

수용성 고분자 PVP K-30로 제조된 레르카니디핀 고체분산체의 용출 특성

정현기 · 박진영 · 김수영 · 차세롬 · 이선의 · 장나금 · 이원택 · 이진표 · 송정은 · 강길선[†]

전북대학교 BIN융합공학과, 고분자나노공학과

(2015년 7월 14일 접수, 2015년 8월 21일 수정, 2015년 9월 9일 채택)

Dissolution Properties of Lercanidipine Solid Dispersion Manufactured Water – Soluble Polymer PVP K-30

Hyun Ki Jeong, Jin Young Park, Su Young Kim, Se Rom Cha, Seon Eui Lee, Na Keum Jang, Won Taek Lee, Jin Pyo Lee, Jeong Eun Song, and Gilson Khang[†]

Dept. of BIN Fusion Technology and Dept. of Polymernano Science & Technology, Chonbuk National University, 567 Baekje-daero, Jeonju 54898, Korea

(Received July 14, 2015; Revised August 21, 2015; Accepted September 9, 2015)

초록: 레르카니디핀 염산염은 디하이드로 피리딘의 칼슘채널 차단제로서 혈액이 체내에서 더 자유롭게 순환할 수 있도록 혈관을 확장시켜주는 고혈압 치료제이다. 레르카니디핀은 난용성 약물로 약물 전달 시스템에 적용하는데에 어려움이 많다. 이번 연구에 있어서 우리는 레르카니디핀에 수용성 고분자인 PVP K-30을 첨가하여 용출률을 개선시키기 위한 방법으로 분무건조와 회전증발법을 이용한 고체 분산체를 제조하였다. 또한 물질의 방출 거동은 *in vitro*로 평가하였으며 재료의 용출 거동 결과에서 고체분산체는 약물의 화학 구조 변화로 인하여 물질의 용해도가 증가되는 것으로 나타났다.

Abstract: Lercanidipine hydrochloride is a calcium channel blocker of the dihydropyridine, which opens the blood vessels for allowing the blood to circulate more freely around the body. Lercanidipine is a poorly water soluble drug and quite difficult to deliver. Taking this into account, in the study, we have designed lercanidipine loaded water soluble polymer PVP K-30 via solid dispersion method using spray drying and rotary evaporation to improve the dissolution properties. Further, the dissolution behavior of the materials were evaluated by *in vitro* assays. Results showed that solid dispersion has increased the dissolution properties of the materials owing to the change in the drug chemical structure.

Keywords: lercanidipine, PVP K30, solid dispersion, spray drying, rotary evaporation.

서 론

현재 전 세계적으로 발생하는 만성 질환인 고혈압은 생체가 당을 이용하는 능력이 감퇴되어 혈관벽이 두꺼워지면서 혈관의 통로가 좁아지게되어 혈액순환 장애가 찾아와 다양한 합병증을 유발하는 전신질환이다.

현재 대표적인 고혈압 치료제의 작용기전으로서 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB, angiotensin II receptor blockers)와 칼슘 통로차단제(CCB, calcium channel blockers)가 가장 많이 쓰이고 있다. CCB는 1970년대 초부터 항고혈압 약제로 사용되었으며, 혈관 평활근의 칼슘 유입을 차단하여 혈관을 확장시키고 말초 혈관 저항을 감소시켜 현재 고혈압치료에

가장 효과적인 방법으로 알려져 있다.^{1,4}

본 실험에 사용된 레르카니디핀은 작용시간이 길고 혈관 선택성이 높으며, 친유성이 큰 디하이드로피리딘 칼슘 길항제이다. 이는 3세대 CCB 약물로서 기존의 CCB보다 교감신경 억제와 우수한 강압 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 레르카니디핀은 속방형 정제로서 흔히 하루에 1회 또는 2회 약 10 mg 내지 20 mg의 용량이 투여되며, 경구 투여시 혈중 최대농도(T_{max})는 1~3시간에 일어난다.^{5,6}

레르카니디핀은 산성인 매질에서 용해가 잘 되지만 물에 잘 녹지 않는 난용성 약물로서, 약 5 mg/mL의 수용해도를 가지며, 투과도가 떨어지는 저투과성 약물로 분류된다. 이러한 특성으로 인해, 환자에게 투여시 가변적이고 낮은 생체이용률을 나타낸다. 따라서 난용성 약물의 용출률과 생체이용률을 높이기 위해 고체분산체, 미세분말화, 자가미세유화 등의 가용화 방법이 현재 널리 사용되고 있으며,^{7,8} 이 중에 고체분

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: gskhang@jbnu.ac.kr

©2016 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

산체 방법을 사용하여 수용성 고분자 내에 약물이 균일하게 분산되게 하여 약물의 용출 특성을 개선함으로써 약물의 생체이용률 및 용출률을 증가시키고자 하였다.

고체분산체의 제조방법으로는 주로 용매증발법이 사용되며, 이는 동결건조법, 회전증발법, 분무건조법 등으로 나뉘어 지는데, 본 실험에서는 분무건조법, 회전증발법을 사용하였다. 분무건조법은 고체분산체 제조에 있어서 가장 보편적으로 사용되는 용매증발법 중의 하나이며, 약물과 전달체를 용해시키거나 현탁시킨 후에 용매를 제거하기 위해 가열된 공기 흐름에 분사하는 방법이고, 회전증발법은 회전증발기를 이용하여 압력을 낮추어서 약물과 전달체를 녹인 용매를 증발하기 쉽게 하는 방법이다. 본 실험에서는 회전증발 과정 후 얻어진 분산체를 디프리카로 동결시킨 후 동결건조 과정을 거쳐 동결분쇄기로 분쇄하여 입자 크기를 미세하게 만들었다.

또한 함유된 수용성 고분자의 함량을 다르게 하여 약물의 입자크기를 조절하였으며, 균일하게 분산시키고 용해도를 증가시켜 약물과 고분자의 상호작용 및 용출률 변화를 관찰하였다.⁹⁻¹¹

고체분산체 제조 약물로 레르카니디핀을 사용하였으며, 고분자는 수용성인 PVP K-30을 사용하였고, 계면활성제로 Poloxamer 407을 사용하였다.

현재 널리 사용되는 수용성 고분자 중에 하나인 폴리비닐 피롤리돈(PVP K-30, polyvinyl pyrrolidone)은 고체분산체의 제조, 정제, 그리고 캡슐제의 결합제로 널리 사용되고, 물에 대한 용해도가 높으며 고체분산체의 적십성을 증가시킨다고 알려져 있다.¹²⁻¹⁵

또한 PVP K-30은 용액상태에서 다양한 유기분자들과의 상호작용으로 인하여 약물의 결정성 억제 효과가 일어난다고 보고되었으며, 그리고 난용성약물의 용출률을 증가시키고 조절할 수 있다고 보고된 바 있다.¹⁶⁻¹⁸

비이온성 계면활성제 중 하나인 Poloxamer 407은 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체로서 상업적으로 유용한 계면활성제이며 사용비율에 따라 다양한 종류가 있고 낮은 독성을 가지고 있어 고체분산체 제조에 널리 사용되고 있다.^{19,20}

제조된 고체분산체의 형태학적 변화를 관찰하기 위해 주사전자 현미경(SEM)을 사용하였고, 푸리에 변환 적외선 분광계(FTIR), X-선회절기(XRD) 및 시차주사열량측정법(DSC)을 측정하여 약물과 고분자의 화학적 변화 및 결정성을 관찰하였다. 또한 제조된 고체분산체의 방출특성과 기존의 시판정제인 자니딤®과 용출률을 비교하여, 제조된 고체분산체의 가용성 설계에 적합한 것을 알아보려고 하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에서 사용된 약물인 레르카니디핀 염산염은 Aarti Drugs Ltd(인도)에서 구입하였다. 고체분산체

제조에 사용된 고분자인 PVP K-30는 Whawon Pharm Co Ltd(한국)에서 구입하였다. 계면활성제인 Poloxamer 407은 BASF(한국)에서 구입하였다. 제조된 고체분산체와 방출거동을 비교하기 위한 대조군으로 자니딤® 엘지생명과학(한국)을 사용하였다. 분석에 사용된 기타 용매 및 분석시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

레르카니디핀 고체분산체 제조. 레르카니디핀과 수용성 고분자는 고체분산체 제조를 위해 용매인 메탄올로 용해시키고, Table 1에 표기된 batch별로 용해시킨 후 분무건조와 회전증발법을 이용하여 제조하였다. 분무건조는 Table 2의 조건으로 스프레이 드라이어(Spray Dryer SD-1000, EYELA, 일본)를 사용하였고 회전증발은 회전증발기(Rotary Evaporator N-1000, EYELA, 일본)를 사용하여 60°C로 설정된 항온조에 50 rpm의 속도로 회전시켜 용매를 증발시켜 충분히 건조시켰다. 건조시킨 고체분산체는 디프리카(Dep Freeze, Ilshin, 한국)를 이용하여 동결시키고, 동결건조기(Freeze Dryer, Ilshin, 한국)로 건조한 후, 동결분쇄기(Freezer/Mill 6770, SPEX, 미국)를 통해 고르게 분쇄시켜 사용하기 전까지 데시케이터에 보관하였다.

약물함량 측정. 분무건조와 회전증발을 한 고체분산체는 20 mL의 메탄올에 넣어 녹여 약물을 추출 후, 0.45 µm 공극의 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 필터 Toyo Roshi

Table 1. Preparation of Lercanidipine with PVP K-30 Using Spray Drying and Rotary Evaporation (S: Solid Dispersion Prepared by Spray Drying Method, R: Solid Dispersion Prepared by Rotary Evaporation Method)

				(unit: g)
Batch	Lercanidipine	PVP	Poloxamer	Encapsulation efficiency (%)
SD 1		1		89.7
SD 2		3		94.3
SD 3		5		93.5
SD 4		7		93.4
RE 1	1	1	10%	91.5
RE 2		3		93.0
RE 3		5		94.5
RE 4		7		93.2

Table 2. Conditions of Spray Drying

Parameter	Setting
Inlet temperature	145 °C
Outlet temperature	90±5 °C
Atomizing	10×10 kPa
Flow rate	0.3 m ³ /min
Pump speed	3 mL/min

Kaisha, Ltd(일본)를 이용하여 이물질 제거하고 HPLC를 이용하여 약물함량을 측정하였다. 이후, 전체 사용된 약물과 사용된 고분자의 양의 비를 검출된 약물의 양과 비교하여 다음과 같은 공식 (1)을 이용하여 포접률을 계산하였다.²¹

$$\text{포접률(\%)} = \frac{\text{고체분산체 내의 약물함유량}}{\text{사용한 전체 약물의 양}} \times 100 \quad (1)$$

레르카니디핀 고체분산체의 형태학적 특성. 제조된 고체분산체의 입자 상태와 표면 관찰을 위하여, 샘플을 시료판 위 탄소테이프에 고정시키고 아르곤 가스 하에서 백금-팔라듐 코팅을 200초간 2회 실시하여 주사전자현미경(LV-SEM, S-3000 N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다. 시료는 15.0 kV에서 관찰하였다.

입자크기 분석. 제조된 고체분산체 내에 레르카니디핀의 입자크기를 분석하기 위하여 입도 분석기(90Plus, Brookhaven Instrument Corp, Holtsville, NY, 미국)를 이용하였다. 과량의 레르카니디핀과 고체분산체 분말을 정제수에 0.1 w/v%로 현탁시키고 36시간 동안 37°C에서 100 rpm으로 교반시킨 후, 상온에서 냉각시켜 0.45 µm의 PTFE 필터를 이용하여 불순물을 제거한 후 분석을 실시하였다.

수분 접촉각 분석. 제조된 고체분산체의 친수성을 확인하기 위해 물 접촉각 측정기(CAM-PLUS micro, Tanteq™, 미국)를 이용하여 접촉각을 측정하였다. 레르카니디핀, PVP K-30, 제조된 고체분산체에 2 µL의 증류수를 떨어뜨려 시료의 표면과 물방울이 이루는 각도를 0, 1, 2, 3, 4 및 5분 동안 측정하였으며, 5회 실시한 후 평균값을 취하였다.

레르카니디핀 고체분산체의 결정화도 분석. 레르카니디핀, PVP K-30 함량에 따른 고체분산체의 열적 특성과 결정성을 관찰하기 위하여 DSC(TA Instrument DSC Q10, Dupont, 미국)와 XRD(MAX 2500 X-ray diffractometer, Rigaku, 일본)를 이용하여 분석하였다. DSC는 30°C/min의 승온 속도로 0~250°C의 범위에서 온도를 증가시키며 열적 특성을 확인하였다. X선 회절은 0.3 mm 투명한 유리관에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 4°/min의 속도로 5~50° 범위 내에서 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다.

레르카니디핀 고체분산체의 구조학적 분석. 레르카니디핀과 첨가제인 PVP K-30의 함량에 따라 제조된 고체분산체가 어떠한 화학 변화를 나타내는지 알아보기 위하여 적외선 분광 광도계(FTIR, FT/IR-4200, JASCO, 일본)를 이용하였다. 과량의 KBr에 시료를 100:1로 혼합하여 투명한 디스크 형태로 준비하였으며 4000~650 cm⁻¹의 파장범위에서 분석하였다.

고성능 액체크로마토그래프 조건. 레르카니디핀 고체분산체의 방출거동을 확인하기 위한 고성능 액체크로마토그래프(HPLC) 분석기는 (NS-4000 HPLC시스템, NS-6000오토샘플러(Futechs, 한국)로 구성되었다. 이동상은 KH₂PO₄ 10.8872 g을 물 1600 mL에 녹인 후 0.015 mol/L 인산수용액을 가지고

pH 2.5로 조절된 완충액을 아세토니트릴(ACN)과의 비율이 40:60(v/v%)로 제조하였다. 사용하기 전에 초음파 분쇄기를 이용하여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다. 레르카니디핀의 검출파장은 240 nm이며 유속은 1.0 mL/min으로 사용하였으며 분석에 사용한 컬럼은 Intersil® OSD-3 C₁₈(4.6×150 mm, 5 µm, GL Science Inc)을 사용하였다. 시료주입량은 20 µm로 설정하여 분석하였다.

생체 외 방출 거동. 제조된 고체분산체 캡슐과 대조군으로 레르카니디핀 약물만을 15 mg으로 만든 것과 지니덱®을 사용하였으며, 대한약전 11개정 용출시험 제 2 패들법을 기준으로 용출 실험은 장치 1을 사용하되 교반날개와 패들을 사용한다. 회전축은 용기의 수직 방향으로 설치하고 용기의 아래쪽 끝과 교반날개의 아래쪽 끝과의 거리를 25±2 mm으로 고정하여 용출 실험을 실시하였다. 용출액은 인공위액(pH 1.2)으로 대한약전에 기재된 방법을 통하여 제조하였다. 용출기는 DST-610(Fine Sci, Instr, 한국)를 사용하였으며, 패들 속도는 50 rpm, 용출 온도는 37±0.5°C, 용출액은 900 mL로 설정하였다. 시료는 정해진 시간에 따라 1 mL씩 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 그리고 120분에 취하고 다시 1 mL씩 용출기에 충전하였다. 취한 시료는 0.45 µm의 PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

결과 및 토론

레르카니디핀 고체분산체의 제조 및 포접률 측정. 레르카니디핀은 Figure 1에서 보여지듯이 다양한 방향족 구조로 이루어진 결정성 분자구조를 지니며, 생물약제학적 분류체계(BCS) II 약물로서 안정한 구조를 지닌 가장 대표적인 난용성 약물이다. 난용성 약물을 가용화시키기 위한 여러가지 방법 중 본 실험에서 사용된 고체분산체 제조의 약물 함량은 Table 1에서 나타난 것과 같이 각 배치에 따라서 89~95%의 높은 약물 함량을 가지고 있는 것으로 확인되었으며, 고분자의 양이 증가할수록 고분자의 기질이 함량이 높아져 약물의 포접률 역시 증가하는 양상을 보이게 된다. 약물과 고분자 1:7의 비율에서 포접률이 조금 낮은 것을 볼 수 있는데, 이는 고분자 함량이 일정부분을 넘어서면 고분자가 약물과 최대한 포접하고 남은 고분자의 양이 많아져서 포접률이 줄어들기

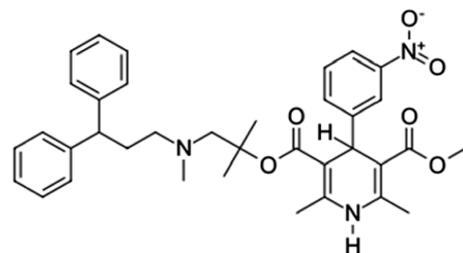


Figure 1. Chemical structure of Lercanidipine.

때문이다. 또한 고온·고속으로 분무 건조되는 동안 약물이 완전히 포접되지 못하거나 손실이 일어난 것으로 사료된다.²²

레르카니디핀 고체분산체의 형태학적 특성. 레르카니디핀과 PVP K-30을 사용하여 분무건조, 회전증발법으로 제조한 고체분산체의 표면형태를 알아보기 위해 주사 현미경으로 관찰한 결과는 Figure 2에 나타내었다. Figure 2에 관찰된 결과, 레르카니디핀은 2~50 μm 다양한 크기로 불규칙한 형태를 갖고 있으며, 결정을 가지고 있는 것을 확인하였다(Figure 2(a)). PVP K-30은 큰 미립구의 형태를 나타내며 표면이 매끄럽고 움푹 패인 형태를 나타내고 있다(Figure 2(b)).

분무건조를 한 고체분산체인 SD 1~4는 레르카니디핀의 고

유 형태가 없어지고, 고분자와 약물이 혼합되어 분사되면서 용매가 증발하여 둥근 구 형태를 지니게 된다(Figure 2(c)~(f)). 이는 분무건조를 통해 높은 온도에서 유기용매의 빠른 증발로 고형화되어 약물 및 고분자가 녹아 미세한 크기로 포접되어 무정형상태로 나타나기 때문이다. 또한 PVP K-30의 함량이 높아질수록 형태가 찌그러진 모양을 나타내는 것을 볼 수 있는데 이는 PVP의 높은 함량으로 인해, 분무건조시 입자 농도 및 점도가 증가하여 초기의 구형입자에 고분자 피막이 생성된 상태에서 건조되면서 표면으로 이동한 용액에 의해 버클링이 발생하여 찌그러진 구형의 입자 형태를 나타내는 것으로 사료된다.²³⁻²⁵

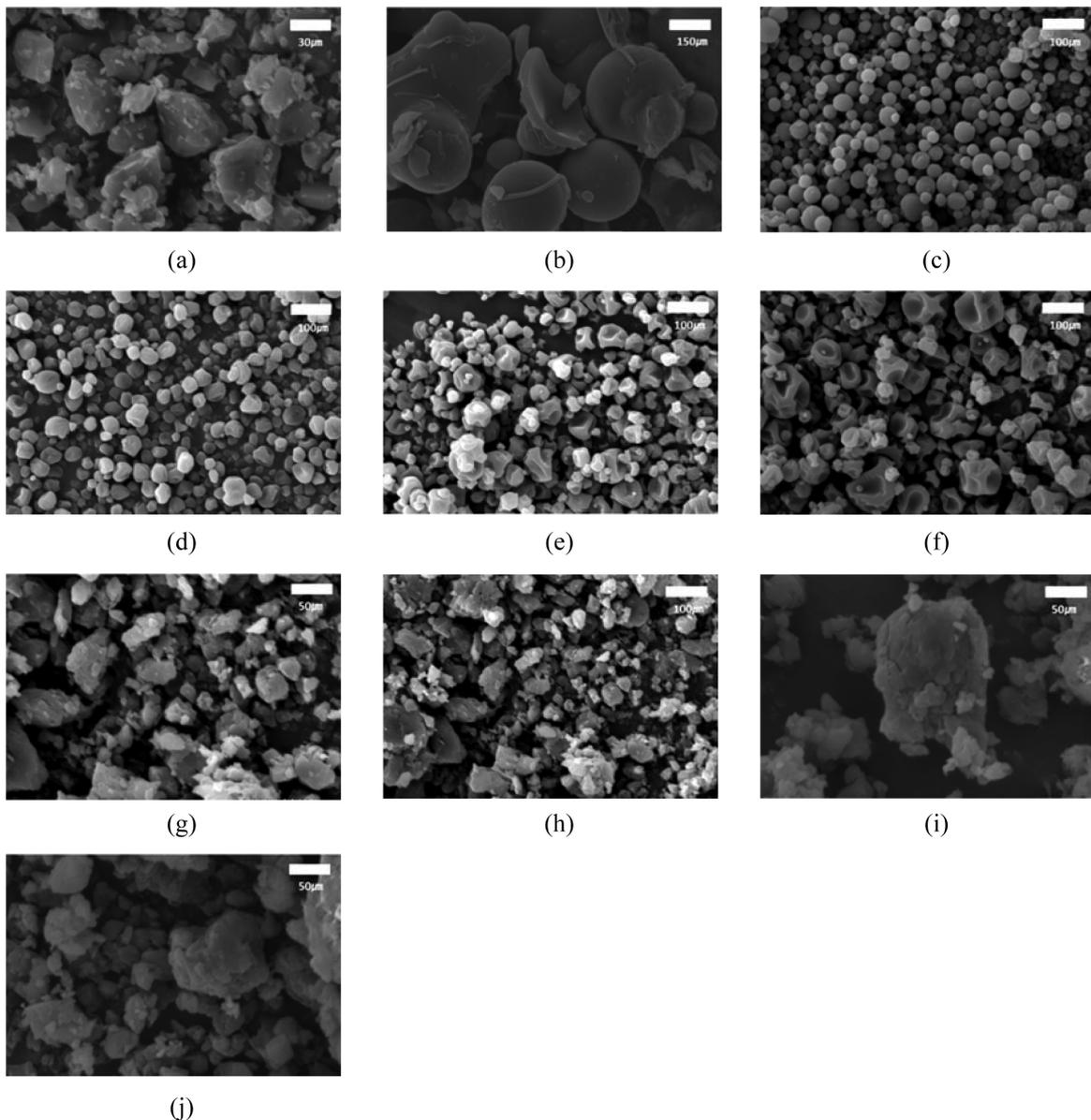


Figure 2. SEM images of (a) lercanidipine; (b) PVP K30; (c) SD1; (d) SD2; (e) SD3; (f)SD4; (g) RE1; (h) RE2; (i) RE3; (j) RE4.

이때 제조된 약물은 용액과 접촉 면적이 넓어지면서 결과적으로 표면적이 증가되고 이것은 곧 용출률에 영향을 미칠 것으로 사료된다. 회전증발을 통해 동결분쇄를 한 고체분산체 RE 1~4는 분무건조를 통해 제조한 고체분산체와는 다르게 불규칙한 형태를 나타냈고, 약물과 첨가제가 잘 혼합된 모양을 나타냈다(Figure 2(g)~(j)). 관찰 결과, 분무건조 및 회전증발을 통해 고체분산체가 제조될 시 약물과 고분자가 포접된 상태일 때 용매가 증발하여 벌크 상태가 되는데 이때 냉각이 진행되면서 가지고 있는 특유의 결정성을 잃고 약물과 고분자간에 수소 결합을 하게 되면서 염을 형성하여 무정형을 띠는 것으로 판단된다.²⁶

입자 크기 분석. Figure 3은 레르카니디핀과 분무건조법 및 회전증발법으로 제조된 레르카니디핀 고체분산체의 입자 크기를 입자 크기분석기로 분석한 결과 값을 나타낸 것이다. 물에 0.1 w/v% 현탁시킨 결과, 레르카니디핀의 입도는 평균

3436.7 nm으로 나타났으며 아래 서술된 SEM이미지에 나온 레르카니디핀 약물 분래의 크기와 유사한 크기로 나타났다. 즉 이것으로 미루어 볼 때 수상에 거의 녹지 않는 상태로 존재하였고(Figure 3(a)), 분무건조를 이용해 제조한 SD 1은 1045.3 nm, SD 2는 796.9 nm, SD 3은 894.8 nm, SD 4는 685.6 nm의 평균 입도를 나타냈고(Figure 3(b)~(e)), 회전증발을 이용해 제조한 RE 1은 682.4 nm, RE 2는 527.3 nm, RE 3은 669.3 nm, RE 4는 513.9 nm의 평균 입도를 나타낸다(Figure 3(f)~(i)). 제조된 고체분산체는 레르카니디핀의 크기에 비해 3~5배 이상 크기가 감소한 것을 확인할 수 있었다. 이 결과를 통하여 고체분산체를 제조하였을 때 입자 크기가 미세해져 크기가 줄어들음을 확인할 수 있었으며 이것은 곧 표면적의 증가로 이어져 용출률에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

수분 접촉각 분석. Figure 4는 레르카니디핀, PVP K-30 및 고체분산체에 대한 수분 접촉각 측정 결과이다. 시간이 경과

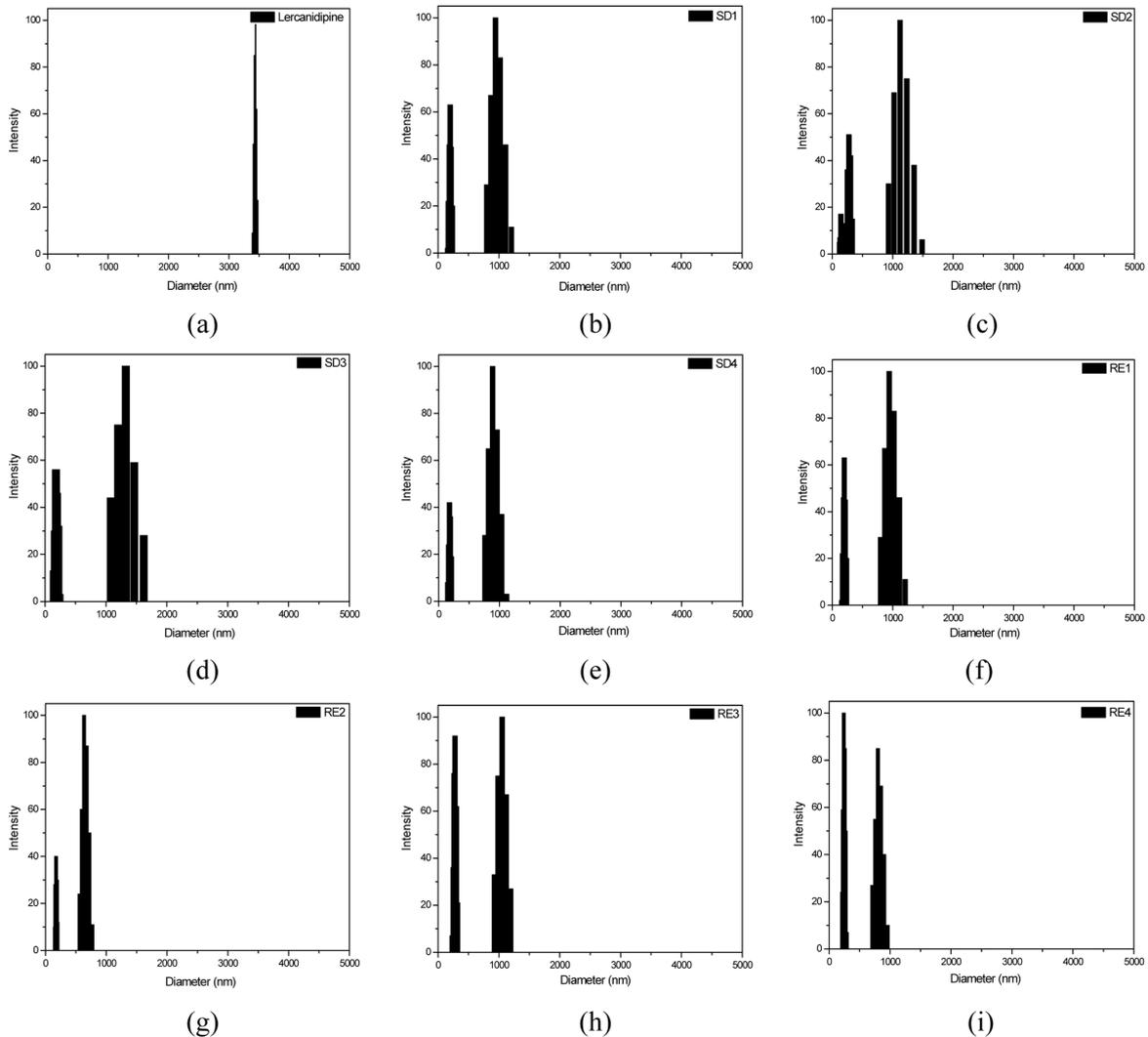


Figure 3. Particle size of (a) lercanidipine; (b) SD1; (c) SD2; (d) SD3; (e) SD4; (f)RE1; (g) RE2; (h) RE3; (i) RE4.

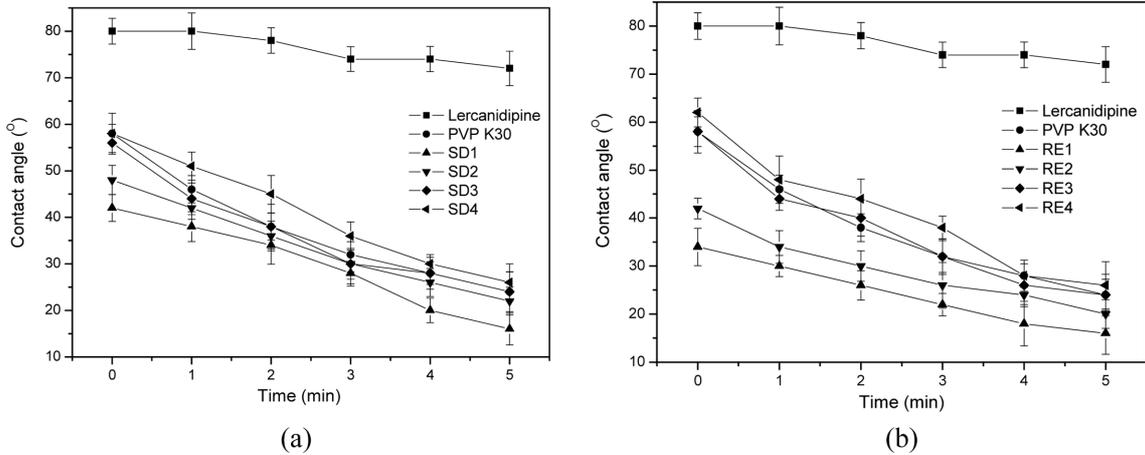


Figure 4. Contact angles of (a) lercanidipine and SDs; (b) REs.

함에 따라서, 물질 표면과 물 표면이 이루는 접촉각이 점차 감소하는 것을 보여준다. 물질 내로 수분이 침투하지 못하면 물방울의 모양을 유지하므로 접촉각의 크기가 커지게 되며 이것은 곧 소수성을 띤다고 볼 수 있고, 물질 내로 수분의 침투가 잘 된다면 물방울의 모양을 유지하지 못하므로 접촉각의 크기가 작아져 이것은 곧 친수성을 띤다고 볼 수 있다. 이때 레르카니디핀은 80~72°, PVP K-30은 60~22°의 접촉각을 보이는 것을 확인할 수 있는데 이는 레르카니디핀은 난용성 약물로 물에는 잘 용해되지 않는 소수성 성질을 지니므로 접촉각의 변화가 거의 없는 것을 확인할 수 있으며, PVP K-30은 수용성 고분자로서 물에 잘 녹는 친수성을 갖고 있기 때문에 시간이 지날수록 접촉각이 빠르게 작아지는 것을 알 수 있다. 이것은 PVP 분자 내에 시아네이트 기능기가 수용성 성질을 지니므로 이 때문에 PVP K-30의 적습성이 증가되어 시간이 지날수록 빠르게 접촉각이 줄어들음을 볼 수 있다. 초기 접촉각에서 고분자의 비율이 적은 레르카니디핀 고체분산체의 접촉각이 더 적은 것을 볼 수 있는데 이것은 레르카니디핀의 소수성 성질 때문에 수분을 흡수하지 못해 수분이 PVP K-30이 있는 방향으로 이동하게 되고 이 과정이 심화되면서 넓게 분산되어 초기 접촉각이 적은 반면 고분자의 비율이 높은 레르카니디핀 고체분산체의 경우 적은 비율의 레르카니디핀이 PVP K-30에 수분이 흡수되는 것을 막지만 정도가 미약하여 대부분의 PVP K-30에서 흡수가 일어나게 되면서 수분이 퍼지지 않아 초기 접촉각이 크게 나타났다. 그러나 시간이 지날수록 접촉각의 변화는 PVP K-30의 비율이 높은 레르카니디핀 고체분산체에서 훨씬 큰 변화를 보였다. 또한 분무건조와 회전증발을 이용한 고체분산체는 고분자의 함량이 높아질수록 PVP K-30과 비슷한 곡선을 나타내게 되는데 이는 고분자의 함량이 증가할수록 약물과 포접하고 남은 고분자의 양이 점점 많아지면서 PVP K-30과 비슷한 곡선을 나타내는 것으로 사료된다. 고체분산체 제조로 인해 약물과 고

분자 사이에 수소결합이 일어나면서 약물이 갖고 있는 고유의 성질을 잃고 다른 성질로 변화하면서 고체분산체의 용출률에 영향을 줄 것으로 사료된다.²⁷

레르카니디핀 고체분산체의 결정학적 분석. Figure 5의 그래프는 DSC를 측정하여 레르카니디핀, PVP K-30 및 제조된 고체분산체의 결정학적 성질을 나타내는 분석 결과이다. 레르카니디핀은 180 °C 부근에서 특유의 결정격자가 용해되는 결정성 흡열 피크가 나타났고, PVP K-30은 120 °C 부근에서 넓고 약한 흡열 피크가 나타나는 것을 볼 수 있는데, 이는 분석과정에서 높은 온도와 빠른 승온 과정으로 인한 고분자의 탈수로 인해 나타난 것으로 사료된다. 제조된 고체분산체는 원래의 레르카니디핀 약물이 가지고 있는 고유한 결정성이 사라진 것을 확인할 수 있었다. 약물이 갖고 있던 고유한 결정성이 사라진 이유는 레르카니디핀이 분무건조와 회전증발 과정을 통해 고분자와 수소 결합을 하여 염을 형성하기 때문에 약물 특유의 결정성을 잃고 무정형 상태로 변하여 본래 약물이 갖고 있던 특성을 잃기 때문으로 사료된다. Figure 6은 XRD를 측정한 그래프로서 레르카니디핀은 고유의 회절 피크가 15~28°, 42~46° 부근에서 나타나는 것을 알 수 있으며, PVP K-30에서는 뚜렷한 회절피크가 관찰되지 않는 것을 확인할 수 있었다. 제조된 고체분산체는 약물 특유의 회절 피크가 사라져서 무정형을 나타내는 것을 확인하였다. 이는 무정형 고분자와 약물이 고체분산체를 형성시킬 때 약물이 고분자 내부에 분자 수준으로 미세하게 분산되어 약물이 갖는 특유의 결정성을 잃고 무정형을 나타내는 것으로 사료된다.²⁸

제조된 고체분산체는 DSC와 XRD 결과를 통해 약물이 고유의 결정성을 잃고 무정형을 나타내는 것을 알 수 있었다. 또한 무정형을 나타내는 고체분산체는 에너지적으로 불안정한 상태이며 이것은 곧 반응성이 증가하게 되어 용해도가 증가하게 된다. 즉 레르카니디핀으로 만들어진 고체분산체의 용출률은 증가할 것으로 예상할 수 있다.²⁹

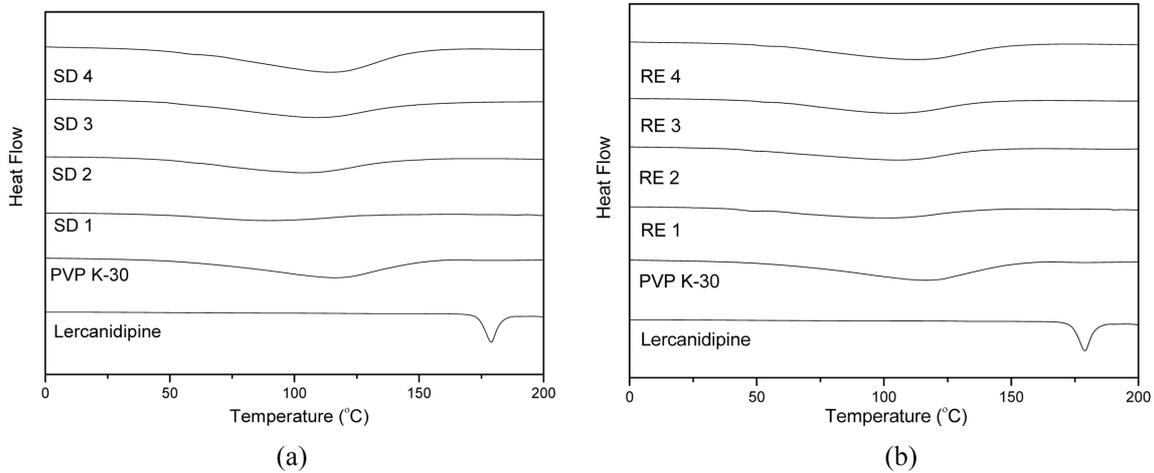


Figure 5. DSC thermograms of (a) lercanidipine and SDs; (b) REs.

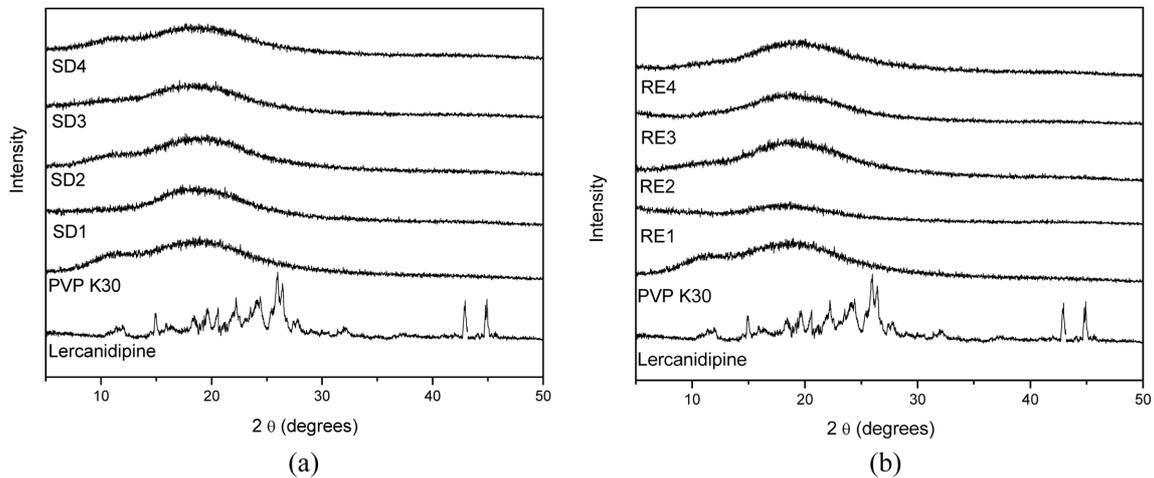


Figure 6. X-ray diffraction patterns of (a) lercanidipine and SDs; (b) REs.

제조된 고체분산체의 구조학적 분석. Figure 7의 그래프는 레르카니디핀, PVP K-30 및 제조된 고체분산체의 물리화학적 상호작용과 구조적 변화를 확인하기 위한 FTIR 스펙트럼이다. 레르카니디핀은 1700 cm^{-1} 에서 C=O 스트레칭 피크를 나타내고, 1480 cm^{-1} 에서 CH_3 밴딩이 나타난다. PVP K-30은 특징적인 피크가 $3500\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ 사이에서 락탐고리의 N-H 피크가 나타나는데 이 피크는 PVP K-30의 비율이 높아지는 배치에서 더욱 두드러지게 나타나게 된다. 또한 2950 cm^{-1} 에서 C-H 스트레칭 피크, 1700 cm^{-1} 에서 C=O 스트레칭이 나타난 것을 확인할 수 있었다.

레르카니디핀과 고분자인 PVP K-30의 분석 결과를 바탕으로 고체분산체와 비교했을 때, 레르카니디핀의 CH_3 밴딩이 사라지고, PVP K-30의 C=O 스트레칭이 증가되는 것으로 보아 제조된 고체분산체는 레르카니디핀의 구조적 성질을 잃고 PVP K-30의 구조적 성질에 가까워짐을 나타낸다고 할

수 있다. 이를 통해 제조된 고체분산체는 레르카니디핀과 결정구조가 다르다는 것을 알 수 있었고 그 성질이 좀 더 PVP K-30에 더욱 가까워짐을 알 수 있었다.

생체 외 방출 거동. 본 연구에서는 레르카니디핀의 수분에 거의 녹지 않는 용해도를 단점을 최소화시키기 위해서, 수용성 고분자를 이용하여 고체분산체를 제조하고, 캡슐을 통해 캡슐정도로 제조하였다. Figure 8은 원약물인 레르카니디핀과 자니딕® 및 고분자의 함량에 따라 제조한 고체분산체를 인공위액에서 2시간 동안 방출거동을 나타낸 그래프이다. 레르카니디핀 원약물은 최대 40%까지의 최종 용출률을 나타내고, 자니딕®은 90% 정도의 최종 용출률을 나타냈다. 제조된 고체분산체는 분무건조를 사용한 SD1, SD2, SD3, SD4에서 20분 안에 모두 50%의 용출률에 도달했고, 최종 용출률은 70~90%에 이르렀다. 회전증발을 사용한 RE1, RE2, RE3, RE4는 20분 안에 모두 40%의 용출률에 도달했고, 최종 용

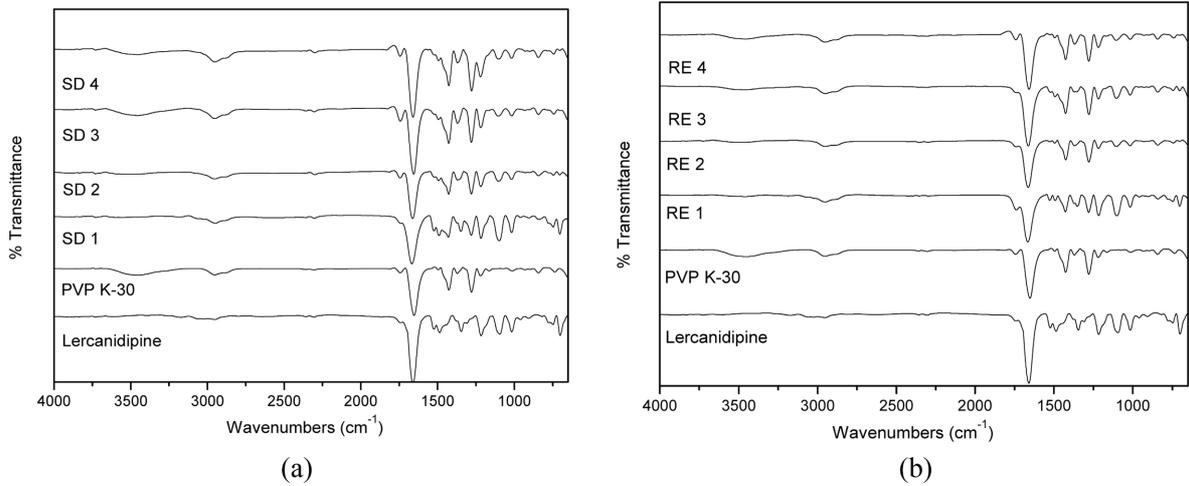


Figure 7. FTIR spectra of (a) lercanidipine and SDs; (b) REs.

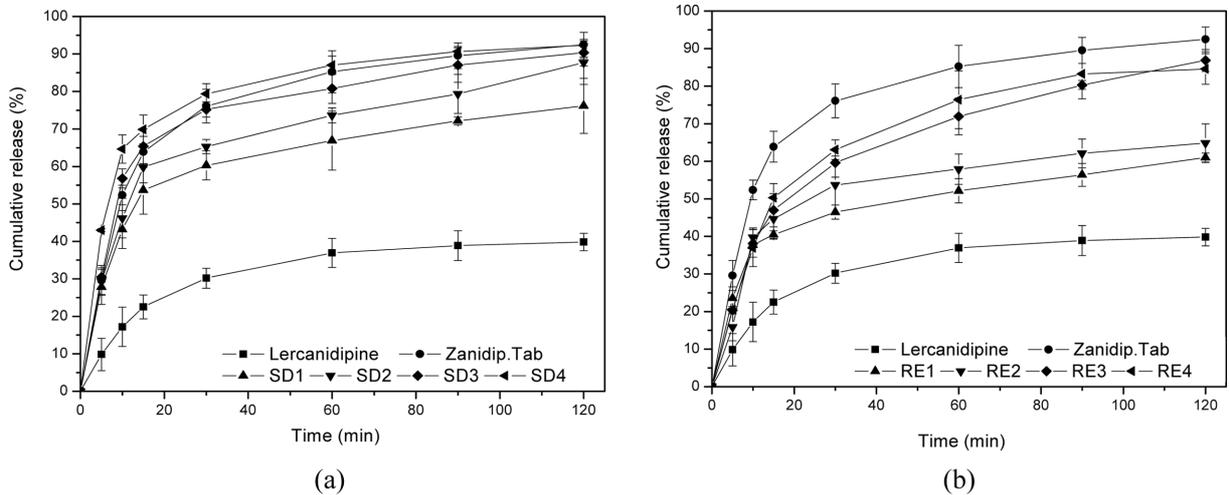


Figure 8. Dissolution behavior of (a) lercanidipine (API) and SDs; (b) REs.

출률은 50~85%에 이르렀다. 제조된 고체분산체는 전부 레르카니디핀 원약물에 비해 높은 용출률을 나타내었다. 이는 약물과 고분자가 수소 결합을 통해 수용성 성질을 갖고 있는 시아네이트 기능기가 약물에 관여하면서 용출률의 개선이 이루어지기 때문이라 사료된다. 분무건조법 및 회전증발법으로 제조된 레르카니디핀을 자니딕®과 비교하였을 때 자니딕®은 회전증발을 이용한 배치보다 높은 용출률을 보여주었고 분무건조를 이용한 배치와는 비슷한 용출률을 보였다. 그러나 분무건조법으로 제조된 레르카니디핀에 비해 회전증발법을 통해 제조된 레르카니디핀의 경우 용출률이 시판제인 자니딕®에 미치지 못하거나 원약물에 비해 비교적 적게 향상된 용출률을 보이고 있어 회전증발법으로 제조된 레르카니디핀보다 분무건조법으로 제조된 레르카니디핀이 좀 더 우수한 효과를 지닐 것으로 사료된다. 또한 이번 용출 시험 결과, 수용성 고분자의 함량이 높아질수록 용출률이 증가한 것을 알 수 있는

데, 이는 고분자 함량이 증가함에 따라서 고분자 담체에 약물이 봉입되어 고르게 포집되면서, 고형화가 형성됨에 따라 약물의 결정성이 감소하였고, 무정형으로 변화되어 용해도가 증가되기 때문인 것으로 사료된다.³⁰

또한 수용성 고분자인 PVP K-30은 일반적으로 고체분산체를 형성 시 적당한 사슬길기와 용해성으로 인해 높은 용출률을 나타낸다고 보고된 바 있으며, 본 실험에서도 분무건조와 회전증발을 통해 고분자와 약물간 최적의 조건으로 이루어져 높은 용출률을 나타낸다고 사료된다.

결론

본 연구는 수용성 고분자인 PVP K-30과 난용성 약물인 레르카니디핀을 혼합하여 분무건조와 회전증발법을 이용해 고체분산체를 제조하여 레르카니디핀의 중량을 고정시키고 PVP

K-30의 중량 비율을 변화시키면서 고체분산체를 제조하였다. SEM 관찰을 통하여 입자형태를 확인하고, 입도분석기를 통하여 입자크기를 확인한 결과 레르카니디핀이 고체분산체에 고르게 포접되어 있음을 확인할 수 있었다.

결정학적 성질을 알아보기 위해 DSC와 XRD를 사용한 결과, 제조된 고체분산체가 레르카니디핀 원약물 본래의 결정성을 잃고 무정형에 가까운 상태로 변화하였음을 확인하였으며, 구조학적 성질을 알아보기 위해 FTIR 사용한 결과 분무건조와 회전증발에 의해 제조된 고체분산체가 수소 결합을 통해 염이 형성되어 약물의 성질이 변화한 것을 확인할 수 있었다. 또한 제조한 고체분산체의 용출률 변화를 관찰하기 위해 인공위액에서 용출시험 결과 수용성고분자인 PVP K-30을 사용한 레르카니디핀 고체분산체는 용해도가 높아 원약물에 비해서 우수한 용출률을 가지고, 자니딤[®]과는 비슷한 용출률을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.³¹⁻³⁴ 이러한 결과를 통해, 이전에 연구 되어진 분무건조법 또는 회전증발법을 이용한 서로 다른 고체분산체 제조 방법이 약간의 차이는 존재하나 결과적으로 동일한 효과를 지니고 있음을 확인할 수 있었고 또한 용출 결과에서 분무건조한 레르카니디핀 고체분산체의 경우, 특히 SD 4의 용출 결과로 볼 때 시판제인 자니딤[®]의 성능과 크게 차이가 나지 않음을 알 수 있었다. 그리고 난용성 약물의 용출률을 향상시키는 경구 약제학적 제형의 가능성을 확인하였으며, 수용성 고분자를 사용하여 분무건조와 회전증발을 이용한 고체분산체를 제조시 용출률에 미치는 영향을 확인하였다.

감사의 글: 본 연구는 BK21 플러스 사업과 한국연구재단(NRF-2102M3A9C6050204) 및 농림수산식품부 생명산업기술개발사업(112007-05-4-SB010)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

- G. Hariprasad, D. Kota, S. B. Singh, A. Srinivasan, and S. Adhikary, *Indian J. Clin. Biochem.*, **29**, 430 (2014).
- M. Ji, S. J. Li, and W. L. Hu, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **18**, 2491 (2014).
- M. Mahmood, T. Mustafa, Y. Xu, Z. Nima, G. Kannarpady, S. Bourdo, D. Casciano, and A. S. Biris, *Ther. Deliv.*, **5**, 763 (2014).
- R. Gannu, C. R. Palem, V. V. Yamsani, S. K. Yamsani, and M. R. Yamsani, *Int. J. Pharm.*, **388**, 231 (2010).
- N. Parmar, S. Amin, N. Singla, and K. Kohli, *Pharm. Develop. Tech.*, **17**, 730 (2012).
- H. O. Kaila, M. A. Ambasana, R. S. Thakkar, H. T. Saravaia, and A. K. Shah, *Indian J. Pharm. Sci.*, **72**, 381 (2010).
- S. Janssens, M. Anne, P. Rombaut, and G. Mooter, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **37**, 241 (2009).
- W. L. Chiou and J. L. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1281 (1971).
- J. S. Park, J. Y. Park, H. M. Kim, S. C. Oh, J. Yang, C. J. Lee, H. K. Jeong, and G. Khang, *Inter. J. Tissue Regen.*, **5**, 31 (2014).
- J. L. Calahan, R. L. Zanon, F. Alvarez-Nunez, and E. J. Munson, *Molecul. Pharm.*, **10**, 1949 (2013).
- P. N. Shastri, M. C. Kim, F. S. Quan, M. J. D'Souza, and S. M. Kang, *J. Pharm. Sci.*, **101**, 3623 (2012).
- M. El-Badry and M. Fathy, *Drug Dev. Ind. Parm.*, **32**, 141 (2006).
- M. Ochi, T. Kawachi, E. Toita, I. Hashimoto, K. Yuminoki, S. Onoue, and N. Hashimoto, *Int. J. Pharm.*, **474**, 151 (2014).
- K. Khougaz and S. D. Clas, *J. Pharm. Sci.*, **89**, 1325 (2000).
- T. N. Nguyen, P. H. Tran, T. V. Tran, T. V. Vo, and T. Truong-Dinh Tran, *Int. J. Pharm.*, **484**, 228 (2015).
- P. Thybo, B. L. Pedersen, L. Hovgaard, R. Holm, and A. Mullertz, *Pharm. Develop. Tech.*, **13**, 375 (2008).
- H. G. Lee, S. C. Oh, K. H. Kim, C. J. Lee, S. M. Park, D. Lee, and G. Khang, *Inter. J. Tissue Regen.*, **4**, 118 (2013).
- I. J. Hardy, A. Windberg-Baarup, C. Neri, P. V. Byway, S. W. Booth, and S. Fitzpatrick, *Int. J. Pharm.*, **337**, 246 (2007).
- M. Beck-Broichsitter, C. Ruppert, T. Schmehl, A. Gunther, and W. Seeger, *Acta Biomater.*, **10**, 4678 (2014).
- I. Ozguney, A. Kardhiqi, G. Yildiz, and G. Ertan, *Eur. J. Drug Met. Pharm.*, **39**, 283 (2013).
- 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, *Polym. Korea*, **35**, 113 (2011).
- C. R. Muller, S. R. Schaffazick, A. R. Pohlmann, L. de L. Freitas, N. Pesce da Silveira, T. D. Costa, and S. S. Guterres, *Die Pharmazie*, **56**, 864 (2001).
- J. B. Shim, J. K. Lee, H. Jo, J. H. Hwang, S. M. Jeong, J. I. Jo, D. Lee, S. H. Yuk, and G. Khang, *Macromol. Res.*, **21**, 42 (2012).
- S. Giovagnoli, F. Palazzo, A. D. Michele, A. Schoubben, P. Blasi, and M. Ricci, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1255 (2014).
- G. Khang, J. M. Rhee, J. K. Jeong, J. S. Lee, M. S. Kim, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **11**, 207 (2003).
- S. K. Jain, Y. Gupta, A. Jain, and K. Rai, *Drug Deliv.*, **15**, 141 (2008).
- R. E. Chambers and J. R. Clamp, *Biochem. J.*, **125**, 1009 (1971).
- A. V. Nichols, S. Lux, T. Forte, E. Gong, and R. I. Levy, *Biochim. Biophys. Acta*, **270**, 132 (1972).
- P. M. Cheuka, D. G. Cabrera, T. Paquet, and K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 5207 (2014).
- J. O. Martinez, M. Evangelopoulos, R. Bhavane, S. Acciaro, F. Salvatore, X. Liu, M. Ferrari, and E. Tasciotti, *Curr. Drug Targets*, **15**, 13 (2014).
- D. Heng, S. H. Lee, W. K. Ng, and R. B. Tan, *Expert Opin. Drug Del.*, **8**, 965 (2011).
- J. H. Shin, H. G. Lee, S. U. Lee, S. Y. Kim, H. K. Jeong, D. H. Lee, D. Lee, and G. Khang, *Inter. J. Tissue Regen.*, **6**, 19 (2014).
- S. Tamilvanan, G. S. Bangale, J. J. Ananthi, V. Sivakumar, G. Vinothapooshan, M. Palanivelu, and M. B. Viswanathan, *J. Pharm. Sci. Tech.*, **63**, 196 (2009).
- M. J. Oh, J. B. Shim, H. Yoo, G. Y. Lee, H. Jo, S. M. Jeong, S. H. Yuk, D. Lee, and G. Khang, *Macromol. Res.*, **20**, 835 (2012).