



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0135506
(43) 공개일자 2018년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/14 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/006 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0073069
(22) 출원일자 2017년06월12일
심사청구일자 2017년06월12일

(71) 출원인
경상대학교산학협력단
경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
(72) 발명자
이윤석
서울특별시 광진구 아차산로 549 (광장동, 현대파크빌아파트) 1011동 801호
정기원
경상남도 진주시 하대로 34번길 19-2 그린빌 204호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

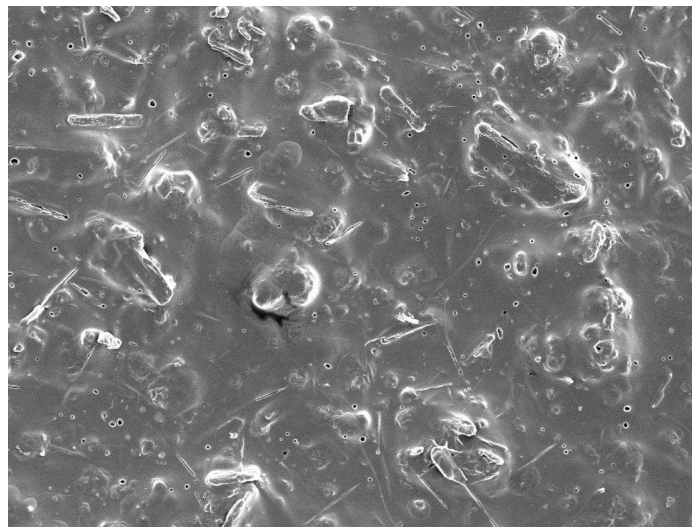
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **맛이 차폐된 구강봉해필름 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 맛이 차폐된 구강봉해필름 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 상기 맛이 차폐된 구강봉해필름의 제조방법은 필름의 제조와 동시에 원료 약물의 맛을 차단하는 지질류가 형성되는 원-스톱 솔루션(one-stop solution)방법으로, 추가 공정 없이 맛이 차폐된 구강봉해필름을 제조할 수 있는 장점이 있으며, 상기 구강봉해필름은 지질류에 원료 약물이 분포되어 있어 원료 약물의 맛 차단효과가 현저히 우수한 장점이 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0056 (2013.01)

(72) 발명자

송상병

경상남도 진주시 진주대로 901 103동 1201호 (강남동, 동성가든타워)

송찬우

경기도 성남시 중원구 성남대로 1000, 센트럴타운 321동 204호

이재민

경기도 용인시 처인구 모현면 문현로265번길 11-4 (일산리)

노인환

경상남도 진주시 진주대로404번길 5-4 303호 (가좌동, 노블하우스)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015R1D1A1A02062344

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기본연구지원사업

연구과제명 프린팅기술을 응용한 환자맞춤형 제형 설계 연구

기 여 율 1/1

주관기관 경상대학교

연구기간 2016.11.01 ~ 2017.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

지질류; 및

상기 지질류에 분포된 원료 약물;을 포함하는 맛이 차폐된 구강붕해필름.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 지질류는

녹는점이 40℃ 이상 및 100℃ 미만인 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 지질류는

친수친유밸런스(hydrophilic-lipophilic balance, HLB)가 0 내지 16인 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 지질류는

글리세롤 모노스테아레이트(Glycerol monostearate), 글리세롤 디베헤네이트(Glycerol dibehenate), 글리세릴 베헤네이트(Glyceryl behenate), 콤프리톨(COMPRITOL) 888, 겔루시레 43/01, 겔루시레(GELUCIRE) 44/14, 겔루시레(GELUCIRE) 44/14, 겔루시레(GELUCIRE) 50/13, 라브라필(LABRAFIL) M2130 CS, 글리세릴 팔미토스테아레이트(PRECIROL ATO 5), 비즈왁스(Beeswax) 카나우바 왁스(Carnauba wax), 및 당류계 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 당류계 계면활성제는

수크로스 모노스테아레이트 (Sucrose monostearate), 수크로스 디스테아레이트 (Sucrose distearate), 수크로스 모노-디스테아레이트 (Sucrose mono-distearate), 수크로스 모노팔미테이트 (Sucrose monopalmitate), 수크로스 디팔미테이트 (Sucrose dipalmitate), 수크로스 모노라우레이트 (Sucrose monolaurate), 수크로스 디라우레이트 (Sucrose diraurate), 수크로스 모노올레이트 (Sucrose monooleate), 수크로스 디올레이트 (Sucrose dioleate), 수크로스 모노카프레이트 (Sucrose monocaprinate), 수크로스 디카프레이트 (Sucrose dicaprinate), 수크로스 모노카프릴레이트 (Sucrose monocaprylate), 수크로스 디카프릴레이트 (Sucrose dicaprylate), 수크로스 모노미리스테이트 (Sucrose monomyristate), 수크로스 디미리스테이트 (Sucrose dimyristate), 수크로스 모노리놀리네이트 (Sucrose monolinolenate) 및 수크로스 디리놀리네이트 (Sucrose dilinolenate)로 이루어진 군

으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 구강붕해필름은

첨가제를 포함하는 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 첨가제는

수용성 폴리머, 가소제, 감미제, 향미제, 안정화제 및 pH 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름.

청구항 8

수용성 용액에 지질류를 첨가하고 상기 지질류의 녹는점 이상의 온도에서 가열하여 유제(emulsion)를 형성하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1의 유제(emulsion)에 원료 약물을 첨가하는 단계(단계 2);를 포함하는 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 단계 1의 지질류는

상기 용액 총 중량 대비 1 내지 40 중량%로 함유되는 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 단계 2는 상기 유제의 지질류의 상 내부에 상기 원료약물이 분포되도록 하는 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 제조방법은

상기 단계 2 이후, 상기 유제를 전연한 후 냉각 및 건조하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 맛이 차폐된 구강붕해필름 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 약물 전달 체계를 갖는 제형 중, 경구로 투여되는 제형으로 정제, 츄어블정, 설하정, 캡슐, 액제 등 다양한 구강 용해 제제 등이 있다. 이중 일반 정제나 캡슐제 등은 약물의 복용이 곤란한 환자들에게는 복용의 어려움이 있는 단점이 있으며 액제의 경우 안정성이 떨어지고 용량이 정확하지 않다는 단점이 있다. 이에 따라 쉽게 복용할 수 있는 새로운 제제에 대한 필요성이 대두되었다.

[0005] 이에, 다양한 연구를 통해 새로운 약물전달 체계를 갖는 제형들이 등장하였으며, 고형제를 구강 내 붕괴형태로 개발시킨 구강붕해정(Orodispersible Tablet, ODT)이 이러한 결과물 중 하나이다. 하지만, 구강붕해정 역시 빠른 시간에 모든 약물이 붕해되지 않는 것이 일반적이고 다시금 물을 복용해야 하는 경우도 비일비재하다는 문제점이 지적되었으며 두께가 두꺼워 상대적으로 휴대가 불편하고, 정제의 경도가 약하기 때문에 휴대 중에 파손되기 쉽다는 단점이 있다.

[0006] 이러한 문제점을 해결하기 위하여, 새롭게 제시된 제형이 구강붕해필름 제제이다. 구강붕해필름은 얇은 필름 형태의 제형에 약물을 담지한 제형으로, 구강붕해필름 제제는 기존의 고형제, 액제 및 구강붕해정과 다른 몇몇 장점을 제공한다. 즉, 구강붕해필름 제제는 물이 없이도 복용할 수 있으므로, 정제나 캡슐제를 복용하기에 어려움을 겪는 노인뿐만 아니라, 어린이, 장애인, 침대에 누워 있는 환자, 그리고 바쁜 현대인들에게도 매우 유용하며 약물이 붕해되는 것이 기존의 어떠한 제형보다 발전된 모습인 것으로 평가된다. 특히, 약물이 구강점막으로 흡수될 경우 간소회통과도 회피할 수 있으므로, 구강붕해필름은 소화관으로부터 흡수되는 약물들 중에서, 간 대사를 많이 받는 약물들에 대해서도 적용할 수 있다는 장점이 있다. 따라서 필름의 물성 및 환자의 복용순응도를 위해 다양한 기술의 구강붕해필름 제형을 제조하고자 많은 시도가 이루어지고 있다.

[0008] 그 중 구강붕해필름 복용시 원료 약물의 쓴 맛, 아린 맛, 텁텁한 맛, 떼은 맛 등의 불쾌한 맛을 차폐하기 위한 다양한 연구들이 이루어지고 있다.

[0009] 이에, 구강붕해필름의 맛 차폐를 위해 다양한 감미제나 향을 사용하여 원료 약물의 맛을 차폐하기 위한 연구가 시도되었으나 이와 같이 감미제 또는 향을 이용하여 맛을 차폐하는 방법은 아린 맛의 약물이나 구강 점막에 대한 자극이 심한 약물의 맛을 차폐하는데 한계가 있다.

[0010] 또한, 구강붕해필름의 맛 차폐를 위한 종래의 기술로, 국제공개특허 WO 2001/70194에서는 맛 차단제로 이온교환수지에 활성성분을 흡착시킨 속용성의 경구소모 필름을 제조하는 방법을 개시된 바 있으나 이러한 방법은 이온교환수지가 수용성 고분자에 포함되어 필름 성형시 스크래치가 발생하게 되므로 상품성이 떨어지며, 작업이 복잡하여 생산성이 떨어진다는 단점이 있다.

[0011] 또한, 미국공개특허 US 2008/0044454는 다양한 코팅 기술을 이용하여 원료약물에 활성물질을 코팅하고, 이를 필름 형성제에 투입하여 쓴맛을 차폐하도록 하는 방법이 개시된 바 있으나, 필름 제조 공정 전에 활성물질을 코팅하는 공정을 거쳐야 하므로 제조공정이 복잡하고, 활성물질 코팅 이후 필름을 제조하므로, 필름 제조 공정에서 코팅층이 손상되, 맛 차폐 기능이 저하될 수 있는 단점이 있다.

[0013] 이에, 본 발명자들은, 구강붕해필름의 맛을 차폐하는 방법에 대해 연구하던 중, 필름제조공정 중 원료물질에 차폐막을 형성하여 추가공정 없이 원료 약물의 맛을 차폐하는 방법을 개발하고 본 발명을 완성하였다.

[0014]

선행기술문헌

특허문헌

- [0015] (특허문헌 0001) 국제공개특허 WO 2001/70194
(특허문헌 0002) 미국공개특허 US 2008/0044454

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 본 발명의 목적은
[0017] 맛이 차폐된 구강붕해필름 및 이의 제조방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0019] 상기 목적을 달성하기 위해서 본 발명은
[0020] 본 발명은
[0021] 지질류; 및
[0022] 상기 지질류에 분포된 원료 약물;을 포함하는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제공하는 데 있다.

[0024] 또한, 본 발명은
[0025] 수용성 용액에 지질류를 첨가하고 상기 지질류의 녹는점 이상의 온도에서 가열하여 유제(emulsion)를 형성하는 단계(단계 1); 및
[0026] 상기 단계 1의 유제(emulsion)에 원료 약물을 첨가하는 단계(단계 2);를 포함하는 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법을 제공하는 데 있다.

발명의 효과

- [0028] 본 발명의 맛이 차폐된 구강붕해필름은 지질류에 원료 약물이 분포되어 있어 원료 약물의 맛 차단효과가 현저히 우수한 장점이 있다.
[0029] 또한, 본 발명의 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법은 필름의 제조와 동시에 원료 약물의 맛을 차단하는 지질류가 형성되는 원-스톱 솔루션(one-stop solution)방법으로, 추가 공정 없이 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조할 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [0031] 도 1은 본 발명의 실시예 12에 따라 제조된 구강붕해필름의 표면에 대해 주사전미경(SEM)을 이용하여 관찰한 사진이고,
도 2는 본 발명의 실시예 13에 따라 제조된 구강붕해필름의 표면에 대해 주사전미경(SEM)을 이용하여 관찰한 사진이고,
도 3은 본 발명의 비교예 3에 따라 제조된 구강붕해필름의 표면에 대해 주사전미경(SEM)을 이용하여 관찰한 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 본 발명은

- [0033] 지질류; 및
- [0034] 상기 지질류에 분포된 원료 약물;을 포함하는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제공한다.
- [0036] 본 발명의 구강붕해필름은 원료 약물의 맛이 차폐되어 복용편리성이 향상된 구강붕해필름이다.
- [0038] 이하, 본 발명의 맛이 차폐된 구강붕해필름을 상세히 설명한다.
- [0040] 본 발명에 따른 구강붕해필름은 지질류를 포함한다.
- [0042] 상기 지질류는 원료 약물의 맛을 차폐하기 위한 것으로, 상기 지질류에 원료 약물을 분포시킴으로써, 복용 시, 원료 약물의 맛을 물리적으로 차폐할 수 있다.
- [0044] 상기 지질류는 구강붕해필름의 제조와 동시에 형성될 수 있는 장점이 있다.
- [0045] 예를 들어, 상기 지질류의 성분인 지질을 수용성 용매를 포함하는 용액에 넣고 70 ℃로 가열하여 유제를 형성하고 상기 유제의 지질류의 상 내에 원료 약물을 분포시킨 후 상기 유제를 전연, 냉각 및 건조 시킴으로써 원료 약물이 내부에 분포된 지질류 및 이를 포함하는 구강붕해필름을 형성할 수 있다.
- [0046]
- [0047] 이를 위해, 상기 지질류는 녹는점이 40℃ 이상 및 100 ℃ 미만인 지질을 사용하여 제조되는 것이 바람직하다.
- [0049] 만약, 상기 지질류의 녹는점이 40℃ 미만인 경우, 구강붕해필름의 제조 후 실온에서 보관 시 지질류가 액화되어 필름으로부터 오일상이 분리되거나 필름이 연화되는 문제가 발생할 수 있고, 상기 지질류의 녹는점이 100 ℃ 이상인 경우, 상기 지질류를 녹는점이 물의 끓는점보다 높아 물이 기화되어 용액 및 지질류의 중량비가 달라져, 필름의 제조 조건을 조절하기 어려운 문제가 발생할 수 있다.
- [0050] 예를 들어, 상기 지질류는 녹는점이 44℃인 겔루시레(GELUCIRE) 44/14가 사용될 수 있다.
- [0052] 또한, 상기 지질류는 친수친유밸런스(hydrophilic-lipophilic balance, HLB)가 0 내지 16인 지질을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0053] 친수친유밸런스(HLB)는 물 및 기름에 대한 친화성 정도를 나타내는 값으로, 0 내지 20까지의 값 중 0에 가까울수록 친유성이 좋고 20에 가까울수록 친수성이 좋음을 나타내는 것으로, 만약, 상기 지질류의 친수친유밸런스(HLB)가 16을 초과하는 경우, 물에 쉽게 용해되어 입안에서 지질류가 쉽게 녹으므로 맛차폐 효과가 저하되는 문제가 발생할 수 있다.
- [0055] 이에, 상기 지질류는 글리세롤 모노스테아레이트(Glycerol monostearate), 글리세롤 디베헤네이트(Glycerol dibehenate), 글리세릴 베헤네이트(Glyceryl behenate), 콤프리톨(COMPRITOL) 888, 겔루시레 43/01, 겔루시레(GELUCIRE) 44/14, 겔루시레(GELUCIRE) 44/14, 겔루시레(GELUCIRE) 50/13, 라브라필(LABRAFL) M2130 CS, 글리세릴 팔미토스테아레이트(PRECIROL ATO 5), 비즈왁스(Beeswax), 카나우바 왁스(Carnauba wax) 및 당류계 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 지질류로부터 제조될 수 있다.
- [0056] 이때, 상기 당류계 계면활성제는 수크로스 모노스테아레이트 (Sucrose monostearate), 수크로스 디스테아레이트 (Sucrose distearate), 수크로스 모노-디스테아레이트 (Sucrose mono-distearate), 수크로스 모노팔미테이트 (Sucrose monopalmitate), 수크로스 디팔미테이트 (Sucrose dipalmitate), 수크로스 모노라우레이트 (Sucrose monolaurate), 수크로스 디라우레이트 (Sucrose diraurate), 수크로스 모노올레이트 (Sucrose monooleate), 수

크로스 디올레이트 (Sucrose dioleate), 수크로스 모노카프레이트 (Sucrose monocaprate), 수크로스 디카프레이트 (Sucrose dicaprate), 수크로스 모노카프릴레이트 (Sucrose monocaprylate), 수크로스 디카프릴레이트 (Sucrose dicaprylate), 수크로스 모노미리스테이트 (Sucrose monomyristate), 수크로스 디미리스테이트 (Sucrose dimyristate), 수크로스 모노리놀리네이트 (Sucrose monolinolenate) 및 수크로스 디리놀리네이트 (Sucrose dilinolenate)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[0058] 또한, 상기 지질류는 하기 표 1의 수크로스에스테르가 사용될 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

표 1

[0059]

	타입 (type)	HLB	주요 지방산의 함 량(중량%)	에스테르 조성 (중량%)		형태
				모노 에스테 르	다이(di), 트리(tri), 폴리 에스테르	
수크로오스스 테아레이트 (Sucrose Stearate)	D-1803F	3	약 70	약 20	약 80	P
	D-1805	5	70	30	70	P
	D-1807	7	70	40	60	P
	D-1809	9	70	50	50	P
	D-1811	11	70	55	45	P
	D-1811F	11	70	55	45	P
	D-1815	15	70	70	30	P
수크로오스 팔미테이 트(Sucrose palmitate)	D-1816	16	70	75	25	P
	D-1615	15	80	70	30	P
수크로오스 라우레이 트(수크로오스)	D-1616	16	80	80	20	P
	D-1216	16	95	80	20	P

[0060] (P: 페이스트상)

[0061] 한편, 본 발명의 구강붕해필름은 원료약물이 지질류와 혼합된 형태일 수 있다.

[0062] 이때, 상기 원료 약물은 지질류에 균질하게 혼합되어 매트릭스 형태를 이룰 수 있으나, 상기 원료 약물이 외부로 노출되는 부분이 현저히 작아 상기 지질류에 의해 입안에서 용해하는 속도가 일시적으로 감소하므로, 약물의 맛 차폐 효과가 현저히 우수하다.

[0063] 또한, 본 발명의 구강붕해필름은 원료약물이 지질류 내부에 형성된 형태일 수 있다. 이때, 상기 원료 약물은 지질류에 의해 외부와 차단된 형태로, 상기 지질류에 의해 약물의 맛이 완전히 차단될 수 있어 약물의 맛 차폐 효과가 현저히 우수하다.

[0064]

[0065] 본 발명에 따른 구강붕해필름은 상기 지질류에 분포된 원료 약물을 포함한다.

[0066] 이때, 상기 원료 약물은 불쾌한 맛을 가지는 당뇨병치료제; 불면증치료제; 비노생식기치료제; 비만치료제; 효소제; 소화성궤양용제; 진해거담제; 피부질환치료제; 항구토제; 항우울제; 항히스타민제; 해열진통소염제; 호르몬제제; 순환기용치료제; 소화기관용치료제; 정신신경용제; 발기부전치료제; 골다공증치료제; 관절염치료제; 간질치료제; 근육이완제; 뇌기능개선제; 정신분열증치료제; 면역억제제; 항바이러스제, 항말라리아치료제, 항결핵제, 항생제; 항암제; 항암치료보조제; 백신제; 구강청결제; 빈혈치료제; 변비치료제; 비타민; 영양제; 유산균제제; 종합감기약; 및 건강기능식품으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치료제일 수 있다.

[0067] 또한, 상기 원료 약물은 텍시부프로펜 (dexibuprofen), 이부프로펜 (ibuprofen), 나프록센(naproxen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 포스포디에스테라제-5 억제제(phosphodiesterase-5 inhibitor), 트리메부틴 (trimebutine), 니코틴 (nicotine), 바레니클린 (varenicline), 오셀타미비어 (oseltamivir), 프레드니솔론 (prednisolone), 도네페질 (donepezil), 데스모프레신 (desmopressin), 메클리진 (meclizine), 엔테카비어 (entecavir), 라미부딘 (lamivudine), 아바카비어 (abacavir), 아타자나비어 (atazanavir), 지도부딘

(zidovudine), 코비시스탯 (cobicistat), 스타부딘 (stavudine), 디다노신 (didanosine), 돌루테그라비어 (dolutegravir), 다루나비어 (darunavir), 에파비렌즈 (efavirenz), 에트라비린 (etravirine), 엘비테그라비어 (elvitegravir), 엠트리시타빈 (emtricitabine), 포삼프레나비어 (fosamprenavir), 인디나비어 (indinavir), 로피나비어 (lopinavir), 네비라핀 (nevirapine), 랄테그라비어 (raltegravir), 리토나비어 (ritonavir), 릴피비린 (rilpivirine), 테노포비어 (tenofovir), 티프라나비어 (tipranavir), 사퀴나비어 (saquinavir) 및 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약물일 수 있다.

[0069] 한편, 본 발명의 구강붕해필름은 첨가제를 포함할 수 있다.

[0070] 이는 상기 구강붕해필름의 맛 차폐 효과를 더욱 향상시키기 위한 것으로, 상기 첨가제를 통해 원료약물의 맛을 차폐하는 동시에, 다양한 맛 또는 향을 포함할 수 있으며, 필름 제조를 보다 용이하게 할 수도 있다.

[0072] 이때, 상기 첨가제는 폴리머, 가소제, 감미제, 향미제, 안정화제 및 pH조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 이를 통해, 맛을 차폐하는 동시에, 다양한 맛 또는 향을 포함할 수 있으며, 필름 제조를 도울 수도 있다.

[0074] 상기 첨가제로서 사용되는 상기 폴리머는 필름을 형성하기 위한 필름 형성제로, 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 1종 이상의 수용성 폴리머일 수 있으나 상기 폴리머가 이에 제한된 것은 아니다.

[0076] 또한, 상기 첨가제로서 사용되는 상기 가소제는 글리세린지방산에스테르, 수크로스지방산에스테르, 레시틴, 호소처리레시틴, 폴리소르베이트, 솔비탄지방산에스테르, 솔비톨, 말티톨, 자일리톨, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 수첨물엿, 물엿, 글리세린, 트리아세틴, 글리세롤올레이트, 트리에틸시트레이트 및 중쇄 지방산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 가소제일 수 있으나, 상기 가소제가 이에 제한된 것은 아니다.

[0078] 또한, 상기 첨가제로서 사용되는 상기 감미제는 설탕, 포도당, 말토스, 올리고당, 갈락토스, 물엿, 솔비톨, 말티톨, 전화당, 자일리톨, 에리스리톨, 수첨물엿, 만니톨, 트레할로스, 아스파탐, 아세설파염, 수크랄로오스, 사카린염, 네오타임, 타오마틴, 토마틴혼합물, 사이클라메이트염, 토마틴, 나한과 추출물, 감초 추출물, 스테비오사이드, 효소처리스테비오사이드, 네오헤스페리딘 및 모넬린로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 감미제가 사용될 수 있으나 상기 감미제가 이에 제한된 것은 아니다.

[0080] 또한, 상기 첨가제로서 사용되는 상기 향미제는 딸기향 에센스, 레몬향 에센스, 바나나향 에센스, 딸기향 코튼, 레몬향 코튼, 포도향 코튼, 바나나향 코튼 또는 오렌지향 코튼, 페퍼민트, 신나몬, 멘톨, 윈터그린 민트, 복숭아향, 체리향, 바닐린향 및 라즈베리향으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 향미제가 사용될 수 있으나, 상기 향미제가 이제 제한된 것은 아니다.

[0082] 또한, 상기 첨가제로서 사용되는 상기 pH 조절제는 구연산(citric acid), 타르타르산(tartaric acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말산(malic acid), 아디프산(adipic acid), 숙신산(succinic acid), 인산 이수소나트륨(sodium dihydrogen phosphate, monosodium phosphate), 인산 이수소 이나트륨(disodium dihydrogen pyrophosphate, sodium acid pyrophosphate), 구연산염(acid citrate salts), 아미노산

하이드로클로라이드(amino acid hydrochlorides), 아황산 나트륨(sodium acid sulphite), 탄산수소나트륨(sodium bicarbonate), 탄산나트륨(sodium carbonate), 탄산수소칼륨(potassium bicarbonate), 탄산칼륨(potassium carbonate), 세스퀴탄산나트륨(sodium sesquicarbonate), 글리신 탄산나트륨(sodium glycine carbonate), L-라이신 카보네이트(L-lysine carbonate), 아르지닌 카보네이트(arginine carbonate), 비정질 탄산칼슘(amorphous calcium carbonate), 탄산칼슘(calcium carbonate)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 향미제가 사용될 수 있으나, 상기 향미제가 이제 제한된 것은 아니다.

- [0084] 나아가, 본 발명은
- [0085] 수용성 용액에 지질류를 첨가하고 상기 지질류의 녹는점 이상의 온도에서 가열하여 유제(emulsion)를 형성하는 단계(단계 1); 및
- [0086] 상기 단계 1의 유제(emulsion)에 원료 약물을 첨가하는 단계(단계 2);를 포함하는 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법을 제공한다.
- [0088] 본 발명에 따른 구강붕해필름의 제조방법은 구강붕해필름의 제조과정 중에 원료 약물에 차폐막이 형성될 수 있도록 하는 원-스톱 솔루션(one-stop solution)방법으로, 원료약물 코팅 등의 추가 공정이 없어 보다 용이하게 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조할 수 장점이 있다.
- [0089] 상기 방법으로 원료 약물의 쓴 맛, 아린 맛, 텁텁한 맛, 뉘은 맛 등의 불쾌한 맛을 효과적으로 차폐된 구강붕해필름을 제조할 수 있으며, 이를 통해, 원료 약물을 보다 용이하게 복용할 수 있다.
- [0091] 이하, 본 발명의 맛이 차폐된 구강붕해필름의 제조방법을 각 단계별로 상세히 설명한다.
- [0093] 본 발명에 따른 구강붕해필름의 제조방법에 있어, 상기 단계 1은 수용성 용액에 지질류를 첨가하고 상기 지질류의 녹는점 이상의 온도에서 가열하여 유제(emulsion)를 형성하는 단계이다.
- [0095] 이때, 상기 수용성 용액은 용매로 정제수가 사용될 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니며 종래의 다른 수용성 용매가 사용될 수 있다.
- [0096] 상기 단계 1은 상기 용액에 첨가제를 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0097] 이때, 상기 첨가제는 폴리머, 가소제, 감미제, 향미제, 안정화제 및 pH조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다.
- [0099] 상기 첨가제 중 상기 폴리머는 종래의 필름 형성제로 사용되는 수용성 폴리머가 사용될 수 있다.
- [0100] 상기 폴리머는 예를 들어, 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, 겐란 검 및 아가로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.
- [0101] 이때, 상기 폴리머는 용액 총 중량 대비 30 내지 85%의 함량으로 함유되는 것이 바람직하다.
- [0103] 또한, 상기 첨가제 중 상기 가소제는 필름의 유연성을 조절하기 위해 포함된다.
- [0104] 상기 가소제는 예를 들어, 글리세린지방산에스테르, 수크로스지방산에스테르, 레시틴, 효소처리레시틴, 폴리소르베이트, 솔비탄지방산에스테르, 솔비톨, 말티톨, 자일리톨, 글리세린, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 수

첨물엿, 물엿, 글리세린, 트리아세틴, 글리세롤올레이트, 자당 지방산에스테르 및 중쇄 지방산으로 이루어진 군 으로부터 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있으나, 상기 가소제가 이에 제한된 것은 아니다.

[0105] 이때, 상기 가소제는 용액 총 중량 대비 0.1 내지 30%의 함량으로 함유되는 것이 바람직하다.

[0107] 또한, 상기 첨가제 중 상기 감미제는 구강봉해필름의 기호에 맞는 맛을 추가하기 위해 또는 맛 차폐효과를 더욱 향상시키기 위해 포함된다.

[0108] 상기 감미제는 예를 들어, 설탕, 포도당, 말토스, 올리고당, 갈락토스, 물엿, 솔비톨, 말티톨, 전화당, 자일리 톨, 에리스리톨, 수첨물엿, 만니톨, 트레할로스, 아스파탐, 아세설팜염, 수크랄로오스, 사카린염, 네오타임, 타 오마틴, 토마틴혼합물, 사이클라메이트염, 토마틴, 나한과 추출물, 감초 추출물, 스테비오사이드, 효소처리스테 비오사이드, 네오헤스페리딘 및 모넨린로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이 사용될 수 있으나, 이에 제한된 것은 아니다.

[0109] 이때, 상기 감미제는 용액 총 중량 대비 0.1 내지 40%의 함량으로 함유되는 것이 바람직하다.

[0111] 또한, 상기 첨가제 중 상기 향미제는 구강봉해필름에 기호에 맞는 향을 추가하기 위해 또는 맛 차폐효과를 더욱 향상시키기 위해 포함된다.

[0112] 상기 향미제는 예를 들어, 딸기향 에센스, 레몬향 에센스, 바나나향 에센스, 딸기향 코튼, 레몬향 코튼, 포도향 코튼, 바나나향 코튼 또는 오렌지향 코튼, 페퍼민트, 신나몬, 멘톨, 윈터그린 민트향, 복숭아향, 체리향, 바닐 린향 및 라즈베리향 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있으나, 상기 향미제가 이제 제 한된 것은 아니다.

[0113] 이때, 상기 향미제는 용액 총 중량 대비 0.01 내지 10%의 함량으로 함유되는 것이 바람직하다.

[0115] 또한, 상기 첨가제로서 사용되는 상기 pH 조절제는 구연산(citric acid), 타르타르산(tartaric acid), 아스코르 브산(ascorbic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말산(malic acid), 아디프산(adipic acid), 숙신산(succinic acid), 인산 이수소나트륨(sodium dihydrogen phospate, monosodium phospate), 인산 이수소 이나트륨 (disodium dihydrogen pyrophospate, sodium acid pyrophospate), 구연산염(acid citrate salts), 아미노산 하이드로클로라이드(amino acid hydrochlorides), 아황산 나트륨(sodium acid sulphite), 탄산수소나트륨 (sodium bicarbonate), 탄산나트륨(sodium carbonate), 탄산수소칼륨(potassium bicarbonate), 탄산칼륨 (potassium carbonate), 세스퀴탄산나트륨(sodium sesquicarbonate), 글리신 탄산나트륨(sodium glycine carbonate), L-라이신 카보네이트(l-lysine carbonate), 아르지닌 카보네이트(arginene carbonate), 비정질 탄 산칼슘(amorphous calcium carbonate), 탄산칼슘(calcium carbonate)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 향미제가 사용될 수 있으나, 상기 향미제가 이제 제한된 것은 아니다.

[0117] 한편, 상기 단계 1은 상기 수용성 용액에 지질류를 첨가하고, 상기 지질류의 녹는점 이상으로 가열하여 유제를 형성한다.

[0118] 이때, 상기 지질류는 녹는점이 40℃ 이상 및 100 ℃ 미만인 지질류를 사용하는 것이 바람직하다.

[0119] 이는 상기 지질류를 상기 용액에 녹여 유제(emulsion)를 형성함으로써 상기 유제의 지질류 상 내에 원료 약물이 분포되도록 하기 위한 것이다.

[0120] 만약, 상기 지질류의 녹는점이 40℃ 미만인 경우, 구강봉해필름의 제조 후 실온에서 보관 시 지질류가 액화되어 필름으로부터 오일상이 분리되거나 필름이 연화되는 문제가 발생될 수 있고, 상기 지질류의 녹는점이 100 ℃ 이 상인 경우, 상기 지질류를 녹는점이 물의 끓는점보다 높아 물이 기화되어 용액 및 지질류의 중량비가 달라져, 필름의 제조 조건을 조절하기 어려운 문제가 발생할 수 있다.

[0121] 예를 들어, 상기 지질류는 녹는점이 44℃인 젤루시레(GELUCIRE) 44/14가 사용될 수 있다.

- [0123] 상기 지질류는 글리세롤 모노스테아레이트(Glycerol monostearate), 글리세롤 디베헨레이트(Glycerol dibehenate), 글리세릴 베헨레이트(Glyceryl behenate), 콤프리톨(COMPRITOL) 888, 겔루시레 43/01, 겔루시레(GELUCIRE) 44/14, 겔루시레(GELUCIRE) 44/14, 겔루시레(GELUCIRE) 50/13, 라브라필(LABRAFIL) M2130 CS, 글리세릴 팔미토스테아레이트(PRECIROL ATO 5), 비즈왁스(Beeswax), 카나우바 왁스(Carnauba wax) 및 당류계 계면활성제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 지질류로부터 제조될 수 있다.
- [0125] 이때, 상기 당류계 계면활성제는 수크로스 모노스테아레이트 (Sucrose monostearate), 수크로스 디스테아레이트 (Sucrose distearate), 수크로스 모노-디스테아레이트 (Sucrose mono-distearate), 수크로스 모노팔미테이트 (Sucrose monopalmitate), 수크로스 디팔미테이트 (Sucrose dipalmitate), 수크로스 모노라우레이트 (Sucrose monolaurate), 수크로스 디라우레이트 (Sucrose diraurate), 수크로스 모노올레이트 (Sucrose monooleate), 수크로스 디올레이트 (Sucrose dioleate), 수크로스 모노카프레이트 (Sucrose monocaprinate), 수크로스 디카프레이트 (Sucrose dicaprinate), 수크로스 모노카프릴레이트 (Sucrose monocaprylate), 수크로스 디카프릴레이트 (Sucrose dicaprylate), 수크로스 모노미리스테이트 (Sucrose monomyristate), 수크로스 디미리스테이트 (Sucrose dimyristate), 수크로스 모노리놀리네이트 (Sucrose monolinolenate) 및 수크로스 디리놀리네이트 (Sucrose dilinolenate)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.
- [0127] 또한, 상기 단계 1에서, 상기 지질류는 상기 수용성 용액 총 중량 대비 1 내지 40 중량%로 함유되는 것이 바람직하다.
- [0128] 이는 유제 내 적절한 비율의 지질류의 상을 포함하기 위한 것으로, 만약 상기 지질류의 중량은 상기 수용성 용액 총 중량 대비 1 중량% 미만일 경우, 상기 지질류의 상에 원료 약물이 모두 분포되기 어려워 맛 차폐 효과가 저하되는 문제가 발생할 수 있고, 만약, 상기 지질류의 중량이 수용성 용액 총 중량 대비 40 중량%를 초과할 경우, 필름의 형성이 어렵거나 구강에서 봉해나 용해속도가 너무 지연되는 문제가 발생할 수 있다.
- [0130] 본 발명에 따른 구강봉해필름의 제조방법에 있어, 상기 단계 2는 상기 단계 1의 유제에 원료 약물을 투입하여 지질류의 상 내에 원료 약물이 분포되도록 하는 단계이다.
- [0131] 이때, 상기 단계 2는 상기 원료 약물이 상기 유제의 지질류의 상 내부에 분포되도록 하는 것이 바람직하다.
- [0132] 이는 상기 원료 약물이 지질류에 의해 외부와 차단되도록 하기 위한 것으로, 상기 지질류에 의해 약물의 맛이 완전히 차단될 수 있어 약물의 맛을 효과적으로 차폐시킬 수 있다.
- [0134] 이때, 상기 원료 약물은 불쾌한 맛을 가지는 당뇨병치료제; 불면증치료제; 비노생식기치료제; 비만치료제; 효소제; 소화성궤양용제; 진해거담제; 피부질환치료제; 항구토제; 항우울제; 항히스타민제; 해열진통소염제; 호르몬제; 순환기용치료제; 소화기관용치료제; 정신신경용제; 발기부전치료제; 골다공증치료제; 관절염치료제; 간질치료제; 근육이완제; 뇌기능개선제; 정신분열증치료제; 면역억제제; 항바이러스제, 항말라리아치료제, 항결핵제, 항생제; 항암제; 항암치료보조제; 백신제; 구강청결제; 빈혈치료제; 변비치료제; 비타민; 영양제; 유산균제; 종합감기약; 및 건강기능식품으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치료제일 수 있다.
- [0135] 또한, 상기 원료 약물은 텍시부프로펜 (dexibuprofen), 이부프로펜 (ibuprofen), 나프록센(naproxen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 포스포디에스트라제-5 억제제(phosphodiesterase-5 inhibitor), 트리메부틴 (trimebutine), 니코틴 (nicotine), 바레니클린 (varenicline), 오셀타미비어 (oseltamivir), 프레드니솔론 (prednisolone), 도네페질 (donepezil), 데스모프레신 (desmopressin), 메클리진 (meclizine), 엔테카비어 (entecavir), 라미부딘 (lamivudine), 아바카비어 (abacavir), 아타자나비어 (atazanavir), 지도부딘 (zidovudine), 코비시스탯 (cobicistat), 스타부딘 (stavudine), 디다노신 (didanosine), 돌루테그라비어 (dolutegravir), 다루나비어 (darunavir), 에파비렌즈 (efavirenz), 에트라비린 (etravirine), 엘비테그라비어 (elvitegravir), 엠트리시타빈 (emtricitabine), 포삼프레나비어 (fosamprenavir), 인디나비어 (indinavir), 로피나비어 (lopinavir), 네비라핀 (niraparine), 랄테그라비어 (raltegravir), 리토나비어 (ritonavir), 릴피비린 (rilpivirine), 테노포비어 (tenofovir), 티프라나비어 (tipranavir), 사퀴나비어 (saquinavir) 및 약제

학적으로 허용 가능한 이들의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약물일 수 있다.

[0137] 본 발명의 구강붕해필름의 제조방법은 상기 단계 2 이후, 상기 유제를 전연한 후 냉각 및 건조하는 단계를 더 포함하는 것이 바람직하다.

[0138] 이는, 필름형태를 형성하기 위한 것으로, 상기 단계를 통해, 구강붕해필름이 제조될 수 있다.

[0140] 상기 제조방법은 원료물질을 감싸는 지지료를 구강붕해필름의 형성과 동시에 형성되는 원-스톱 솔루션(one-stop solution)방법으로, 추가 공정 없이 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조할 수 있는 장점이 있다.

[0142] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0143] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

표 2

[0145]

	실시예 1 (중량%)	실시예 2 (중량%)	비교예 1 (중량%)
폴루란	49.27	49.27	64.00
카라기난	1.24	5.24	1.30
트리에칠시트레이트	4.13	4.13	4.30
탄산수소나트륨	18.24	18.24	19.00
페퍼민트향	1.90	1.90	2.00
니코틴	5.00	5.00	5.00
아스파탐	4.22	4.22	4.40
Precirol ato 5	3.36	-	-
Compritol 888 ato	3.36	-	-
Gelucire 44/14	9.28	-	-
Sucrose stearate(D-1809)	-	12	-
합계	100	100	100

표 3

[0147]

	실시예 3 (중량%)	실시예 4 (중량%)	비교예 2 (중량%)
폴루란	74.16	74.16	82.40
카라기난	9.80	1.80	2.00
트리에칠시트레이트	3.60	3.60	4.00
구연산	1.80	1.80	2.00
페퍼민트향	2.25	2.25	2.50
바레니클린타르타르산	0.40	0.40	0.40
사카린	6.03	6.03	6.70
Sucrose stearate(D-1807)	1.96	9.96	-
합계	100	100	100

표 4

[0149]

	실시예 5 (중량%)	실시예 6 (중량%)	실시예 7 (중량%)	실시예 8 (중량%)
폴루란	36.83	26.83	36.83	36.80
카라기난	1.30	1.30	2.30	1.30
트리에칠시트레이트	1.30	1.30	1.30	1.30
구연산	1.00	1.34	1.34	1.00
오렌지향	2.00	2.40	2.40	2.00
텍시부프로펜	36.83	36.83	-	-
이부프로펜	-	-	36.92	36.60
아세살팜 K	4.00	4.00	4.00	4.00
Gelucire 43/01 pellets	16.74	-	-	-
Precirol ato 5	-	26.00	-	15.64
Geleol pellets	-	-	15.00	-
Gelucire 44/14	-	-	-	1.36
합계	100	100	100	100

표 5

[0151]

	실시예 9 (중량%)	실시예 10 (중량%)	실시예 11 (중량%)	비교예 4 (중량%)
폴루란	45.43	25.43	42.55	25.43
카라기난	2.50	2.50	3.72	2.50
트리에칠시트레이트	2.00	2.00	2.30	2.00
탄산수소나트륨	-	-	2.66	-
구연산	2.00	2.00	-	2.00
딸기향	2.00	2.00	4.50	2.00
트리메부틴	26.07	26.07	-	26.07
오셀타미비르	-	-	26.07	-
아스파탐	-	-	-	-
스테비오사이드	4.00	4.00	-	4.00
수크랄로스	-	-	4.50	-
Gelucire 50/13 pellets	16.00	-	-	-
Gelucire 44/14	-	36.00	-	-
Oleic acid	-	-	-	36.00
Sucrose stearate(D-1805)	-	-	13.70	-
합계	100	100	100	100

표 6

[0153]

	비교예 3 (중량%)	실시예 12 (중량%)	실시예 13 (중량%)
폴루란	47.96	44.66	29.66
카라기난	1.30	1.30	1.30
트리에칠시트레이트	13.0	1.30	1.30
구연산	1.34	1.34	1.34
오렌지향	2.40	2.40	2.40
텍시부프로펜	30.00	30.00	30.00
아세살팜 K	4.00	4.00	4.00
Precirol ato 5	-	15.00	30.00
합계	100	100	100

- [0155] <실시예 1>
- [0156] 단계 1: 상기 표의 중량%의 폴루란 및 기타 부형제를 정제수에 넣고 교반하여 수용성 용액을 형성하였다. 상기 수용성 용액에 표 1의 중량%의 3종류 지질, 즉, 3.36 중량%의 Precirol ato 5, 3.36 중량%의 Compritol 888 ato 및 9.28 중량%의 Gelucire 44/14을 넣고, 95 ℃로 가열하여 유제(emulsion)를 형성하였다.
- [0157] 단계 2: 상기 유제에 원료약물로 5 중량%의 니코틴을 투입한 후 상기 유제와 혼합하여 니코틴이 지질류의 상 내에 분포되도록 하였다.
- [0158] 단계 3: 상기 유제를 전연하고 냉각 및 건조시켜 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0160] <실시예 2>
- [0161] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 첨가된 지질류를 12 중량%의 수크로스 스테아레이트((D-1809)로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0163] <실시예 3>
- [0164] 상기 실시예 1의 단계 1에서 지질류를 1.96 중량%의 수크로스 스테아레이트((D-1807)로 대체하고, 단계 2에서 원료약물을 4 중량%의 바레니클린타르타르산으로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0166] <실시예 4>
- [0167] 상기 실시예 1의 단계 1에서 지질류를 9.96 중량%의 수크로스 스테아레이트((D-1807)로 대체하고, 단계 2에서 원료약물을 4 중량%의 바레니클린타르타르산으로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0169] <실시예 5>
- [0170] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 16.74 중량%의 Gelucire 43/01 pellets로 대체하고, 단계 2에서 원료약물을 36.83%의 텍시부프로펜으로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0172] <실시예 6>
- [0173] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 26.00 중량%의 Precirol ato 5로 대체하고, 단계 2에서 원료약물을 36.83%의 텍시부프로펜으로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0175] <실시예 7>
- [0176] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 15.00 중량%의 Geleol pellets로 대체하고, 단계 2에서 원료약물을 36.83%의 이부프로펜으로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.

- [0178] <실시예 8>
- [0179] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 15.64 중량%의 Precirol ato 5 및 1.36 중량%의 Gelucire 44/14로 하고, 단계 2에서 원료약물을 36.60%의 이부프로펜으로 달리하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0181] <실시예 9>
- [0182] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 16.0 중량%의 Gelucire 50/13 pellets로 하고, 단계 2에서 원료약물을 26.07%의 트리메부틴으로 달리하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0184] <실시예 10>
- [0185] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 36.00 중량%의 Gelucire 44/14로 하고, 단계 2에서 원료약물을 26.07%의 트리메부틴으로 달리하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0187] <실시예 11>
- [0188] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 13.70 중량%의 Sucrose stearate(D-1805)로 하고, 단계 2에서 원료약물을 26.07%의 오셀타미비르로 달리하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0190] <실시예 12>
- [0191] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 15 중량%의 Precirol ato 5로 하고, 단계 2에서 원료약물을 30.00%의 텍시부프로펜으로 달리하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0193] <실시예 13>
- [0194] 상기 실시예 1에서, 단계 1에서 지질류를 30 중량%의 Precirol ato 5로 하고, 단계 2에서 원료약물을 30.00%의 텍시부프로펜으로 달리하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0196] <비교예 1>
- [0197] 단계 1: 폴루란과 기타 부형제를 정제수에 넣고 교반하여 수용성 용액을 제조하였다. 이후, 상기 수용성 용액에 원료약물로 5 중량%의 니코틴을 넣고 균일하게 혼합 후 원심분리기를 사용하여 탈기하였다.
- [0198] 단계 2: 상기 단계 1의 용액을 전연한 후 냉각 및 건조하여 상기 표의 조성을 갖는 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0200] <비교예 2>
- [0201] 상기 비교예 1에서, 단계 2의 니코틴을 바레니클린타르타르산으로 달리하는 것을 제외하고는 비교예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 구강붕해필름을 제조하였다.

- [0203] <비교예 3>
- [0204] 상기 비교예 1에서, 단계 2의 니코틴을 텍시부프로펜으로 대체하는 것을 제외하고는 비교예 1과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0206] <비교예 4>
- [0207] 상기 실시예 10에서, 단계 1에서 지질류를 올레인산으로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 수행하여 상기 표의 조성을 갖는 맛이 차폐된 구강붕해필름을 제조하였다.
- [0209] <실험예 1>
- [0210] 본 발명의 구강붕해필름의 맛 차폐 효과를 확인하기 위하여 이하의 실험을 수행하였다.
- [0211] 니코틴 약물의 맛 차폐효과를 확인하기 위하여, 실시예 1, 2 및 비교예 1에 의해 제조된 구강붕해필름에 대해, 6명의 피험자의 입안으로 필름을 구강 내에서 봉해될 때까지 머금은 다음, 봉해된 필름을 뱉고 쓴맛의 정도를 기록하여 평가하였다. 이때, 맛의 정확한 평가를 위해, 피험자는 필름 검체 복용 전에 증류수로 입안을 행구었다. 실시예 1, 2 및 비교예 1에 의해 제조된 구강붕해필름의 평가하여 하기 표 7에 나타내었다.
- [0212] 이때, 쓴맛의 정도는 하기와 같이 나타내었다.
- [0213] +: 매우 쓴 맛
- [0214] ++: 약간 쓴 맛
- [0215] +++: 아주 약간 쓴맛
- [0216] ++++: 맛이 없거나 차폐된 맛

표 7

[0217]		실시예 1	실시예 2	비교예 1
	맛	+++	+++	+

- [0219] 상기 표 7의 결과에 나타난 바와 같이, 본 발명의 구강붕해필름의 경우, 니코틴에 대해, 아주 약간의 쓴맛이 나타나는 반면, 비교예 1에 의해 제조된 구강붕해 필름의 경우, 매우 쓴 맛이 나타나는 것을 알 수 있다.
- [0220] 이를 통해, 본 발명의 구강붕해 필름의 맛 차폐 효과가 현저히 우수한 것을 알 수 있다.

- [0222] <실험예 2>
- [0223] 본 발명의 구강붕해필름의 맛 차폐 효과를 확인하기 위하여 이하의 실험을 수행하였다.
- [0224] 바레니클린타르타르산 약물의 맛 차폐효과를 확인하기 위하여, 실시예 3, 4 및 비교예 2에 의해 제조된 구강붕해필름에 대해, 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 수행하여, 실시예 3, 4 및 비교예 2에 의해 제조된 구강붕해 필름의 평가하여 하기 표 8에 나타내었다.

표 8

[0225]		실시예 3	실시예 4	비교예 2
	맛	+++	++++	+

- [0227] 상기 표 8의 결과에 나타난 바와 같이, 본 발명의 구강붕해필름의 경우, 바레니클린타르타르산 약물에 대해, 아

주 약간의 쓴맛 또는 쓴맛이 완전히 차폐된 반면, 비교예 2에 의해 제조된 구강붕해 필름의 경우, 매우 쓴 맛이 나타나는 것을 알 수 있다.

[0228] 이를 통해, 본 발명의 구강붕해 필름의 맛 차폐 효과가 현저히 우수한 것을 알 수 있다.

[0230] <실험예 3>

[0231] 본 발명의 구강붕해필름의 맛 차폐 효과를 확인하기 위하여 이하의 실험을 수행하였다.

[0232] 텍시부프로펜 및 아세실람 K의 맛 차폐효과를 확인하기 위하여, 실시예 12, 13 및 비교예 3에 의해 제조된 구강붕해필름에 대해, 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 수행하여. 실시예 12, 13 및 비교예 3에 의해 제조된 구강붕해필름의 평가하여 하기 표 9에 나타내었다.

표 9

	실시예 12	실시예 13	비교예 3
맛	++	+++	+

[0236] 상기 표 9의 결과에 나타난 바와 같이, 본 발명의 구강붕해필름의 경우, 비교예 3에 의해 제조된 구강붕해 필름보다 쓴맛의 차폐효과가 높음을 알 수 있다.

[0238] <실험예 4>

[0239] 본 발명의 구강붕해필름의 표면 형상을 통해 약물의 노출정도를 확인하기 위하여 이하의 실험을 수행하였다.

[0240] 텍시부프로펜 및 아세실람 K 약물을 포함하여 제조된 실시예 12, 실시예 13 및 비교예 3에 의해 제조된 구강붕해필름을 주사전자현미경(SEM)을 이용하여 표면형상을 확인하고, 그 결과를 각각 도 1 내지 3에 나타내었다.

[0242] 지질류가 포함되지 않고 제조된 경우(비교예 3), 도 3에 나타난 바와 같이, 표면상에 큰 결정의 약물이 형성되지만, 지질류와 약물의 비율이 1:2로 제조된 경우(실시예 13), 도 1에서 나타난 바와 같이 지질류들의 덩어리 사이로 작은 약물결정이 보이는 것을 알 수 있으며, 지질류와 약물의 비율이 1:1로 제조된 경우(실시예 14), 도 2에서 나타난 바와 같이, 표면상에 약물 결정이 거의 관찰되지 않음을 알 수 있다.

[0244] 이를 통해, 지질류를 포함하지 않은 비교예 3에 의해 제조된 경우보다 지질류를 포함하는 실시예 13 및 14에 의해 제조된 경우, 표면상에 노출된 약물이 작거나 또는 없어 약물의 맛 차폐 효과가 높을 것으로 예상해 볼 수 있다.

[0246] <실험예 5>

[0247] 본 발명의 구강붕해필름의 내구성을 확인하기 위하여 이하의 실험을 수행하였다.

[0248] 녹는점이 40℃인 Gelucire 44/14를 지질류로 사용하여 제조된 구강붕해필름(실시예 10) 및 녹는점이 14℃인 올레인산을 지질류로 사용하여 제조된 구강붕해필름(비교예 4)에 대해, 제조 이후 시간에 따른 상태 변화를 확인하였으며, 이를 하기 표 10에 나타내었다.

표 10

	1시간	6시간	12시간	24시간
실시예 10	상상태변화 없음	상태변화 없음	상태변화 없음	상태변화 없음
비교예 4	상태변화 없음	상태변화 없음	필름이 연화된	필름으로부터 오일 상 분리

[0250]

[0252]

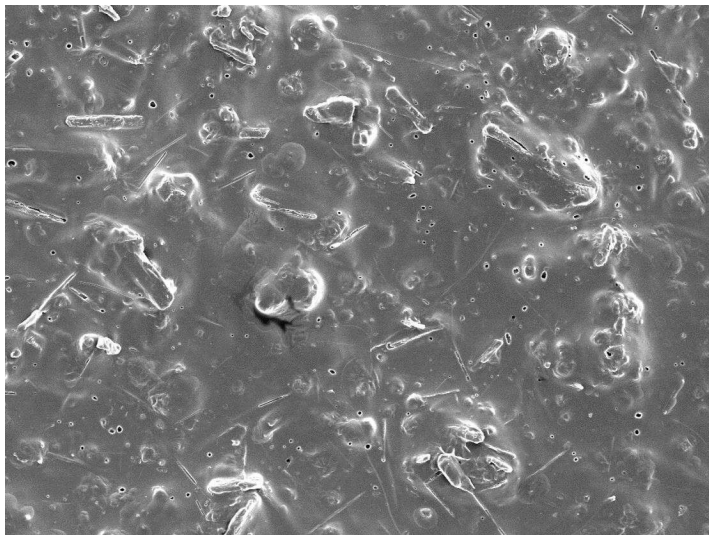
상기 표 10에 나타난 바와 같이, 실시예 10에 의해 제조된 구강붕해필름의 경우, 제조이후 상태변화없이 장시간 유지되는 반면, 비교예 4에 의해 제조된 구강붕해필름의 경우, 12시간 이후 필름이 연화되고 오일이 분리되는 문제가 발생됨을 알 수 있다.

[0253]

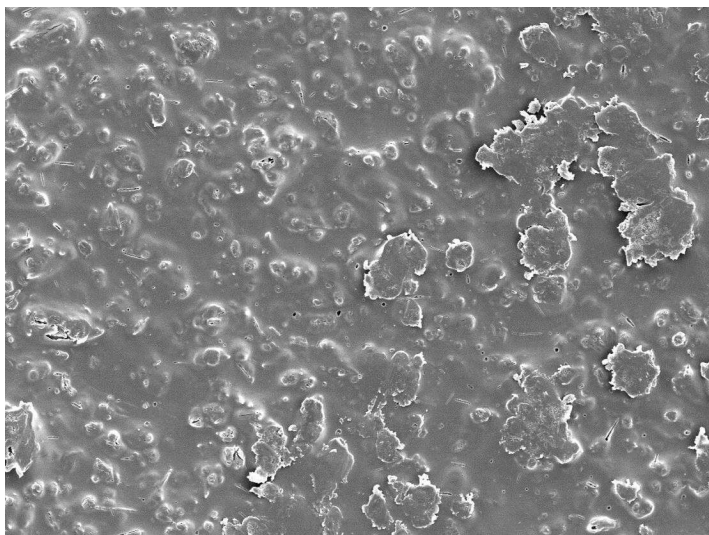
이를 통해, 40℃미만의 지질류를 사용할 경우, 제조된 구강붕해필름의 내구성이 현저히 저하됨을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

