의 용해 속도가 상이하여 차등 용해 특성이 요구되는 약물전달체로 유용하게 사용될 수 있음을 의미한다.

[0077]

실험예 3. 이중층 고분자 필름의 불소 용출 비교실험

[0078]

실시예 1에서 제조된 이중층 고분자 불소필름의 불소 방출 효과를 확인하기 위하여, 하기와 같이 통상적인 연고형 불소바니쉬, 단일층 PVA 소재 불소필름과 함께 불소 방출 실험을 수행하였다.

[0079]

(1.1) 불소제제 도포 시편의 인공타액에의 저장

[0080]

제제당 10 mg의 바니쉬, 실시예 1의 각각 40 μ m 두께로 접합한 플루란 및 PVA 이중 불소필름, 및 비교예 2의 80 μ m 두께의 단일층 PVA 소재 불소필름을 5×5 mm로 절단한 소의 치아 표면에 마이크로브러쉬를 이용하여 도포하였다. 상기 불소바니쉬 제제는 국내 생약품인 Vericom (Korea 5% NaF, TCP, Rosin, F ion 22,600 ppm)을 사용하였다. 일회 용량으로 포장된 제품을 각 제제별로 20개씩 사용하였으며 각 제제는 실험 24시간 전에 상온에 보관한 뒤 도포 직전에 개봉하여 사용하였다. 불소바니쉬와 불소필름을 도포한 시편은 20 mL의 인공타액 (중류수 + 1.5 mM $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ + 0.9 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 150 mM KCl + 0.1 mM Tris buffer + 0.03 ppm F, pH 7.0, 37 $^{\circ}\text{C}$)에 침적시킨 후 37 $^{\circ}\text{C}$ 항온기에 보관하였다.

[0081]

(1.2) 인공타액에 유리된 불소이온 농도의 측정

[0082]

인공타액에 유리된 불소이온의 농도는 10분, 20분, 30분, 60분, 120분, 240분, 300분, 360분, 420분, 480분 등 총 11회 측정하였으며 인공타액은 매 10분마다 총량의 1/2이 새로 교환되도록 하였다. 이를 위해 시편이 위치된 비이커 하방에 직경 1mm의 구멍을 형성하고 상부에서는 IV kit를 이용하여 인공타액이 20 mL를 유지하도록 속도를 조절하여 떨어뜨렸다. 매 측정시간마다 불소바니쉬와 불소필름을 도포한 시편이 보관된 인공타액 20 mL에서 0.5 mL를 채취하여 불소이온 농도를 측정하였다.

[0083]

불소이온 농도는 구체적으로 하기와 같은 방법으로 측정하였다. 불소이온 전극 (Orion 9609, Thermo Scientific, USA)의 보정을 위해 10 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 0.01 ppm의 불소표준용액을 사용하였다. 준비된 불소표준용액 5 mL와 TISAB III (Total Ionic Strength Buffer III) 0.5 mL를 10:1의 부피비로 혼합하였다. 불소이온 전극을 불소이온측정기 (Orion 4-star, ThermoScientific, USA)에 연결하고 낮은 농도의 표준 용액부터 순서대로 보정하여 기준값을 불소이온측정기에 입력하였다. 불소농도는 불소이온측정기에 제조사의 지시에 따라 불소이온 전극을 부착하고 불소 표준용액으로 기기의 표준화를 시행한 다음 측정하였다. 전극의 전위가 온도에 의해 변화되는 것을 방지하기 위하여 수집한 모든 인공타액 표본과 표준용액을 25 $^{\circ}\text{C}$ 의 동일한 온도에서 측정하였다. 10개의 시편을 측정할 때마다 기기의 표준화를 시행하였으며 모든 측정은 세 번 측정하고 표준정량을 위해 세 번째 값을 선택하였다. 도 5는 실시예 1에서 제조된 PVA 및 플루란 이중층 고분자 불소필름, 불소바니쉬,

및 PVA 단일층 고분자 불소필름의 각 도포형 불소 제제를 도포한 시편으로부터 유리된 불소 이온 농도를 측정한 그래프이다.

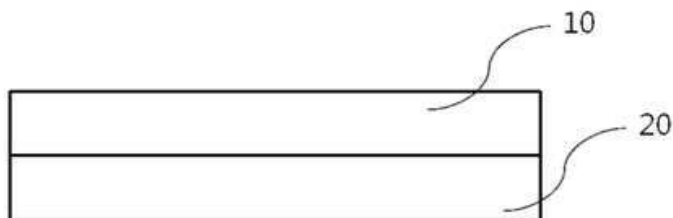
[0084] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, 초기 3시간 동안의 불소이온 방출량은 불소바니쉬가 가장 현저하였으며, PVA 단일층 불소필름이 가장 적었다. 그러나 PVA 및 플루란 이중층 불소필름은 PVA 단일층 불소필름에 비해 초기 불소이온 방출량이 많이 나타났으며, 4시간 이후에는 PVA 단일층 불소필름과 PVA 및 플루란 이중층 불소필름의 방출량이 불소바니쉬보다 많았다. 이는 실시예 1의 PVA 및 플루란 이중층 고분자 불소필름의 경우 이중층 고분자의 차등 용해 특성으로 인하여 초기에 다량의 불소 방출이 가능하며 이후에도 불소 방출이 오랜 기간 동안 서서히 이루어지므로, 부착 즉시 다량의 약물이 방출되고 장기간 적절한 양의 약물 방출이 지속적으로 요구되는 경우에 효과적인 약물 전달체로 유용하게 사용될 수 있음을 의미한다.

부호의 설명

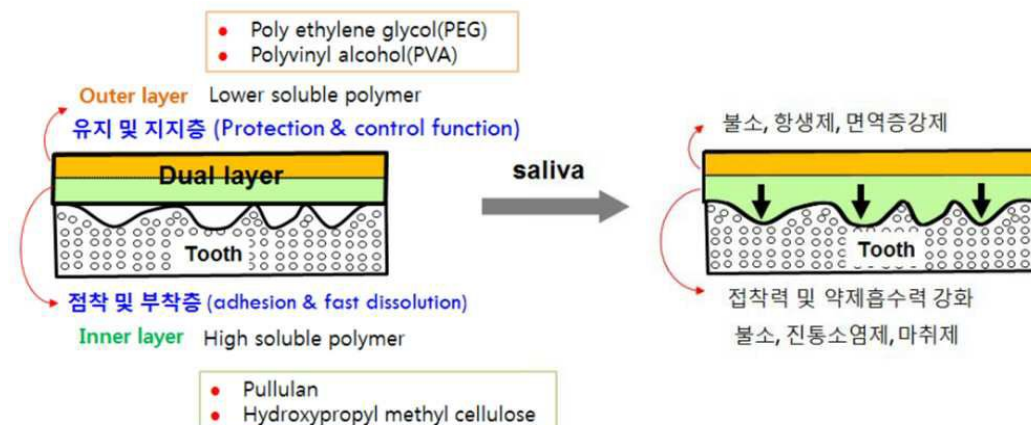
[0085] 10 : 지지층 20 : 점착층

도면

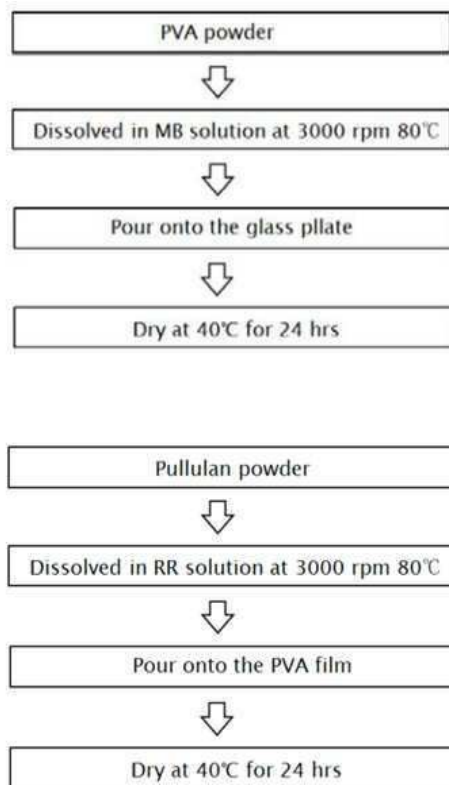
도면1



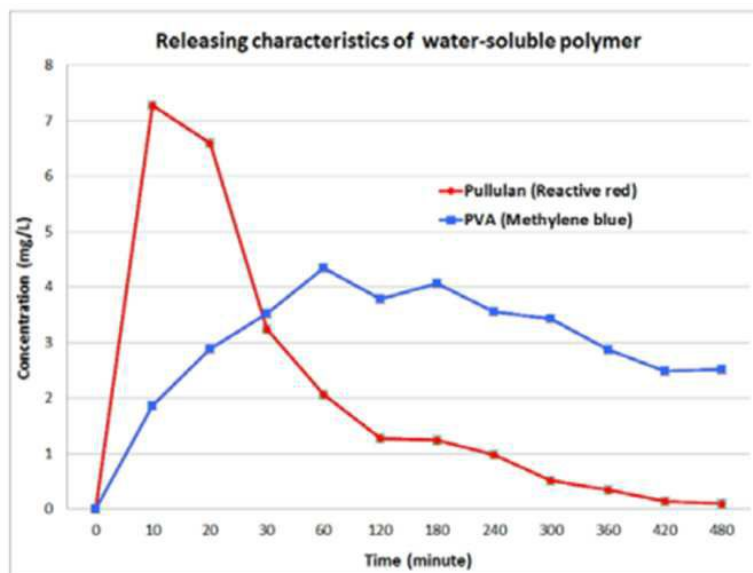
도면2



도면3



도면4



도면5

