

가용화 조성물을 함유한 PVP형 고체분산체의 제조 및 특성

Cao, Qing-Ri^{1,2} · 김태완^{1,2} · 최춘영^{1,2} · 권경애³ · 이범진^{1,2†}

¹강원대학교 약학대학, ²(주) 팜트리, ³(주)한독약품
(2002년 9월 7일 접수 · 2002년 12월 7일 재심사 · 2003년 1월 21일 승인)

Preparation and Dissolution of Polyvinylpyrrolidone(PVP)-Based Solid Dispersion Systems Containing Solubilizers

Qing-Ri Cao^{1,2}, Tae-Wan Kim^{1,2}, Choon-Young Choi^{1,2}, Kyoung Ae Kwon³ and Beom-Jin Lee^{1,2†}

¹College of Pharmacy, Kangwon National University, ²Pharm TRI, Chuncheon 200-701,
³Handok Pharmaceutical Co., LTD, Korea

(Received September 7, 2002 · Revised December 17, 2002 · Accepted January 21, 2003)

ABSTRACT—The PVP-based solid dispersion systems (SDs) containing lovastatin (LOS) and solubilizers (sodium lauryl sulfate, tween 80 and oleic acid) were prepared to enhance dissolution rate of practically water insoluble LOS using solvent evaporation method. Two different organic cosolvents either acetone/ethanol or acetonitrile/ethanol were used for the preparation of SDs. The LOS contents were highly decreased when acetone/ethanol cosolvents were used. The decrease of LOS contents was not caused by acetonitrile or acetone, based on HPLC data. The surface morphology as investigated by scanning electron microscope (SEM) and angle of repose as an index of flowability of SDs were highly dependent on the type and amount of solubilizers used. Based on differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction data, the SDs made crystalline LOS into amorphous structure or partially eutectic mixtures. The simultaneous use of the solubilizers in SDs was also useful to increase dissolution rate of LOS in gastric or intestinal fluid. The SDs containing solubilizers reached 76% and 60% in gastric and intestinal fluid, respectively but the commercial tablet gave only less than 4%. These solubilizers in SDs could be also applicable for enhancing dissolution and bioavailability of poorly water-soluble drugs.

Key words—Lovastatin, Solid dispersion systems, Solubilizers, Angle of repose, Physical characterization, Dissolution rate

현재 전 인류 사망 원인의 30% 이상을 차지하는 관상동맥성 심혈관 질환은 심각한 문제가 되고 있으며 점차 증가하는 추세에 있다. 특히 혈중 콜레스테롤 농도가 높을 경우에는 혈관벽에 지방과 더불어 대식세포, 포말세포 등이 생성 침착되고 플라크를 형성하여 혈액순환을 저해하는 동맥경화 증세가 일어나기 쉬운 것으로 알려져 있다. HMG-CoA 환원효소는 스테롤이나 이소프레노이드계 화합물의 생합성 경로의 중간 단계인 메발론산 합성을 매개하므로, 이 효소의 활성을 억제하면 콜레스테롤 생합성 속도를 늦추게 되고, 따라서 콜레스테롤 과잉혈증의 치료에 효과적으로 이용할 수 있는 것으로 알려져 있다.^{1,2} 페니실리움 속 (*Penicillium* sp.) 및 아스퍼질러스 속 (*Aspergillus* sp.) 미생물에서 유래된 몇몇 HMG-CoA 환원효소 저해 물질들은 이미 산업화에 크게 성공하였는데 그 중 하나가 Lovastatin (LOS)이다.

고지혈증 치료제인 LOS는 HMG-CoA reductase inhibitor로 “statins”으로 불리우며 임상에서 좋은 효과를 나타내어 현재 상품명 Mevacor로 시판중이다. LOS는 물을 포함하는 친수성 매질에 매우 낮은 용해도를 지니며 또한 경구투여시 평균흡수율이 30%정도이며, 간장 초회통과 효과를 통해 대사되기 때문에 생체이용율이 매우 낮다.^{3,4}

LOS와 같은 많은 난용성 약물들의 용출율을 증가시키기 위한 가용화 연구 기술들이 많이 보고되었다.⁵⁻⁹ 특히 폴리에틸렌글리콜 (PEG), 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 혹은 Gelucire (glycerol esters of fatty acid)등 수용성이 높은 고분자 기질에 약물을 분산시켜 제조한 고체분산체는 난용성약물의 용출 증가 및 생체이용율 향상에 폭넓게 응용되고 있다.¹⁰⁻¹³ 고체분산체 내 약물의 용출속도 증가에 대한 기전은 매우 다양하며 보통 약물입자크기의 감소, 수용성기질의 가용화효과, 수용성물질에 의한 약물의 습윤 및 분산도의 증가, 고체분산체가 갖고 있는 높은 용해도 등을 원인으로 들 수 있다. 특히 고체분산체내에 다양한 가용성 조성물을 혼입시킴으로

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 033)250-6919, E-mail : bjl@kangwon.ac.kr

서 난용성 약물의 용출을 보다 효율적으로 제어하고 생체이용율을 증가시키는 방법도 보고되어 있다.¹⁴⁻¹⁵⁾ 그러나 본 연구의 모델약물인 LOS에 대한 가용화 조성물을 함유하는 고체분산체의 제조 및 방법에 대해서는 연구가 빈약한 실정이다.

본 연구의 목적은 PVP를 수용성기질로 하고 다양한 가용화제류 (SLS, tween 80, oleic acid)들을 함유한 LOS 고체분산체를 제조하여 경질캡셀에 충전한 후 용출속도를 고찰하였다. 또한 고체분산체 제조 중 약물의 가용화를 위하여 사용한 유기용매가 약물의 안정성에 미치는 영향도 고찰하였다.

실험방법

시약

실험에서 사용한 LOS 원료분말은 (주)중근당에서 구입하였다. Oleic acid (OA)는 SHINYO (Osaka, Japan)에서, tween 80 (TW 80)은 Showa (Tokyo, Japan)에서, Sodium lauryl sulfate (SLS)는 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서, PVP (povidone K-30)은 BASF (Ludwigshafen, Germany)에서 구입하였다. 그 외에 ethanol은 Merck (Darmstadt, Germany)에서, acetone과 phosphoric acid는 Showa (Tokyo, Japan)에서, acetonitrile (HPLC Grade)는 Fisher Scientific (USA)에서 구입하여 사용하였다. 기타 시약들은 일급 혹은 특급시약을 사용하였다. 비교약물로서 중외제약의 시판정제인 메바코정을 구입하여 사용하였다.

기기 및 기구

용출시험용 용출기는 DST-600A (Fine Chemical Co., Korea)를 사용하였고 약물분석은 Jasco사 (Japan)의 HPLC 시스템 (Pump:PU-980, Detector:UV-975, Sampler: AS-950-

10, Degasser:DG-980-50)를 사용하였다. 컬럼은 Higgins Analytical, Inc. (Mountain View, CA, USA)의 역상컬럼인 (Haisil C18, 5 μ m, 150 \times 4.6 mm)을 사용하였다.

시차주사열량분석 (Differential scanning calorimetry, DSC)은 TA Instruments (U.S.A.)의 DSC2910을 사용하였고 분말 X-선 회절기(powder X-ray diffractometer)는 Bruker (Germany)사의 D5005를 사용하였다. 주사형 전자현미경 (scanning electron microscope, SEM)은 JEOL (Japan)사의 JSM-5410을 사용하였다.

고체분산체의 제조

PVP를 수용성기질로 하고 SLS, TW 80 및 OA 등 가용화제를 단독 또는 혼합사용하여 LOS를 함유하는 고체분산체를 제조하였다. 처방 중 OA를 사용한 경우 BHT를 항산화제로 첨가하여 사용하였다. 또한 분말의 성형을 원활하게 하기 위하여 Cab-O-Sil를 활택제로 사용하였다. LOS의 고체분산체 제조에 사용한 처방조성을 Table I에 나타내었다.

고체분산체는 용매증발법을 이용하여 제조하였다. Table I의 조성에 따라 처방마다 마그네슘 스테아레이트를 제외한 기타 성분들 (약물, PVP, 가용화제 및 Cab-O-Sil)을 비커에 넣어 혼합한 후 일정한 양의 유기용매에 넣고 80도 되는 오일조에서 완전히 녹을 때까지 교반하였다. 얻은 용융물은 호일이 깔린 패트리디쉬에 얇게 펴고 24시간 정도 60도의 오븐에서 피가 형성 될 때까지 건조시켰다. 건조된 피는 호일에서 분리한 후 유봉 유발에서 분쇄하여 약물 함유 고체분산체 분말을 얻었다.

고체분산체 제조시 약물과 가용화제를 녹이기 위하여 사용한 유기용매는 아세톤/에탄올 (1:1) 혼합용매 혹은 아세토니트릴/에탄올 (1:4) 혼합용매를 각각 사용하였으며 얻은 고체분산체를 각각 SD type A와 SD type B로 나타내었다. 고체분산체 제조시 상기의 유기용매가 약물의 안정성에 미

Table I—Formulations Compositions of Lovastatin PVP-based Solid Dispersion Systems Containing Various Solubilizers

Formulation	LOS	PVP	SLS	TW 80	OA	BHT	Cab-O-Sil	Magnesium stearate
F2	1	9	2	--	--	--	0.1	0.1
F3	1	9	3	--	--	--	0.1	0.1
F4	1	9	4	--	--	--	0.1	0.1
F5	1	9	--	1	--	--	0.2	0.1
F6	1	9	--	2	--	--	0.2	0.1
F7	1	9	--	3	--	--	0.2	0.1
F8	1	9	--	--	1	0.01	0.2	0.1
F9	1	9	--	--	2	0.02	0.2	0.1
F10	1	9	--	--	3	0.02	0.2	0.1
F11	1	9	3	2	1	0.01	0.2	0.1

Table II—HPLC Analytical Conditions of Lovastatin

Factors	Analytical conditions
Mobile phase	0.1% phosphoric acid : Acetonitrile = 3 : 7
Flow rate	1 ml/min
Detector(wavelength)	238 nm
Column	HAISIL 100 C18 5 μ m 150 \times 4.6 mm
Internal standard	Butyl paraben

치는 영향을 고찰하였다. 또한 SLS를 함유한 처방은 동시에 일정양의 물을 더 첨가하여 녹였다.

고체분산체 함유 캡셀의 제조

처방조성에 따라 제조한 고체분산체 분말과 magnesium stearate를 골고루 혼합하여 캡셀 충전용 분말을 얻었다. 1개의 캡셀당 20 mg LOS를 함유하도록 각 조성의 분말량을 정확히 계산한 후 크기가 0호인 경질캡셀에 충전하였다.

HPLC 분석

먼저 원료약물 100 mg을 취하여 100 ml되는 부피플라스크에 넣고 아세트니트릴/물(1:1) 혼용매로 약물을 완전히 녹인 후 100 ml로 맞췄다. 농도가 1000 ppm되는 표준 용액을 제조하였다. 용액을 희석하여 농도가 각각 0.1, 0.5, 1, 5, 10 및 20 ppm인 표준 약물용액을 얻었다. 이들 용액을 2.5 ppm의 표준물질 (butyl paraben) 용액과 혼합한 후, HPLC시스템에 20 μ l 주입하여 표준검량선을 작성하였다.

LOS의 HPLC 분석조건은 Table II에 나타내었다. 주입용량은 검량선 작성시와 마찬가지로 20 μ l로 하였다. 이 조건에서 LOS와 내부표준물질의 retention time은 각각 9.6분과 3.7분이었다.

함량 검사

각각의 처방에 따라 제조된 캡셀 중 분산체 분말 100 mg을 취하여 100 ml되는 부피플라스크에 넣고 아세트니트릴/물(1:1)의 혼용용매에 녹여서 100 ml로 맞췄다. 이를 원심분리기를 이용하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후 상등액을 취해 0.45 μ m 필터(Whatman, England)로 여과하였다. 여액을 취하여 이동상으로 20배 희석하여 이전에 언급한 방법으로 HPLC로 정량하였다.

안식각 측정

제조된 고체분산체 1.5 g을 취하여 밀면이 판관하고 반경이 10 cm인 사레위에 분체를 여두(삼각갈데기)로부터 1 cm

높이에서 유출시켜 퇴적시켰다. 안식각은 퇴적된 분체의 반경(r)과 높이(h)를 측정하여 다음의 식에 따라 구하였다.

$$\tan\phi = h/r$$

Scanning Electron Microscope (SEM) 관찰

처방조성에 따라 제조된 고체 분산체의 표면 형태 및 입자크기를 고찰하기 위하여 주사형 전자현미경을 사용하여 관찰하였다. 시료는 argon 기체하에서 얇은 gold-palladium sputter coater (Biorad E5100, Watford)를 사용하여 코팅한 후 10 kV의 가속 전압하에서 SEM으로 관찰하였다.

X-ray 회절 분석

LOS, PVP, LOS와 PVP의 1:9 물리적혼합물 및 LOS와 PVP의 1:9 고체분산체 (F1)의 물리적상태를 고찰하기 위하여 X-ray 회절 분석을 하였다. X-ray angle range는 3-40° 이었고 Ni 여과 Cu K α 선 (40 kV, 20 mA)을 사용하여 측정하였다. LOS와 PVP의 1:9 물리적혼합물은 유봉, 유발에서 곱게 간 후 사용하였다.

DSC 분석

약 5 mg의 LOS, PVP 및 고체분산체(F1)를 aluminum pan에 넣고 밀봉한 후 DSC 분석을 수행하였다. 온도 및 열류에 대한 표정은 indium을 사용하였다. 냉매로는 물을 사용하였으며 질소가스하에서 시료가 없는 aluminum pan을 reference로 하여 30-250°C의 온도 범위에서 10°C/min의 속도로 가열하였다.

용출 실험

시판정제(메바코정) 혹은 고체분산체 분말 함유 캡셀(SD Type B)의 용출특성을 비교평가하기 위하여 900 ml의 pH 1.2 인공위액 (대한약전 제7개정 봉해시험법 제1액)과 pH 6.8 인공장액 (대한약전 제7개정 봉해시험법 제2액)의 용출액을 사용하였고, 시험방법은 용출실험 제2법(Paddle method)에 따라 수행하였다. 시험액의 온도는 37 \pm 0.5°C, 회전속도는 50 rpm에서 실시하였다. 용출시작 후 인공위액에서 5, 15, 30, 60, 120분동안 인공장액에서는 5, 15, 30, 60, 120, 180 및 240분에 용출액 1 ml를 채취하고 즉시 동량의 용출용매를 보충하였다. 채취한 검액은 원심분리기를 이용하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후 상등액을 취해 0.45 μ m 필터 (Whatman, England)로 여과시킨 다음 이전에 언급한 HPLC 방법으로 미리 작성한 검량선으로부터 농도를 측정 후 용출율을 계산하였다.

결과 및 고찰

고체 분산체의 제조 및 특성

다양한 PVP형 고체분산체를 제조하고 이들의 물리적 특성을 고찰하였다. 처방 F7과 F10의 경우 비록 Cab-O-Sil의 양을 충분하게 증가시키면 분말이 성형되기는 하였지만 건조시간이 오래 걸리고 형성된 괴를 분쇄하는데도 어려움이 존재하였다. 처방 중 함유된 TW 80 또는 OA양이 F7이나 F10에서 함유된 양보다 증가될 경우, 주약의 용출속도는 증가될 수는 있지만 높은 점도의 액상이기 때문에 고체분산체 제조에 어려움이 있었다.

Figure 1은 고체분산체와 사용한 첨가제류의 형태 및 모양을 비교한 SEM사진을 나타낸 것이다. 처방 F3과 F11의

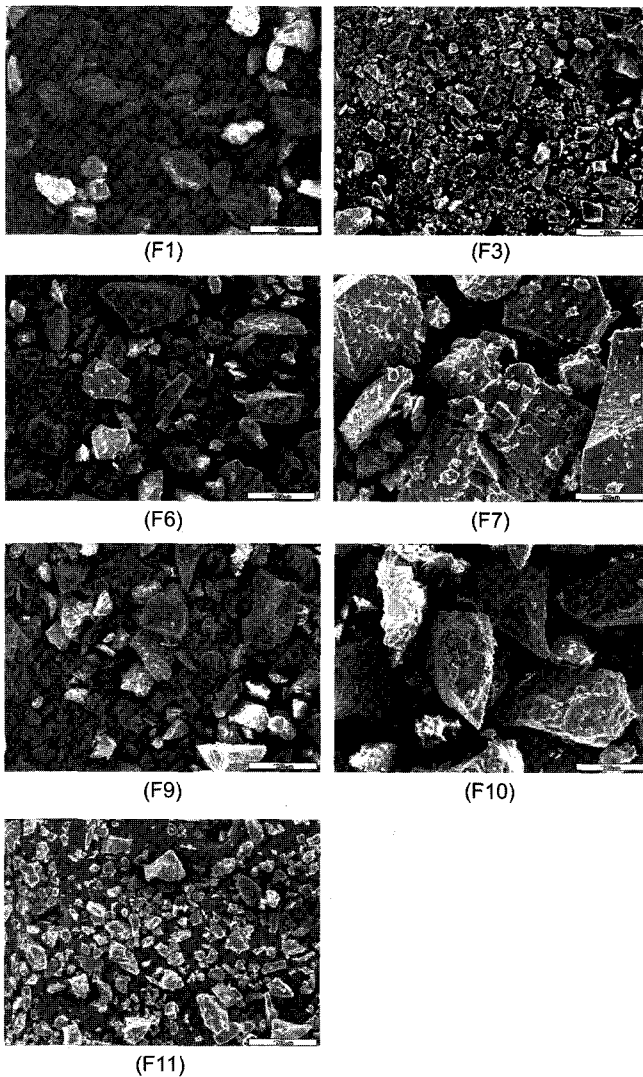


Figure 1—Surface morphologies of solid dispersion systems using scanning electron microscope.

Table III—Angle of Repose of Various Solid Dispersion Systems

Formulation code	Angle of repose \pm SD
F1	29.4 \pm 2.4
F2	30.2 \pm 1.6
F3	34.5 \pm 1.6
F4	38.2 \pm 2.2
F5	42.6 \pm 2.2
F6	44.7 \pm 1.6
F7	47.6 \pm 2.1
F8	32.4 \pm 2.3
F9	35.8 \pm 1.9
F10	35.2 \pm 3.1
F11	30.6 \pm 1.9

경우 기타 다른 처방들보다 훨씬 고운 분말의 고체분산체를 얻을 수 있었다. 또한 분말입자경은 작아 보이지만 입자가 비교적 규칙적인 형태를 나타내기 때문에 Table III에서 보듯이 우수한 유동성을 나타내리라 생각한다.

한편 다양한 처방조성으로 고체분산체를 제조한 후 유동성의 지표인 안식각을 측정하여 Table III에 나타내었다. 처방 중에서 F1, F2, F8과 F11이 상대적으로 작은 안식각을 나타내어 가장 우수한 유동성을 보였다. 단순히 TW 80을 가용화제로 함유한 처방 (F5, F6, F7)은 기타 처방들보다 훨씬 높은 안식각을 나타내었으며 TW 80의 양이 증가될수록 안식각이 점차 증대되었다. OA를 함유한 처방 (F8, F9, F10)은 비록 TW80을 함유한 처방보다 상대적으로 저하된 안식각을 나타내었지만 OA양이 증가됨에 따라 안식각이 증가하였다. 액체상태의 가용화제에 비하여 단순히 고체상태의 SLS를 함유한 처방 (F2, F3, F4)은 건조가 비교적 잘 되었고 분말 성형이 용이하였지만 안식각은 첨가된 SLS의 양이 증가될수록 오히려 증가되었다.

이상의 결과로부터 고체분산체의 제조에 사용된 가용화제의 조성 및 사용량에 따라 고체분산체 분말의 성상, 입자크기 및 유동성이 큰 영향을 받음을 알 수 있었다.

고체분산체 제조 중 유기용매가 약물안정성에 미치는 영향

본 실험에서 고체분산체 제조시 난용성인 약물을 용해하기 위하여 아세톤/에탄올(1:1)과 아세토니트릴/에탄올(1:4)의 혼합용매를 각각 사용하여 캡슐충진용 고체분산체(SD Type A와 SD Type B)를 제조한 후 약물의 함량을 고찰하였다.

Figure 2은 고체분산체 제조시 유기용매가 약물 함량에 미치는 영향을 고찰한 그림이다. 아세톤/에탄올을 1:1비율로 섞은 혼합용매를 사용하여 고체분산체 (SD Type A)를 제조한 경우, 측정된 약물함량이 전체적으로 이론함량에 비해 낮게

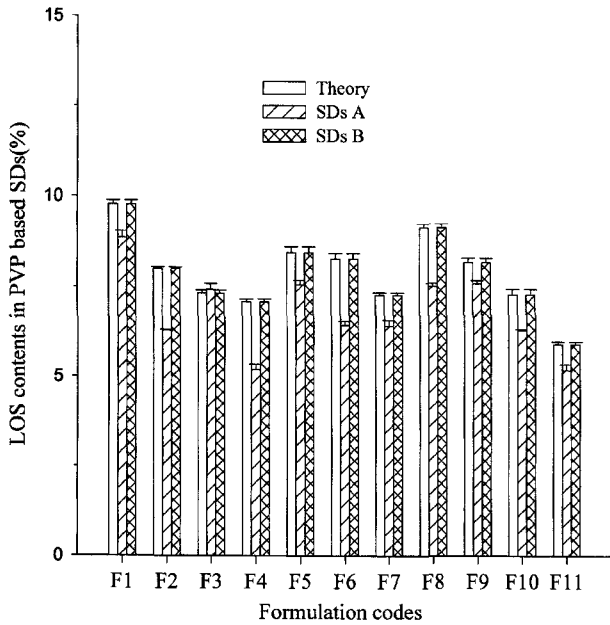


Figure 2—Effect of solvent compositions on LOS contents in the preparation of PVP-based solid dispersion systems.

나왔다. 특히 처방 F4의 경우, 실시 약물함량이 이론함량에 비하여 26% 정도로 많이 감소되었다. 반면에 아세토니트릴/에탄올 (1:4) 비율로 섞은 혼합용매를 사용하여 고체분산체 (SD Type B)를 제조한 경우, 실시 약물함량이 이론적 함량과 거의 비슷하였다. 아세토니트릴은 약물이 아세토니트릴에서 높은 용해도를 가지므로 에탄올만으로 녹지 않을 경우 소량의 아세토니트릴을 넣어 완전히 용해시켜 고체분산체를 제조하기 위하여 사용하였다. 또한 LOS는 아세톤과 에탄올에 모두 잘 녹으며 특히 아세톤에 잘 녹는다.

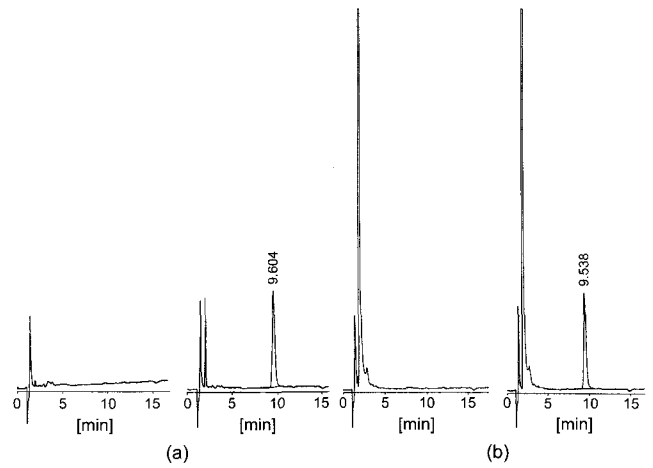


Figure 3—The HPLC chromatograms of LOS dissolved in (a) acetonitrile and (b) acetone (1 ppm).

약물을 단순 아세토니트릴 또는 아세톤에 녹여 (1 ppm LOS용액) 분석한 액체크로마토그램을 Figure 3에 각각 나타내었다. 두 가지 유기용매에서 모두 약물의 분해산물피크는 관찰할 수 없었으며 항상 같은 농도의 약물 피크를 얻을 수 있었다. 따라서 아세톤/에탄올 혼합용매를 사용하여 제조한 고체분산체내의 약물의 함량 감소는 적어도 제조에 사용한 아세톤 혹은 아세토니트릴 자체의 영향이라 볼 수 없었다. 그러나 아세톤/에탄올 혼합용매하에서 사용된 가용화제, 첨가제 혹은 제조 공정 조건에 의해서 약물의 안정성이 영향을 받을 수 있으나 보다 자세한 LOS의 함량 감소 원인은 더욱 고찰할 필요가 있다. 그러나 적어도 LOS의 경우 고체분산체를 제조할 때 사용한 유기 용매의 종류에 따라 첨가제류의 선정 및 제조 공정을 고려할 필요가 있다고 생각한다.

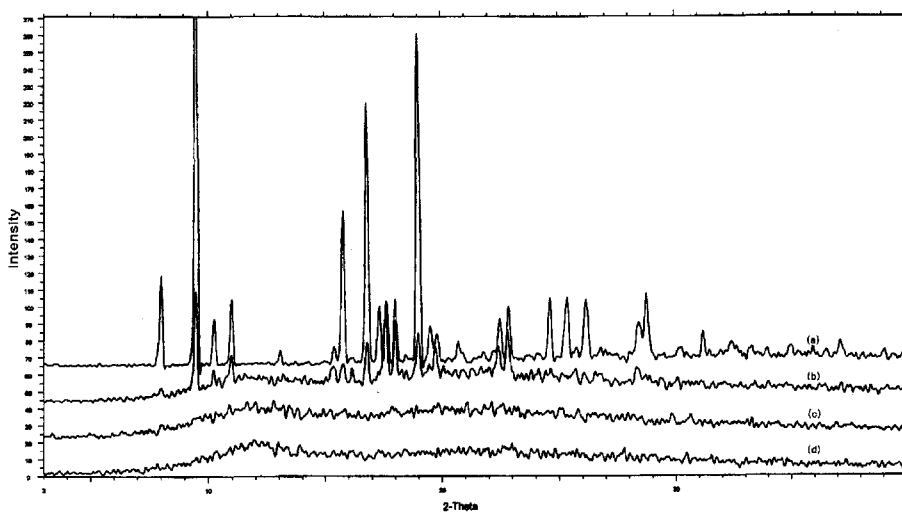


Figure 4—The X-ray diffraction patterns of (a) LOS; (b) Physical mixture; (c) Solid dispersion system (F1); (d) PVP.

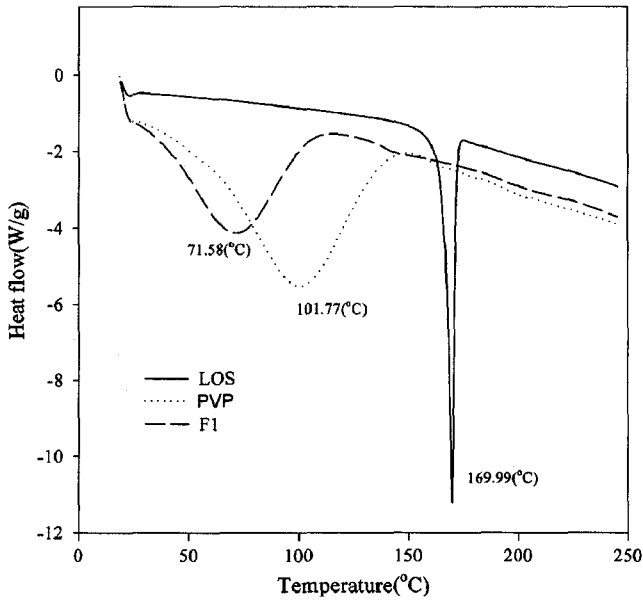


Figure 5—The DSC thermograms of LOS, PVP and solid dispersion system.

X-ray 회절 및 DSC 분석

Figure 4는 LOS, 첨가제인 PVP, 물리적 혼합물 및 고체 분산체 (F1)의 X-ray 회절 양상을 결과를 나타내었다. 고체 분산체(F1)의 회절양상이 약물 제제나 혹은 물리적 혼합물 과 비교하여 현저히 결정성이 감소됨을 나타내고 있음을 알 수 있었다. 결국 LOS는 고분자 기체인 PVP 내에 무정형 결정으로 존재함을 알 수 있었다. 한편 Figure 5는 LOS, 첨가제인 PVP 및 고체분산체 (F1)의 DSC 열분석 결과를 나타낸 것이다. LOS는 169.9°C에서, PVP는 101.7°C에서, 1:9 고체분산체 (F1)는 71.5°C에서 특이적인 흡수 피크를 나타내었다. 고체분산체 (F1)의 경우 169.9°C에서 나타났던 LOS의 peak와 101.77°C에서 나타났던 PVP의 peak가 없어 지고 더 낮은 온도인 71.5°C에서 하나의 흡수 피크가 나타났다. 이는 LOS와 PVP사이에 부분적으로 새로운 공용혼합물을 형성하였을 가능성이 크다고 생각한다. 고체분산체 내 약물의 결정성과 열분석 결과로부터 약물의 물성 변화는 고체분산체로부터 약물의 용출양상에 중요한 영향을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

가용화 조성물 함유 고체분산체 캡셀의 용출

고체분산체 제조시 기초 예비실험에서 LOS와 PVP의 비율이 1:9일 때, 그리고 LOS와 SLS의 비율이 1:3일 때 제일 큰 가용화 효과를 나타내었다. LOS와 OA의 비율이 1:1 과 1:2일 때 약물용출은 거의 비슷한 양상을 나타내었고 LOS와 TW 80의 비율이 1:2일 때가 1:1일 때보다 약간 증

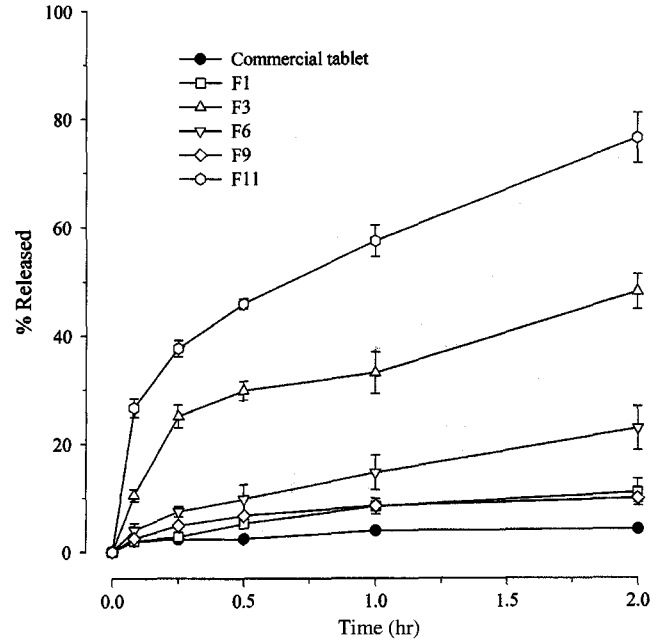


Figure 6—Dissolution profiles of lovastatin from commercial tablet and PVP-based solid dispersion capsules in simulated gastric fluid (pH 1.2).

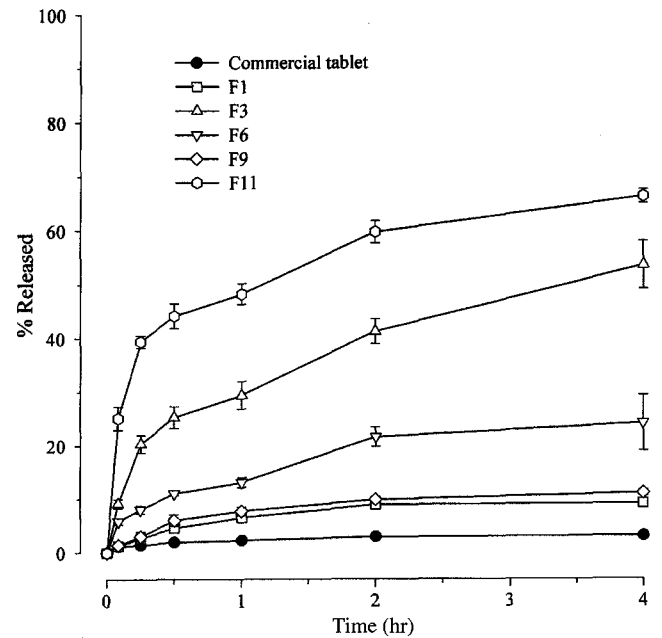


Figure 7—Dissolution profiles of lovastatin from commercial tablet and PVP-based solid dispersion capsules in simulated intestinal fluid (pH 6.8)

가된 용출양상을 나타내었다.

따라서 본 연구에서는 LOS 고체분산체(SD Type B) 11 가지 처방 중 대표적인 처방 F1, F3, F6, F9, F11을 선정 하여 LOS가 20 mg 함유되도록 제조된 고체분산체 분말과

활택제를 섞어 캡셀에 충전한 후 pH1.2의 인공위액과 pH 6.8의 인공장액에서 용출양상을 시판정제와 Figure 6와 Figure 7에 각각 비교하였다.

LOS함유 시판정 (메코바정)의 용출은 인공위액 및 인공장액에서 모두 매우 낮게 나타났으며 용출 시작 2시간 후의 용출율이 3-4%정도 밖에 되지 않았다. 각 처방에 따라 제조한 고체분산체 함유 캡셀은 인공위액 또는 인공장액에서 모두 비슷한 용출경향을 나타내었다. 가용화제를 첨가하지 않고 단순 PVP를 수용성 기질로 하여 제조한 고체분산체 (F1) 함유 캡셀과 OA를 가용화제로 사용한 고체분산체 (F9) 함유 캡셀은 비슷한 용출양상을 나타냈으며 시판정제와 비교할 때 현저한 용출 증가를 나타내지 않았다. 한편 계면활성제 TW 80을 가용화제로 사용한 고체분산체 (F6)함유 캡셀은 OA를 가용화제로 사용한 고체분산체 함유 캡셀보다 인공위액과 인공장액에서 모두 용출시작 2시간 내에 2배정도 증가된 용출을 보였다. 계면활성제 SLS를 가용화제로 사용한 고체분산체 (F3)함유 캡셀은 F6 또는 F9 처방보다 훨씬 증가된 용출양상을 나타내었는데 용출시작 2시간 내에 인공위액에서 48%, 인공장액에서 41%되는 높은 용출율을 나타내었다.

한편 상기의 가용화 조성물을 적절히 혼합하여 고체 분산체를 제조한 F11을 함유하는 캡셀의 경우 가용화제인 SLS, TW 80 및 OA 모두의 가용화 효과로 말미암아 기타 다른 처방으로 제조한 고체분산체 함유 캡셀보다 훨씬 증가된 용출양상을 나타내었다. 인공위액과 인공장액에서 용출시작 2시간 내에 각각 76%와 60%되는 높은 용출율을 나타내었다.

본 실험에서는 가용화 조성물로 TW 80, SLS 및 OA가 사용되었는데 가용화 효과는 SLS>TW 80>OA순으로 나타났다. 특히 TW 80은 o/w형 유화제로서 수용성이 높으므로 인공위액 또는 인공장액 모두에서 약물이 잘 녹을 수 있도록 하기 위해 사용하였다. SLS는 산이나 염기성 용액 모두에서 효과적으로 약물을 가용화 할 수 있는 물질로서 약물의 용해도를 증가시키는데 현저한 효과를 나타내었다. 한편 지방산인 OA의 경우 LOS의 용출 증가에 대한 영향은 낮았으나, 난용성인 약물의 생체 이용율을 향상시키기 위한 흡수 촉진제로 많이 사용되고 있으므로 *in vivo* 연구에서 약물 흡수에 대한 촉진여부 그리고 생체이용율에 대한 영향을 추후 평가해볼 필요가 있다.

결론적으로 TW 80, SLS 및 OA 등 계면활성제류나 지방산류 등을 적절히 혼합 처방하여 유동성이 우수하고 입자성이 고운 고체분산체를 제조할 경우 다양한 난용성 약물군의 용출향상 및 생체이용율 증가에 응용될 수 있는 가용화 조성물을 확립할 수 있으리라 사료된다. 그러나 본 연구

처방의 LOS 고체분산체에 대한 *in vivo* 연구는 추후 계속 연구할 필요가 있다고 생각한다.

결 론

난용성인 LOS를, 가용화제(SLS, Tween80, oleic acid)를 함유하는 PVP를 기질로하여 고체분산체를 제조한 후 충전한 경질캡셀에 대하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 고체분산체 제조에 사용된 가용화제의 종류 및 사용량에 따라 고체분산체 분말의 성상, 입자크기가 변하였으며 또한 유동성의 지표인 안식각에 큰 영향을 줄 수 있었다.
2. 고체분산체 제조과정에서 난용성인 약물을 가용화하기 위하여 사용한 아세트/에탄올 보다는 아세트니트릴/에탄올 (1:4)의 혼합용매를 사용하였을 때 안정하였으나 HPLC 자료로부터 약물의 안정성은 유기용매 자체의 영향이라 할 수 없었다.
3. 가용화 조성물을 각각 사용하기보다는 TW 80, SLS, OA등 가용화제를 모두 첨가하여 고체분산체를 제조할 경우 다양한 난용성 약물군들의 용출향상 및 생체이용율 증가에 응용될 수 있는 가용화 조성물을 확립할 수 있으리라 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부에서 지원한 보건의료연구개발사업 [02-PJ1-PG11-VN02-SV01-0002]의 지원에 의해 이루어졌으며 이에 감사드립니다. 또한 본 연구의 실험에 도움을 준 김지선에게도 감사드립니다.

문 헌

- 1) M.S. Brown and J.L. Goldstein, Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemia: In *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, A.G. Gilman, T.W. Rall, A.L. Nies, & P. Taylor (Eds.), Pergamon Press, Oxford, pp. 874-896 (1991).
- 2) R.J. Havel and E. Rapaport, Management of primary hyperlipidemia, *New Eng. J. Med.*, **332**, 1301-1307 (1995).
- 3) C. Alberto and B. Stefano, New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins, *Pharmacol. Ther.*, **84**, 413-428 (1999).
- 4) J.W. Christians and L.C. Floren, Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: Are the statins mechanistically similar? *Pharmacol. Ther.*, **80**, 1-34 (1998).
- 5) K.H. Kim, Y.S. Rhee, J.H. Bae, S.C. Chi, and E.S. Park, Improvement of dissolution rate of poorly water soluble

- drug using self-microemulsifying drug delivery system, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**, 37-45 (1999).
- 6) Y.B. Jun, S.I. Kim, and Y.I. Kim, Effect of surfactants on dissolution rate of mefenamic acid capsules, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 121-127 (1990).
 - 7) R. Cavalli and M. Rosa Gasco, Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin, *Int. J. Pharm.*, **238**, 241-245 (2002).
 - 8) S. Spireas and S. Sadu, Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts, *Int. J. Pharm.*, **166**(2), 177-188 (1998).
 - 9) A. Portero, C. Remunan-Lopez, and J.L. Vila-Jato, Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the poorly water soluble drug nifedipine, *Int. J. Pharm.*, **175**(1), 75-84 (1998).
 - 10) S.C. Shin, I.J. Oh, and I.B. Koh, Enhancement of dissolution properties of poorly soluble drugs(V): Enhanced dissolution of furosemide by cogrinding or coprecipitating with povidone, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 193-198 (1990).
 - 11) P. Mura, A. Manderioli, G. Bramanti, and L. Ceccareli, Properties of solid dispersions of naproxen in various polyethylene glycols, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**, 909-916 (1996).
 - 12) M. Moneghini, A. Carcano, G. Zingone, and B. Perissutti, Studies in dissolution enhancement of atenolol. Part I, *Int. J. Pharm.*, **175**(2), 177-183 (1998).
 - 13) A.T.M. Serajuddin, P.C. Sheen, and M.A. Augustine, Effect of amphiphilicity on the dissolution and bioavailability of a poorly water soluble drug from solid dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **77**(5), 414-417 (1988).
 - 14) P.C. Sheen, Vinod K. Khetarpal, and Colin E. Rowlings, Formulation studies of a poorly water-soluble drug in solid dispersions to improve bioavailability, *Int. J. Pharm.*, **118**, 221-227 (1995).
 - 15) J.Y. Jung, S.D. Yoo, and K.H. Lee, Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique, *Int. J. Pharm.*, **187**, 209-218 (1999).