

용제 중 옴산온단세트론의 용해성 및 안정성

곽혜선¹ · 오익상 · 전인구[†]

동덕여자대학교 약학대학, ¹조선대학교 약학대학
(2003년 1월 18일 접수 · 2003년 3월 7일 승인)

Solubility and Physicochemical Stability of Ondansetron Hydrochloride in Various Vehicles

Hye Sun Gwak¹, Ik Sang Oh and In Koo Chun[†]

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

¹College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received January 18, 2003 · Accepted March 7, 2003)

ABSTRACT—The solubility and stability of ondansetron hydrochloride (OS) in various vehicles were determined. The effect of cyclodextrins (CD) on the solubility of OS in water was determined by equilibrium solubility method. The solubility of OS at 32°C increased in the rank order of isopropyl myristate (IPM) < propylene glycol laurate (PGL) << propylene glycol monolaurate < propylene glycol monocaprylate (PGMC) < poly(ethylene glycol) 400 < diethylene glycol mono ethyl ether (DGME) < ethanol < poly(ethylene glycol) 300 < water (36.1 mg/ml) << propylene glycol (PG) (283 mg/ml). The addition of PG or DGME to non-aqueous vehicles such as IPM, PGL and PGMC markedly increased the solubility of OS. The addition of CDs in water increased the solubility. Apparent stability constant for the CD complexation with OS was calculated to be 25.5 M⁻¹ for 2-hydroxypropyl-β-CD (2HPβCD). Twenty mM β-CD, 69.4 mM sulfobutyl ether β-CD and 115.4 mM 2HPβCD increased the aqueous solubility of OS 1.27, 2.18 and 1.85 times, respectively. OS was stable in buffered aqueous solution (pH 5.0). However, OS was relatively unstable in non-aqueous vehicles in the order of PG < DGME < PGMC-DGME(60 : 40) co-solvent < PGMC. The degradation of OS in these vehicles was accelerated, depending on temperature.

Key words—Ondansetron hydrochloride, Solubility, Stability, Cyclodextrins

옴산온단세트론 (OS)은 5-HT₃ 수용체에 대한 매우 선택적이고 강력한 길항제로 작용하여 세포독성을 일으키는 항암제나 방사선 요법 시 장관(특히 소장)의 enterochromaffin cell에서 분비되는 세로토닌에 의해 유발되는 오심과 구토^{1,2)}를 강력하게 억제하며 수술 후에 나타나는 오심과 구토(지연성)에 대해서도 효과적인 예방과 억제작용을 나타내는 약물이다.³⁻⁵⁾ OS는 기존의 도파민 수용체 길항제인 메토클로프라미드 및 프로클로로페라진 등에 비하여 오심과 구토의 예방 및 억제작용이 월등히 우수하며,⁶⁾ 특히 비선택적 도파민 수용체 차단에 의한 유해반응을 전혀 나타내지 않고, 추체외로 반응이 없으며 α₁, α₂, β₁, β₂, H₁, H₂, 무스카린 및 도파민 수용체에 대한 작용이 없는 약물로 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ 부작용은 가벼우며, 가장 일반적인 부작용은 두통이다.¹⁰⁾

현재 옴산온단세트론 제제(Zofran[®])로는 정제(4, 8 mg)와 주사제(4 mg)가 시판되고 있고 소아나 노인과 같이 연하능력이

부족한 환자에서 혀 위에 적용할 수 있도록 한 구강 용해형의 Zofran Zydis[®] 정제가 개발되어 있다. 그러나 종래의 경구투여는 항암요법 30분전에 투여하여야 하며, 경구투여된 약물이 구토로 인해 배출되는 문제가 있고, 식사의 영향, 성차 및 연령 등으로 인한 혈중농도의 불균일이 나타날 수 있다. 이러한 점에서 OS의 경구제제나 정맥주사제보다 편리하고 유효혈중농도를 장시간에 걸쳐 유지할 수 있는 새로운 투여제형으로 경피흡수제제의 개발이 모색될 수 있다. OS는 백색의 가루로 냄새는 없으며 용점은 약 177°C이다. 물에서의 용해도는 32 mg/ml로 조금 녹으며 염류 용액(생리식염수)에서의 용해도는 8 mg/ml인 것으로 보고되었다. 또한 이 약은 약염기성 약물로 pKa는 7.4이며 1% 약물 수용액의 pH는 4.6이다.¹¹⁾

따라서 본 연구에서는 옴산온단세트론의 경피흡수제제를 개발하기 위한 기초연구로 용해성이 낮은 OS를 가용화시키고자 수성 및 비수성의 여러 용제에서의 용해 특성을 조사함과 동시에 시클로덱스트린류와의 포접복합체 형성을 통해 가용화를 모색하였다. 또 수중 용제중에서의 화학적 안정성을 검토하였다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)940-4523, E-mail : ikchun@dongduk.ac.kr

실험방법

재료 및 시약

재료로 사용한 OS(Lot. No. 991220, 분자량 365.9, 함량 100.1%)는 Zunan Commerce & Industrial Co. Ltd.(Shenzhen, P.R. China)로부터 구입한 것을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 시클로덱스트린(CD)으로는 β -시클로덱스트린(β -CD, 분자량 1135), 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린(2HP β CD, Lot RR13, American Maize Products Co., Hammond, IN, USA, 분자량 1300) 및 β -시클로덱스트린설포부틸에틸(SBCD, 치환도 7, Captisol[®], CyDex, Inc., KS, USA, 분자량 2162)를 사용하였다. 용제로는 미리스틴산이소프로필(IPM, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), 프로필렌글리콜모노라우레이트(PGML, Lauroglycol[®] 90), 프로필렌글리콜라우레이트(PGL, Lauroglycol[®] FCC), 프로필렌글리콜모노카프릴레이트(PGMC, Capryol[®] 90), 디에칠렌글리콜모노에칠에틸(DGME, Transcutol[®] P) (Gattefosse Korea, Seoul, Korea), 시약 1급인 폴리에틸렌글리콜 300(PEG 300), 폴리에틸렌글리콜 400(PEG 400), 프로필렌글리콜(PG), 에탄올 등을 사용하였다. 아세트니트릴 및 메탄올은 HPLC급을 사용하였다.

기기 및 장치

기기 및 장치로는 액체크로마토그래프(Perkin-Elmer series 410, 검출기로 Perkin-Elmer LC 90 UV detector 및 기록장치로 Varian model 4290 integrator 장착), 흡광도측정기(Jasco model V-530, Japan), 항온진탕수욕장치(Karl Kolb model 171-100, Germany, 정밀도 0.2°C) 등을 사용하였다.

용해도 측정

바이알에 용제 0.5 ml씩을 넣고 OS를 일정 과량을 넣은 후 밀전하여 32°C에서 용해평형에 도달할 때까지 48시간 이상 진탕하였다. 진탕 후 용액을 에펜도르프 튜브에 옮겨 7500 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상정액 100 μ l 취하여 물 또는 메탄올로 희석하였다. 희석액 100 μ l 내부표준액(30 μ g/ml 염산테라조신의 수용액 또는 메탄올 용액) 100 μ l를 섞고 그 20 μ l를 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 표준액(10 μ g/ml)을 주입하여 얻은 크로마토그램과 비교하여 용해도를 산출하였다.

CD류에 의한 OS의 가용화 시험

20 mM β -CD 원액을 조제하여 초순수로 단계적으로 희석하여 4, 8, 12, 16 및 20 mM의 β -CD 수용액을 조제하였

다. 또 200 mM 2HP β CD와 SBCD 원액을 조제하여 초순수로 단계적으로 희석하여 7.7, 23.1, 38.5, 53.8, 76.9 및 115.4 mM의 2HP β CD 수용액과 4.6, 13.9, 23.1, 32.4, 46.2 및 69.4 mM의 SBCD 수용액을 각각 조제하였다. 농도가 다른 각기의 CD 용액 1.0 ml씩을 바이알에 넣고 OS 일정 과량을 넣어 밀전한 후, 32°C에서 48시간 이상 진탕하여 용해평형에 도달하도록 하였다. 정치하고 상정액을 공경 0.45 μ m 멤브레인필터(PVDF, Whatman)로 여과하였다. 그 여액 100 μ l를 취하여 물 10 ml를 넣어 희석하고, 필요에 따라 다시 적절히 희석한 후 물을 대조로 파장 280 nm에서 표준액(10 μ g/ml) 및 검액의 흡광도를 측정하여 정량하였다.

OS의 안정성 시험

완충 수용액으로 0.02 M 인산염 완충액(pH 5.0)을 사용하고, 비수성 용제로 PG, DGME, PGMC 및 PGMC · DGME 공용제(6:4 v/v)를 사용하여 OS의 농도가 500 또는 1,000 μ g/ml가 되도록 용해시키고 바이알에 각각 3 ml씩 넣어 밀전하고 35, 45 및 70°C에 보존하면서 경시적으로 검액 100 μ l를 취하여 50% 메탄올용액 10 ml를 넣어 희석한 다음 내부표준액(30 μ g/ml, 50% 메탄올)을 넣고 위의 HPLC법으로 잔존량을 측정하였다.

HPLC 조건

칼럼으로는 Radial Pak insert(C18, Waters)가 장착된 μ Bondapak C18 칼럼(10 μ m, 3.9×300 mm, Waters)을 사용하고 이동상으로는 아세트니트릴 · 메탄올 · 물 · 트리에칠아민 혼합액(25:9:66:0.1 v/v, 인산으로 pH 4.0으로 조절)을 사용하고 유속 1.2 ml/min으로 유출시켜 파장 302 nm에서 검출하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 정량하였다. 내부표준용액으로는 염산테라조신의 수용액 또는 메탄올 용액(30 μ g/ml)을 사용하였다.

결과 및 고찰

수종 단일 용제 중 OS의 용해도

여러 단일 용제 중 OS의 용해도를 측정하여 그 결과를 Table I에 나타내었다. 물에서의 용해도는 36.1 mg/ml로 문헌치¹¹⁾와 비슷한 결과를 나타내었다. 이는 약전 통칙 규정에 의하면 물에 "녹는다"에 해당한다. 사용한 여러 수성 및 비수성 단일 용제 중 가장 큰 용해력을 나타낸 것은 PG로서 283 mg/ml의 용해도를 보여 주었으며 그 크기는 PG > water > PEG 300 > ethanol > DGME > PEG 400 > PGMC > PGML > PGL > IPM의 순이었다. 이로 볼 때 OS는 친수성

Table I—Solubility of OS in various pure vehicles at 32°C

Vehicles	Solubility (mg/ml)
Water	36.06 ± 1.85
IPM	0.008 ± 0.001
PG	282.94 ± 3.37
PGL	0.42 ± 0.10
PGML	0.57 ± 0.08
PGMC	1.00 ± 0.07
DGME	18.14 ± 3.79
Ethanol	20.88 ± 1.81
PEG 300	31.65 ± 1.41
PEG 400	12.97 ± 0.63

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3).

Table II—Solubility of OS in various co-solvents at 32°C

Co-solvents	Ratio (v/v)	Solubility (mg/ml)
Water-PG system	80 : 20	44.48 ± 0.51
	60 : 40	59.90 ± 0.78
	40 : 60	70.59 ± 1.87
	20 : 80	81.30 ± 0.22
PGMC-PG system	60 : 40	68.77 ± 4.71
	40 : 60	103.02 ± 0.35
PGMC-DGME system	80 : 20	1.38 ± 0.04
	60 : 40	7.31 ± 0.11
	40 : 60	10.55 ± 0.19
	20 : 80	13.79 ± 0.24
IPM-DGME system	80 : 20	0.11 ± 0.01
PGL-DGME system	80 : 20	0.80 ± 0.14
PGMC-ethanol system	80 : 20	21.51 ± 0.84
Water-ethanol system	80 : 20	52.36 ± 0.30

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3).

용제에 용해성이 크며 극성이 낮은 용제에는 용해력이 낮은 것을 알 수 있다. OS는 염산염으로서 일반적으로 수용성이 클 것으로 생각되었으나 용해도는 비교적 낮았다. 그러나 PG에서의 용해성이 물에서보다 매우 높은 것은 흥미 있는 사실이다.

수중 공용제 중 OS의 용해도

단일 용제에서의 용해도 시험에 기초하여 볼 때 OS에 대한 용해력이 비교적 낮은 것으로 나타난 유성용제 중에서의 OS의 용해도를 향상시키기 위해 용해력이 상대적으로 큰 용제를 단계적으로 첨가하여 공용체계 7종을 제조하고 이들 공용제중 OS의 용해성을 검토하였다. 그 결과는 Table II와 같다. 물-PG 공용체계에서는 PG의 비율이 증대할수록 물에서의 용해성을 현저히 증대시켰다. 또한, 비수성 용제간의 공

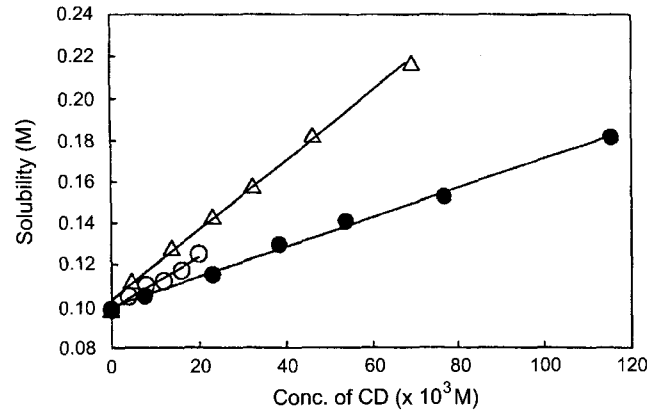


Figure 1—Phase solubility diagrams of OS-CD complexation in water at 32°C (n=3). ○: βCD, ●: 2HPβCD, △: SBCD.

용제에 대해 검토한 결과 PGMC-PG계의 60 : 40 및 40 : 60 용량비에서의 용해도가 각각 69 및 103 mg/ml로 나타나 OS를 충분히 가용화시킬 수 있었다. PGMC, IPM 및 PGL 각각에 DGME를 첨가한 결과 DGME의 비율이 증대할수록 OS의 용해성을 향상시켰으나 증대효과는 그다지 크지 않았다. 물과 PGMC 각각에 에탄올을 20% 첨가하여 용해성을 검토하였으나 PGMC-ethanol 계에서는 별다른 용해성 향상이 없었으나 water-ethanol 계(80 : 20)에서는 물에서의 용해도를 약 1.5배 증가시켰다. 이상으로 볼 때 단일 용제로 용해력이 가장 큰 PG를 사용한 공용제가 OS의 가용화에 유용하다고 생각된다.

CD류와의 복합체 형성에 의한 OS의 가용화

수용액 중에서 OS의 용해성에 미치는 β-CD, 2HPβCD 및 SBCD의 영향을 검토하였다. 그 용해도상도를 Figure 1에 나타내었다. β-CD는 그 자체의 용해도가 1.85 g/100 ml (25°C)로 용해성에 제한이 있어 20 mM(2.27%)까지 변화시켰고, β-CD의 수용성을 증대시킨 수식화된 CD류는 물에 50% 정도 용해하므로 2HPβCD는 115.4 mM까지, SBCD는 69.4 mM까지 변화시켜 첨가 농도에 따른 OS의 용해성 변화를 관찰하였다. OS의 가용화 효과를 용해도상도를 통해 동일농도의 CD에서 비교한 결과 SBCD > β-CD > 2HPβCD의 순으로 나타났다. 용해도상도의 분석¹²⁾으로부터 β-CD, 2HPβCD 및 SBCD 모두 A_L type을 보여 주었다. 115.4 mM 2HPβCD 및 69.4 mM SBCD 용액에서 OS의 용해도가 각각 66.6 및 78.7 mg/ml로 물에서의 용해도에 비해 각각 약 1.85 및 2.2배 가용화시킬 수 있었다. 이러한 용해성 증대는 OS가 CD류와 복합체를 형성하는 것에 기인한 것으로 1:1 몰비의 복합체를 형성하는 경우를 가정하여 Higuchi

와 Connors¹²⁾의 식 (1)에 따라 겔보기 안정도정수(K')의 산출을 시도하였다. 그 결과 β -CD와 SBCD는 용해도상도의 기울기가 각각 1.236 및 1.666으로 산출되어 (1) 식에 따라 안정도정수를 구할 수 없었다. 이는 이들 CD류가 OS와 물비 1:1 이상의 고차 복합체를 형성하기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 2HP β CD에서는 그 기울기가 0.718로 (1) 식에 따라 구한 안정도정수는 25.5 M⁻¹이었다.

$$K' = \frac{\text{slope}}{\text{intercept}(1 - \text{slope})} \quad (1)$$

수용액 중 OS의 안정성

수성 및 비수성 용제 중 OS의 물리화학적 안정성을 검토하고자 수성용제로는 0.02 M 인산염 완충액(pH 5.0)을 사용하고 비수성 용제로는 PG, DGME, PGMC 및 PGMC-DGME(60:40) 공용제를 사용하여 이들 용제 중에서 OS의 경시적인 분해와 이에 따른 잔존율을 측정하였다.

Table III—Remaining amount (%) of OS in 0.02 M phosphate buffer solution (pH 5.0) and at various temperatures as a function of time

Time (day)	Amount remaining (%)		
	30°C	45°C	70°C
0	100	100	100
5	99.5 ± 2.7	96.4 ± 0.3	96.1 ± 1.3
9	96.3 ± 0.5	94.9 ± 0.7	93.9 ± 1.3
15	94.5 ± 3.7	93.2 ± 1.0	93.3 ± 2.4

The initial drug concentration was 200 μ g/ml. Data were expressed as the mean \pm S.D. (n = 3).

Table IV—Remaining amount (%) of OS in various non-aqueous vehicles and at various temperatures as a function of time

Vehicle	Temp. (°C)	Time (day)			
		0	5	9	15
PG	30	100	99.2 ± 1.2	95.7 ± 1.2	91.3 ± 2.8
	45	100	95.2 ± 2.1	93.3 ± 1.8	90.4 ± 0.2
	70	100	93.7 ± 0.3	87.6 ± 1.9	80.8 ± 3.0
DGME	30	100	83.6 ± 1.3	78.4 ± 3.4	77.5 ± 3.3
	45	100	78.5 ± 2.2	74.7 ± 2.1	73.4 ± 0.4
	70	100	74.4 ± 4.2	73.5 ± 2.2	73.2 ± 2.6
PGMC	30	100	80.1 ± 0.6	75.5 ± 3.0	68.7 ± 0.03
	45	100	71.4 ± 1.1	54.9 ± 0.6	43.9 ± 1.8
	70	100	44.3 ± 0.3	34.0 ± 2.1	31.0 ± 5.2
PGMC-DGME (6:4 v/v)	30	100	83.1 ± 1.4	70.7 ± 5.8	68.2 ± 3.0
	45	100	69.3 ± 1.0	67.2 ± 0.8	64.3 ± 5.1
	70	100	67.7 ± 0.9	65.9 ± 0.03	60.9 ± 2.4

The initial drug concentration was 200 μ g/ml. Data were expressed as the mean \pm S.D. (n = 3).

Table III에는 0.02 M 인산염 완충액(pH 5.0) 중 OS(200 μ g/ml)의 경시적인 잔존율을 나타내었다. 30~70°C의 범위에서 보존 15일까지 잔존율은 모두 93% 이상으로 온도가 높을수록 분해속도가 컸으나 심하게 분해되지는 않았다. 한편 비수성 용제 중 OS의 잔존율을 30, 45 및 70°C에 보존하면서 측정된 결과 Table IV에서와 같이 보존온도가 높을수록 분해가 촉진되었으며 용제의 종류에 따라 큰 차이가 관찰되었다. 45°C에서 15일 후 PG, DGME, PGMC 및 PGMC-DGME(60:40) 공용제에서의 잔존율은 각각 90.4, 73.4, 43.9 및 64.3%이었다. 안정성에 유리한 용제의 순서는 대체적으로 PG > DGME > PGMC-DGME(60:40) 공용제 > PGMC의 순으로 나타났다. 수성 및 비수성 용제에서 경시 변화가 관찰되어 이들 용제를 이용하여 OS를 제제화하는 경우 OS의 안정화 수단이 강구되어야 할 필요가 있다.

결론

이상의 실험결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. OS의 물에서의 용해도는 36.1 mg/ml이었으며 검토한 비수성 용제에서의 용해성은 PG (283 mg/ml) \gg 물 > PEG 300 > 에탄올 > DGME > PEG 400 > PGMC > PGML > PGL > IPM의 순이었다.

2. 용해력 낮은 PGMC에 PG 또는 DGME의 첨가 비율을 증가시키므로써 OS의 용해성을 현저히 상승시킬 수 있었다.

3. 수용액 중 OS의 용해성은 20 mM β CD, 115.4 mM 2HP β CD 및 69.4 mM SBCD의 존재 시 복합체 형성에 의해 각각 약 1.27, 1.85 및 2.18배 향상되었다.

4. OS는 완충 수용액(pH 5.0) 중에서는 안정하였으며, 비수성 용제에서는 PG, DGME에서 비교적 안정한 반면 PGMC-DGME(60:40) 공용제, PGMC에서는 다소 불안정하였다.

문헌

- 1) L.X. Cubeddu, I.S. Hoffmann, N.T. Fuenmayor and A.L. Finn, Efficacy of ondansetron and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting, *N. Engl. J. Med.*, **322**, 810-816 (1990).
- 2) A. Khojasteh, G. Sartiano, E. Tapazoglou, E. Lester, D. Gandara, S. Bernard and A. Finn, Ondansetron of cisplatin-induced emesis, *N. Engl. J. Med.*, **322**, 816-821 (1990).
- 3) M.G. Kris, R.J. Gralla, R.A. Clark, L.B. Tyson, J.P. O'Connell, M.S. Werthelm and D.P. Kelsen, Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting

- following the administration of high-dose cisplatin, *J. Clin. Oncol.*, **3**, 1379-1384 (1985).
- 4) M.B. Tyers, K.T. Bunce and P.P.A. Humphrey, Pharmacological and antiemetic properties of ondansetron, *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.*, **25** (Suppl. 1), S15-S19 (1989).
 - 5) D.B. Smith, E.S. Newlands, G.J.S. Rustin, R.H.J. Begent, N. Howells, B. McQuade and K.D. Bagshawe, A phase/ study of the 5-HT antagonist GR38032F in the anti-emetic prophylaxis of patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **25**, 291-294 (1990).
 - 6) B. Costall, A.M. Domeney, S.J. Gunning, R.J. Naylor, F.D. Tattersall and M.B. Tyers, GR38032F, A potent and novel inhibitor of cisplatin-induced emesis in the ferret, *Br. J. Pharmacol., (Proc. Suppl.)*, **90**, 90P (1987).
 - 7) A. Butler, J.M. Hill, S.J. Ireland, C.C. Jordan and M.B. Tyers, Pharmacological properties of GR38032F, a novel antagonist at 5-HT₃ receptors, *Br. J. Pharmacol.*, **94**, 397-412 (1988).
 - 8) R.T. Britain, A. Butler, I.H. Coates, D.H. Fortune, R. Hagen, J.M. Hill, D.C. Humber, P.P.A. Humphrey, S.J. Ireland, D. Jack, C.C. Jordan, A. Oxford, D.W. Straughan and M.B. Tyers, GR38032F, a novel selective 5-HT₃ receptor antagonist, *Br. J. Pharmacol.*, **90**, 87P (1987).
 - 9) M. Koulu, B. Sjöholm, J. Lappalainen and J. Hietala, Effects of acute GR38032F (ondansetron [sic]), a 5-HT₃ receptor antagonist on dopamine and serotonin metabolism in metabolic and nigrostriatal dopaminergic neurons, *Eur. J. Pharmacol.*, **169**, 321-324 (1989).
 - 10) L.X. Cubeddu, I.S. Hoffmann, N.T. Fuenmayor and A.L. Finn, Antagonism of serotonin S₃ receptors with ondansetron prevents nausea and emesis induced by cyclophosphamide-containing chemotherapy regimens, *J. Clin. Oncol.*, **8**, 1721-1727 (1990).
 - 11) J.W.M. Mackinnon and D.T. Collin, The chemistry of ondansetron, *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.*, **25** (Suppl 1), S61 (1989).
 - 12) T. Higuchi and K.A. Connors, Phase solubility techniques, *Adv. Anal. Chem. Instr.*, **4**, 117-212 (1965).