

구강용해필름제의 개발 및 평가

Development and evaluation of orodispersible films for oro-mucosal application

이계원(건양대학교), 정혜((주)씨엘팜)

차 례

1. 서론
2. ODF 개발배경 및 향후전망
3. ODF 구성요소
4. ODF 생산방법
5. ODF 평가
6. 결론 및 개선방안

■ keyword : 구강용해필름 | 감미제 | Solvent casting | 봉쇄시간 |

1. 서론

현재의 경구투여제형으로 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 등으로 출시되어 있으며, 이들 제형은 모두 물과 함께 복용하지 않으면 투여하기 어려운 불편함이 있다. 특히 영유아, 노인 또는 치매나 파킨슨병 등 신체적, 정신적인 이유에서 관리하기 힘든 사람의 경우 투여하기 어려운 점이 있으며, 그 외 에도 연하장애를 갖고 있는 일부 환자의 경우 투여에 대한 어려움이 상당히 많다. 연하장애를 갖는 환자는 일반 정제나 캡슐제를 복용하는 과정에서 숨막힘, 폐렴(소위 “흡인 폐렴 이라 명명됨)등 다른 병증 또는 손상을 불러일으킬 수 있다. 실제로 매년 10,000명이 되는 환자들이 연하장애로 인하여 질식사하는 것으로 추정되었다.

이와 같은 환자들을 위하여 좀 더 편한 복용방법의 제형은 액체가 톱힐 수 있으나, 액체는 활성성분에 대한 안정성이 불안정한 것으로 보이며 환자에게 투여할 때에는 활성성분의 양을 정확하게 투약하기가 더욱 더 어렵다. 따라서 액체 제형이 가진 복용의 용이함과, 경구투여제형의 정제 및 캡슐제가 가진 높은 안정성 및 투약의 정확성을 가진 제형이 개발될 필요가 있다.

1986년 Catalent 제약(전 R.P. 쉐러제약) Zydis® 라는 구강붕해정(Orally Disintegration Tablets, 이하 ODT로 약함) 기술을 개발하였다.

ODT는 구강에서 타액에 의해 쉽게 붕해되는 형태의

제형으로서 물 없이 복용이 가능하다는 장점을 가지고 있다.

ODT의 개념은 구강내 타액에 의해 신속하게 붕해되어 생리활성물질 또는 생리활성물질을 함유한 입자가 방출되는 제형으로 보통 1분 이내에 붕해된다. ODT는 1993년 미국 Merck사에서 파모티딘을 적용하여, 1996년 FDA에서 첫 의약품으로 승인했으며, 그 이후 현재까지 유럽, 동남아, 일본 등 많은 국가들이 연구하여 생산 및 판매 하고 있다

ODT의 기능은, 첫째 정제가 구강에서 신속히 붕해되어야 하며, 둘째 구강에서 불용성 잔존물을 남기지 않아야 하고, 셋째 보관 또는 유통되는 과정에서 내용물의 파손이 발생할 수 있으므로 적당한 경도를 갖고 있어야 한다.

하지만, ODT는 구강 내 빠르게 붕해시키기 위해 고가의 붕해 촉진제를 사용하기도 하며, 불용성 물질을 사용하여 복용후 잔류감이 존재하거나, 약물의 일부분이 붕해되지 않는 것이 비일비재하게 발생하여 다시금 물을 찾게 된다. 또한, 영유아 복용방법의 경우 입에 넣기전 외부의 물로 용해시켜야 하는 불편함이 있다. 실제로 항구토제인 조프란 ODT(Zofran ODT®)의 제품 특징에 관한 요약 보고서에 따르면 6세 미만의 소아에게는 정제 형태로 복용할 시 위험이 있기 때문에 물 또는 시럽으로 용해 시킬 것을 권고하고 있다[1][2][3]. 보관 및 휴대, 제품유통과정에서 발생하는 충격으로 인하여 실제 내용물

의 파손이 많이 발생한다.

최근 이런 문제점을 해결하기 위해 기존의 경구투여방식은 동일하나 ODT처럼 입안 잔류감이 남지 않고 중증 연하장애를 가진 환자, 영유아, 노인, 치매환자 등의 복용 편의성을 높인 구강용해필름(Orodispersible films for Oro-mucosal Application, 이하 ODF로 약함) 제형이 개발되고 있다.

따라서, 본 논문에서 ODF의 개발배경 및 제조방법, 생산방식 및 평가 등을 조사하여 ODF 개발과정에서 중요하게 선정되어야 하는 항목 및 평가방법을 알아보고자 하였다.

2. ODF 개발배경 및 향후전망

생체 내로 흡수된 약물이 몸 밖으로 배설되는 경로의 총합을 약물 청소율(Drug clearance)이라 한다. 약물 청소율은 주로 뇨 또는 변으로의 배설과 약물대사에서 의해 일어나는데 시판되고 있는 약물 중 약 75% 정도가 약물대사경로를 통해 몸 밖으로 제거된다고 알려져 있다. 즉, 약물대사가 약물 청소율에 있어 매우 중요한 경로임을 알 수 있다. 또한 약물대사의 75% 정도는 CYP에 의해 일어나는 것으로 보고되었는데 이는 시판중인 약물의 약 55%가 CYP에 의해 매개된다는 것을 의미한다[4].

따라서, 경구로 투여 후 위장관을 통한 약물의 대사는 간에서 발생하는 '간 초회통과대사(First-pass effect)'를 피할 수 없다는 것이다. 그러나 ODF의 경우 구강 내 타액에 의해 붕해 및 용해되어 위장관을 통한 약물흡수가 아니기 때문에, 기존제형보다 정확한 활성성분량의 투약이 가능하고, 물 또는 음료 없이 시간과 장소에 구애받지 않고 복용할 수 있으며, 적은양의 약물투여로 부작용 피해를 줄일 수 있다. 또한 영유아, 노인, 치매환자, 중증연하장애 환자 에게는 복약의 순응도를 높일수 있는 획기적인 제형이라고 볼 수 있다.

ODF의 역사는 초기 1997~2005 제제연구자들이 비디오펠름 등의 전문 코팅기술을 도입해 적절한 형태, 투여할 혀 또는 구강점막 등의 위치를 고려한 크기, 생산 가능한 두께 그리고 환자들 투여에 적합한 향 등을 고려해 ODF에 대한 가능성을 확립했다. 이어 활성성분을 구강용해필름에 의해 적용할 연구를 완료했으며 이에 따라 대량생산이 가능한 생산 장비들이 개발됐다.

드디어 첫 의약품인 디클로페낙소디움(Diclofenac Sodium) ODF는 대량생산방법에 의해 생산됐으며, 임상 1,2,3상에 들어가게 되었다.

최근에는 ODF를 단순히 활성성분을 포함한 생산방식으로 생산하는 것 이외에, 용해속도조절, 미세분말특수코팅 등에 의해 장용성 제품 등의 개발 및 연구를 하고 있다.

현재, ODF 제형 개발 및 생산에 적극적인 외국 회사는 미국의 Watson, Johnson & Johnson, Mylan, Monosol, Pfizer 유럽의 Novartis, Sanofi, Beierdorf, Bouty, 일본의 Monosol, 인도의 Cipla, Ankur, Panacea 중국의 KSD, Shanxhi, Fuhe, RFL 등이 있으며, 이 국가들 이외에도 싱가포르, 인도네시아, 터키, 이스라엘, 이집트 등 많은 나라들이 ODF 연구에 집중하고 있다[5]. 우리나라의 ODF 연구 및 실제 생산을 하고 있는 회사는 서울제약, 씨티씨바이오, (주)씨엘팜, (주)CMG 제약 등이 있다.

이 중에서 (주)씨엘팜의 경우, ODF 생산방식 중 가장 정확한 약물로딩이 가능하고, 생산에서의 수율을 높일 수 있는 '캐스팅(Casting)' 방식의 장비를 자체 제작하여 특허 취득 후 실제 보유하고 있다.

유럽 일부 제약회사에서는 ODF의 시장성에 대하여 앞으로 약 25년 내에 정제시장의 약 20%를 대체할 것으로 예측하고 있으며, 그 시장성은 2007년 약 500만 달러 수준에서, 2억 달러의 매출을 일으킬 수 있다고 전망하고 있다[6].

3. ODF 구성요소

ODF의 크기는 약 1~20 cm²의 면적을 가지고 있으며, 이는 투여되는 약물의 로딩양에 따라 변할 수 있고, 단일 활성성분으로는 약 30 mg의 용량을 로딩할 수 있다.

최근 대한민국 약전 제 11개정 제제총칙에 등재된 ODF는 '의약품에 적당한 재질의 단일 또는 다층판으로 만든 제제'라고 정의하고 있어 ODF를 구성하고, 구강내 용해 및 붕해를 촉진 시키는 요소인 수용성 폴리머의 선정이 가장 중요하다. 그 이외에 ODF의 유연성을 부여하기 위한 가소제의 선정, 복약의 순응도를 높이기 위한, 착향제 및 착색제, 감미제가 추가적으로 필요하다[6][7].

표 1. A typical composition of orodispersible films for oro-mucosal application.

Ingredients	Ratio(w/w%)
Drug	1~30
Water Soluble Polymer	35~50
Plasticizers	0~20
Sufactants	q.s
Sweetening agent	3~6
Saliva simulating agent	2~6
Fillers, Colors, Flavors etc.	q.s

3.1 활성성분

여러 약물들의 클래스중 항궤양 약물 중 오메프라졸, 천식치료제인 살부타몰설페이트, 진해거담제, 항히스타민제 및 NSAID'S 약물인 파라세타몰, 멜록시카, 발데콕시브 등을 적용할 수 있다.

그러나, 쓴맛이 적고 높은 지용성의 약물들의 경우 ODF 보다는 ODT를 선호하는 경향이 있다. 하지만 유럽의 Novartis 제약의 소비자 건강센터에서는 지용성 약물중 대표적인 시메치콘 62.5 mg을 가지고 ODF인 Gas-X를 개발하여 실제 생산 및 판매를 하고 있다[6].

3.2 수용성 폴리머

수용성 폴리머의 선택은 ODF제형의 특징인 외관형성 및 좋은식감 결정하며, 제제연구단계에서의 성공 및 실패 여부를 갈음하는 가장 중요한 요소 중 하나이다.

폴리머를 선택하는 기준은 첫째, 사용되는 용매와의 용해도 및 침전물 발생여부를 고려해야하며, 두 번째, 활성 성분 및 기타 첨가제와 반응하지 않아야 하고, 세 번째, 필름의 붕해 및 용해 시간의 영향을 주지 않아야 하고, 네 번째, 취급이 용이한 종류를 사용해야 한다.

마지막으로 가장 중요한 선택기준은, 구강 내에서 붕해 및 용해되는 ODF 특성을 고려하여 구강점막의 이차 감염 또는 상처를 유발하지 않아야 한다.

수용성 폴리머는 크게 '천연폴리머' 와 '합성폴리머'로 분류 될 수 있으며, 표 3에 기재되어 있다.

ODF 제제 연구 시 하나의 폴리머 또는 두 가지 혼합 폴리머를 사용할 수 있다[8].

표 2. Active drugs applicable in orodispersible films for oro-mucosal application.

Category of Drugs	Examples
Selective Serotonin reuptake inhibitors	Fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram and alaproclate.
Anti-emetics	Ondansetron, granisetron, palonosetron, dronabinol, aprepitant, ramosetron, metopimazine, nabilone, tropisetron, metochlopramide, prochlorperazine, trimethobenzamide, dimenhydrinate, prochlorperazine and dolasetron.
5HT3 antagonists	Alosetron, ondansetron, granisetron, palonosetron, ramosetron and tropisetron.
Anti-epileptics	Carbamazepine, clonazepam, diazepam, divalproex sodium, fosphenytoin, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, primidone, tiagabine, topiramate, valproate sodium, vigabatrin and zonisamide
Anti-migraines	Almotriptan, dihydroergotamine mesylate, eletriptan, frovatriptan naratriptan, rizatriptan, and zolmitriptan
Dopamine D1 and D2 antagonists	Amisulpride, bromperidol, cabergoline, domperidone, fenoldopam, haloperidol, metochlopramide, metopimazine, pergolide methylate, prochlorperazine, quetiapine, ropinirole hydrochloride, sulpiride, tiapride and zotepine.
Nootropics	Almitrine dimesylate and raubasine, cevimeline hydrochloride, codergocrine mesylate, donepezil, galantamine, ginkgo biloba extrate(EGb 761), memantine, nicergoline, piracetam, rivastigmine, sulbutiamine, tacrine and vimpocetine.
Statins	Atorvastatine, cerivastatine, fluvastatine, lovastatine, pitavastain, pravastatine, rosuvastatine and simvastatine.

표 3. Polymers used in the orodispersible films for oro-mucosal application.

Category	Polymer
Natural Polymer	Pullulan, Starch, Gelatine, Pectin, Sodium alginate, Maltodextrins, Polymerized rosin
Synthetic Polymer	Hydroxypropyl methylcellulose, Sodium Carboxymethylcellulose, Polyethylene oxide, Hydroxypropyl cellulose, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinyl alcohol, Ethyl cellulose

3.3 계면활성제

계면활성제는 ODF의 용해 또는 붕해를 용이하게 해주며, 몇 초 이내로 빠르게 활성성분이 방출 되도록 해주는 분산제 역할을 한다.

특히, Biopharmaceutical Classification System(이하 BCS로 약함)에서 분류되는 난용성 약물들의 경우,

계면활성제로 인하여 생체 외 시험인 용출시험의 초기 용출률에 영향을 미치기도 한다. 또한, 마스킹 용도로 사용되는 착향제들은 대다수 오일베이스 타입을 사용하여 제조하기 때문에, 조액상태에서 이를 균질하게 혼합 되도록 도와주는 역할을 하기도 한다.

주로 사용되는 계면활성제의 종류는 라우릴황산나트륨, 염화벤잘코늄, Tween류 등이 있다.

이 외에, 제약산업 DDS기능으로 많이 사용되는 폴록사머류도 있다.

폴록사머는, 친수성 고분자인 poly(ethylene oxide, PEO)와 소수성 고분자인 poly(propylene oxide, PPO)로 구성된 비이온성의 PEO-PPO-PEO- 삼중 블록공중합체로, PEO와 PPO 조성비와 분자량에 따라 다양하게 나뉜다. 그 중, 폴록사머 407은 분자량이 약 12600이며, 낮은 독성과 높은 용해능을 가지고 있어 실제 제약산업에서 많이 사용된다. 미국 AAPS PharmSciTech 2008년에 기재된 문헌 중, Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (이하, HP- β -CD로 약함)와 폴록사머 407을 이용하여 트리클로산 ODF 제형을 만든 사례가 있으며, HP- β -CD는 쓴맛을 차폐하는 용도로, 폴록사머 407로 활성성분의 용해도 증가를 목적으로 연구한 문헌이 발표되어 있다[9][10].

3.4 감미제

의약품의 활성성분으로 사용되는 대다수의 원료들은 쓴맛 과 좋지 않은 냄새를 가지고 있는 경우가 많다. 우리가 흔히 경구로 투여하는 제형중 정제 나 캡슐제 등은 필름코팅 또는 연진캡슐, 경질캡슐 등으로 차폐가 가능하지만, ODF제형은, 구강내 타액에 의해 봉해 및 용해되는 큰 특징을 가지고 있어 맛 차폐에 대한 부분을 항상 고려해야한다. 또한, 복용하는 환자, 구매하는 소비자 타켓에 대해 먼저 파악하여 제제연구 시 감미제를 선정해야 한다.

감미제를 선정하는 기준은 사용되는 용매와의 용해도를 고려해야 한다, 만약 용해도를 고려하지 않았을 경우, 제품화 진행시 맛에 대한 균일성을 확보하기 어렵다. 또한, 감미제중 일반적으로 물에 용해된 후, 끈적인 성분으로 변질되거나, 재결정, 주성분과의 물리화학적인 반응이 발생하는지도 함께 검토해야 한다. 제약 산업 및 식품산업에서 쓰이는 감미제는 ‘천연 감미제’ 와 ‘인공 감미제’로 분류 할 수 있다.

3.4.1 천연 감미제

일반적으로 천연 감미제가 가장 많이 사용되고 있으며, 자당, 포도당, 과당, 액상포도당, 이소말토오스를 사용하고, 특히 과당은 솔비톨 및 만니톨 보단 단맛 때문에 감미제로 널리 사용되고 있다. 좋은 식감 과 청량감을 제공하기 위해서는 다가 알코올류인 솔비톨 및 만니톨 및 이소말트를 혼합하여 사용할 수 있다[6].

3.4.2 인공 감미제

인공 감미제의 경우, 식품 및 약제학적 제제에서 더 많은 인기를 얻고 있다.

인공 감미제는 표 3에서 서술된 것처럼 1세대와 2세대로 분류할 수 있으며, 2세대 인공 감미제 중에서 아세실팜 칼륨은 수크랄로오스보다 200~600배 정도의 단맛을 나타낸다.

또한, 인공감미제 중 네오타 및 알리탐은 자당에 비해 약 2000~8000배 정도의 단맛을 나타낸다.

레비아나는 식물성 스테비아(남미의 작은 지면)에서 파생된 허브 감미제로서 약 200~300배 정도의 단맛을 가지고 있다[6].

표 4. Artificial Sweeteners

First Generation	Second Generation
Saccharin	Acesulfame-K
Cyclamate	Sucralose
Aspartame	Alitame
	Neotame

3.4.3 타액자극성분

시트르산, 말산, 락트산, 아스코르빈산, 타르타르산 등 식품제조에 사용되는 성분들은 침샘을 자극하는 효과를 갖고 있는 성분으로서, ODF 제형의 특징인 구강 내 신속 봉해 및 용해를 촉진시켜주는데 좋은 역할을 한다. 이 중에서 침샘자극에 가장 바람직한 물질은 시트르산이 될 수 있다[6].

3.5 향 및 색소

감미제 이외에 맛을 마스킹 하기 위해 다른 향 (US-FDA 승인된)을 추가할 수 있다. 예를 들어 강한 민트향, 과일향 또는 달콤한 과자향 같은 것을 사용할 수 있으며, 제품 컨셉의 맞게 필요한 향과 사용량은 달라진

다. 마지막으로 의약품의 명확한 구분을 위하여 이산화티탄, FD&C 색소, EU 색소, 천연색소 등을 첨가할 수 있다[6].

4. ODF 생산방법

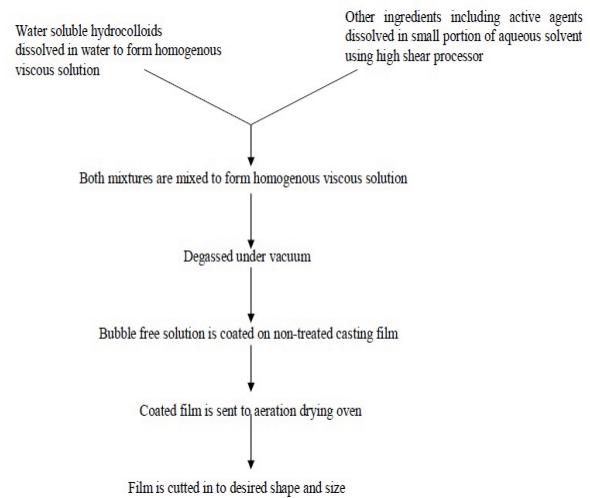
ODF의 생산방식은 제조하는 목적에 따라 Solvent Casting법, Semisolid Casting법, Hot melt extrusion 법, Solid dispersion extrusion법, 그리고 Rolling의 5가지로 분류되어질 수 있다. 현재 5가지의 방법 중, Solvent Casting, Hot melt extrusion 및 Rolling법이 가장 널리 사용되는 방법이다[6][7][8].

4.1 Solvent Casting

ODF는 수용성성분의 투명한 점성있는 용액을 형성함으로써, Solvent Casting법에 의해 제조될 수 있다. 이때, 활성성분 및 기타첨가제는 소량의 용액에 따로 용해시킨 다음, 점성있는 용액과 합하여 섞어준다. 마지막으로 섞어준 점성있는 용액 내에 존재하는 기포를 제거하기 위하여 감압을 이용한 탈기작업을 실시하여 용액내의 기포를 제거해준다. 탈기작업을 완료한 뒤 적당한 두께의 필름으로 Casting한 뒤 원하는 크기로 잘라낸 다음 건조시키는 방식이다.

Solvent Casting 법의 장점은 압출시키는 것보다 균일한 두께를 얻을 수 있으며, 필름다이로부터 이형이 용이하며, 필름자체의 광택을 가지고 있다. 또한, 필름의 물리적 특성 중 유연성을 가지고 있으며, 활성성분을 다양한 두께로 제조할 수 있도록 로딩할 수 있으나, ODF의 용해 및 붕해 조건을 충족시키기 위해서 가장 바람직한 두께는 12~100 μm 이내이다.

하지만 Solvent Casting방식은 장점만 가지고 있지는 않다. 단점으로는 필름기제로 사용되는 폴리머는 유기용매 또는 물에 가용성을 가지고 있어야 하고, 최소의 용량으로 적당한 점도를 형성시킬 수 있어야 하며, 필름 Casting 전 호모게나이저를 통하여 균질하게 섞일 수 있도록 조제가 용이하여야 한다.



▶▶ 그림 1. The process of solvent casting method

4.2 Hot Malt Extrusion

Hot malt extrusion법은 온도 및 필름 이송속도조절 장치를 이용하여 생산하는 방식이다. 필름으로서 형태를 만드는 방법은 Base 필름에 도포한 다음 온도와 공기순환라인, 필름이송속도를 조절하여 필름건조를 진행한다. 건조가 완료된 필름은 슬링팅과 필름모양의 펀치로 절단한 다음 파우치에 밀봉하면 제조공정은 완료된다. Hot melt extrusion법의 장점은 용매 또는 물을 사용하지 않고, 공정단계가 적으며, 활성성분의 압축성은 크게 영향을 미치지 않을 수 있다. 또한 난용성 활성성분의 경우 이방법을 적용하는 것이 대안이 될 수 있다. 그러나 온도를 사용하는 이 방식은 높은 온도에 대하여 안정성이 떨어지는 활성성분을 적용하기는 어려우며, 폴리머중 온도에 대한 유동적인 특성을 가지는 폴리머는 사용이 제한되기 때문에 사용가능한 폴리머의 가지 수가 한정된다.

4.3 Semisolid Casting

Semisolid Casting 법은 필름형성을 위한 수용성폴리머가 함유된 균일한 점성용액에 산불용성폴리머용액을 혼합하는 방식으로, 혼합된 액을 초음파 처리하여 건조된 필름에 도포하는 방식이다.

이 방법에 의해 제조된 ODF의 두께는 약 0.381~1.27 cm 이며, 수용성폴리머와 산 불용성 폴리머의 혼합비율은 4:1 정도 이어야 한다.

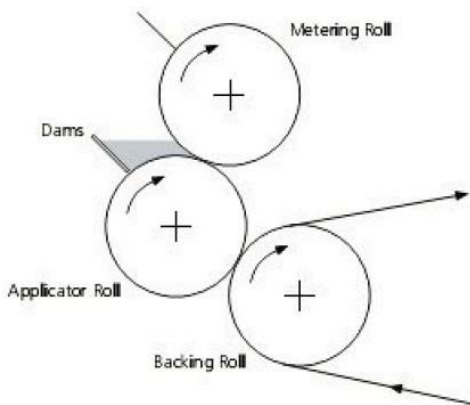
4.4 Solid Dispersion Extrusion

활성성분과 고체분산체를 제조할 수 있는 성분을 혼합

하여 제조된 다음 필름 다이에 모양을 형성시키는 방식이다.

4.5 Rolling Method

Rolling Method는 활성성분이 포함되어 있는 점도 있는 용액 또는 현탁액을 압출하는 위,아래 압축하면서 생산하는 방식이다. 주로 사용되는 용매는 물 과 물 또는 알코올의 혼합용매 이며, 필름은 롤러에 의해 건조된 다음 성형기를 거쳐 원하는 크기로 절단한다.



▶▶ 그림 2. The process of rolling method

5. ODF 평가

5.1 내절도 및 끈적임

내절도는 ODF를 같은 장소에 반복적으로 접으면서 필름을 절단하지 않고 접힌 횟수를 내절값으로 계산하는 평가 방식이며, 끈적임 평가는 일반적으로 질감을 측정하는 방법에 의해 평가하는 방식이다.

5.2 봉해 시간

미국 FDA의 허가담당 산하 부서인 CDER(Center for Drug Evaluation and Research)에 가이드라인에 서술된 ODT의 봉해 시간에 대한 제한은 30초 이내라고 작성되어 있다. 가이드라인에 ODF의 대한 서술된 내용은 없으나, ODT의 기준을 근거로 봉해 시간을 평가 할 수 있다. ODF는 약 5~30초 이내에 봉해된다.

5.3 용출

용출평가는 각국의 약전에 기재된 회전 검체통 및 패

들시험법 장치에 따라 평가 될 수 있다.

용출평가에 사용되는 용매는 ODF에 적용된 활성성분의 용해도에 따라 선택될 수 있으며, 패들 장치법으로 평가하는 경우, ODF의 특성상 얇은 필름형태로서 그 무게가 가볍기 때문에 정확한 평가를 위하여 싱커를 사용할 수 있다.

5.4 함량 및 제제균일성

함량 및 제제균일성 평가는 ODF의 활성성분을 근거로, 각국의 약전에 등재되어있는 표준화된 분석방법에 의해 평가되며, 그 중 제제균일성 평가의 항목중 하나인 함량균일성시험에서의 활성성분 함량은 약 85~115%를 나타낼 수 있다.

5.5 관능 평가

ODF는 구강 내의 혀 또는 점막 등을 통해 봉해 및 용해가 일어나는 제형으로서 관능평가는 필수적인 항목이다.

제품의 단맛을 나타내기 위하여 감미제 및 향은 정해진 범위 내에서 사용되며, 제품의 물리학적 평가를 위해 특수 제작된 전자 혀 장치를 사용하여 평가하는 방법이다. 전자 혀 장치는 약 7가지 이상의 센서들로 통해 신맛, 단맛, 짠맛 등에 각각 반응해 그 결과를 데이터 처리한 뒤 컴퓨터로 결과 값을 표시하여 최종적으로 맛에 대한 평가한다. 이렇게 전자 혀를 이용한 관능실험은 ODF 제제연구 단계의 맛 차폐에 대한 기준을 잡아준다.

5.6 필름형태

Scanning electron microscopy (이하 SEM로 약함) 장치를 이용하여 ODF의 상,하부를 직접 측정한 뒤 그 둘의 차이를 평가할 수 있다.

또한, SEM은 활성성분이 균질하게 분포되어 있는지 확인할 수 있는 평가중 하나이다.

5.7 구강 내 봉해 시간

ODF 샘플을 무작위로 채취한 뒤 약 6명의 건강한 남성지원자에게 투여한 뒤, 한 시간 간격으로 구강 내에서 완전히 봉해되는 시간을 기록하여 평가한다.

6. 결론 및 개선방안

ODF제형은 제약 산업에서 꼭 필요한 제형임은 확인하였다. 그 이유는, 기존 제형의 비해 단순한 제조공정으로 인하여 제품 단가를 낮출 수 있으며, 완제품 생산시간을 단축시킬 뿐만 아니라, 약물대사 과정에서 발생하는 간초회통과 대사를 피할 수 있기 때문에, 약물의 오남용을 방지 할 수 있다.

또한 복용의 측면에서는, 성인이외에도 중증 연하장애 환자, 영유아, 노인 등 다수의 사람에게 적용하는데 큰 문제점이 없으며, 더 나아가 복용하는 사람의 사생활 보호가 가능하다. 예를 들면 발기부전치료제와 같이 Happy drug로 분류되는 약을 복용하는 환자들은 상대방으로부터 철저히 보호되길 바라기 때문에, 시간과 장소에 구애 받지 않고, 물 또는 음료 없이 복용이 가능하기 때문에 사람의 Life Style에 큰 변화를 줄 수 있다. 이렇게 획기적인 제형임에도 불구하고 국내 대다수의 제약 회사들은 ODF 개발을 꺼려하고 있다. 그 이유는, ODT의 단점인 구강 내 이물감을 ODF에서 완벽히 개선하기 힘들며, 개발 초기단계부터 신규제형으로 인한 R&D 연구비용 및 이외에 허가를 진행하기 위해 큰 비용이 발생하기 때문이다. 또한 ODF의 장점인 빠른 붕해 및 용해를 충족시키기 위해서는 고함량의 약물들은 적용하기 어렵다. 실제로 고함량을 복용해야하는 해열제 및 진통소염제인 이부프로펜의 경우, 1회 복용량이 200~400 mg 정도로 꽤 많은 활성성분을 복용해야 하므로, 이를 ODF의 적용하면 크기가 커지거나, 두께가 두꺼워지는 현상이 발생하기도 하며, 이익창출을 위한 제품 상용화 과정에서 ODF 제형의 기준이 명확히 제시된 가이드라인이 없기 때문에 실제로 국내 제약회사에서 R&D 연구품목 대비 상용화하는 품목은 적다는 문제점이 있다. 또한, 약을 구매하는 소비자의 경우, 기존 제형 보다 생소하여, 약을 복용했다라는 느낌을 받기 어렵고, 높은 온도에서 방치할 때 성상의 변형 등이 일어나 보관 및 취급의 어려움이 있다.

하지만, ODF 제형은 앞으로 연구되어야 할 획기적인 제형임은 확실하기 때문에 지속적인 R&D 및 제품 상용화 연구는 지속적으로 수행 되어야할 필요성이 있으며, 소비자들로부터 ODF의 대한 인식을 개선할 필요성이 있다.

R&D 분야에서는 ODF 제형의 이물감은 활성성분 및 첨가제의 입도사이즈를 조절하거나, 마이크로화 또는 나

노화에 대한 방법을 지속적으로 고민해야 하며, 추가적으로 쓴 맛 차폐등의 기술을 단순히 감미제로만 개선하지 않고 고체 분산체 또는 포접 등, 탈염, 이온교환수지를 이용한 치환방법 등 다각적인 측면에서 연구를 해야 할 것이다.

반면, 마케팅 측면에서 개선할 방안, 개발된 제품에 맞는 소비자 유형을 먼저 파악하여 마케팅전략을 체계적으로 설계한다면 오랜 시간이 걸리겠지만 소비자의 인식 또한 많이 개선되리라 생각된다.

마지막으로 가장 중요한 것은, 국내 제약회사들이 ODF 제형을 개발 및 상용화 하는데 있어서 품질 및 안정성, 유효성 등의 명확한 가이드라인이 제시되어야만 할 것이다.

의약품은 인간의 생명과 직결되는 산업으로서, 제약 산업에 종사하는 종사자 및 관리하는 정부기관 등은 소비자에게 정확한 정보를 제공하는 것이 제일 먼저 선행되어야 하는 개선방안 중 하나이다.

참고문헌

- [1] 이시범, 조일환, 이고은 안태균, 홍일기, 정선오, 이용택, 신경민 윤명식 구강내 속봉해정 및 그 제조방법, 특허청, 공개번호 10-2008-0116414, 특허청, 2008년
- [2] 위키피디아, Zydis®
- [3] 코스탄티니, 도미니크, 속용성 약물 전달 시스템, 특허청, 공개번호 10-2013-0012067, 특허청 2013년
- [4] 오수진, 신약개발과정에서의 약물대사 연구
- [5] 김용주 보도자료, 구강용해필름 의약품 제형 New trend 로 부상
- [6] M.D.Nehal Siddiqui, Garima Garg and Pramod Kumar Sharma Department of Pharmaceutical Technology, Meerut Institute of Engineering and Technology, Baghpat Vypass, Delhi Roorkee Highway, Meerut-250005, India A Short Review on " A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents", 2010
- [7] Arun Arya, Amrish Chandra, Vijay Sharma and Kamla pathak 'Fast Dissolving Oral Films : An Innovative Drug Delivery System and Dosage Form
- [8] Rajni Bala, Pravin Pauer, Sushil Kharnna, Sandeep Arora, 'Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system', 2013년
- [9] Aditya D, Mangal N, 'Formulation and evaluation of fast dissolving films for the delivery of Triclosan to the oral cavity.' AAPS Pharm SciTech 2008;9(2):349-56.

- [10] 백은정, 신백기, 노영창, 임윤목, 박종석, 박정숙, 허강우, ‘진자빔을 이용한 폴록사머 하이드로젤의 제조 및 구강 접착부착성 약물전달을 위한 특성분석.’ 2011년

저자 소개

● 이 계 원(Gye-Won Lee)



- 1989년 2월 : 충남대학교 약학대학 약학사
- 1992년 2월 : 충남대학교 약학대학 약학석사 (약제학)
- 1995년 8월 : 충남대학교 약학대학 약학박사 (약제학)
- 2002년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약생명공학과 부교수

<관심분야> : 약물 전달 시스템(DDS), NLC 약물의 가용화 및 나노제제 기술 Method validation development

● 정 혜(Hye Jeong)



- 2009년 2월 : 건양대학교 공과대학 공학사 (제약공학)
- 2015년 2월 : 건양대학교 공과대학 공학석사 수료(제약공학)
- 2014년 6월 ~ 현재 : (주) 씨엘팜 기술연구소 선임연구원

<관심분야> : 난용성약물을 이용한 구강용해필름 제조 기술 및 평가방법, 쓴 맛 차폐 기술개발, 의약품 품질 Method Validation 기술개발 CTD 문서 작성 및 QbD적용 의약품개발