(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0025011
(43) 공개일자 2017년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/36 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) *A61K 47/30* (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/36 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0120789
(22) 출원일자 2015년08월27일
심사청구일자 2015년08월27일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
(72) 발명자
김현구
서울특별시 서초구 반포대로39길 63-8, A-402 (반포동, 반포서래월드메르디앙라스칼라)
최영빈
서울특별시 강남구 압구정로 113, 23동 201호 (압구정동, 미성아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
정은열

전체 청구항 수 : 총 10 항

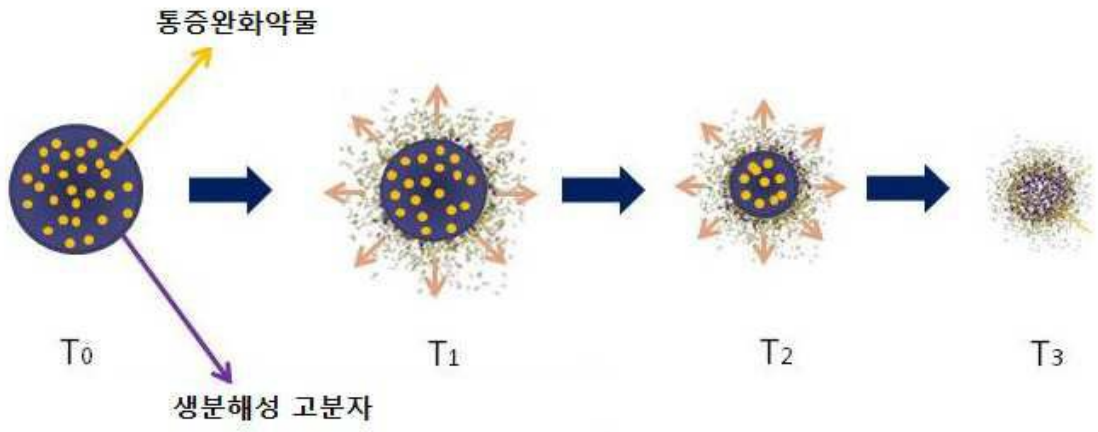
(54) 발명의 명칭 **통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치**

(57) 요 약

본 발명은 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치에 관한 것으로서, 더욱 구체적으로는, 피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제1 조성물; 및 피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물을 포함하되, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1a



증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약학적 조성물은 외과적 수술에 있어 수술 과정 중 수술 부위의 봉합 전에 직접 주입 전달이 가능할 뿐만 아니라, 수술 부위에 고정이 가능하고, 또한 고정된 위치에서 통증 부위에 장기간의 약물전달을 가능하게 한다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 1회 주입에 따른 약효 유지 기간을 극단적으로 연장시킬 수 있는 바, 환자의 순응도를 높일 뿐만 아니라, 궁극적으로 약제비 절감의 효과를 거둘 수도 있다. 더 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물에는 수용성 또는 지용성의 다양한 약물종을 도입할 수 있으므로, 통증 억제 용도로서 뿐만 아니라, 항염증제, 항암제, 호르몬 제제 등과 같은 다양한 용도의 서방형 약물 제제를 개발하는 것이 가능하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 38/363 (2013.01)
A61K 38/4833 (2013.01)
A61K 47/30 (2013.01)
(72) 발명자
김세나
인천광역시 연수구 비류대로 92 (옥련동)
최병현
서울특별시 금천구 남부순환로112길 1-12, 803호(가산동, 테소로 오피스텔)

명 세 서

청구범위

청구항 1

피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제1 조성물; 및

피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물

을 포함하되, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 생분해성 고분자는 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(카프로락톤), 폴리(락틱산), 폴리에스테르, 폴리(글리콜산), 폴리(히드록시알카노에이트), 폴리(3-히드록시부티레이트), 그 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 통증완화약물은 부피바카인, 리도카인, 테트라카인, 에피네프린, 아세틸살리실산, 파라세타몰, 모르핀, 페티딘 (pethidine), 날록손 (naloxone) 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 피브리노겐 응고 촉진 인자는 트롬빈, 혈액응고촉진효소 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제1 조성물 또는 상기 제2 조성물은 추가적으로 상기 통증완화약물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 통증완화약물은 상기 생분해성 고분자 100 중량부를 기준으로 1 중량부 내지 40 중량부의 함량으로 담지되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제2 조성물은 상기 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 통증완화약물은 상기 제1 조성물 또는 상기 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 5 중량부 내지 50 중량부의 함량으로 포함되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 상기 환자의 통증 부위에 동시 적용되어 혼합되는 것을 특징으로 하는 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물.

청구항 10

제1 조성물을 수용하는 제1 수용부;

제2 조성물을 수용하는 제2 수용부;

상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부 각각의 일 말단에 설치되고, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 각각 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시에 압출하기 위한 가압 수단;

상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시 압출된 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 혼합하는 혼합관; 및

상기 혼합관으로부터 이송된 혼합 조성물을 환자의 통증 부위에 투여하기 위한 투여부를 포함하는, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 투여 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물 및 그 투여를 위한 투여 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 폐암 수술 등의 외과적 수술 후에 환자는 수술 부위의 신경계에 심한 통증이 지속되며, 수술로 인한 통증이 완화된 이후에도 장기간에 걸친 만성 통증이 지속적으로 유지되는 경향이 있다. 이에, 수술 후의 급성 통증에 대한 처치로는 진통제가 지속적으로 방출되는 약물 저장 장치를 외과적 시술을 통하여 부착함으로써 환자의 통증을 경감시켜 주는 방안이 널리 사용되고 있다. 그러나, 이러한 장치의 경우 외부에 약물 저장 장치가 있어 환자의 활동에 있어 제약이 있을 뿐만 아니라, 추가 감염의 위험 또한 존재한다는 문제점이 있다. 또한, 급성 통증의 완화를 위한 처치가 끝난 이후에는 해당 약물 저장 장치를 제거한 후에 환자가 퇴원하게 되지만, 퇴원 이후에도 환자가 큰 고통을 느끼는 것으로 보고되고 있다. 따라서, 퇴원 이후에도 장기적인 통증을 호소하는 환자를 위해서, 진통제를 처방하는 등의 후속 조치를 취하고 있으나, 이는 약물 오남용의 문제를 야기하고, 더 나아가, 통증의 지속기간이 환자에 따라서는 수 개월 동안 지속되는 점을 감안할 때, 약물에 대한 감수성이 낮아지는 등 환자의 인체에 부작용을 발생시킬 소지가 있다.

[0003] 한편, 급성 통증 완화를 위한 약물 주입 장치 이외에도, 환자의 국부 통증을 억제하기 위해서 1회성 통증억제 약물을 주사하는 방법도 있으며, 이는 그 약효 발생이 신속하다는 특징으로 인해서 의료용으로 널리 사용되어 오고 있다. 그러나, 이러한 1회성 통증억제 약물의 체내 약효 유지 기간은 단지 2 시간 ~ 9 시간에 불과하며, 따라서 장기적 통증억제 효과를 기대할 수가 없다는 문제점이 있다. 이에, 장기적으로 약효가 지속되는 새로운 통증 치료제에 대한 개발 요구가 대두되고 있다.

[0004] 통증 완화 또는 마취 조성물과 관련하여, 대한민국 공개특허공보 제2013-0136595호에서는 SAIB와 같은 당 에스테르를 포함하는 지속적인 국소 마취제 조성물을 개시하고 있으며, 이는 비중합체성 담체 물질 및 마취제 성분을 함유하는 마취 조성물로서, 초기에 과다한 약물 방출 없이 지속적인 국소 마취를 가능하게 하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 대한민국 공개특허공보 제1998-0020587호에서는 서방성 국소마취제 및 그 제조방법을 개시하고 있으며, 이는 국소마취제 25 내지 75 중량%와 생분해성 고분자 25 내지 75 중량%로 구성되는 주성분에 대해서 덱사메타손이 첨가된 것을 특징으로 하는 서방성 국소마취제에 관한 것이다.

[0005] 그러나, 종래 보고된 통증 완화 또는 마취 조성물의 경우, 그 지속 시간이 길지 않고, 따라서 극심한 장기간의 통증을 수반하는 외과적 수술 후 치유 과정에 적용하기에 적합하지 않으며, 통증을 유발하는 수술 부위 또는 상처 부위에 직접 적용되는 제형이 아닌 관계로 신속하고 효과적인 통증 완화 효과를 유도해내기가 용이하지 않다는 문제점이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 대한민국 공개특허공보 제2013-0136595호

(특허문헌 0002) 특허문헌 2. 대한민국 공개특허공보 제1998-0020587호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 본 발명에서는 상기 종래 기술의 문제점을 해결하고자, 통증 완화를 위한 약물의 전달에 있어서 기존 약물 치료 방식의 짧은 약효 유지 기간을 극복할 수 있고, 환자의 환부에 직접 장기간의 약물 전달을 가능케 한, 통증 완화 약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위해서,

[0009] 피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제1 조성물; 및

[0010] 피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물

[0011] 을 포함하되, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 생분해성 고분자는 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(카프로락톤), 폴리(락틱산), 폴리에스테르, 폴리(글리콜산), 폴리(히드록시알카노에이트), 폴리(3-히드록시부티레이트), 그 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[0013] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 통증완화약물은 부피바카인, 리도카인, 테트라카인, 에피네프린, 아세틸살리실산, 파라세타몰, 모르핀, 페티딘 (pethidine), 날록손 (naloxone) 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[0014] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 피브리노겐 응고 촉진 인자는 트롬빈, 혈액응고촉진효소 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.

[0015] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 제1 조성물 또는 상기 제2 조성물은 추가적으로 상기 통증완화약물을 더 포함할 수도 있다.

[0016] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 통증완화약물은 상기 생분해성 고분자 100 중량부를 기준으로 1 중량부 내지 40 중량부의 함량으로 담지될 수 있다.

[0017] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 제2 조성물은 상기 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부의 함량으로 포함될 수 있다.

[0018] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 통증완화약물은 상기 제1 조성물 또는 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 5 중량부 내지 50 중량부의 함량으로 포함될 수 있다.

[0019] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 약학적 조성물은 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 상기 환자의 통증 부위에 동시 적용되어 혼합될 수 있다.

[0020] 한편, 본 발명은 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물을 투여하기 위한 투여 장치를 제공하며, 본 발명에 따른 투여 장치는,

[0021] 제1 조성물을 수용하는 제1 수용부;

[0022] 제2 조성물을 수용하는 제2 수용부;

[0023] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부 각각의 일 말단에 설치되고, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 각각 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시에 압출하기 위한 가압 수단;

[0024] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시 압출된 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 혼합하는 혼합

관; 및

[0025] 상기 혼합관으로부터 이송된 혼합 조성물을 환자의 통증 부위에 투여하기 위한 투여부를 포함한다.

발명의 효과

[0026] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 외과적 수술에 있어 수술 과정 중 수술 부위의 봉합 전에 직접 주입 전달이 가능할 뿐만 아니라, 수술 부위에 고정이 가능하고, 또한 고정된 위치에서 통증 부위에 장기간의 약물전달을 가능하게 한다. 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 1회 주입에 따른 약효 유지 기간을 극단적으로 연장시킬 수 있는 바, 환자의 순응도를 높일 뿐만 아니라, 궁극적으로 약제비 절감의 효과를 거둘 수도 있다. 더 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물에는 수용성 또는 지용성의 다양한 약물종을 도입할 수 있으므로, 통증 억제 용도로서 뿐만 아니라, 항염증제, 항암제, 호르몬 제제 등과 같은 다양한 용도의 서방형 약물 제제를 개발하는 것이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1a는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 시간이 지나면서 생분해성 고분자가 분해됨에 따라서 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체로부터 방출되는 과정을 개략적으로 도시한 도면이고, 도 1b는 마이크로 입자로부터의 1차적 약물방출 및 피브린 클롯으로부터의 2차적 약물방출에 의해서 약물방출 지연효과가 달성되는 과정을 개략적으로 도시한 도면이다.

도 2는 본 발명에 따른 투여 장치에 대한 개략적인 도면이다.

도 3a 내지 3c는 본 발명에 따른 조성물 제조에 있어서, 부피바카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자에 대한 SEM 사진 (3a 및 3b) 및 리도카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자에 대한 SEM 사진 (3c)을 도시한 도면이다.

도 4a 및 4b는 본 발명에 따른 조성물 제조에 있어서, 부피바카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자의 약물방출 특성 (4a) 및 리도카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자의 약물방출 특성 (4b)을 도시한 그래프이다.

도 5a 및 5b는 본 발명에 따른 조성물 제조에 있어서, 부피바카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자를 포함하는 약학적 조성물의 약물방출 특성 (5a) 및 리도카인이 담지된 생분해성 고분자로 이루어진 마이크로 입자를 포함하는 약학적 조성물의 약물방출 특성 (5b)을 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하, 도면 및 실시예를 참조하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

[0029] 본 발명은 생분해성 고분자에 통증완화약물을 담지시켜서 환자의 통증 부위에서 안정적으로 통증완화약물이 방출되도록 하되, 장기간에 걸친 지속적 약물 방출이 가능하도록 하기 위해서 생분해성 고분자, 통증완화약물, 피브리노겐 및 피브리노겐 응고 촉진 인자 사이의 상호작용을 활용한다.

[0030] 따라서, 본 발명에서는,

[0031] 피브리노겐 응고 촉진 인자를 포함하는 제1 조성물; 및

[0032] 피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물

[0033] 을 포함하되, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물 중 적어도 하나의 조성물에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 포함되는, 통증완화약물의 지속성 방출을 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0034] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 환자의 통증 부위에 동시 투여되어 혼합된다. 이는, 제1 조성물 중에 포함된 피브리노겐 응고 촉진 인자와 제2 조성물 중에 포함된 피브리노겐 용액이 서로 혼합되는 경우, 피브린 단백질을 형성하여 응고되는 바, 본 발명에 따른 조성물의 응고는 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에 개시되어서는 아니 되기 때문이다. 따라서, 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 별도의 수용기에 분리수용되던 제1 조성물 중의 피브리노겐 응고 촉진 인자와, 제2 조성물 중의 피브리노겐은 환자의 통증 부위에 적용된 이후에는 서로 혼합되어 피브린 단백질로의 응고가 개시된다. 한편, 상기 피브리노겐 응고 촉진 인자로는 트롬빈, 다양한 혈

액응고촉진효소 (hemocoagulase) 또는 그 혼합물을 예로 들 수 있다.

[0035] 본 발명의 약학적 조성물 중 상기 생분해성 고분자는 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA), 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리(카프로락톤), 폴리(락틱산), 폴리에스테르, 폴리(글리콜산), 폴리(히드록시알카노에이트), 폴리(3-히드록시부티레이트), 그 공중합체 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있으며, 이에 담지되는 통증완화약물은 부피바카인, 리도카인, 테트라카인, 에피네프린, 아세틸살리실산, 파라세타몰, 모르핀, 페티딘 (pethidine), 날록손 (naloxone) 및 그 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 특히, 생분해성 고분자로서 PLGA를 사용하는 경우, PLGA는 친수성 성분과 소수성 성분이 함께 존재하는 형태의 고분자이기 때문에, 담지하고자 하는 약물이 친수성 또는 소수성인지 여부에 관계없이 효과적으로 통증완화약물을 담지할 수 있다는 장점이 있다.

[0036] 본 발명에서는 상기와 같이 통증완화약물이 일차적으로 생분해성 고분자에 담지됨으로써 1차적 약물 서방출 효과를 거둘 수 있게 된다. 도 1a에는 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물이 시간이 지나면서 생분해성 고분자가 분해됨에 따라서 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체로부터 방출되는 과정을 개략적으로 도시하였으며, 도 1a를 참조하면, T_0 시점으로부터 T_3 시점까지 시간이 경과함에 따라서 생분해성 고분자는 분해되어 직경이 작아지고, 이에 따라 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체 내부에 포획되어 있던 통증완화약물이 서서히 방출되게 된다. 더 나아가, 도 1b에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 복합체에서, 통증완화약물은 마이크로 크기의 입자에서 1차적으로 방출되며, 이와 같이 1차적 약물 방출이 이루어진 이후에는 피브린 응고체가 2차적으로 작용하여 급격한 약물 방출을 막는 차폐막의 역할을 하게 되고, 결과적으로 더욱 향상된 약물방출 지연효과를 달성할 수 있게 된다.

[0037] 상기 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체는, 생분해성 고분자와 담지되는 통증완화약물을 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매에 동시에 용해시킨 다음, 소정량의 계면활성제가 용해된 수용액과 혼합 및 교반하고, 이어서 유기 용매 성분의 증발 및 생성된 마이크로 크기의 복합체를 원심분리에 의해서 분리함으로써 제조할 수 있다. 이때, 생분해성 고분자에 담지되는 통증완화약물의 함량은 환자의 통증완화 정도에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 약물의 서방출에도 영향을 미치는 바, 본 발명에 있어서, 상기 통증완화약물은 상기 생분해성 고분자 100 중량부를 기준으로 1 중량부 내지 40 중량부의 함량으로 담지되는 것이 바람직하다. 상기 통증완화약물의 함량이 1 중량부 미만인 경우에는 충분한 통증완화 효과를 거둘 수 없다는 문제점이 있고, 40 중량부를 초과하는 경우에는 충분한 서방출 효과를 거둘 수 없다는 문제점이 있다.

[0038] 이러한 통증완화약물은 본 발명에 따른 약학적 조성물의 용도에 따라서, 생분해성 고분자에 담지되는 통증완화약물 이외에도 추가적인 함량으로 더 함유될 수도 있다. 즉, 생분해성 고분자에 담지된 통증완화약물은 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체의 형태로 존재하여 상기 생분해성 고분자의 경시적인 분해와 함께 서서히 방출되지만, 추가적으로 함유된 통증완화약물의 경우, 이는 초기의 큰 통증을 신속히 완화시킬 수 있는 작용을 한다. 따라서, 환자의 통증 정도 및 이에 대한 치료 계획에 따라서 추가적으로 통증완화약물을 더 포함시킬 수도 있다. 이때, 추가적인 통증완화약물의 함량은 상기 제1 조성물 또는 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 5 중량부 내지 50 중량부일 수 있다.

[0039] 더 나아가, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 2차적 약물 서방출 효과는 제1 조성물 중에 포함된 피브리노겐 응고 촉진 인자와 제2 조성물 중에 포함된 피브리노겐 용액이 혼합 투여에 의해서 반응하여 피브린이 형성됨으로써 거둘 수 있다. 즉, 환자의 상처 부위에 투여시 상기 제1 조성물과 제2 조성물은 혼합되며, 이에 의해서 피브리노겐 응고 촉진 인자와 피브리노겐 용액이 반응하여 피브린 섬유소를 형성하게 되고, 형성된 피브린은 조성물 중에 포함된 통증완화약물의 방출을 더욱 늦추는 효과를 발휘하게 된다. 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체에 의한 1차적 약물 서방출 효과에 더해서, 피브린에 의한 2차적 약물 서방출 효과를 거둘 수 있기 때문에, 더욱 효과적으로 통증완화약물의 장기간 방출을 가능하게 한다.

[0040] 한편, 상기 제1 조성물과 제2 조성물의 상대적인 함량 역시 약물방출 프로파일 등의 특성에 영향을 미치게 되며, 바람직하게는, 상기 제2 조성물은 상기 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부의 함량으로 포함될 수 있는 바, 상기 제2 조성물의 함량이 70 중량부 미만인 경우에는 상대적으로 많은 트롬빈의 작용에 의해서 피브린 응고체가 빠르게 응고하게 되고, 이는 주사기 주입부의 연결 부분에서 혼합물이 환부에 도입되기도 전에 응집을 야기하게 되므로 주사기 주입부가 막힐 수 있는 문제점이 있고, 130 중량부를 초과하는 경우에는 혼입 과정의 피브리노겐 대비 트롬빈의 함량이 너무 적어서 응고시간 지연 및 불완전한 피브린 응고체 형성에 따른 약물 서방출 효과 감소를 초래할 수 있다는 문제점이 있다.

[0041] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 환자의 체중, 연령, 통증 정도 등에 따라서 적당한 함량으로 투여될 수

있는 바, 예를 들어 환자의 통증 부위에 환자 체중 대비 약학적 조성물에 함유된 통증완화약물 (예를 들어, 부피바카인)을 기준으로 2 mg/kg 이하의 투여량으로 적용될 수 있다.

[0042] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 전술한 바와 같이, 환자의 통증 부위에 적용되기 이전에는 제1 조성물 및 제2 조성물이 각각 분리수용되며, 적용시에 환자의 통증 부위에 동시 투여되어 혼합되어야 하는 바, 이를 위해서 특별히 제작된 투여 장치가 사용된다. 따라서, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여 장치는,

[0043] 제1 조성물을 수용하는 제1 수용부;

[0044] 제2 조성물을 수용하는 제2 수용부;

[0045] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부 각각의 일 말단에 설치되고, 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 각각 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시에 압출하기 위한 가압 수단;

[0046] 상기 제1 수용부 및 상기 제2 수용부로부터 동시 압출된 상기 제1 조성물 및 상기 제2 조성물을 혼합하는 혼합관; 및

[0047] 상기 혼합관으로부터 이송된 혼합 조성물을 환자의 통증 부위에 투여하기 위한 투여부를 포함한다.

[0048] 도 2에는 본 발명에 따른 투여 장치에 대한 개략도를 도시하였으며, 도 2를 참조하면, 본 발명에 따른 투여 장치는 제1 조성물을 수용하는 제1 수용부 (210) 및 제2 조성물을 수용하는 제2 수용부 (220)를 포함하며, 상기 제1 및 제2 수용부 (210, 220)의 일 말단에는 각 수용부 내에 수용된 조성물들을 가압하여 압출시키기 위한 가압 수단 (230)이 구비된다. 환자의 상처 부위에 투여시 상기 가압 수단 (230)을 누르게 되면 상기 제1 및 제2 수용부 (210, 220)에 수용된 제1 및 제2 조성물이 수용부의 배출구 방향으로 압출되며, 배출구에는 상기 제1 및 제2 조성물을 혼합하기 위한 혼합관 (240)이 연결되어 있다. 이어서, 상기 혼합관 (240)에서 혼합된 조성물은 주사 바늘 등과 같은 투여부 (250)를 통해서 환자의 상처 부위에 투여되며, 투여 이후에는 상기 제1 조성물 중의 피브리노겐 응고 촉진 인자와 상기 제2 조성물 중의 피브리노겐 용액이 반응하여 피브린을 형성하게 된다.

[0049] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 하되, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0050] **실시예**

[0051] 생분해성 고분자-통증완화약물 복합체의 제조

[0052] 생체적합성 고분자인 폴리(락틱-co-글리콜릭산) (PLGA) 500 mg과, 상기 생체적합성 고분자에 담지되는 통증완화약물인 부피바카인 300 mg을 메틸렌 클로라이드 (MC) 12 g에 동시 용해시킨 후, 용해된 용액을 폴리비닐알코올 (PVA) 1 g을 용해시킨 100 g의 탈이온수에 혼합하고 400 rpm의 속도로 1 시간 동안 교반하였다. 이때, 교반과 동시에 진공 펌프를 사용하여 PLGA 용해에 사용한 MC를 증발시켰다. 교반이 종료된 후에 생성된 마이크로 입자를 250 ㎛ 직경의 일정한 세공을 갖는 필터를 사용하여 분리한 다음, 원심분리 과정을 거쳐서 수득하였다. 수득한 마이크로 입자는 PVA를 제거하기 위해서 탈이온수로 4회 내지 5회 세척하였으며, 다시 원심분리기를 사용하여 수득하는 과정을 반복하였다. 최종적으로 동결건조기를 사용하여 잔류 수분을 완전히 제거함으로써 건조 상태의 분말을 570 mg 제조하였다.

[0053] 한편, PLGA 및 부피바카인의 첨가량을 달리 해주고, 공정 조건을 달리해 줌으로써 하기 표 1에서와 같이 1 mg 마이크로 입자 당 부피바카인의 함량이 상이한 8 종의 마이크로 입자들을 제조하였다.

표 1

[0054]

순번	PLGA 조성 (PLA:PGA)	부피바카인/PLGA (mg/mg)	부피바카인 함량 (㎍/ 1 mg 마이크로 입자)
1	50:50	10/500	12.4
2	50:50	20/500	36.3
3	50:50	50/500	110.9
4	50:50	100/500	183.6
5	50:50	200/500	270.1
6	50:50	300/500	351.2
7	50:50	400/500	-

[0055] 상기 표 1에서 부피바카인의 함량은 제작된 약물담지 마이크로입자 10 mg을 DMF 1 ml에 용해시키고, 이를 UV-Vis 스펙트로스코피를 사용하여 부피바카인 272 nm의 흡광 영역에서 흡광도를 측정함으로써 정량 분석하였다.

[0056] 표 1을 참조하면 5번 조건의 마이크로 입자가 가장 우수한 부피바카인 함량을 나타내는 것을 알 수 있으며, 약물 도입량이 과다한 경우, MC 내 약물 용해가 불가능하여 마이크로 입자로의 제작이 불가능하였다. 도 3a 및 3b에는 상기 표 1 중 5번 마이크로 입자에 대한 SEM 사진을 도시하였다.

[0057] 한편, 통증완화약물로서 리도카인을 사용한 점을 제외하고는, 상기 방법과 동일하게 리도카인이 담지된 마이크로 입자 역시 제조하였으며, 도 3c에는 리도카인이 담지된 마이크로 입자에 대한 SEM 사진을 도시하였다.

[0058] 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 생분해성 고분자 중량 대비 통증완화약물의 함량을 달리하며 최종 생성물의 약물 도입량이 각기 다른 다양한 마이크로 입자를 제조하였으며, 이렇게 제조된 다양한 마이크로 입자들은 환부의 크기 및 상태, 또한 목적 전달량에 따라서 선택적으로 활용될 수 있다.

[0059] 마이크로 입자의 시간에 따른 인 비트로 약물 방출 특성

[0060] 상기 제조된 마이크로 입자 중, 표 1의 5번 마이크로 입자의 시간에 따른 약물 방출 특성을 HPLC (High-performance liquid chromatography)에 의해서 분석하였다. 상기 제조된 부피바카인 담지 마이크로 입자 20 mg을 PBS (pH 7.4) 완충용액 5 ml에 혼합하고, 정해진 시간마다 용액 1 ml를 취한 다음, 새로운 PBS 완충용액을 다시 1 ml 채워 넣었다. 상기 정해진 시간에 수득한 1 ml의 PBS 내에 방출된 약물의 양을 HPLC (이동상, ACN:pH 2.5 완충용액 = 15:85)를 사용하여 주입 부피 20 ㎕로 데이터를 취득 및 산출하였으며, 그 결과를 도 4a에 도시하였다. 또한, 마찬가지로 상기 제조된 리도카인을 포함하는 마이크로 입자에 대한 약물 방출 특성도 분석하였으며, 그 결과를 도 4b에 도시하였다. 도 4a 및 4b를 참조하면, 상기 마이크로 입자들은 약 20일까지의 장기간에 걸쳐서 부피바카인 및 리도카인을 서서히 방출함을 알 수 있다.

[0061] 주사제형의 준비 및 본 발명에 따른 조성물의 시간에 따른 인 비트로 약물 방출 특성

[0062] 상기에서 제조한 표 1의 5번 조건의 마이크로 입자 20 mg과 트롬빈 2.28 mg을 Na-시트레이트, NaCl 용액 0.3 ml 중에 균일하게 혼합한 제1 조성물 용액을 준비하였다. 또한, 피브리노겐 27 mg을 인간 팩터 XIII, 인간 알부민, 아르기닌 HCl, 이소류신, Na-시트레이트, NaCl 용액 0.3 ml 중에 균일하게 혼합한 제2 조성물 용액을 준비하였다. 상기 제1 조성물 및 제2 조성물을 각각 다른 주사기에 주입한 다음, 도 2에 도시된 바와 같은 two-syringe clip에 장착하였다. 각각 장착된 주사기들을 동시에 가압 압출시킴으로써 말단 혼합관에서 상기 제1 조성물 및 제2 조성물이 혼합되도록 하였으며, 혼합과 동시에 환자의 환부에 적용하였다. 환부 적용 수 초 이내에 피브린 클롯 (fibrin clot)이 형성됨을 확인할 수 있었다.

[0063] 상기 주사제형의 시간에 따른 약물 방출 특성을 pH 7.4 PBS 완충용액 하 인 비트로 약물방출 실험을 통하여 정해진 스케쥴에 맞추어 수득한 후 이를 HPLC를 이용하여 분석하였으며, 그 결과를 도 5a에 도시하였다. 구체적으로는, 약물이 담지된 마이크로 입자와 함께 형성된 피브린 응고체를 5 ml의 pH 7.4 PBS 완충용액에 담그고, 이를 37 ℃의 항온 인큐베이터에 넣은 후, 약물방출 샘플을 얻기 위하여 정해진 스케쥴에 맞추어 1 ml의 pH 7.4 PBS 완충용액을 채취하고 새로운 1 ml의 pH 7.4 PBS 완충용액을 채워 넣었다. 수득한 날짜별 샘플은 HPLC를 이용하여 정량분석하여 측정하였다. 도 5a를 참조하면, 본 발명에 따른 조성물의 약물 서방출 능력은 약 35일까지 연장됨을 알 수 있다.

[0064] 마찬가지 방법에 의해서 리도카인이 담지된 마이크로 입자를 포함하는 조성물에 대해서도 약물 서방출 특성을 분석하였으며, 그 결과를 도 5b에 도시하였다. 도 5b에서도 마찬가지로, 약물 서방출 능력은 30일 이상 지속된다는 사실을 알 수 있다.

[0065] 한편, 제1 조성물과 제2 조성물의 함량비를 달리해가며 다양한 조성물을 제조하였는 바, 구체적으로 하기 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이 다양한 제1 조성물 대 제2 조성물의 함량비를 갖는 조성물들을 제조하였다:

표 2

[0066]

순번	제1 조성물 (트롬빈 용액) mg	제 2 조성물 (피브리노겐 용액) mg	마이크로입자 로딩양 mg	제1조성물 대비 제2 조성물 비율 (%)	피브린 응집체 응고여부 평가
1	200	120	20	60	주입기내부응고
2	200	140	20	70	정상
3	200	160	20	80	정상

4	200	180	20	90	정상
5	200	200	20	100	정상
6	200	220	20	110	정상
7	200	240	20	120	정상
8	200	260	20	130	정상
9	200	280	20	140	응고지연

[0067] 상기 표 2를 참조하면, 제2 조성물의 함량이 제1 조성물 100 중량부를 기준으로 70 중량부 내지 130 중량부 범위 내에 속하는 2번 내지 8번 샘플들의 경우, 정상적인 피브린 응집체가 형성되었으나, 이러한 범위 미만인 1번 샘플의 경우, 트롬빈 함량이 과다한 관계로 피브린 응고체가 너무 빠르게 생성되어 주입기 내부에서 응고되는 결과를 초래하고, 반대로 상기 범위를 초과하는 9번 샘플의 경우, 트롬빈 함량이 상대적으로 너무 적어서 응고 시간이 지연되는 것을 알 수 있다.

[0068] 통증완화약물이 추가적으로 포함된 조성물 제조

[0069] 급성 통증 완화를 위한 조성물로서, 피브리노겐 용액을 포함하는 제2 조성물 중에 추가적으로 부피바카인이 포함된 조성물을 제조하였다. 이때, 제2 조성물과 제1 조성물은 1:1의 비율로 고정하였으며, 통증완화약물이 담지된 마이크로 입자의 경우, 입자 내 통증완화약물의 함량은 마이크로 입자 1 mg 당 270 ㎍으로 하였고, 마이크로 입자의 함량은 40 mg으로 고정한 조건에서 제2 조성물 중에 추가로 포함되는 부피바카인의 함량을 변화시켜 가면서, 그에 따른 약물 방출 특성을 평가하였다. 이때, 추가적으로 포함되는 부피바카인의 함량이 과다한 경우 피브린 응고체의 형성이 저해되었으며, 하기 표 3을 참조하면, 추가적인 부피바카인의 함량이 제2 조성물 100 중량부를 기준으로 50 중량부를 초과하는 5번 샘플의 경우 피브린 응고체가 형성되지 않았다.

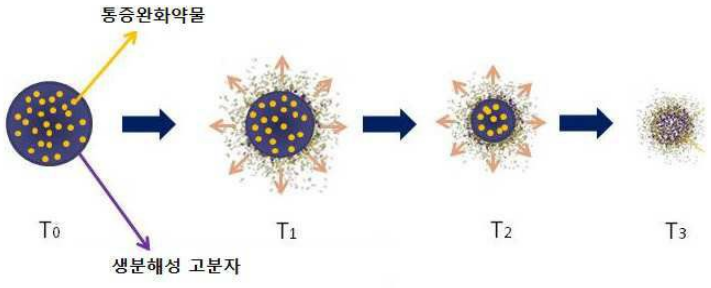
표 3

[0070]

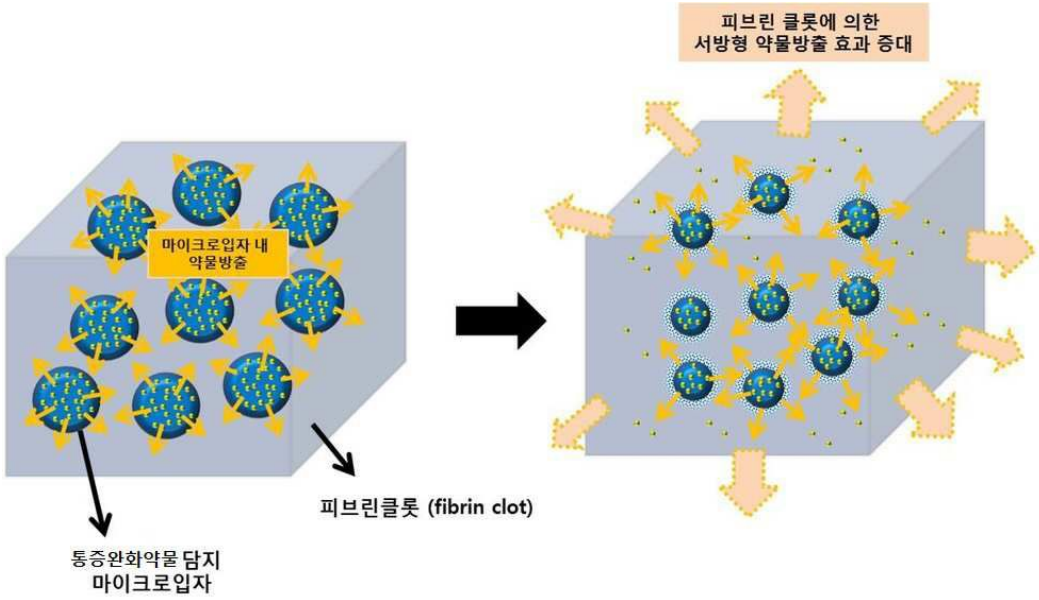
순번	마이크로입자 중량 (mg)	추가 혼입된 부피바카인 중량 (mg)	제1조성물 중량 (mg)	제2조성물 중량 (mg)	피브린 응고체 형성여부	day 7 기준 약물방출량 평가
1	40	10	200	200	가능	72.18%
2	40	20	200	200	가능	76.32%
3	40	50	200	200	가능	81.36%
4	40	100	200	200	가능	83.64%
5	40	150	200	200	응고불가	-

도면

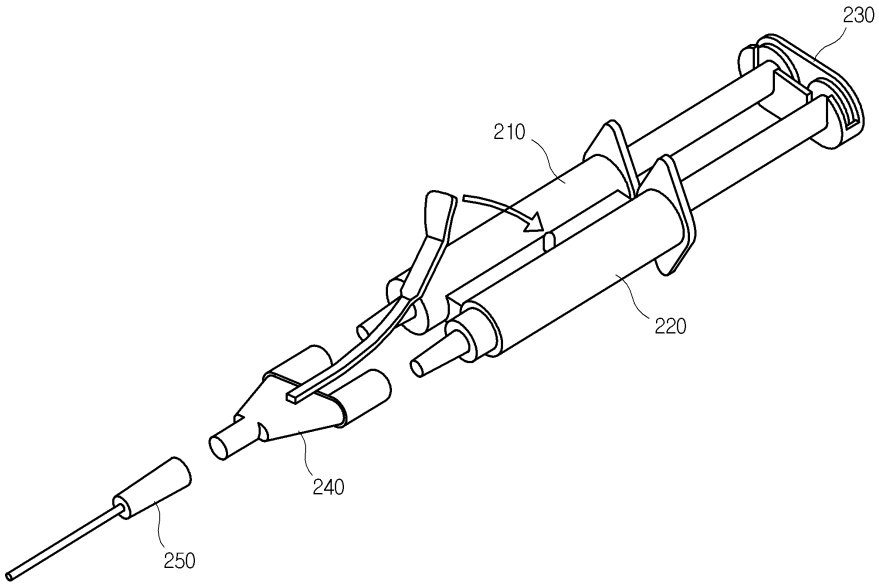
도면1a



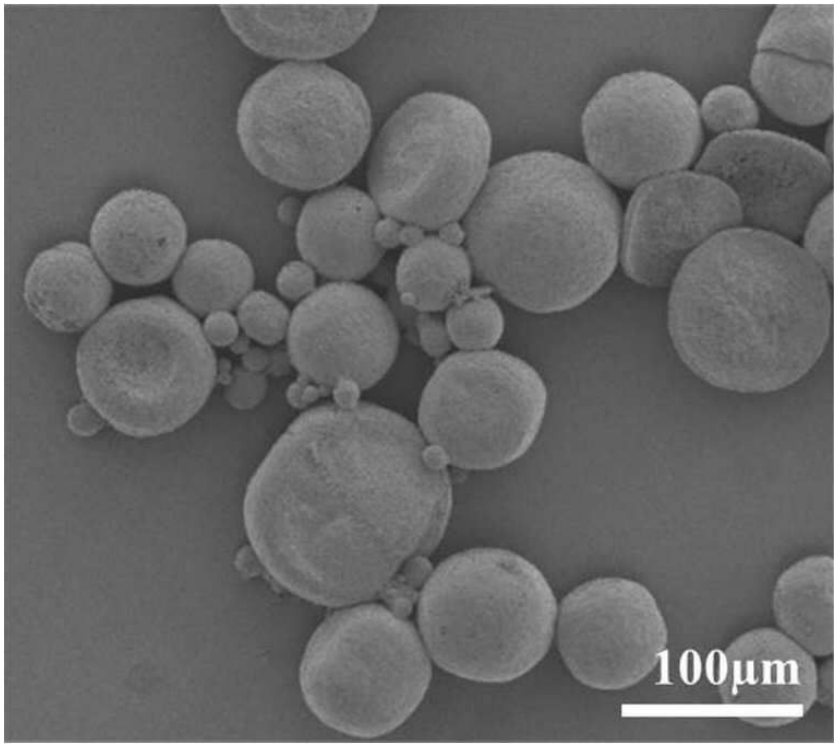
도면1b


피브린 클롯에 의한
서방형 약물방출 효과 증대
마이크로입자 내
약물방출
피브린클롯 (fibrin clot)
통증완화약물 담지
마이크로입자

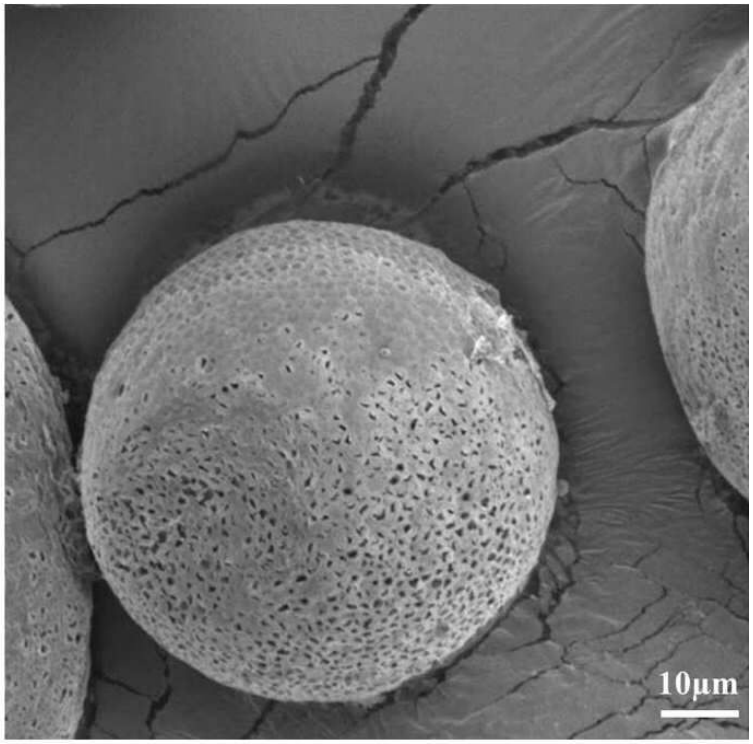
도면2


230
210
220
240
250

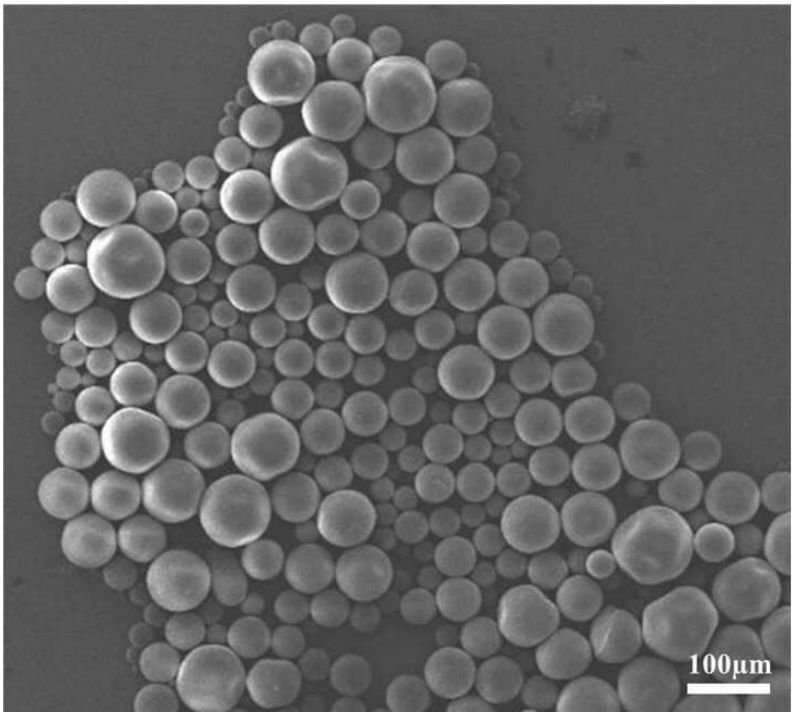
도면3a



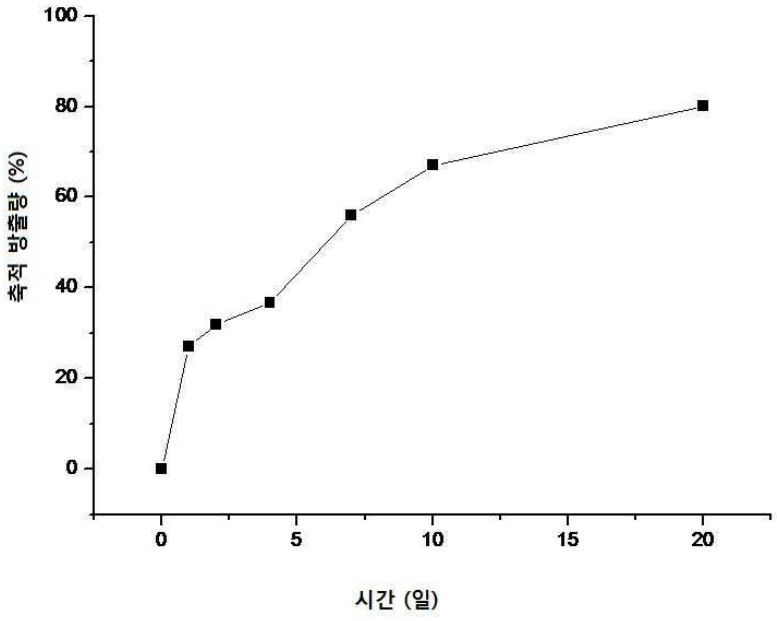
도면3b



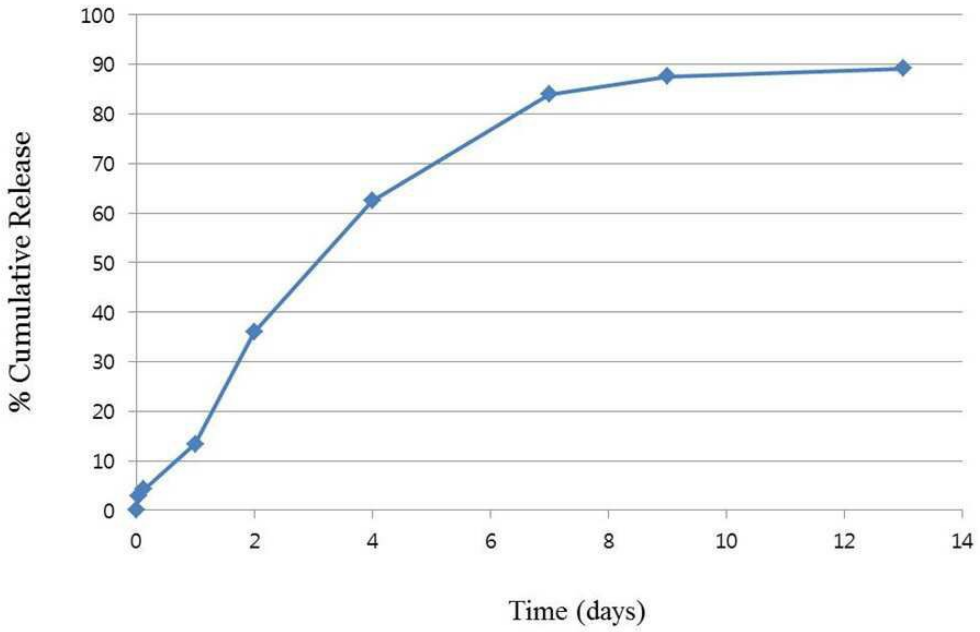
도면3c



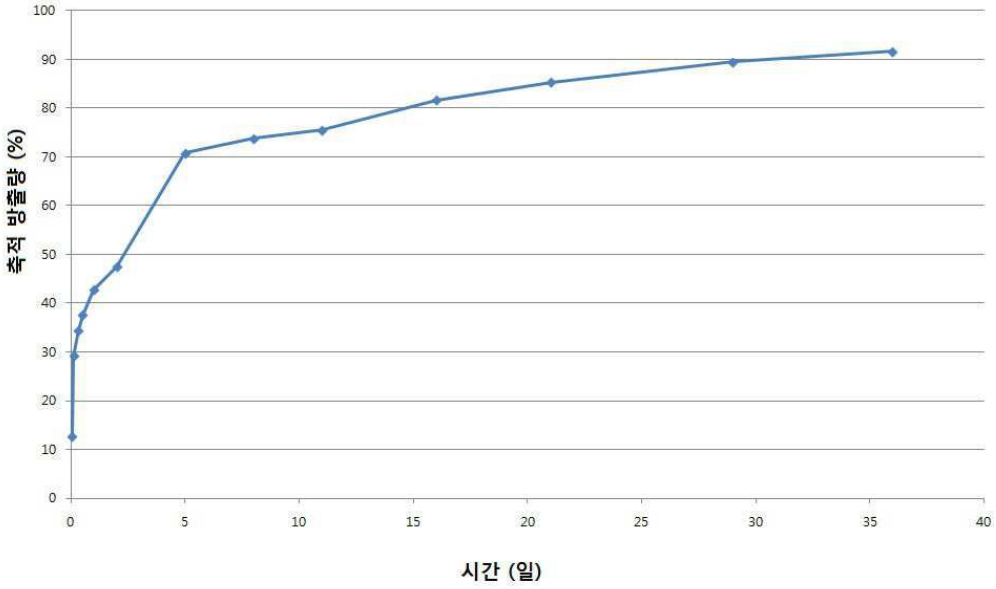
도면4a



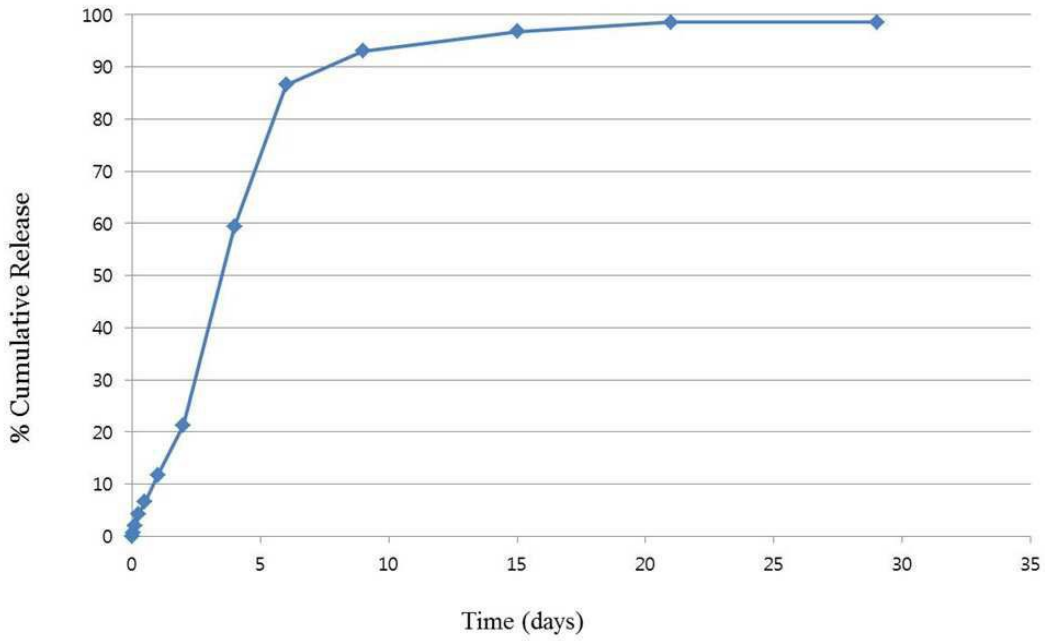
도면4b


% Cumulative Release
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Time (days)

도면5a


축적 방출량 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
시간 (일)

도면5b


% Cumulative Release
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Time (days)