



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년09월13일
(11) 등록번호 10-0758636
(24) 등록일자 2007년09월07일

(51) Int. Cl.

A61L 15/12(2006.01) A61L 15/00(2006.01)
A61F 13/02(2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-0130093

(22) 출원일자 2006년12월19일

심사청구일자 2006년12월19일

(56) 선행기술조사문헌

EP0581581 A2

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

고려대학교 산학협력단

서울 성북구 안암동5가1 고려대학교 내

(72) 발명자

오유경

서울 도봉구 도봉동 삼환아파트 4-405

이영남

경기 안산시 고잔동 대림호수공원 135-1302호

김원기

서울 도봉구 도봉동 삼환아파트 4-405

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 12 항

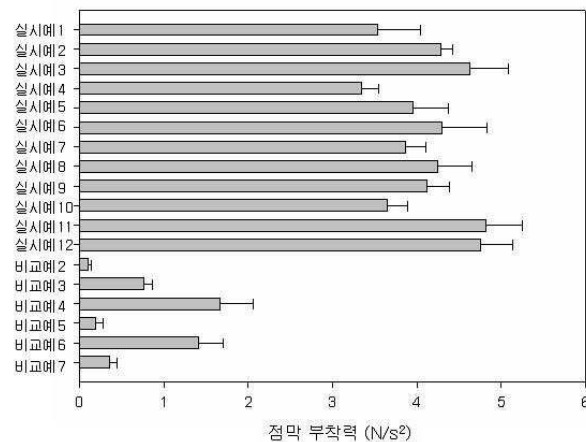
심사관 : 김상우

(54) 생체 점막 점착성 고분자 접합체 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 생체 점막 점착성 고분자 접합체 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 구체적으로는 점막 점착성 고분자와 폴리비닐피롤리돈을 화학중합 또는 광중합으로 공유 결합시킨 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법을 제공함으로써 새로운 점막 점착성 고분자 접합체를 제조할 수 있으며, 본 발명의 새로운 고분자 접합체는 종래의 점막 점착성 고분자에 비하여 증가된 점막 부착력 및 순간 점막 점착성을 지니면서도 이를 제형화한 경우 투여 부위에서의 체류성이 높고, 이물감이 적으며 사용감 및 유연성이 좋아 점막 투여형 약물 전달 제형 설계에 응용이 가능하다. 또한, 적용되는 점막의 특징에 따라 다층 정제, 박막 필름, 연고, 젤, 산제(powder), 캡셀제, 미립구, 분무제 등 다양한 형태의 제형으로도 제작할 수 있는 장점이 있다.

대표도 - 도4



(56) 선행기술조사문헌
KR1020030069979 A
US6165509 A
WO2005074883 A1

특허청구의 범위

청구항 1

점막 점착성 고분자와 폴리비닐피롤리돈이 공유결합으로 연결된 생체 점막 점착성 고분자 접합체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 점막 점착성 고분자는 히알루론산, 키토산 및 알긴산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 고분자 접합체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 점막 점착성 고분자 및 폴리비닐피롤리돈의 분자량의 범위가 500~2,000,000 인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 고분자 접합체.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈의 양이 점막 점착성 고분자와 폴리비닐피롤리돈의 총 사용량에 대해 0.1~50 중량%인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 고분자 접합체.

청구항 5

폴리비닐피롤리돈과 점막 점착성 고분자를 유기용매에 녹이는 단계(단계 1) 및

상기 단계 1의 용액에 가교제 및 개시제를 첨가하여 반응시켜 고분자 접합체를 얻는 단계(단계 2)를 포함하는, 제1항 또는 제2항의 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세톤 및 디메틸 설펍사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 가교제는 에틸렌디아민, 메틸렌비스아크릴아마이드, 카보다이미드류, 디석시니미딜 타타레이트, 에틸렌 글리코비스 석시니미딜 석시네이트, 디메틸피멜리미데이트, 부탄디올 디글라이시딜에테르 및 말레이미도벤조일 히드로석시니미드 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 개시제는 암모늄설페이트, 염산, 수산화나트륨, 테트라메틸에틸렌디아민 및 아조이소부티로니트릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종 또는 자외선인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 단계 2의 반응 온도는 30℃~120℃인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법.

청구항 10

제1항 또는 제2항의 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 주성분으로 하는 점막 점착성 약물 제형.

청구항 11

삭제

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 제형이 산재, 분무형 제형, 연고 제형 및 젤 제형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 약물 제형.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 제형이 점막 점착성 고분자 접합체와 온도 감응성 고분자를 함유하여 생체 내 점막 부위의 온도에 따라서 젤 형태로 변화되는 액상 제형인 것을 특징으로 하는 생체 점막 점착성 약물 제형.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <7> 본 발명은 생체 점막 점착성 고분자 접합체 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 특히, 투여 부위에서의 점착성 및 체류성이 높고, 이물감이 적으며 사용감 및 유연성이 좋아 점막 투여형 약물 전달 제형 설계에 응용이 가능한 생체 점막 점착성 고분자 접합체 및 이의 제조방법에 대한 것이다.
- <8> 의약의 투여경로 중 가장 많이 이용되는 것은 경구 투여이나 점막부위에 직접 투여하여 치료효과를 증대할 수 있는 의약품들의 경우, 또한 점막을 통하여 흡수되는 것이 생체 이용률의 증대에 효과적인 약물들의 경우, 점막이 주요한 대체 투여 경로로서 고려되고 있다. 점막은 위장관 등 외부에 노출되지 않은 곳을 비롯하여 구강, 비강, 생식기, 직장, 소화기, 피부배양 부위 등에 존재하고 있다. 이들 점막 부위로 투여된 생리활성 물질들은 일반적으로 경구로 투여되어 흡수되는 약물들에 비하여 바로 혈류 내로 흡수가 가능하여 약효 발현에 소요되는 시간이 짧은 장점이 있다. 또한 구강, 비강, 호흡기 점막, 안 점막, 생식기 점막, 피부배양 부위의 경우, 병소 부위로의 직접적인 약물 적용은 경구 투여에 비하여 약물의 유효성을 보다 증강시켜 줄 수 있는 장점이 있다. 또한 점막 점착성이 증강된 소재를 사용하게 되면 점막으로 투여된 약제가 점막 부분의 병소 부위로 집중적이고 지속적으로 약물을 방출하게 되어 치료 효과가 증강될 수 있는 장점이 있다.
- <9> 그러나, 구강 점막 등의 투여 경로로 적용하는 점막 투여 제형의 경우, 언어소통, 음식물 섭취, 타액 등의 생체 분비액에 의한 희석 등으로 점막 점착성이 크지 않은 소재의 제형인 경우 순간 점착력이 낮은 문제점이 있으며, 점착하더라도 투여부위에서 단시간 내에 떨어지거나 점막 내의 다른 부위로 붙어버리거나 또는 소실되는 문제점이 있다.
- <10> 현재 구강 점막 투여 제형의 경우 연고 제형, 패취(patch) 제형, 부착정 제형 등이 실질적으로 제품화되어 사용되고 있다. 연고 제형의 경우 병소 부위에 도포하기가 간편한 장점이 있으나 병소 부위에 도포시 이물감이 있으며 지속적으로 분비되는 타액에 의해서 단시간 내에 약물이 희석, 소실될 가능성이 크다. 구내염 치료를 위하여 구강점막 투여 제형으로 사용되는 것으로는 국내 공개특허 제1995-0010146호, 제1994-0023469호 등에서 비투과성 지지막 또는 보호층 필름을 갖춘 2층 필름상의 구내염 치료용 패취제를 제시하였다. 패취제의 경우 필름이 충분한 점막 점착성과 유연성을 가진 소재로 제작되지 못하거나 부착 부위의 움직임이 클 경우 투여부위에서 떨어질 가능성이 있다.
- <11> 따라서 점막 투여시의 상기와 같은 문제를 개선하기 위하여는 약물 전달 제형의 성분으로서 순간점착성 및 점막 점착성이 증강되고, 투여부위에서의 이물감이 작으며, 유연성이 큰 점막 점착성 고분자의 개발이 절실히 필요하다.
- <12> 점막 점착성 고분자로는 폴리아크릴산 소재의 물질들이 많이 사용되어왔다. 미국 등록특허 제4,292,299호에서는 폴리아크릴산과 그 유도체 및 폴리아크릴산과 셀룰로스 유도체 등과의 공중합체를 이용한 점막 점착성 약물전달 체계가 제안되었으며, 유럽 등록특허 제654,261호에서는 셀룰로오스에테르 유도체, 폴리아크릴산 유도체 및 젤라틴의 물리적 혼합 조성물을 점막 점착성을 얻기 위하여 사용하였다. 또한 미국 등록특허 제5,942,243호에서는 폴리스티렌을 기제로 한 공중합체를 점막 투여용 약물 전달 제제의 성분으로 사용하였다. 그러나, 이들 점막 점착성 소재들의 경우, 순간 점막 점착성이 높지 않아 점막의 병소 부위에 제형을 부착시키기 위하여 수초 동안 눌러주어 아픈 부위의 통증을 증가시킬 가능성이 있으며, 투여부위에서 지속적인 약물 방출이 가능하도록 점막 점착성이 증강되어야 할 필요가 있다. 또한, 점막 부위에 제형화하여 적용시 이물감 등의 불편한 사용감이 당 분야에서 개선되어야 할 문제점으로 남아있다.

<13> 폴리비닐피롤리돈의 경우 약학분야에서 광범위하게 사용되는 부형제로서 그 자체로는 점막 점착성이 다른 고분자들에 비하여 높지 않으나 생체 내 적합성이 우수한 고분자 소재로 알려져 있다. 미국 등록특허 제7,101,572호에서는 맛이 좋지 않은 약물의 맛 교정을 위하여 약물을 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 기체에 분산시키는 기술이 설명된 바 있으며, 미국 등록특허 제5,929,115호에는 폴리비닐피롤리돈을 소염제를 함유한 점안제의 안정화제로서 사용하고 있다. 폴리비닐피롤리돈은 최근 그 자체로서도 통증에 대한 진통효과가 있는 것으로 보고되어 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 단순한 물리적 혼합 조성물이 점막 궤양부위의 통증을 완화시키는 목적으로 개발되어 국외에서 제품화(GelucirTM)된 바 있으며 관련 선행발명이 국내특허로도 공개되어 있다(국내 공개특허 제2003-0069979호). 그러나, 상기 발명은 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 단순한 물리적 혼합 조성물에 대한 것으로 발명의 구성면에서 본 발명의 공유결합 접합체 고분자와 다른 화학적인 물질 구성으로 되어 있으며, 발명의 용도 면에서도 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합 조성물은 단순한 통증 완화용의 목적으로 본 발명의 주용도인 점막투여 제형의 점막 점착성 증강용과는 현저한 차이점이 있다.

<14> 이에, 본 발명자들은 점막 점착성이 개선된 신규한 고분자 접합체의 합성하기 위하여 연구한 결과, 폴리비닐피롤리돈을 이용하여 기존의 점막 점착성이 있는 것으로 알려진 물질인 히알루론산, 키토산 또는 알긴산과 고분자 간의 공유결합 접합체를 형성한 경우, 점막 부착력, 순간 점막 점착성, 점막에서의 체류성, 점막 부위에서의 유연성 및 사용감이 현저히 증가 될 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<15> 따라서, 본 발명의 목적은 점막 점착성 및 점막 부위에서의 사용감이 증대된 신규한 점막 점착성 고분자 접합체 및 이의 제조방법을 제공하는 데 있다.

<16> 또한, 본 발명의 다른 목적은 신규한 점막 점착성 고분자 접합체를 함유하는 점막 점착성 투여 제형을 제공하는 데 있다.

발명의 구성 및 작용

<17> 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 점막 점착성 고분자와 폴리비닐피롤리돈이 공유결합으로 연결된 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 제공한다.

<18> 또한, 본 발명은 폴리비닐피롤리돈과 점막 점착성 고분자를 유기용매에 녹이는 단계(단계 1) 및 상기 단계 1의 용액에 가교제 및 개시제를 첨가하여 반응시켜 고분자 접합체를 얻는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법을 제공한다.

<19> 나아가, 본 발명은 상기 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 함유하는 점막 점착성 투여 제형을 제공한다.

<20> 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

<21> 본 발명은 점막 점착성 고분자와 폴리비닐피롤리돈이 공유결합으로 중합된 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 제공한다.

<22> 구체적으로, 본 발명은 점막 점착성 고분자와 폴리비닐피롤리돈이 화학중합 또는 광중합으로 형성된 공유결합에 의하여 결합되어 있는 새로운 생체 점막 점착성 고분자 접합체(conjugate polymer)를 포함한다.

<23> 본 발명에 있어서, 상기 점막 점착성 고분자는 셀룰로오스 계열의 고분자, 검(gum) 종류의 고분자, 비이온성 고분자, 음이온성 고분자, 이들의 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다. 상기 셀룰로오스 계열의 고분자는 히드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose), 히드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose), 히드록시프로필에틸셀룰로오스(hydroxypropylethylcellulose), 카복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose), 카복시프로필셀룰로오스(carboxypropylcellulose) 및 그 염으로 된 고분자 등 일 수 있고, 상기 검 종류의 고분자는 잔탄검(xanthan gum), 카라게난검(carrageenan gum), 카라얀검(karayan gum) 등 일 수 있고, 또한 상기 비이온성 고분자는 폴리비닐알콜(polyvinylalcohol), 폴리에틸렌 옥사이드(polyethylene oxide) 등 일 수 있으며, 상기 음이온성 고분자는 폴리아크릴산(polyacrylic acid), 카보폴(carbopol) 및 그 중화된 고분자, 기타 폴리알킬비닐에테르-말레인산 공중합체(상품명, Gantrez), 폴리알긴산 및 그 염, 키토산, 히알루론산 및 그 유도체 등 일 수 있다. 이 중에서 히알루론산, 키토산 및 알긴산이 바람직하다.

<24> 본 발명에서 폴리비닐피롤리돈 및 생체 점막 점착성 고분자 접합체 형성을 위하여 사용되는 고분자 및 주형의

분자량의 범위는 100~3,000,000, 바람직하게는 500~2,000,000이다. 상기 고분자 및 주형의 분자량이 500 미만인 경우 생성된 접합체의 점막 점착성이 떨어지는 문제점이 있고, 2,000,000을 초과하는 경우, 고분자의 점성이 증대되고 유동성이 저하되어 대량 생산을 위한 산업 공정화 과정을 설계하는데 문제점이 있으며, 또한 상기 고분자를 사용하여 제조한 제형의 유연성이 떨어져서 점막부위에 투여한 경우 이물감이 느껴지는 제한점이 있다.

- <25> 본 발명의 폴리비닐피롤리돈의 양은 접합체를 형성하는 고분자의 종류 및 분자량에 따라 차이가 있을 수 있으나, 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산, 키토산 또는 알긴산의 총 사용량에 대해 0.1~50 중량% 내로 조절하여 사용하는 것이 바람직하다. 폴리비닐피롤리돈의 사용량이 50 중량% 이상이 되면 점착력이 떨어져서 약물전달 체계에의 응용이 어렵게 되기 때문이다.
- <26> 본 발명의 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 고분자 접합체 및 그 모체가 되는 고분자 각각을 핵자기공명 분석법(Nuclear Magnetic Resonance; NMR)을 이용하여 각각 그 스펙트럼을 조사하고 그 파장을 비교한 결과는 **도 1**, **도 2** 및 **도 3**에 나타내었다.
- <27> **도 1**은 폴리비닐피롤리돈의 핵자기공명 분석법 결과자료이고, **도 2**는 히알루론산의 핵자기공명 분석법 결과자료이며, **도 3**은 본 발명에 따른 고분자의 핵자기공명 분석법 결과자료이다. **도 3**의 경우, 핵자기공명 스펙트라에 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 특정 스펙트라가 동시에 나타나서 신규한 고분자가 합성되었음을 알 수 있다.
- <28> 또한, 본 발명은 폴리비닐피롤리돈과 점막 점착성 고분자를 유기용매에 녹이는 단계(단계 1) 및 상기 단계 1의 용액에 가교제 및 개시제를 첨가하여 반응시켜 고분자 접합체를 얻는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법을 제공한다.
- <29> 본 발명의 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법에 있어서, 단계 1은 상기 폴리비닐피롤리돈과 분자간 공유결합을 할 수 있는 점막 점착성 고분자를 유기용매에 녹이는 단계로, 상기 유기용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세톤, 또는 디메틸 설펍사이드로 이루어진 군으로부터 선택할 수 있다.
- <30> 본 발명의 생체 점막 점착성 고분자 접합체의 제조방법에 있어서, 단계 2는 상기 단계 1의 용액에 가교제 및 개시제와 반응시켜 고분자 접합체를 얻는 단계이다.
- <31> 상기 가교제는 에틸렌디아민(Ethylene diamine), 메틸렌비스아크릴아마이드(N,N'-Methylene bisacrylamide), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide), 1-시클로헥실-3-(2-몰포리노에틸)카보디이미드(1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)carbodiimide), 디시클로헥실카보디이미드(dicyclohexyl carbodiimide), 디석시니미딜타타레이트(Disuccinimidyl tartarate), 에틸렌글리콜비스석시니미딜석시네이트(Ethyleneglycobis succinimidylsuccinate), 디메틸피멜리미데이트(Dimethyl pimelimidate), 부탄디올디글라이시딜에테르(1,4-Butanediol diglycidyl ether) 또는 말레이미도벤조일히드로석시니미드 에스테르(m-Maleimidobenzoyl-N-hydrosuccinimide ester) 등을 사용할 수 있다.
- <32> 상기 개시제는 암모늄설페이트(ammonium sulfate), 염산(HCl), 수산화나트륨(NaOH), 테트라메틸에틸렌디아민(N,N,N',N'-tetramethylethylene diamine)을 사용하는 것이 바람직하나, 이외에도 아조비스이소부티로니트릴(α, α' -azobisisobutyronitrile), 자외선(Ultraviolet light) 등을 사용할 수 있다.
- <33> 상기 반응 온도는 약 10℃~150℃, 바람직하게는 30℃~120℃에서 반응시킨다. 얻어진 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산, 키토산 또는 알긴산의 접합체는 증류수로 수차례 세척하여 미반응의 폴리비닐피롤리돈을 제거한다.
- <34> 본 발명의 신규한 생체 점막 점착성 고분자 접합체는 핵자기공명분석법(NMR) 결과에서 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 특정 스펙트라가 동시에 나타나서 신규한 고분자가 합성되었음을 알 수 있다(**도 1**, **도 2** 및 **도 3** 참조). 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 고분자 접합체의 경우 비교예 2~7(폴리비닐피롤리돈, 히알루론산 소듐염, 카보폴 934P, 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 2:1), 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:1), 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:2)을 사용한 경우)에 비하여 점막 부착력이 현저히 증가됨을 확인할 수 있다(**도 4** 참조).
- <35> 또한, 본 발명의 폴리비닐피롤리돈을 주형으로 한 고분자 접합체들의 경우 기존의 점막 점착성 고분자인 카보폴 934P나 히알루론산 소듐염, 알긴산, 키토산 등 각각의 고분자를 사용한 경우에 비하여 순간 점막 점착력이 개선되었다. 또한, 본 발명의 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체(실시예 1)의 경우 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(비교예 5, 6 및 7)에 비하여 순간 점막 점착성이 개선되어 공유결합을 이용한 고분자 접합체에서 물성이 향상되었음을 알 수 있다(**도 5** 참조).

- <36> 나아가, 본 발명은 상기 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 함유하는 점막 점착성 약물 제형을 제공한다.
- <37> 본 발명의 상기 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 주성분으로 하는 약물 제형은 다중층 정제 또는 필름 제형, 분무형 제형, 연고 제형, 젤 제형, 액상 제형, 산제 등의 형태로 제작될 수 있다.
- <38> 구체적으로, 상기 제형은 상기 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 주성분으로 하는 점착층과, 약물의 점막 부위의 집중 방출을 조절할 수 있도록 다른 첨가제를 주성분으로 하는 별도의 보호층으로 최소한의 구성을 이루고 있는 다중층 정제 또는 필름 제형을 포함한다.
- <39> 또한, 상기 제형은 점막 점착성 고분자 접합체와 온도 감응성 고분자를 함유하여 생체 내 점막 부위의 온도에 따라서 젤 형태로 변화되는 액상 제형을 포함한다.
- <40> 본 발명에 따르면 상기와 같이 제조된 생체 점막 점착성 고분자 접합체는 분쇄기로 분쇄한 후 활성 성분 및 적절한 첨가제와 함께 혼합한 다음 압력을 가해 정제 형태로 만들 수도 있으며 적절한 용매에 용해시켜 박리지에 도포한 후 용매를 휘발시켜 막으로 제조할 수도 있다. 그러나 본 발명은 상기의 제조방법에 국한되지 않고 다양한 방법 및 형상으로 활성 성분을 함유시킬 수 있으며 제품의 성능을 향상시키기 위하여 여러 가지 첨가제를 추가시킬 수도 있다.
- <41> 이와 같이 본 발명에 따라 점막 점착성 약물 전달 제형을 제조하는 방법을 몇 가지 예를 들어 보다 상세히 설명하면, 위에서 언급된 고분자 접합체 분말은 단층 또는 다층의 정제 또는 필름 형태로 만들 수 있다. 이때 활성 성분은 점막과 접촉되는 고분자 접합체 층에 포함시키는 것이 빠른 효과를 기대할 수 있으나 신속한 작용 발현이 요구되지 않을 때는 다른 층에 매트릭스나 저장층 형태로 포함시킬 수 있다. 이때 점막 흡수 촉진제로 널리 알려진 담즙산과 그 유도체, 인지질 및 그 유도체 등을 사용할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 점막 점착성 약물 전달 체계의 기계적 힘을 증가시키거나 점착력을 조절하기 위하여 다른 고분자를 배합시킬 수도 있다.
- <42> 상기와 같은 형태 이외에도 본 발명에 따른 고분자 접합체를 이용하는 방법은 매우 다양하다. 상기의 고분자 접합체를 산제, 연고제, 젤상 또는 액상으로 만들 수도 있으며 분무용 제제로 만들 수도 있다. 젤 형태로의 투여가 어려운 점막 부위의 경우, 폴록사머(poloxamer)와 같이 온도에 따라 액상에서 젤 형태로 물성이 변화되는 온도 민감성 고분자를 첨가하여 액상으로 투여하나 점막 부위의 온도에 따라 젤을 형성하는 제형으로 설계할 수 있다. 또한, 소화기 점막에의 점착성을 위한 경구 투여를 위하여는 정제 형태 외에 과립, 미립구, 캡슐, 경구용 젤 형태 등으로 제작하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 고분자 접합체는 폐 점막으로의 약물 투여를 위하여 액제, 분무제, 미립구 제형, 산제, 에어로솔제 등의 다양한 제형으로 제작하는데 사용될 수 있다. 비강 점막, 안 점막 등으로의 약물 투여를 위한 제형 설계시 본 발명의 고분자 접합체는 액제, 분무제, 미립구 제형, 젤, 연고 제형, 산제 등의 다양한 제형을 제작하는데 사용될 수 있다. 질(vagina) 점막으로의 약물 투여를 위한 제형 설계시 본 발명의 고분자 접합체는 점막점착성 정제, 캡슐제, 필름제, 액제, 분무제, 미립구 제형, 젤, 연고 제형, 산제 등의 다양한 제형을 제작하는데 사용될 수 있다. 특히 본 발명의 고분자 접합체는 구강점막으로 적용하는 정제, 필름제, 액제, 연고제, 젤제, 분무제, 검(gum) 제 등을 제작하는데 유용하게 사용될 수 있다.
- <43> 본 발명에 따른 고분자 접합체는 적절한 용매에 용해 또는 분산시킨 후 필름 형태로 제조할 수도 있다. 이때, 활성 성분은 위에서 설명한 바와 같이 점막 점착성 고분자 접합체 용액에 첨가하여 필름으로 제조할 수도 있고, 필요에 따라서는 이와 인접한 층에 매트릭스나 저장층 형태로 포함시킬 수도 있다. 또한, 상기한 점막 흡수 촉진제나 기계적 힘을 증가시키거나 점착력을 조절하기 위한 고분자를 첨가제로 포함시킬 수도 있다. 따라서 본 발명에 따른 고분자 접합체는 의약품 제조에 유용하게 사용될 수 있을 것이다.
- <44> 본 발명의 점막 점착성 구강점막 제형의 경우 사용되는 약제는 국소 또는 전신 치료효과를 나타낼 수 있는 물질 모두에 가능하다. 물론, 원하는 치료효과를 얻는데에 필요한 약제의 양은 사용하는 특정한 약제에 따라 달라진다. 본 발명을 실행함에 있어서, 광범위한 종류의 국소적 활성 약제를 그들의 공지된 용량 및 용도에 따라 사용할 수 있다.
- <45> 적절한 약제에는 소염제(예를 들어, 코르티코스테로이드(예를 들어, 트리암시놀론 아세토나이드, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 플루드로코르티손, 플루란트레놀론, 플루메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 베타메타손, 베타메타손 발레레이트 및 플루오시놀론 아세토나이드) 및 플루오르메톨론), 항종양제(예를 들어, 메토틱세이트) 및 항균제(예를 들어, 미노사이클린, 독시사이클린, 클로로헥시딘, 세틸 피리디늄 클로라이드, 바시트라신, 네오마이신, 에리트로마이신, 테트라사이클린 HCl, 클로로테트라사이클린 HCl, 클로르암페니콜, 옥시테트라사이클린, 폴리믹신 B, 헥사클로로펜, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 메틸벤즈에토늄 클로라이드 및 네오마이신 설페이트), 항분비제(예를 들어, 염화 알

루미늄), 방취제(예를 들어, 헥사클로로펜 및 메틸벤즈에토늄 클로라이드), 수렴제(예를 들어, 탄산), 자극제(예를 들어, 메틸 살리실레이트, 캠퍼 및 칸타리드)가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<46> 적절한 전신 약제에는 항균제(예를 들어, 페니실린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 클로로테트라사이클린, 크로르암페니콜 및 설펜아미드), 진정제 및 수면제(예를 들어, 펜타바르비탈 나트륨, 페노바르비탈, 세코바르비탈 나트륨, 코데인, (α -브로모이소발레릴)우레아, 카브로말 및 나트륨 페노바르비탈), 정신활력제(예를 들어, 3-(2-아미노프로필)인돌 아세테이트 및 3-(2-아미노부틸)인돌 아세테이트), 신경안정제(예를 들어, 레세르핀, 크로르트로마진 히드로클로라이드 및 티오프로파제이트 히드로클로라이드), 호르몬(예를 들어, 아드레노코르티코스테로이드(예를 들어, 6 α -메틸-프레드니솔론), 안드로제닉 스테로이드(예를 들어, 메틸테스토스테론 및 플루옥시메스테론), 에스트로제닉 스테로이드(예를 들어, 에스트론, 17 β -에스트라디올 및 에티닐 에스트라디올), 프로게스테론, 노르에틴드론 및 티록신), 해열제(예를 들어, 아스피린 살리실아미드 및 나트륨 살리실레이트), 모르핀 및 기타의 마취성 진통제, 당뇨병 치료제(예를 들어, 인슐린), 심장혈관계(예를 들어, 니트로 글리세린 및 심장 글리코사이드(예를 들어, 디기톡신, 디곡신 및 오우아바인)), 항경련제(예를 들어, 아트로핀, 메트스코폴아민 브로마이드 및 페노바르비탈과 혼합된 메트스코폴아민 브로마이드), 말라리아 예방약(예를 들어, 4-아미노-퀴놀린, 9-아미노-퀴놀린 및 피리메타민), 영양제(예를 들어, 비타민, 필수 아미노산 및 필수 지방), 백신 항원 및 유전자 등이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<47> 상기 약제에 있어서, 약제를 '전신적' 또는 '국소적' 활성으로 규정한 것은 단지 편의상 행한 것이다. 또한, 특정한 약제는 이의 사용방법에 따라 전신적 및 국소적으로 모두 작용할 수 있으며, 상기에서 언급한 약제 이외에도, 이들 약제의 약제학적으로 허용되는 간단한 유도체(예를 들어, 에테르, 에스테르, 아미드, 아세탈, 염 등) 등을 약제의 조성 성분으로 사용하여 본 발명의 실행에 사용할 수 있다. 물론, 유도체는 변형, pH 등에 영향을 미치는 신체 효소의 작용을 통하여 체내에서 활성 약제로 전환될 수 있는 것이어야 한다.

<48> 상기의 약제 및 기타의 약제는 약물 함유층에 단독으로 존재하거나, 흡수 촉진제 등과 혼합된 형태로 존재할 수 있고, 또한 상기 제형의 어느 층이던지 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 등과 같은 보조제를 함유할 수 있다.

<49> 본 발명의 점막 점착성 고분자 접합체를 사용하여 제조되는 점막 투여용 제형은 처리하고자 하는 점막 부위에 직접 적용시켜 제형을 적용시킨 부분에 치료적으로 유효한 양의 약제가 방출되도록 할 수 있다. 예를 들어, 구강 점막 부위로는 잇몸, 입천장, 혀, 혀 아랫부분 점막 또는 볼 안쪽의 점막 부분에 적용될 수 있으며, 경우에 따라서는 폐 점막, 안 점막, 비강점막, 질 점막, 소화기 점막 부위 등 기타의 점막에 본 제형을 적용시킬 수 있다.

<50> 본 발명의 생체 점막 점착성 고분자 접합체를 이용한 필름 제형(실시예 13)은 기존의 점막 점착성 고분자인 카보폴 934P를 사용한 2층 부착형 필름보다 연장된 점막 체류성을 나타내었다(도 6 참조). 또한, 상기 카보폴 934P를 사용한 2층 부착형 필름 및 시판품 연고제와 비교할 때 본 발명의 필름 제형은 이물감 및 자극감의 사용감 면에서도 현저히 개선되었음을 확인할 수 있었다(표 3 참조).

<51> 이하, 실시예, 실험예 및 도면을 통해 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예, 실험예 및 도면은 본 발명을 예시하는 것인 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<52> <실시예 1> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 합성

<53> 메탄올(100 ml)에 분자량이 50,000인 정제된 폴리비닐피롤리돈(39 mg)을 첨가하고 45℃를 유지하여 폴리비닐피롤리돈을 완전히 용해시켰다. 상기 폴리비닐피롤리돈 용액에 에틸다이아민(95 mg)을 첨가한 후 30분 정도 충분히 교반한 다음 가수분해로 금속이온을 제거시킨 히알루론산(200 mg)을 첨가하고 6시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후 실온에서 냉각시킨 다음, 용매인 메탄올을 제거하였다. 이후 반응 생성물에 증류수를 2~3 ml 첨가하고 투석을 통해 미반응 물질을 제거하였다. 투석을 통해 순도(purity)를 높인 용액을 12시간 동안 동결건조하여 고분자 접합체를 얻었다.

<54> <실시예 2> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 합성

<55> 분자량이 1,000,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 같은 방법으로 진행하여 고분자 접합체를 얻었다.

<56> <실시예 3> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 합성

<57> 분자량이 1,250,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고 실시예 1과 같은 방법으로 진행하여 고분자 접

합체를 얻었다.

- <58> <실시예 4> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 합성
- <59> 에틸다이아민 대신에 에틸렌글리코비스석시니미딜석시네이트(60mg)을 사용하여 분자량 50,000~1,250,000인 폴리비닐피롤리돈에 대하여 실시예 1과 같은 방법으로 진행하여 각각의 고분자 접합체를 얻었다.
- <60> <실시예 5> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 합성
- <61> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 합성을 위하여 메탄올(100 ml)에 분자량이 50,000인 정제된 폴리비닐피롤리돈을 첨가하고 90℃를 유지하며 폴리비닐피롤리돈을 완전히 용해시켰다. 상기 폴리비닐피롤리돈 용액에 메틸렌비스아크릴아마이드(77 mg)를 첨가한 후, 30분 정도 충분히 교반한 다음 가수분해로 금속이온을 제거시킨 히알루론산(200 mg), 1% 암모늄설페이트(1 ml) 및 테트라메틸에틸렌다이아민(1ml)을 첨가하고 6시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 실온에서 냉각시킨 다음, 용매인 메탄올을 제거하였다. 이후 반응생성물에 증류수를 2~3 ml정도 첨가하여 투석을 통해 미반응 물질을 제거하였다. 투석을 통해 순도(purity)를 높인 용액을 12시간 동안 동결건조하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <62> <실시예 6> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 합성
- <63> 분자량 1,000,000~1,250,000인 폴리비닐피롤리돈에 대하여 실시예 5과 같은 방법으로 진행하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <64> <실시예 7> 폴리비닐피롤리돈과 키토산 고분자 접합체의 합성
- <65> 메탄올(100 ml)에 분자량이 50,000인 정제된 폴리비닐피롤리돈(39 mg)을 첨가하고 80℃를 유지하며 폴리비닐피롤리돈을 완전히 용해시켰다. 상기 폴리비닐피롤리돈 용액에 에틸다이아민(95 mg)을 첨가한 후, 30분 정도 충분히 교반한 다음 키토산(200 mg)을 첨가하고 6시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 실온에서 냉각시킨 다음 메탄올을 제거하였다. 이후 반응생성물에 증류수를 2~3 ml 첨가하고 투석을 통해 미반응 물질을 제거하였다. 투석을 통해 순도(purity)를 높인 용액을 동결건조하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <66> <실시예 8> 폴리비닐피롤리돈과 키토산 고분자 접합체의 합성
- <67> 분자량이 1,000,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고 실시예 8과 같은 방법으로 진행하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <68> <실시예 9> 폴리비닐피롤리돈과 키토산 고분자 접합체의 합성
- <69> 분자량이 1,250,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고 실시예 8과 같은 방법으로 진행하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <70> <실시예 10> 폴리비닐피롤리돈과 알긴산 고분자 접합체의 합성
- <71> 메탄올(100 ml)에 분자량이 50,000인 정제된 폴리비닐피롤리돈(39 mg)을 첨가하고 45℃를 유지하며 폴리비닐피롤리돈을 완전히 용해시켰다. 상기 폴리비닐피롤리돈 용액에 에틸다이아민(95 mg)을 첨가한 후, 30분 정도 충분히 교반한 다음 알긴산(200 mg)을 첨가하고 6시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후 실온에서 냉각시킨 다음, 메탄올을 제거하였다. 이후 반응생성물에 증류수를 2~3 ml 첨가하고 투석을 통해 미반응 물질을 제거하였다. 투석을 통해 순도를 높인 용액을 12시간 동안 동결건조하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <72> <실시예 11> 폴리비닐피롤리돈과 알긴산 고분자 접합체의 합성
- <73> 분자량이 1,000,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고 실시예 10과 같은 방법으로 진행하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <74> <실시예 12> 폴리비닐피롤리돈과 알긴산 고분자 접합체의 합성
- <75> 분자량이 1,250,000인 폴리비닐피롤리돈을 사용한 것을 제외하고 실시예 10과 같은 방법으로 진행하여 고분자 접합체를 얻었다.
- <76> <실시예 13> 구강점막으로의 약물전달을 위한 제형 제조
- <77> 구강점막으로의 약물전달을 위한 제형으로서 점착층과 보호층으로 구성된 2중 필름 제형을 다음과 같은 조성으로 제조하였다.

- <78> 점착층 필름의 조성 트리암시놀론 0.5%
- <79> 폴리비닐피롤리돈/히알루론산 고분자 접합체 80%
- <80> 히드록시프로필 셀룰로오스 4.5%
- <81> 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 15%
- <82> 보호층 필름의 조성 에틸셀룰로오스 10%
- <83> 말토덱스트린 90%
- <84> 각각의 조성성분을 압착하여 필름으로 제조한 다음, 각 필름을 압착시켜서 2층 필름상 구조의 제형으로 제작하였다.
- <85> <비교예 1> 기존의 점막 점착성 필름 제조
- <86> 기존의 점막 점착성 필름 제조에 많이 사용되는 고분자인 카보폴 934P를 사용하여 다음과 같은 조성으로 제조하였다.
- <87> 점착층 필름의 조성 트리암시놀론 0.5%
- <88> 카보폴 934P 80%
- <89> 히드록시프로필 셀룰로오스 4.5%
- <90> 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 15%
- <91> 보호층 필름의 조성 에틸셀룰로오스 10%
- <92> 말토덱스트린 90%
- <93> 각각의 조성성분을 압착하여 필름으로 제조한 다음, 각 필름을 압착시켜서 2층 필름상 구조의 제형으로 제작하였다.
- <94> <실험예 1> 본 발명의 고분자 접합체의 점막 부착력 평가
- <95> 실시예 1~12에서 제조된 고분자 접합체 물질을 두께 1 mm의 필름으로 각각 타정하였다. 1% 뮤신 용액이 코팅된 판 위에 인산 완충액 100 μ l를 점적하고 이 위에 본 발명의 실시예 5에서 제조된 고분자 접합체로 제조된 필름들을 각각 올려놓고 고분자 물성 측정기(기기명: TA-XT2, 제조사: Stable Micro-Systems, 영국)를 이용하여 점막 부착력을 측정하였다. 프로브의 힘은 초기값 0.1 N 과 접촉 힘 1 N으로 잡고 힘을 가한 후, 10초 유지 후에 프로브가 떨어지는데 소요되는 힘을 부착력의 값으로 측정하였다.
- <96> <비교예 2> 폴리비닐피롤리돈의 점막 부착력 평가
- <97> 폴리비닐피롤리돈을 사용하여 실험예 1과 동일한 조건으로 점막 부착력을 측정하였다.
- <98> <비교예 3> 히알루론산 소듐염의 점막 부착력 평가
- <99> 히알루론산 소듐염을 사용하여 실험예 1과 동일한 조건으로 점막 부착력을 측정하였다.
- <100> <비교예 4> 카보폴 934P의 점막 부착력 평가
- <101> 카보폴 934P를 사용하여 실험예 1과 동일한 조건으로 점막 부착력을 측정하였다.
- <102> <비교예 5> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 2:1)의 점막 부착력 평가
- <103> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 2:1)을 사용하여 실험예 1과 동일한 조건으로 점막 부착력을 측정하였다.
- <104> <비교예 6> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:1)의 점막 부착력 평가
- <105> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:1)을 사용하여 실험예 1과 동일한 조건으로 점막 부착력을 측정하였다.
- <106> <비교예 7> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:2)의 점막 부착력 평가

<107> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:2)을 사용하여 실험에 1과 동일한 조건으로 점막 부착력을 측정하였다.

<108> 실시예 1~12 및 비교예 2~7에 대한 점막 점착력을 측정한 결과를 표 1에 나타내었다.

【표 1】

<109>

	점막 부착력(단위: N/s^2)
실시예 1	3.53 ± 0.51
실시예 2	4.28 ± 0.14
실시예 3	4.63 ± 0.45
실시예 4	3.34 ± 0.21
실시예 5	3.95 ± 0.42
실시예 6	4.30 ± 0.53
실시예 7	3.87 ± 0.23
실시예 8	4.24 ± 0.41
실시예 9	4.12 ± 0.27
실시예 10	3.65 ± 0.24
실시예 11	4.82 ± 0.43
실시예 12	4.76 ± 0.37
비교예 2	0.10 ± 0.04
비교예 3	0.76 ± 0.11
비교예 4	1.86 ± 0.41
비교예 5	0.19 ± 0.08
비교예 6	1.14 ± 0.31
비교예 7	0.35 ± 0.10

<110> 표 1 및 도 4에 나타난 바와 같이, 비교예 2~7의 자료에 비하여 본 발명의 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 고분자 접합체의 경우 폴리비닐피롤리돈 단독(비교예 2), 히알루론산 단독(비교예 3), 당업계에서 많이 사용되는 카보폴 934P(비교예 4), 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적인 혼합물 조성(비교예 5, 6 및 7)에 비하여 점막 부착력이 현저히 증가됨을 확인할 수 있다.

<111> <실험예 2> 본 발명의 고분자 접합체의 순간 점막 점착성 평가

<112> 실시예 1~12에서 제조된 고분자 접합체를 사용하여 두께 1 mm의 필름으로 각각 제조하였다. 1% 묽은 용액이 코팅된 판 위에 인산 완충액 100 μ l를 점적하고 이 위에 상기 고분자 접합체로 제조된 필름을 놓고 5초 경과 후 판을 뒤집어서 각각의 필름이 순간 점착성 부족으로 판에서 탈착되어 떨어지는지를 평가하였다. 본 실험을 각 시험군에 대하여 10회씩 반복실험하였으며, 순간 점막 점착성은 (1-탈착비율)×100으로 계산하여 수치화하였다.

<113> <비교예 8> 카보폴 934P의 순간 점막 점착성 평가

<114> 카보폴 934P를 사용하여 필름을 제조한 것을 제외하고 실험예 2와 동일한 조건으로 순간 점막 점착성을 측정하였다.

<115> <비교예 9> 폴리비닐피롤리돈의 순간 점막 점착성 평가

<116> 폴리비닐피롤리돈을 사용하여 필름을 제조한 것을 제외하고 실험예 2와 동일한 조건으로 순간 점막 점착성을 측정하였다.

<117> <비교예 10> 히알루론산 소듐염의 순간 점막 점착성 평가

<118> 히알루론산 소듐염을 사용하여 필름을 제조한 것을 제외하고 실험예 2와 동일한 조건으로 순간 점막 점착성을 측정하였다.

<119> <비교예 11> 키토산의 순간 점막 점착성 평가

<120> 키토산을 사용하여 필름을 제조한 것을 제외하고 실험예 2와 동일한 조건으로 순간 점막 점착성을 측정하였다.

- <121> <비교예 1> 알긴산의 순간 점막 점착성 평가
- <122> 알긴산을 사용하여 필름을 제조한 것을 제외하고 실험예 2와 동일한 조건으로 순간 점막 점착성을 측정하였다.
- <123> <비교예 13> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:1)의 순간 점막 점착성 평가
- <124> 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산의 물리적 혼합물(중량비 1:1)을 사용하여 필름을 제조한 것을 제외하고 실험예 2와 동일한 조건으로 순간 점막 점착성을 측정하였다.
- <125> 실시예 1~12 및 비교예 8~13에 대한 점막 점착력을 측정한 결과를 표 2에 나타내었다.

【표 2】

<126>

	순간 점막 점착성(%)
실시예 1	100
실시예 2	90
실시예 3	90
실시예 4	90
실시예 5	100
실시예 6	70
실시예 7	80
실시예 8	80
실시예 9	90
실시예 10	100
실시예 11	80
실시예 12	100
비교예 8	20
비교예 9	30
비교예 10	10
비교예 11	0
비교예 12	10
비교예 13	20

<127> 표 2 및 도 5에 나타난 바와 같이, 본 발명의 폴리비닐피롤리돈을 주형으로 한 고분자 접합체들의 경우 기존의 점막 점착성 고분자인 카보폴 934P나 히알루론산 소듐염, 알긴산, 키토산 등 각각의 고분자를 사용한 경우에 비하여 순간 점막 점착력이 개선되었다. 또한, 본 발명의 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체(실시예 1)의 경우 단순한 물리적 혼합물을 사용한 비교예 13에 비하여 순간 점착성이 개선되어 공유결합을 이용한 고분자 접합체에서 물성이 바람직하게 변화되었음을 알 수 있다.

<128> <실험예 3> 점막 체류성 측정

<129> 사람의 구강 점막에 대하여 각각 실시예 13, 비교예 1 및 시판중인 오라메디 연고(동국제약)의 제형으로 20회씩 적용하도록 한 다음, 1시간 후에 각 제형이 점막 표면에 부착되어 잔류되고 있는지의 여부를 평가하여 점막 체류성을 '(잔류회수/총측정회수)×100'으로 계산하여 측정하였다.

<130> 도 6에 나타난 바와 같이, 실시예 13은 기존의 점막 점착성 고분자인 카보폴 934P를 사용한 2층 부착형 필름 및 시판품보다 연장된 점막 체류성을 나타내었다.

<131> <실험예 4> 점막 투여 후의 사용감 측정

<132> 사람의 구강 점막에 대하여 각각 실시예 13, 비교예 1 및 시판중인 오라메디 연고(동국제약)의 제형으로 적용하도록 한 다음, 제형의 점막 부착에 의한 이물감, 부착부위의 자극감 등을 고려한 사용감을 표 3에 나타내었다.

【표 3】

<133>

사용감	실시예 13	비교예 1	시판품 연고
이물감	*****	**	*
자극감	*****	*	*

<134> ***** : 우수, *** : 보통, * : 나쁨

<135> 상기의 표 3에 나타난 바와 같이, 실시예 13은 기존의 점막 점착성 고분자인 카보폴 934P를 사용한 비교예 1의 2층 부착형 필름 및 시판품 연고제와 비교할 때 이물감 및 자극감의 사용감 면에서도 현저히 개선되었음을 확인할 수 있다.

발명의 효과

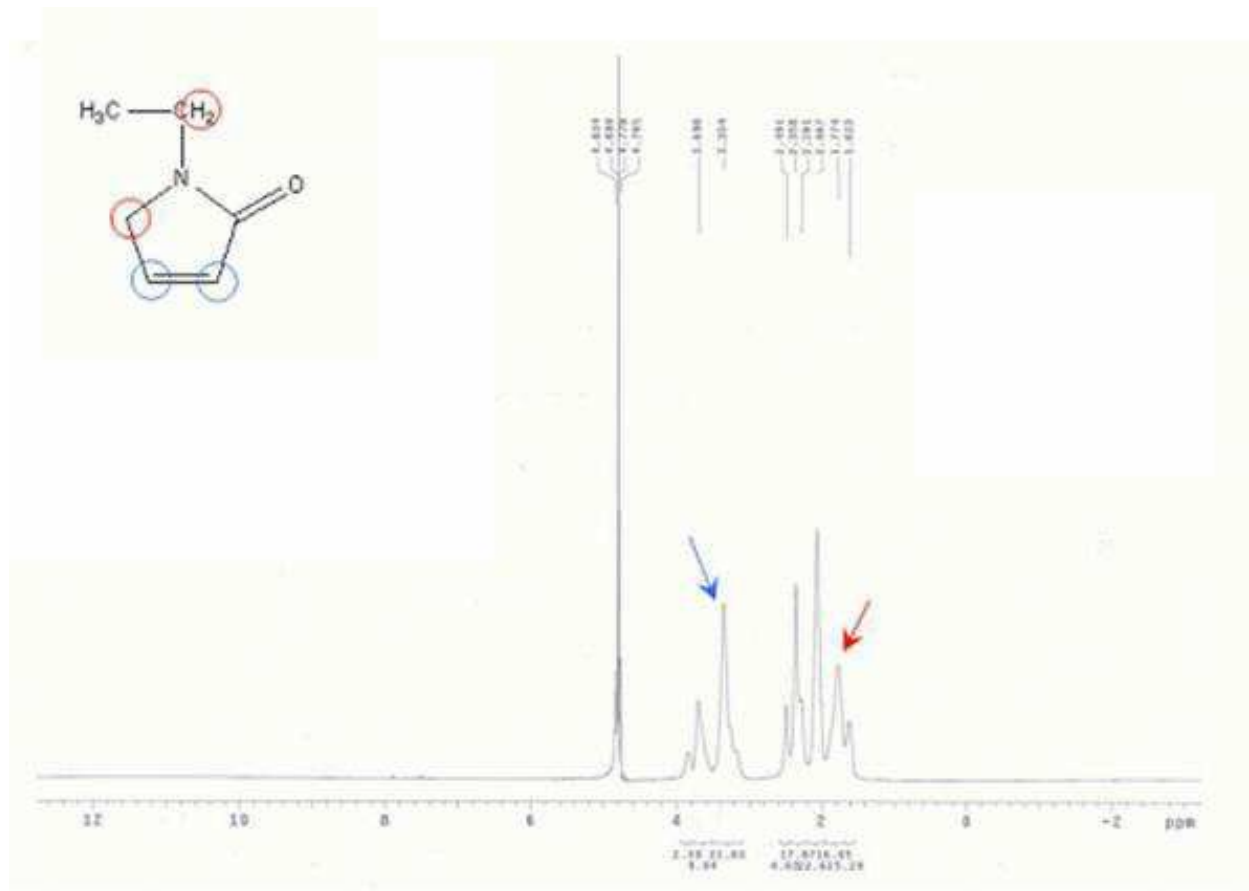
<136> 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 의하면 새로운 점막 점착성 고분자 접합체는 종래의 점막 점착성 고분자에 비하여 증가된 점막 점착력 및 순간 점막 점착성을 지니면서도 이를 제형화 한 경우 투여 부위에서의 이물감이 적으며 사용감 및 유연성이 좋아 점막 투여형 약물 전달 제형 설계에 응용이 가능하다. 또한, 적용되는 점막의 특징에 따라 다층 정제, 박막 필름, 연고 제형, 젤, 산제, 미립구, 캡셀제, 분무제 등 다양한 형태의 제형으로도 제작할 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

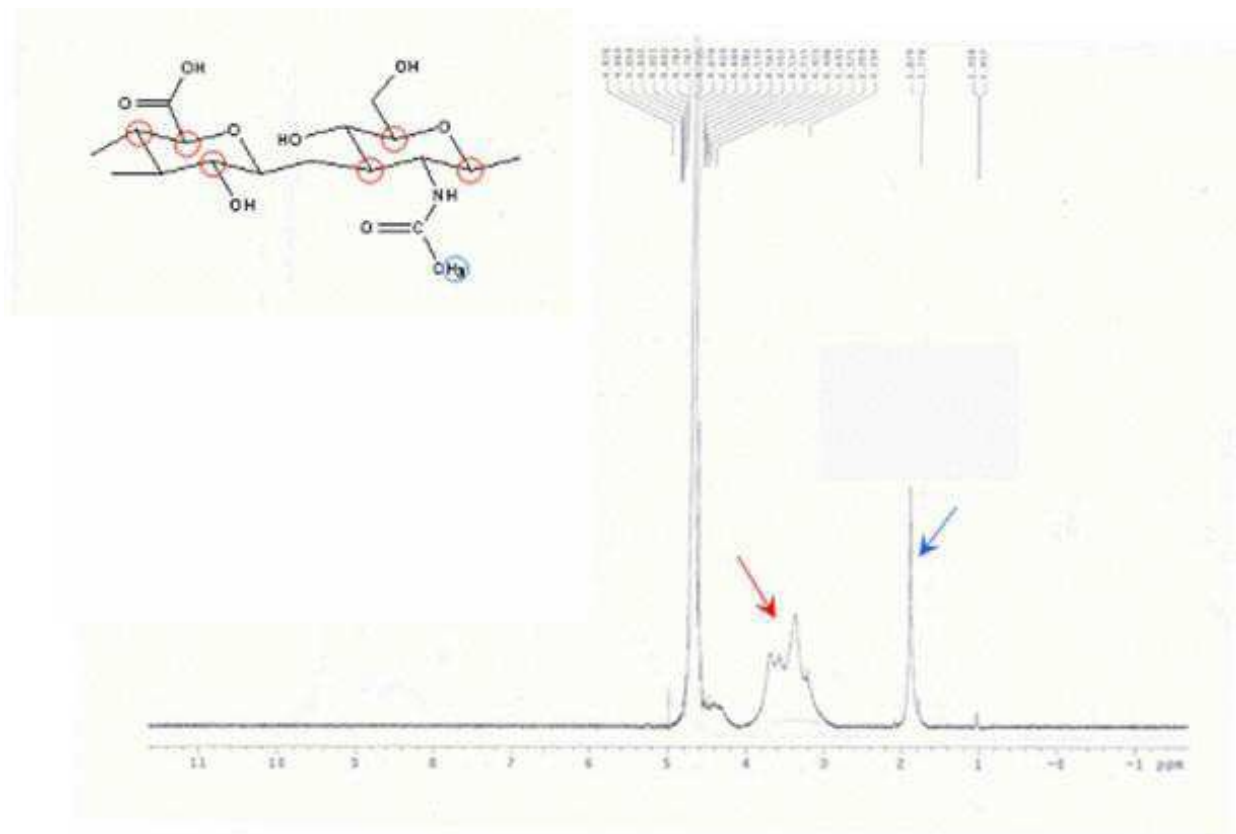
- <1> 도 1은 폴리비닐피롤리돈의 핵자기공명 분석법(nuclear magnetic resonance; NMR) 결과자료이고,
- <2> 도 2는 히알루론산의 핵자기공명 분석법 결과자료이고,
- <3> 도 3은 폴리비닐피롤리돈과 히알루론산 고분자 접합체의 핵자기공명 분석법 결과자료이고,
- <4> 도 4는 폴리비닐피롤리돈 소재의 접합체 및 각종 고분자들의 점막 부착력을 물성분석기(texture analyzer)로 비교한 결과를 나타낸 것이고,
- <5> 도 5는 폴리비닐피롤리돈 소재의 접합체 및 각종 고분자들의 점막 표면에서의 순간 점막 점착성을 비교한 결과를 나타낸 것이며,
- <6> 도 6은 폴리비닐피롤리돈 소재의 접합체 및 각종 고분자의 인체 구강 점막에서의 체류성을 비교한 결과를 나타낸 것이다.

도면

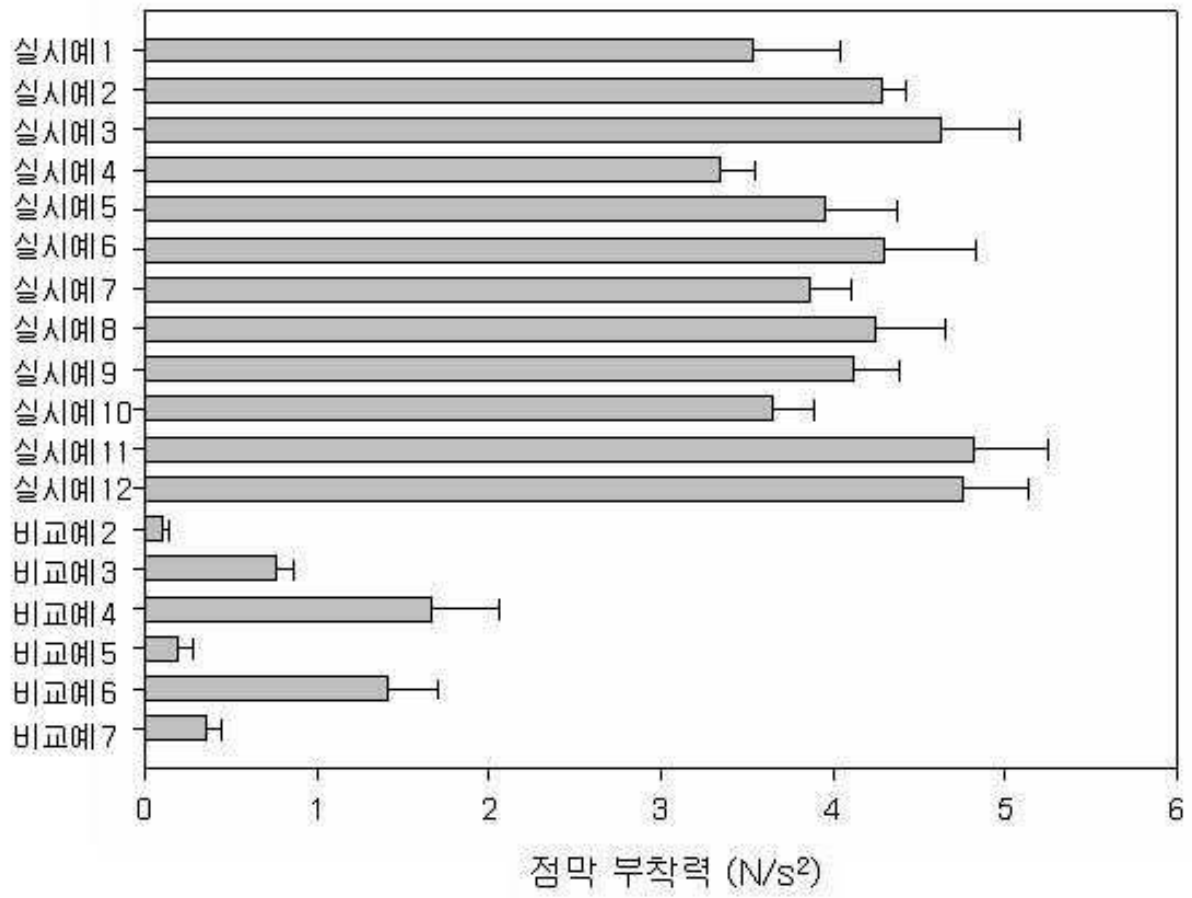
도면1



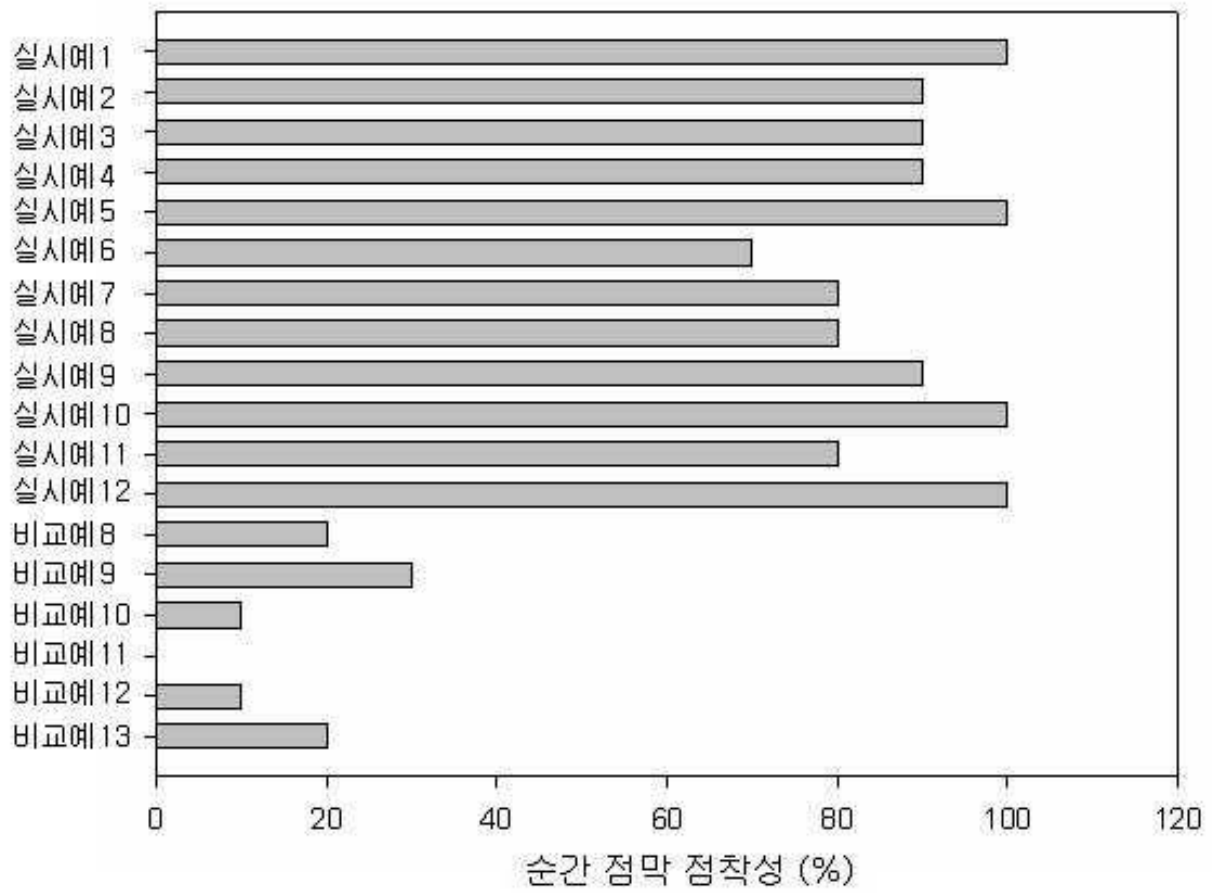
도면2



도면4



도면5



도면6

