

분무 건조 방식으로 제조한 에프로살탄 고체분산체 제조 및 특성 분석

황준석 · 김소희 · 조선행* · 허강무†

충남대학교 고분자공학과, *한국화학연구원 의약화학연구센터
(2012년 12월 31일 접수, 2013년 2월 3일 수정, 2013년 2월 5일 채택)

Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Eprosartan Using Spray Drying Method

Jun Seok Hwang, So Hee Kim, Sun Hang Cho*, and Kang Moo Huh†

Department of Polymer Science and Engineering, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

*Research Center for Medicinal Chemistry, Division of Drug Discovery Research, Korea Research Institute of Chemical Technology, 141 Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 305-600, Korea

(Received December 31, 2012; Revised February 3, 2013; Accepted February 5, 2013)

초록: 본 연구에서는 분무건조방법을 이용하여 고혈압 치료제로 사용되고 있는 난용성 약물인 에프로살탄의 고체분산체 제형을 다양한 조성 하에서 제조 및 평가하고, 효과적인 약물의 용해도 향상을 위한 제조 조건을 최적화하였다. 친수성 고분자 기체로 hydroxypropylcellulose(HPC)와 poly(vinyl pyrrolidone)(PVP)를 사용하였고, 고분자 계면활성제로 poloxamer 407을 첨가하여 약물과 고분자의 다양한 조성비를 갖는 고체분산체를 제조한 후, 물리화학적 특성을 비교 평가하였다. 친수성 고분자의 조성비 증가와 함께 약물 결정성이 감소되었으며, HPC보다는 PVP가 약물과의 우수한 상용성을 바탕으로 결정화도 감소와 용출거동 개선 효과가 상대적으로 우수하였다. 친수성 고분자로 PVP를 사용한 경우 약물의 결정성이 대부분 사라져 고체분산체 내 대부분의 약물 분자들이 무정형으로 분산되어 있으며 약물의 용출률이 에프로살탄 대비 3~7배 이상 향상되었다.

Abstract: In this study, we developed and optimized hydrophilic polymer-based solid dispersion formulations (SDs) using a spray drying method for improving the aqueous solubility of eprosartan, one of poorly soluble drugs that has been broadly used for the treatment of high blood pressure. Hydroxypropylcellulose (HPC) and poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) were used as hydrophilic polymer matrices and poloxamer 407 (P407) added as a polymeric surfactant. Various kinds of solid dispersions with different drug/polymer compositions were prepared and their physico-chemical properties were compared. As the polymer content increased, the drug crystallinity in the SDs significantly decreased and the dissolution properties were enhanced. The PVP based SDs were observed to have relatively reduced crystallinity and an enhanced dissolution rate than HPC-based SDs, due to better miscibility between drug and polymer matrix. For PVP based SDs, the drug crystallinity almost disappeared and the dissolution properties significantly increased by more than 3~7 times.

Keywords: eprosartan, solid dispersion, spray drying method, hydroxypropylcellulose, poly(vinyl pyrrolidone), solubility.

서 론

생명 연장 및 삶의 질 증진에 바탕이 되는 제약 산업은 의학, 약학, 생물학, 물리·화학, 고분자공학 등의 다양한 과학분야를 아우르는 기술집약적 산업 분야이다. 제약 산업 분야에서 개량신약 연구의 주요분야 중의 하나는 약물의 부작용을 감소시키고 효능 효과를 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효과적으로 전달시키는 약물전달시스템(DDS, drug delivery

system)이며, 이 기술의 가장 중요한 목적은 약물 투여 방법 및 투여량을 최적화하여 환자의 치료 효과를 극대화하고 환자의 편의성을 높이는 데 있다.¹ 약물을 투여하는 일반적인 경로는 경구 투여(oral drug delivery)이다.² 경구 투여로 가능한 제제는 다양한 형태의 정제, 캡슐제, 산제, 액제 등의 형태로 존재한다. 제약 산업 분야에서 안정성 및 약효가 검증된 약물을 제제화할 때 가장 우선적으로 고려하는 투여 방법은 경구제이며, 이 경우 가장 우선적으로 고려해야 하는 주요 인자는 약물 투과성(permeability)과 약물 용해도(solubility)이다. 국내의 다수의 제약사에서 합성하여 개발하는 신약 및 신약후보군 중 상당수가 낮은 용해도에 기인하여 그 효능조차

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: khuh@cnu.ac.kr

검증되지 못한 채 폐기되고 있거나 제제화에 어려움을 겪고 있다.^{3,4}

난용성 약물은 생물약제학적 분류체계(BCS, biopharmaceutics classification system) 중 낮은 용해도를 가지는 BCS II와 BCS IV 약물들을 의미한다.⁵ 본 분류에 해당하는 약물들은 체내에서 흡수되어 일정한 혈중 농도를 유지하기 위해 위장관 점막과 친화성을 갖는 소수성을 가지며 일반적으로 방향족 그룹을 포함하고 있으므로 결정성이 높고, 물에 녹기 어려운 특성(난용성)을 보인다. 따라서 높은 생리활성을 보인 신약 후보약물들은 대부분 낮은 용해도(≤ 0.1 mg/mL) 특성을 나타내는 경우가 많다.^{6,7} 이러한 난용성 약물들의 대부분은 낮은 용해도로 인한 생체 이용률의 저하, 제제화의 어려움, 정제 크기 증가, 과량의 약물 복용, 경구 투여 후 생체 내 낮은 흡수율 같은 문제점을 가지고 있다.^{8,9} 따라서 이러한 난용성 약물의 제제화 관련 문제점들을 해결하기 위해 약물의 용해도 향상을 위한 연구가 지속적으로 수행되어져 왔다.¹⁰⁻¹² 약물의 용해도를 증가시킬 수 있는 가장 대표적인 방법은 고체분산체를 제조하는 것이며, 고체분산체 제조 시 사용된 친수성 부형제에 의한 약물의 결정성 감소,¹³⁻¹⁶ 안정화 향상, 수분 이동의 향상은¹⁷ 난용성 약물의 용해도를 크게 향상시키고 이를 통해 기존 약물 대비 투여 용량을 줄임으로써 상업적으로도 성공한 사례가 있다.^{18,19}

본 실험에서 사용된 난용성 약물은 에프로살탄(eprosartan) 화학명 (E)- α -[[2-butyl-1-[(4-carboxyphenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methyl-ene]-2-thiophenepropanoic acid monomethanesulfonate로 표시되는 고혈압 치료제로, 혈압상승 호르몬인 엔지오텐신 II 수용체 차단제이다.^{20,21} 또한 에프로살탄은 고혈압 치료 외에도 울혈성심부전, 신장부전 등의 치료제로 널리 사용되고 있으며 약물의 반복적인 사용에 의한 내성 발현율과 부작용 발현율이 낮다는 장점을 가지며 심혈관계 질병과 뇌혈관 질병에 대한 부차적인 예방이 가능하다. 하지만, 에프로살탄은 생체이용률이 약 15%로 엔지오텐신 II 수용체 차단체 중 가장 낮은 생체이용률(bioavailability)을 보인다. 이는 다른 약물과 동일한 약효를 발현하기 위해 복용해야 하는 약물의 양이 증가한다는 의미이며, 1일 1회 복용해야 하는 약물의 용량이 600 mg으로 약물의 복용을 어렵게 하는 중요한 요인이 된다. 이는 에프로살탄이 물에 거의 녹지 않는 난용성 약물이기 때문이며 환자의 복용 편리성을 개선하고 다른 엔지오텐신 II 수용체 차단제와 시장에서 경쟁하기 위해서는 고체분산화를 통한 용해도 증가와 약물의 투여 용량 감소를 위한 제제 연구가 필요하다.

본 실험에서는 에프로살탄과 대표적인 친수성 고분자인 poly(vinyl pyrrolidone)(PVP)와 hydroxypropylcellulose(HPC)를 고분자기제로 사용하고, 고분자 계면활성제로 poloxamer 407(P407)을 첨가하고 분무건조법(spray drying method)을 이용하여 고체분산체를 제조하였다. 약물과 수용성 고분자의 다

양한 조성 하에서 제조된 고체분산체의 특성을 관찰하기 위해 시차주사열량계(DSC), 분말 X-선 회절기(PXRD) 분석을 이용하여 고체분산체 내 약물의 결정 특성을 분석하였다. 또한 제조된 고체분산체의 형태학적 변화를 관찰하기 위해 주사전자현미경(SEM)을 사용하였고, 난용성 약물의 가용화 특성을 분석하기 위해 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 제조된 고체분산체들의 용출률을 평가하였다.

실 험

시약 및 시료. 본 연구에 사용된 난용성 약물인 에프로살탄(eprosartan mesylate, Figure 1(a))은 Unichem Laboratory 사(인도)에서 구입하였고 PVP와 P407은 BASF사(독일)에서 HPC는 Nisso사(일본)에서 구입하였다. 물은 3차 증류수를 사용하였으며, 그 외 연구에 사용된 원료는 모두 약전급 이상을 사용하였고, 분석에 사용된 용매 및 기타 시약은 HPLC 등급을 별도의 정제과정 없이 사용하였다. 고체분산체를 제조할 때 사용한 99.8% 에탄올은 Fluka사(스위스)의 제품을 사용하였다. HPLC 이동상 제조에 사용된 시약인 acetonitrile은 Burdick & Jackson사(미국)의 제품을 triethylamine과 phosphoric acid는 Fluka사의 제품을 구입하여 사용하였다.

고체분산체의 제조. 고체분산체 제조는 에프로살탄, 친수성 고분자(PVP 또는 HPC), P407을 각각 1:1:1, 1:3:1, 1:5:1의 혼합비율로 분무건조법을 이용하여 제조하였다(Scheme 1 참조). 각각의 조성비에 해당하는 친수성 고분자와 고분자 계면활성제를 에탄올에 먼저 용해시키고 여기에 약물을 추가로 넣어 용액이 완전히 투명해지도록 용해시켰다. 유동층 건조기인 Mini-Glatt(Glatt사, 독일)을 이용하여 Table 1에 제시된

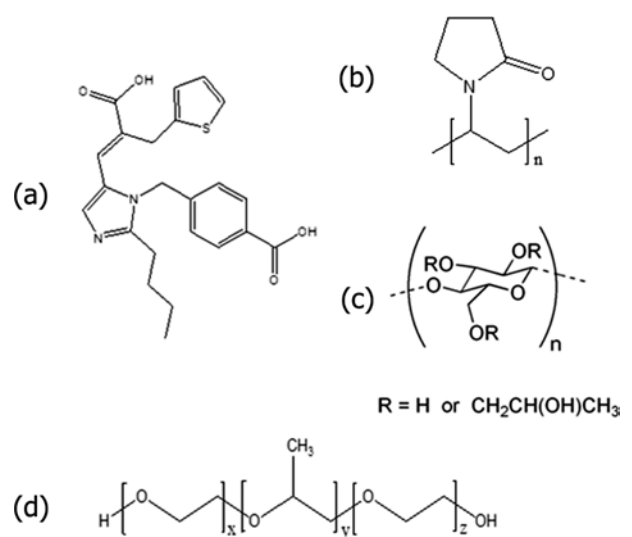
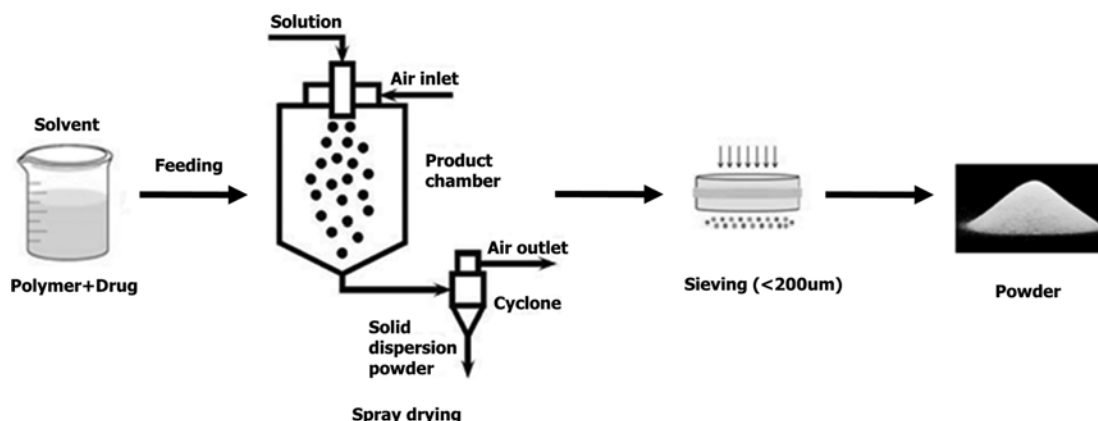


Figure 1. Chemical structures of eprosartan (a); poly(vinyl pyrrolidone) (b); hydroxypropylcellulose (c); poloxamer 407 (d).



Scheme 1. Preparation of solid dispersions using spray drying method.

Table 1. Conditions of Spray Drying Method Using Fluid Bed System(Mini-Glatt)

Parameter	Setting
Inlet temperature	60-65 °C
Outlet temperature	30-45 °C
Atomizing	0.3-0.4 bar
Flow rate	0.15-0.30 bar
Pump speed	0.8-2.0 mL/min

공정 조건을 적용하여 분무건조 고체분산체를 제조하였다. 분무건조 공정 조건은 짧은 시간 내에 사용된 유기 용매가 효율적으로 제거될 수 있도록 하기 위해 inlet 온도를 약 60-65 °C로 조절하였다. 상기의 조건으로 제조된 고체분산체의 조성 비율을 Table 2에 상세히 기술하였다. 제조된 모든 고체분산체는 200 µm 체를 이용하여 내리고 수분 흡수를 차단하기 위해 silica gel를 넣고 사용하기 전까지 밀봉하여 보관하였다.

시차주사열량분석(DSC). 제조된 고체분산체의 열적 특성을 확인하기 위하여 DSC(DSC S-650, 신코, 한국)를 이용하였다. 신코에서 제작한 알루미늄 팬에 2~3 mg의 시료를 넣어

주었으며 각각의 샘플들은 질소 기류 하에서 20 °C/min의 승온 속도로 20~300 °C의 온도범위에서 그 용융 특성피크를 관찰하였다.

파우더 X-선 회절 분석(PXRD). 에프로살탄 고체분산체의 결정성을 관찰하기 위하여 PXRD(D8 ADVANCE, Bruker AXS, 독일)를 사용하였으며 소프트웨어는 TOPAS 4.2를 사용하였다. X-선은 40 mA, 40 kV에서 CuKα radiation (1.5406 Å)을 발생시켰다. Scan range는 5~80°로 하였으며 0.4°/min의 속도로 측정 하였다. 또한 detector는 PSD-Lynxeye detector(1-D)을 사용하였으며 소프트웨어는 EVA를 사용하였다.

액체크로마토그래피 분석(HPLC). 고체분산체 내의 에프로살탄의 용출 양상을 확인하기 위해 자동 샘플 주입기(NS-600A, Futecs, 한국)가 장착된 HPLC(High Performance Liquid Chromatography, NS-300i, Futecs, 한국)를 사용하였다. 약물의 분석을 위해 컬럼은 ProntoSIL C18-ace-EPS column(250×4.6 mm, 5.0 mm, Bischoff)을 사용하였다. HPLC 측정 조건은 1 mL/min 의 유속으로, 20 µL의 시료를 주입하며 상온에서 측정하였다. 이때 에프로살탄의 UV 검출파장(λ)은 234 nm로 설정하였다. 이동상은 acetonitrile과 phosphoric acid를 이용하여 pH 3으로 적정된 0.1%v/v triethylamine

Table 2. Preparation of Solid Dispersion Formulations of Eprosartan with Hydrophilic Polymers Using Spray Drying Method

Samples	Drug (g)	PVP K30 (g)	HPC-SL (g)	P407 (g)	Drug:Polymer:P407 (w/w/w)
SD1	2.50	2.50	-	2.50	1:1:1
SD2	1.25	3.75	-	1.25	1:3:1
SD3	0.83	4.17	-	0.83	1:5:1
SD4	2.5	-	2.50	2.50	1:1:1
SD5	1.25	-	3.75	1.25	1:3:1
SD6	0.83	-	4.17	0.83	1:5:1

buffer를 5:5(v/v)으로 혼합하고 탈기한 후 사용하였다.

형태학적 분석(SEM). 에프로살탄과 제조된 고체분산체 형태학적 변화를 관찰하기 위하여 주사전자현미경(Scanning Electron Microscopy, JSM-7000F, JEOL, 일본)을 이용하였다. 에프로살탄과 제조된 고체분산체 입자 형태의 측정 조건은 각각의 입자를 탄소테이프에 고정시킨 후 30초간 10.0 kV로 백금 코팅하고 10.0 kV에서 주사전자현미경 배율을 변경하며 입자 표면을 관찰하였다.

용출 거동 분석. 제조된 고체분산체의 용출 거동을 관찰하기 위하여 패들법(USP 제 2법)을 사용하여 실험하였다. 용출 시험에 사용한 기기는 DST-610(Lab Fine Inc., 한국)을 사용하였으며 용출액은 500 mL의 3차 증류수에 5 mL의 Tween 80® 첨가하여 완전히 용해시킨 후 사용하였다. 사용된 고체분산체의 양은 에프로살탄으로써 50 mg이 되도록 칭량하였다. 온도는 37 ± 0.5 °C, 패들 속도는 100 rpm으로 하였다. 샘플은 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60분에 2 mL씩 취하여 0.45 µm PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 사용하여 용액 내 약물 양을 분석하였다. 용출실험은 3회 반복하여 평균값을 얻어 분석하였다.

결과 및 토론

에프로살탄 고체분산체의 제조. 에프로살탄은 Figure 1(a)에서 보여지듯이 다수의 방향족 구조로 이루어진 결정성 분자구조를 지니며, 경구 투여 시 낮은 용해도에 기인한 불완전한 흡수로 낮은 생체이용률을 보이는 대표적인 난용성 약물로 알려져 있다. 이러한 약물의 난용성을 개선하기 위해 본 연구에서는 다양한 고체분산체 제조 방법 중 가장 효율적인 분무건조법(spray drying method)을 적용하였다. 고체분산체 기제로 사용된 친수성 고분자인 PVP와 HPC는 PEG와 더불어 제약 산업 분야에서 사용되고 있는 대표적인 친수성 고분자이다. 고체분산체 제조에 사용되는 고분자의 분자량이 클수록 제조된 고체분산체가 용해될 때 점도가 크게 증가하여 약물이 용해되는 고체분산체 표면의 확산면에 영향을 미칠 수 있으며 약물이 가지는 고유한 결정성을 변화시킬 수 있다.²²⁻²⁴ 친수성 고분자 외에 약물의 적십특성 증가와 가용화 효과 향상을 위해 비이온성 고분자 계면활성제인 PEG-PPG-PEG 삼중블록 공중합체인 P407을 사용하였다. 약물의 용해도 개선을 위한 최적의 친수성 고분자 및 조성비율을 결정하기 위해 실험을 진행하였으며, 다양한 조성 비율에 따라 제조된 고체분산체를 비교 평가하였다. 이와 같은 목적을 위해 약물과 친수성 고분자 기체의 조성 비율을 1:1에서 1:5로 조절하고, 분무건조법을 적용하여 고체분산체를 제조하였으며, P407은 약물과 동량으로 고정하였다(Table 2 참조).

고체분산체의 결정학적 분석. 다양한 조성 비율로 제조된 고체분산체의 열적 특성을 알아보기 위해 DSC 분석을 수행

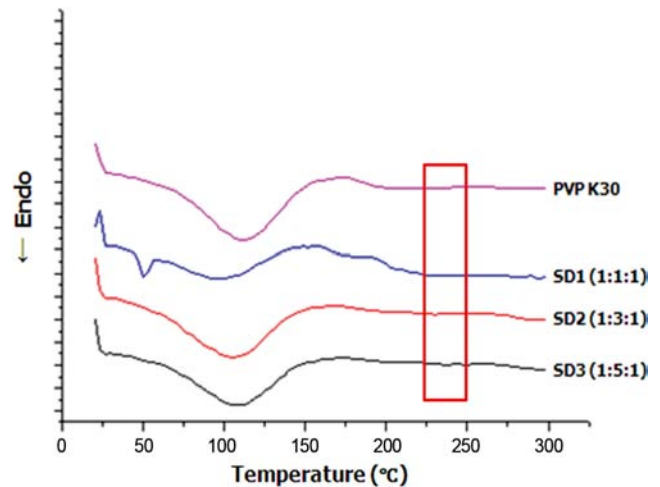


Figure 2. DSC thermograms of PVP based solid dispersions.

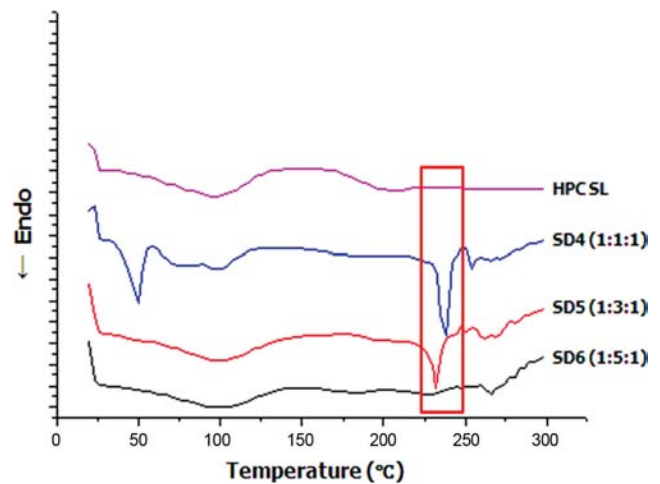


Figure 3. DSC thermograms of HPC based solid dispersions.

하였다. Figure 2와 Figure 3은 에프로살탄의 고체분산체의 열적 특성을 나타낸 DSC 분석 결과이다. 에프로살탄의 용융 온도는 약 230 °C 부근에서 나타나는데 PVP를 고분자 기제로 제조된 고체분산체에서는 1:1:1에서 1:5:1의 모든 조성에서 약물의 특정한 용융피크를 관찰할 수 없었다. HPC를 고분자 기제로 사용하여 제조한 경우에는 고분자 함량이 증가할수록 약물의 결정피크가 감소하였고, 1:1:1과 1:3:1에서는 여전히 약물의 용융피크가 존재하지만 1:5:1의 조성 비율에서는 약물의 용융피크가 대부분 사라진 것을 확인할 수 있었다. 결과적으로 고체분산체 제조시 친수성 고분자의 비율이 증가할수록 약물의 결정성에 기인한 용융피크가 사라지거나, 감소되는 경향을 확인할 수 있었으며, 특히 본 실험에서 난용성 약물로 선정하여 실험을 진행한 에프로살탄의 경우 PVP가 HPC보다 약물의 결정성을 감소시키는데 보다 효과적임을 확인할 수 있었다.

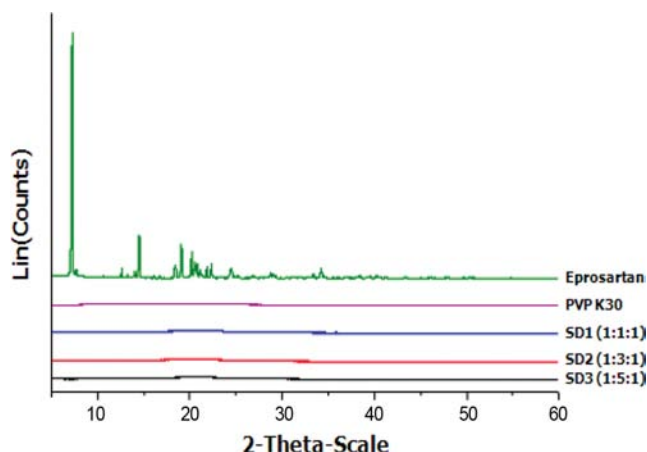


Figure 4. Powder X-ray diffraction patterns of PVP based solid dispersions.

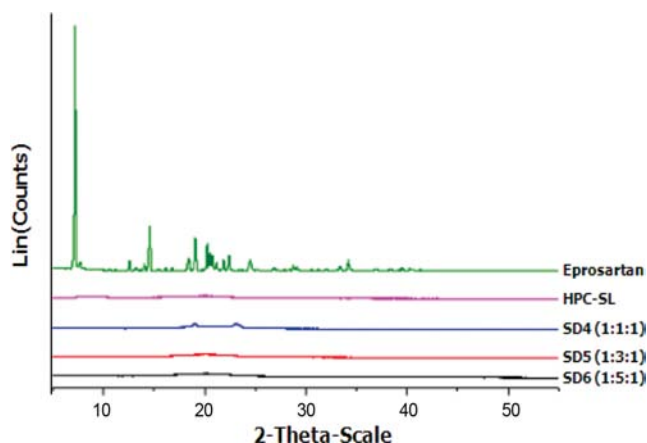


Figure 5. Powder X-ray diffraction patterns of HPC based solid dispersions.

Figure 4와 Figure 5는 분무건조법으로 제조된 고체분산체의 결정구조 변화를 비교 평가하기 위해 측정한 PXRD 분석 결과이다. 7°부근에서 나타나는 에프로살탄의 고유 결정 회절 피크가 모든 조성 비율의 고체분산체에서 대부분 사라진 것을 확인할 수 있었다. 이는 친수성 고분자 기제로 선택된 PVP와 HPC 모두 에프로살탄의 고체분산체 제조에 사용할 수 있는 우수한 기제로 선택할 수 있다는 것을 의미한다. 분무건조법으로 제조된 고체분산체들의 열적 특성과 결정구조 변화를 관찰한 결과를 바탕으로 친수성 고분자 기제의 조성 비율이 증가할수록 약물의 결정성이 무정형으로 변화되는 경향이 있음을 확인할 수 있었으며, 친수성 고분자 기제로는 약물과의 상용성이 좋은 PVP를 사용하는 것이 HPC를 선택하는 것보다 에프로살탄의 가용화에 효과적일 것으로 판단할 수 있었다.

고체분산체의 형태학적 분석. Figure 6은 PVP와 HPC를

사용하여 분무건조법으로 제조한 고체분산체의 형태학적 특성을 주사전자현미경으로 관찰한 사진이다. Figure 6에서 보는 바와 같이 에프로살탄은 판상 형태의 결정을 가지며 입자 크기가 일정하지 않고 비교적 큰 입자 크기를 가지는 형태가 관찰된다. Figure 6의 고체분산체들(SD1~SD6)은 에프로살탄, 고분자, P407의 조성 비율이 각각 1:1:1, 1:3:1, 1:5:1인 분무건조법으로 제조된 고체분산체 표면 형태이다. 분무건조법에 의해 제조된 고체분산체의 표면 형태는 1:1:1의 조성 비율을 가질 경우에는 우그러짐이 거의 없는 구형을 관찰할 수 있었다. 이는 분무건조될 때 액적에 포함된 용액이 증발하면서 표면이 건조되는 시간과 약물 내에 존재하는 약물을 포함한 입자들의 확산되는 시간에 큰 차이가 없어 우그러짐이 적은 구형의 입자 형태를 가지는 것으로 사료된다. 하지만, 친수성 고분자 조성 비율이 상대적으로 높은 1:3:1과 1:5:1의 경우에는 유동층 건조기 노즐을 통해 분무된 액적이 챔버 내의 열풍에 의해 건조되면서 액적의 점성이 빠르게 증가하고 이로 인해 표면이 건조되는 시간과 약물 내에 존재하는 약물을 포함한 입자들의 확산되는 시간의 차이가 발생하게 된다. 또한 분무 건조 초기에 구형 입자 표면에 비교적 단단한 고분자 피막을 형성하게 된다. 이때 초기의 구형 입자의 점도가 증가한 상태에서 표면이 건조되는 용액에 의해 변형 가능한 상태로 바뀌어 버클링 효과(buckling effect)가 발생하게 된다.²⁵ 이와 같은 현상에 의해 조성비가 1:3:1과 1:5:1인 에프로살탄의 고체분산체 형태를 관찰하였을 경우 고체분산체 표면의 형태가 구형이 아닌 우그러진 입자 형태를 가진 것으로 관찰되었다. 입자의 크기는 PVP의 경우가 낮은 점성으로 인하여 더 작은 입자를 형성하는 것으로 사료된다.

고체분산체의 용출거동 분석. Figure 7(a)은 에프로살탄에 친수성 고분자 기제로 PVP와 고분자 계면활성제로 P407을 포함하는 고체분산체로 3가지 조성 비율(1:1:1, 1:3:1, 1:5:1)로 변경하여 Mini-Glatt를 사용하여 분무건조 방법을 통해 제조한 고체분산체들의 가용화 정도를 판단할 수 있는 용출실험을 3회 실시하여 HPLC로 분석한 결과이다. 난용성 약물인 에프로살탄의 최대 용출률은 11.5%이었다. 분무건조법으로 제조된 에프로살탄의 고체분산체들의 용출률은 조성 비율에 따라 최대 용출률은 각각 37.7%(SD1=1:1:1), 69.8%(SD2=1:3:1), 77.5%(SD3=1:5:1)로 분석되었다. 이는 에프로살탄의 용출률 대비 약 3배에서 7배 정도 증가한 것이며 친수성 고분자인 PVP의 조성 비율이 증가할수록 용출률이 향상되는 것을 확인할 수 있었다.

Figure 7(b)는 친수성 고분자를 PVP에서 HPC로 변경하여 제조한 에프로살탄 고체분산체의 용출률 분석결과이다. HPC를 고분자 기제로 변경하여 제조한 에프로살탄의 고체분산체들의 용출률은 조성 비율에 따라 최대 용출률은 각각 23.7%(SD4=1:1:1), 27.0%(SD5=1:3:1), 24.0%(SD6=1:5:1)으로 분석되었다. 이는 에프로살탄의 용출률 대비 약 2배 정도 용출률

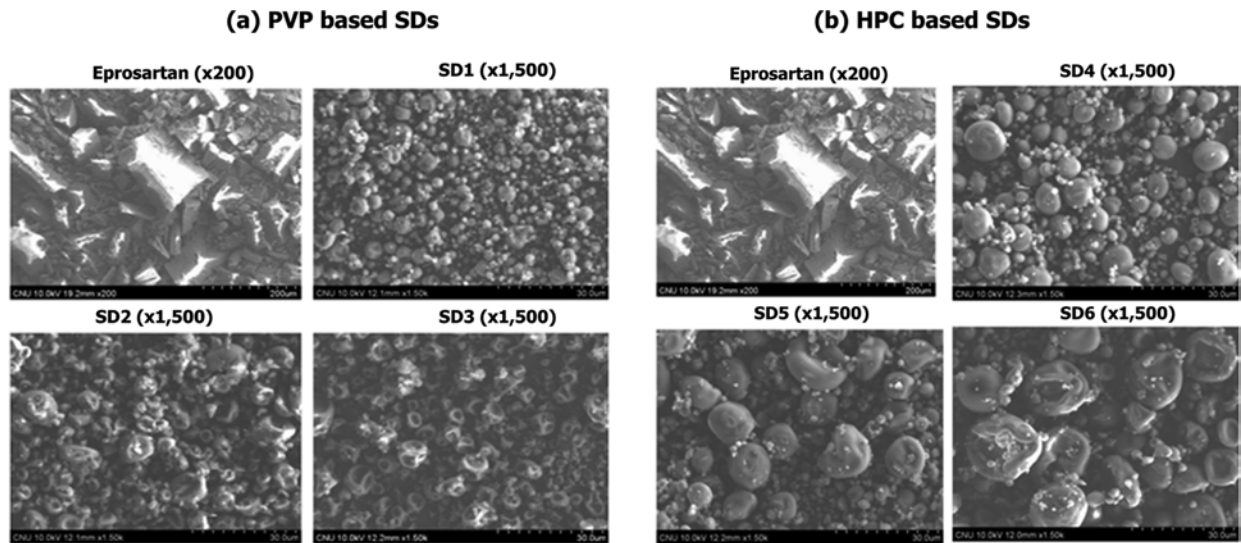


Figure 6. SEM photographs of PVP based solid dispersions (a); HPC based solid dispersions (b).

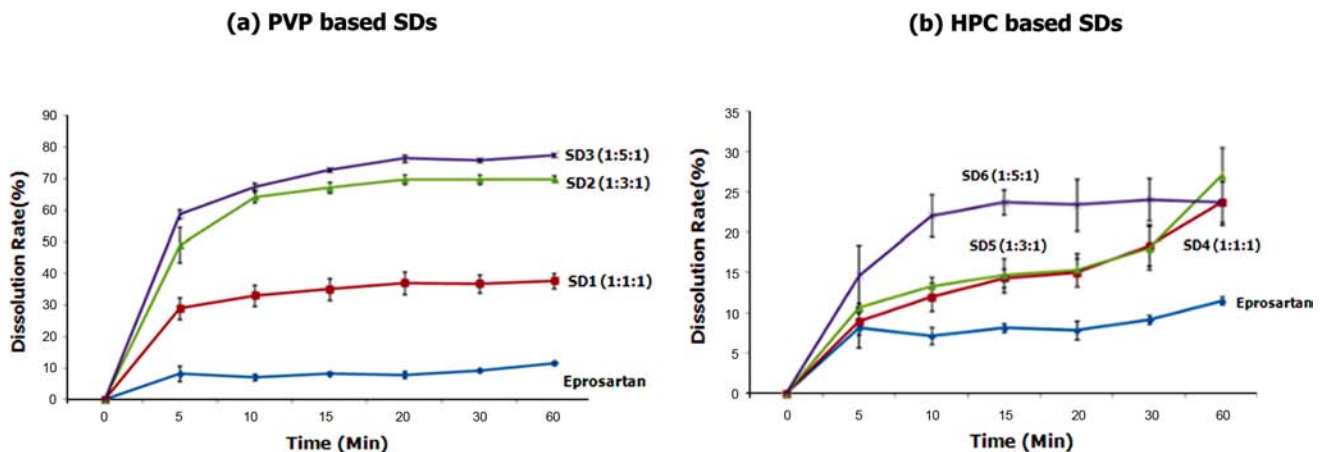


Figure 7. Dissolution rate of PVP based solid dispersions (a); HPC based solid dispersions (b) in Tween80 (1 v/v%) (n=3).

이 증가한 것을 확인하였다. 하지만, PVP를 이용하여 제조한 고체분산체와는 달리 고분자 기재 조성이 증가하여도 용출률 증가에는 영향이 없는 것을 확인하였다. 이와 같은 결과로부터 친수성 고분자 기재는 PVP가 HPC보다 용출률이 최대 3.2배 증가한 것을 확인할 수 있었으며, 이는 에프로살탄 가용화에 PVP를 선택하는 것이 보다 효과적임을 의미한다.

결론

본 연구에서는 고혈압 치료제로 사용되는 난용성 약물인 에프로살탄의 가용화 특성을 향상시키기 위해 고체분산체 제조 방법 중 분무건조법을 이용하고 친수성 고분자 기재로 PVP와 HPC를 선정 한 후, 고분자 계면활성제인 P407과 다양한 조성으로 고체분산체를 제조하였다. 제조된 각

각의 고체분산체의 열적 특성, 결정화도, 형태학적 변화와 용출거동 특성을 비교 평가하였다. 에프로살탄 고체분산체들의 경우 DSC와 PXRD의 분석 장비를 이용하여 약물이 결정형의 변화를 관찰하였을 때 고분자의 조성 비율이 증가할수록 약물 고유의 결정화도가 감소한 것을 확인할 수 있었으며, 용출실험을 통해 확인한 용출거동 실험 결과에서도 모두 에프로살탄 대비 2~7배 정도의 용출률 증가를 확인할 수 있었다. 또한 고분자 기재의 선택에 있어 HPC보다는 PVP를 사용한 것이 약물의 용출률을 최대 3.2배 증가시킴을 확인할 수 있었다. 본 연구 결과는 에프로살탄의 가용화를 위한 고체분산체 제조에 있어 친수성 고분자 기재로 PVP를 선택하는 것이 에프로살탄 가용화에 보다 효과적임을 의미한다. 본 연구결과는 난용성 약물인 에프로살탄의 낮은 용해도 및 생체이용률 개선을 위한 고체분

산체 제제개발에 유용할 것으로 기대된다.

감사의 글: 이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (No.2010-0015622).

참 고 문 헌

1. T. M. Allen and P. P. Cullis, *Science*, **303**, 1818 (2004).
2. M. Sugarwara, S. Kadomura, and X. He, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26**, 1 (2005).
3. J. W. Wong and K. H. Yuen, *Int. J. Pharm.*, **227**, 177 (2001).
4. S. R. Vippagunta, K. A. Maul, and S. Tallavajhala, *Int. J. Pharm.*, **236**, 111 (2002).
5. M. Martinez, G. Amidon, L. Clarke, W. W. Jones, A. Mitra, and J. Riviere, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 825 (2002).
6. M. Vasanthavada, W. Q. Tong, and Y. Joshi, *Pharm. Res.*, **21**, 1598 (2004).
7. S. R. Vippagunta, W. Zeren, and S. Hornung, *J. Pharm. Sci.*, **96**, 294 (2007).
8. S. L. Lin and J. Menig, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 2143 (1968).
9. J. L. Ford, *Pharm. Acta Helvetiae*, **61**, 69 (1986).
10. C. Leuner and J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 47 (2000).
11. E. Y. Lee, M. J. Oh, S. Kim, K. Y. Seong, Y. H. Lee, S. J. Kim, H. S. She, D. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **35**, 113 (2011).
12. G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, J. S. Jee, and H. B. Lee, *Macromol. Chem. Symp.*, **14**, 123 (2001).
13. J. M. Aceves, R. Cruz, and E. Hernandez, *Int. J. Pharm.*, **195**, 45 (2000).
14. M. O. Omelczuk, C. C. Wang, and D. G. Pope, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **148**, 123 (1997).
15. A. Billon, B. Bataille, G. Cassanas, and M. Jacob, *Int. J. Pharm.*, **203**, 159 (2000).
16. N. Zerrouk, C. Chemtob, P. Arnaud, and S. Toscani, *Int. J. Pharm.*, **225**, 46 (2001).
17. E. Karavas, G. Ktistis, and A. Xenakis, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**, 103 (2006).
18. E. Merisko-Liversidge and G. G. Liversidge, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **63**, 427 (2011).
19. R. Shegokar and R. H. Muller, *Int. J. Pharm.*, **339**, 129 (2010).
20. N. H. Shusterman, *Am. Heart J.*, **138**, 238 (1999).
21. A. H. Gradman, J. Gray, F. Maggiamo, H. Punzi, and W. B. White, *Clinical Ther.*, **21**, 442 (1999).
22. D. V. Drooge, W. Hinrichs, M. Visser, and H. Frijlink, *Int. J. Pharm.*, **310**, 220 (2006).
23. A. Goldberg, M. Gibaldi, J. Kanig, and M. Mayersohn, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 581 (1966).
24. T. Villhelmsen, H. Eliassen, and T. Schæfer, *J. Pharm. Sci.*, **303**, 132 (2005).
25. N. Tsapis, E. R. Dufresne, S. S. Sinha, C. S. Riera, J. W. Hutchinson, L. Mahadevan, and D. A. Weitz, *Phys. Rev. Lett.*, **94**, 018302 (2005).