(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0077658
(43) 공개일자 2014년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/68 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0146705
(22) 출원일자 2012년12월14일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
한미약품 주식회사
경기도 화성시 팔탄면 무하로 214
(72) 발명자
김용일
경기도 수원시 팔달구 화산로 57 진흥아파트 147동 2201호
정기우
경기도 수원시 장안구 하률로1번길 6-9 굿모닝빌 306호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **포스포다이에스터라제-5 억제제를 포함하는 츄정**

(57) 요 약

본 발명은 포스포다이에스터라제-5 (phosphodiesterase-5, PDE-5) 억제제, 및 팽창계수가 4 내지 8 L/kg인 붕해제를 포함하는 츄정에 관한 것으로, 본 발명의 츄정은 물 없이 복용가능하고 구강 내 잔류감이 남지 않아 환자의 복약순응도 및 복약만족도를 높일 수 있으며 구강 내 용해성이 우수하여 약효를 신속히 발현시킬 수 있으므로 남성의 발기부전 치료제제로서 유용하다.

(72) 발명자

정하영

서울특별시 은평구 진관1로 21-9 은평뉴타운박석고개아파트 107동 404호

김경수

경기도 수원시 장안구 화산로 85 천천푸르지오아파트 113동 1902호

박재현

경기도 수원시 영통구 영통로 460 청명마을 동신아파트 311동 404호

우종수

경기도 수원시 장안구 화산로 85 천천푸르지오아파트 120동 2303호

특허청구의 범위

청구항 1

PDE-5 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 팽창계수가 4 내지 8 L/kg인 붕해제를 포함하는 츄정.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 PDE-5 억제제가 실데나필 유리 염기인 츄정.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 츄정이 당류, 당알콜류 또는 이들의 혼합물을 더 포함하는, 츄정.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 당류가 유당, 글루코오스, 수크로오스, 과당, 레불로오스, 말토덱스트린 및 파라티노오스로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 당알콜류가 만니톨, 솔비톨, 자일리톨 및 에리스리톨로 이루어진 군으로부터 선택되는, 츄정.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 당알콜류가 분무건조 만니톨인 츄정.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 당류, 당알콜류 또는 이들의 혼합물이 제제의 총 중량을 기준으로 10 내지 98 중량%의 양으로 포함되는 츄정.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 붕해제의 입경이 5 내지 250 ㎛인 츄정.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 붕해제가 제제의 총 중량을 기준으로 1.5 내지 15 중량%의 양으로 포함되는 츄정.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 츄정의 평균 경도가 2 내지 17 kp 범위인 것을 특징으로 하는, 츄정.

청구항 10

제3항에 있어서,

상기 츄정이 실데나필 유리 염기, 분무건조 만니톨 및 팽창계수가 4 내지 8 L/kg인 붕해제를 포함하는 츄정.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 츄정이 감미제, 착향제, 착색제 및 활택제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 추가로 포함하는 츄정.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 포스포다이에스터라제-5 (Phosphodiesterase-5, PDE-5) 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 팽창계수를 조절한 붕해제를 포함하는 츄정에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 발기부전이란 여러 가지 원인에 의해 남성의 음경 해면체로의 혈류의 공급이 원활하지 않거나 혈류가 공급이 되더라도 해면체에서 차단이 되지 않고 정맥으로 유출됨으로 인해 해면체 내압이 상승하지 않아 발기가 일정시간이 유지되지 않은 상태이며, 이 때 남녀 모두가 만족스러울 정도의 성생활을 하지 못하는 경우가 전체 성생활 중 25% 이상일 경우를 말한다. 발기부전은 모든 연령층에서 일어날 수 있는 흔한 질병이며, 특히 55세 이상의 연령에서 대체적으로 많이 발생한다. 일반적으로 성인 남성의 5~10% 정도가 발기부전이 있는 것으로 알려져 있다.

[0003] 일반적으로 발기부전 치료제로 알려져 있는 PDE-5 억제제로는 사이클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 포스포다이에스터라제 5형(cGMP PDE-5)의 선택적 억제제로서 바데나필(Vardenafil, 1-[[3-(1,4-다이하이드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-에톡시페닐]설포닐]-4-에틸, $C_{23}H_{32}N_6O_4S$), 실데나필(Sildenafil, 1-[[3-(6,7-다이하이드로-1-메틸-7-옥소-3-프로필-1H-피라졸로[4,3-d] 피리미딘-5-일)-4-에톡시페닐] 설포닐]-4-메틸피페라진, $C_{22}H_{30}N_6O_4S$), 타달라필(Tadalafil, (6R,12aR)-6-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로-2-메틸-피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,4-다이온, $C_{22}H_{19}N_3O_4$), 유데나필(Udenafil, $C_{25}H_{36}N_6O_4S$) 등의 약물이 개발되어 있다. 바데나필은 대한민국 특허 제0430355호에, 실데나필은 대한민국 특허 제0262926호에, 타달라필은 대한민국 특허 제0357411호에, 유데나필은 대한민국 특허 제0353014호에 발기부전 치료제로 사용됨이 개시되어 있다.

[0004] 이들 PDE-5 억제제는 대부분 경구용 정제 형태로 사용되고 있으며, 바데나필은 레비트라라는 상품명으로 바이엘사에서 시판되고 있고 실데나필은 비아그라라는 상품명으로 화이자사에서 시판되고 있으며 타달라필은 시알리스라는 상품명으로 릴리사에서 시판되고 있다. 또한 유데나필은 동아제약사에서 자이데나라는 상품명으로 판매되고 있다. 이들 약물들은 약효발현시간이 약 60분에서 90분이 소요되기 때문에 성관계시 약효발현시간을 염두해 미리 약물을 복용해야 하는 단점이 있다. 또한 일반 정제로 복용 시 물과 함께 복용해야 하는 점으로 인해 야기되는 불편함이 있다. 따라서 물 없이 복용 가능하고 구강 내에서 신속한 흡수가 가능한 PDE-5 억제제 제제의 개발이 절실히 요구되고 있다.

[0005] 또한 남성의 발기부전 치료제로 쓰이는 PDE-5 억제제류는 환자의 삶의 질을 높여주는 약물, 이른바 해피드럭으로 불리는 약으로서 약물의 효능은 물론이고 복약편의성 및 복약만족감 등의 요소들도 제제 개발 시 중요하게 고려되어야 한다. 기존의 구강붕해정이나 츄정 등은 구강 내 붕해는 빠르나, 복용 후 구강 내에 모래가 남는 느낌의 이물감을 완전히 해결하기는 어려웠다.

[0006] 이에, 본 발명자들은 PDE-5 억제제 제제의 복약순응도를 향상시키고 복약만족감을 높이며, 물 없이 복용가능하고 복용 후에도 구강 내 잔류감이 남지 않으며 신속하게 붕해되어 약효의 발현이 빠른 츄정을 개발하고자 연구를 수행하였다.

선행기술문헌

[0007] [특허문헌 1] 대한민국 특허 제0430355호

[0008] [특허문헌 2] 대한민국 특허 제0262926호

[0009] [특허문헌 3] 대한민국 특허 제0357411호

[0010] [특허문헌 4] 대한민국 특허 제0353014호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 구강 내 잔류감이 없고 구강 내에서 신속하게 붕해되어 간편하게 복용할 수 있는, PDE-5 억제제 함유 츄정을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PDE-5 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 팽창계수가 4 내지 8 L/kg인 붕해제를 포함하는 츄정을 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명은 상기 츄정에 당류, 당알콜류 또는 이들의 혼합물을 더 포함하는 츄정을 제공한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명에 따른 PDE-5 억제제를 함유하는 츄정은 물 없이 복용가능하고 구강 내 잔류감이 남지 않아 환자의 복약순응도 및 복약만족도를 높일 수 있으며, 구강 내 용해성이 우수하여 약효를 신속히 발현시킬 수 있으므로 남성의 발기부전 치료제제로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명의 츄정은 유효성분으로 PDE-5 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 팽창계수를 조절한 붕해제와 함께 포함함으로써 구강 내에서 신속하게 붕해되면서도 구강 내 잔류감을 남기지 않아 복약만족도가 높고 약효의 발현이 빠른 장점이 있다.

[0016] 본 발명의 츄정의 유효성분으로는 PDE-5 억제제인 바데나필, 실데나필, 타달라필, 유데나필 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 실데나필 유리 염기를 사용할 수 있다.

[0017] PDE-5 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정제당 5 내지 100 ㎎의 양으로 함유될 수 있고, 제제의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 80 중량%, 바람직하게는 1 내지 70 중량%로 함유되는 것이 좋다.

[0018] 상기 붕해제는 본 발명에 따른 츄정을 빠르게 붕해시키기 위한 중요한 성분으로서, 제제의 총 중량을 기준으로 1.5 내지 15 중량%로 함유되는 것이 좋다. 만일 상기 붕해제의 함량이 15 중량%를 초과하면 타정성이 저하되어 제제의 형태를 유지할 수 없는 문제가 있으며, 1.5 중량% 미만이면 붕해제로서의 역할을 충분히 하지 못하여 정제의 붕해가 느려질 수 있다.

[0019] 붕해제가 정제를 붕해시키는 원리에는 크게 세 가지가 있다: 첫 번째, 정제가 타액과 같은 액체에 노출되게 될 때 붕해제가 급격히 팽창하면서 정제를 붕해시키는 것으로, 이러한 유형의 부형제로는 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 전호화전분 등을 예시할 수 있다; 두 번째, 정제가 타액과 같은 액체에 노출되게 될 때 붕해제의 모세관 작용으로 수분을 정제 안으로 유입시킴으로써 정제를 붕해시키는 것으로, 이러한 유형의 부형제로는 옥수수전분, 알긴산나트륨 등을 예시할 수 있다; 세 번째, 정제가 타액과 같은 액체에 노출되게 될 때 붕해제가 압축 이전의 형태로 급격히 돌아감으로써 정제를 붕해시키는 것으로, 이러한 유형의 부형제로는 크로스포비돈, 전분그레인(starch grain) 등을 예시할 수 있다(John C. Carter, The role of disintegrants in solid oral dosage manufacturing, Carter Pharmaceutical Consulting, Inc).

[0020] 상기 붕해제들은 보통 수불용성이기 때문에 츄정을 입안에서 씹어 복용할 때 붕해제는 녹지 않고 남아 입안 잔류감의 주된 원인이 된다. 따라서 붕해제의 입경 및 팽창계수는 츄정의 입안 잔류감을 결정하는데 대단히 중요

한 요소이다. 붕해제의 입경이 클수록 입안 잔류감이 커지며, 붕해제의 팽창계수가 클수록 복용시 입경이 팽창되는 정도가 크므로 입안 잔류감이 커진다. 하지만 팽창계수가 너무 작을 경우 붕해제 본연의 기능을 못하게 되므로 오히려 큰 입자가 입안에 남아 입안 잔류감이 커지게 된다. 적절한 범위의 입경과 팽창계수를 가진 붕해제를 사용할 때 훌륭한 붕해력과 동시에 작은 입안 잔류감을 가지는 츄정을 제조할 수 있다.

[0021] 본 발명에 사용가능한 붕해제는 팽창계수가 2 내지 12 L/kg일 수 있으며, 4 내지 8 L/kg인 것이 좋다. 또한, 붕해제의 입경은 상기 팽창계수를 고려하여 다양하게 정해질 수 있으며, 예를 들어, 5 내지 250 ㎛의 범위 내에서 선택될 수 있다.

[0022] 본 발명의 하나의 실시양태에 따라, 예시적으로 다음과 같이 상기 범위 내의 팽창계수를 갖는 붕해제들이 사용될 수 있다: 크로스포비돈 (Polyplasdone XL-10) 5.4 L/kg, 크로스포비돈 (Polypladone XL) 5.8 L/kg, 크로스포비돈 (Kollidon CL) 4.3 L/kg, 크로스포비돈 (Kollidon CL-M) 7.2 L/kg, 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨 (Ac-Di-Sol) 13.5 L/kg, 옥수수전분 (StarCap 1500) 1.8 L/kg.

[0023] 본 발명에 사용가능한 붕해제는 상기 붕해제에 한정되는 것은 아니며, 적절한 입경 및 팽창계수를 갖는 붕해제는 어느 것이나 사용될 수 있다.

[0024] 본 발명의 츄정은 당류, 당알콜류 또는 이들의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 상기 당류, 당알콜류 또는 이들의 혼합물은 츄정의 구강 내에서의 단맛, 용해성 및 촉감 등에 영향을 주는 중요한 성분으로, 이러한 효과를 나타내기 위해서는 단맛과 수용해성이 좋아야 한다. 사용가능한 당류로는 유당, 글루코오스, 수크로오스, 과당, 레불로오스, 말토덱스트린, 파라티노오스 등이 있고, 당알콜류로는 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 에리스리톨 등이 있다. 특히, 상기 당류 또는 당알콜류는 분무건조 등에 의해 다공화된 것을 사용하는 것이 구강 내에서의 용해성을 증가시킬 수 있으므로 바람직하다. 본 발명의 하나의 실시양태에 따라 분무건조 만니톨(Mannitol SD200)을 사용할 수 있다. 상기 당류, 당알콜류 또는 이들의 혼합물은 제제의 총 중량을 기준으로 10 내지 98 중량%, 바람직하게는 20 내지 95 중량%로 함유되는 것이 좋다. 상기 당류, 당알콜류 또는 이들의 혼합물의 함량이 10 중량% 미만이면, 츄정의 단맛과 구강 내 촉감이 좋지 못한 문제가 있다.

[0025] 상기 성분들 외에도 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로서 예를 들어 착향제, 착색제, 감미제 및 활택제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0026] 상기 착향제는 츄정 복용 시에 향을 나타내는 첨가제로서 구강 내 느낌 및 맛을 개선시키는 기능이 있으며, 구체적인 예로는 페퍼민트 향, 스피아민트 향, 각종 과일 향 등을 들 수 있다.

[0027] 상기 착색제는 츄정의 색감을 향상시키기 위한 첨가제로서 녹색 3호, 적색 2호, 적색 3호, 청색 1호, 청색 2호, 황색 4호, 황색 5호, 캐러멜, 산화티타늄, 산화제이철, 기타 천연 색소 등이 사용될 수 있다.

[0028] 상기 감미제는 츄정 복용 시에 구강 내에서 단맛을 내며, 촉감을 부드럽게 하여 복약 순응도를 향상시킬 수 있는 기능이 있으며, 구체적인 예로는 스테비오사이드, 자일리톨, 수크랄로오스, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 수크로오스, 에리스리톨 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0029] 상기 활택제의 구체적인 예로는 스테아린산, 스테아린산칼슘 또는 스테아린산마그네슘과 같은 스테아린산금속염류, 탈크, 콜로이드 실리카, 자당지방산에스테르, 수소 첨가된 식물성 오일, 고융점의 왁스, 글리세릴 지방산에스테르류, 글리세롤디베헤네이트 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0030] 본 발명의 츄정은 신속한 구강 내 붕해를 위하여 경도를 조절하는 것이 바람직한데, 2 kp 내지 17 kp 범위의 평균 경도를 나타내는 것이 바람직하다. 예를 들어, 본 발명에 따른 츄정은 평균 경도가 2 내지 15 kp 범위일 수 있으며, 보다 바람직하게는 8 내지 15 kp의 경도를 가질 수 있다. 경도가 2 kp 미만인 경우에는 츄정이 쉽게 깨지게 되어 포장 및 유통의 어려움이 있고, 경도가 17 kp를 초과하는 경우에는 츄정이 구강 내에서 신속하게 붕해되지 못하여 복약 순응도 향상을 기대할 수 없는 단점이 있다.

[0031] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0032] **참고예: 붕해제의 팽창계수 측정**

[0033] 크로스포비돈 (Polyplasdone XL-10, ISP사, 미국), 크로스포비돈 (Polypladone XL, ISP사, 미국), 크로스포비돈 (Kollidon CL, BASF사, 독일), 크로스포비돈 (Kollidon CL-M, BASF사, 독일), 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨 (Ac-Di-Sol, DFE, 독일), 및 옥수수전분 (StarCap 1500, ROQUETTE, 프랑스)을 각각 10g씩 100mL의 부피플라스크에 담고 물을 채워 넣은 후, 24시간 동안 교반한 후 팽창되는 정도를 측정하였다(Anisul Q. et al., A comparative study of current superdisintegrants, Pharmaceutical technology 2006). 붕해제의 팽창계수는 다음과 같았다: 크로스포비돈 (Polyplasdone XL-10) 5.4L/kg, 크로스포비돈 (Polypladone XL) 5.8L/kg, 크로스포비돈 (Kollidon CL) 4.3L/kg, 크로스포비돈 (Kollidon CL-M) 7.2L/kg, 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨 (Ac-Di-Sol) 13.5L/kg, 옥수수전분 (StarCap 1500) 1.8L/kg.

[0034] **실시예 1 및 비교예 1, 2: 붕해제의 종류를 달리한 츄정의 제조**

[0035] 하기 표 1과 같은 조성으로 실데나필 유리염기(동우신테크, 한국), 분무건조 만니톨(ROQUETTE, 프랑스), 크로스포비돈(입경 30 내지 50 ㎛, Polyplasdone XL-10, ISP사, 미국), 효소처리 스테비아(대평, 한국), 박하향 분말(삼정, 한국), 청색2호 알루미늄레이크(보락, 한국) 및 스테아르산마그네슘(NOF, 일본)을 사용하여 실데나필을 유효성분으로 하는 츄정을 제조하였다. 구체적으로, 표 1에 기재된 각 조성물을 혼합한 후 정제기(MRC-45, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 약 5 kN의 힘이 가해지도록 타정하여 경도가 약 15 kp인 츄정을 제조하였다.

[0036] 또한, 비교예 1 및 2로서, 크로스포비돈 대신 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨(입경 45 내지 74 ㎛, DFE, 독일) 또는 옥수수전분(입경 74 내지 125 ㎛, ROQUETTE, 프랑스)을 사용하여 동일한 공정으로 츄정을 제조하였다.

표 1

[0037]

	실시예 1		비교예 1		비교예 2	
	중량 (mg)	중량%	중량 (mg)	중량%	중량 (mg)	중량%
실데나필	100	18.17	100	18.17	100	18.17
분무건조 만니톨	400	72.66	400	72.66	400	72.66
크로스포비돈 (Polyplasdone XL-10)	30	5.45	-	-	-	-
크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	30	5.45	-	-
옥수수전분	-	-	-	-	30	5.45
효소처리 스테비아	10	1.82	10	1.82	10	1.82
박하향 분말	5	0.91	5	0.91	5	0.91
청색2호 알루미늄레이크	0.5	0.09	0.5	0.09	0.5	0.09
스테아르산마그네슘	5	0.91	5	0.91	5	0.91

[0038] **실시예 1 내지 4: 크로스포비돈의 입경을 달리한 츄정의 제조**

[0039] 하기 표 2와 같은 조성으로 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 시판되는 크로스포비돈 중에 입경을 달리하여 폴리플라스돈(Polyplasdone) XL(입경 100 내지 130 ㎛, ISP사, 미국), 콜리돈(Kollidon) CL(입경 50 내지 250 ㎛, BASF사, 독일) 및 콜리돈(Kollidon) CL-M(입경 5 내지 15 ㎛, BASF사, 독일)을 사용하여 츄정을 제조하였다.

표 2

	실시예 1		실시예 2		실시예 3		실시예 4	
	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%
실데나필	100	18.17	100	18.17	100	18.17	100	18.17
분무건조 만니톨	400	72.66	400	72.66	400	72.66	400	72.66
크로스포비돈 (Polyplasdone XL-10)	30	5.45	-	-	-	-	-	-
크로스포비돈 (Polyplasdone XL)	-	-	30	5.45	-	-	-	-
크로스포비돈 (Kollidon CL)	-	-	-	-	30	5.45	-	-
크로스포비돈 (Kollidon CL-M)	-	-	-	-	-	-	30	5.45
효소처리 스테비아	10	1.82	10	1.82	10	1.82	10	1.82
박하향 분말	5	0.91	5	0.91	5	0.91	5	0.91
청색2호 알루미늄레이크	0.5	0.09	0.5	0.09	0.5	0.09	0.5	0.09
스테아르산마그네슘	5	0.91	5	0.91	5	0.91	5	0.91

[0040]

[0041] **실시예 1, 5 내지 7 및 비교예 3, 4: 크로스포비돈의 양을 달리한 츄정의 제조**

[0042] 하기 표 3과 같은 조성으로 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 크로스포비돈의 양을 달리하여 츄정을 제조하였다.

표 3

	비교예 3		실시예 5		실시예 1		실시예 6		실시예 7		비교예 4	
	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%	중량(mg)	중량%
실데나필	100	19.03	100	18.85	100	18.17	100	17.23	100	16.38	100	15.61
분무건조 만니톨	400	76.12	400	75.40	400	72.66	400	68.91	400	65.52	400	62.45
크로스포비돈 (Polyplasdone XL-10)	5	0.95	10	1.89	30	5.45	60	10.34	90	14.74	120	18.74
효소처리 스테비아	10	1.90	10	1.89	10	1.82	10	1.72	10	1.64	10	1.56
박하향 분말	5	0.95	5	0.94	5	0.91	5	0.86	5	0.82	5	0.78
청색2호 알루미늄레이크	0.5	0.1	0.5	0.09	0.5	0.09	0.5	0.09	0.5	0.08	0.5	0.08
스테아르산마그네슘	5	0.95	5	0.94	5	0.91	5	0.86	5	0.82	5	0.78

[0043]

[0044] **실시예 1, 8 및 비교예 5, 6: 부형제의 종류를 달리 한 츄정의 제조**

[0045] 하기 표 4와 같은 조성으로 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 분무건조 만니톨 대신에 무수 유당(DFE, 독일), 미결정 셀룰로오스(MINGTAI, 대만) 또는 무수 인산수소칼슘(INNOPHOS, 미국)을 사용하여 츄정을 제조하였다.

표 4

[0046]

	실시예 1		실시예 8		비교예 5		비교예 6	
	중량 (mg)	중량%	중량 (mg)	중량%	중량 (mg)	중량%	중량 (mg)	중량%
실데나필	100	18.17	100	18.17	100	18.17	100	18.17
분무건조 만니톨	400	72.66	-	-	-	-	-	-
무수 유당	-	-	400	72.66	-	-	-	-
미결정 셀룰로오스	-	-	-	-	400	72.66	-	-
무수 인산수소칼슘	-	-	-	-	-	-	400	72.66
크로스포비돈 (Polyplasdone XL-10)	30	5.45	30	5.45	30	5.45	30	5.45
효소처리 스테비아	10	1.82	10	1.82	10	1.82	10	1.82
박하향 분말	5	0.91	5	0.91	5	0.91	5	0.91
청색2호 알루미늄레이크	0.5	0.09	0.5	0.09	0.5	0.09	0.5	0.09
스테아르산마그네슘	5	0.91	5	0.91	5	0.91	5	0.91

[0047] **시험예: 츄정의 구강 내 잔류감 시험 및 붕해시험**

[0048] (1) 구강 내 잔류감 시험

[0049] 실시예 1 내지 8 및 비교예 1 내지 6에서 얻어진 실데나필을 함유한 츄정에 대해 복용시 구강 내 잔류감을 측정하고 수치화하여 그 결과를 하기 표 5, 7, 9 및 11에 나타내었다.

[0050] 시험은 건강한 20대의 남성 자원자 10명을 대상으로 진행하였으며 시험 개체간의 오차를 최소화하기 위해 다음과 같이 투약법을 정하여 시험하였다: 1) 입 마름을 방지하기 위해 투약 전 20 ㎖의 물로 구강 내를 적신다; 2) 투약 후 정제를 씹을 때 어금니에 약물이 끼지 않도록 최대한 앞니에 가까운 치아를 사용하도록 하며 20초 이내에 모두 씹도록 한다; 3) 약물을 혀와 입천장에 마찰시키면서 구강 내 잔류감을 평가한다. 결과는 0 내지 5의 숫자로 수치화하였다(1: 잔류감이 15초 이내에 사라진다, 2: 잔류감이 30초 이내에 사라진다, 3: 잔류감이 45초 이내에 사라진다, 4: 잔류감이 60초 이내에 사라진다, 5: 잔류감이 60초 이상 지속되며 삼키기 힘들다).

[0051] (2) 츄정의 붕해시험

[0052] 실시예 1 내지 8 및 비교예 1 내지 6에서 얻어진 실데나필을 함유한 츄정에 대해 붕해시간을 측정하여 그 결과를 하기 표 6, 8, 10 및 12에 나타내었다. 붕해시험은 대한약전에 수재된 붕해시험법을 근거로 실시하였으며, 붕해액으로는 정제수를 사용하였고, 붕해기 바닥에서 정제가 완전히 사라지는 시간을 붕해시간으로 하였다.

[0053] (3) 결과 및 고찰

[0054] 붕해제의 종류를 달리하여 제조한 실시예 1 및 비교예 1, 2의 츄정의 구강 내 잔류감 시험 및 붕해시험의 결과를 하기 표 5 및 6에 각각 나타내었다.

표 5

[0055]

	실시예 1	비교예 1	비교예 2
피험자 1	1	4	3
피험자 2	1	5	4
피험자 3	0	3	2
피험자 4	0	4	2

피험자 5	1	4	3
피험자 6	1	5	3
피험자 7	1	4	2
피험자 8	2	5	3
피험자 9	1	4	3
피험자 10	1	5	4
평균	0.9	4.3	2.9

표 6

[0056]

	실시예 1	비교예 1	비교예 2
1	12	10	32
2	11	10	31
3	12	11	33
4	13	10	29
5	10	12	30
6	13	12	27
평균 (초)	11.8	10.8	30.3

[0057] 상기 표 5에서 볼 수 있듯이, 크로스포비돈을 사용한 실시예 1의 츄정의 구강 내 잔류감은 0.9로 복용만족도가 높으나, 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨 및 옥수수전분을 사용한 비교예 1 및 2의 츄정의 구강 내 잔류감은 4.3 및 2.9로 잔류감이 매우 커서 복용만족도도 낮았다. 이는, 사용된 크로스포비돈은 입경이 30 내지 50 ㎛이고 물에 접촉하여도 크게 팽창되지 않기 때문에 구강 내 잔류감이 작으나, 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨은 입경이 45 내지 74㎛이나 물에 접촉 시 약 13.5배 팽창하고, 옥수수전분은 입경이 74 내지 125㎛이나 붕해력이 낮아 복용 후 구강 내에서 모래가 남는 느낌의 잔류감이 크기 때문이다. 따라서 본 발명의 츄정에 가장 바람직한 붕해제는 크로스포비돈으로 판단된다.

[0058] 또한 상기 표 6과 같이, 실시예 1 및 비교예 1의 츄정의 붕해시간은 모두 약 10초 내외로 크로스포비돈, 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨은 붕해제로서의 기능이 우수하나 비교예 2의 옥수수전분은 붕해력이 낮음을 볼 수 있다.

[0059] 한편, 크로스포비돈의 입경을 달리하여 제조한 실시예 1 내지 4의 츄정의 구강 내 잔류감 시험 및 붕해시험의 결과를 하기 표 7 및 8에 각각 나타내었다.

표 7

[0060]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
피험자 1	1	1	1	2
피험자 2	1	2	2	2
피험자 3	0	1	1	2
피험자 4	0	1	1	1
피험자 5	1	1	1	2
피험자 6	1	2	2	3
피험자 7	1	1	1	2
피험자 8	2	2	1	3
피험자 9	1	2	1	3
피험자 10	1	1	1	2
평균	0.9	1.4	1.2	2.2

표 8

[0061]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
1	12	8	15	11
2	11	7	18	11

3	12	8	19	10
4	13	7	17	12
5	10	8	17	11
6	13	9	19	10
평균 (초)	11.8	7.8	17.5	10.8

[0062] 상기 표 7에서 볼 수 있듯이, 크로스포비돈을 입경별로 사용한 실시예 1 내지 4의 츄정은 구강 내 잔류감이 모두 2.2 이하로 복용만족도가 높았다.

[0063] 또한, 상기 표 8에서 볼 수 있듯이, 팽창계수에 따라 붕해시간이 약간 다르지만 실시예 1 내지 4의 츄정 모두 붕해시간은 빨랐다.

[0064] 표 7과 8의 결과를 종합하여 볼 때, 본 발명의 츄정에서 팽창계수가 4 내지 8 L/kg 범위에 포함되는, 입경이 5 내지 250 ㎛ 인 크로스포비돈을 사용할 경우 모두 높은 복용만족도와 빠른 붕해 시간을 보여준다.

[0065] 한편, 크로스포비돈의 양을 달리하여 제조한 실시예 1, 5 내지 7 및 비교예 3 및 4의 츄정의 구강 내 잔류감 시험 및 붕해시험의 결과를 하기 표 9 및 10에 각각 나타내었다.

표 9

[0066]

	비교예 3	실시예 5	실시예 1	실시예 6	실시예 7	비교예 4
피험자 1	3	2	1	2	3	3
피험자 2	2	1	1	2	3	4
피험자 3	1	1	0	1	2	3
피험자 4	1	0	0	2	2	4
피험자 5	2	1	1	2	3	4
피험자 6	2	2	1	2	3	4
피험자 7	3	0	1	2	3	3
피험자 8	2	1	2	3	3	4
피험자 9	2	1	1	2	2	3
피험자 10	3	1	1	3	3	4
평균	2.1	1.0	0.9	2.1	2.7	3.6

표 10

[0067]

	비교예 3	실시예 5	실시예 1	실시예 6	실시예 7	비교예 4
1	35	16	12	10	8	6
2	33	18	11	7	8	5
3	34	20	12	11	6	6
4	34	23	13	12	9	7
5	39	22	10	9	10	7
6	43	19	13	10	7	6
평균 (초)	36.3	19.7	11.8	9.8	8.0	6.2

[0068] 상기 표 9에서 볼 수 있듯이, 크로스포비돈을 5 내지 90mg으로 사용한 비교예 3과 실시예 1, 5 내지 7의 츄정은 구강 내 잔류감이 모두 3 이하로 복용만족도가 높았고, 크로스포비돈이 120mg(18.74 중량%)으로 사용된 비교예 4의 츄정은 상대적으로 잔류감이 컸다. 그 이유는 크로스포비돈이 물에 불용성이어서 사용량이 많아질수록 구강 내에 남는 양이 많아지기 때문이다.

[0069] 또한, 상기 표 10에서 볼 수 있듯이, 크로스포비돈의 함유량이 높아질수록 붕해시간이 짧아졌다. 가장 소량의 크로스포비돈을 사용한 비교예 3의 츄정은 붕해시간이 36.3초이며, 긴 붕해시간 때문에 구강 내 잔류감 역시 표 9에서 보듯이 크로스포비돈의 사용량에 비해서는 상대적으로 크게 느껴짐을 알 수 있다.

[0070] 표 9와 10의 결과를 종합하여 볼 때, 본 발명의 츄정에서 크로스포비돈은 제제 총 중량을 기준으로 1.5 내지 15

중량%의 양으로 포함되는 것이 바람직하다.

[0071] 한편, 부형제의 종류를 달리하여 제조한 실시예 1, 8 및 비교예 5, 6의 츄정의 구강 내 잔류감 시험 및 붕해시험의 결과를 하기 표 11 및 12에 각각 나타내었다.

표 11

[0072]

	실시예 1	실시예 8	비교예 5	비교예 6
피험자 1	1	1	3	4
피험자 2	1	2	4	4
피험자 3	0	1	3	3
피험자 4	0	1	3	3
피험자 5	1	2	3	4
피험자 6	1	2	4	4
피험자 7	1	1	3	3
피험자 8	2	2	4	4
피험자 9	1	1	3	3
피험자 10	1	2	3	4
평균	0.9	1.5	3.3	3.6

표 12

[0073]

	실시예 1	실시예 8	비교예 5	비교예 6
1	12	12	39	42
2	11	14	42	45
3	12	15	38	39
4	13	14	38	46
5	10	12	44	48
6	13	15	36	41
평균 (초)	11.8	13.7	39.5	43.5

[0074] 상기 표 11에서 볼 수 있듯이, 분무건조 만니톨 및 무수 유당을 사용한 실시예 1 및 8의 경우 구강 내 잔류감이 0.9 내지 1.5로 복용만족도가 높았으며, 미결정 셀룰로오스 및 무수 인산수소칼슘을 사용한 비교예 5 및 6의 경우 구강 내 잔류감이 3.3 내지 3.6으로 실시예의 츄정보다는 잔류감이 느껴지지만 복용에 불편함은 없는 정도였다. 이렇게 구강 내 잔류감의 차이가 나는 이유는 분무건조 만니톨과 무수 유당은 물에 대한 용해도가 높고, 미결정 셀룰로오스와 무수 인산수소칼슘은 물에 거의 녹지 않기 때문이다. 하지만 비교예 5 및 6에서 사용된 미결정 셀룰로오스와 무수 인산수소칼슘의 입경이 100 내지 200 ㎛로 작기 때문에 잔류감에 의한 불쾌함은 거의 없었다.

[0075] 또한, 상기 표 12에서 보듯이, 부형제의 용해도에 따라 붕해시간 역시 달랐다. 분무건조 만니톨과 무수 유당을 사용한 실시예 1 및 8의 츄정은 붕해시간이 각각 11.8초와 13.7초로 빠르게 붕해되었고, 미결정 셀룰로오스와 무수 인산수소칼슘을 사용한 비교예 5 및 6의 츄정은 붕해시간이 각각 39.5초와 43.5초로 상대적으로 느리게 붕해되었다.

[0076] 상기 표 11 및 12의 결과에서 알 수 있듯이, 본 발명의 츄정에 바람직한 부형제는 분무건조 만니톨과 무수 유당이며, 특히 분무건조 만니톨이 가장 효과가 좋다. 이는 분무건조 만니톨이 분무건조를 통해 얻은 다공성 표면이라는 특성과 만니톨 자체의 높은 용해도 때문에 구강 내에서 신속하게 녹기 때문이다.