

플라스돈 S-630과 함께 분무건조된 모델 난용성 약물로서 프란루카스트의 pH 용해도 특성 및 용출률 개선

조원형 · 이영현 · 송병주 · 유석철 · 임동균 · 강길선[†]

전북대학교 BIN 융합공학과 & 고분자 · 나노공학과

(2010년 5월 26일 접수, 2010년 12월 21일 수정, 2010년 12월 23일 채택)

pH Solubility Properties and Improved Dissolution of Pranlukast as an Poorly Water-soluble Model Drug Prepared by Spray-drying with Plasdone S-630

Won Hyung Cho, Young Hyun Lee, Byung Joo Song,
Seok Cheol Yoo, Dong Kyun Lim, and Gilson Khang[†]

Department of BIN Fusion Tech. & Department of Polymer · Nano Sci. Tech.,

Chonbuk Nat'l Univ., 664-14 Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

(Received May 26, 2010; Revised December 21, 2010; Accepted December 23, 2010)

초록: 고체분산체는 난용성 약물의 용출률 개선을 위한 방법으로 주로 사용된다. 난용성 약물인 프란루카스트를 플라스돈 S-630과 함께 분무건조하여 고체분산체를 제조하였다. pH에 따른 프란루카스트 용해도 실험을 실시하여 높은 pH에서 약물의 용해도가 높게 나왔다. 입도 분석으로 고체분산체 내의 약물의 크기가 나노 크기로 작아진 것을 확인하였다. 표면전위를 측정하여 고체분산체가 음전하를 가지고 있는 것을 확인하였다. 주사전자현미경으로 고체분산체의 표면이 구형임을 확인하였고, 시차주사열량계와 X-선 회절 분석법을 통해 고체분산체가 무정형임을 확인하였다. 고체분산체의 용출특성을 알아보기 위해 인공장액(pH 6.8)에서 용출거동을 확인하였고, 대조실험을 위해 시판제인 오논®캡슐을 사용하였다. 이 결과로 분무건조를 통한 고체분산체의 제조를 통해 난용성 약물의 용출특성을 확인하였고, 경구용 약제학적 형태를 가질 수 있는 것을 확인하였다.

Abstract: Solid dispersion is mainly used for improved dissolution of poorly water-soluble drugs. Solid dispersion of pranlukast was prepared by spray-drying with plasdone S-630. When pH of water was high, pranlukast was highly soluble in the solubility experiment of solid dispersions with varying pH. The particle size of pranlukast particles in solid dispersions was measured to be in nanometers scale based on particle size analysis. Zeta-potential analysis confirmed the negative charge of solid dispersion. SEM was used to observe the surface of solid dispersion, which confirmed spherical morphology, DSC and XRD confirmed the amorphous nature of solid dispersions. The *in vitro* test was carried out to find improved dissolution rate of pranlukast solid dispersion in simulated juice gastric and a controlled experiment was carried out to compare pranlukast solid dispersions with a conventional drug (Onon®). These results showed the dissolution properties of pranlukast solid dispersions prepared by spray drying proper for the oral pharmaceutical formulation.

Keywords: solid dispersion, poorly water-soluble drug, solubility, plasdone S-630.

서 론

오늘날, 난용성 약물의 생체이용률 개선에 대한 연구가 계속 진행되고 있다. 난용성 약물의 특징으로는 결정성 및 소수성을 갖고 있기 때문에 체내의 주된 흡수 부위에서 흡수가 잘 일어나지 않는다. 약물이 결정성을 갖고 있으면 수분과 접촉할 수 있는 표면적이 줄어들고, 수분 침투가 어렵기 때문에 사슬이 쉽게 분해되지 않으며, 저분자량에서도 약

물의 크기가 크기 때문에 수분에서 용해도가 낮은 단점을 가지고 있다. 체내의 위나 장과 같은 소화기관에서는 대부분이 수분 및 점막으로 구성되어 있기 때문에 소수성의 약물들은 쉽게 흡수가 일어나지 않는다.^{1,2} 이와 같은 이유로 난용성 약물은 체내에서 흡수율이 낮고, 결국 생체이용률이 낮을 수 밖에 없다.

이러한 난용성 약물의 용해도 증가와 용출률 개선을 위한 방법으로 입자크기 감소를 통한 표면적 증가, 계면활성제를 통한 용해도 증가, 공용매를 통한 약물의 용해도 증가, 수용성 고분자를 이용한 고체분산체 제조, 약물의 프로드럭화를 통한 용출률 개선, 약물의 결정성 감소 및 자

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@jbnu.ac.kr

가미세유화(SMEDDS)³⁻⁷ 등을 사용하여 증가시키는 방법이 있으며 이 중에서 고체분산체는 제조 및 취급이 용이하며 무정형 형태로 고형제 제화를 할 수 있어⁸ 최근 주목받고 있다.

고체분산체는 고체상태의 고분자나 불활성 담체에 하나 이상의 활성성분이 균등하게 분산되어 있는 혼합물을 말하며, 약물의 용출률 특성을 개선함으로써 경구흡수율을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 고체분산체를 제조하는 방법으로 공침, 공동증발, 동결건조, 분무건조 및 공동연마 등의 방법이 있다. 이 중 분무건조법은 다른 방법과는 달리한 단계의 공정으로 고체분산체를 제조할 수 있어 공정의 번거로움을 피할 수 있으며, 입자크기를 조절할 수 있고, 재현성 있는 입자크기의 분포를 갖게 한다. 또한 고온 고압으로 빠르게 유기용매를 증발시키기 때문에 독성의 위험이 적어 안전하게 사용될 수 있다.⁹⁻¹⁸

프란루카스트[pranlukast, 8-(4-(4-phenylbutoxy)benzoyl)amino-2-(5-tetrazolyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran] (Figure 1(a))는 기도 내 수축, 염증 및 과민반응을 일으키는 기관지천식이나 알레르기성 비염의 원인물질인 류코트리엔의 작용을 차단하는 천식치료제로 주로 사용되지만, 소수성으로 물에 잘 녹지 않고 생체흡수율이 20% 내외로 낮은 단점을 가지고 있는 약물이다.^{19,20} 고체분산체를 제조하는데 사용된 수용성 고분자로서 플라스돈 S-630(Figure 1(b))은 비닐피롤리돈/비닐아세테이트 공중합체로 일반적인 PVP 계열의 고분자보다 높은 다공의 성질을 가지고 있으며, 구형의 무정형 상태를 가지고 있어 약물의 결정성을 감소시키는데 주된 역할을 한다.²¹

본 논문에서는 결정성 약물인 프란루카스트를 플라스돈 S-630 및 메글루민과 분무건조시켜 고분자담체 내에 약물의 입도를 나노크기로 감소시킴으로써 용출률의 증진을 도모하였다. 프란루카스트와 고체분산체의 H⁺에 따른 용해도를 분석하기 위해 pH별 용해도를 측정하였다. 또한 프란루카스트와 고체분산체의 특성을 살피기 위해 주사전자현미경(SEM), 입도 분석(PSA), 표면전위 측정(Zeta-potential), 시차주사열량계(DSC), X-선 회절 분석법(XRD), 적외선 분광 광도계(FTIR)를 이용하였으며 체외 비교용출실험에서 시판제형인 오논®캡슐 112.5 mg (동아제약)과의 비교용출실험을 통하여 생체이용률의 간접적인 지표를 확인하고자 하였다.

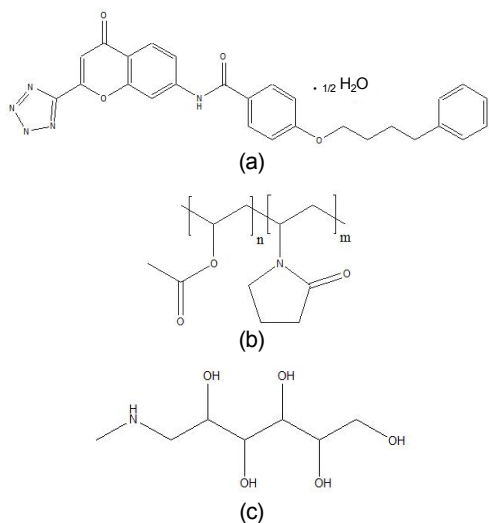


Figure 1. Chemical structures of (a) pranlukast hemihydrate; (b) plasdane S-630; (c) meglumine.

실 험

시약 및 재료. 실험에 사용한 프란루카스트 반수화물은 Suzhou Longsheng Fine Chemical (중국)에서 구입하였다. 고체분산체의 제조에서 수용성 담체로 사용된 플라스돈 S-630(이하 S-630)은 ISP Technologies, Inc (미국)에서 구입하였다. 계면활성제인 메글루민은 Sigma (미국)에서 구입하여 이용하였다. 제조된 고체분산체와 방출 거동을 비교하기 위한 대조군으로 시판제형인 오논®캡슐 112.5 mg (Onon®, 동아제약)을 구입하여 사용하였다. 본 연구에 사용한 용매 및 기타 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

고체분산체의 제조. 프란루카스트의 고체분산체 제조를 위해 사용된 용매는 50 mM NaHCO₃/에탄올=1:1 비율로 제조된 공용매에 프란루카스트, 고분자 및 계면활성제를 Table 1에 표기된 배치별로 용해시킨 후 분무건조하여 제조하였다. 고체분산체 제조에 있어 S-630은 P(VP/VA) 공중합체로 대표적인 수용성 고분자인 PVP 계열의 고분자와 함께 용출률을 높이는데 같은 성질의 고분자로서 사용된다. 계면활성제로 사용된 메글루민은 그 특성이 알칼리성을 가지고 있기 때문에 프란루카스트 고체분산체가 제 2액에서의 방출률을 높이는 역할을 한다. 또한 프란루카스트에 대한 용해도가 높기 때문에 다른 계면활성제에 비해 고체분산체 제조가 용이하다. 분무건조시 조건은 Table 2와 같으며, 분무건조기로 제조된 프란루카스트 고체분산체는 사용하기 전까지 데시케이터에 보관하였다.

pH에 따른 고체분산체 용해도 측정. H⁺농도에 따라 프란루카스트와 고체분산체의 용해도 변화를 관찰하기 위해 여러 pH에서 용해도를 측정하였다(Table 3). pH별로 프란루카스트와 고체분산체의 용해도를 측정하기 위하여 pH 1.2, 3.0, 5.0, 6.8, 7.4 및 3차 증류수 50 mL에 5 mg의 프란루카스트 분말과 고체분산체를 첨가한 뒤, 37 ± 0.5 °C로 온도를 일정하게 유지한 인큐베이터에서 100 rpm으로 48시간동안 교반하였다. 프란루카스트 및 고체분산체 현탁액에서 상등액을 취한 후 PTFE 필터(0.45 μm, Whatman, UK)로 여과하였다. 여과액을 분석에 사용되는 이동상(20 mM KH₂PO₄:아세트니트릴:메탄올=5:5:1 (v/v/v%))을 이용하여 적당한 농도(1000배)로 희석한 후 HPLC로 분석하여 각 기체들에 대한 프란루카스트 및 고

Table 1. Preparation Conditions and Properties of Solid Dispersions

Batch No.	PL	Plasdone S-630	Meglumine	Encapsulation efficiency (%)	Zeta-potential (mV)
1		1		85.37	-54.00
2		3		88.02	-41.95
3	1	5	1	89.75	-28.31
4		7		83.01	-18.81
5		9		83.38	-18.32

Table 2. Conditions of Spray Drying

Parameter	Setting
Inlet temperature	140 °C
Outlet temperature	80 ± 2 °C
Atomizing	10 × 10 kPa
Flow rate	0.6 m ³ /min
Pump speed	3 mL/min

Table 3. Solubility of PL and Batches 1~5 at 37 °C in pH 1.2, 3.0, 5.0, 6.8, 7.4 Buffer Solutions and Deionized Water

Solutions	Solubility (μg/mL)					
	PL	batch1	batch2	batch3	batch4	batch5
pH 1.2	7.0844	18.1562	8.5460	4.539	2.7679	1.824
pH 3.0	1.1282	10.3285	4.3341	1.1148	0	0
pH 5.0	2.1287	2.2431	3.7326	3.6798	1.0278	1.6148
pH 6.8	33.3985	1314.58	1422.42	976.426	679.162	444.983
pH 7.4	21.1270	643.066	1008.74	758.681	600.237	528.202
dH ₂ O	21.7657	1658.82	1450.79	996.346	874.757	724.977

체분산체의 용해도를 측정하였다.²²

약물함량 측정. 분무건조된 고체분산체는 40 mL의 디클로로메탄에 넣어 녹인 후 10 mL의 메탄올과 혼합하여 약물을 추출하였다. 이를 0.45 μm PTFE 필터로 여과하여 HPLC로 약물함량을 측정하였다. 이후 총 사용된 고분자의 양과 사용된 약물의 비를 검출된 약물의 양과 비교하여 다음과 같은 공식을 이용하여 포접률을 계산하였다.^{23,24}

$$\text{포접률 (\%)} = \frac{\text{고체분산체 내의 약물 함유량}}{\text{사용한 전체약물의 양}} \times 100$$

고체분산체의 형태학적 특성. 분무건조기를 통해 제조된 고체분산체의 입자상태 및 표면은 주사전자현미경(LV-SEM, S-3000 N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 관찰하였다. SEM 분석을 위한 준비과정은 시료를 탄소테이프 위에 고정시키고 아르곤가스 하에서 백금-팔라듐 코팅을 200초간 실시하였다. 시료는 10.0 kV에서 관찰하였다.

입도분석 및 표면전위 분석. 고체분산체 내에 프란루카스트의 입자크기 및 표면전위를 분석하기 위하여 표면전위 및 입도분석기(ELS-6000)를 이용하였다. 입도분석을 위해 프란루카스트 및 고체분산체를 정제수에 0.05 w/v%의 농도로 현탁시킨 후 37 °C에서 36시간 동안 교반하였다. 이것을 상온에서 냉각시킨 후 0.45 μm PTFE 필터를 이용하여 오차를 줄이기 위해 2회 여과한 후 입자 크기를 분석하였다.²⁵ 표면전위 분석을 위해 과량의 프란루카스트와 고체분산체를 증류수에 분산시킨 후 표면전위를 분석하였다.

결정화도 분석. 프란루카스트, 고분자 및 제조된 고체분산체의 결정학적 구조는 시차주사 열량계(DSC, TA Instrument DSC Q10, Dupont, 미국)와 X-선 회절 분석법(XRD, MAX 2500 X-ray diffractometer, Rigaku, 일본)을 이용하여 분석하였다. 시차주사 열량계는 알루미늄팬에 약 2 mg의 시료를 충전하여 제조한 후, 10 °C/min의 승온속도로 30~210 °C의 범위에서 온도를 증가시키면서 결정성을 확인하였다.²⁶ X선 회절은 0.3 mm 투명한 유리기관에 일정량의 시료를 충분히 적층한 후 배향이 발생하지 않도록 하고, 4°/min의 속도로 20~80° 범위 내에서 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다.²⁷

고체분산체의 구조적 분석. 프란루카스트와 고분자와의 화학적 변화를 분석하기 위하여 적외선 분광 광도계(FTIR, GX, Perkin Elmer, 미국)를 이용하였다. 과량의 KBr에 시료를 100:1로 혼합하여 투명한 디스크 형태로 준비하였으며 400~4000 cm⁻¹의 범위에서 분석하였다.

HPLC 조건. 프란루카스트의 약물방출특성과 포접률을 측정하기 위한 HPLC 분석기는 tsp-P1000펌프(Futecs, 한국), tsp-UV1000

UV검출기(Futecs, 한국) 및 tsp-AS1000오토샘플러(Futecs, 한국)로 구성되었다. UV 검출 파장은 260 nm이고, 시료는 한 번 주입에 20 μL를 주입하였으며 이동상과 샘플의 유속은 1.5 mL/min으로 분석하였다. 크로마토그래피 컬럼은 10 μm C₁₈컬럼(250×4.6 mm, Grom, 독일)을 사용하였고, 표준 용액은 디클로로메탄/메탄올=4/1(v/v) 공용매에 프란루카스트를 희석하여 사용하였다. 분석에 사용되는 이동상은 20 mM KH₂PO₄/아세트니트릴/메탄올을 각각 5:5:1(v/v/v) 비율로 혼합하여 제조한 후 사용하였다.

체의 용출거동. 제조된 고체분산체와 대조군인 시판제제 오노®캡슐의 용출실험은 대한약전 9개정에서 명시된 용출실험 제 2 법인 패들법으로 실시하였다. 제조된 고체분산체는 각각 112.5 mg씩 경질의 0호 젤라틴 캡슐에 충전하였다. 용출액은 대한약전 제 9개정에 따라 제 1액(인공위액, pH 1.2)과 제 2액(인공장액, pH 6.8)을 제조하였다. 용출기는 DST-610(Fine Sci, Instr, 한국)을 사용하였으며 패들 속도는 75 rpm, 용출 온도는 37±0.5°C로 설정하였다. 용출액은 각각 900 mL로 설정하였으며, 시료는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 및 360분에 걸쳐 1 mL씩 취하고 다시 제 2액을 1 mL씩 용출기에 보충하였다. 취한 시료는 0.45 μm PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

결과 및 토론

고체분산체의 제조 및 약물함량 측정. 분무건조된 고체분산체의 약물함량은 Table 1에 나타내었다. 프란루카스트 고체분산체의 약물함량은 83.01~89.75%의 높은 포접률을 가지고 있는 것을 확인하였다. 이는 분무건조를 통한 고체분산체 제조시 S-630의 높은 점성과 다공으로 인해 약물을 고르게 포접시키는 것으로 사료된다.^{28,29}

pH에 따른 고체분산체 용해도 측정 및 표면전위 분석. Table 3에 pH별로 차이에 따른 프란루카스트의 용해도를 나타내었다. 이 결과로 프란루카스트는 낮은 pH에서 1~7 μg/mL의 용해도를 보인 반면 증류수와 pH 7.4에서는 21 μg/mL 정도의 용해도를 보였고, pH 6.8에서는 33 μg/mL 정도로 다른 pH보다 비교적 높은 용해도를 가진 것을 확인하였다. 이와 같은 현상은 산성 약물인 프란루카스트가 pH 증가에 따라 4개의 질소원자와 1개의 탄소원자 사이에 두 개의 이중구조를 가지고 있는 헤테로사이클에서 H⁺의 이온이 증가하여 용해도가 높아진다. 이 구조의 헤테로사이클에서 H⁺가 방출된다고 알려져 있다. 프란루카스트의 산성해리상수(pK_a)는 5이다.^{1,30} 제조된 고체분산체의 pH별 용해도를 확인한 결과로 낮은 pH에서보다 높은 pH에서 용해도가 높게 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 pH 6.8과 7.4보다도 증류수에서 높은 용해도를 가지는 것을 확인하였는데, 이는 수용성 고분자인 S-630이 비이온성 증류수에서 높은 용해도를 가지고 있는 것으로 사료된다. 또한 고분자의 비율이 높은 고체분산체일수록 용해도가 낮아지는데, 고체분산체의 표면전위 측정결과로 낮은 비율의 고분자를 사용한 고체분산체에서 높은 음이온을 가지고 있는 것으로 확인되어 고분자의 비율이 낮을수록 용해도가 높은 것으로 사료된다(Table 1).

고체분산체의 형태학적 특성. Figure 2는 약물인 프란루카스트, 고분자인 S-630, 계면활성제로 사용된 메글루민 및 고체분산체의 표면 분석 결과를 나타낸 것이다. (a)와 같이 프란루카스트는 침상형으로서 특

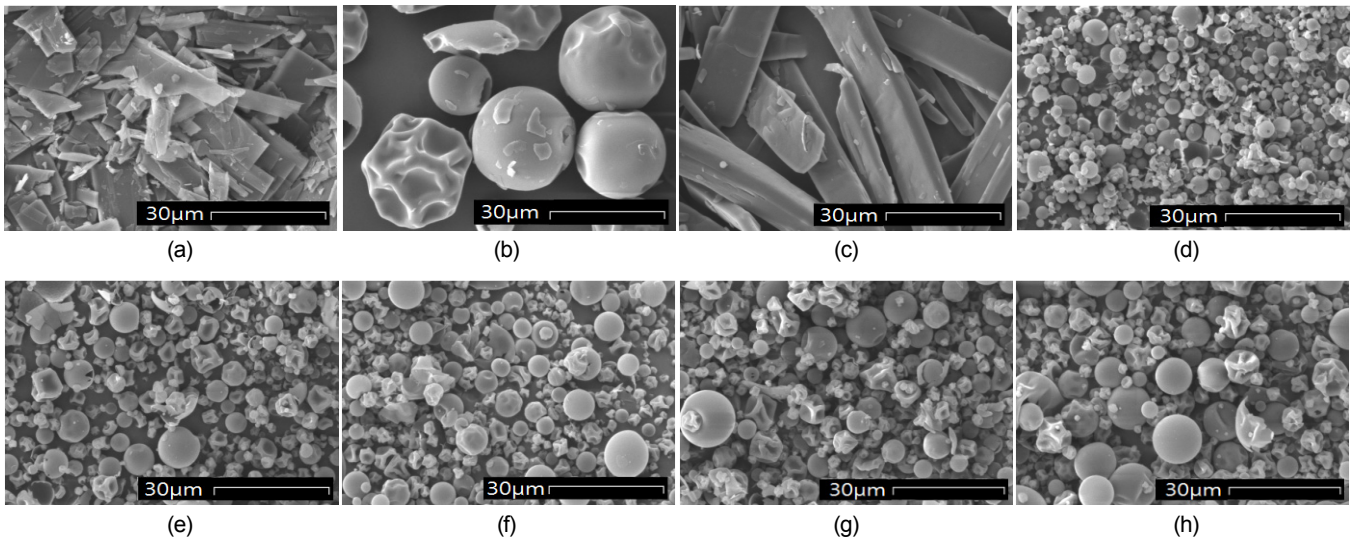


Figure 2. SEM images of (a) pranlukast; (b) plasdne S-630; (c) meglumine; (d) ~ (h) batches 1~5.

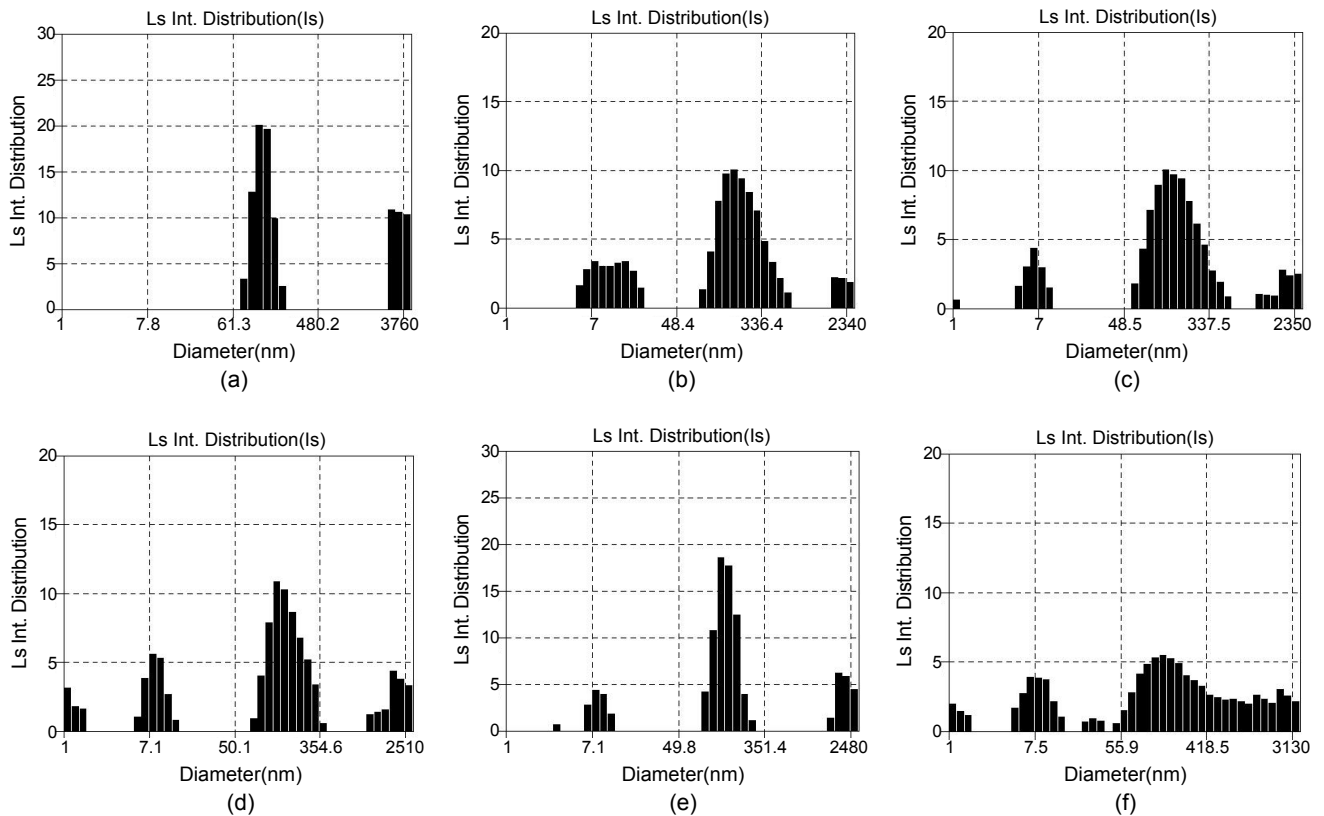


Figure 3. Particle size analysis of (a) pranlukast; (b) ~ (f) batches 1~5.

유의 결정성을 갖는 약물로 물에 대한 용해도가 25 °C에서 1.2 µg/mL 인 난용성 약물로 알려져 있다.³¹ 이러한 난용성 약물의 용출률을 증진 시키기 위해 사용한 고분자인 S-630은 (b)에서 볼 수 있듯이 구형에 무정형을 가지고 있으며, 약간의 굴곡이 있는 것을 확인하였다. (c)의 메글루민은 프란루카스트와 비슷한 모양이나 더 넓은 판상을 나타내는 것을 확인하였다. (d) ~ (h)는 이러한 약물, 고분자 그리고 계면활성제를 사용하여 분무건조기를 통해 제조된 고체분산체의 표면을 관찰한 것이

다. 분무건조를 통해 제조된 고체분산체는 S-630과 비슷한 구형의 무정형 상태로 변화한 형태를 가지고 있다. 이러한 결과는 용매의 증발 속도, 분무조건 및 약물과 고분자의 상호작용과 관련이 있는 것으로 사료 된다.³² 결정성 약물인 프란루카스트는 분무건조 과정에서 고온건조와 빠른 분무속도로 인해 고분자 내부에 나노크기의 미세한 크기로 포접되어 냉각되면서 벌크상태에서 가지고 있는 특유의 결정성을 잃고 무정형을 띠는 것으로 판단된다.

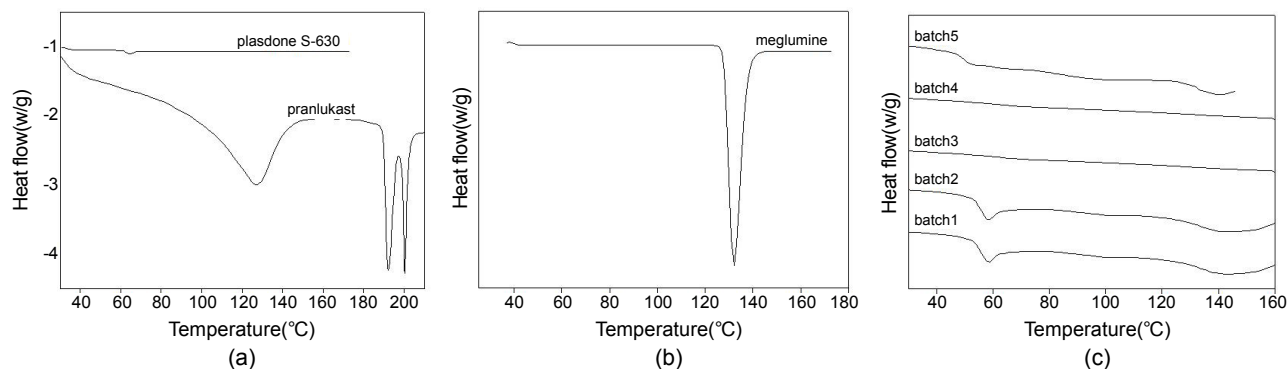


Figure 4. DSC thermograms of (a) pranlukast, plasdone S-630; (b) meglumine; (c) batches 1~5.

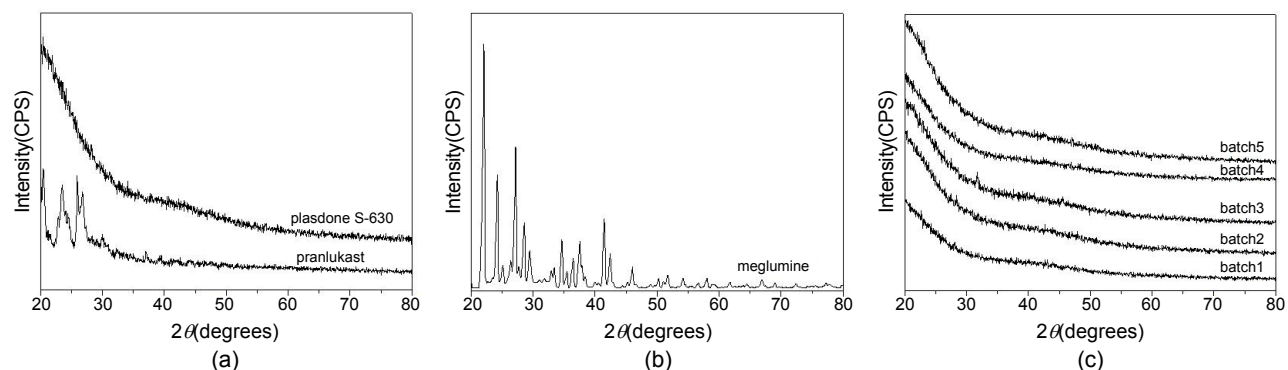


Figure 5. XRD spectra of (a) pranlukast, plasdone S-630; (b) meglumine; (c) batches 1~5.

입도분석. Figure 3은 프란루카스트와 고체분산체 내에 약물의 입자크기를 입도분석기로 분석한 결과 값을 나타낸 것이다. (a)는 정제수에 0.05 w/v%로 현탁시킨 프란루카스트의 입도분석 결과로 크기는 프란루카스트 본연의 크기인 1081.2 nm로 수상에 녹지 않고 그대로 남아 있는 상태로 판단된다. (b)는 프란루카스트/메글루민/S-630의 비율이 1:1:1인 고체분산체로 크기는 273.2 nm, (c)는 1:1:3로 310.0 nm, (d)는 1:1:5로 387.2 nm, (e)는 1:1:7로 454.2 nm 그리고 (f)는 1:1:9로 472.1 nm 크기로 확인되었다. 그 이외에서 발견되는 피크는 종류수에 완전히 용해되지 못한 고체분산체라고 사료된다. 이처럼 분무건조를 통하여 고체분산체를 제조한 결과 고체분산체들이 나노크기에 다다른 것을 확인하였다. 또한 약물과 고분자와의 비율이 높아질수록 고체분산체의 크기가 조금씩 커지는 것을 확인할 수 있었다. 이와 같은 현상은 분무건조 시 낮은 농도보다 높은 농도의 고분자가 약물을 더 많이 봉입시킨 것으로 사료된다. 일반적으로 물질이 나노크기로 변화되면 본연의 물리화학적 특성이 변하게 된다. 나노물질은 분자수준에 가까운 크기로서 질량에 비해 넓은 표면적을 가지고 있으며 높은 반응성이 있는 독특한 물리화학적 특성을 갖는데 이는 같은 조성을 갖는 벌크물질들의 특성과는 명백히 다르다.

고체분산체의 결정학적 분석. Figure 4는 프란루카스트, S-630, 메글루민 및 제조된 고체분산체의 결정학적 특성을 나타내는 DSC 분석 결과이다. (a)는 프란루카스트 및 S-630으로 프란루카스트에서는 191, 200 °C 부근에서 고유한 결정성을 나타내는 피크가 관찰되었다. S-630에서는 61 °C 부근에서 약한 결정성 피크가 관찰되었다. (b)는 계면활성제인 메글루민으로 130 °C에서 강한 결정성 피크가 관찰되었

다. (c)는 제조된 고체분산체로서 결정성 피크가 약해지거나 또는 사라지는 것을 확인할 수 있었다. 이와 같은 현상은 원래의 약물이나 고분자 및 계면활성제가 가지고 있는 고유한 결정성이 나타나지 않고 무정형 상태로 변화하였음을 알 수 있다.

Figure 5는 XRD로 약물과 고체분산체들의 결정성을 분석한 그래프이다. (a)는 프란루카스트와 S-630으로서 원약물에서는 20~30°에서 고유한 회절피크가 관찰되어 결정성을 가지고 있는 것을 확인하였다. 그러나 고분자는 회절피크가 관찰되지 않으므로써 무정형임을 확인하였다. (b)에서는 메글루민의 회절피크가 여러 곳에서 나타남으로써 결정성임을 확인하였다. (c)는 제조된 고체분산체로서 회절피크가 관찰되지 않았다. 이와 같은 현상은 무정형 상태의 S-630에 프란루카스트가 봉입되어 원 약물이 가지고 있는 결정성이 사라진 것을 확인할 수 있었다. 이는 분무건조 과정에서 약물이 무정형의 고분자에 봉입되거나 고온·고압의 분무건조 상태에서 약물이 형태가 무정형에 가깝게 변화한 것으로 사료된다.

일반적으로 물질이 결정성에서 무정형에 가깝게 변하게 되면, 수분과 접촉할 수 있는 표면적이 증가하게 되고, 분자 사슬사이에 수분의 침투가 용이하게 되며, 물질의 물성이 쉽게 분해되는 성질을 갖게 된다. 이를 통해서 분무건조로 제조된 고체분산체가 무정형에 가깝게 되면, 체내에서 쉽게 분해되어 약물이 빠르게 방출될 수 있기 때문에 용출률이 증가하게 된다.

고체분산체의 구조적인 분석. Figure 6은 프란루카스트, S-630, 메글루민 및 고체분산체들의 구조적인 분석을 위한 적외선 분광 광도계의 결과이다. 원 약물인 프란루카스트는 3300 cm^{-1} 에서 N-H 피크,

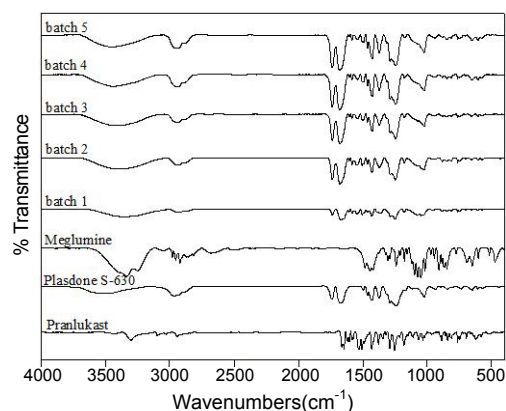


Figure 6. FTIR spectra of pranlukast, plasdone S-630, meglumine and batches 1~5.

2950 cm^{-1} 에서 C-H 피크, 1650 cm^{-1} 에서 N-H 결합, 1510 cm^{-1} 에서 벤젠 결합, 1250 cm^{-1} 에서 C-N 결합이 나타났다(Figure 1(a)).⁷ 수용성 전달체로서 S-630은 1670 cm^{-1} 에서 C=O 피크와 1740 cm^{-1} 에서 C-O 에스터기의 피크가 나타났다(Figure 1(b)).²¹ 계면활성제인 메글루민은 3350 cm^{-1} 에서 O-H 알코올 피크가 나타났다(Figure 1(c)). 고체분산체에서는 3350 cm^{-1} 에서 O-H 알코올 피크, 1670 cm^{-1} 에서 C=O 피크와 1740 cm^{-1} 에서 에스터기의 C-O 피크가 관찰되었다. 또한 고체분산체에서는 프란루카스트의 특정한 피크인 아마이드 N-H 피크가 관찰되지 않았다. 이는 약물과 고분자 사이에 분무건조되는 동안 고온·고압으로 인해 화학적 구조가 바뀌었음으로 사료된다.

체의 용출거동. 난용성 약물의 고체분산체를 제조하여 약물의 용출률을 증진시키기 위해서는 약물의 주된 흡수 부위에서의 흡수율을 높이기 위해 제형을 설계해야 한다. 프란루카스트의 주요 흡수 부위인 십이지장, 공장 그리고 회장에서³⁴ 생체흡수율을 증가하기 위해 플라스돈 S-630을 이용하여 고체분산체 제제를 설계하였으며, 용출실험은 대한약전에서 명시한 용출시험 제 2패들법으로 실시하였다. Figure 7을 보면 인공장액에서의 용출시험결과이다. 비교대조군으로 사용된 시판제인 오논®캡슐 112.5 mg의 경우 초기용출률부터 최종용출률까지 최대 5% 미만의 낮은 용출률을 보인 반면, 고체분산체의 경우 84~99%의 최종용출률을 보였다. 배치별로는 프란루카스트와 S-630의 비율이 1:1인 고체분산체가 다른 고체분산체에 비하여 지연된 용출곡선을 가지고 있으며, 최종용출률 또한 84%로 다른 고체분산체에 비하여 낮은 용출률을 보였다. 또한 프란루카스트와 S-630의 비율이 1:3인 고체분산체의 경우 다른 고체분산체보다 빠른 용출곡선을 가지고 있으나, 90%에 못 미치는 최종용출률을 가지고 있다. 그 외에 다른 고체분산체의 경우 비슷한 용출곡선을 가지고 있으며, 최종용출률 또한 90% 이상의 높은 용출률을 가지고 있다. 시판제인 오논®캡슐 112.5 mg에 대하여 분무건조로 제조된 고체분산체의 비교용출 결과로써 고체분산체가 시판제보다 약 17~20배 가까운 용출률을 가지고 있는 것으로 확인되었다. 이와 같은 현상은 결정성, 소수성을 가지고 있는 약물인 프란루카스트가 수용성 고분자인 S-630과 분무건조되는 과정에서 친수성 고분자 담체에 약물이 봉입되어 고분자에 고르게 포집되었고, 약물의 크기가 나노크기로 줄어들었으며, 약물의 결정성이 감소하였고, 약물이 높은 pH에서 H^+ 에 대한 용해도가 높아져서 용출률이 크

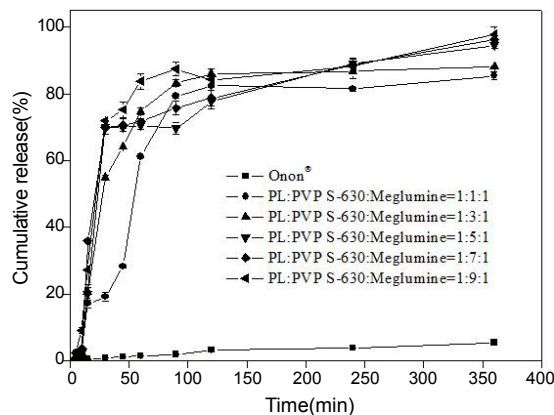


Figure 7. Dissolution behavior in simulated intestinal juice pH 6.8 (n=3).

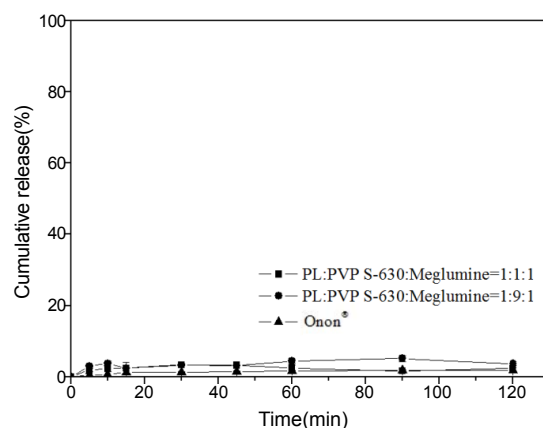


Figure 8. Dissolution behavior in simulated gastric juice pH 1.2 (n=3).

게 증가한 것으로 사료된다. 이를 통해 고온·고압 상태의 분무건조 과정으로 제조된 고체분산체가 약물의 용출률에 미치는 상관관계를 얻을 수 있었다. 반면에 위액에서 용출 시험한 결과로 Figure 8을 보면 고체분산체와 시판제가 용출률이 1~3%로 낮은 방출거동을 보였다. 이는 프란루카스트가 낮은 pH에서 낮은 용해도를 나타내기 때문으로 사료되고, Table 3을 보면 이를 확인할 수 있다.

결론

본 연구는 난용성 약물인 프란루카스트의 용출률 개선을 위해 수용성 고분자 담체인 플라스돈 S-630을 이용하여 실험을 수행하였으며, 그 결론은 다음과 같다. 난용성 약물의 용해도를 증가시키기 위해 고체분산체를 제조하여 프란루카스트의 표면적을 증가시켰다. H^+ 에 따른 약물과 고체분산체의 용해도를 측정한 결과 높은 pH에서 용해도가 높은 것을 확인하였고, 고체분산체의 표면전위를 측정한 결과 고분자의 비율이 낮은 고체분산체일수록 높은 음전하를 가지고 있어 용해도가 더 크게 나오는 것을 확인하였다. 주사전자현미경을 통해 고체분산체의 형태가 구형에 가까운 것을 확인하였고, 시차주사열량계 및 X-선 회절 분석을 통해 결정형 상태의 프란루카스트가 무정형에 가까운 상태로 변화하였음을 관찰하였다. 입도 분석을 이용하여 고체분산체 내 약물

의 입자 크기가 나노 크기에 다다른 것을 확인하였다. 적외선 분광 광도계 분석을 통해 프란루카스트와 플라스돈 S-630의 수소 결합을 통한 염이 형성되는 것을 관찰하였다. 체외 용출거동 실험을 통해 고체분산체가 시판제인 오논®캡슐보다 더 높은 용출률을 보임을 관찰하였다. 이를 통해 분무 건조 공정을 통해 더 높은 용출률을 갖는 약제학적 경구용 제제의 제조 가능성을 확인하였다.

감사의 글: 본 연구는 WCU(R31-20029) 및 바이오신약장기사업단(2010K001253)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. S. Chono, E. Takeda, T. Seki, and K. Morimoto, *Int. J. Pharm.*, **347**, 71 (2008).
2. H. Takeuchi, S. Nagira, H. Yamamoto, and Y. Kawashima, *Int. J. Pharm.*, **293**, 155 (2005).
3. S. Janssens, M. Anne, P. Rombaut, and G. Mooter, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **37**, 241 (2009).
4. H. Hamidi, A. A. Edwards, M. A. Mohammad, and A. Nokhodchi, *Colloid Surface B: Biointerfaces*, **76**, 170 (2010).
5. S. H. Yalkowsky, *Techniques of Solubilization of Drugs*, Marcel Dekker, Inc., p 15-157 (1981).
6. W. L. Chiou and J. L. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281 (1971).
7. Y. H. Lee, D. S. Kim, W. Kim, Y. K. Kim, S. Eom, H. J. Park, E. Y. Lee, O. Y. Kim, D. Lee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 723 (2009).
8. T. Mizoe, S. Beppu, T. Ozeki, and H. Okada, *J. Control. Release*, **120**, 205 (2007).
9. J. H. Lee, D. S. Kim, W. Kim, J. H. Park, S. I. Ahn, Y. T. Kim, J. M. Rhee, and G. Khang, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**, 249 (2008).
10. M. Otsuka, M. Onoe, and Y. Matsuda, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 32 (2006).
11. J. S. Park, J. Ku, J. H. Lee, Y. T. Kim, J. H. Park, S. I. Ahn, J. H. Mo, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**, 119 (2008).
12. G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Macromol. Chem. Symp.*, **14**, 123 (2001).
13. J. K. Jeong, J. H. Kim, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 179 (2002).
14. Y. S. Ahn, H. Y. Lee, K. D. Hong, S. B. Jung, S. H. Cho, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 169 (2004).
15. Y. S. Ahn, H. Y. Lee, K. D. Hong, S. B. Jung, S. H. Cho, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 289 (2004).
16. Y. H. Kim, J. W. Lee, M. S. Kim, S. Y. Yang, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **3**, 96 (2006).
17. J. S. Park, J. H. Lee, H. S. Shin, T. W. Lee, M. S. Kim, G. Khang, J. M. Rhee, H. K. Lee, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **4**, 347 (2007).
18. J. H. Lee, J. Y. Lim, S. I. Ahn, J. H. Park, Y. T. Kim, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 451 (2008).
19. N. Nakagawa, T. Obata, T. Kobayashi, Y. Okada, F. Nambu, T. Terawaki, and H. Aishita, *Jpn. J. Pharmacol.*, **60**, 217 (1992).
20. Y. Taniguchi, G. Tamura, M. Honma, T. Aizawa, N. Maruyama, K. Shirato, and T. Takishima, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **92**, 507 (1993).
21. J. H. Park, S. Kim, J. M. Oh, S. I. Ahn, Y. T. Kim, S. H. Jung, J. H. Choi, D. Lee, I. Yoo, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 995 (2009).
22. J. H. Lee, M. K. Choi, Y. T. Kim, M. J. Kim, J. M. Oh, J. S. Park, J. H. Mo, M. S. Kim, G. Khang, and H. B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **37**, 339 (2007).
23. H. B. Lee, G. Khang, J. C. Cho, J. M. Rhee, and J. S. Lee, *Polymer Preprints*, **40**, 288 (1999).
24. G. Khang, J. H. Lee, J. W. Lee, J. C. Cho, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **8**, 80 (2000).
25. T. Mizoe, T. Ozeki, and H. Okada, *J. Control. Release*, **122**, 10 (2007).
26. P. D. Martino, R. Censi, C. Barthélémy, R. Gobetto, E. Joiris, A. Masic, P. Odou, and S. Martelli, *Int. J. Pharm.*, **342**, 137 (2007).
27. E. J. Henderson, C. M. Hessel, and J. G. C. Veinot, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 3624 (2008).
28. J. S. Park, J. S. Oh, J. M. Oh, Y. T. Kim, J. H. Lee, J. H. Mo, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **32**, 193 (2008).
29. T. S. Chung, C. M. Tun, K. P. Pramoda, and R. Wang, *J. Membr. Sci.*, **193**, 123 (2001).
30. R. Welz and S. Muller, *Tetrahedron. Lett.*, **43**, 795 (2002).
31. J. H. Lee, J. Ku, J. S. Park, J. H. Park, S. I. Ahn, J. H. Mo, Y. T. Kim, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**, 111 (2008).
32. H. Nishio, Y. Hayashi, S. Terashima, and K. Takeuchi, *Inflammopharmacology*, **15**, 266 (2007).