명세서

발명의 명칭: 실데나필 유리염기 함유 필름 제제 및 이의 제조 방법

기술분야

[1] 본 발명은 활성 성분으로 실데나필 유리염기를 함유하는 구강 투여 필름 제제 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 실데나필(sildenafil)은 현재 시판되고 있는 여러 발기부전 치료제 중 대표적인 발기부전 치료제이며, 현재 실데나필 시트레이트 염의 형태를 함유한 정제 제형으로 시판되고 있다.

[3] 발기부전 치료제의 사용되는 상황, 휴대성 등을 고려할 때 스트립(strip)이라고 명명되기도 하는 필름 제형이 바람직하다.

[4] 그러나, 25, 50 또는 100 mg 함유 정제가 시판되고 있는 실데나필 시트레이트 염의 경우 1회 복용량이 매우 많아 필름 제형으로 제조하기가 용이하지 않다. 구체적으로 현재 시판 중인 필름 제형의 총 중량은 대부분이 30 내지 100 mg이며, 복용량이 많은 활성 성분의 필름 제형이 제한적인 이유는 아래와 같다.

[5] 첫째, 필름 제형을 제조하기 위해서는 필름의 형태를 유지하기 위한 일정량 이상의 고분자 사용이 필수적이다. 그러나 한정된 크기의 필름 내에 고용량의 약효 성분을 로딩(loading)하기 위해서는 고분자의 양은 매우 적어질 수밖에 없다. 고분자의 양이 충분하지 않을 경우 형성된 필름이 취급에 적절한 물성을 갖기 어렵다 (예를 들어, 유연성, 인장력).

[6] 둘째, 고용량의 활성 성분을 필름 내에 함유시키기 위해서는 활성 성분의 고유 물성을 극복하는 것이 관건이다. 그러나, 첨가물의 사용량이 제한될 경우 고유 물성을 상쇄시키기가 매우 어렵다. 더구나 활성 성분이 용해되지 않고 분산 또는 현탁되어 제조되는 경우 필름 제조액의 층 분리, 활성 성분의 비균질화 등의 문제가 발생할 가능성이 있다. 이러한 층 분리 및 비균질화는 필름 제조액의 제조, 도포를 위한 제조액의 이송, 도포 후 건조 등의 공정에서 발생할 수 있다.

[7] 셋째, 분산 또는 현탁된 고용량의 활성 성분을 함유한 필름을 제조하는데 있어 필름 제조액의 점도를 높이는 것은 일반적으로 많이 사용되는 방법이다. 그러나, 필요 이상의 점도는 건조된 필름의 성상과 품질에 영향을 미칠 수 있으며, 원활한 제조 공정 측면에서 높은 점도는 큰 단점이 될 수 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 따라서 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 고용량의 실데나필 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하면서도 복용에 적당한 두께와 크기를 가지고, 취급성 및 물성이 우수한 필름 또는 스트립 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[9] 상기 기술적 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 활성 성분으로 실데나필 유리염기를 (실질적으로 용해시키지 않고) 분산시킨 고분자 용액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름의 제조 방법을 제공한다.

[10] 본 발명은 먼저 필름 제형에 있어 시판되고 있는 실데나필 시트레이트 염을 사용하는 경우 물에 용해되어 본 발명과 같은 분산(현탁)시켜 제조하는 데에는 적당하지 않으며, 구강 내에서 쓴맛을 나타내는 반면, 실데나필 유리염기는 물에 거의 녹지 않아 본 발명에서 목적하는 바를 달성할 수 있을 뿐만 아니라 구강 내에서도 무미를 나타내어 필름 제형에 적합하다는 발견에 기초한다.

[11] 본 발명은 또한 실데나필 유리염기를 실질적으로 용해시키지 않고 현탁(분산)시킨 고분자 용액으로 필름을 제조하게 되면 실데나필 유리염기의 함량이 높다고 하더라도 필름으로서의 원하는 물성을 달성할 수 있다는 놀라운 발견에 기초한다.

[12] 본 발명에 있어, 상기 "실질적으로 용해시키지 않고 현탁시킨"은 총 실데나필 유리염기의 15 중량% 이하가 용해된 것을 의미하며, 바람직하게는 10 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 7 중량% 이하, 더욱더 바람직하게는 4 중량% 이하, 가장 바람직하게는 2 중량% 이하로 용해된 것을 의미한다.

[13] 본 발명에 따른 필름 제형에 있어서 실데나필 유리염기는 실질적으로 용해되지 않아 필름 형성 고분자와 상호작용을 하지 않게 되고, 따라서 고함량의 실데나필 유리염기가 포함되더라도 형성된 필름이 바람직한 물성을 나타내는 것으로 추측되나, 본 발명은 이러한 이론에 한정되는 것은 아니다.

[14] 본 발명에 있어 상기 필름은 스트립(strip), 구강용해필름(orally dissolving film), 구강붕해필름(orally disintegrating film) 등으로 명명될 수 있으며, 혀 위, 구강점막, 설하 등 구강 내에 붙여 녹여 복용하는 제형을 말한다. 본 발명에 따른 필름 제형은 물 없이 복용 가능하다는 장점이 있다.

[15] 바람직하게, 본 발명의 제조 방법은 입자크기분포에 있어 10%에 해당하는 입자 직경(D10)이 10 um 이상이고, 90%에 해당하는 입자 직경(D90)이 150 um 이하인 실데나필 유리염기를 이용한다. 더욱 바람직하게는 입자크기분포에 있어 D10이 8 um 이상이고, D90이 100 um 이하인 실데나필 유리염기를 이용하며, 더욱더 바람직하게는 입자크기분포에 있어 D10이 5 um 이상이고, D90이 80 um 이하인 실데나필 유리염기를 이용한다.

[16] 본 발명의 제조 방법에서는 일정한 입자크기를 가진 실데나필 유리염기만을 이용함으로써 실데나필 유리염기를 필름 제조액 내에서 안정적으로 분산 및 현탁시킬 수 있으며, 이를 통해 저점도 고분자를 이용한 필름 제조액에서도 물리적인 안정성을 확보함으로써 공정성을 향상시킬 수 있다. 또 상기 제조 과정 중의 효과 이외에도, 놀랍게도, 이러한 입자크기분포를 가진 실데나필

유리염기를 사용함으로써 필름 형태로 제조 후 필름이 양호한 성상 및 물성을 가지도록 할 수 있다.

[17] 예를 들어, 상기 범위보다 큰 입도분포를 가진 실데나필 유리염기를 사용할 경우 제조된 필름에 입자가 관찰되고 표면이 거칠게 되며, 제조 과정 중에 침전이 쉬워 실데나필 유리염기가 불균일하게 분포할 가능성이 크다.

[18] 보다 구체적으로, 저점도 필름 제조액에서 입자크기분포의 D90이 150 um를 초과할 경우 제조된 필름에서 입자가 육안으로 관찰되며, 4,000-8,000 cp의 점도를 갖는 필름 제조액 내에서 실데나필 유리염기가 1일 이내에 침전되는 등 물리적 안정성이 낮다.

[19] 이를 해소하기 위해, 즉 제조 과정 중 실데나필 유리염기의 현탁 안정성을 유지하기 위해 필름 제조액의 점도를 높여야 하나 다음과 같은 문제점들이 발생할 가능성이 크다. 첫째, 필름 제조액의 도포공정 시 높은 점도로 인한 도포 밀도의 불균일성 발생하게 되고, 결과적으로 각 필름 유닛(unit)별 밀도(중량) 및 함량 불균일이 발생한다. 둘째, 공정 중 필름의 제조에 필수적이라고 볼 수 있는 탈기 공정이 어려워진다. 셋째, 높은 점도의 해결 방안으로 용매의 추가적인 사용이 불가피하나 용매를 첨가할수록 실데나필 유리염기의 분산 안전성이 다시 떨어질 뿐만 아니라, 높은 용매량으로 인한 도포 두께의 증가로 도포 후 건조 중에서도 물리적인 안정성의 저하 문제가 발생할 수 있다. 또, 이러한 도포 두께의 증가로 건조 공정이 원활하지 않게 되며, 도포 두께의 증가는 필름 제조 후 성상에 크랙(crack), 주름 등의 문제점을 야기할 수 있다.

[20] 반대로, 입자크기분포의 D10이 5 um 미만일 경우 실데나필 유리염기의 용해도가 급격히 증가하는 경향이 있어 본 발명의 분산(현탁)시켜 제조하는 목적을 달성하기 어렵고, 실데나필 유리염기가 응집할 우려가 있으며, 흡수 패턴(예를 들어, Cmax, Tmax)이 예측하지 못하는 방향으로 변할 수 있다.

[21] 본 발명에 따른 상기 제조 방법에 있어, 실데나필 유리염기가 용해되지 않도록 용매의 90 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 95 중량% 이상, 더욱더 바람직하게는 98 중량% 이상이 물인 것이 바람직하다.

[22] 더욱 바람직하게, 본 발명은 고분자 및 가소제가 용해되어 있으며, 용매의 90 중량% 이상 물을 사용한 용액에, 입자크기분포에 있어 D10이 5 um 이상이고, D90이 80 um 이하인 실데나필 유리염기가 분산되어 있는 용액을 건조하여 제조하며, 건조된 필름 총 중량 대비 고분자의 함량은 20-45 중량%이고, 가소제의 함량은 4-20 중량%이고, 실데나필 유리염기의 함량은 40-60 중량%인 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름의 제조 방법을 제공한다.

[23] 본 발명에 사용되는 필름을 형성하기 위해 사용되는 고분자로는 그 점도가 2 중량% 수용액으로 측정 시 15 cp 이하(바람직하게는 1-15 cp)인 고분자를 사용하는 것이 본 발명의 목적상 더욱 바람직하다. 즉, 이러한 고분자를 사용할 경우 앞서 언급한 바와 같이 제조 공정상, 또 형성된 필름의 물성 측면에서 더욱 바람직할 뿐만 아니라, 구강 내에서 신속히 붕해되는 장점이 있다. 이러한 15 cp

이하인 고분자의 예로는 풀루란, 저점도 하이드록시프로필셀룰로오스, 저점도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등이 더욱 바람직하다.

[24] 다만, 본 발명의 다른 목적상 (예를 들어, 필름의 강도 증가) 2 중량% 수용액으로 측정 시 그 점도가 50 cp 이상(바람직하게는 50-10,000 cp)의 고점도 고분자를 (상기 15 cp 이하인 고분자와 함께) 소량 사용하는 것이 더욱 바람직하며, 그 경우 이러한 50 cp 이상의 고점도 고분자의 함량은 건조 후 필름 총 중량 대비 20 중량% 이하인 것이 바람직하고, 10 중량% 이하인 것이 더욱 바람직하며, 5 중량% 이하인 것이 더욱더 바람직하고, 3 중량% 이하인 것이 가장 바람직하다. 이러한 50 cp 이상인 고분자의 예로는 잔탄검, 프로필렌 글리콜 알지네이트, 소듐 알지네이트, 알긴산, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 구아검, 카르복시메칠셀룰오로스나트륨 등이 더욱 바람직하다.

[25] 본 발명에서 필름 형성을 위해 사용되는 고분자로 풀루란, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 잔탄검, 알긴산나트륨, 알긴산프로필렌글리콜, 포비돈, 폴록사머, 폴리비닐알코올, 알긴산, 카라기난, 폴리에틸렌옥사이드, 카보머, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 본 발명의 목적상, 특히 활성 성분인 실데나필 유리염기와의 양립가능성(compatibility) 측면에서 풀루란(pullulan)이 바람직하며, 풀루란, 프로필렌 글리콜 알지네이트 및 잔탄검의 혼합물이 가장 바람직하다.

[26] 사용된 고분자의 점도 및 함량을 고려하고, 본 발명의 목적을 고려할 때 필름 제조액의 점도는 4,000-8,000 cp인 것이 바람직하며, 5,000-8,000 cp인 것이 더욱 바람직하고, 5,000-6,000 cp인 것이 더욱더 바람직하다.

[27] 본 발명에 따른 필름 제조액에 포함되는 가소제로는 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 트리에틸시트레이트 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.

[28] 바람직하게, 본 발명에 있어 필름 제조액은 계면활성제 및/또는 분산화제를 추가로 포함한다. 본 발명의 제조 방법에 있어 계면활성제 및/또는 분산화제를 효율적으로 첨가하여 단순 현탁된 분산 용액에 비해 고분자 사슬 사이에 실데나필 유리염기가 더 안정적으로 분산될 수 있으며 필름 제조액 내 활성 성분의 물리적인 안정성을 확보할 수 있다. 즉, 계면활성제 및/또는 분산화제를 사용함으로써 층 분리 및 소수성인 활성 성분 입자 간의 응집을 줄일 수 있다. 계면활성제 및/또는 분산화제는 각각 필름 제조액 총 중량 대비 0.1-2 중량% 범위로 첨가되는 것이 바람직하다.

[29] 상기 계면활성제 및/또는 분산화제로는 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌알킬에테르, 폴리옥시에틸렌캐스터오일, 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 도큐세이트소듐, 소듐라우릴설페이트,

소르비탄에스터 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있으며, 본 발명의 목적상, 특히 사용된 다른 성분과의 상호 작용의 측면에서 폴리소르베이트 80이 가장 바람직하다.

[30] 필름 제조액의 도포 시 필름의 두께, 건조 속도, 필름 제조액의 점도 등 여러 측면을 고려할 때 필름 제조액 중 사용되는 용매의 양은 건조 후 남는 필름 구성 물질의 1 중량부 대비 0.7 내지 4 중량부인 것이 바람직하며, 1.3 내지 3.3 중량부인 것이 더욱 바람직하다.

[31] 따라서, 본 발명은 풀루란을 필름 형성 주요 고분자로 사용하여 형성된 필름 내에, 입자크기분포에 있어 10%에 해당하는 입자 직경(D10)이 8 um 이상이고, 90%에 해당하는 입자 직경(D90)이 100 um 이하인 실데나필 유리염기가 균일하게 분산 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름을 제공한다.

[32] 바람직하게, 상기 실데나필 유리염기 함유 필름은 가소제로 글리세린을 포함하고 있으며, 더욱 바람직하게 상기 필름은 계면활성제(바람직하게, 폴리소르베이트 80) 및/또는 분산화제(바람직하게, 도큐세이트 소디움염)를 추가로 포함한다.

[33] 본 발명에 따른 실데나필 유리염기 함유 필름의 두께는 40-200 um인 것이 바람직하며, 60-150 um인 것이 더욱 바람직하고, 80-120 um인 것이 더욱더 바람직하다.

발명의 효과

[34] 본 발명은 고함량의 실데나필 유리염기를 포함하면서도 적절한 크기와 두께를 가질 뿐만 아니라, 취급상 안정한 유연성(flexibility)을 가지고 잘 깨지지 않으며, 실데나필 유리염기가 균일하게 분산된 필름을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 방법을 통해 제조된 실데나필 유리염기 함유 필름을 제공한다.

발명의 실시를 위한 형태

[35] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[36]

[37] <호모게나이저 rpm에 따른 입자도 및 성상 변화 측정>

[38] 예비 실험으로 호모게나이저(AGI Homomixer)의 사용 rpm (3,000 또는 5,000)과 균질화(homogenization) 시간 (0분, 10분 또는 30분)에 따른 실데나필 유리염기의 입자도 및 필름 제조액 상태에서의 성상을 확인하였다. 필름 제조액으로는 하기 표 6의 실시예와 동일한 조성을 사용하였다.

[39] 먼저 균질화 과정을 거치지 않은 경우 실데나필 유리염기 원료의 입자크기(um)는 하기 표 1과 같았다. 동일한 실험을 3번 실시하였다. 입자크기는 Mastersizer 2000 (Malvern사)을 이용하여 습식 방법으로 측정하였다.

[40] 표 1

Formulation No.	D10 (um)	D90 (um)
1 (실시예 1)	13.34	283.16
2 (실시예 2)	13.77	279.83
3 (실시예 3)	13.33	282.22

[41] 균질화(homogenization) 조건에 따른 입자도 변화는 하기 표 2와 같았다.

[42] 표 2

조건		입자도(um)		성상
		D10	D90	
Initial		13.48	281.74	-
3000rpm	10분(실시예 4)	10.23	115.56	입자가 육안으로 관찰됨
	30분	8.91	109.66	
5000rpm	10분	8.59	85.99	입자가 육안으로 거의 관찰되지 않음
	30분(실시예 5)	8.06	67.80	입자가 육안으로 관찰되지 않음

[43] 참고로 상기 실시예 4와 동일한 조건으로 균질화(homogenization)하되 처방을 일부 변경(프로필렌 글리콜 알지네이트를 추가함)하여 제조한 경우에 입도분포에서의 D10 및 D90은 각각 10.83 um 및 116.34 um이었다(실시예 6).

[44]

[45] <균질화 시간에 따른 입자 크기 변화의 평가>

[46] 앞서 실험보다 실험 규모의 크기를 키우면서, 균질화 시간에 따른 실데나필 유리염기 입자 크기의 변화를 측정하였다. 호모게나이저로 IKA사의 제품을 사용하였으며, 5,000 rpm에서 균질화를 시간을 늘려가며 실시하였다. 균질화 시 실데나필 유리염기가 포함된 필름 제조액의 조성은 하기 표 6의 실시예와 동일한 조성을 사용하였다. 측정 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[47] 표 3

조건 및 검체		입자도 (um)	
		D10	D90
Initial		13.48	281.74
Scale up-1(실시예 8)	30분	8.64	82.84
	60분	8.34	78.21
	90분	8.15	75.89
	120분	7.99	71.17
Scale up-2(실시예 9)	30분	8.19	79.21
	60분	7.96	74.23
	90분	7.31	69.60
	120분	7.55	68.14
Scale up-3(실시예 10)	30분	8.83	83.30
	60분	8.35	76.49
	90분	8.09	72.80
	120분	7.99	71.69

[48]

[49] <입자 크기를 최소화한 필름의 제조>

[50] 더 작은 크기의 실데나필 유리염기 입자를 함유하는 필름을 제조하기 위하여 10,000 rpm에서 1시간 동안 균질화를 실시한 후 필름을 제조하였다. 호모게나이저로 IKA사의 제품을 사용하였으며, 균질화 시 실데나필 유리염기가 포함된 필름 제조액의 조성은 하기 표 6의 실시예 8와 동일한 조성을 사용하였다. 측정 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

[51] 표 4

조건		입자도(um)			성상
		D10	D50	D90	
10,000rpm	30분(실시예 11)	2.18	18.79	50.41	입자 관찰되지 않음. 반투명 필름.
	60분(실시예 12)	1.36	5.39	25.70	입자 관찰되지 않음. 반투명 필름. 실시예 11에 비해 투명도 증가

[52] 10,000rpm에서 30분 또는 60분 동안 균질화를 실시한 후 필름을 제조한 결과, 상기의 표 4에서와 같이 D10과 D90의 수치는 각각 2.18/50.41, 1.36/25.70으로 5,000rpm에서보다 입자 크기가 크게 감소한 것을 알 수 있었다. 또한 입자 크기가

줄어듦에 따라 완성된 필름의 투명도가 증가하였다.

[53]

[54] <입자 크기별 필름 제조액의 물성 안정성 평가>

[55] 앞서 제조한 필름 제조액의 층분리 여부 및 만들어진 필름의 성상을 관찰하였다. 또, 필름 제조액의 상부와 하부에서 각각 샘플을 채취하여 필름으로 제조하고 단위 중량을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[56] 표 5

경과기간	항목	검체		상부/하부중량차이	
		실시예 4	실시예 10	실시예 4	실시예 10
1 day	층분리	없음	없음	-	-
	성상(필름)	표면입자 관찰됨.	표면입자 관찰안됨.		
	단위중량	상부	99.8mg	100.9mg	0.3mg
		하부	100.1mg	100.4mg	
3 days	층분리	없음	없음	-	-
	성상(필름)	표면입자 관찰됨.	표면입자 관찰안됨.		
	단위중량	상부	97.1mg	101.4mg	6.5mg
		하부	103.6mg	101.2mg	
7 days	층분리	없음	없음	-	-
	성상(필름)	표면입자 관찰됨.	표면입자 관찰안됨.		
	단위중량	상부	93.3mg	101.9mg	13.5mg
		하부	106.8mg	102.2mg	

[57] 상기 표 5에서, 성상은 제조된 필름의 성상이며, 단위 중량은 제조된 필름 9.99 cm^2 당 단위 중량(mg)임.

[58] D10과 D90 입자의 크기가 각각 10.23 및 115.56 um이었던 실시예 4 샘플의 경우

시간이 지날수록 층이 분리되는 등 안정성이 나빴으며, 이로 인해 필름액 중 상부 대비 하부의 고형분 비율이 높아져 건조 후 단위 중량이 증가한 것을 알 수 있었다.

[59]

[60] <실데나필 유리염기 함유 필름 제제의 제조>

[61] 제조방법 및 조성별 실시예를 하기 표 6에 기재하였다.

[62] 실시예 11 및 12는 다음과 같이 제조하였다. 정제수에 가소제(plasticizer), 첨가제(additive), 감미제(sweeting agent), 계면활성제(surfactant) 및 분산제(dispersing agent)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 여기에 실데나필 유리염기를 첨가하였다. 그 후 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA)를 이용하여 10,000rpm으로 각각 30분 및 60분간 균질화하였다. 여기에 고분자를 첨가하고 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화하였다. 여기에 향료(flavor)를 첨가한 후, 상기 실데나필 유리염기가 분산된 고분자액과 교반하여 혼합하였다. 이후 45℃, 진공 조건으로 필름 제조액 내의 가스를 제거하고, 실온으로 냉각시킨 후 PE 필름 위에 적당한 두께를 가지도록 코팅하였다. 이후 80℃에서 건조하여 실데나필 유리염기를 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

[63] 실시예 5, 7, 8, 9 및 10은 다음과 같이 제조하였다. 정제수에 가소제(plasticizer), 첨가제(additive), 감미제(sweeting agent), 계면활성제(surfactant) 및 분산제(dispersing agent)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 여기에 실데나필 유리염기를 첨가하였다. 그 후 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA)를 이용하여 5,000rpm으로 30분 동안 균질화하였고, 여기에 고분자를 첨가하고 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화하였다. 이후 실시예 11과 동일한 방법으로 실데나필 유리염기를 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

[64] 실시예 4 및 6은 다음과 같이 제조하였다. 구체적으로 정제수에 가소제(plasticizer), 첨가제(additive), 감미제(sweeting agent), 계면활성제(surfactant) 및 분산제(dispersing agent)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 여기에 실데나필 유리염기를 첨가하였다. 그 후 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA)를 이용하여 3000rpm으로 10분 동안 균질화하였고, 여기에 고분자를 첨가하고 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화하였다. 이후 실시예 11과 동일한 방법으로 실데나필 유리염기를 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

[65] 실시예 1, 2 및 3에서 구체적으로 정제수에 가소제(plasticizer), 첨가제(additive), 감미제(sweeting agent), 계면활성제(surfactant) 및 분산제(dispersing agent)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 여기에 실데나필 유리염기를 첨가하였다. 그 후 일정시간 교반한 후, 여기에 고분자를 첨가하고 다시 교반하였다. 이후 실시예 11과 동일한 방법으로 실데나필 유리염기를 포함하는 필름 제제를 제조하였다.

[66] 표 6

Ingredients		실시예 (단위: wt%)											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
D10 (um) D90 (um)		13.34 283.16	13.77 279.83	13.33 282.22	10.23 115.56	8.06 67.80	10.83 116.34	10.74 69.99	7.99 71.17	7.55 68.14	7.99 71.69	2.18 50.41	1.36 25.70
API	Sildenafil	23.54	15.79	21.93	23.15	23.26	24.39	15.48	14.94	15.01	15.15	15.01	15.15
Polymer	Pullulan	7.06	3.30	5.26	6.48	6.05	6.34	9.29	9.34	9.31	9.25	9.31	9.25
	Propylene glycol alginate	-	1.26	0.88	-	-	0.49	0.62	0.66	0.68	0.69	0.68	0.69
	Xanthan gum	0.04	0.08	0.07	0.07	0.05	0.04	0.06	0.06	0.02	0.01	0.02	0.01
Plasticizer	Glycerin	1.88	1.26	2.19	1.39	0.47	3.42	2.79	3.88	3.10	2.01	3.10	2.01
	Sorbitol	1.13	1.26	1.79	0.93	0.47	-	-	-	0.98	-	0.98	-
	Polyethylene glycol	-	0.63	1.32	-	-	-	-	-	2.05	-	2.05	-
	Propylene glycol	-	-	-	1.39	2.79	-	-	-	-	3.23	-	3.23
Additive	Titanium dioxide	-	0.05	-	0.57	0.55	0.71	-	-	-	-	-	-
Sweeting agent	Sodium saccharin	0.04	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07
	Sucralose	0.04	0.03	0.04	0.05	0.05	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Surfactant/ Dispersing agent	Polysorbate 80	0.04	0.05	0.07	0.35	0.35	0.37	0.46	0.27	0.30	0.40	0.30	0.40
	Docusate sodium	0.04	0.05	0.07	0.07	0.07	0.07	0.16	0.02	0.14	0.25	0.14	0.25
Flavor		0.08	0.05	0.07	0.08	0.07	0.08	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
Water		to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100	to 100

[67] 상기 실시예 1-12의 필름 제조액 및 필름의 물성평가 결과를 하기 표 7에 나타내었다. 또 각 실시예를 가지고 맛 또는 이물감 시험을 한 결과를 표 8에 나타내었다. 시험에 있어 피험자 수는 10명이었으며, 약 1분간 구강 내에서 녹여서 맛을 보게 한 뒤 뱉어내도록 하였다. 또 1개의 샘플의 맛 또는 이물감

시험 후 물로 헹구어 내도록 하였으며, 각 샘플 간 30분의 간격을 두고 진행하였다. 샘플 당 하기 점수를 주도록 하여 점수의 총 합을 하기 표 8에 나타내었다.

[68] 1: 맛 또는 이물감이 매우 안 좋음

[69] 2: 맛 또는 이물감이 좋지 않음

[70] 3: 맛 또는 이물감이 보통임

[71] 4: 맛 또는 이물감이 매우 좋음

[72] 표 7

	실시예											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
필름 제조액의 점도 (cp)	8500-9000	8000-8500	8000-8500	8000-8500	7500-8000	8000-8500	7000-7500	5500-6000	5000-5500	5000-5500	5000-5500	5000-5500
필름 제조액의 분산 안정성(1wk)	층분리 발생	층분리 발생	층분리 발생	서서히 입자응집 발생	양호	층분리 발생	양호	양호	양호	양호	양호	양호
필름 물성	not flexible /부분적인 응집	wrinkle/ rough	not flexible /부분적인 응집	wrinkle/ crack/rough	wrinkle/ crack/rough	wrinkle/ not flexible /tardy disintegration	very flexible /quick disintegration	flexible /quick disintegration	very flexible /quick disintegration	very flexible /quick disintegration	very flexible /quick disintegration	very flexible /quick disintegration
판정	unacceptable	unacceptable	unacceptable	unacceptable	relatively good	unacceptable	very good	very good	very good	very good	very good	very good

[73] 표 8

시험 종류	실시예											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
맛	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	13	11
이물감	12	12	11	25	40	22	40	40	40	40	40	40

[74] 상기 표 7에 나타나는 바와 같이, 유사한 입자 크기의 범위를 갖는 실시예 5, 7,

8, 9 및 10에 해당하는 필름 제조액은 낮은 점도를 나타냈음에도 불구하고, 용해되지 않고 분산된 실데나필 유리염기의 분산 안정성이 양호하였으며 취급에 적당한 유연성을 가지고 깨짐 등의 현상이 없었고 구강 투여 시 빠르게 용해되어 사라졌다. 또한 상기 표 8에서와 같이, 맛과 구강 내 이물감 시험에서도 유사한 입자 크기 분포를 갖는 실시예 5, 7, 8, 9 및 10에서 매우 좋은 평가를 나타내었다.

청구범위

[청구항 1] 활성 성분으로 실데나필 유리염기를 분산시킨 고분자 용액을 건조하여 제조하는 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름의 제조 방법.

[청구항 2] 제 1항에 있어서, 상기 실데나필 유리염기는 입자크기분포에 있어 10%에 해당하는 입자 직경(D10)이 8 um 이상이고, 90%에 해당하는 입자 직경(D90)이 100 um 이하인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 3] 제 2항에 있어서, 상기 실데나필 유리염기는 입자크기분포에 있어 D10이 5 um 이상이고, D90이 80 um 이하인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 4] 제 1항에 있어서, 상기 고분자 용액은 실데나필 유리염기가 용해되지 않도록 용매의 90 중량% 이상이 물인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 5] 제 4항에 있어서, 상기 고분자 용액은 실데나필 유리염기가 용해되지 않도록 용매의 95 중량% 이상이 물인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 6] 고분자 및 가소제가 용해되어 있으며, 용매의 90 중량% 이상 물을 사용한 용액에,
입자크기분포에 있어 D10이 5 um 이상이고, D90이 80 um 이하인 실데나필 유리염기가 분산되어 있는 용액을 건조하여 제조하며,
건조된 필름 총 중량 대비 고분자의 함량은 20-45 중량%이고,
가소제의 함량은 4-20 중량%이고, 실데나필 유리염기의 함량은 40-60 중량%인 것을 특징으로 하는
실데나필 유리염기 함유 필름의 제조 방법.

[청구항 7] 제 1항 또는 제 6항에 있어서, 상기 고분자는 2 중량% 수용액으로 측정 시 그 점도가 15 cp 이하인 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 8] 제 7항에 있어서, 상기 고분자는 2 중량% 수용액으로 측정 시 그 점도가 15 cp 이하인 고분자와 50 cp 이상인 고분자의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 9] 제 8항에 있어서, 상기 고분자는 풀루란, 프로필렌 글리콜 알지네이트 및 잔탄검의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 10] 제 1항 또는 제 6항에 있어서, 상기 용액은 계면활성제; 분산화제; 또는 계면활성제와 분산화제 모두를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 11] 제 1항 또는 제 6항에 있어서, 상기 고분자는 풀루란(pullulan)을

포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 12] 제 1항 또는 제 6항에 있어서, 사용되는 용매의 양은 건조 후 남는 필름 구성 물질의 1 중량부 대비 1.3 내지 3.3 중량부인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

[청구항 13] 고분자로 풀루란을 포함하는 필름 내에 입자크기분포에 있어 10%에 해당하는 입자 직경(D10)이 8 um 이상이고, 90%에 해당하는 입자 직경(D90)이 100 um 이하인 실데나필 유리염기가 균일하게 분산 함유되어 있는 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름.

[청구항 14] 제 13항에 있어서, 상기 필름은 가소제로 글리세린을 포함하는 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름.

[청구항 15] 제 14항에 있어서, 상기 필름은 계면활성제; 분산화제; 또는 계면활성제와 분산화제 모두를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름.

[청구항 16] 제 13항에 있어서, 상기 필름은 고분자로 풀루란, 프로필렌 글리콜 알지네이트 및 잔탄검을 포함하는 것을 특징으로 하는 실데나필 유리염기 함유 필름.