발명의 설명

발명의 명칭: 비강 스프레이용 조성물 및 그 제조방법

기술분야

[1] 본 발명은 비강 스프레이용 조성물 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 최근 COVID-19 판데믹, 미세먼지와 황사 등 대기오염에 대한 불안감이 커지면서 면역력의 최전선이라 할 수 있는 코 건강에 대한 관심이 높아지고 있다. 따라서 코점막에 분사하여 코를 통해 침입하는 세균과 바이러스로부터 코를 건강하게 관리해줄 수 있는 제품에 대한 수요가 증가하고 있는 추세이다.

[3] 한편, 비강은 극히 낮은 농도의 냄새도 잘 탐지해 낼 수 있을 만큼 외부 물질에 가장 먼저 노출되기 때문에 극히 적은 양의 외부 독성 물질들에도 민감하게 반응할 수 있도록 신경이 많이 분포해 있어 매우 예민한 기관이기에 자극을 유발하지 않으면서도 세균과 바이러스의 유입을 방지할 수 있는 제품이 필요하다. 현재 시중에는 덱스판테놀과 히알루론산나트륨이 포함된 코앤 나잘스프레이, 멸균천연해수와 덱스판테놀이 포함된 마프러스 나잘스프레이 및 데스판테놀이 포함된 비사진 나잘스프레이 등이 판매되고 있다. 코앤이나 마프러스 나잘스프레이의 경우 부착성이 좋지 못해 효능의 유지기간이 짧았고, 비사진 나잘스프레이의 경우 벤잘코늄염화물을 함유하고 있어 기관지 경련을 일으킬 수 있으며, 장기간 사용 시 비강 내 자극이나 종창, 비강 점막의 부종을 유발할 수 있는 문제점이 있었다.

발명의 내용

기술적 과제

[4] 본 발명의 목적은 상술한 바와 같은 문제를 해결하기 위해 도출된 것으로, 인체에 무해하면서 기존 대비 점막 부착성과 막 형성 성능이 향상된 비강 스프레이용 조성물 및 그 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[5] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명의 일 실시예에 따른 비강 스프레이용 조성물은 잔탄검 및 카모스타트 메실레이트를 유효성분으로 포함한다.

[6] 본 발명의 다른 실시예에 따른 비강 스프레이용 조성물의 제조방법은 (a) 용제를 가온하여 멸균하는 단계, (b) 상기 멸균된 용제를 45~55℃까지 냉각시킨 후 향료 및 보존제를 첨가하여 1차 혼합하는 단계, (c) 상기 1차 혼합된 혼합물에 등장화제를 부가하여 2차 혼합하는 단계, (d) 상기 2차 혼합된 혼합물을 20~30℃로 냉각시킨 후, 카모스타트 메실레이트를 투입하여 3차 혼합하는 단계, (e) 상기 3차 혼합된 혼합물에 pH조절제를 넣으면서 pH 3~5로 적정하는 단계, (f) 상기 pH 적정된 용액에 잔탄검을 혼합한 후 멸균된 용제를 추가하는 단계 및 (g) 상기 멸균된 용제가 추가된 혼합물을 여과하는 단계를 포함한다.

발명의 효과

[7] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 비강 스프레이용 조성물 및 그 제조방법은 잔탄검 외에 카모스타트 메실레이트를 유효성분으로 포함함으로써 점막 부착성과 막 형성 성능을 향상시킬 수 있다.

[8] 또한, 비강에 자극되는 물질을 포함하고 있지 않아 인체에 무해하면서도 비강 점막을 보호할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[9] 도 1은 잔탄검과 카모스타트 메실레이트의 수소결합 및 이온결합 가능 구조를 나타낸 그림이다.

[10] 도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 비강 스프레이용 조성물의 제조방법을 설명하기 위한 공정도이다.

[11] 도 3은 실험예 1-1에서 초기(0hr) 건조양상을 나타낸 사진이다.

[12] 도 4는 실험예 1-1에서 중기(3.5hr) 건조양상을 나타낸 사진이다.

[13] 도 5는 실험예 1-1에서 말기(5hr) 건조양상을 나타낸 사진이다.

[14] 도 6은 실험예 1-2에서 도포 직후(0hr) 양상을 나타낸 사진이다.

[15] 도 7은 실험예 1-2에서 건조 이후(3hr) 양상을 나타낸 사진이다.

[16] 도 8은 실험예 2에 따른 결과를 나타낸 그래프이다.

[17] 도 9는 실험예 3-1의 flow sweep 측정방법에 의한 분석결과를 나타낸 그래프이다.

[18] 도 10 및 도 11은 실험예 3-2의 step flow 측정방법에 의한 분석결과를 나타낸 그래프이다.

[19] 도 12 내지 14는 실험예 3-3의 oscillation frequency sweep 측정방법에 의한 분석결과를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[20] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구현예로 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 다만, 하기 구현 예는 본 발명에 대한 예시로 제시되는 것으로, 당업자에게 주지 저명한 기술 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략할 수 있고, 이에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다. 본 발명은 후술하는 특허 청구범위의 기재 및 그로부터 해석되는 균등 범주 내에서 다양한 변형 및 응용이 가능하다.

[21] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어(Terminology)들은 본 발명의 바람직한 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로써, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다. 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함”한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[22] 본 명세서 전체에 걸쳐, 특정 물질의 농도를 나타내기 위하여 사용되는 '%'는 별도의 언급이 없는 경우, 고체/고체는 %(w/w), 고체/액체는 %(w/v), 그리고 액체/액체는 %(v/v)이다.

[23]

[24] 이하, 본 발명의 일 실시예에 따른 비강 스프레이용 조성물을 상세하게 설명한다.

[25] 본 실시예에 따른 비강 스프레이용 조성물은 비강 내에 분무하여 비강 점막 상에 물리적인 막을 형성함으로써 호흡기 감염 바이러스의 침투를 방지하고 점막을 보호하기 위해 사용되는 점착성 투명 창상 피복재의 일종이다. 이러한 비강 스프레이용 조성물은 비강 내에 부착되어 비교적 넓은 범위에서 막 형성이 가능하도록 스프레이 분사 및 도포 후의 점도 변화량이 소정 수치 이상인 것이 바람직하다. 예를 들어, 상기 점도 변화량이 4cp 이상인 것이 바람직하다. 예를 들어, 60mm Cone plate를 사용한 회전형레오미터(RHEOMETER(AR)) 기기 분석 결과, 10^3~10^5 Shear rate(1/s) 조건에서 측정된 점도와 1 Shear rate(1/s) 조건에서 측정된 점도 차이가 4cp 이상일 수 있다. 예를 들어, 40mm Cone plate를 사용한 회전형레오미터(RHEOMETER(AR)) 기기 분석 결과, 10^3~10^5 Shear rate(1/s) 조건에서 1 Shear rate(1/s) 조건으로 변경 시 측정된 점도가 4cp 이상일 수 있다.

[26] 비강 스프레이용 조성물은 잔탄검(xanthan gum) 및 카모스타트 메실레이트(camostat mesylate)를 유효성분으로 포함한다.

[27] 잔탄검(xanthan gum)은 질서 있고 단단한 이중 나선 가닥 구조로 잔탄검 사슬은 3 차원 네트워크를 형성하여 겔 유사 특성(gel like properties)을 보이며 가교결합하여 하이드로겔을 형성할 수 있다. 가교 결합에는 수소결합, 이온결합, ππ stacking, hydrophobic interaction, host-guest inclusion 등이 있으며, 잔탄검의 구조는 도 1에 도시된 바와 같이 -OH 가 많은 폴리머 구조로 수용액 상태가 되면 잔탄검의 -OH 와 물 분자 간의 강한 수소결합을 하면서 물 분자의 유동성이 작아져 점도가 증가할 수 있다. 또한, 잔탄검은 양이온과 물리적 네트워크를 형성하고 분자내 가교 결합을 형성할 수 있다. 이러한 잔탄검은 조성물 총 중량 대비 0.01~0.04중량%, 바람직하게는 0.02~0.03중량%로 포함될 수 있는데, 이는 잔탄검이 0.01중량% 미만이면, 하이드로겔의 양이 충분하지 못하고, 0.04중량%를 초과하면, 점도가 필요 이상으로 증가할 수 있으므로 바람직하지 못하다.

[28] 카모스타트 메실레이트(camostat mesylate)는 잔탄검의 막형성 성능을 강화해주는 역할을 하는 것으로, 도 1에 도시된 바와 같이 Hydrogen bond donor=2 / Hydrogen bond Acceptor=6 / Rotatable bond=9 로 잔탄검과 수소결합이 가능한 N, O, H 원자가 다수 존재할 수 있다. 수소 결합 외에 양전하의 카모스타트 메실레이트는 용액상태에서의 음전하를 띄는 잔탄검과 이온결합을 통해서도 막(Gel) 네트워크(network)를 강화할 수 있다. 예컨대, 잔탄검의 pKa는 3.1, 카모스타트 메실레이트의 pKa는 acidic상에서 19.54, Basic상에서 8.54로 카모스타트 메실레이트

와 잔탄검은 액상 내에서 두 가지 결합(수소, 이온결합)을 하여 이온성을 띄고, 강한 전기적 상호작용을 하며 이온들이 자유롭게 이동이 가능한 특성을 가지고 있다. 이러한 카모스타트 메실레이트는 조성물 총 중량 대비 0.02~0.10중량%, 바람직하게는 0.03~0.04중량%로 포함될 수 있는데, 이는 카모스타트 메실레이트가 0.02중량% 미만이면, 하이드로겔 상에 충분한 막 생성이 어려울 수 있고, 0.10중량%를 초과하면, 필요이상의 사용으로 인한 효과는 그다지 크지 않을 수 있다.

[29] 에컨대, 카모스타트 메실레이트는 잔탄검과 수소결합 및 이온결합을 통하여 가교결합을 더 강화할 수 있으며 주작용인 잔탄검이 비강점막에 물리적인 하이드로겔(hydrogel)을 형성하고, 보조작용인 카모스타트 메실레이트는 막(Gel)형성을 강화할 수 있다.

[30] 한편, 비강 스프레이용 조성물은 잔탄검 및 카모스타트 메실레이트 외에도 보존제, 등장화제, 향료, pH조절제 및 용제 중에서 선택되는 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[31] 보존제는 미생물 번식의 변화를 억제하기 위해 첨가하는 물질로, 벤조산, 벤잘코늄염화물, 페닐 에틸 알콜, 페녹시에탄올 및 벤질알코올 중에서 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 벤조산을 사용할 수 있다. 이러한 보존제는 조성물 총 중량 대비 0.05~0.07중량%로 포함될 수 있는데, 이는 보존제가 0.05중량% 미만이면, 항균활성이 저하되어 사용기한을 단축시킬 수 있고, 0.07중량%를 초과하면, pH가 하락하여 코 점막에 자극을 줄 수 있다.

[32] 등장화제는 다른 성분의 용해도를 향상시키고 비강 점막에 대한 점착성을 증가시키기 위해 첨가하는 물질로, D-소르비톨(D-sorbitol)을 사용할 수 있다. 이러한 등장화제는 조성물 총 중량 대비 2~5중량%로 포함될 수 있는데, 이는 등장화제가 2중량% 미만이면, 스프레이 제형에서 요구되는 적정 점도를 유지하기 어려울 수 있고, 5중량%를 초과하면, 삼투압이 높아질 수 있다.

[33] 향료는 분무 시 향을 느낄 수 있도록 하여 사용 기호도를 향상시키기 위해 첨가하는 물질로, L-멘톨, DL-캠퍼, 유칼립톨 및 페퍼민트 오일 중에서 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 L-멘톨을 사용할 수 있다. 이러한 향료는 조성물 총 중량 대비 0.01~0.03중량%로 포함될 수 있는데, 이는 향료가 0.01중량% 미만이면, 조성물의 각각의 고유한 향을 마스킹하는 효과가 미미할 수 있고, 0.03중량%를 초과하면, 후각의 향 자극으로 인해 생리적 변화에 부정적으로 작용할 수 있다.

[34] pH조절제는 비강에 분무 시 코 점막의 아린 느낌과 같은 자극을 완화하여 사용감을 향상시키기 위해 첨가하는 물질로, 수산화나트륨을 사용할 수 있다. 이러한 pH조절제는 pH 3~5 조건을 만족시키는 범위 내에서 적정량을 첨가할 수 있으며, 바람직하게는 조성물 총 중량 대비 0.001~0.05중량%로 포함될 수 있다. 상기 언급한 범위를 만족하는 경우, 최적의 항균활성과 사용기한을 연장시키며 비강에 분무 시 코 점막의 자극을 경감시킬 수 있다.

[35] 용제는 액상의 매질로, 정제수 및 에탄올 중에서 선택도는 하나 이상, 바람직하게는 정제수를 사용할 수 있다. 이러한 용제는 조성물 총 중량 대비 95~97중량%

로 포함될 수 있는데, 이는 용제가 95중량% 미만이면, 스프레이 제형에서 요구되는 적정 점도가 확보되지 않아 분무량이 적고 조성물이 코 점막까지 도달하기 어려워 약효가 다소 감소할 수 있고, 97중량%를 초과하면, 코 점막에 부착되지 않고 외부로 쉽게 흘러내릴 수 있다.

[36]

[37] 이하, 본 발명의 다른 실시예에 따른 비강 스프레이용 조성물의 제조방법을 도면에 따라 상세하게 설명한다. 각각의 성분에 관해서는 상기에서 자세히 설명하였으므로 중복되는 설명은 생략하기로 한다.

[38] 도 2는 본 발명의 다른 실시예에 따른 비강 스프레이용 조성물의 제조방법을 설명하기 위한 공정도이다.

[39] 도 2를 참조하면, 우선, 용제를 가온하여 멸균한다(S10).

[40] 용제를 80~100℃가 될 때까지 가온하여 멸균할 수 있다. 멸균은 200~600rpm으로 20~40분 동안 실시하는 것이 바람직하다. 상기 온도 및 시간을 벗어나는 경우 용제 내에 미생물이 존재하기 때문에 미생물이 쉽게 증식할 수 있다.

[41]

[42] 그리고, 멸균된 용제를 45~55℃까지 냉각시킨 후 향료 및 보존제를 첨가하여 1차 혼합한다(S20).

[43] 상기 S10단계에서 멸균된 용제를 45~55℃까지 냉각시킨 후 향료 및 보존제를 첨가하여 200~600rpm으로 30분~90분 동안 1차 혼합할 수 있다. 상기 언급한 온도 범위를 초과하면, 향료가 휘발될 수 있으므로 향료 첨가 전에 온도를 체크하는 것이 바람직하다. 상기 언급한 혼합 시간을 벗어나는 경우 조성물 내에 향료 및 보존제가 골고루 혼합되기 어려울 수 있다.

[44]

[45] 그 후, 1차 혼합된 혼합물에 등장화제를 부가하여 2차 혼합한다(S30).

[46] 상기 S20단계에서 1차 혼합된 혼합물에 등장화제를 부가하여 200~600rpm으로 10분~60분 동안 2차 혼합할 수 있다.

[47]

[48] 그 다음, 2차 혼합된 혼합물을 20~30℃로 냉각시킨 후, 카모스타트 메실레이트를 투입하여 3차 혼합한다(S40).

[49] 상기 S30단계에서 2차 혼합된 혼합물을 20~30℃로 냉각시킨 후, 카모스타트 메실레이트를 투입하여 200~600rpm으로 10분~60분 동안 3차 혼합할 수 있다.

[50]

[51] 그리고, 3차 혼합된 혼합물에 pH조절제를 넣으면서 pH 3~5로 적정한다(S50).

[52] 상기 S40단계에서 3차 혼합된 혼합물에 pH조절제를 넣으면서 pH 3~5로 적정할 수 있으며, 200~300rpm으로 10~60분 동안 교반하면서 실시하여도 무방하다.

[53]

[54] 그 후, pH 적정된 용액에 잔탄검을 혼합한 후 멸균된 용제를 추가한다(S60).

[55] 상기 S50단계에서 pH적정된 용액에 잔탄검이 원료와 뭉치지 않도록 서서히 투입하면서 200~600rpm으로 90분~150분 동안 용해시킨 후 멸균된 용제를 추가할 수 있다. 잔탄검은 원료와 쉽게 뭉치고 잘 혼합되지 않으므로 상기 언급한 1차 내지 3차 혼합에서의 혼합 시간보다는 더 오랜 시간 혼합하는 것이 바람직하다.

[56]

[57] 마지막으로 멸균된 용제가 추가된 혼합물을 여과한다(S70).

[58] 상기 S60단계에서 멸균된 용제가 추가된 혼합물을 5~10㎛ 필터를 이용하여 여과할 수 있다.

[59]

[60] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

[61]

[62] 실시예 1. 비강 스프레이용 조성물 제조

[63] 정제수 150kg을 90℃로 가온하여 멸균한 후 정제수 30kg만 50℃까지 냉각시킨 후 L-멘톨 0.030kg 및 벤조산 0.090kg을 첨가하여 50℃로 온도를 유지하면서 500rpm으로 1시간 동안 혼합하였다. 그리고 D-소르비톨액 5.250kg을 부가하여 50℃로 온도를 유지하면서 500rpm으로 1시간 동안 혼합하였다. 그 다음 25℃로 냉각시킨 후 카모스타트 메실레이트 0.0525kg(0.035중량%(0.35mg/mL))을 투입하여 500rpm으로 1시간 동안 혼합하고 수산화나트륨을 넣어 20분 동안 혼합하여 pH를 4로 적정하였다. 여기에 잔탄검 0.0375kg을 500rpm으로 1시간 동안 용해시킨 후 나머지 정제수를 추가하여 혼합하고 5~10㎛ 필터로 여과하였다.

[64]

[65] 실시예 2 내지 5. 비강 스프레이용 조성물 제조

[66] 하기 표 1에 기재된 비율로 카모스타트 메실레이트를 적용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 비강 스프레이용 조성물을 제조하였다.

[67] [표1]

구분	카모스타트 메실레이트 함량(중량%)
실시예 2	0.02(0.2mg/mL)
실시예 3	0.07(0.7mg/mL)
실시예 4	0.10(1.0mg/mL)

[68]

[69] 비교예 1. 비강 스프레이용 조성물 제조

[70] 카모스타트 메실레이트를 사용하지 않은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 비강 스프레이를 제조하였다.

[71]

[72] **실험예 1: 건조양상 평가**

[73] 1-1. 카모스타트 메실레이트의 유무에 따른 건조양상 시험

[74] 실시예 1 및 비교예 1에 따른 비강 스프레이용 조성물을 지름 3.5㎝ 플레이트에 1㎖씩 도포한 후 60℃의 드라이 오븐에서 건조하였다. 그리고 초기(0hr), 중기(3.5hr), 말기(5hr) 마다 건조양상을 확인하였으며, 그 결과는 도 3 내지 도 5에 나타내었다.

[75] 좌측의 실험군은 표면장력을 고려하여 플레이트에 도포하였고, 우측의 실험군은 물리적인 진동을 가하여 플레이트에 최대한 부착시키고 건조하였다.

[76] 도 3을 참조하면, 초기의 경우 비교예 1은 표면장력이 강하여 플레이트와 부착하려 하지 않고 그대로 뭉치는 현상이 발생하였으며, 실시예 1과는 크게 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 도 4를 참조하면, 중기의 경우 비교예 1은 표면에 부착되어 건조되지 않은 액체 상태로 존재한 반면 실시예 1은 비교적 넓은 범위에 부착되어 건조되고 있음을 확인할 수 있었다. 도 5를 참조하면, 말기의 경우 비교예 1은 도포한 자리에 그대로 건조된 반면 실시예 1은 넓은 범위에 부착되어 건조됨을 확인할 수 있었다. 결과적으로 카모스타트 메실레이트 유무에 따른 면적의 차이는 좌측의 경우 약 4배, 우측의 경우 약 10.3배로 나타나는 것을 알 수 있었다.

[77]

[78] 1-2. 카모스타트 메실레이트의 함량에 따른 건조양상 시험

[79] 실시예 1 내지 4에 따른 비강 스프레이용 조성물을 지름 3.5㎝ 플레이트에 1㎖씩 물리적인 진동을 가하면서 도포한 후 37℃의 드라이 오븐에서 건조하였다. 그리고 도포 직후(0hr), 및 건조 이후(3.0hr) 양상을 확인하였으며, 그 결과는 도 6 및 도 7에 나타내었다.

[80] 도 6 및 도 7을 참조하면, 도포 직후(0hr)에는 카모스타트 메실레이트의 함량에 관계없이 플레이트 표면에 모두 부착되어 도포되는 것을 확인할 수 있었다. 건조 이후(3hr)에는 카모스타트 메실레이트의 함량이 낮은 실시예 1, 2의 건조면적에 일부 차이(흰색 화살표)가 발생하기는 하였으나, 모든 함량에서 막을 형성하며 비교적 넓은 범위에 부착되어 건조되는 것을 확인할 수 있었다. 특히, 카모스타트 메실레이트의 함량이 높은 실시예 3 및 4는 실시예 1, 2에 비해 비교적 넓은 범위에 부착되어 건조되는 것을 확인할 수 있었다.

[81]

[82] **실험예 2: 카모스타트 메실레이트의 함량에 따른 점도 평가**

[83] 카모스타트 메실레이트의 함량에 따른 물성을 파악하기 위해 BrookField 점도계를 이용하여 실시예 1 내지 4의 점도를 측정하였으며, 그 결과는 도 8에 나타내었다.

[84] BrookField 점도계를 Zero point로 회전속도를 1.0RPM으로 설정하여 시료의 점도를 측정하였으며, 시료는 약 20mL, 회전속도는 1.0RPM으로 Shear rate 환산 시 $1.223s^{-1}$의 속도를 가질 수 있다.

[85] 도 8을 참조하면, 카모스타트 메실레이트의 함량이 높아질수록 점도가 상승하는 경향을 보였으며, 실시예 4(9.00cp), 실시예 3(8.40cp), 실시예 1(7.80cp), 실시예 2(7.20cp) 순으로 점도가 높게 나타났다.

[86]

[87] **실험예 3: 점탄성 거동 평가**

[88] 회전형레오미터(RHEOMETER(AR))를 이용하여 (1) flow sweep, (2) step flow, 및 (3) oscillation frequency sweep 측정방법에 따라 순차적으로 점도 및 점탄성을 측정하였다. 실험값을 명확하게 확인하기 위해 60mm Cone plate를 활용한 것과, 40mm Cone plate를 활용한 것을 구분하였다.

[89]

[90] 3-1. flow sweep: 전단속도와 점도와의 관계 평가

[91] 60mm Cone plate를 활용하여 Shear rate(전단속도)를 순차적으로 변경시키되 일정한 휴지시간을 거치면서 flow curve(유동곡선) 데이터를 측정하였으며, 그 결과는 도 9에 나타내었다.

[92] 도 9를 참조하면, Shear rate가 낮은 경우(흰색 화살표)에는 비교예 1과 실시예 1의 점도 차이가 크게 나타났으나, Shear rate가 높아질수록(검정 화살표) 점도 차이가 줄어드는 것을 확인할 수 있었다. 결과적으로 실시예 1이 비교예 1보다 점도 저하가 더 크게 일어나는 바 실시예 1이 비교예 1보다 배향이 잘 일어나는 분자를 가진 것을 알 수 있었다.

[93]

[94] 3-2. step flow: 스프레이 분사 및 도포 후 점도 평가

[95] Step Flow는 Rheometer의 회전속도를 결정하는 Shear rate를 단계별로 설정하여 각 Phase당 의도하는 특정공정을 모사하여 시료의 점도를 측정하는 방법으로, Shear rate를 고속으로 유지하다가 저속으로 변경하는 방식으로 Phase를 설정하여 스프레이 분사와 도포 후의 상황을 가정하여 물성을 비교하였다.

[96] 스프레이 분사 상황은 10^3~10^5Shear rate(1/s) 조건으로 설정하였고, 정지 상황, 즉, 도포 수 상황은 1Shear rate(1/s) 조건으로 설정하였다. 이를 바탕으로 약 1~2mL가량의 시료를 기기에 분주한 후 $1000s^{-1}$(Phase1)에서 $1s^{-1}$(Phase2)로 변경하며 각 Phase 당 점도의 평균값을 측정하였고, 60mm Cone plate를 활용한 결과는 도 10에, 40mm Cone plate를 활용한 결과는 도 11에 나타내었다.

[97] 도 10을 참조하면, 스프레이 분사 조건에서 실시예 1의 점도는 1.57cp 비교예 1의 점도는 1.51cp로 비슷하게 나타났으나, 도포 후에는 실시예 1의 점도는 7.69cp, 비교예 1의 점도는 5.18cp로 비교적 크게 차이가 나는 것을 확인할 수 있었다. 결과적으로 실시예 1의 점도 증가량이 비교예 1에 비해 높은 것을 확인할 수 있었으며, 구체적으로 실시예 1에서는 스프레이 분사 및 도포 후의 점도 변화량이 6.12cp인데 반해, 비교예 1에서는3.66cp인 것을 확인할 수 있었다. 즉, 실시예 1 및 비교예 1은 약 1.7배 점도 차이가 발생하는 것을 알 수 있었다. 즉, 60mm Cone

plate를 사용한 회전형레오미터(RHEOMETER(AR)) 기기 분석 결과, 본 발명에 따른 비강 스프레이용 조성물은, 10^3~10^5 Shear rate(1/s) 조건에서 측정된 점도와 1 Shear rate(1/s) 조건에서 측정된 점도 차이가 4cp 이상으로, 도포 이후의 점도가 크게 상승함을 확인할 수 있었다.

[98] 도 11을 참조하면, 스프레이 분사 조건에서는 카모스타트 메실레이트의 함량에 관계없이 모두 2cp 이하로 나타났으나(검은색 화살표), 도포 후에는 카모스타트 메실레이트가 0.35중량%로 포함된 실시예 1의 점도가 31.49cp로 가장 높게 나타났다. 그리고, 실시예 4(9.43cp), 실시예 2(4.96cp), 실시예 3(4.86cp) 순으로 높게 나타났다. 즉, 40mm Cone plate를 사용한 회전형레오미터(RHEOMETER(AR)) 기기 분석 결과, 본 발명에 따른 비강 스프레이용 조성물은, 10^3~10^5 Shear rate(1/s) 조건에서 1 Shear rate(1/s) 조건으로 변경 시 측정된 점도가 4cp 이상으로, 모든 실시예에서 도포 이후의 점도가 크게 상승함을 확인할 수 있었다.

[99]

[100] 3-3. oscillation frequency sweep: 점탄성 평가

[101] Oscillation Frequency Sweep는 Angular frequency를 변경하면서 시료의 점탄성을 평가하는 측정 방법으로, 도포 후의 환경을 가정하여 시료의 물성을 확인하기 위해 시료의 진동수에 따른 점탄성 평가를 진행하였다. Oscillation의 정도가 심하여 스프레이 분사 직후와 같은 상황을 제외하고, 분사 이후의 상황인 Angular frequency 100이하의 비교적 낮은 Oscillation에서 값을 비교하였고, 실험값을 명확하게 확인하기 위해 실험값을 명확하게 확인하기 위해 60mm Cone plate를 활용한 것은 도 12에 나타내었고, 40mm Cone plate를 활용한 것은 도 13, 도 14에 나타내었다.

[102] 스프레이 분사는 10^0 과 10^1 중간 구간(흰색 화살표)이고, 도포 후는 검정 점선 화살표 구간이다. Storage modulus(G')는 탄성계수로 외부 힘(Stress)에 대해 얼마나 변화하는지에 대한 수치(파란색), 즉 저장 탄성률로 시료가 고유하게 가지고 있는 탄성력을 뜻하는 것이다. 일반적으로 G'이 높다는 의미는 원래대로 돌아오려는 힘이 큰 것을 의미할 수 있다. Complex viscosity(η)는 복합점도로 저항력에 대한 수치 값(빨간색)을 나타낸 것이며, Tan delta(Tan delta=G'/G")는 손실탄젠트로 물질 자체의 성질로써 점성과 탄성 사이의 상대적인 비율(적갈색)을 나타낸 것이다.

[103] 도 12를 참조하면, Storage modulus(G')의 경우 실시예 1이 비교예 1에 비해 근소하게 낮은 수치로 나타난 바, 실시예 1이 비교예 1보다 탄성력이 비교적 낮음을 알 수 있었다. 이에 비교예 1이 실험예 1의 결과에서 보였던 경향과 같이 표면에 부착되기 보다 주입액끼리 뭉치려는 경향의 원인을 수치적으로 파악할 수 있었다.

[104] Complex viscosity(η) 및 Tan delta의 경우 실시예 1이 비교예 1에 비해 높게 나타나, 크게 차이가 나지 않던 탄성률에 비해 점도에서는 유의미한 차이가 발생함을

알 수 있었다. 이에 실시예 1은 도포 후 외부의 물리적인 자극에도 저항이 크며 점도가 높음을 수치적으로 확인할 수 있었다.

[105] 도 13을 참조하면, Storage modulus(G')의 경우 실시예 3에서 가장 높은 탄성력을 나타냈으며, 실시예 2, 실시예 4, 실시예 1 순으로 높게 나타났다. 이는 카모스타트 메실레이트의 함량에 따라 제형 탄성력에 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 도 14를 참조하면, Complex viscosity(η)의 경우 탄성 계수와 동일한 양상으로 실시예 3에서 가장 높은 복합 점도를 나타냈으며, 실시예 2, 실시예 4, 실시예 1 순으로 높게 나타났다. 이는 카모스타트 메실레이트의 함량이 복합 점도에도 영향을 미치는 것을 알 수 있었다.

[106] 상술한 결과들은 카모스타트 메실레이트의 함량에 따라 차이가 발생하는 것을 확인할 수 있었으며, 카모스타트 메실레이트가 표면부착성 및 점도를 향상시키는 것을 알 수 있었다.

[107]

[108] 이상에서 본 발명의 예시적인 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

[109] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.

청구범위

[청구항 1] 잔탄검 및 카모스타트 메실레이트를 유효성분으로 포함하는, 비강 스프레이용 조성물.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
60mm Cone plate를 사용한 회전형레오미터(RHEOMETER(AR)) 기기 분석 결과, 10^3~10^5 Shear rate(1/s) 조건에서 측정된 점도와 1 Shear rate(1/s) 조건에서 측정된 점도 차이가 4cp 이상인, 비강 스프레이용 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
40mm Cone plate를 사용한 회전형레오미터(RHEOMETER(AR)) 기기 분석 결과, 10^3~10^5 Shear rate(1/s) 조건에서 1 Shear rate(1/s) 조건으로 변경 시 측정된 점도가 4cp 이상인, 비강 스프레이용 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 잔탄검은 조성물 총 중량 대비 0.01~0.04중량%로 포함되는, 비강 스프레이용 조성물.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 카모스타트 메실레이트는 조성물 총 중량 대비 0.02~0.10중량%로 포함되는, 비강 스프레이용 조성물.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 보존제, 등장화제, 향료, pH조절제 및 용제 중에서 선택되는 하나 이상을 더 포함하는, 비강 스프레이용 조성물.

[청구항 7] (a) 용제를 가온하여 멸균하는 단계;
(b) 상기 멸균된 용제를 45~55℃까지 냉각시킨 후 향료 및 보존제를 첨가하여 1차 혼합하는 단계;
(c) 상기 1차 혼합된 혼합물에 등장화제를 부가하여 2차 혼합하는 단계;
(d) 상기 2차 혼합된 혼합물을 20~30℃로 냉각시킨 후, 카모스타트 메실레이트를 투입하여 3차 혼합하는 단계;
(e) 상기 3차 혼합된 혼합물에 pH조절제를 넣으면서 pH 3~5로 적정하는 단계;
(f) 상기 pH 적정된 용액에 잔탄검을 혼합한 후 멸균된 용제를 추가하는 단계; 및
(g) 상기 멸균된 용제가 추가된 혼합물을 여과하는 단계;를 포함하는, 비강 스프레이용 조성물의 제조방법.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 1차 혼합은 200~600rpm으로 30분~90분 동안 실시하고, 상기 2차 혼합 및 상기 3차 혼합은 200~600rpm으로 10분~60분 동안 실시하는 것인, 비강 스프레이용 조성물의 제조방법.

[청구항 9] 제7항에 있어서,

상기 (f)단계에서 혼합은 200~600rpm으로 90분~150분 동안 실시하는 것인, 비강 스프레이용 조성물의 제조방법.

[청구항 10] 제7항에 있어서,
상기 (g)단계에서 여과는 5~10㎛ 필터를 이용하여 실시하는 것인, 비강 스프레이용 조성물의 제조방법.