

친수성 고분자를 이용한 에프로살탄 고체분산체의 제조 및 특성 분석

황준석[#] · 고지은[#] · 김소희 · 허강무[†]

충남대학교 고분자공학과

(2012년 1월 10일 접수, 2012년 2월 20일 수정, 2012년 2월 20일 채택)

Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Eprosartan with Hydrophilic Polymers

Jun Seok Hwang[#], Ji Eun Ko[#], So Hee Kim, and Kang Moo Huh[†]

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

(Received January 10, 2012; Revised February 20, 2012; Accepted February 20, 2012)

초록: 본 연구에서는 고혈압 치료제로 사용되고 있는 난용성 약물인 에프로살탄의 용해도 개선을 위한 고체분산체 제제를 개발하기 위한 제조방법 및 조성비를 최적화하였다. 친수성 고분자 기제로 poly(ethylene glycol)(PEG)와 poly(vinyl pyrrolidone)(PVP)를 이용하여, 약물과 고분자의 조성비가 1:1에서 1:5 사이의 고체분산체를 용매증발법과 열용융법에 의해 제조한 후 비교 평가하였다. 용매증발법이 균일한 고체분산체 제조에 효과적이었고, 고분자의 조성비 증가와 함께 약물 결정성이 감소되었다. PEG 보다는 PVP가 약물과의 우수한 상용성을 바탕으로 결정화도 감소와 용해도 개선 효과가 우수하였다. 또한 고체분산체 제조 시 고분자 계면활성제인 poloxamer 407를 첨가한 경우, 약물의 결정성이 대부분 사라져 고체분산체 내 대부분의 약물 분자들이 무정형으로 분산되어 있음을 알 수 있었고, 약물의 용해도 또한 3~4배 이상 향상되었다.

Abstract: In this study, we developed and optimized hydrophilic polymer based solid dispersion formulations (SDs) for enhancing the aqueous solubility of eprosartan, one of poorly soluble drugs, that has been broadly used for the treatment of high blood pressure. Poly(ethylene glycol) (PEG) and poly(vinyl pyrrolidone) (PVP) based SDs were prepared by hot melting and solvent evaporation methods and the drug/polymer composition varied in the range of 1:1~1:5 with or without poloxamer 407 (P407) as a polymeric surfactant. The SDs prepared by solvent evaporation showed more reduced crystallinity than ones by hot melting, and PVP based SDs showed more enhanced solubility and lower crystallinity than PEG based SDs. Furthermore, it was observed from DSC and PXRD analysis that the SDs with P407 (drug:polymer: P407 = 1:5:1) demonstrated no crystallinity and the most enhanced solubility (more than 3~4 times).

Keywords: eprosartan, poly(ethylene glycol), poly(vinyl pyrrolidone), poloxamer 407, solid dispersion, solubility.

서 론

국내외 다수의 제약사에서 합성하여 개발하는 신약 및 신약후보군 중 상당수가 낮은 용해도에 기인하여 그 효능조차 검증되지 못한 채 폐기되고 있거나 제제화에 어려움을 겪고 있다. 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 있기 때문이다. 따라서 이러한 난용성 약물의 제제화 관련 문제점들을 해결하기 위해 약물의 용해도 향상을

위한 연구가 지속적으로 수행되어져 왔다.¹⁻⁵ 약물의 용해도를 증가시킬 수 있는 일반적인 방법으로는 약물의 결정성 감소, 고체분산화, 프로드럭, 미세분말화, 자가미세유화 등이 있으며 이 중에서 입자크기 감소를 통해 용해도를 증가시키는 미국 Elan의 나노크리스탈기술과 분무건조나 용융법에 의해 제조되는 고체분산체의 제조는 간단하면서도 난용성 약물의 용해도를 크게 향상시키는 효과가 뛰어나며 이미 상업적으로도 성공한 사례이다.⁶⁻¹⁴

고체분산체란 수용성 고분자 전달체 내에 난용성 약물을 분자수준의 크기로 균일하게 분산시키는 것을 의미하는데, 1960년대 초반 Sekiguchi 등이 처음으로 설파티아졸/요소와 크로람페니콜/요소계의 공용혼합물을 시도하였으며 그 결과 빠른 용출을 보이는 나노복합체의 제조에 성공하였다.^{15,16} 이후 여러 제조 방법을 이용한 고체분산체가 개발되었으며 대

[#]These authors equally contributed to this work.

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: khuh@cnu.ac.kr

표적인 제조 방법으로는 열용융법(hot melting; HM)과 용매 증발법(solvent evaporation; SE)이 있으며, 용매증발법은 다시 제조방법에 따라 진공건조, 동결건조, 분무건조 등으로 분류할 수 있다.¹⁷⁻²⁰ 효과적인 고체분산체를 제조하기 위해서는 수용성 전달체의 종류, 분자량, 약물의 결정성, 약물의 용해도, 약물의 재결정화 성질, 계면활성제의 선정 및 각 구성 기제들의 조성이 중요하며, 또한 입자의 다공성 및 적심성 등과 관련한 공정변수들을 적절하게 조절해 주어야 한다.²¹ 약물의 조성비가 높으면 고체분산체 내에서 약물이 고르게 분산되지 않고 일부 또는 대부분의 약물이 결정형으로 존재하여 용해도의 변화가 적거나 쉽게 재결정이 되어 고체분산체로서의 효과가 감소하게 된다. 반대로 고분자 전달체의 조성비가 높아지면 약물의 용해도 및 용출률은 증가하지만, 약물을 투여하는 일반적인 경로로 선호되는 경구투여로서 가능한 제제의 형태를 갖추기 위해서는 사용하는 약물 이외의 수용성 고분자 전달체의 양을 최적화 해야 한다. 또한 고체분산체의 제조 방법에 따라 약물의 결정성 및 용해도 증가의 차이가 발생할 수 있으므로 적절한 고체분산체 제조 방법을 결정하는 것 역시 중요하다.

본 연구에서는 친수성 고분자를 사용하여 난용성 약물인 에프로살탄(eprosartan; 4-[2-butyl-5-(2-carboxy-3-thiophen-2-yl-propenyl)-imidazol-1-ylmethyl]-benzoic acid)의 고체분산체를 제조함으로써 약물의 용해도 향상을 최대화하기 위한 조성 및 제조방법을 최적화하고자 하였다. 에프로살탄은 고혈압 치료제로, 혈압 상승 호르몬인 안지오텐신 II 수용체 차단제이며 혈관 수축 작용과 항이노 호르몬 분비, 혈관과 심장근육의 성장을 촉진하는 안지오텐신 I 수용체의 모든 작용을 차단한다. 약물 사용에 따른 내성과 부작용 발현율이 낮다는 장점을 가지고 있으며 좋은 치유 효과를 가지고 있어 심혈관계 질병과 뇌혈관 질병에 대한 부차적인 예방이 가능하다.²²⁻²⁵ 그러나 에프로살탄은 물에는 거의 용해되지 않는 난용성 약물로 분류되며, 다른 동일한 약물군 중에서도 투여 용량이 1정당 600 mg으로 가장 크며 이러한 고용량 투여에 기인하여 환자의 복용 불편이 지속적으로 야기되어져 왔다. 따라서 고용량 투여에 의한 환자의 복용편리성 문제를 해결하기 위한 다양한 연구가 진행되어 왔으며 이 중 용해도 향상을 위한 고체분산체 조성 및 제조 방법에 대한 연구도 궁극적으로 목적을 같이 한다.

본 실험에서는 에프로살탄과 대표적인 친수성 고분자인 폴리에틸렌글리콜(poly(ethylene glycol), PEG)과 폴리비닐피롤리돈(poly(vinyl pyrrolidone), PVP)을 사용하여 열용융법 및 용매증발법을 이용한 고체분산체를 제조하였다. 약물과 수용성 고분자의 다양한 조성 하에서 제조된 고체분산체의 용해도 증가 정도를 비교하였으며, 또한 친수성 고분자인 PEG와 소수성 고분자인 poly(propylene glycol)(PPG)로 구성된 비이온성 PEG-PPG-PEG 삼중블록공중합체로서 대표적인 고분자

계면활성제로 알려진 poloxamer 407(P407)의 첨가가 용해도 향상에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 또한 비교를 위해 동일한 조성으로 물리적인 혼합법에 의한 샘플을 제조하였고, 시차주사열량계(DSC), 분말 X-선 회절기(PXRD) 분석을 이용하여 고체분산체 내 약물의 결정 특성을 분석하였으며, 고성능액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 제조된 고체분산체의 용해도를 평가하였다.

실 험

시약 및 시료. 본 연구에 사용된 난용성 약물인 에프로살탄(eprosartan mesylate, Figure 1)은 Unichem laboratorie(인도)에서 구입하였고, PEG 6000은 Sanyo Chemical(일본)에서, PVP K30와 poloxamer 407(P407)은 BASF(독일)에서 구입하였다. 물은 3차 증류수를 사용하였으며, 그 외 시약은 HPLC등급의 시약을 구입하여 별도의 정제과정 없이 사용하였다. 고체분산체를 제조할 때 사용한 99.8% ethanol은 Fluka(스위스)의 제품을 사용하였다. HPLC 이동상 제조에 사용된 시약인 acetonitrile은 Burdick & Jackson(미국)의 제품을, triethylamine과 phosphoric acid는 Fluka(스위스)의 제품을 구입하여 사용하였다.

고체분산체의 제조. 고체분산체 제조법은 에프로살탄과 PEG(또는 PVP)를 각각 1:1, 1:3, 1:5의 혼합비율로 총 중량은 5 g이 되도록 열용융법(HM)과 용매증발법(SE)을 이용하여 제조하였다(Scheme 1 참조). 또한 계면활성제를 넣어준 경우에는 약물, 고분자, 계면활성제를 1:5:1의 비율로 혼합하였고, 총 중량이 5 g이 되도록 하였다. 용매증발법의 경우, 각각의 조성비에 해당하는 약물과 고분자의 혼합물이 투명해질 때까지 최소량의 에탄올을 첨가해 주어 혼합물이 투명해지면 회전증발기를 이용하여 40 °C에서 대부분의 용매를 증발시킨 후 실온에서 진공건조하였다. 완성된 고체분산체는 막자사발을 이용하여 분쇄한 후 200 μm 체를 이용하여 걸러주었다. 열용융법의 경우, 고분자를 용융점 이상으로 가열하여 용융시

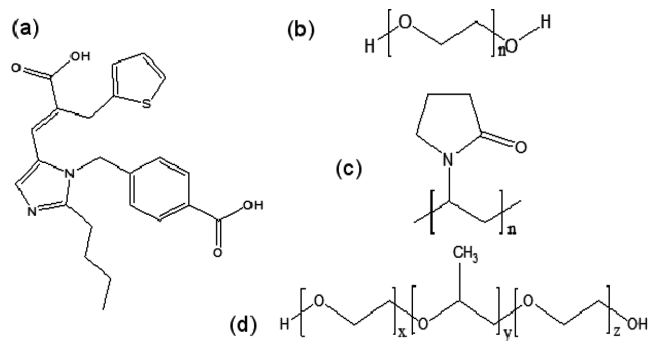
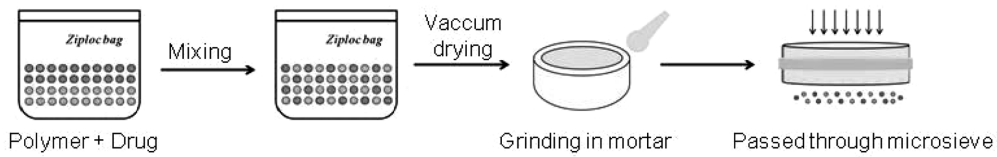
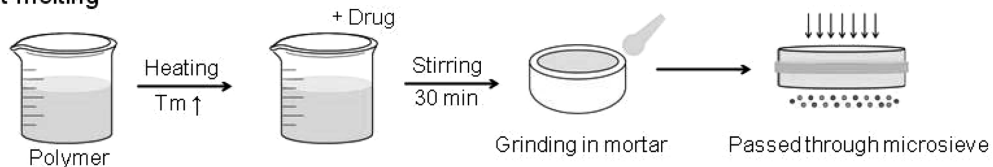


Figure 1. Chemical structures of eprosartan (a); poly(ethylene glycol) (b); poly(vinyl pyrrolidone) (c); poloxamer 407 (d).

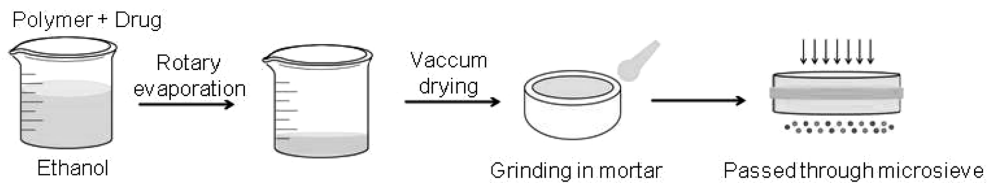
a) Physical mixture



b) Hot melting



c) Solvent evaporation



Scheme 1. Preparation methods of physical mixture (a); solid dispersions using hot melting (b); solvent evaporation (c) for eprosartan.

Table 1. Preparation of Solid Dispersion Formulations of Eprosartan with Poly(ethylene glycol)

Samples	Drug (g)	Polymer (g)	Drug:Polymer (w/w)	Method
SE 1	2.50	2.50	1 : 1	Solvent evaporation
SE 2	1.25	3.75	1 : 3	Solvent evaporation
SE 3	0.83	4.17	1 : 5	Solvent evaporation
HM 1	2.50	2.50	1 : 1	Hot melting
HM 2	1.25	3.75	1 : 3	Hot melting
HM 3	0.83	4.17	1 : 5	Hot melting
PM 1	2.50	2.50	1 : 1	Physical mixing
PM 2	1.25	3.75	1 : 3	Physical mixing
PM 3	0.83	4.17	1 : 5	Physical mixing

킨 후 해당 조성비에 해당하는 약물을 첨가한 후 30분 이상 교반하여 골고루 분산시킨 다음 실온에서 냉각시킨 후 24시간 이상 진공건조 하였다. 건조된 고체분산체는 막자사발을 이용하여 분쇄한 후 200 μm 체를 이용하여 걸러주었다. 고체분산체의 대조군으로 같은 조성의 물리적 혼합물(physical mixture, PM)을 제조하였다. 물리적 혼합 방법으로는 같은 혼합비율의 약물과 고분자를 비닐팩에 넣어 흔들어 준 후 막자사발로 분쇄한 다음, 200 μm 체로 걸러주었다. Table 1과 Table 2에 제조된 다양한 고체분산체(solid dispersion; SD)와 물리적 혼합물의 조성 및 제조조건을 정리하였다.

Table 2. Formulation Compositions of Solid Dispersion Formulations of Eprosartan with Hydrophilic Polymers

Sample types	Drug (g)	PEG (g)	PVP (g)	P407 (g)	Drug:Polymer:P407 (w/w/w)
PEG SE	0.83	4.17	-	-	1 : 5 : -
PEG PM	0.83	4.17	-	-	1 : 5 : -
PEG SE+P407	0.71	3.57	-	0.71	1 : 5 : 1
PVP SE	0.83	-	4.17	-	1 : 5 : -
PVP PM	0.83	-	4.17	-	1 : 5 : -
PVP SE+P407	0.71	-	3.57	0.71	1 : 5 : 1

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 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 승온 속도로 20~300 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도범위에서 그 용융 특성피크를 관찰하였다.

파우더 X선 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 $\text{CuK}\alpha$ radiation (1.5406 \AA)을 발생시켰다. Scan range는 5~80 $^{\circ}$ 로 하였으며 0.4 $^{\circ}/\text{min}$ 의 속도로 측정하였다. 또한 detector는 PSD-Lynxeye

detector(1-D)을 사용하였으며 소프트웨어는 EVA를 사용하였다.

액체크로마토그래피 분석(HPLC). 제조된 고체분산체의 용해도를 관찰하기 위해 자동 샘플 주입기(NS-600A, Futecs)와 컬럼 ProntoSIL C18-ace-EPS column(250×4.6 mm, 5.0 μm, Bischoff)이 장착된 HPLC(NS-300i, Futecs)를 사용하였다. 이동상으로는 acetonitrile과 phosphoric acid를 이용하여 pH 3으로 적정된 0.1%v/v triethylamine buffer를 5:5로 사용하였다. UV 흡수파장은 234 nm로 설정하였으며 1 mL/min의 유속으로 상온에서 측정하였다.

용해도 측정. 제조된 고체분산체의 용해도를 관찰하기 위하여 10 mL의 증류수에 약물의 농도가 2 mg/mL가 되도록 고체분산체를 가하고 실온의 항온조에서 100 rpm으로 24시간 동안 교반해 주었다. 원심분리기를 사용하여 4000 rpm에서 10분간 분리시킨 용액을 0.2 μm PVDF 필터로 여과시킨 후에 HPLC로 용해도를 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 난용성을 개선하기 위해 본 연구에서는 수용성 고분자인 PEG와 PVP를 고분자 기체로 사용한 에프로살탄 고체분산체를 제조하였다. PEG는 대표적인 친수성 고분자 중 하나이며 생체적합성이 우수하고 분자량이 작으면 용점이 낮아 용융법 및 분무건조법에 주로 사용되는 친수성 고분자로 알려져 있다. 고체분산체의 제조에는 대개 1500~20000 범위내의 PEG를 사용하는데, 이중에서도 분자량 4000~6000의 PEG는 상온에서 고체이고 비교적 낮은 용융점을 가지기 때문에 고체분산체의 제조에 가장 많이 이용되고 있다.^{26,27} 따라서 본 연구에서는 PEG 6000을 사용하여 고체분산체를 제조하였다. 본 연구에 사용된 또 다른 수용성 전달체인 PVP는 PEG와 더불어 고체분산체 기체로 사용되는 대표적인 친수성 고분자이다. 고체분산체 제조에 사용되는 고분자의 분자량이 클수록 제조된 고체분산체가 용해될 때 접도가 크게 증가하여 약물이 용해되는 고체분산체 표면의 확산계면에 영향을 미칠 수 있다.²⁷ 본 실험에서는 고체분산체 기체로 일반적으로 이용되고 있는 평균 분자량 50000의 PVP K30을 사용하였다. 친수성 고분자 외에 약물의 적심특성 증가와 가용화 효과 향상을 위해 비이온성 고분자 계면활성제인 PEG-PPG-PEG 삼중블록 공중합체 P407을 사용하였다. 본 연구에서는 약물의 용해도 개선을 위한 최적의 조성비 및 제조방법을 개발하기 위해 Table 1과 Table 2에서와 같이 약물과 고분자 기체의 조성비를 1:1에서 1:5로 조절하였고, 용

매증발법과 열용융법을 이용하여 고체분산체를 제조하여 그 특성을 평가하였다. P407이 첨가된 경우, 약물, 고분자, P407의 비율을 1:5:1로 하여, 각각의 고체분산체의 형태학적 변화와 용해도 개선 효과를 비교하고자 하였다.

PEG 기반 고체분산체의 특성분석. 다양한 제조방법으로부터 제조된 고체분산체의 열적 특성을 알아보기 위해 DSC 분석을 수행하였다. Figure 2는 에프로살탄과 PEG의 다양한 조성 하에서 용매증발법, 열용융법, 물리적 혼합법으로 제조된 고체분산체의 열적 특성을 나타내는 DSC 분석 결과이다. 물리적 혼합법에 의해 제조된 샘플에서 보여지듯이, 약물의 고유 용융피크는 약 250 °C 부근에서, PEG의 용융피크는 약 60 °C 부근에서 관찰할 수 있었다. 고체분산체에서도 물리적 혼합물에서와 같이 약물과 고분자의 고유 용융피크를 관찰할 수 있었지만, 같은 조성 하에서 고체분산체의 약물 결정피크가 상대적으로 감소한 것으로 보아 결정성 약물의 상당량이 무정형 상태로 변화하였음을 알 수 있었다. 특히 열용융법에 비해 용매증발법을 이용해 제조한 고체분산체의 경우 결정피크가 크게 감소하였고, 고분자 기체의 조성비가 증가할수록 결정성이 감소하였다. 1:5의 조성인 SE 3 샘플의 경우 약물의 결정피크가 대부분 사라진 것으로 보아, 대부분의 약물들이 무정형으로 고분자 기체에 잘 분산되어 있는 것으로 사료된다.

Figure 3은 PEG 기반 고체분산체의 결정성을 비교하기 위해 측정된 PXRD 분석결과이다. 에프로살탄 약물의 고유 결정피크 중 가장 뚜렷한 7° 부근에서의 회절피크를 기준으로 제조된 고체분산체의 결정피크들을 비교하였을 때 약물의 결정피크가 고분자의 조성의 증가와 함께 감소하였음을 확인할 수 있었고, 1:5의 경우 DSC 분석결과에서와 마찬가지로 약

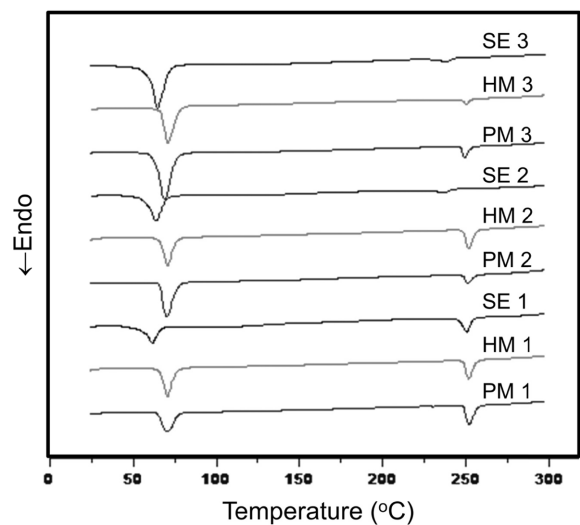


Figure 2. DSC thermograms of PEG-based solid dispersions prepared by solvent evaporation (SE), hot melting (HM), and physical mixing (PM).

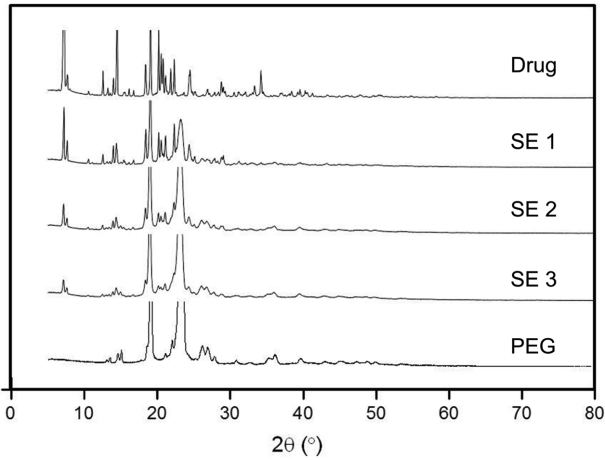


Figure 3. Powder X-ray diffraction patterns of PEG based solid dispersions (SE method).

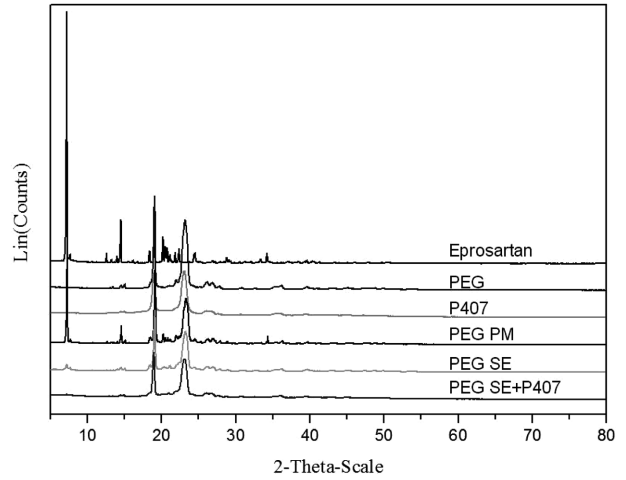


Figure 5. Powder X-ray diffraction patterns of PEG based solid dispersions.

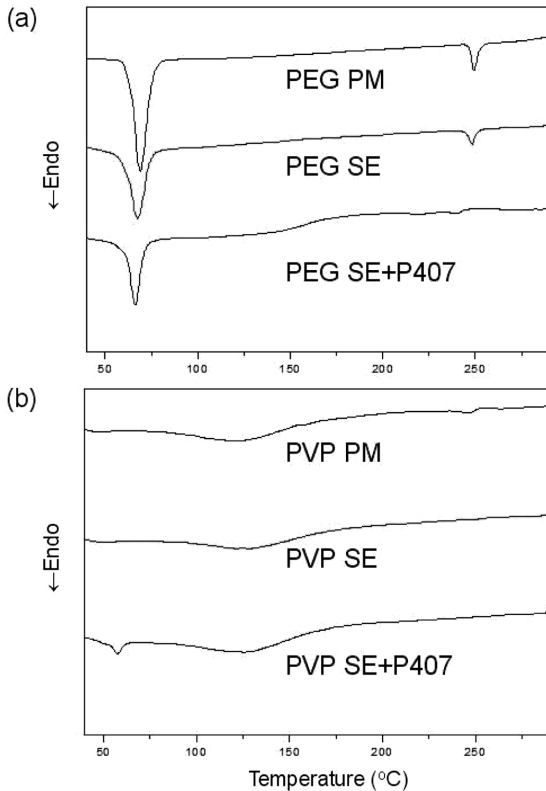


Figure 4. DSC thermograms of PEG-based solid dispersions (a); PVP based solid dispersions (b).

물의 결정성이 크게 감소했음을 알 수 있었다. 따라서 PVP와 P407을 이용한 고체분산체의 제조 및 특성분석에 있어 약물과 고분자의 1:5의 조성비와 용매증발법을 이용하였다.

P407이 첨가된 고체분산체의 특성분석. Figure 4는 약물과 고분자를 1:5의 비율로 하여 용매증발법을 이용하여 제조한 고체분산체와 약물과 고분자에 P407을 1:5:1의 비율로 첨

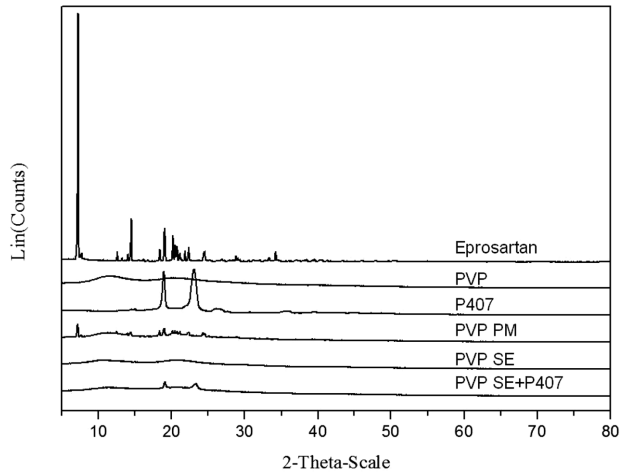


Figure 6. Powder X-ray diffraction patterns of PVP-based solid dispersions.

가하여 제조한 고체분산체의 열적 특성을 비교한 결과이다. PEG 기반 고체분산체의 경우 Figure 4(a)에서 보여지듯이 PM, SE, SE+P407의 순으로 약물의 용융피크가 감소한 것으로 보아 용매증발법에 의한 고체분산체의 약물 결정화도가 PM보다 많이 줄어들었고, P407을 넣어준 경우 약물의 고유 융점이 거의 사라진 것으로 보아 결정화도가 더욱 크게 줄어든 것을 확인할 수 있었다. PVP를 이용한 고체분산체의 열분석 결과인 Figure 4(b)에서 보여지듯이 같은 조성으로 제조된 PVP 기반 고체분산체의 경우에도 결정화도 감소 경향은 비슷하였고, PEG에 비해서도 약물의 결정성 피크가 보이지 않을 정도로 결정화도가 더 크게 감소한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 PXRD 분석에서도 관찰되었다. Figure 5와 Figure 6은 PEG 기반 고체분산체와 PVP 기반 고체분산체의 결정 구조를 비교하기 위해 측정된 PXRD 분석 결과이다. 두 경우

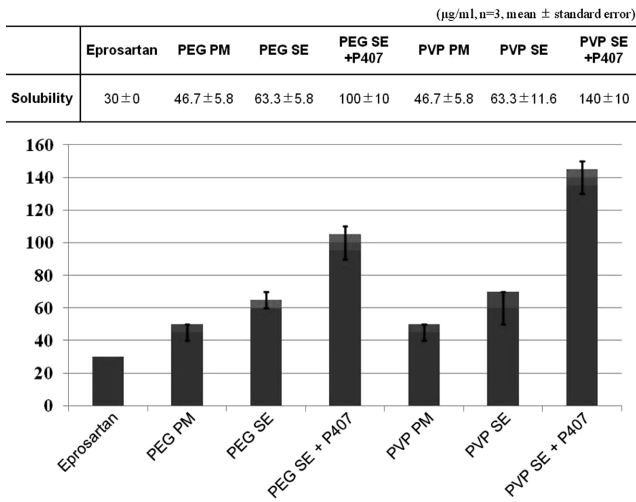


Figure 7. Solubility of eprosartan from solid dispersions with or without P407 in DI water.

모두 물리적 혼합물(PM)은 약물의 고유 결정 피크가 뚜렷이 남아 있었는데 반해, 고분자를 기제로 사용한 고체분산체의 경우 약물의 고유 결정 피크가 확연히 줄어든 것을 확인할 수 있었다. 더하여, P407를 첨가한 경우에는 약물의 고유 결정 피크가 거의 사라진 것을 관찰할 수 있었다. 이 결과로 용매증발법을 이용한 고체분산체 제조에 있어 계면활성제인 P407의 첨가가 약물의 결정성을 감소시키는 데 기여하는 것을 알 수 있었다. 또한 Figures 5와 6의 PXRD 분석결과들의 비교에서 알 수 있듯이 고분자 기제로서의 PVP의 사용이 약물의 결정성 감소에 있어서 보다 효과가 좋다는 것을 알 수 있었다. PVP 기반 고체분산체는 P407의 첨가 유무에 상관없이 모두 약물의 고유 회절피크가 대부분 사라진 것으로 보아 약물이 고유 결정성을 대부분 잃고, 무정형 상태로 분산되어 있음을 알 수 있었다. 따라서 약물과의 상용성 측면에서 PEG 보다는 PVP가 상대적으로 우수하며, 에프로살탄의 결정성 감소 및 용해도 개선을 위한 고체분산체 기제로서 적합하다고 사료된다.

고체분산체의 용해도 분석결과. 에프로살탄, PEG 또는 PVP를 각각 포함하는 물리적 혼합물(PEG PM, PVP PM), 용매증발법에 의한 고체분산체(PEG SE, PVP SE), P407를 첨가한 고체분산체(PEG SE+P407, PVP SE+P407)의 용해도 측정 결과를 Figure 7에 나타내었다. HPLC 측정 결과에 의하면 물리적 혼합물에 의해 제조된 PEG PM, PVP PM의 용해도는 모두 46.7 \pm 5.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 약물의 용해도인 30 \pm 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 에 비해 약 1.5배 정도로 약간 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 고체분산체인 PEG SE, PVP SE의 용해도는 각각 63.3 \pm 5.8, 63.3 \pm 11.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 약물의 용해도보다 약 2배 이상 증가하여, 물리적 혼합물보다 고체분산체의 용해도가 높았다. 또한 P407를 첨가한 고체분산체인 PEG SE+P407와

PVP SE+P407의 용해도는 각각 100 \pm 10, 140 \pm 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 약물의 용해도보다 각각 약 3배, 4배 이상 증가한 것으로 관찰되었다. 이는 고체분산체 제조 시, 계면활성제인 P407의 첨가가 약물의 용해도 향상에 효과가 있으며, 고분자와 약물분자의 상용성에도 긍정적인 효과를 주는 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 고혈압 치료제로 사용되는 난용성 약물인 에프로살탄의 용해도 개선을 위해 다양한 조성의 고체분산체를 제조한 후, 약물의 결정화도 및 용해도 특성을 비교 평가하였다. 용매증발법을 이용하여 친수성 고분자인 PEG와 PVP를 기제로 하는 고체분산체는 약물의 결정화도 감소와 용해도 향상에 효과가 있었다. 고분자 기제의 조성비가 높아질수록 그 효과는 증가하였고, PEG보다는 PVP가 상대적으로 더 좋은 효과를 보였다. 또한 고체분산체 제조 시 고분자 계면활성제인 P407의 첨가는 결정화도 감소 및 용해도 향상 측면에서 그 효과를 증대시키는 것으로 나타났다. 본 연구결과는 난용성 약물인 에프로살탄의 낮은 용해도 및 생체이용률 개선을 위한 친수성 고분자 기제를 이용한 고체분산체 제 개발에 유용할 것으로 기대되며, 이러한 최적화된 조성비를 바탕으로 현재 상용화에 유리한 유동층 코팅기를 이용한 분무건조법에 의한 고체분산체 개발 및 용출실험을 수행 중에 있다.

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

참 고 문 헌

1. C. Leuner and J. Dressman, *Eur. J. Pharma. Biopharma.*, **50**, 47 (2000).
2. S. L. Lin and J. Menig, *J. Pharma. Sci.*, **57**, 2143 (1968).
3. J. L. Ford, *Pharma. Acta Helvetiae*, **61**, 69 (1986).
4. 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).
5. G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, J. S. Jee, and H. B. Lee, *Macromol. Chem. Symp.*, **14**, 123 (2001).
6. Y. E. Nashed and A. K. Mitra, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, **59**, 2033 (2003).
7. C. U. Nielsen and R. Andersen, *J. Control. Release*, **76**, 129 (2001).
8. C. McGuigan and M. J. Slater, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 645 (2000).
9. J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 235 (2000).

10. L. A. Hergert and G. M. Escandar, *Talanta*, **60**, 235 (2003).
11. M.-E. Yue and T.-F. Jiang, *Talanta*, **62**, 695 (2004).
12. L. M. Prince, *J. Colloid Interface Sci.*, **23**, 165 (1967).
13. H. S. Kim, S. K. Lee, S. U. Choi, H. S. Park, H. J. Jeon, and Y. W. Choi, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 27 (2002).
14. D. Attwood and C. Mallon, *Int. J. Pharma.*, **84**, R5 (1992).
15. K. Sekiguchi and N. Obi, *Chem. Pharma. Bull.*, **9**, 866 (1961).
16. K. Sekiguchi, N. Obi, and Y. Ueda, *Chem. Pharma. Bull.*, **12**, 134 (1964).
17. D. J. Van Drooge and W. L. J. Hinrichs, *Int. J. Pharma.*, **310**, 220 (2006).
18. V. B. Pokharkar and L. P. Mandpe, *Powder Tech.*, **167**, 20 (2006).
19. E. Rodier and H. Lochard, *Eur. J. Pharma. Sci.*, **26**, 184 (2005).
20. T. Vilhelmsen and H. Eliassen, *Int. J. Pharma.*, **303**, 132 (2005).
21. R. Ghaderi and P. Artursson, *Pharma. Res.*, **16**, 676 (1999).
22. D. E. Martin, D. Tompson, S. C. Boike, D. Tenero, B. Ilson, D. Citerone, and D. K. Jorkasky, *Br. Pharma. Soc.*, **43**, 661(1997).
23. L. Ruilope and B. Jaker, *Exp. Opinion Pharma.*, **4**, 107 (2003).
24. G. T. Innes, *Br. J. Hospi. Med.*, **62**, 773 (2001).
25. N. H. Shusterman, *Am. Heart J.*, **138**, S238 (1999).
26. J. L. Dubois and J. L. Ford, *J. Pharma. Pharmacol.*, **37**, 494 (1985).
27. A. A. Kassem, S. A. Zaki, N. M. Mursi, and S. A. Tayel, *Die Pharmazie*, **34**, 43 (1979).