

알긴산 나트륨이 장용코팅된 란소프라졸 제제의 저장안정성 및 용출률에 미치는 영향에 관한 연구

김정훈 · 오정민 · 강길선 · 정제교* · 이정식* · 정상영** · 이해방**†

전북대학교 유기신물질공학과, *삼천당제약 중앙연구소, **한국화학연구원 생체의료고분자팀
(2002년 8월 1일 접수 · 2002년 9월 10일 승인)

The Effect of Sodium Alginate Coating on the Storage Stability and Dissolution Rate of Enteric Coated Lansoprazole

Junghoon Kim, Jungmin Oh, Gilson Khang, Je Kyo Jeong*, Jung Sik Lee*, Sang Young Jeung** and Hai Bang Lee**†

Department of Advanced Organic Materials Engineering, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea

*Research Center, Samchundang Pharm. Co. Ltd., Seoul 150-037, Korea

**Biomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, Daejeon 305-600, Korea

(Received August 1, 2002 · Accepted September 10, 2002)

ABSTRACT—Lansoprazole, pharmaceuticals for acid-related diseases, is unstable in low pH environments and generally coated with enteric polymer to obtain gastroresistance in stomach. Because its storage stability is influenced by acidic substitutes of enteric polymer, alkaline chemicals were generally added to dosage form as a stabilizer. In this experience, we coated lansoprazole bead with sodium alginate and evaluated the effect of bead size and sodium alginate coating on the storage stability and dissolution profile of lansoprazole. Sodium alginate solution containing lansoprazole was sprayed as a droplet into 3% (w/v) CaCl₂ solution and the resultant bead was coated with starch, sodium alginate, and hydroxypropyl methylcellulose phthalate. The content of lansoprazole granule not coated with sodium alginate decreased to 57.96% of initial content when stored at a severe condition for 4 weeks, but that of lansoprazole granule coated with sodium alginate before enteric coating decreased little and as the thickness of sodium alginate film increased, the content of bead didn't decreased for 4 weeks. Sodium alginate film also improved the gastroresistance without much influencing the maximum dissolution rate.

Key words—Lansoprazole, Sodium Alginate, Enteric Coating, Bead Size, Storage Stability, Dissolution Profile, Gastroresistance.

란소프라졸은 벤즈이미다졸 유도체로서 양성자 펌프(H⁺/K⁺-ATPase)의 작용을 억제하여 위산분비를 억제하는 효과를 가지고 있으며, 위궤양, 십이지장궤양 및 역류성 식도염 등의 소화성궤양 치료제로서 널리 이용되고 있다.¹⁻³⁾

란소프라졸은 높은 온도 및 높은 습윤조건에서 불안정하여, 이러한 조건에서 보관 중 함량감소와 변색 등이 관찰된다고 보고되었다.⁴⁾ 또한 빛에 대한 안정성은 약 2개월 정도이고 수용액 상태에서는 pH가 영향을 주어 25°C, pH 5인 조건에서는 반감기가 30분 정도에 불과하며 pH 7인 경우에도 반감기는 18시간에 지나지 않는다. 이처럼 벤즈이미다졸 유도체는 산성 환경에서 매우 불안정하기 때문에, 위에서의 위산저항성을 향상시키기 위한 장용코팅을 수반하는 제제화를 필수로 한다.⁵⁾ 그러나 일반적으로 이러한 장용성 고분자

재료는 높은 산성치환기를 가지고 있고, 이로 인해 란소프라졸의 장기적인 저장안정성을 감소시킨다. 이러한 저장안정성의 문제점을 해결하기 위해 일반적으로 알칼리화제를 안정제로서 첨가한다.⁶⁾ 그러나 이러한 알칼리성 조성물은 pH 구배에 의한 장용성 필름에 손상을 주어 란소프라졸의 저장안정성에 영향을 줄 수 있다.

본 연구에서는 이러한 알칼리화제의 첨가 없이 천연고분자인 알긴산 나트륨으로 코팅하여 장용코팅된 란소프라졸의 장기적인 저장안정성을 확보하고 우수한 용출률 및 위산저항성을 갖는 제형을 설계하였다.

본 연구에서 사용된 알긴산 나트륨은 경구형 및 국소형의 제제 처방화에 있어서 많이 이용되는 천연고분자로서 정제에 있어서 결합제^{7,8)}와 봉쇄제^{9,10)}로서 이용되어 왔고, 캡셀제에 있어서 희석제로 이용되었다.¹¹⁾ 알긴산 나트륨은 또한 정제, 캡셀제 등에서의 약물방출을 지연시키므로 지속형 경구 제제의 제조에 이용되어 왔다.¹²⁾ 최근에는 약물이나 세포

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)860-7220, E-mail : hblee@kriict.re.kr

들의 마이크로인캡슐레이션^{13,14)} 및 나노입자의 제조^{15,16)}에 많이 이용되고 있다.

알긴산 나트륨은 증류수에 녹였을 때 점성이 있는 액체가 되고 Ca^{2+} , Sr^{2+} 또는 Ba^{2+} 과 같은 2가 금속이온과 접했을 때 신속하게 겔을 형성한다.¹⁷⁾ 이것은 두 개의 나트륨 이온과 한 개의 칼슘 이온 사이의 양이온 교환에 의해 가교가 형성되기 때문이다. 알긴산 나트륨 겔은 낮은 pH에서 수축이 일어나고 pH 7.0 이상의 용액에서는 재팽윤이 일어나는 특성을 가지며,¹⁸⁾ pH 3 이하에서는 녹지 않기 때문에¹⁹⁾ 장용코팅된 제형에 있어서 장용성 필름의 산성 치환기의 영향을 효과적으로 차단하고, 장에서 신속하게 약물을 방출할 수 있는 제형을 설계하는데 이용될 수 있을 것으로 판단된다. 또한 흡습성의 성질을 갖는¹⁹⁾ 알긴산 나트륨을 이용한 제제 코팅은 외부의 수분 침투를 지연시켜 높은 습윤조건에서 불안정한 약물의 안정성을 향상시킬 수 있을 것으로 예상된다.

본 연구에서는 란소프라졸의 장기적인 저장안정성 및 우수한 용출률을 갖는 제형을 설계하는데 있어 코어비드의 크기와 알긴산 나트륨 코팅이 란소프라졸의 저장안정성, 위산저항성 및 용출률에 미치는 영향을 확인하였다.

실험방법

시약

란소프라졸은 Allpharma Research S.L. (Switzerland)에서 제조되었으며 과립제조시 사용된 알긴산 나트륨과 과립의 코팅에 사용된 알긴산 나트륨은 각각 Sigma Chemical Co. (Low viscosity, U.S.A.) 및 ISP Alginate Inc. (MANUCOL[®] LB, U.K.)에서 제조되었다. 마카다미아 넛트 오일과 히드록시프로필 전분은 각각 Gustav Heess (Germany)와 우승코리아 (Korea)에서 구입하였다. 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 히드록시프로필메칠셀룰로오스 프탈레이트 (HP55, 이하 HPMCP), 그리고 소르비톨은 ShinEtsu (Japan)에서 제조되었다. 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리에틸렌글리콜 6000 및 염화칼슘은 Junsei Chemical Co., Ltd. (Japan)에서 구입하였다. 트리아세틴은 Yakuri Pure Chemical Co., Ltd. (Japan)에서 구입하였으며, 아세톤, 에탄올 및 디클로로메탄은 덕산약품 (Korea)에서 구입하였다.

기기

전체 코팅공정에 있어서 유동층 코팅기 (Uniglatt, Glatt[®] GmbH, Germany)가 사용되었고, 코팅된 비드의 단면 및 표면을 관찰하기 위해 field emission scanning electron microscope (JSM-6700F, Jeol, Japan, 이하 FE-SEM), 그리고 이

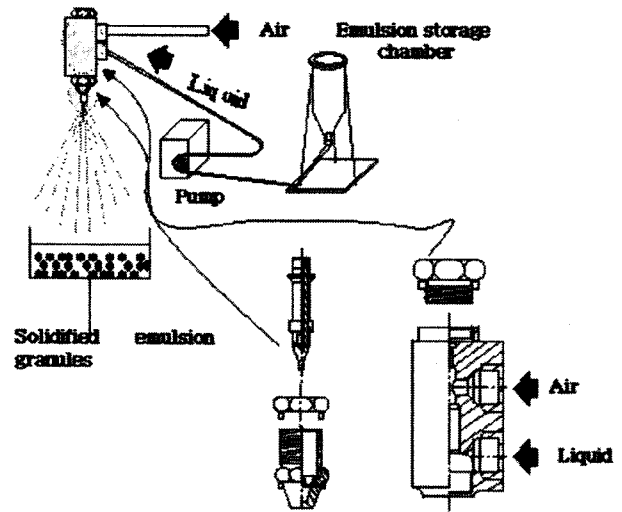


Figure 1—Schematic diagram of the core bead preparation.

의 관찰에 필요한 백금코팅은 sputter coater (108auto, Cressington, U.S.A.) 등을 이용하였다. 과립의 동결건조는 동결건조기 (FD 5510, Il Shin Lab Co., Ltd., Korea)를 사용하였고, HPLC를 통한 용출률 및 함량 측정은 UV 검출기 (UVIS-201, Linear Instrument, U.S.A.)로 수행하였으며 펌프는 Thermo Separation[®] Products (P2000, U.S.A.)의 제품을 사용하였다. 위산저항성 및 용출실험에 사용된 용출기는 Fine Scientific Instrument (DST-610, Korea)에서 구입하여 사용하였다.

코어비드의 제조

코어비드는 작은 오리피스스를 갖는 압출장치를 이용해 분사방법으로 제조하였고, 이에 대한 공정도를 Figure 1에 나타내었다. 전체 중량대비 12.4%의 란소프라졸, 9.3%의 마카다미아 넛트 오일, 4.1%의 Tween 80, 0.6%의 알긴산 나트륨, 56.6%의 3차 정제수, 5.4%의 소르비톨, 그리고 10.8%의 히드록시프로필 전분 등을 첨가한 에멀전 용액을 잘 혼합하여 3%(w/v)의 염화칼슘 수용액에 분사하였고, 고형화된 비드를 흐르는 3차 정제수에 5분간 세척하였다. 이 비드를 $-20^{\circ}C$ 의 냉동실에 보관하여 동결시킨 후, $-51^{\circ}C$, 8 torr의 동결건조기에서 4일 동안 동결건조하였다.

건조 후 500–600 μm 및 600–850 μm 사이의 크기를 갖는 비드를 분류하여 코팅을 실시하였다.

비드의 코팅

비드의 전체적인 코팅 순서는 Table I 및 Table II에 기술하였고, LSP-6의 코팅방법은 각각 500–600 μm , 600–850 μm 의 크기를 갖는 두 그룹의 비드로 나누어 코팅을 실

Table I—Coating processes of lansoprazole bead

Batch	A program of coating process				
	—————▶				
LSP-1	core bead	HPS		E	HPS
LSP-2	core bead	HPS	SA	E	HPS
LSP-3	core bead	HPS		E	SA HPS

HPS: hydroxypropyl starch coating, SA: sodium alginate coating, E: enteric coating

Table II—The weight of coated materials. Each %-value is the proportion of the weight of the weight of coated materials to that of beads

Batch	The weight of coated materials (%)			
	HPS	SA	E	HPS
LSP-4	80	5	12	80
LSP-5	80	10	12	80
LSP-6	80	20	12	80

시하였다.

히드록시프로필 전분 코팅—코팅 용액의 제조 방법은 다음과 같다. 전체 중량 대비 0.8%의 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 27.1%의 아세톤에 분산시킨 후 27.1%의 3차 정제수 및 24.5%의 에탄올에 용해시킨다. 여기에 0.5%의 폴리에틸렌글리콜 6000을 첨가하여 용해시킨 후, 19.8%의 히드록시프로필 전분을 첨가한다. 이 용액을 호모게나이저를 이용해 13,500 rpm의 속도로 5분간 회전시키며 균일한 용액을 얻는다.

만들어진 비드를 유동층 코팅기를 이용해, 위에서 제조한 용액으로 코팅한다. 유입공기온도 및 배출공기온도는 각각 40°C와 35°C이고 분사공기압은 1.5 bar였다. 유입공기압은 0.44 bar였으며, 코팅용액 공급속도는 초기 11.54 ml/min에서 19.23 ml/min으로 서서히 증가시켰다. 코팅조성물의 무게가 코팅 전 비드 무게대비 80%가 되도록 코팅을 하였다.

알긴산 나트륨 코팅—2.4%의 알긴산 나트륨을 3차 정제수에 녹여 겔을 제조한 후, 0.2%의 폴리에틸렌글리콜 6000을 첨가하여 충분히 교반시키며 용해시켰다. 여기에 15.8%의 아세톤을 소량씩 첨가하여 균일한 용액을 만든 후, 활택제로서 2.4%의 탈크를 첨가하여 코팅 용액을 제조하였다. 이 용액을 유동층 코팅기를 이용하여 코팅하였다. 유입공기온도 및 배출공기온도는 각각 59°C 및 45°C였으며, 분사공기압은 1.5 bar, 유입공기압은 0.52 bar였다. 코팅용액 공급속도는 7.7 ml/min이었고 코팅조성물의 무게가 코팅 전 비드 무게대비 5, 10, 그리고 20%가 되도록 세 그룹으로 나누어 코팅을 하였다.

장용코팅—4.7%의 HPMCP를 47.28%의 아세톤과 47.28%

의 디클로로메탄에 용해시킨 후, 0.47%의 트리아세틴과 0.24%의 산화티탄을 첨가하여 호모게나이저를 이용하여 13,500 rpm의 속도로 5 분간 교반시켰다. 이 용액을 유입공기온도 36°C, 배출공기온도 31°C, 분사공기압 1.5 bar, 유입공기압 0.44 bar, 그리고 코팅용액 공급속도 11.54 ml/min의 조건으로 코팅을 실시하였다. 코팅은 장용성 조성물의 무게를 코팅 전 비드 무게 대비 5, 12, 20%로 코팅하여 조성물의 양에 따른 위산저항성을 평가하였고, Figure 5(a)와 같이 5%와 12% 사이에서의 장용성 고분자의 양에 따라 위산저항성이 향상되지만, 12%와 20%의 차이에 따른 위산저항성의 큰 향상이 관찰되지 않아, Table I 및 Table II의 코팅은 코팅조성물의 무게가 코팅 전 비드 무게대비 12%로 고정하여 코팅하였다.

알긴산 나트륨 필름의 두께 및 비드 단면의 모폴로지 관찰

Table II에 기술되어 있는 바와 같이, 알긴산 나트륨 코팅된 재료의 양을 달리하여 코팅한 후, 필름의 두께 및 비드 단면의 모폴로지를 관찰하고자 하였다. 비드를 예리한 수술용 칼날을 이용하여 자른 후, 비드의 표면 및 단면을 백금으로 코팅하였고, 이를 FE-SEM을 이용하여 관찰하였다. 단면 중 필름의 두께는 FE-SEM에서 수치로 표현되었고, 8개 이상의 비드 두께를 평균화하였다.

저장안정성 평가

란소프라졸 제제의 저장안정성은 가속시험을 통한 함량 감소 추이의 비교를 통해 평가하였다. Table I 및 Table II에 기술된 바와 같이 코팅된 각 비드를 폴리스티렌 접시에 담은 후, 40°C, 상대습도 75%의 조건에 보관하였고 이 비드들을 7일마다 4주 동안 채취하였다. 채취된 비드들은 진공오븐에서 12시간 건조시킨 후, 막자사발로 갈아 균일한 상태의 분체로 만들었다. 이 중 15 mg의 분체화된 시료를 35 ml의 인공장액에 넣고 1분간 vortex한 후, 다시 15 ml의 메탄올을 첨가하여 1분간 vortex하였다. 이 용액을 0.45 µm 나일론 필터 (Whatman, U.K.)로 여과 후, HPLC로 분석하였다.

HPLC 조건은 다음과 같다. UV 파장은 302 nm로, 컬럼은 Capcell Pack C18 (4.6×250 mm, particle size 5 µm, Shiseido, Japan)을 이용했으며, 이동상은 pH 7.0의 완충용액과 아세트니트릴을 60:40 (v/v)의 비로 혼합하여 1.0 ml/min의 유속으로 흘렸다. 컬럼온도는 25°C였으며, 1회 시료주입량은 100 µl였다.

산저항성 및 용출거동 분석

란소프라졸 제제의 산저항성 및 용출거동은 대한약전 일

반시험법 중 용출시험법 제 1법 (회전검체통법)에 준하여 실험하였다. 제조된 란소프라졸 제형을, 미리 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 가온한 pH 1.2의 인공위액에 넣고 150 rpm으로 60분 회전시키며, 10, 20, 40, 60분 경과시마다 10 ml씩 분취하여 여과시킨 후 분석하였고, 매 분취시마다 같은 양의 미리 가온된 인공위액을 첨가해 주었다. 이를 다시 pH 6.8의 인산염완충 용액인 인공장액에 넣고 150 rpm으로 90분 동안 회전시키며 용출시키는 동안 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90분이 경과할 때마다 10 ml씩 분취하였고, 동시에 이와 같은 양의 미리 가온된 인공장액을 첨가해 주었다. 용출률을 비교하기 위해 현재 시판중인 란소프라졸 제제인 란스톤® (LSB502, Jeil Pharm. Co., Ltd.)에 대해서도 관찰하였다.

결과 및 고찰

알긴산 나트륨 필름의 두께 및 모폴로지 관찰

FE-SEM을 통해 측정된 알긴산 나트륨 필름의 두께는 Table III에 기술하였으며, Figure 2는 LSP-6의 알긴산 나트륨

Table III—The thickness of sodium alginate layer of LSP-4, LSP-5, and LSP-6

Batch	The thickness of sodium alginate layer (μm)
LSP-4	3.433±1.028
LSP-5	6.290±1.546
LSP-6	11.191±4.531

Each value represents mean±S.D. (n=8)

륨 코팅 전후의 표면 및 단면을 나타낸 사진이다. Table III에 기술된 바와 같이, 코팅 조성물의 양에 비례하여 알긴산 나트륨의 두께가 일정한 비율로 균일하게 코팅됨을 확인할 수 있었다. 알긴산 나트륨 코팅 전의 전분층 필름 표면의 모폴지를 관찰해 보면, 표면에 상당한 크기의 세공을 관찰할 수 있고, 이러한 세공들을 통해 HPMCP의 산성환경에 의한 란소프라졸의 산화가 보다 용이할 것이라고 판단된다. 그러나 알긴산 나트륨 필름의 표면 및 그 단면을 살펴보면, 매우 치밀한 구조를 가짐을 알 수 있고, 이러한 구조는 알긴산 나트륨의 흡습성의 성질을 통해 외부 수분이 코어 비드 내로

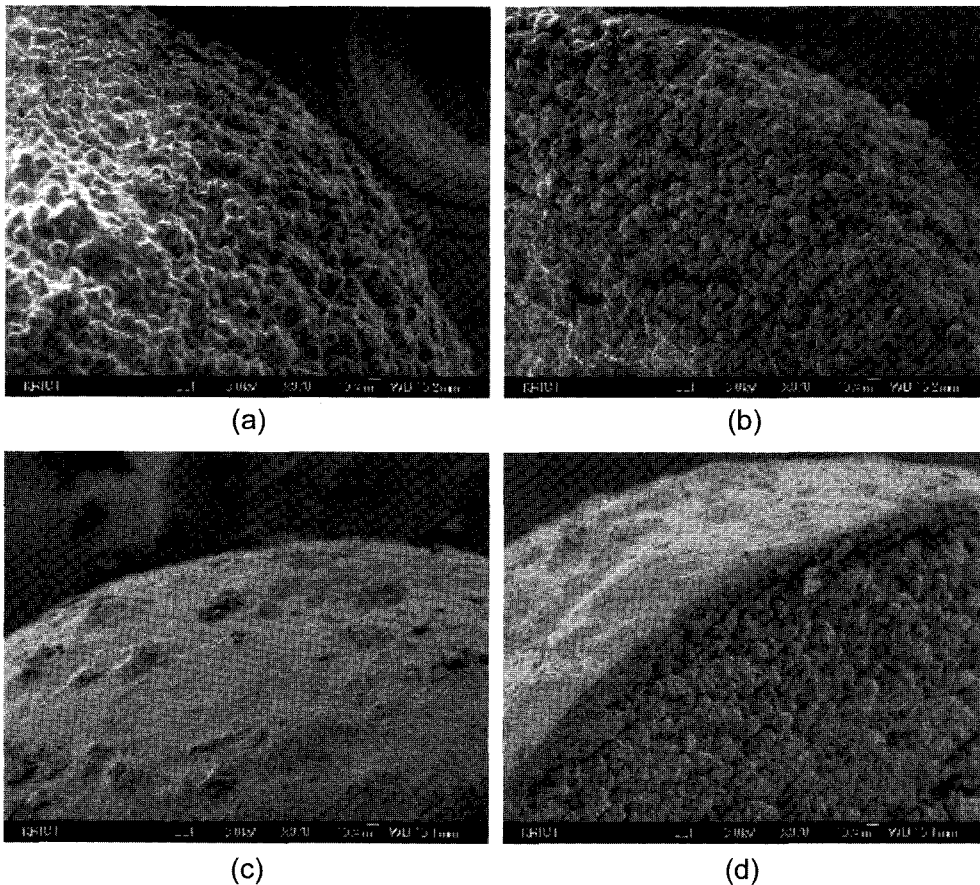


Figure 2—FE-SEM photographs of bead cross-section and surface (a) surface of inner starch layer, (b) cross-section of inner starch layer, (c) surface of sodium alginate layer, (d) cross-section of sodium alginate bead.

침투하는 것을 지연시켜, 외부 습윤조건에 의한 란소프라졸의 산화를 차단할 수 있으리라 예상된다. 또한 장용성 고분자인 HPMCP의 산성치환기는 건조된 알긴산 나트륨 겔이 보다 수축하고, 이로 인해 란소프라졸의 산화를 보다 효과적으로 차단할 수 있으리라고 판단된다.

알긴산 나트륨이 란소프라졸 제제의 저장안정성에 미치는 영향

란소프라졸은 여러 보고들에 있어서의 저장안정성이 관찰되었으며, 실온, 40, 50, 60°C, 그리고 40°C/75% RH 등의 다양한 조건하에 일정기간 보관 중인 란소프라졸의 함량이 측정되었다. 이러한 조건들 중 40°C/75% RH의 조건 하에서 4개월 보관 후의 초기함량의 94.7%로 감소하고, 열은 황백색에서 옅은 갈색으로의 변색이 보고되었다.⁴⁾

본 실험 중 가속시험의 결과를 통해, 알긴산 나트륨 코팅을 통해 장용코팅된 란소프라졸 제제의 저장안정성 향상을 관찰할 수 있었다. Figure 3은 장용코팅된 란소프라졸 제제의 안정성에 있어서의 알긴산 나트륨 코팅의 영향을 보여주었다. 알긴산 나트륨 코팅을 하지 않은 LSP-1은 가속조건에서 4주 동안 보관한 경우의 함량이 초기 함량 대비 57.96%로 크게 감소함을 알 수 있었다. 그러나 장용코팅 전후에 알긴산 나트륨으로 코팅한 LSP-2와 LSP-3의 함량 감소경향은 LSP-1에 비해 작았다. 특히, LSP-2의 4주 후의 함량은 초기 함량의 93.26%였다. 이러한 결과는 알긴산 나트륨 겔이 산성환경에서 수축하는 성질로 인해 알긴산 나트륨 필름이 장용성 고분자 재료인 HPMCP의 산성치환기의 영향을 받아 수축되었기 때문이라고 예상할 수 있다.

이러한 예측은 다음과 같은 여러 보고서의 결과들에서도

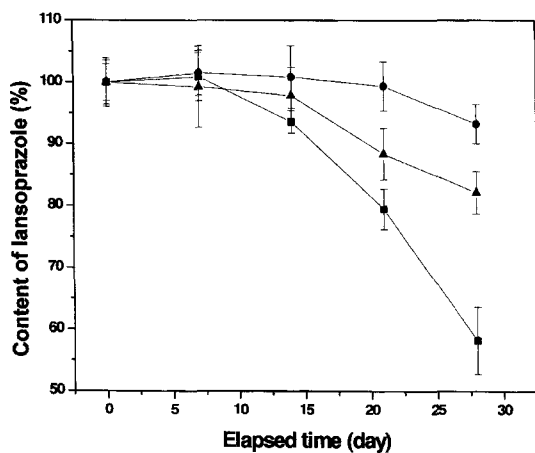


Figure 3—The comparison of storage stability of lansoprazole beads coated with different coating process (mean ± S.D., n=3, ■: LSP-1, ●: LSP-2, ▲: LSP-3).

유추할 수 있다. 즉, 낮은 pH 환경에서 노출된 알긴산 나트륨 겔 매트릭스의 pore size 감소,¹⁶⁾ pH 1.0에서 알지네이트 비드의 반경 감소,²⁰⁾ 그리고 낮은 pH의 환경에서 알지네이트 비드로부터의 macromolecule의 유의성 있는 방출감소^{18,21,22)} 등의 보고들을 통해 낮은 pH 환경에서 알긴산 나트륨 겔이 수축하는 거동을 보임을 알 수 있고, 위 실험의 결과도 이와 같은 보고들과 일관성을 갖는다고 할 수 있다. 즉, 장용코팅 전후에 각각 알긴산 나트륨으로 코팅된 LSP-2와 LSP-3의 경우, 알긴산 나트륨 필름을 통해 외부수분의 침투가 지연되었을 것으로 판단된다. 또한 장용코팅 전에 알긴산 나트륨으로 코팅된 LSP-2의 경우, 산성환경에서 보다 치밀해진 겔의 구조로 인해 코어비드 내의 란소프라졸과 장용성 고분자간의 상호작용이 효과적으로 차단되었기 때문으로 사료된다.

알긴산 나트륨 두께가 저장안정성에 미치는 영향

Table III에 기술된 바와 같이 알긴산 나트륨 필름의 두께에 차이가 있을 때 란소프라졸 제제의 저장안정성도 다르게 나타났다. 4주 동안 가속조건에서 함량 변화를 관찰한 결과, 알긴산 나트륨의 두께가 3.4 μm인 경우, 4주 후 초기 함량의 91.72%가 되었다. 그러나 6.3 μm 및 11.2 μm로 두께가 증가한 경우, 4주 후의 함량이 각각 초기 함량의 93.27% 및 100.04%였다. 즉, Figure 4에서 보는 바와 같이 알긴산 나트륨 필름의 두께가 증가할수록 작은 폭의 함량변화를 관찰할 수 있었다. 특히 LSP-6의 경우, 4주 동안 가속조건에서 보관한 경우에도 함량 감소를 보이지 않았고, 이러한 함량 변화 경향은 현재 시판되고 있는 란소프라졸 제제인 란

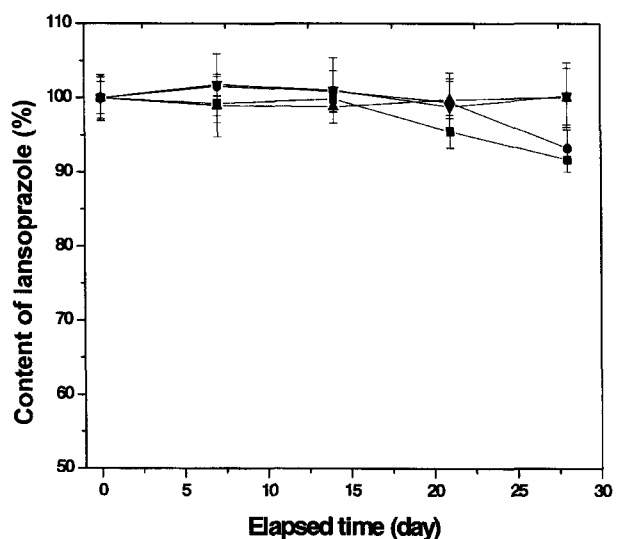


Figure 4—The effect of sodium alginate layer thickness on the storage stability of lansoprazole (mean ± S.D., n=3, ■: LSP-4, ●: LSP-5, ▲: LSP-6, ▼: Lanston®).

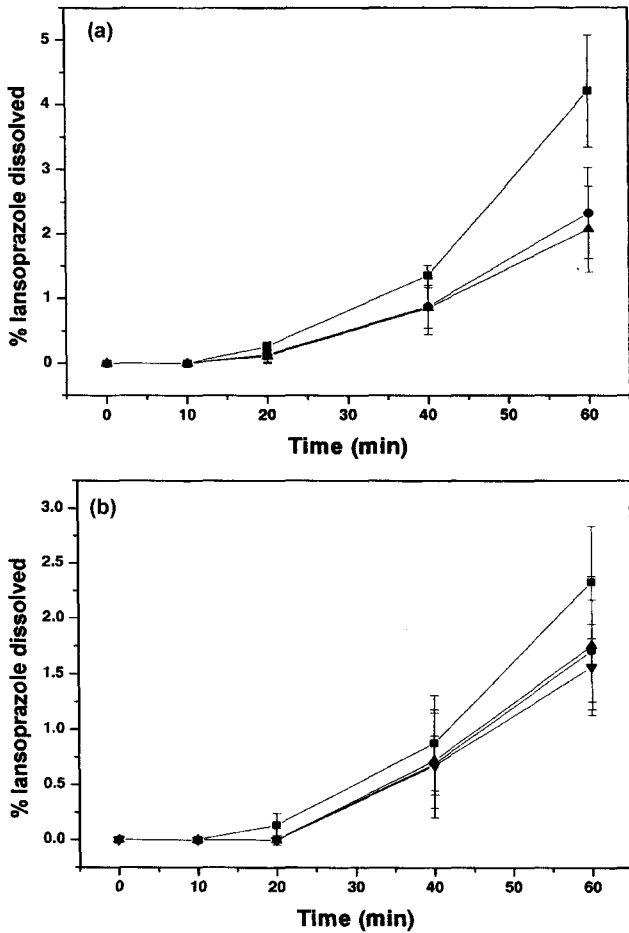


Figure 5—(a) The effect of the amount of enteric polymer on the gastroresistance (mean \pm S.D., n=3, ■: 5%, ●: 12%, ▲: 20%), (b) The effect of sodium alginate layer thickness on the gastroresistance lansoprazole granule (mean \pm S.D., n=3, ■: LSP-1, ●: LSP-4, ▲: LSP-5, ▼: LSP-6).

스톤[®]과 거의 비슷한 안정성을 보였다.

알긴산 나트륨 필름이 위산저항성에 미치는 영향

pH 1.2에서의 위산저항성을 실험한 결과가 Figure 5에 도시되어 있다. Figure 5(a)와 같이 장용성 고분자의 양이 5%와 12%인 경우, 인공위액에서 60분 후, 란소프라졸 용출률이 각각 4.21% 및 2.33%이고, 20%인 경우의 용출률이 2.08%인 결과에서 보듯, 장용성 고분자의 두께가 증가할수록 위산저항성은 향상되나, 12% 이상의 일정 두께 이상으로 코팅이 되면 현저한 향상이 관찰되지 않음을 알 수 있었다. 또한 Figure 5(b)에서와 같이 알긴산 나트륨 필름이 없는 LSP-1에 비해 알긴산 나트륨 필름이 코팅되어 있는 다른 과립들의 위산저항성이 크게 향상되었음을 알 수 있었고, 알긴산 나트륨의 두께 증가에 따른 유의성 있는 위산저항성의 향상은 관찰되지 않았다. 알긴산 나트륨 필름에 의한 이러한

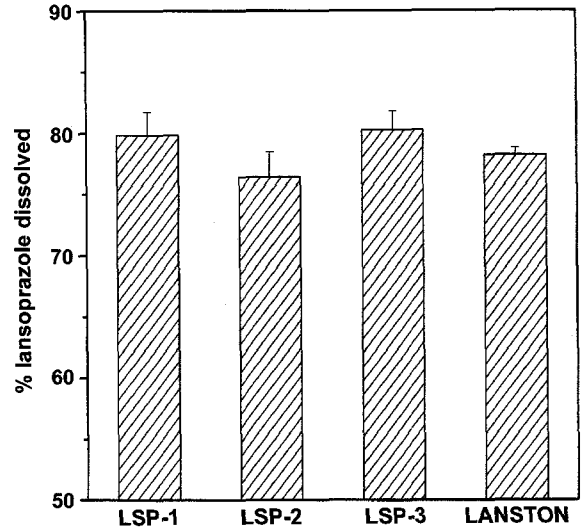


Figure 6—Percent lansoprazole dissolved in simulated intestinal juice at 150 rpm, 37.5 \pm 0.5°C, mean \pm S.D., n=3.

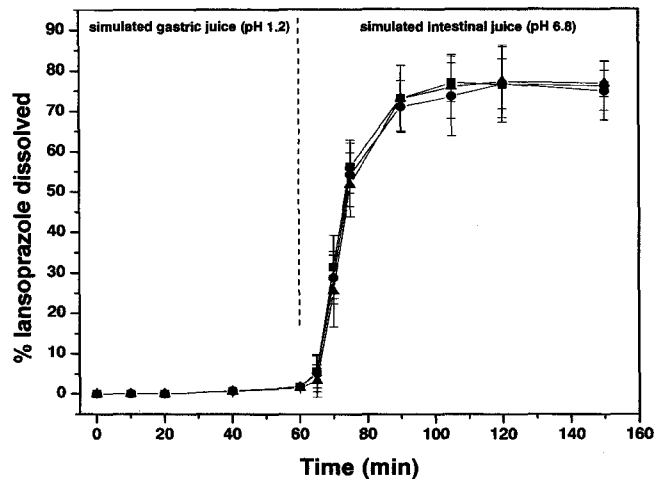


Figure 7—Dissolution behavior of lansoprazole in simulated intestinal juice at 150 rpm, 37.5 \pm 0.5°C for 90 minutes (mean \pm S.D., n=3, ■: LSP-4, ●: LSP-5, ▲: LSP-6).

위산저항성의 향상은 낮은 pH 수용액 상태에서 용해되지 않고, 팽윤 정도가 매우 작은 알긴산 나트륨의 특성²³⁾에 기인한 것이라고 판단된다.

알긴산 나트륨 필름이 용출 거동에 미치는 영향

용출률을 확인해 본 결과, 알긴산 나트륨 코팅은 코팅 전에 비해 란소프라졸 제제의 용출을 다소 감소시키나 큰 영향을 주지 않았고, Figure 6에 도시되어 있는 바와 같이 LSP-2와 LSP-3, 그리고 시판되는 란소프라졸 제제인 란스톤[®]의 용출률이 각각 76.43%, 80.25%, 그리고 78.20%로 비슷한 용출률을 보였음을 알 수 있다. 또한 알긴산 나트륨 코

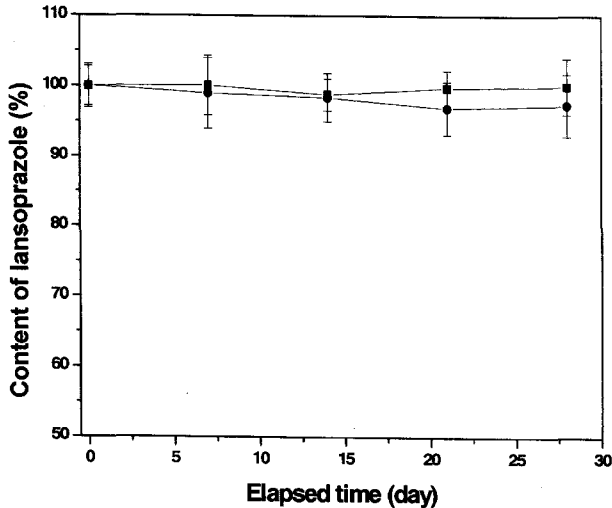


Figure 8—The effect of core bead size on the storage stability of lansoprazole (mean \pm S.D., $n=3$, ●: 500–600 μm , ■: 600–850 μm).

팅의 두께 차이가 용출거동에 미치는 영향을 150분 동안 확인하였다. 알긴산 나트륨 필름의 두께가 증가할수록 초기 용출률은 상대적으로 작으나 최대 용출률은 두께에 상관없이 비슷한 값을 나타내었다. 즉, Figure 7에서 보듯, LSP-4는 105분이 경과한 시점에서 최대 용출률인 77.03%를 나타내었으나 LSP-5와 LSP-6은 120분 경과시 각각 76.66%, 77.28%의 최대 용출률을 나타내었다. 란소프라졸은 최대 용출률을 보인 후 용출액에서의 분해로 인해 용출된 농도가 감소하기 시작했다.

코어비드의 크기가 란소프라졸의 저장안정성에 미치는 영향

Figure 8은 코팅 전 크기가 다른 비드를 LSP-6와 같은 방법으로 코팅을 실시한 후 가속시험을 통해 함량이 변화하는 거동을 보여주는 그래프이다. 이 그림에서 보듯, 과립의 크기가 크면 상대적으로 함량변화가 작음을 관찰할 수 있다. 이것은 코팅에 있어서, 코어비드의 크기가 클수록 비드 1개 당 표면적이 넓어, 크기가 작은 비드에 비해 필름 형성이 용이하고, 비드의 크기가 클수록 전체표면적이 줄어 단위면적당 코팅되는 필름의 두께가 증가하므로 외부의 수분이나 온도의 영향을 차단하기가 상대적으로 용이하여, 란소프라졸의 저장안정성이 보다 우수한 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 천연고분자인 알긴산 나트륨으로 코팅하여 장용코팅된 란소프라졸의 장기적인 저장안정성을 확보하고 우수한 용출률 및 위산저항성을 갖는 제형을 설계하고자

하였다. 본 실험을 통해 코어비드의 크기 및 알긴산 나트륨 코팅이 란소프라졸의 저장안정성, 위산저항성, 그리고 용출거동에 미치는 영향을 관찰하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 알긴산 나트륨 코팅은 코팅 조성물의 양에 비례하여 두께가 일정하게 증가함을 관찰할 수 있었으며, 필름 표면에 세공이 많이 분포된 히드록시프로필 전분 필름과는 달리 매우 치밀한 구조의 표면 및 단면이 관찰되었다.

2. 장용성 필름 전후에 형성된 알긴산 나트륨 필름은 매우 치밀한 구조를 통해 장용성 고분자의 낮은 pH 환경 및 높은 습윤 조건에서 불안정한 란소프라졸 장용성 제제의 저장안정성을 향상시켰다.

3. 알긴산 나트륨 필름의 두께가 증가할수록 저장안정성은 향상되었고, 위산저항성이 상대적으로 우수해졌으며, 용출거동에 있어서 초기 용출속도는 다소 감소되지만 최대 용출률에는 큰 영향을 미치지 않았다.

4. 과립의 크기와 코팅되어지는 필름 두께의 관계에 있어서는 과립의 크기에 비례하여 필름의 두께 증가가 관찰되었고, 따라서 외부의 수분 및 란소프라졸과 장용성 고분자 간의 상호작용을 보다 효과적으로 차단하므로 란소프라졸 제제의 저장안정성이 향상됨을 확인하였다.

이러한 결과는 장용코팅을 통해 그 저장안정성이 감소하는, 다른 약의 경우에도 응용이 가능하리라 예상이 된다.

감사의 말씀

본 연구는 보건복지부(HMP-98-G-2-050-A)의 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) L.B. Baradell, D. Faulds and D. McTavish, Lansoprazole: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders, *Drugs*, **44**, 225-250 (1992).
- 2) A.E. Zimmermann and B.G. Katona, Lansoprazole: A comprehensive review, *Pharmacotherapy*, **17**, 308-326 (1997).
- 3) A. Kristl and F. Vrečer, Preformulation investigation of the novel proton pump inhibitor lansoprazole, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 781-783 (2000).
- 4) T. Tabata, T. Makino, T. Kashiara, S. Hirai, N. Kitamori and H. Toguchi, Stabilization of a new antiulcer drug (lansoprazole) in the solid dosage forms, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 1437-1447 (1992).
- 5) A.B. Robert, Lansoprazole and omeprazole in the treatment of acid peptic disorders, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **53**,

- 1401-1415 (1996).
- 6) T. Tabata, T. Makino, J. Kikuta, S. Hirai and N. Kitamori, Manufacturing method of stable enteric granules of a new antiulcer drug (lansoprazole), *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**, 1661-1672 (1994).
 - 7) M.A. Bayomi, S.A. Al-Suwayeh and A.R. El-Helw, Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: *In vitro* and *in vivo* evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 499-506 (2001).
 - 8) N.N. Salib and S.A. El-Gamal, Application of some polymers in the physicochemical design of tablet formulation, *Die Pharmazie*, **31**, 718-721 (1976).
 - 9) A.M. Sakr, H.M. Elsabbagh and A.H. Shalaby, Effect of the technique of incorporating sodium alginate on its binding and/or disintegrating effectiveness in sulfathiazole tablets, *Pharm. Ind.*, **40**, 1080-1086 (1978).
 - 10) K.A. Khan and C.T. Rhodes, Disintegration properties of calcium phosphate dibasic dihydrate tablets, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 166-168 (1975).
 - 11) P. Veski and M. Marvola, Sodium alginates as diluents in hard gelatin capsules containing ibuprofen as a model drug, *Pharmazie*, **48**, 757-760 (1993).
 - 12) S. Klaudianos, Alginate sustained-action tablets, *Dtsch Apoth Ztg*, **118**, 683-684 (1978).
 - 13) Bodmeier and J. Wang, Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersions, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 191-194 (1993).
 - 14) F. Lim and R.D. Moss, Microencapsulation of living cells and tissues, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 351-354 (1981).
 - 15) M. Rajaonarivony, C. Vauthier, G. Couarraze, F. Puisieux and P. Couvreur, Development of a new drug carrier made from alginate, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 912-917 (1993).
 - 16) R. Bodmeier, H.G. Chen and O. Paeratakul, A novel approach to the oral delivery of micro- or nanoparticles, *Pharm. Res.*, **6**, 413-417 (1989).
 - 17) W.R. Gombotz and S.F. Wee, Protein release from alginate matrices, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **31**, 267-285 (1998).
 - 18) T. Yotsuyanagi, T. Ohkubo, T. Ohhashi and K. Ikeda, Calcium-induced gelation of alginic acid and pH-sensitive reswelling of dried gels, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1555-1563 (1987).
 - 19) A.H. Kibbe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd Ed., 465-467 (2000).
 - 20) R.J. Mumper, A.S. Hoffman, P. Puolakkainen, L.S. Bouchard and W.R. Gombotz, Calcium-alginate beads for the oral delivery of transforming growth factor-1: Stabilization of TGF- β_1 by the addition of polyacrylic acid within acid-treated beads, *J. Control. Rel.*, **30**, 241-251 (1994).
 - 21) C.K. Kim and E.J. Lee, The controlled release of blue dextran from alginate bead, *Int. J. Pharm.*, **79**, 11-19 (1992).
 - 22) S. Sugawara, R. Imai and M. Otagiri, The controlled release of prednisolone using alginate gel, *Pharm. Res.*, **11**, 272-277 (1994).
 - 23) V. Pillay, R. Fassihi, In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics, *J. Control. Rel.*, **59**, 229-242 (1999).