

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국(43) 국제공개일
2010년 12월 29일 (29.12.2010)

PCT



(10) 국제공개번호

WO 2010/151020 A2

(51) 국제특허분류:

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/14 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/09 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2010/004020

(22) 국제출원일:

2010년 6월 22일 (22.06.2010)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2009-0057276 2009년 6월 25일 (25.06.2009) KR
10-2010-0057450 2010년 6월 17일 (17.06.2010) KR

(71) 출원인(US을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여):

(주) 베스코아 (BEXCORE INC.) [KR/KR]; 서울 송파구 풍납동 388-1 서울아산병원 아산교육연구관 벤처 센터 6층, 138-736 Seoul (KR).

(72) 발명자; 겸

(75) 발명자/출원인(US에 한하여): 박진규 (PARK, Jin Kyu) [KR/KR]; 경기도 용인시 수지구 성복동 726 엘지빌리지 3차아파트 302동 201호, 448-140 Gyeonggi-do (KR). 양원석 (YANG, Won Suk) [KR/KR]; 경기도 남양주시 와부읍 덕소리 613 동부 센트레빌 아파트 113-301, 472-918 Gyeonggi-do (KR). 정경태 (JUNG,

Kyoung Tae) [KR/KR]; 서울 강동구 명일동 삼익그린 2차아파트 501-606, 134-782 Seoul (KR).

(74) 대리인: 황이남 (HWANG, E-Nam); 서울 서초구 양재동 20-17 산기협빌딩 6층, 138-777 Seoul (KR).

(81) 지정국(별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

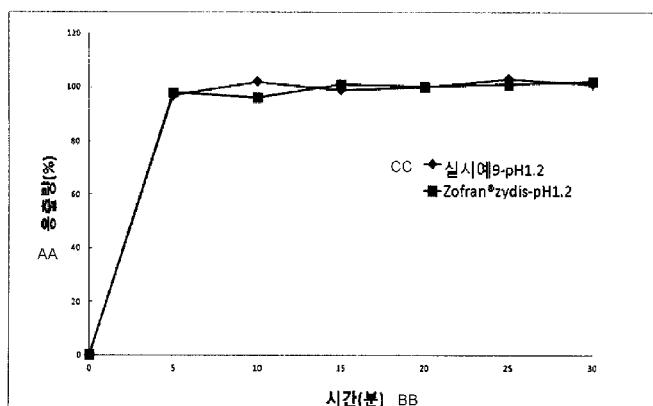
(84) 지정국(별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: FAST-DISSOLVING ORAL FILM FOR EFFECTIVELY CONCEALING UNPLEASANT TASTES

(54) 발명의 명칭: 불쾌한 맛을 효과적으로 은폐한 경구용 속용 필름

[Fig. 1]



AA ... Amount eluted (%)

BB ... Time (minutes)

CC ... Example 9 - pH 1.2

Zofran® zydis - pH 1.2

(57) Abstract: The present invention relates to a fast-dissolving oral film which rapidly dissolves within the oral cavity, and more specifically it relates to a fast-dissolving oral film which contains a stevioside-based sweetener and a high-potency sweetener in a ratio of from 1:3 to 3:1 (w/w) and so effectively conceals the unpleasant tastes of drugs, and which can be quickly dissolved in the oral cavity and be eaten even without water and improves the aftertaste enhancing effect which is to say patient drug-taking compliance.

(57) 요약서: 본 발명은 구강 내에서 신속하게 용해되는 경구용 속용 필름에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 스테비오사이드계 감미료와 고감미 감미료가 1:3~3:1의 비율(w/w)로 합유되어 있어, 약물의 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐하고, 물 없이도 구강 내에서 빠르게 녹여 먹을 수 있는 후미개선 효과, 즉 환자의 복용 순응도를 높인 경구용 속용 필름에 관한 것이다.



공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를
별도 공개함 (규칙 48.2(g))

명세서

발명의 명칭: 불쾌한 맛을 효과적으로 은폐한 경구용 속용 필름

기술분야

[1] 본 발명은 불쾌한 맛을 효과적으로 은폐한 경구용 속용 필름에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 스테비오사이드계 감미료와 고감미 감미료가 1:3~3:1의 비율(w/w)로 함유되어 있어, 약물의 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐하고, 물 없이도 구강 내에서 빠르게 녹여 먹을 수 있는 후미개선 효과, 즉 환자의 복용 순응도를 높인 경구용 속용 필름에 관한 것이다.

배경기술

[2] 최근 수명 연장으로 고령 인구의 사회적 구성비율이 증가하고 있는데, 이들 고령자들은 약물 동태학적인 변화 뿐만 아니라, 시력, 청력, 기억력 및 육체적 능력이 퇴보된 상태이기 때문에, 적절한 약물치료가 필요하다. 특히, 일반 정제나 캡슐제를 복용하는 데에 어려움을 겪고 있으며, 이러한 관점에서 고령자들을 위한 경구투여제의 대체 제제가 요구된다.

[3] 구강 내에서 쉽게 봉해 또는 용해되는 속용필름은 물이 없이도 복용할 수 있으므로, 정제나 캡슐제를 복용하기에 어려움을 겪는 노인뿐만 아니라, 어린이 장애자, 침대에 누워 있는 환자, 그리고 바쁜 현대인들에게도 매우 유용한 제제이다. 노인과 어린이에게 정제 또는 캡슐제의 대용으로 액제 처방이 가능하지만, 액상 제제는 안정성이 떨어지고, 용량이 정확하지 않다는 단점이 있다.

[4] 특히, 약물이 구강점막으로 흡수될 경우 간초회통과도 회피할 수 있으므로, 속용필름은 소화관으로부터 흡수되는 약물들 중에서, 간 대사를 많이 받는 약물들에 대해서도 적용할 수 있다.

[5] 그러나, 구강 내에서 쉽게 용해되는 필름 제제는 구강 점막을 통해 약물이 흡수되므로, 약물의 흡수 시 고미 및 불쾌미를 차폐하는 방안이 요구된다.

[6] 국제공개특허 WO 2001/70194는 맛 차단제로 이온교환수지에 활성성분을 흡착시켜 속용성의 경구소모 필름을 제조하였다. 그러나 이온교환수지가 수용성 고분자에 포함되어, 성형시 스크래취가 발생할 우려가 있고 작업이 복잡하다.

[7] 국제공개특허 WO 2003/070227은 탄산수소나트륨과 같은 이산화탄소 형성물질을 함유시켜 맛을 마스킹하고 있다. 탄산수소나트륨의 경우 쓴맛이 강한 약물에는 은폐에 한계가 있다.

[8] 국제공개특허 WO 2008/040534는 구강 점막에 부착되지 않고 봉해되어 위로 삼켜지는 필름 제형을 개시하고 있다. 그러나 이 경우 구강점막의 흡수를 최대한 방지하는 제법을 사용하기 때문에 제조방법이 복잡하고, 구강흡수를 통한 위장관보호 등의 효과를 얻을 수 없다.

[9] 미국공개특허 US 2008/0044454는 다양한 코팅 기술을 이용하여 활성물질을 코팅하고, 이를 필름 형성제에 투입하여 균일한 필름을 제조하고 있다. 이 또한 코팅 공정이 제조를 번거롭게 한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명자들은 상기 단점을 해결하기 위해 노력한 결과, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 슈크랄로스, 네오타임 중의 하나와 스테비오사이드 및 이의 유도체를 병용해 사용함으로써 제조방법의 큰 변화 없이 쓴맛 및 불쾌한 맛을 차폐할 수 있었다.

[11] 즉, 본 발명자들은 상기 종래기술의 문제점을 해결하고, 가장 바람직한 형태인 활성성분 함유 구강 속용 필름을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 고감미 감미료 중 후감미가 특히 높은 스테비오사이드 및 이의 유도체를 기지의 고감미 감미료와 병용 투여함으로써, 별도의 코팅공정 없이 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐할 수 있다는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

[12] 따라서, 본 발명의 목적은 치료학적 유효량의 의학적 활성성분, 스테비오사이드 및 스테비오사이드 유도체와 1종 이상의 고감미 감미료, 필름 형성제 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 경구용 속용 필름을 제공하는 것이다.

[13] 본 발명의 다른 목적은 치료학적 유효량의 의학적 활성성분의 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐시키고, 구강 내에서 신속하게 용해되는 구강 속용 필름을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[14] 본 발명은 상기의 목적을 달성하기 위하여 안출된 것으로, 1종 이상의 수용성 고분자, 1종 이상의 의학적 활성성분, 후미 개선제로서 스테비오사이드계 감미료, 및 맛 차단제로서 1종 이상의 고감미 감미료(제1 감미제)를 포함하는 경구용 속용 필름을 제공한다.

발명의 효과

[15] 본 발명의 경구용 속용필름은 불쾌한 맛 차단 효과가 뛰어날 뿐만 아니라, 저비용 및 단순화된 제법으로 쉽게 제조할 수 있으므로, 구강 내의 청결을 위한 구강 청정제, 구취 제거제, 영양 보충물 전달제 그리고 구강 및 위장관 내에서의 약물의 흡수를 위한 설상 용해성 제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

[16]

도면의 간단한 설명

[17] 도 1은 pH 1.2에서 실시 예9에 따라 제조된 경구용 속용 필름과 대조약(글락소스미스클라인사의 조프란 지디스정, 8mg)의 비교용출 실험결과를 나타낸 것이다.

[18] 도 2는 온단세트론 필름제제(8mg)와 조프란 지디스 정(8mg)을 사용하여

약물동태 시험한 혈중농도 프로파일을 나타낸 것이다.

[19] 도 3은 실험나필 시트레이트 필름제제(25mg)와 비아그라정(25mg)을 사용한 혈중농도 비교 프로파일을 나타낸 것이다.

[20] 도 4는 몬테루카스트나트륨 필름제제(5mg)와 singulair 츄어블정(5mg)을 사용한 비글도그에 있어서의 혈중농도 프로파일을 나타낸 것이다.

[21] 도 5는 본원 발명의 일 실시예에 따른 고감미 감미료(제1 감미료)의 종류별 감미 프로파일을 나타낸 것이다. 도 5에 의하면, 아세설팜 칼륨(ACK), 아스파탐(AST), 스테비오사이드(STS)의 순서대로 감미 발현속도가 늦어진다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[22] 본 발명은 의약적 활성성분을 함유하면서 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐시키고 구강 내에서 신속하게 용해되는 구강 속용필름 조성물에 관한 것이다.

[23] 본 발명에 따른 바람직한 속용 필름은 제약학적 활성제, 스테비오사이드 및/또는 스테비오사이드 유도체와, 1종 이상의 고감미 감미료(제1 감미제), 필름 형성제 및 1종 이상의 하기 추가성분을 포함한다.

[24] 상기 추가 성분으로는 타액 자극제, 중점제, 충전제, 가소제, 제2 감미제, 산미제, 향료, 유화제, 계면활성제, 결합제, 보전제, 착색제, 냉각제 등의 약학적으로 허용 가능한 첨가제로 구성된다. 상기 성분들을 자세히 설명하면 다음과 같다.

[25] 본 발명에서는 불쾌한 맛을 나타내는 약물과 고감미 감미료(제1 감미제)와 후미를 개선해 주는 스테비오사이드 및 이의 유도체를 물이나 오일에 용해시키고 유화시켜 수용성 고분자 및 기타 첨가제와 혼합하여 속용 필름을 성형한다.

[26] 본 발명의 속용 필름은 고감미 감미료인 제1 감미제를 포함한다.

[27] 일실시예에서, 상기 고감미 감미료(제1 감미제)는 아스파탐, 아세설팜염, 슈크랄로스, 사카린염, 네오타임, 사이클라메이트염, 타우마틴, 나한과 추출물, 감초 추출물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 고감미 감미료일 수 있다. 더욱 바람직하게는 아스파탐, 슈크랄로스, 네오타임, 아세설팜 염에서 선택되는 하나이상의 고감미 감미료일 수 있다.

[28] 불쾌한 맛이 강한 약품의 경우에는 후미에서 특히 고미 및 불쾌한 맛이 강하게 느껴지므로, 전체중량 대비 0.1 내지 10 중량%(w/w)의 스테비오사이드계 감미료 즉, 스테비오사이드 및/또는 이의 유도체를 병용하면 고미 및 불쾌한 맛을 차폐할 수 있다.

[29] 스테비오사이드의 구체적인 예로는 (주)대평에서 생산되는 스텐비텐라이트(스테비오사이드 98%이상), 스텐비텐 리치 (효소처리 스테비아 100%), 스테비아추출물 REB-A73%(레바우디오사이드A 73% 이상) 및 레바텐97%(레바우디오사이드A 97%이상)등을 들 수 있다.

- [30] 상기에서, 효소처리 스테비아는 당전이 효소를 사용하여, 스테비아 추출물에 글루코스를 부가한 제품으로, 스테비오사이드의 고유한 쓴 맛을 줄이고, 용해성을 높인 미질 개선 품이다. 또한, 레바텐97%는 스테비아의 감미성분 7가지 중 가장 감미도가 높고, 감미질이 우수한 성분으로서, 스테비아에서 별도의 분리조작을 통해 생산된다.
- [31] 고감미 감미료의 경시 최대 감미는 도 5에서 알 수 있듯이, 아세설팜 칼륨이 제일먼저 발현이 되고, 아스파탐, 슈크랄로스, 스테비오사이드의 순으로 최대 감미가 발현된다. 따라서 약물이 구강에서 흡수되고 남았을 때 느껴지는 불쾌한 맛의 제어에는 감미가 늦게 발현되는 스테비오사이드가 바람직하다.
- [32] 본 발명의 경구용 속용 필름은 수용성 고분자를 포함한다.
- [33] 상기 수용성 고분자는 폴루란, 젤라틴, 펙틴, 저점도 펙틴, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 카르복시비닐 중합체, 폴리에틸렌글리콜, 알긴산, 저점도 알긴산, 알긴산 나트륨, 카라기난, 변성 전분, 카제인, 유장단백분리물, 콩단백분리물, 제인, 레반, 엘시난, 글루텐, 아카시아검, 카라기난, 아라비아 검, 구아 검, 로커스트빈 검, 잔탄 검, 젤란 검 및 아가로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자일 수 있다. 바람직하게는, 상기 수용성 고분자는 폴루란, 젤라틴, 펙틴, 저점도 펙틴, 저점도 알긴산, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 변성 전분으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자일 수 있다.
- [34] 상기 수용성 고분자는 속용 필름 전체중량 대비, 50~90 중량%(w/w), 바람직하게는 60~80 중량%(w/w), 보다 바람직하게는 60~70 중량%(w/w)를 함유할 수 있다.
- [35] 본 발명의 속용 필름에 사용되는 의약적 활성성분은 경구투여되는 약리학적 활성성분이면 가능하나, 특히 빠른 용해를 나타냄으로써, 약효를 신속히 나타낼 수 있는 약물이 바람직하다. 예를 들어, 글리페피리드, 피오클리타존 등과 같은 당뇨병 치료제; 졸피뎀, 애스조피클론 등과 같은 불면증 치료제; 톨테로딘, 트로스피움 등과 같은 비뇨생식기 치료제; 시부트라민 등과 같은 비만 치료제; 스트렙토키나제 등과 같은 효소제; 오메프라졸 등과 같은 소화성 궤양용제; 테오필린, 글렌부테롤 등과 같은 진해거담제; 피나스테리드 등과 같은 피부질환치료제; 온단세트론 등과 같은 항구토제; 플루옥세틴 등과 같은 항우울제; 염산펩소페나딘 등과 같은 항히스타민제; 아스피린, 이부프로펜, 케토프로펜, 멜록시캄 등과 같은 해열진통소염제; 테스토스테론 등과 같은 호르몬제제; 펠로디핀, 아토르바스타틴, 캄실산암로디핀, 독사조신, 심바스타틴, 레르카니디핀 등과 같은 순환기용치료제; 파모티딘, 라니티딘, 란소프라졸 등과 같은 소화기관용 치료제; 암로디핀, 니트로글리세린 등과 같은 심장혈관제:

파록세틴 등과 같은 정신신경용제; 실데나필, 타다라필, 바데나필 등과 같은 발기부전치료제; 도네피질 등과 같은 알츠하이머치료제; 골다공증치료제; 관절염치료제; 간질치료제; 근육이완제; 뇌기능개선제; 정신분열증치료제; 면역억제제; 암피실린, 아목시실린 등의 항생제; 항암제; 항암치료 보조제; 백신제; 구강청결제; 빈혈치료제; 변비치료제; 알레르기치료제; 혈액응고방지제; 경구용 백신: 멜라토닌; 비타민; 영양제; 유산균제제; 종합감기약; 또는 건강기능식품 등을 포함할 수 있다.

- [36] 상기 의약적 활성성분은 트리클로산, 세틸 피리듐클로라이드, 토미펜
브로마이드, 4차암모늄염, 아연화합물, 산귀나린, 플루오라이드, 알렉시딘,
옥토니딘, EDTA, 아스파린, 아세트아미노펜, 이부프로펜, 캐토프로펜,
디플루니살, 페노프로펜칼슘, 나프록센, 톨메틴나트륨, 인도메타신,
벤조나테이트, 카라미펜, 에디실레이트, 멘톨, 텍스트로메트로판
히드로브로마이드, 크로페디아놀 히드로클로라이드, 디펜히드라민,
슈도에페드린, 페닐에페린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린설페이트,
브롬페니르아민말레이트, 클로르페니르아민말레이트, 카르비녹사민말레이트,
클레마스틴푸마레이트, 텍스클로르페니르아민말레이트,
디펜히드라민히드로크로라이드, 디펜히드라민시트레이트,
디페닐피랄린히드로클로라이드, 독실아민숙시네이트,
프로메타진히드로클로라이드, 피릴아민말레이트, 트리펠렌아민시트레이트,
트리프롤리딘히드로클로라이드, 아크리바스틴, 로라타딘, 브롬페니르아민,
텍스브롬페니르아민, 구아이페네신, 이페각, 칼슘아이오다이드,
테르핀히드레이트, 로페르아미드, 파모티딘, 라니티딘, 오메프라졸, 란소프라졸,
지방족알콜, 니코틴, 카페인, 스트리키닌, 피크로톡신, 펜틸렌테트라졸,
페니히단토인, 페노바르비탈, 프리미돈, 카르bam아제핀, 에토숙시미드,
메토숙시미드, 펜숙시미드, 트림메타디온, 디아제팜, 벤조디아제핀, 펜아세미드,
펜에투리드, 아세타졸아미드, 술티암, 브로마이드, 레보도파, 아만타딘, 몰핀,
헤로인, 히드로모르핀, 메토폰, 옥시모르폰, 레보르판올, 코데인, 히드로코돈,
자이코돈, 날노르핀, 날록손, 날트렉손, 살리실레이트. 페닐부타존, 인도메타신,
펜아세틴, 클로르프로마진, 메토트리메프라진, 할로페리돌, 클로자핀, 레세르핀,
이미프라민, 트라닐시프로민, 페넬진, 리듐, 아포모르핀, 실데나필, 타다라필,
바데나필, 온단세트론, 도네피질, 줄피뎀타르타레이트, 그라니세트론,
몬테루카스트, 폴코딘, 부틸스코폴아민, 펜타닐시트레이트, 염산옥시코돈,
염산부프레놀핀, 에시탈로프램옥살레이트, 리바스티그민타르타레이트,
에소메프라졸 마그네슘, 아리피프라졸, 졸미트립탄, 리자트립탄 벤조에이트,
텔미사르탄, 리스페리돈, 벤조카인, 세트리진히드로클로라이드, 밤부테롤
히드로클로라이드, 갈란타민 히드로브로마이드, 르카르니디핀
히드로클로라이드, 파록세틴 히드로클로라이드, 멜록시캄,
톨테리딘타르타레이트 및 독사조신 메실레이트 및 약제학적으로 허용가능한

이들의 염으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 성분일 수 있다.

- [37] 상기 온단세트론 염이 온단세트론 히드로클로라이드인 경우, 상기 온단세트론 히드로클로라이드를 의학적 활성성분으로 포함하는 경구용 속용 필름은 생물학적 동등성을 가질 수 있다.
- [38] 상기 몬테루카스트 염이 몬테루카스트 나트륨인 경우, 상기 몬테루카스트 나트륨을 의학적 활성성분으로 포함하는 경구용 속용 필름은 생물학적 동등성을 가질 수 있다.
- [39] 상기 실데나필 염이 실데나필 시트레이트인 경우, 상기 실데나필 시트레이트를 의학적 활성성분으로 포함하는 경구용 속용 필름은 생물학적 동등성을 가질 수 있다.
- [40] 상기 활성성분은 속용 필름 전체중량 대비, 0.1~30 중량%(w/w), 바람직하게는 10~20 중량%(w/w)를 함유할 수 있다.
- [41] 상기 충전제는 구강에서 필름이 미끈거리는 특성을 감소시키고, 필름에 골격을 부여하는 역할을 한다. 또한 필름끼리 접착되는 성질도 감소시키며, 끈적거림과 구강에서의 필름의 분해속도와 약물의 용출속도를 조절할 수 있다. 상기 충전제는 속용 필름 전체중량 대비, 1 내지 15 중량%(w/w) 첨가될 수 있다.
- [42] 한 구체예로서, 상기 충전제는 미세결정 셀룰로오스, 셀룰로스 중합체, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 석회석 가루, 실리케이트, 점토, 활석, 이산화티타늄 및 인산칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분일 수 있다.
- [43] 상기 가소제는 필름의 유연성을 조절할 때 사용될 수 있다. 가소제는 속용 필름 전체중량 대비, 0.1 내지 15 중량%(w/w) 첨가될 수 있다.
- [44] 한 구체예로서, 상기 가소제는 솔비톨, 말티톨, 자일리톨, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 수첨 물엿, 물엿, 글리세린, 트리아세틴, 글리세롤올레이트, 자당 지방산에스테르 및 중쇄 지방산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분일 수 있다.
- [45] 본 발명의 속용 필름은 제2 감미제를 포함할 수 있다. 상기 제2 감미제는 식용 필름 전체중량 대비, 0.1~10 중량%(w/w) 첨가될 수 있다.
- [46] 한 구체예로서, 상기 감미제는 설탕, 포도당, 말토스, 올리고당, 텍스트린, 알파 사이크로덱스트린, 베타 사이크로덱스트린, 감마 사이크로덱스트린, 메틸 베타 사이크로덱스트린, 하이드록시프로필 베타 사이크로덱스트린, 클러스터 덱스트린, 난소화성덱스트린, 수첨 난소화성덱스트린, 전화당, 과당, 락토스, 갈락토스, 물엿, 솔비톨, 말티톨, 자일리톨, 에리스리톨, 수첨물엿, 만니톨, 및 트레할로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분일 수 있다.
- [47] 본 발명의 경구용 속용 필름은 또한 산미제를 추가로 포함할 수 있다. 산미제는 감미제와 함께 맛을 조절하며, 식용 필름이 잘 용해될 수 있도록 침의 발생을 자극하는 역할을 할 수 있다. 상기 산미제는 속용 필름 조성물 전체중량 대비, 0.1 내지 10 중량%(w/w) 첨가될 수 있다.
- [48] 한 구체예로서, 상기 산미제는 구연산, 사파산, 푸말산, 타르타르산,

아스코르브산, 숙신산, 아디핀산 및 락트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분일 수 있다.

- [49] 본 발명의 경구용 속용 필름은 또한 향료를 포함할 수 있다. 본 발명의 속용 필름은 구강 내에서 용해시켜 흡수 되는 제품이므로 적절한 향을 가할 필요가 있다. 상기 향료는 천연 향료, 인공향료 또는 이들의 혼합물일 수 있다.
- [50] 천연 향료는 식물의 잎, 꽃, 열매 등으로부터의 추출물, 식물의 오일 등일 수 있다. 식물의 오일은 스피어민트 오일, 계피오일, 페퍼민트 오일, 레몬 오일, 정향(clove) 오일, 베이(bay) 오일, 백리향(thyme) 오일, 삼나무잎(cedar leaf) 오일, 육두구(nutmeg) 오일, 세이지(sage) 오일 및 아몬드(almond) 오일 등을 포함한다. 또한 인공 향료로는 레몬, 오렌지, 포도, 라임, 딸기 등의 과일의 인공합성 과일향 및 바닐라, 초코렛, 커피, 코코아, 솔잎, 인삼, 홍삼, 시트러스와 같은 인공 합성향이 사용될 수 있다.
- [51] 향료의 사용량은 통상 사용되는 향료의 형태, 종류 및 원하는 강도와 같은 다수의 인자에 따라 달라지며, 일반적으로 속용 필름 전체중량 대비, 1 내지 15 중량%(w/w) 포함할 수 있다.
- [52] 오일 형태의 향료는 수용성 물질들과 혼화되도록 하기 위해 유화제를 함께 사용할 수 있다. 유화제는 향료의 종류 및 양에 따라 그 함량이 조절될 수 있으며, 일반적으로 속용 필름 전체중량 대비, 0.1 내지 10 중량%(w/w) 첨가될 수 있다.
- [53] 한 구체예로서, 상기 유화제는 글리세린지방산에스테르, 슈크로스지방산에스테르, 레시틴, 효소처리레시틴, 폴리솔브레이트, 솔비탄지방산 에스테르 및 프로필렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분일 수 있다.
- [54] 또한, 본 발명의 경구용 속용 필름은 제품에 알맞은 색소를 포함할 수 있다. 색소는 필요에 따라 그 함량을 적절히 조절할 수 있으며, 일반적으로 식용 필름 전체중량 대비, 0.01 내지 10 중량%(w/w) 첨가될 수 있다. 상기 색소는 천연 또는 합성 색소일 수 있다.
- [55] 본 발명의 경구용 속용 필름은 또한 청량제를 추가로 포함할 수 있다. 청량제는 이에 제한되는 것은 아니나, 예를 들어, WS3, WS23 또는 퀘스타이스-엘 일 수 있다. 청량제는 필요에 따라 그 함량을 적절히 조절할 수 있으며, 일반적으로 속용 필름 전체중량 대비, 0.01 내지 5 중량%(w/w) 첨가될 수 있다.
- [56] 본 발명은 또한 상기 경구용 속용 필름 조성물을 포함하는 속용 필름을 제공한다.
- [57] 본 발명의 경구용 속용 필름은 매우 얇은 막 상태에서, 적절한 범위의 인장 강도와 강인성을 유지하는 박막 필름을 형성하는 것이 바람직할 것이다. 한 구체예로서, 본 발명의 속용 필름의 두께는 $20\mu\text{m}$ 내지 $200\mu\text{m}$ 이고, 바람직하게는 $40\mu\text{m}$ 내지 $100\mu\text{m}$ 이다.
- [58] 본 발명은 또한 경구용 속용 필름의 제조 방법을 제공한다.
- [59] 한 구체예로서, 본 발명의 속용 필름의 제조 방법은

- [60] (1) 활성성분, 고감미 감미료 2종, 수용성 고분자를 포함하는 속용 필름 조성물을 제조하고;
- [61] (2) 상기 속용 필름 조성물을 성형기에 투입하여 50 내지 80°C에서 필름을 성형하고;
- [62] (3) 상기 성형된 필름을 상대 습도 50 내지 70%에서 1일 내지 10일 동안 숙성시키는 것을 포함할 수 있다.
- [63] 본 발명에 따른 속용 필름의 제조 방법은, 예를 들어 다음과 같은 공정을 통해 수행될 수 있다.
- [64] (1) 조액 공정
- [65] a) 제1용액 제조공정 : 수용성 고분자를 각각 끓는 물에 넣어 완전히 용해시킨다.
- [66] b) 제2용액 제조공정 : 색소, 감미제, 산미제, 충전제 등의 첨가제를 혼합한 제2용액을 제조한다.
- [67] c) 제3용액 제조공정 : 활성성분, 멘톨, 향료, 청량제를 유화제와 혼합하여 제3용액을 제조한다.
- [68] d) 제4용액 제조공정 : 상기 제2용액과 상기 제3용액을 섞어 제4용액을 제조한다.
- [69] e) 제5용액 제조공정 : 온도를 60°C 이상으로 올리고 상기 제1용액과 상기 제4용액을 섞어 제5용액을 제조한다.
- [70]
- [71] (2) 성형공정
- [72] 상기 제5용액을 여과 후 성형기에 투입하여 필름을 성형한다. 이 때 상기 성형기의 온도는 50 내지 80°C이고 벨트드럼 드라이어를 통해 롤 형태로 제조된다.
- [73]
- [74] (3) 숙성공정
- [75] 성형된 필름은 상대습도 50 내지 70%에서 1일 내지 10일 정도의 숙성공정을 거쳐 슬리팅이나 절단하기에 적절한 수분을 함유하게 된다. 이때의 수분함량은 8 내지 12%가 적당하다.
- [76] 상기 제조 방법의 후속 공정으로서 하기의 공정이 추가로 수행될 수 있다.
- [77]
- [78] (4) 컷팅공정
- [79] 숙성된 롤은 작은 롤로 슬릿팅하고, 적당한 크기로 절단하여 작은 용기 또는 알루미늄 포장지에 충진한다.
- [80]
- [81] (5) 포장공정
- [82] 충진된 작은 용기 또는 알루미늄포장지의 제품은 소박스에 재포장하거나 블리스터를 거쳐 제품화된다.

- [83] 이러한 방법에 의해 본 발명에서는 활성성분의 특수한 코팅기술 적용 유무에 관계없이, 스테비오사이드 및 스테비오사이드 유도체의 첨가만으로 불쾌한 맛이 차폐된 속용필름을 제조할 수 있다.
- [84] 또한, 본 발명의 방법에 의해 제조된 속용 필름은 별도의 물을 먹지 않고도 구강 내 타액에 의해 빠르게 봉해 및 용해되므로, 정제를 삼키기 어려운 환자나 노인 및 소아에게 용이하게 투여할 수 있다.
- [85] 이하, 본 발명을 하기 실시 예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 다만, 하기 실시 예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 만으로 한정되는 것은 아니다.
- [86]
- [87] <실시 예 1-3 내지 비교예 1-3>
- [88] 의약 활성성분으로 멜록시캄을 첨가하여 하기 표 1의 조성대로 필름을 제조하였다.
- [89] 이를 성인남녀 6명의 입안에 넣고, 필름이 구강의 타액에 의해 완전히 봉해되는 시간을 측정하고 관능시험을 수행하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고, 이를 하기 표 2에 기술하였다.
- [90] 표 1

성분	비교예 1 wt%	비교예 2 wt%	비교예 3 wt%	실시예 1 wt%	실시예 2 wt%	실시예 3 wt%
아스파탐	2.5			2.5		
슈크랄로스		2.5			2.5	
아세설팜칼륨			2.5			2.5
스테비오사이드				3.5		
효소처리스테비아					3.5	
레바우디오사이드						3.5
구연산	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
산화전분	5	5	5	5	5	5
레시틴	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
멘톨	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
카라기난	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
폴리솔루메이트80	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
페퍼민트오일	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
풀루란	66.6	66.6	66.6	63.1	63.1	63.1
미세결정셀룰로스	3	3	3	3	3	3
레몬향	2	2	2	2	2	2
멜록시캄	18	18	18	18	18	18
계	100	100	100	100	100	100

[91] * 필름 제조 후 수분이 10%라고 추정하여 계산된 투입량

[92]

[93] 상기와 같이 관능시험을 수행한 결과, 스테비오사이드 및 이의 유도체를 넣지 않은 조성물(비교 예 1, 2, 3)과 넣은 조성물(실시 예 1, 2, 3)의 구강붕해 시간은 유의적인 차이가 없었으나, 쓴맛을 차폐하는 정도는 스테비오사이드를 넣은 조성물이 보다 우수함을 확인할 수 있었으며, 이를 하기 표 2에 기술하였다.

[94]

아스파탐, 산화전분은 대상(주)의 제품을 사용하였으며, 아세설팜칼륨은 뉴트리노바의 제품을, 슈크랄로스는 테잇엔라일의 제품을, 카라기난은 MSC의 제품을, 폴리솔루메이트는 일신웰스의 제품을, 풀루란은 하야시바라의 제품을, 페퍼민트오일 및 레몬향은 보락의 제품을 사용하였다.

[95]

표 2

아세설팜-칼륨

	감미제	구강붕해 시간(초)	초기관능 시험결과	1분후의 관능시험결과
비교예1	아스파탐	55	1	5
비교예2	슈크랄로스	53	1	4
비교예3	아세설팜-칼륨	54	1	5
실시예1	아스파탐+스테비오사이드	51	1	1
실시예2	슈크랄로스+효소처리스테비오사이드	52	1	1
실시예3	아세설팜-칼륨+레바우디오사이드-A	53	1	1

[96] *상기에서 불쾌한 맛이 증가할수록 숫자가 큼

[97]

[98] <실시 예 4-8 내지 비교예 4-8>

[99] 수용성 고분자의 종류를 변경하고, 활성성분으로 멜록시캄을 첨가하여 표 3 및 표 4의 조성대로 필름을 제조하였다.

[100] 이를 성인남녀 6명의 입안에 넣고 필름이 구강의 타액에 의해 완전히 붕해되는 시간을 측정하고, 관능시험을 수행하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고, 이를 하기 표 5에 기술하였다.

[101] 표 3

성분	실시 예 4wt%	실시 예 5wt%	실시 예 6wt%	실시 예 7wt%	실시 예 8wt %
슈크랄로스	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
스테비오사이드	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
구연산	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
하이드록시프로필전 분	5	5	5	5	5
레시틴	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
멘톨	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
카라기난	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
폴리솔브레이트80	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
페퍼민트오일	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
저점도펙틴	63.1				
겔라틴		63.1			
HPMC			63.1		
저점도 알긴산				63.1	
폴리비닐알콜					63.1
미세결정셀룰로스	3	3	3	3	3
레몬향	2	2	2	2	2
멜록시캄	18	18	18	18	18
계	100	100	100	100	100

[102] * 필름 제조 후 수분이 10%라고 추정하여 계산된 투입량

[103]

[104] 표 4

성분	비교예 4wt%	비교예 5wt%	비교예 6wt%	비교예 7wt%	비교예 8wt %
슈크랄로스	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
구연산	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	5	5	5	5	5
레시틴	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
멘톨	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
카라기난	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
폴리솔브레이트80	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
페퍼민트오일	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
저점도펙틴	66.6				
젤라틴		66.6			
HPMC			66.6		
저점도 알긴산				66.6	
폴리비닐알콜					66.6
미세결정셀룰로스	3	3	3	3	3
레몬향	2	2	2	2	2
멜록시캄	18	18	18	18	18
계	100	100	100	100	100

[105] * 필름 제조 후 수분이 10%라고 추정하여 계산된 투입량

[106]

[107] 상기와 같이 관능시험을 수행한 결과, 수용성 고분자의 종류에 따른 구강붕해 시간은 유의적인 차이가 없었고, 쓴맛을 차폐하는 정도도 우수함을 확인할 수 있었으며, 이를 하기 표 5에 기술하였다.

[108] 저점도 펙틴은 씨피케코의 GENU pectin DSS를, 젤라틴은 젤텍의 100 Bloom 제품을, 하이드록시프로필메틸셀룰로스는 Demasa의 demacol HE 5/6 BV를, 저점도 알긴산은 MSC의 login을, 하이드록시프로필전분은 Grain Processing Corp.의 제품을 사용하였다.

[109] 표 5

구분	감미제	수용성고분자	구강붕해 시간(초)	초기관능 시험결과	1분후의 관능시험결과
실시예4	슈크랄로스+스테비오사이드	펙틴	57	1	1
비교예4	슈크랄로스	펙틴	59	1	4
실시예5	슈크랄로스+스테비오사이드	젤라틴	54	1	1
비교예5	슈크랄로스	젤라틴	55	1	4
실시예6	슈크랄로스+스테비오사이드	HPMC	53	1	1
비교예6	슈크랄로스	HPMC	54	1	4
실시예7	슈크랄로스+스테비오사이드	알긴산	56	1	1
비교예7	슈크랄로스	알긴산	58	1	4
실시예8	슈크랄로스+스테비오사이드	PVA	53	1	1
비교예8	슈크랄로스	PVA	54	1	4

[110] * 상기에서 불쾌한 맛이 증가할수록 숫자가 큼

[111]

[112] <실시예 9-13 내지 비교예 9-13>

[113] 의약 활성성분으로 온단세트론, 졸피뎀 타르타레이트, 타다라필, 레르카니디핀 및 도네피질을 첨가하여 표 6의 조성대로 필름을 제조하였다.
스테비오사이드가 제거된 조성을 표 7에 표시하였다.

[114] 표 6과 표 7에 기술된 조성에 따라 필름을 제조하고, 이를 성인남녀 6명의 입안에 넣고, 필름이 구강의 타액에 의해 완전히 붕해되는 시간을 측정하고, 관능시험을 수행하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고, 이를 하기 표 8에 기술하였다.

[115] 표 6

성분	실시 예 9wt%	실시 예 10wt%	실시 예 11wt%	실시 예 12wt%	실시 예 13wt%
슈크랄로스				1	1.2
아스파탐	4	3	3	1	1.2
아세설팜칼륨			1		
스테비오사이드	4	3	2	1	1.2
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	4	4	2	0.3	4
레시틴	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
멘톨	0.4	2.3	0.3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	0.6	3	3
풀루란	72.5	59.4	68.2	72.1	69.4
미세결정셀룰로스	1.4	1.4	0.7	0.7	4
레몬향	2	2	1.5	1.5	1.5
온단세트론	10.1				
졸피뎀 타르타레이트		20.9			
타다라필			20.0		
레르카니디핀				15	
도네피질					10
계	100	100	100	100	100

[116]

[117] 翌 7

성분	비교 예 9wt%	비교 예 10wt%	비교 예 11wt%	비교 예 12wt%	비교 예 13wt%
슈크랄로스				1	1.2
아스파탐	4	3	3	1	1.2
아세설팜칼륨			1		
스테비오사이드	0	0	0	0	0
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	4	4	2	0.3	4
레시틴	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
멘톨	0.4	2.3	0.3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	0.6	3	3
풀루란	76.5	62.4	70.2	73.1	70.6
미세결정셀룰로스	1.4	1.4	0.7	0.7	4
레몬향	2	2	1.5	1.5	1.5
온단세트론	10.1				
졸피뎀 타르타레이트		20.9			
타다라필			20.0		
레르카니디핀				15	
도네피질					10
계	100	100	100	100	100

[118]

[119] 상기와 같이 관능시험을 수행한 결과, 활성성분의 종류에 따른 구강봉해시간은 유의적인 차이가 없었고, 스테비오사이드 첨가시 1분 후의 후미를 차폐하는 정도도 우수함을 확인할 수 있었으며, 이를 하기 표 8에 기술하였다.

[120] 표 8

구분	감미제	구강붕해시간(초)	초기 관능시험결과	1분후의 관능시험결과
실시 예 9	아스파탐+스테비오사이드	53	1	1
비교 예 9	아스파탐	54	1	5
실시 예 10	아스파탐+스테비오사이드	49	1	1
비교 예 10	아스파탐	50	1	5
실시 예 11	아스파탐+아세설팜칼륨+스테비오사이드	51	1	1
비교 예 11	아스파탐+아세설팜칼륨	52	1	4
실시 예 12	슈크랄로스+아스파탐+스테비오사이드	53	1	1
비교 예 12	슈크랄로스+아스파탐	55	1	4
실시 예 13	슈크랄로스+아스파탐+스테비오사이드	52	1	1
비교 예 13	슈크랄로스+아스파탐	53	1	4

[121] * 상기에서 불쾌한 맛이 증가할수록 숫자가 큼

[122]

[123] <실시 예 14>

[124] 본 발명의 실시 예 9에 따라 제조된 온단세트론 속용필름과 온단세트론을 함유한 일반 시판 제제인 글락소스미스 클라인(GSK)사의 조프란 지디스 정을 pH 1.2에서 식품의약품 안정청 고시에 따라 비교 용출실험을 실시하였으며, 이를 도 1에 도시하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 양 제제 간에 용출차는 없었으며, 복용순응도 면에 있어서는 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐한 본 발명의 경구용 속용 필름이 보다 우수하였다.

[125]

[126] <실시 예 15>

[127] 본 발명의 실시 예 9에 따라 제조된 온단세트론 속용필름과 온단세트론을

함유한 일반 시판제제인 글락소스미스클라인(GSK)사의 조프란 지디스 정을 사용해 약동학 테스트를 실시하였다. 실험은 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성시험 기준에 따라 건강한 성인남자 14명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하였다.

[128] 실험결과는 표 9와 도 2에 나타냈다. 표 9와 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이 생물학적 동등성이 있음이 확인되었다.

[129] 표 9

온단세트론 필름 제제의 약동학 실험 결과

파라미터	그룹 1	그룹 2
AUC0~24(ng.hr/mL)	244.78± 91.83	259.64 ± 87.10
Cmax(ng/mL)	30.93± 10.71	33.16 ± 8.89
Tmax(hr)	1.86± 0.71	1.94±0.75

[130] 주1) 그룹 1은 Bexcore 온단세트론 필름제제(8mg),

[131] 그룹 2는 Zorfran®Zydis ODT

[132]

[133] <실시 예 16~실시 예 20>

[134] 의약 활성성분으로 실데나필 프리베이스, 실데나필 락테이트, 실데나필 시트레이트, 그라니세트론, 및 몬테루카스투 나트륨을 첨가하여 표 10의 조성대로 필름을 제조하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고, 불쾌한 후미를 차폐하는 정도도 우수하였다.

[135]

[136] 표 10

성분	실시예 16 (중량%)	실시예 17 (중량%)	실시예 18 (중량%)	실시예 19 (중량%)	실시예 20 (중량%)
슈크랄로스	1.7	2	2	1.5	0.5
네오팜	1	2	0		
아세설팜칼륨	0.5	0.5	1	0.5	
레바텐 97%	2	2	2	2	0.5
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	2	2	1	3	2
스판20	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
멘톨	0.4	2.3	0.3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
색소	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	0.6	3	3
풀루란	62.3	77.5	55.1	81.5	78.9
미세결정셀룰로스	1.4	1.4	0.7	1.5	4
베타사이클로덱스트린			0.7		
레몬향	2	2	0.8	1.5	1.5
실데나필 폴리베이스	25				
실데나필 락테이트		4.2			
실데나필 시트레이트			35		
염산 그라니세트론				1	
몬테루카스트 나트륨					5
계	100	100	100	100	100

[137]

[138]

<실시예 21>

[139]

본 발명의 실시예 18에 따라 제조된 실데나필 시트레이트 속용필름과 실데나필 시트레이트을 함유한 일반 시판제제인 화이자(주)의 Viagra 정을 사용해 약동학 테스트를 실시하였다. 실험은 식품의약품 안전청이 고시한 생물학적 동등성시험 기준에 따라 건강한 성인남자 8명을 대상으로 라틴 방격법에 따라

시험하였다.

[140] 실험결과는 표11와 도3에 나타내었다. 표 11과 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이 생물학적 동등성이 있음이 확인되었다.

[141]

[142] 표 11

실데나필 시트레이트 필름 제제의 약동학 실험 결과

파라미터	그룹 1	그룹 2
AUC0~24(ng.hr/mL)	711.87± 89.38	728.64 ± 87.10
Cmax(ng/mL)	255.39± 31.17	269.24 ± 88.90
Tmax(hr)	0.83± 0.42	0.81 ± 0.35

[143] 주1) 그룹 1은 Bexcore 실데나필 필름제제(25mg),

[144] 그룹 2는 Viagra®정(25mg)

[145]

[146] <실시 예 22>

[147] 본 발명의 실시예 20의 배합 비에 따라 제조된 몬테루카스트 속용필름과 대조제제로써 시판 고형제제인 싱귤레어(머크)을 사용하여 비글견을 이용한 경구 투여시 생체이용률 비교시험을 다음과 같이 실시하였다.

[148] 실험동물로는 체중 10.20 ~12.20 kg (10.99 ± 0.87 kg)의 건강한 수컷 비글견을 검체당 각각 6마리씩 사용하였으며, 실험 전 약 2주일 동안 각각의 우리 안에서 기초 사육하였다. 비글견에 대조제제는 Singulair츄어정(5 mg, 머크)을 사용하였으며, 시험제제는 상기 실시예20의 제제로 100 mg당 몬테루카스트가 5mg 함유되어 있는 속용 필름을 사용하였다. 실험동물을 6두씩 두 그룹으로 나누어 대조제제와 시험제제를 경구 투여하였다. 일반적인 약제의 경구 투여 방법으로 비글견 1 마리당 5 mg에 해당하는 양을 물과 함께 밀어 넣어 투여하였다.

[149] 실험결과는 표 12과 도 4에 나타내었다. 표 12와 도 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 생물학적 동등성이 있음이 확인되었다.

[150]

[151] 표 12

몬테루카스트제제 약동학 실험 결과

파라미터	그룹 1	그룹 2
AUC0~24(ng.hr/mL)	12398± 3029.7	12151.2 ± 1353.3
Cmax(ng/mL)	1010.7± 226.7	962.0 ± 73.2
Tmax(hr)	5.3± 3.3	4.0± 0.0

[152] 주1) 그룹 1은 Bexcore 몬테루카스트 속용 필름제제(5mg),

- [153] 그룹 2는 Singulair chewable tablet(5mg)
- [154]
- [155] <실시 예 23~실시 예 27>
- [156] 의약 활성성분으로 갈란타민 하이드로브로마이드, 독사조신 메실레이트, 톤테로딘 타르타레이트, 파록세틴 하이드로클로라이드 및 뱀부테롤 하이드로클로라이드를 첨가하여 표 13의 조성대로 필름을 제조하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고, 불쾌한 후미를 차폐하는 정도도 우수하였다.
- [157] 표 13

성분	실시 예 23 (중량%)	실시 예 24 (중량%)	실시 예 25 (중량%)	실시 예 26 (중량%)	실시 예 27 (중량%)
슈크랄로스	1.6	1.7	2	1.5	
아스파탐					2.5
아세설팜칼륨	0.6	0.5	0.7	0.5	
레바텐 97%	2	1.9	2	2	1.5
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	2	2	2	3	2
스판20	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
멘톨	0.4	2.3	0.3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
색소	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	0.6	3	3
풀루란	78.3	74.1	87.4	63.5	71.9
미세결정셀룰로스	1.4	1.4	0.7	0.5	3
레몬향	2	2	1.5	1.5	1.5
갈란타민	10				
하이드로브로마이드					
독사조신 메실레이트		10			
톨테로딘 타르타레이트			2		
파록세틴 하이드로클로라이드				20	
뱀부테롤 하이드로클로라이드					10
계	100	100	100	100	100

[158]

[159] <실시 예 28~실시 예 32>

[160] 의약 활성성분으로 폴코딘, 부틸스코폴아민, 펜타닐 시트레이트, 염산

옥시코돈 및 염산 부프레놀핀을 첨가하여 표 14의 조성대로 필름을 제조하였다.

관능시험은 무작위로 수행하였고, 불쾌한 후미를 차폐하는 정도도 우수하였다.

[161] 표 14

성분	실시 예 28 (중량%)	실시 예 29 (중량%)	실시 예 30 (중량%)	실시 예 31 (중량%)	실시 예 32 (중량%)
슈크랄로스	1.7	1.5	2	1.5	
아스파탐					1.5
아세설팜칼륨	0.5	0.6	0.7	0.5	
레바텐 97%	2	2	2	2	1.5
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	2	2	3.8	3	4
스판20	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
펜톨	0.4	2.3	0.3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
색소	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	1.6	3	3
풀루란	78.3	74.1	86.4	71.5	74.9
미세결정셀룰로스	1	1	0.4	0.5	3.5
베타사이클로덱스트린	0.4	0.4	0.3	0.5	0.5
레몬향	2	2	1.5	1	1.5
폴코딘	10				
부틸스코폴아민		10			
펜타닐 시트레이트			0.2		
염산 부프레놀핀				12	
염산 옥시코돈					5
계	100	100	100	100	100

[162]

[163] <실시 예 33~실시 예 37>

[164] 의약 활성성분으로 염산히드로몰론, 에시탈로프램 옥살레이트, 리바스티그민 타르타레이트, 에소메프라졸 마그네슘 및 아리피프라졸을 첨가하여 표 15의 조성대로 필름을 제조하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고, 불쾌한 후미를

차폐하는 정도도 우수하였다.

[165] 표 15

성분	실시 예 33 (중량%)	실시 예 34 (중량%)	실시 예 35 (중량%)	실시 예 36 (중량%)	실시 예 37 (중량%)
슈크랄로스	1.7	1.6	2	1.5	
아스파탐					1.5
아세설팜칼륨	0.5	0.5	0.7	0.5	
레바텐 97%	2	2	2	2	1.5
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	4	2	3.8	3	4
스판20	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
펜톨	0.4	2.3	0.3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
색소	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	0.6	3	3
풀루란	79.3	74.1	81.6	71.5	61.9
미세결정셀룰로스	4.4	1.4	3.7	2.5	2
레몬향	2	2	1.5	1.5	1.5
염산히드로몰론	4				
에시탈로프램 옥살레이트		10			
리바스티그민 타르타레이트			3		
아리피프라졸				10	
에소메프라졸 마그네슘					20
계	100	100	100	100	100

[166]

[167] <실시 예 38~실시 예 42>

[168] 의약 활성성분으로 졸미트립탄, 리자트립탄 벤조에이트, 텔미사르탄,

리스페리돈 및 염산 바데나필을 첨가하여 표 16의 조성대로 필름을 제조하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고 불쾌한 후미를 차폐하는 정도도 우수하였다.

[169] 표 16

성분	실시 예 38 (중량%)	실시 예 39 (중량%)	실시 예 40 (중량%)	실시 예 41 (중량%)	실시 예 42 (중량%)
슈크랄로스	1.7	1.6	1	1.5	
네오팜			1		1.5
아세설팜칼륨	0.5	0.5	0.7	0.5	
레바텐 97%	2	2	2	2	1.5
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	3	2	2.8	3	4
스판20	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
멘톨	0.4	2.3	0.3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
색소	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	0.6	3	3
풀루란	79.3	74.1	68.6	79.5	79.4
미세결정셀룰로스	6.9	1.4	0.7	3.5	2
레몬향	2	2	1.5	1.5	1.5
졸미트립탄	2.5				
리자트립탄 벤조에이트		10			
멜미사르탄			20		
리스페리돈				1	
염산 바데나필					2.5
계	100	100	100	100	100

[170]

[171] <실시 예 43~실시 예 48>

[172] 의약 활성성분으로 벤조카인, 로라티딘, 염산 페닐에프린, 염산 디펜히드라민, 텍스트로메토판 하이드로브로마이드 및 염산 세트리진을 첨가하여 표 17의

조성대로 필름을 제조하였다. 관능시험은 무작위로 수행하였고 불쾌한 후미를 차폐하는 정도도 우수하였다.

[173] 표 17

성분	실시 예 43(중량 %)	실시 예 44(중량 %)	실시 예 45(중량 %)	실시 예 46(중량 %)	실시 예 47(중량 %)	실시 예 48(중량 %)
슈크랄로스	1.7	1.6	1	1.5	1	1
네오팜					0.5	0.5
아세설팜칼륨	0.5	0.5	0.7	0.5		
레바텐 97%	2	2	2	2	1.5	1.5
구연산	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6	0.6
하이드록시프로필전분	5	2	5	3	4	4
스판20	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4	0.4
멘톨	0.4	1.3	0.3	3	3	3
카라기난	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2
색소	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
폴리솔브레이트80	0.4	0.5	0.3	0.3	0.3	0.3
페퍼민트오일	0.8	2.7	0.6	3	3	3
풀루란	79.3	75.1	78.6	79.5	79.4	72
미세결정셀룰로스	4.4	1.4	4.5	2	2	2
레몬향	2	2	1.5	1.5	1.5	1.5
벤조카인	3					
로라티딘		10				
염산 폐닐에프린			5			
염산 디펜히드라민				2.5		
덱스트로메토판 하이드로브로마이드					2.5	
염산 세트리진						10
계	100	100	100	100	100	100

[174]

산업상 이용가능성

[175] 본 발명의 경구용 속용필름은 불쾌한 맛 차단효과가 뛰어날 뿐만 아니라, 저비용 및 단순화된 제법으로 쉽게 제조할 수 있으므로, 구강 내의 청결을 위한 구강 청정제, 구취 제거제, 영양 보충물 전달제 그리고 구강 및 위장관 내에서의 약물의 흡수를 위한 설상 용해성 제제로서 유용하게 사용할 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 1종 이상의 수용성 고분자, 1종 이상의 의학적 활성성분, 후미개선제로서 스테비오사이드계 감미료, 및 맛 차단제로서 1종 이상의 제1 감미제를 포함하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 스테비오사이드계 감미료는 스테비오사이드, 효소분해스테비오사이드, 레바우디오사이드A 및 이의 고함량 제품으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 제1 감미제는 아스파탐, 아세설팜염, 네오타임, 슈크랄로스, 타우마틴, 사카린, 감초 추출물, 네오헤스페리딘 및 모넬린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 속용 필름의 전체중량 대비, 스테비오사이드계 감미료 및 제1 감미료를 각각 0.1~10 중량% 함유하고, 상기 스테비오사이드계 감미료 및 제1 감미료는 1:3~3:1의 비율(w/w)로 함유되는 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 폴루란, 젤라틴, 펙틴, 저점도 펙틴, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산, 메틸메타크릴레이트 공중합체, 카르복시비닐 중합체, 폴리에틸렌글리콜, 알긴산, 저점도 알긴산, 알긴산 나트륨, 변성 전분, 카제인, 유장단백분리물, 콩단백분리물, 제인, 레반, 엘시난, 글루텐, 아카시아검, 카라기난, 아라비아검, 구아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 젤란검 및 아가로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 6] 제 5항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 폴루란, 젤라틴, 저점도 펙틴, 저점도 알긴산, 및 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서, 상기 의학적 활성성분은 당뇨병치료제; 불면증치료제; 비뇨생식기치료제; 비만치료제; 효소제; 소화성궤양용제; 진해거담제; 피부질환치료제; 항구토제; 항우울제; 항히스타민제; 해열진통소염제; 호르몬제제; 순환기용치료제; 소화기관용치료제; 정신신경용제;

발기부전치료제; 골다공증치료제; 관절염치료제; 간질치료제;
근육이완제; 뇌기능개선제; 정신분열증치료제; 면역억제제;
항생제; 항암제; 항암치료보조제; 백신제; 구강청결제;
빈혈치료제; 면비치료제; 비타민; 영양제; 유산균제제;
종합감기약; 및 건강기능식품으로 이루어진 군으로부터 선택되는
하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.

[청구항 8]

제 7항에 있어서, 상기 의학적 활성성분은 트리클로산, 세틸
피리듐클로라이드, 도미펜 브로마이드, 4차암모늄염, 아연화합물,
산귀나린, 플루오라이드, 알렉시딘, 옥토니딘, EDTA, 아스파린,
아세트아미노펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 디플루니살,
페노프로펜칼슘, 나프록센, 톨메틴나트륨, 인도메타신,
벤조나테이트, 카라미펜, 에디실레이트, 멘톨, 텍스트로메트로판
히드로브로마이드, 크로페디아놀 히드로클로라이드,
디펜히드라민, 슈도에페드린, 페닐에페린, 페닐프로판올아민,
슈도에페드린설페이트, 브롬페니르아민말레이트,
클로르페니르아민말레이트, 카르비녹사민말레이트,
클레마스틴푸마레이트, 텍스클로르페니르아민말레이트,
디펜히드라민히드로크로라이드, 디펜히드라민시트레이트,
디페닐피랄린히드로클로라이드, 독실아민숙시네이트,
프로메타진히드로클로라이드, 피릴아민말레이트,
트리펠렌아민시트레이트, 트리프롤리딘히드로클로라이드,
아크리바스틴, 로라타딘, 브롬페니르아민, 텍스트로롬페니르아민,
구아이페네신, 이페각, 칼슘아이오다이드, 테르핀히드레이트,
로페르아미드, 파모티딘, 라니티딘, 오메프라졸, 란소프라졸,
지방족알콜, 니코틴, 카페인, 스트리키닌, 피크로톡신,
펜틸렌테트라졸, 페니히단토인, 페노바르비탈, 프리미돈,
카르bam아제핀, 애토숙시미드, 메토숙시미드, 펜숙시미드,
트림메타디온, 디아제팜, 벤조디아제핀, 펜아세미드, 펜에투리드,
아세타졸아미드, 술티암, 브로마이드, 레보도파, 아만타딘, 몰핀,
헤로인, 히드로모르핀, 메토폰, 옥시모르폰, 레보르판올, 코데인,
히드로코돈, 자이코돈, 날노르핀, 날록손, 날트렉손, 살리실레이트.
페닐부타존, 인도메타신, 펜아세틴, 클로르프로마진,
메토트리메프라진, 할로페리돌, 클로자핀, 레세르핀, 이미프라민,
트라닐시프로민, 페넬진, 리듐, 아포모르핀, 실태나필, 타다라필,
바데나필, 온단세트론, 도네피질, 졸피뎀타르타레이트,
그라니세트론, 몬테루카스트, 폴코딘, 부틸스코폴아민,
펜타닐시트레이트, 염산옥시코돈, 염산부프레놀핀,
에시탈로프램옥살레이트, 리바스티그민타르타레이트,

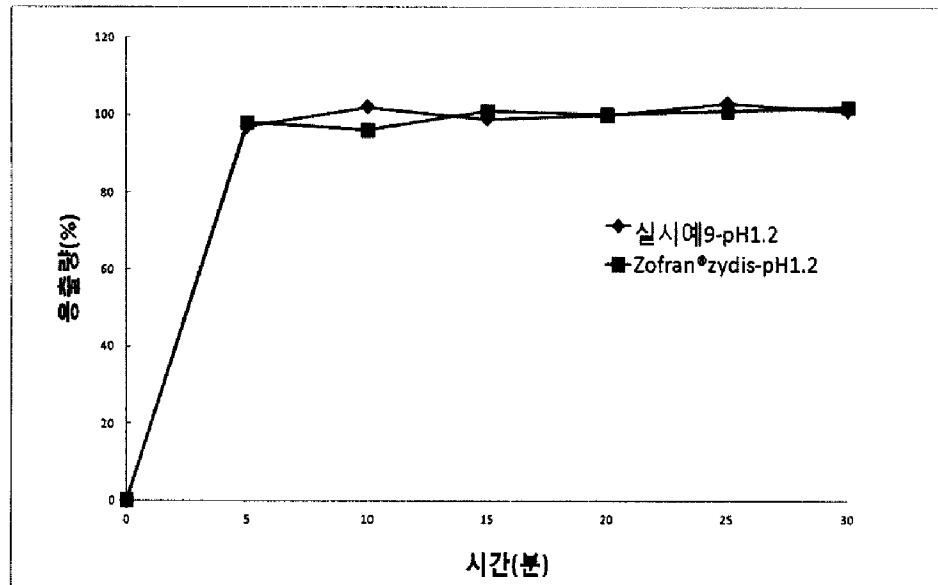
에소메프라졸 마그네슘, 아리피프라졸, 졸미트립탄, 리자트립탄
 벤조에이트, 텔미사르탄, 리스페리돈, 벤조카인,
 세트리진히드로클로라이드, 밤부테롤 히드로클로라이드,
 갈란타민 히드로브로마이드, 르카르니디핀 히드로클로라이드, 파
 록세틴 히드로클로라이드, 멜록시캄, 톨테리딘타르타레이트 및
 독사조신 메실레이트 및 약제학적으로 허용가능한 이들의 염으로
 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 경구용
 속용 필름.

- [청구항 9] 제 8항에 있어서 상기 온단세트론 염이 온단세트론 히드로클로라이드이고, 상기 온단세트론 히드로클로라이드를 의학적 활성성분으로 포함하는 속용 필름이 생물학적 동등성을 갖는 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 10] 제 8항에 있어서 상기 몬테루카스트 염이 몬테루카스트 나트륨이고, 상기 몬테루카스트 나트륨을 의학적 활성성분으로 포함하는 속용 필름이 생물학적 동등성을 갖는 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 11] 제 8항에 있어서 상기 실데나필 염이 실데나필 시트레이트이고, 상기 실데나필 시트레이트를 의학적 활성성분으로 포함하는 속용 필름이 생물학적 동등성을 갖는 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 12] 제 1항에 있어서, 상기 속용필름은 하나 이상의 첨가제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 13] 제 12항에 있어서, 상기 첨가제는 충전제, 가소제, 제2 감미제, 산미제, 향료, 유화제, 색소 및 청량제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 성분인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 14] 제 13항에 있어서, 상기 충전제는 미세결정 셀룰로오스, 셀룰로스 중합체, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 석회석 가루, 실리케이트, 점토, 활석, 이산화티타늄 및 인산칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 15] 제 13항에 있어서, 상기 가소제는 솔비톨, 말티톨, 자일리톨, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 수첨물엿, 물엿, 글리세린, 트리아세틴, 글리세롤올레이트, 자당지방산 에스테르 및 중쇄 지방산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 16] 제 13항에 있어서, 상기 제2 감미제는 설탕, 포도당, 말토스, 올리고당, 텍스트린, 알파 사이크로덱스트린, 베타 사이크로덱스트린, 감마 사이크로덱스트린, 하이드록시프로필

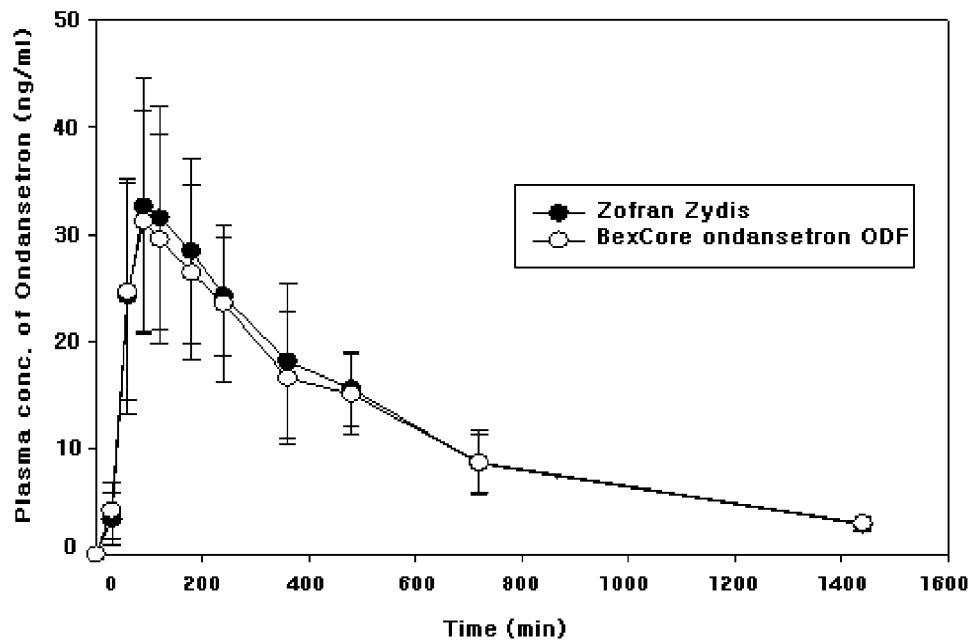
베타 사이크로덱스트린, 메틸 베타 사이크로덱스트린, 클러스터 덱스트린, 난소화성덱스트린, 수첨 난소화성덱스트린, 전화당, 과당, 락토스, 갈락토스, 물엿, 솔비톨, 말티톨, 자일리톨, 에리스리톨, 수첨물엿, 만니톨, 및 트레할로스로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.

- [청구항 17] 제 13항에 있어서, 상기 산미제는 구연산, 사과산, 푸말산, 타르타르산, 아스코르브산, 숙신산, 아디핀산 및 락트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 18] 제 13항에 있어서, 상기 향료는 천연 향료, 인공향료 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.
- [청구항 19] 제 13항에 있어서, 상기 유화제는 글리세린 지방산에스테르, 슈크로스 지방산에스테르, 레시틴, 효소분해 레시틴, 폴리솔브베이트, 솔비탄 지방산 에스테르 및 프로필렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 경구용 속용 필름.

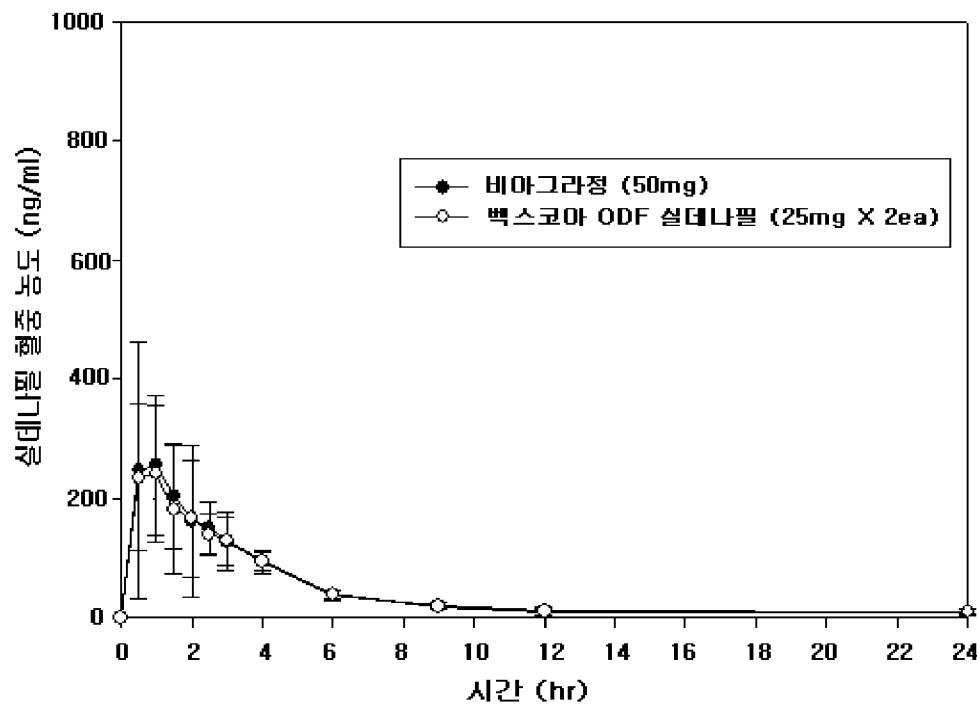
[Fig. 1]



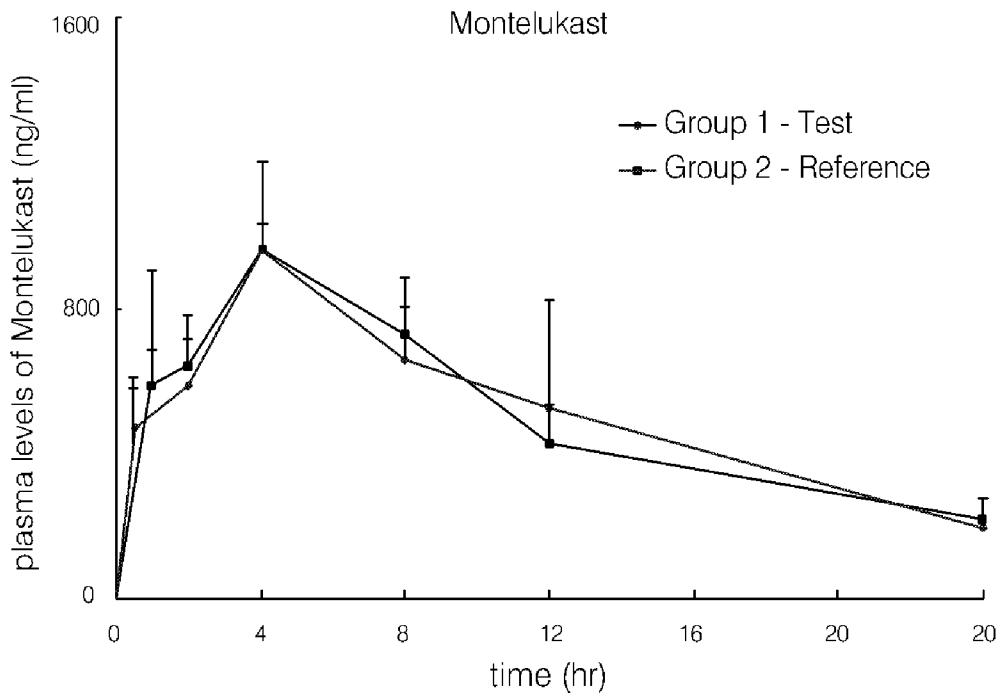
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

