

분무건조 방법으로 제조된 미립구에서 Sibutramine의 방출거동

박정수 · 오정수 · 오재민 · 김윤태 · 이준희 · 모종현 · 이해방* · 강길선[†]

BK-21 고분자 BIN 융합 연구팀, *한국화학연구원 생체분자전달제어팀

(2007년 8월 23일 접수, 2007년 11월 22일 채택)

Sibutramine Release Behavior from Microspheres Prepared by Spray-Dry Method

Jung Soo Park, Jung Soo Oh, Jae Min Oh, Yun Tae Kim,
Jun Hee Lee, Jong Hyun Mo, Hai Bang Lee*, and Gilson Khang[†]

BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team,

Chonbuk National University, 664-14 Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

*Nanobiomaterials Lab., Korea Research Institute of Chemical Technology,

P. O. BOX 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

(Received August 23, 2007; Accepted November 22, 2007)

초록 : 시부트라민은 비만을 치료하기 위한 식욕억제제로서 높은 결정성을 갖는 난용성 약물이다. 이러한 난용성 약물의 용해도를 증가시키기 위하여 고체분산법을 바탕으로 한 분무건조기를 이용하여 미립구를 제조할 수 있었다. 제조된 미립구는 주사전자현미경을 이용하여 제조시 사용한 용매에 따른 미립구 형태차이를 확인할 수 있었으며 용매증발 속도가 빠를수록 구형을 이루는 것을 확인할 수 있었다. X선 회절기를 이용하여 제조된 미립구에서 시부트라민의 결정성이 10%이하로 감소되었음을 확인하였다. 제조된 미립구는 pH 1.2와 pH 6.8에서 방출을 실시하였으며 시부트라민이 pH에 따라서 용해도 차이가 크다는 것을 확인하였다. 또한, 경질 캡슐을 이용한 것이 정제형태보다 방출이 약 4배 정도 빠르다는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 제형의 형태에 따라 방출거동이 조절될 수 있음을 확인하였다.

Abstract : Sibutramine is a highly crystalline and poorly water soluble drug as the appetite depressant for obesity treatment. In order to increase water solubility of sibutramine, microspheres including sibutramine were prepared by solid dispersion method using a spray dryer. The crystallinity and morphology of the prepared microspheres were confirmed by SEM and XRD. The morphology of microspheres has gradually changed into spherical shape as increasing evaporation rate of solvent. According to XRD analysis, crystallinity of sibutramine in microspheres was decreased by below 10%. Release behavior of microspheres was investigated at pH 1.2, pH 6.8, and solubility of the sibutramine was significantly different depending on pH. The hard capsule showed fast release of sibutramine comparing with the tablet. These results demonstrated that the pharmaceutical preparation is able to control the release behaviors.

Keywords : sibutramine, microsphere, spray dryer, controlled release.

서 론

비만은 조기사망의 위험과 삶의 질을 위협하고 질병을 유발하는 만성적 질병이며¹ 유전적, 환경적, 사회·개인 삼리요소들의 복잡한 상호작용으로 인한 결과이다.² 비만 치료는 개인의 건강과 관련하여 막대한 비용이 소모됨에 따라서 무거운 짐이 되고 있다.

일반적으로 사람이 성장해 감에 따라서 60세까지 체중이 증가하며 20세와 60세 사이에서 평균 15~20 kg이 증가하고 비만인 사람들은 평균 1~2 kg/year이며 대부분의 경우에는 5~10 kg/year로 증가한다고 밝혀지고 있다.³ 비만이 원인이 되어 발생한 제반 병태가 최종적으로 동맥경화성 질환을 일으키며 이들을 단순히 비만의 합병증이 아닌 하나의 질환으로 묶어서 인식할 필요가 제기되고 있다. 세

계보건기구(WHO)의 World Health Report는^{4,5} 2002년 전 세계의 사망원인 중에서 심혈관질환이 30%에 이르는 것으로 보고하였으며, 향후 세계적인 보건정책으로 선진국은 물론 개발도상국에서도 과잉 영양에 대한 대책, 즉 비만의 해결이 가장 중요한 대책의 하나로 인식하고 있다. 그러나 현대인들은 바쁜 일상으로 인하여 체중감량을 위하여 약물 치료에 의존하고 있으며 현재 비만 치료에 의해 사용되는 대표적인 약물은 Orlistat (XenicalTM, 한국로슈), Sibutramine (ReductilTM 또는 MeridiaTM, 한국에보트)이 사용되고 있다.

세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 저해제인 시부트라민(Sibutramine, Figure 1)은 초기에는 1980년대에 항우울제로서 거론되었으나⁶ 이에 대한 임상연구가 보고되지 않았다. 그 후 연구들로부터 비만을 관리하기위해 장기간 복용했을 때 비만치료제로서 효용성이 입증되었다.⁷ 1997년 FDA에 승인을 받았고 1999년에는 유럽연합에 승인을 받은 약물이다.⁸ 시부트라민은 포만감유도와 열 생산에 의

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

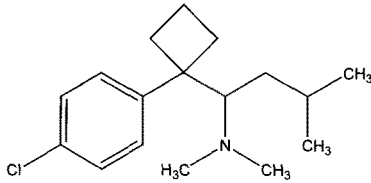


Figure 1. Chemical structure of sibutramine base.

한 이중 메카니즘에 의해서 식욕억제 작용을 하게 된다.⁹

이러한 시부트라민 유리염기는 물 또는 염기성 용매 중에서 난용성 약물이다.¹⁰ 매질의 pH가 상승함에 따라 용해도가 급격히 떨어져 중류수 및 pH 6.8 완충용액에서는 거의 녹지 않아 생체이용률에 문제가 있을 수 있다. 또한 염산 시부트라민에 비해 시부트라민 유리염기가 pH에 따른 용해도 차이가 훨씬 심하기 때문에 음식물에 따른 흡수 편차가 염산 시부트라민보다 상당히 클 수 있다.^{11,12}

따라서 이러한 문제를 해결하기 위하여 분무건조기를 이용하여 미립구를 제조하고 약물을 고체분산화시켜 결정성을 감소시키고 약물의 용해도를 증가시켜서 경구용제제로 이용하기 위한 가능성을 확인하고자 하였다. 미립구를 제조하기 위하여 본 실험에서 이용한 Eudragit RS는 아크릴과 메타크릴산 에스테르 공중합된 생체적합성 고분자로서 물에 대한 투과도가 pH에 영향을 받지 않으며 팽윤되지 않는 특성을 가지고 있다.¹³ 또한 아크릴-메타크릴 고분자들은 경구용제제에 주로 사용되어 왔고 물에 대한 불용성과 팽윤되지 않는 특성으로 인하여 약물방출을 조절하기 위한 매트릭스로서 이용되고 있다. 또한 본 연구에서 난용성 약물의 용출률을 증가시키기 위해 사용한 폴리비닐피롤리돈(poly N-vinylpyrrolidone, PVP)은 생체적합성 고분자이며 무정형 고분자로서 고분자 지지체로부터 난용성 약물의 용출을 향상시킬 수 있다고 보고되고 있으며 수용액에서 pH에 영향을 받지 않으면서 안정한 성질을 갖고 있다.¹⁴⁻²²

따라서, 본 연구에서는 난용성 약물인 시부트라민을 분무건조기를 이용하여 약물을 고체분산화하여 약물의 용출률을 증가시키고자 하였으며 난용성 약물의 용출률을 증가시키기 위한 첨가제인 PVP의 영향을 알아보려고 하였다. 또한 미립구를 제조하기 위하여 약물 전달 매트릭스, 약물 및 부형제를 분무건조하기 위해 사용한 용매를 달리하여 용매의 종류에 따라 용출이 달라질 수 있는지 여부를 알아보려고 하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 연구에서 사용된 시부트라민 베이스는 Chongqing Shenghuaxi Pharm. (중국)에서 구입하였다. 약물의 용출률을 증가시키기 위하여 사용한 부형제인 PVP K-30은 Showa Chem. Co. Ltd. (Tokyo, Japan) 제품을 구입하여 사용하였다. 유드라깃 RSPO는 Degussa (Korea)에서 구입하여 사용하였다. 또한 제조한 미립구와 방출형태를 비교하기 위한 대조군으로서 리덕틸캡셀(염산 시부트라민)은 한국 애보트사에서 구입하여 사용하였다. 용매에 따른 방출을 확인하기 위하여 사용한 메탄올은 Fischer Scientific 제품을 구입하였으며 그 외의 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

분무건조기를 이용한 미립구 제조. 본 실험에서 미립구를 제조하기 위

하여 사용한 분무건조기는 Spray Dryer SD-1000(Eyela, Japan)을 이용하였다. 먼저 실험 배치에 따라 약물 전달 매트릭스인 Eudragit RSPO를 용매에 완전히 용해시킨 후 부형제 및 약물 순서로 배치에 해당하는 용매에 물질을 용해시켰다. 그 후, Table 2에 제시한 변수들을 설정하고 제조하여 미립구를 얻을 수 있었다. 이렇게 제조된 미립구는 사용하기 전까지 습기를 제거하여 4 °C에서 보관하였다.

미립구의 형태학적 관찰. Bio-LV-SEM(Model: S-3000N, HITACHI Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 제조된 미립구의 외부 형태와 크기를 확인하였다. SEM 사진 촬영을 위하여 시료를 탄소테이프를 사용하여 금속판 위에 고정시킨 후, 아르곤 가스를 충전하여 OsO₄ 코팅을 5초간 실시하였다. 코팅이 완료된 시료는 전자현미경을 이용하여 10 kV에서 관찰하였다.

제제의 결정학적 특성. 제조한 미립구의 결정학적 구조를 관찰하기 위하여 X선 회절분석기(XRD, D/MAX-2200V, RIGAKU, Japan)를 이용하여 각각의 제형을 분석하였다. 약물과 고분자의 혼화도 및 약물과 고분자의 상호작용을 알아보기 위해 시부트라민과 Eudragit RSPO 및 이들의 혼합물에 대해 각각 분석하였다. XRD는 40 kV의 전압과 25 mA의 전류에서 분당 4의 각도(4°/min)로 2θ의 값을 10~60° 측정범위에서 분석하였다.

미립구에 포접된 약물 함량 결정. 미립구내에 포접시킨 시부트라민의 포접률을 분석하기 위하여 먼저 20 mg의 미립구를 2 mL의 디클로로메탄에 넣어 Eudragit RSPO를 녹이고 난용성 약물을 추출하기 위하여 메탄올 18 mL를 첨가한 후, 미립구 내에 존재하는 시부트라민을 추출하였다.²³ 상등액 1 mL을 취하여 공극의 크기가 0.5 mm인 PTFE 필터로 여과 후 20 mL를 취하여 225 nm에서 HPLC를 사용하여 측정하였다. 이렇게 구한 값을 다음의 포접률을 얻기 위한 공식을 이용하여 구하였다.

$$E \cdot E = \frac{\text{Amount of drug in microspheres}}{\text{Total amount of polymer for to the system}} \times 100\%$$

Encapsulation efficiency (E·E)는 약물의 포접 효율을 나타낸다.

미립구의 생체의 방출거동. 제조한 미립구의 방출실험은 USP 제 2법 패들법으로 실시하였다. 방출거동을 확인하기 위하여 경질 캡슐에 70 mg의 미립구를 포함한 것과 70 mg의 미립구를 5 mm 몰드를 이용하여 주입한 후, 가압 프레스(MH-50Y CAP 50 tons, Japan)를 이용하여 10초 동안 20 Kgf/cm²의 힘을 가하여 정제를 제조하여 생체의 방출실험 전까지 0 °C에서 보관한 후 사용하였다. 이때 용출액은 인공위액(pH 1.2)과 인공장액(pH 6.8)에서 DST-610 (Fine Sci. Instr., Korea) 용출기를 사용하여 약물 방출 실험을 진행하였으며 패들 속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 37±0.5 °C로 설정하여 실험을 실시하였다. 일정한 시간간격으로 시료를 1 mL씩 채취하였으며 각 시료의 샘플수는 3개로 하였다(n=3).

HPLC 분석. 모델 약물인 시부트라민의 약물 방출거동을 확인하고 포접률을 알아보기 위하여 HPLC로 정량하였다. 이동상은 메탄올 : 중류수 : 트리에틸아민의 비율을 80 : 20 : 0.3 (v/v/v)로 제조한 후 인산을 이용하여 pH를 4.5로 조절하여 제조하였으며 사용 전에 항상 초음파분쇄기를 이용하여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다.

Table 1. Preparation Condition of Microspheres

Batch No.	Eudragit RSPO (g)	Sibutramine (g)	PVP K-30 (g)	Solvent	Encapsulation efficiency (%)	Microsphere size (Size±STD mm)	Type
1.	6	1	1	DCM	90.6	3.9±1.2	Capsule
2.	6	1	1	MeOH	83.8	4.2±1.3	
3.	6	1	-	DCM	91.0	5.1±1.5	
4.	6	1	1	DCM	90.6	3.9±1.2	Tablet
5.	6	1	1	MeOH	83.8	4.2±1.3	
6.	6	1	-	DCM	91.0	5.1±1.5	

시부트라민 유리염기의 검출 파장은 225 nm로 하였으며 분석에 이용한 컬럼으로는 ProntoSIL Eurobond C₁₈(4.0×150 mm, 5 mm) Bischoff Chromatography사 제품을 이용하였다. 유속은 0.8 mL/min, 시료 주입량은 20 mL로 설정하여 분석하였다.

결과 및 토론

미립구의 특성분석. 본 연구에 사용한 시부트라민 유리염기의 구조식은 Figure 1에 나타내었다. 시부트라민을 포접시킨 미립구에 관한 제조 변수인 고분자, 부형제, 용매, PVP K-30의 유무, 제형의 형태 차이와 미립구의 크기, 포접률의 차이는 Table 1에 나타내었다. 약물의 포접률은 80~90%의 범위로 나타났으며 부형제의 유무에 따른 포접률 차이는 나타나지 않았으나 제조할 때 사용한 용매에 대한 차이는 약 10% 정도 발생함을 확인할 수 있었다. 이러한 이유는 제조시 사용한 용매의 용매증발 속도와 관련이 있다.²⁴ Table 2에서 볼 수 있듯이 미립구를 제조하기 위한 고정된 온도에서 Table 3의 용매의 물리적 특징에서 용매 증발 속도를 비교했을 때, 디클로로메탄이 약 7배 정도 더 빠르기 때문인 것으로 사료된다. 이것은 용매증발 속도가 빠를수록 미립구 외부 고분자 층이 빠르게 경화되는 결과를 갖게 하여 약물의 포접률을 높게 하는 결과를 갖게 하였다. 또한 용매증발법을 이용한 미립구를 제조한 실험에서 포접률을 비교했을 때, 분무건조기를 이용해서 제조한 미립구에서 포접률이 더 높을 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 분무건조기가 아닌 물리적 교반기나 균질화기를 이용하여 미립구를 제조할 때, 미립구를 안정화시키기 위해 일정한 속도로 연속상에 교반하는데 분무건조기보다 용매증발 속도가 느리고 연속상으로의 약물이 유출될 수 있는 가능성이 높기 때문으로 사료된다.^{25,26}

미립구의 형태학적 관찰. Figure 2는 미립구를 제조하기 위한 변수에 따른 미립구의 표면, 크기 및 형태를 나타낸 것이다. SEM 사진에서 볼 수 있듯이 디클로로메탄을 이용하여 미립구를 제조한 Figure 2의 (a)와 (c)는 외형이 둥근 형태를 가지고 있음을 확인할 수 있었으나 메탄올을 이용하여 제조한 Figure 2의 (b)는 원형을 유지하지 못하고 있는 것을 볼 수 있었다. 이러한 현상은 미립구를 제조하기 위해 사용한 용매의 증발 속도와 사용한 약물의 결정성과 관련이 있는 것으로 사료되며 본 연구에서 사용한 시부트라민과 같은 결정성 약물을 용매증발법을 이용하여 미립구를 제조할 때, 일정한 온도에서 디클로로메탄과 같은 증발속도가 빠른 용매로 제조하게 되면 약물이 결정형태를 갖추기 전에 고형화되어 원형을 유지하게 되는 반면 메탄올과 같은 증발속도가 상대적으로 느린 용매를 이용하여 미립구를

Table 2. Conditions for Spray Drying of Sibutramine Solutions

Parameter	Setting
Inlet temperature (°C)	70
Outlet temperature (°C)	45
Pump (mL/min)	3
Flow (m ³ /min)	0.3
Atomizing (×10 kPa)	10

Table 3. Physical Properties of Solvents Used to Fabricate Microspheres

Property	DCM	MeOH
Formula	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ OH
Molecular weight (Da)	84.93	32.04
Evaporation rate (n-butylacetate=1)	14.5	1.81

제조하게 되면 용액상태의 약물이 약물의 결정성에 의하여 구형을 유지하지 못하고 네모형태의 각진 입자를 갖는 것을 확인할 수 있었다. 그 밖에 제조시 변수로 이용한 부형제의 유무와는 무관하게 모두 고르게 입자의 표면이 매끄럽게 이루어져 있음을 SEM 결과를 통하여 확인할 수 있었다.

분무건조기술을 이용하여 제조한 미립구의 크기는 Table 1에 제시하였다. 본 연구에서 알아보고자 한 부형제 유무와 용매의 차이에 따른 입자의 크기는 모두 오차범위에 있기 때문에 큰 차이가 없는 것을 확인할 수 있었다. 미립구의 크기는 크게 미립구 제조시 사용한 고분자의 분자량, 농도, 약물의 농도, 점도 및 유화제의 양, 제조 온도 및 물리적 교반기와 균질화기를 이용할 때 교반속도에 의해 영향을 받을 수 있다고 보고되고 있다.²⁷⁻²⁹ 본 연구에서는 분무건조기를 이용하여 미립구를 제조할 때, 약물의 농도, 미립구를 제조하기 위하여 사용한 고분자의 농도 및 미립구 제조온도를 일정하게 고정시켰기 때문에 입자의 크기가 큰 차이가 없이 제조되었음을 확인할 수 있었다.

미립구의 결정학적 특성분석. 시부트라민, 유드라짓, PVP 및 시부트라민을 포접한 미립구의 결정성을 확인하기 위하여 X-선 회절기를 사용하여 특성을 결정하였다. Figure 3의 (a)에서 볼 수 있듯이 시부트라민은 매우 높은 결정성을 가지고 있으며 결정피크는 13.9, 14.8, 16.5, 17.1, 20.2, 20.7, 24.2, 25.8°의 2θ 값에서 시부트라민 특성 피크가 나타나며 주로 10~30° 부근에서 시부트라민 약물의 결정피크가 존재하는 것을 확인할 수 있었다. 본 실험에서 사용한 유드라짓 RSPO와 PVP는 Figure 3의 (b)와 (c)에서 볼 수 있듯이 무정형을 보이는 것으로 확인할 수 있었다. 또한 시부트라민 미립구를 포접한 실험군 (d), (e), (f)에서 볼 수 있듯이 본래의 시부

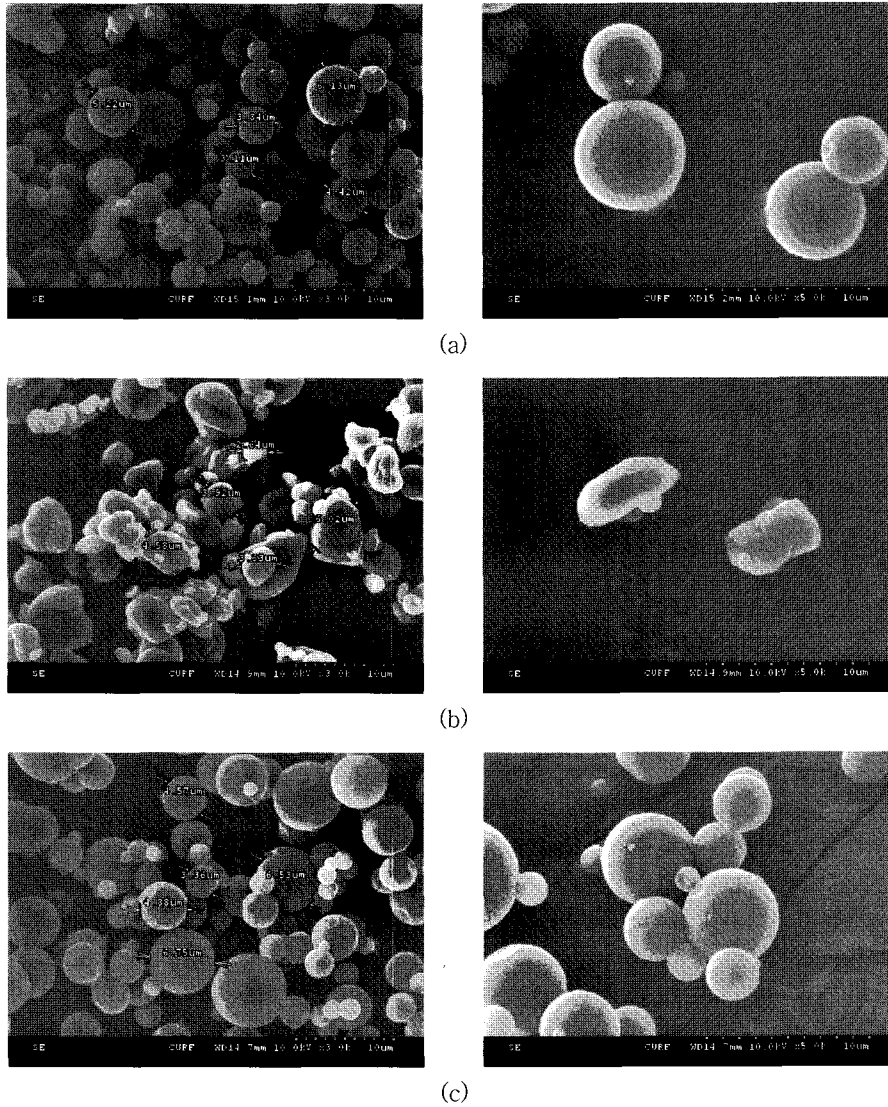


Figure 2. SEM micrographs of spray-dried microspheres. (a) batch no. 1, (b) batch no. 2, and (c) batch no. 3.

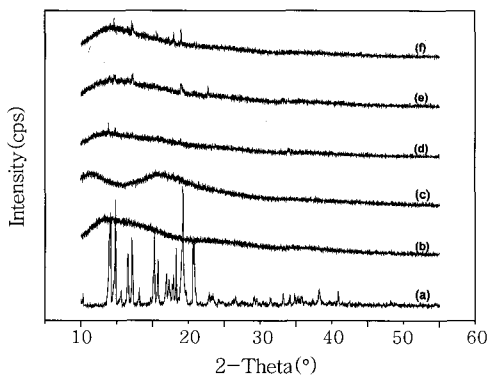
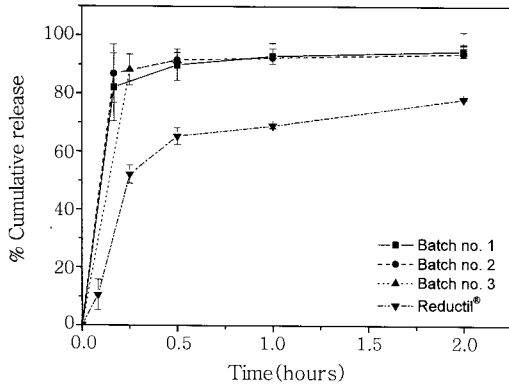


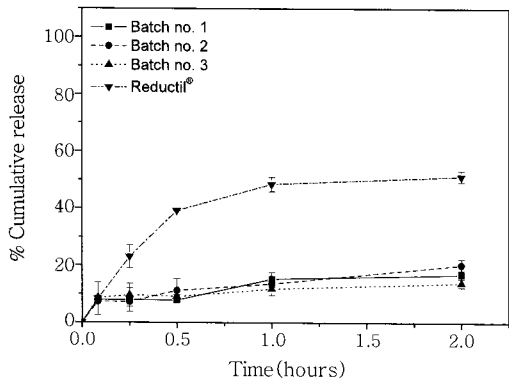
Figure 3. X-ray diffraction diagrams of (a) sibutramine, (b) Eudragit RSPO, (c) PVP K-30, (d) batch no. 1, (e) batch no. 2, and (f) batch no. 3.

트라민 약물의 결정성 피크의 세기보다도 포접된 시부트라민의 결정성 피크의 세기가 약 10% 이하로 낮춰졌음을 확인할 수 있었다.

용매에 따라서 Figure 3의 (d)와 (e)를 비교해 보면 (d)의 디클로로메탄을 이용하여 제조한 미립구가 (e)의 메탄올을 이용하여 제조한 미립구보다 결정성이 더 낮음을 확인할 수 있었다. 이것은 Figure 2의 SEM 결과에서와 마찬가지로 Figure 2의 (a)는 구형을 이루고 있는 반면에 (b)는 각진 입자형태를 이루고 있는 것으로 보아 디클로로메탄의 증발속도가 더 빨라서 용액상태의 약물이 결정성을 갖추기 전에 구형의 입자를 형성하여 이러한 결과를 갖게 한 것으로 사료된다. 또한 부형제가 약물의 결정성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Figure 3의 (d)와 (f)를 비교해 보면 부형제를 포함하여 제조한 (d)가 더 결정성이 낮음을 확인할 수 있었다. 이것은 Figure 3의 (c)에서 볼 수 있듯이 PVP가 무정형이기 때문이며 PVP가 약물의 결정성을 낮춰주어 난용성 약물의 용해도를 증가시켜 줄 수 있음을 X-선 회절 분석을 이용하여 확인할 수 있었다. 이상의 XRD 결과를 통하여 PVP가 결정핵을 형성하는 약물분자들의 회합과 결정성장을 억제하며, 약물과 PVP 사이의 상호작용이 결정화에서 억제, 지연의 요인이 될 수 있음을 확인할 수 있었다.³⁰



(a)

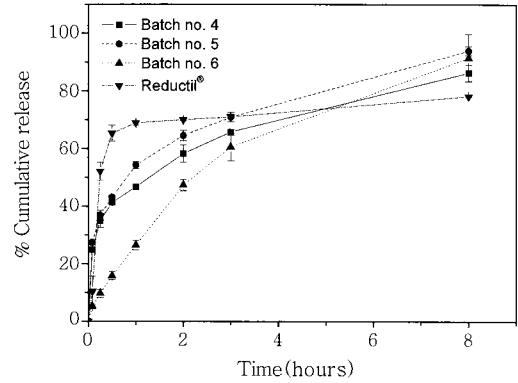


(b)

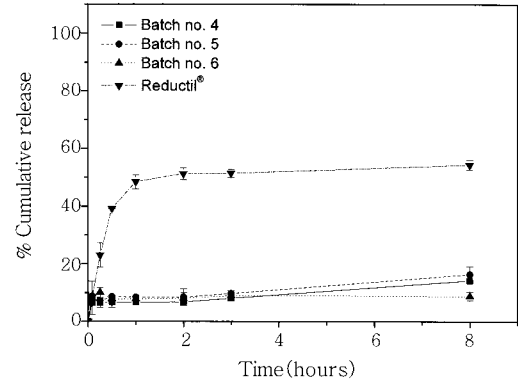
Figure 4. Release profile of sibutramine from the microspheres in the capsule at (a) pH 1.2 and (b) pH 6.8 (Batch no. 1, 2 and 3, n=3).

시부트라민 미립구의 pH에 따른 생체의 방출거동. 약물을 포함한 미립구의 경우투여시 접하게 되는 위장관내의 pH 변화에 대한 약물 방출거동은 Figures 4와 5에 제시하였다. 이들에게서 볼 수 있듯이 pH 1.2에서의 용출률이 pH 6.8에서 용출률보다 더 높음을 확인할 수 있었다. 이것은 시부트라민 유리염기와 염산 시부트라민의 경우 모두에 해당되며 본 결과에 의하여 시부트라민이 pH에 의하여 용해도가 크게 달라지는 것을 확인할 수 있었다. 또한, Figure 4의 방출거동을 비교해보았을때, (a)에서는 리덕틸정에 비해 30분 안에 약물의 약 90%가 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 제조한 미립구의 크기가 평균 4 mm로 입자의 크기가 작아서 표면적이 증가하여 난용성 약물의 방출이 매우 빠르게 나타났음을 확인할 수 있었다. 반면에 Figure 4(b)의 결과를 살펴보면 리덕틸 캡슐보다 제조한 미립구의 방출이 더 늦어지는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 리덕틸 캡슐은 pH가 증가함에 따라서 용해도 차이를 감소시켜 주기 위하여 시부트라민 유리염기가 아닌 염산 시부트라민을 사용하여 이러한 방출 결과가 나타나게 되는 것으로써 이러한 결과를 바탕으로 염산 시부트라민에 비해 시부트라민 유리염기가 pH에 따라서 용해도 차이가 훨씬 심하다는 것을 확인할 수 있었다.

제형의 차이에 따른 생체의 방출거동. 제형에 따른 약물의 방출거동을 비교하기 위하여 제조된 미립구를 경질캡슐에 넣은 것과 제조된 미립구를 이용하여 정제를 제조하여 생체의 방출거동을 비교하



(a)



(b)

Figure 5. Release profile of sibutramine from the microspheres of the tablet at (a) pH 1.2 and (b) pH 6.8 (Batch no. 4, 5 and 6, n=3).

였다. Figures 4와 5에서 볼 수 있듯이 pH 1.2에서 방출거동을 비교해 보면 Figure 4의 캡슐을 이용한 방출거동이 Figure 5의 정제의 방출거동보다 약 4배 정도 더 빠르다는 것을 각각의 (a) 결과를 통하여 확인할 수 있었다. 이것은 시부트라민 약물의 특성과 무관하게 표면적에 대한 영향으로써 미립구를 캡슐로 넣어서 방출을 확인한 것이 정제보다 미립구의 표면적이 더 넓기 때문에 이러한 방출거동 차이가 일어나는 것을 확인할 수 있었다.

결론

본 연구에서는 분무건조법을 이용하여 시부트라민을 포접하는 미립구를 제조하여 SEM, XRD를 이용하여 특성 분석하였으며 HPLC를 이용하여 포접률을 확인하였으며 생체의 방출거동을 비교하였다. SEM 관찰을 통하여 미립구를 제조하는데 사용하는 용매의 증발속도 차이에 따라서 미립구의 형태가 달라질 수 있음을 확인할 수 있었다. XRD 분석을 통하여 시부트라민 약물의 결정피크를 확인하였으며 시부트라민을 포접한 미립구로부터 결정피크가 약물에 비해서 10% 이하로 감소시킬 수 있었다. 또한, pH에 따른 방출거동과 제형의 차이에 따른 방출거동을 확인할 수 있었으며 시부트라민 유리염기가 염산 시부트라민보다 pH의 변화에 따른 용해도 차이가 훨씬 큼을 확인할 수 있었다. 또한, 경질 캡슐보다 정제 형태가 방출거동이

약 4배정도 더 길게 지속되는 것을 확인할 수 있었다.
이러한 실험결과를 바탕으로 난용성약물의 결정성을 낮추고 제형에 따라서 방출거동을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글: 연구는 과학기술부(2007-02485, F104AA010005-07A0101-00510)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. P. G. Kopelman and F. N. Reply, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **25**, 1405 (2001).
2. N. Finer, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **16**, 717 (2002).
3. M. E. J. Lean, *Medicine*, **34**, 515 (2006).
4. G. H. Brundtland, "The World Health Report 2002", *WHO*, Geneva (2002).
5. R. S. Padwal and S. R. Majumdar, *Lancet*, **369**, 71 (2007).
6. J. C. G. Halford, *Appetite*, **46**, 6 (2006).
7. J. Lee, T. Teoh, and T. Lee, *J. Psychosom. Res.*, in press (2008).
8. G. A. Bray, G. L. Blackburn, J. M. Ferguson, F. L. Greenway, A. K. Jain, C. M. Mendel, J. Mendel, D. H. Ryan, S. L. Schwartz, M. L. Scheinbaum, and T. B. Seaton, *Obes Res.*, **7**, 189 (1999).
9. C. A. Luque and J. A. Rey, *Pharmacotherapy*, **26**, 222s, (2006).
10. Y. J. Park and Y. J. Son, Korea Patent 10-0008787 (2007).
11. H. R. Jeon, D. W. Kwon, B. S. Lee, S. H. Oh, D. Y. Oh, J. S. Park, and S. K. Yu, Korea Patent 10-0627687 (2006).
12. Z. Abolfathi, J. Couture, F. Vallee, M. LeBel, M. Tanguay, and E. Masson, *J. Pharm. Pharmaceut Sci.*, **7**, 345 (2004).
13. J. Y. Youn, J. Ku, S. Y. Lee, B. S. Kim, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **31**, 329 (2007).
14. M. Iwata and H. Ueda, *Drug Dev. Int. J. Pharm.*, **22**, 1161 (1996).
15. W. G. Lu, Y. Zhang, Q. M. Xiong, Y. C. Bao, and Q. H. Chen, *Chin. Pharm. J.*, **30**, 24 (1995).
16. K. P. Chowdary and K. V. Ramesh, *Indian Drugs*, **32**, 477 (1995).
17. T. K. An, H. J. Kang, D. S. Moon, J. S. Lee, H. Seong, J. K. Jeong, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 670 (2002).
18. W. Y. Jang, S. H. Kim, I. W. Lee, M. S. Kim, J. M. Rhee, G. Khang, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 100 (2005).
19. K. S. Seo, K. D. Hong, H. Hyun, M. S. Kim, G. Khang, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 109 (2005).
20. G. Khang, M. S. Kim, S. H. Cho, I. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **1**, 9 (2004).
21. S. K. Kim, K. D. Hong, S. H. Kim, M. S. Kim, G. Khang, I. W. Lee, C. W. Han, H. K. Lee, and H. B. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 130 (2005).
22. K. J. Cho, D. K. Song, S. H. Oh, Y. J. Koh, S. H. Lee, M. C. Lee, and J. H. Lee, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 115 (2005).
23. J. S. Lee, J. H. Shin, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **27**, 9 (2003).
24. T. S. Chung, *J. Membrane Sci.*, **126**, 19 (1997).
25. J. K. Vasir, K. Tambwekar, and S. Garg, *Int. J. Pharm.*, **255**, 13 (2003).
26. K. Masters, *Spray Drying Handbook*, 4th ed., George Goodwin, Ltd., London (1985).
27. C. Yan, J. H. Resau, and J. Hewetson, *J. Control. Release*, **32**, 231 (1994).
28. J. P. McGee, M. Singh, and X. M. Li, *J. Microencapsul.*, **14**, 197 (1997).
29. E. J. A. M. Schlicher, N. S. Postma, and J. Zuidema, *Int. J. Pharm.*, **153**, 235 (1997).
30. J. Oh, J. K. Jeong, J. Kim, S. H. Cho, G. Khang, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Macromol. Chem. Symp.*, **15**, 4 (2000).