(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0078278
(43) 공개일자 2021년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 31/341* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61K 47/36* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/7007 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0170141
(22) 출원일자 2019년12월18일
심사청구일자 2019년12월18일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
인제대학교 산학협력단
경남 김해시 인제로 197, 내 (어방동, 인제대학교)
(72) 발명자
서경원
대전광역시 유성구 대덕대로556번길 69
조관형
부산광역시 동래구 아시아드대로146번길 1 사직롯데캐슬더클래식 103동 102호
구태성
대전광역시 유성구 엑스포로 448 엑스포아파트 302동 1404호
(74) 대리인
특허법인주원

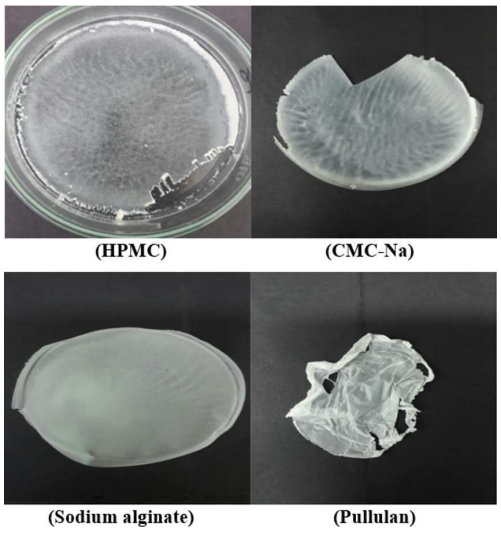
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **구강내 속붕해 필름형 제제 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 구강내 속붕해 필름형 제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 상기 필름형 제제는 퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하며, 반려동물용에게 복용이 용이하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 9/006 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 G24014045022019
부처명 농촌진흥청
과제관리(전문)기관명 연구관리부
연구사업명 반려동물산업활성화핵심기반기술개발
연구과제명 반려견의 질병 및 기질 연관 조기진단 바이오마커와 키트 개발
기 여 율 1/1
과제수행기관명 국립축산과학원
연구기간 2018.07.10 ~ 2022.12.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하고, 필름형성제, 가소제, 가용화제, 붕해제 및 감미제를 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 필름형성제는 알긴산 또는 알긴산염을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스포비돈(crospovidone)을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 붕해제의 입자 크기는 10 내지 20 ㎛인 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 가소제는 글리세린(glycerin) 및 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) 400의 조합인 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 글리세린:폴리에틸렌글리콜 400은 1:1 중량비인 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 가용화제는 폴리소르베이트(polysorbate) 80을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 감미제는 D-소르비톨(D-sorbitol)을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 퓨로세마이드 40 중량부, 필름형성제 28 중량부, 가소제 16 중량부, 가용화제 2 중량부,

붕해제 12 중량부 및 감미제 2 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 10

퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하고, 필름형성제, 가소제, 가용화제, 붕해제 및 감미제를 포함하는 동물의약품용 구강내 속붕해 필름형 제제

청구항 11

1) 퓨로세마이드 및 가소제를 80℃로 가온한 에탄올에 용해시켜 에탄올상 용액을 제조하는 단계;

2) 상기 에탄올상 용액을 40℃로 유지하는 단계;

3) 필름형성제, 가용화제 및 감미제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계;

4) 붕해제를 상기 수상 용액에 분산시키는 단계;

5) 상기 수상 용액을 40℃로 유지하는 단계;

6) 상기 에탄올상 용액을 상기 수상 용액에 가하여 교반 및 혼합하는 단계;

7) 탈기하는 단계;

8) 혼합용액을 필름 형태로 성형하는 단계; 및

9) 상기 필름을 건조시키는 단계;를 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제의 제조방법

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 필름형성제는 알긴산나트륨(sodium alginate)을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제의 제조방법

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 붕해제의 입자 크기는 10 내지 20 ㎛인 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제의 제조방법

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 에탄올:물은 3:7 중량비인 것을 특징으로 하는 구강내 속붕해 필름형 제제의 제조방법

청구항 15

퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제를 이용한 인간을 제외한 반려동물의 치료방법

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 퓨로세마이드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 구강내 속붕해 필름형

제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 퓨로세마이드(Furosemide)는 널리 알려진 이뇨제로서, 상행 헨레고리와 원위 세뇨관에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제하고, 염소가 결합하는 공수송계를 방해하여 물과 나트륨, 염소, 마그네슘, 칼슘의 배설을 증가시키며, 신장에서 체내 불필요한 물 또는 염분을 소변으로 빼내 심질환, 간장질환, 신질환 등 여러 질환으로 인한 부종 및 체액 저류를 경감시키는 목적으로 사용된다.

[0003] 한편, 인의나 수의에서 약물투여 경로로 정맥투여, 설하투여, 경구투여 등 다양한 투여 경로가 알려져 있다. 그러나 수의학에서 경구투여를 제외하고는 보호자가 홈케어시 적용이 어려우며, 기존의 경구투여제 또한 몇 가지 문제점이 존재한다. 그 예로, 장기간 정제의 경구투여 관리 필요시 동물환자의 낮은 협조도로 인해 일부 보호자는 경구정제의 복용에 어려움을 겪고 있으며, 급성폐수종 등으로 인한 호흡곤란 같은 스트레스 상황시 투여경로가 제한된다.

[0004] 퓨로세마이드는 수의학 분야에서 널리 사용되는 약물이지만 상기와 같은 이유로 보호자 입장에서 가정내 투여가 제한적인 상황이며, 이에 대한 불편감이 호소되고 있다. 이에 동물에 대한 수의사의 처방 및 반려동물과 보호자에게 약물 복용의 편리성 및 안정성을 제공할 수 있는 새로운 제제의 개발이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 복용의 편리성과 안정성이 우수한 구강내 속붕해 필름형 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0007] 또한, 본 발명은 구강내 속붕해 필름형 제제의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 또한 본 발명은 퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 반려동물용 구강내 속붕해 필름형 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0009] 또한 본 발명은 퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제를 이용하여 인간을 제외한 반려동물의 치료방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하고, 필름형성제, 가소제, 가용화제, 붕해제 및 감미제를 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제를 제공한다.

[0012] 상기 필름형 제제는 반려동물용인 것을 특징으로 한다.

[0013] 상기 필름형성제는 알긴산 또는 알긴산염을 포함하며, 알긴산염으로 임의의 알긴산염이 이용될 수 있지만, 알긴산 나트륨 또는 칼륨 등의, 알긴산염의 알칼

[0014] 리 금속 염을 이용하는 것이 특히 바람직하다. 가장 바람직하게는 알긴산나트륨(sodium alginate)을 포함하며, 상기 붕해제는 크로스포비돈(crospovidone)을 포함하고, 상기 붕해제의 입자 크기는 10 내지 20 ㎛인 것을 특징으로 한다.

[0015] 상기 가소제는 글리세린(glycerin) 및 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) 400의 조합이며, 글리세린:폴리에틸렌글리콜 400은 1:1 중량비인 것을 특징으로 한다.

[0016] 상기 가용화제는 폴리소르베이트(polysorbate) 80을 포함하며, 상기 감미제는 D-소르비톨(D-sorbitol)을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0017] 상기 구강내 속붕해 필름형 제제는 퓨로세마이드 40 중량부, 필름형성제 28 중량부, 가소제 16 중량부, 가용화제 2 중량부, 붕해제 12 중량부 및 감미제 2 중량부를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0018] 또한, 본 발명은 다른 측면에서, 1) 퓨로세마이드 및 가소제를 80℃ 챔버에 방치하여 가온한 에탄올에 용해시켜 에탄올상 용액을 제조하는 단계; 2) 상기 에탄올상 용액을 40℃ 챔버에 방치하여 유지하는 단계; 3) 필름형성제, 가용화제 및 감미제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 4) 붕해제를 상기 수상 용액에 분산시키는 단계; 5) 상기 수상 용액을 40℃로 유지하는 단계; 6) 상기 에탄올상 용액을 상기 수상 용액에 가하여 교반 및 혼합하는 단계; 7) 탈기하는 단계; 8) 혼합용액을 필름 형태로 성형하는 단계; 및 9) 상기 필름을 건조시키는 단계;를 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제의 제조방법을 제공한다.

[0019] 상기 제조방법에 있어서, 상기 필름형성제는 알긴산나트륨(sodium alginate)을 포함하며, 상기 붕해제의 입자 크기는 10 내지 20 ㎛이고, 상기 에탄올:물은 3:7 부피비인 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 구강내 속붕해 필름형 제제는 가정내 폐수종으로 인한 응급상황이나 정제 복용이 어려운 반려동물에게 안전한 복용, 스트레스 경감 및 편리함을 제공할 수 있다.

[0021] 또한 본 발명에 의한 제제는 반려동물이 거부감이 없이 퓨로세마이드(furosemide)를 섭취하도록하여 동물관리에 대한 효율성이 높아지는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 필름형성제별 필름 사진을 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 필름형성제별 필름의 성능 평가 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 F-7의 필름 성능 평가 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 실시예에 따른 F-8 내지 F-10의 필름 사진 및 필름 성능 평가 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명의 실시예에 따른 F-11 내지 F-13의 필름 사진 및 필름 성능 평가 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 본 발명을 설명함에 있어, 관련된 공지 구성 또는 기능에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명은 생략한다.

[0025] 본 발명은 퓨로세마이드(furosemide) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하고, 필름형성제, 가소제, 가용화제, 붕해제 및 감미제를 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제를 제공한다.

[0026] 상기 필름형 제제는 동물 의약품으로서 반려동물용인 것이 바람직하다.

[0027] 상기 필름형성제는 알긴산나트륨(sodium alginate)인 것이 바람직하다.

[0028] 상기 붕해제는 크로스포비돈(crospovidone)인 것이 바람직하며, 상기 붕해제의 입자 크기는 10 내지 20 ㎛인 것이 바람직하다. 붕해제의 입자 크기가 상기 범위를 벗어날 경우 필름의 밀도가 낮아 입자가 부유한 상태로 건조되거나 입자간의 응집이 발생하여 필름이 불균질할 수 있다.

[0029] 상기 가소제는 글리세린(glycerin) 및 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) 400의 조합인 것이 바람직하며, 글리세린:폴리에틸렌글리콜 400은 1:1 중량비인 것이 바람직하다.

[0030] 상기 가용화제는 폴리소르베이트(polysorbate) 80인 것이 바람직하며, 상기 감미제는 D-소르비톨(D-sorbitol)인 것이 바람직하다.

[0031] 상기 구강내 속붕해 필름형 제제는 퓨로세마이드 40 중량부, 필름형성제 28 중량부, 가소제 16 중량부, 가용화제 2 중량부, 붕해제 12 중량부 및 감미제 2 중량부를 포함하는 것이 바람직하다.

[0033] 또한, 본 발명은 다른 측면에서, 1) 퓨로세마이드 및 가소제를 80℃ 챔버에 방치하여 가온한 에탄올에 용해시켜 에탄올상 용액을 제조하는 단계; 2) 상기 에탄올상 용액을 40℃ 챔버에 방치하여 유지하는 단계; 3) 필름형성제, 가용화제 및 감미제를 물에 용해시켜 수상 용액을 제조하는 단계; 4) 붕해제를 상기 수상 용액에

분산시키는 단계; 5) 상기 수상 용액을 40℃ 챔버에 방치하여 유지하는 단계; 6) 상기 에탄올상 용액을 상기 수상 용액에 가하여 교반 및 혼합하는 단계; 7) 탈기하는 단계; 8) 혼합용액을 필름 형태로 성형하는 단계; 및 9) 상기 필름을 건조시키는 단계;를 포함하는 구강내 속붕해 필름형 제제의 제조방법을 제공한다.

[0034] 상기 제조방법에 있어서, 상기 필름형성제는 알긴산나트륨(sodium alginate)인 것이 바람직하며, 상기 붕해제의 입자 크기는 10 내지 20 ㎛인 것이 바람직하고, 상기 에탄올:물은 3:7 중량비인 것이 바람직하다.

[0036] 이하에서, 본 발명의 실시예를 들어 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 하기 실시예로 한정되는 것은 아니다.

[0038] 본 발명의 실시예에 따른 필름의 구성성분을 하기 표 1에 나타내었으며, 모든 실시예는 총량 5 필름 기준으로 제조하였다.

표 1

[0039]

분류	성분명	규격	제조사
주성분	Furosemide	6-EOD-170-1	TRC canada
필름형성제	HPMC	60SH-4000	Shin-Etsu Chemical
	PVP	Kollidon 25	D-BASF
	PVA	PVA 1500	DUKSAN
	CMC-Na	7HF PHARM	ASHLAND
	Sodium alginate	GQ7505504	FMC Biopolymer
	Pullulan	USP/NF, JP	Hayashibara
가소제	Glycerin	GAIL61	DUKSAN
	PEG 400	74328568	D-BASF
가용화제	Tween 80	0016472491	D-BASF
감미제	D-Sorbitol	E337J	Roquette
붕해제	Crospovidone	Kollidon CL-SF	D-BASF

[0040] * HPMC : hydroxypropyl methylcellulose

[0041] PVP : polyvinyl pyrrolidone

[0042] PVA : polyvinyl alcohol

[0043] CMC-Na : carboxymethylcellulose Na

[0045] 본 발명의 실시예에서, 필름 성능 평가를 위해 in vitro 붕해 시험 및 벤딩 시험(bending test)을 실시하였다. In vitro 붕해 시험은 복용 후 구강 내 붕해속도를 예측하기 위한 것으로, 페트리디쉬에 증류수 5 mL를 부은 후 제조된 필름을 그 위에 띄워 필름이 붕해되는 데 걸리는 시간을 측정하였다(Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009;73(1):195-201 참고). 벤딩 시험은 필름의 유연성을 평가하기 위한 것으로, 두 손가락을 이용하여 제조된 필름을 반으로 반복해서 접었을 때 반으로 쪼개질 때까지 접은 횟수를 측정하였다. 모든 시험은 3회 반복하여 그 평균값으로 나타내었다.

[0047] **실시예 1. 필름형성제 비교 평가**

[0048] 6종류의 필름형성제에 따른 필름 비교 평가를 실시하였다.

[0049] 먼저, 퓨로세마이드 100 mg, 가소제 각각 5 mg, 가용화제 5 mg 및 감미제 60 mg을 10 mL 바이알에 넣고, 물 5 mL를 첨가하여 300 rpm으로 5분간 교반한 후 40℃ 물 중탕 조건에서 필름형성제 150 mg을 소량씩 여러 번 나누어 첨가하여 완전히 용해시켰다. 붕해제 25 mg을 넣고 균질하게 분산시킨 후 혼합액 내 기포 제거를 위해 상기 바이알을 sonicator에 넣고 10분간 탈기하였다. 페트리디쉬의 면적(지름 9 cm, 면적 63.585 cm^2)을 고려하여 이론 중량에 해당하는 혼합액을 칭량하여 페트리디쉬에 균질하게 도포하였다. 100℃로 설정된 drying oven에 상기

페트리디쉬를 넣고 약 35~40분간 필름이 형성될 때까지 혼합액을 완전히 건조시킨 후 형성된 필름을 박리하여 2 cm × 3 cm 규격의 직사각형 모양으로 잘라 특성평가를 실시하였다.

[0050] *이론 중량(mg): 1,070 mg×경험치 보정인자×63.585/6

[0051] *경험치 보정인자: 도포시 손실률을 감안한 가중치(1.10~1.20)

[0052] 하기 표 2는 상기 실시예 1에 따른 1 필름 기준 제조조건을 나타낸 것이다.

표 2

[0053]

분류		Formulation					
		F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
주성분(mg)	Furosemide	20.0					
필름형성제(mg)	HPMC	30.0	-	-	-	-	-
	PVP	-	30.0	-	-	-	-
	PVA	-	-	30.0	-	-	-
	CMC-Na	-	-	-	30.0	-	-
	Sodium alginate	-	-	-	-	30.0	-
	Pullulan	-	-	-	-	-	30.0
가소제(mg)	Glycerin	1.0					
	PEG 400	1.0					
가용화제(mg)	Tween 80	1.0					
감미제(mg)	D-Sorbitol	12.0					
붕해제(mg)	Crospovidone	5.0					
용매(mL)	D.W.	1.0 (밀도 1 g/mL)					
고형분 총 중량(mg)		70.0					
필름당 조액 총 중량		1,070 mg/필름					
건조온도(℃)		100					

[0054] 도 1을 참조하면, 6종류의 필름형성제를 동일한 함량으로 첨가하여 필름을 제조한 결과, PVA 및 PVP는 필름이 형성되지 않았으며, HPMC는 필름이 형성되었으나 페트리디쉬 밑면에 강하게 부착되어 분리되지 않았고, CMC-Na는 필름이 형성되었으나 필름 표면이 불균질하였다. Pullulan의 경우 필름 자체의 강도가 낮고 부착성이 높아 형태가 유지되지 않았다. 반면, sodium alginate의 경우 필름 강도가 높고 표면이 균질하게 제조되었다.

[0055] 도 2를 참조하면, 붕해시간은 Pullulan이 15초로 가장 빨랐으며, CMC-Na가 22초, sodium alginate가 28초 순으로 나타났다. 벤딩 시험에서는 sodium alginate가 가장 우수한 결과를 나타내었다.

[0056] 상기 결과를 통해 sodium alginate가 용액의 점성, 붕해시간 및 배합안정성 측면에서 가장 적합한 것을 확인하였다.

[0058] **실시예 2. 가용화 조건 비교 평가**

[0059] 에탄올 1.5 mL를 바이알에 담고, 80℃ 챔버에 방치하여 가온한 후 퓨로세마이드 100 mg과 가소제 각각을 20 mg씩 넣어 1분간 vortex mixing을 2회 반복하여 녹였다(에탄올상 용액). Sodium alginate 70 mg, 가용화제 5 mg 및 감미제 5 mg을 새로운 10 mL 바이알에 담고, 물 3.5 mL를 넣어 5분간 교반하여 완전히 녹인 후 붕해제 30 mg을 현탁 교반하여 분산시켰다(수상 용액). 상기 에탄올상 용액을 상기 수상 용액에 가하여 교반 및 혼합한 후 10분간 sonication하여 탈기하였다. 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 이론 중량에 해당하는 혼합액을 칭량하여 페트리디쉬에 균질하게 도포하였다. 80℃로 설정된 drying oven에 상기 페트리디쉬를 넣고 약 40~45분간 필름이 형성될 때까지 혼합액을 완전히 건조시킨 후 형성된 필름을 박리하여 2 cm × 3 cm 규격으로 잘라 특성평가를 실시하였다.

[0060] 하기 표 3은 상기 실시예 2에 따른 1 필름 기준 제조조건을 나타낸 것이다.

표 3

[0061]

분류		Formulation
		F-7
주성분(mg)	Furosemide	20.0
필름형성제 (mg)	Sodium alginate	14.0
가소제(mg)	Glycerin	4.0
	PEG 400	4.0
가용화제(mg)	Tween 80	1.0
감미제(mg)	D-Sorbitol	1.0
붕해제(mg)	Crospovidone	6.0
용매(mL)	30% EtOH	1.0
고형분 총 중량(mg)		50.0
필름당 조액 총 중량		1,050 mg/필름
건조온도(℃)		80

[0062] 도 3을 참조하면, 수상과 에탄올상으로 구분하여 퓨로세마이드를 에탄올에 완전히 용해시켜 제조한 결과, 혼합 시 생기는 현탁응집입자가 충분히 미세형성되어 표면이 균질한 필름이 제조되었다. 건조 온도에 적정한 80℃로 설정하여 필름의 과건조를 방지하여 필름 내 수분함량을 조절하였으며, sodium alginate 고유의 특성으로 인해 강도가 우수하고 붕해시간이 1분 이내인 필름을 제조할 수 있었다.

[0064] **실시예 3. 에탄올상과 수상의 혼합 온도에 따른 비교 평가**

[0065] 에탄올 1.5 mL를 바이알에 담고, 80℃ 챔버에 방치하여 가온한 후 퓨로세마이드 100 mg과 가소제 각각을 20 mg씩 넣어 1분간 vortex mixing을 2회 반복하여 녹이고, 각각 25℃, 40℃, 80℃ 챔버에 30분간 보관하여 온도를 평형에 도달시켰다(에탄올상 용액). Sodium alginate 70 mg, 가용화제 5 mg 및 감미제 5 mg을 새로운 10 mL 바이알에 담고, 물 3.5 mL를 넣어 5분간 교반하여 완전히 녹인 후 붕해제 30 mg을 현탁 교반하여 분산시켰다(수상 용액). 상기 수상 용액을 각각 25℃, 40℃, 80℃ 챔버에 30분간 보관하여 온도를 평형에 도달시켰다. 상기 보관 온도를 달리한 각각의 에탄올상 용액을 동일한 온도에 보관한 상기 수상용액에 가하여 교반 및 혼합한 후 10분간 sonication하여 탈기하였다. 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 이론 중량에 해당하는 혼합액을 칭량하여 페트리디쉬에 균질하게 도포하였다. 80℃로 설정된 drying oven에 상기 페트리디쉬를 넣고 약 40~45분간 필름이 형성될 때까지 혼합액을 완전히 건조시킨 후 형성된 필름을 박리하여 2 cm × 3 cm 규격으로 잘라 특성평가를 실시하였다.

[0066] 하기 표 4는 상기 실시예 3에 따른 1 필름 기준 제조조건을 나타낸 것이다.

표 4

[0067]

분류		Formulation		
		F-8	F-9	F-10
주성분(mg)	Furosemide	20.0		
필름형성제 (mg)	Sodium alginate	14.0		
가소제(mg)	Glycerin	4.0		
	PEG 400	4.0		
가용화제(mg)	Tween 80	1.0		
감미제(mg)	D-Sorbitol	1.0		
붕해제(mg)	Crospovidone	6.0		
용매(mL)	30% EtOH	1.0		
고형분 총 중량(mg)		50.0		
필름당 조액 총 중량		1,050 mg/필름		
건조온도(℃)		80		
수상/에탄올상 혼합 전 보관온도(℃)		25	40	80

[0068] 도 4를 참조하면, 실온(25℃)의 경우 입자간 응집도가 커져 필름 표면이 불균질하며, 80℃의 경우, 높은 온도에

의해 기포가 발생하여 필름 표면이 불균질하였다. 반면, 40℃의 경우 필름의 강도 및 표면균질성이 높아 가장 우수한 결과를 보였다. 이로써 수상과 에탄올상의 혼합 온도에 따라 필름 표면의 양상이 달라지는 것을 확인할 수 있었다. 붕해속도 및 필름 강도는 유의적인 차이가 발견되지 않았다.

[0070] **실시예 4. 붕해제 입자 크기에 따른 비교 평가**

[0071] 에탄올 1.5 mL를 바이알에 담고, 80℃ 챔버에 방치하여 가온한 후 퓨로세마이드 100 mg과 가소제 각각을 20 mg씩 넣어 1분간 vortex mixing을 2회 반복하여 녹이고, 40℃ 챔버에 30분간 보관하여 온도를 평형에 도달시켰다(에탄올상 용액). Sodium alginate 70 mg, 가용화제 5 mg 및 감미제 5 mg을 새로운 10 mL 바이알에 담고, 물 3.5 mL를 넣어 5분간 교반하여 완전히 녹인 후 입자 크기가 다른 각각의 붕해제 30 mg을 현탁 교반하여 분산시켰다(수상 용액). 상기 수상 용액을 40℃ 챔버에 30분간 보관하여 온도를 평형에 도달시켰다. 상기 에탄올상 용액을 상기 수상용액에 가하여 교반 및 혼합한 후 10분간 sonication하여 탈기하였다. 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 이론 중량에 해당하는 혼합액을 칭량하여 페트리디쉬에 균질하게 도포하였다. 80℃로 설정된 drying oven에 상기 페트리디쉬를 넣고 약 40~45분간 필름이 형성될 때까지 혼합액을 완전히 건조시킨 후 형성된 필름을 박리하여 2 cm × 3 cm 규격으로 잘라 특성평가를 실시하였다.

[0072] 하기 표 5는 상기 실시예 4에 따른 1 필름 기준 제조조건을 나타낸 것이다.

표 5

[0073]

분류		Formulation		
		F-11	F-12	F-13
주성분(mg)	Furosemide	20.0		
필름형성제 (mg)	Sodium alginate	14.0		
가소제(mg)	Glycerin	4.0		
	PEG 400	4.0		
가용화제(mg)	Tween 80	1.0		
감미제(mg)	D-Sorbitol	1.0		
붕해제(mg)	Crospovidone	붕해제 평균 입자크기(㎛)		
		3~10	10~20	20~40
		6.0		
용매(mL)	30% EtOH	1.0		
고형분 총 중량(mg)		50.0		
필름당 조액 총 중량		1,050 mg/필름		
건조온도(℃)		80		
수상/에탄올상 혼합 전 보관온도(℃)		25	40	80

[0074] 도 5 및 하기 표 6을 통해 같은 조성에서 붕해제의 입자크기에 따라 필름 표면의 성상과 붕해속도가 달라지는 것을 확인할 수 있다. 붕해제의 입자크기가 3~10 ㎛인 경우 밀도가 낮아 입자가 부유한 상태로 건조되는 방향으로 치우친 것을 볼 수 있으며, 붕해제의 입자크기가 10~20 ㎛인 경우 필름 표면이 균질하고 붕해속도가 35초로 가장 빠르게 나타났다. 붕해제의 입자크기가 20~40 ㎛인 경우 입자간의 응집으로 인해 불균질하였다. 상기 결과를 통해 붕해속도 및 성상에 있어 가장 적합한 붕해제 입자크기는 10~20 ㎛임을 확인하였다.

표 6

[0075]

분류		Formulation		
		F-11	F-12	F-13
필름 중량 (mg)	N=1	50.6	51.5	48.5
	N=2	52.4	50.4	46.0
	N=3	54.0	48.5	49.5
	N=4	53.7	52.8	51.4
	N=5	47.9	47.1	49.7
	Aver.	51.7±2.2	50.0±2.0	49.7±2.4
붕해시간		57초	35초	1분 7초
벤딩 시험		5	5	5
건조시간		51분	53분	50분

[0077] **실시예 5. 재현성 평가**

[0078] 붕해제의 입자크기를 10~20 ㎛로 하여 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 필름을 제조하였으며, 특성평가 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

표 7

[0079]

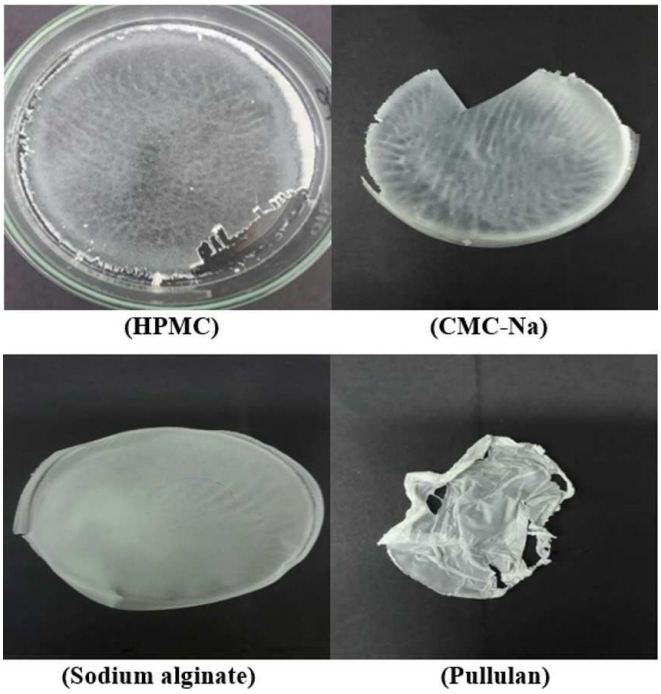
분류		Formulation
		F-14
필름 중량 (mg)	N=1	54.4
	N=2	53.1
	N=3	52.2
	N=4	56.5
	N=5	51.7
	Aver.	53.5±1.9
붕해시간		32초
벤딩 시험		5
건조시간		56분

[0080] 대한민국약전(KP)에 명시되어 있는 HPLC 정량분석법을 통해 n=3으로 시험한 결과, 퓨로세마이드 함유량이 각각 98.30±3.01%, 99.63±4.38%, 99.01±1.31%였으며, 평균 함유량이 98.9±0.6%였고, 표준액 대비 함량편차가 2% 이내로 재현성이 우수하였다. 퓨로세마이드가 필름 중에 잘 분산되어 있음을 알 수 있었다.

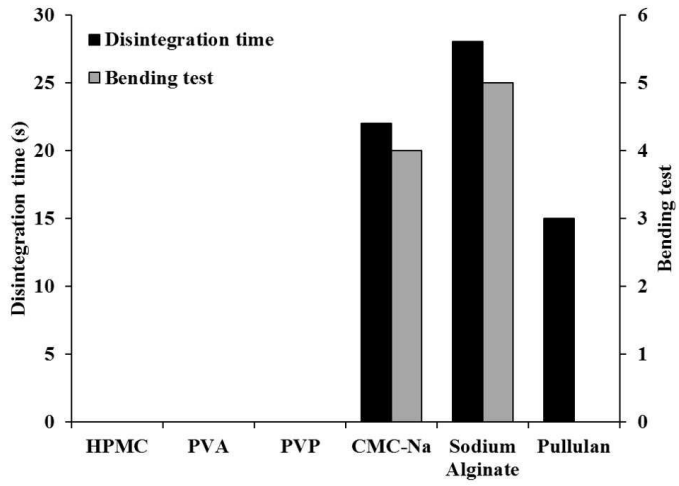
[0082] 이상, 본 발명을 예시적으로 설명하였으며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 실시예들은 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 사상과 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호범위는 아래의 청구범위에 의해서 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술은 본 발명의 권리범위에 포함하는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1

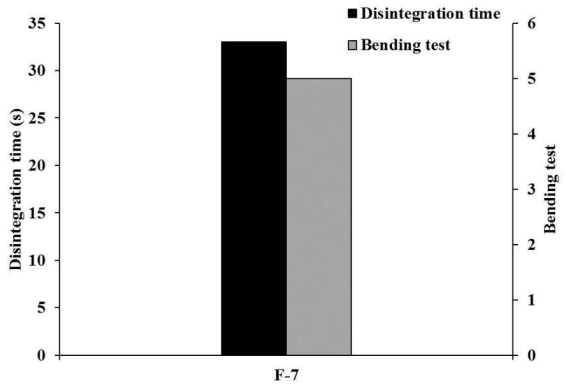

(HPMC)
(CMC-Na)
(Sodium alginate)
(Pullulan)

도면2

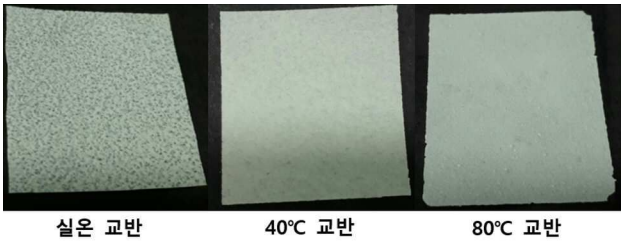

Disintegration time
Bending test
Disintegration time (s)
Bending test
30
25
20
15
10
5
0
6
5
4
3
2
1
0
HPMC
PVA
PVP
CMC-Na
Sodium Alginate
Pullulan

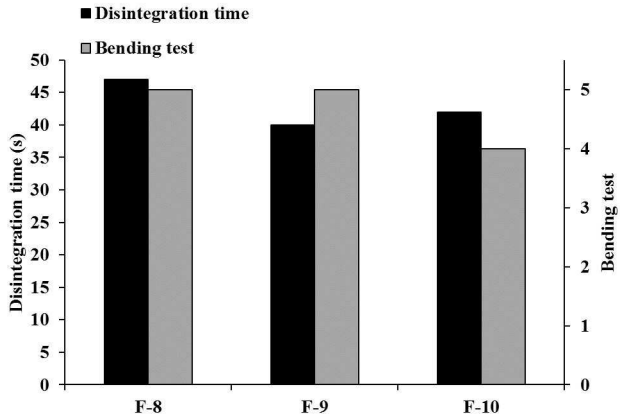
도면3



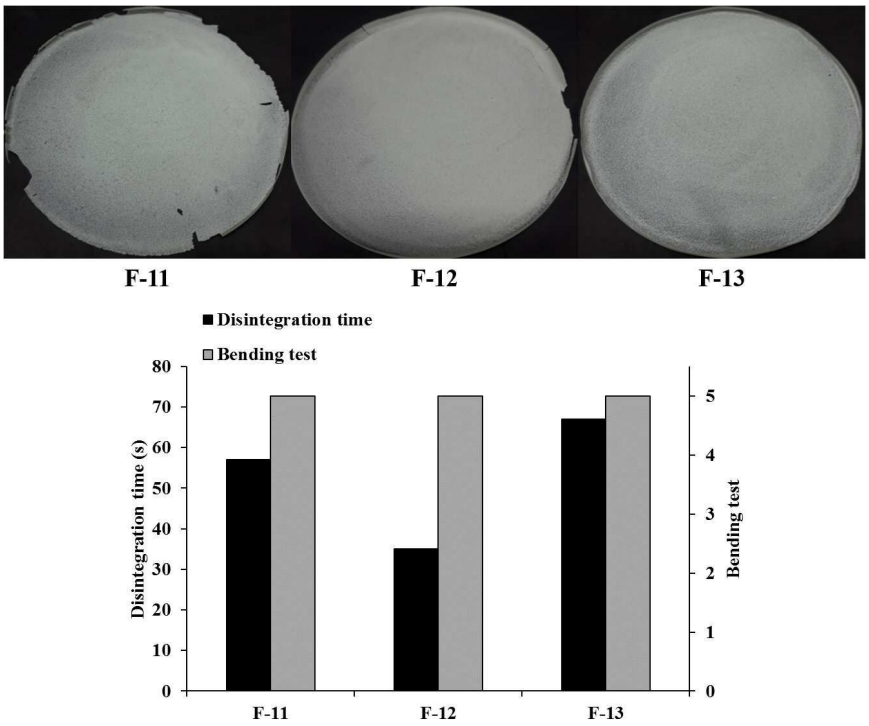

Disintegration time
Bending test
Disintegration time (s)
Bending test
35
30
25
20
15
10
5
0
6
5
4
3
2
1
0
F-7

도면4


실온 교반
40℃ 교반
80℃ 교반


Disintegration time
Bending test
Disintegration time (s)
Bending test
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
5
4
3
2
1
0
F-8
F-9
F-10

도면5


F-11
F-12
F-13
Disintegration time
Bending test
Disintegration time (s)
Bending test
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5
4
3
2
1
0
F-11
F-12
F-13