

시부트라민 고체 분산체의 특성화 및 조절된 방출거동

박정수 · 구정 · 이준희 · 김윤태 · 박종학 · 안식일 · 모종현 · 이해방¹ · 강길선[†]

BK-21 고분자 BIN 융합 연구팀, ¹한국화학연구원 생체분자전달제어팀

(2008년 3월 3일 접수 · 2008년 3월 12일 승인)

Characterization and Controlled Release of Solid Dispersed Sibutramine

Jung Soo Park, Jeong Ku, Jun Hee Lee, Yun Tae Kim, Jong Hak Park,
Sik il Ahn, Jong Hyun Mo, Hai Bang Lee¹ and Gilson Khang[†]

BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

¹Nanobiomaterials Lab, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. BOX 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

(Received March 3, 2008 · Accepted March 12, 2008)

ABSTRACT – Solid dispersions of poorly water-soluble drug, sibutramine, were prepared with hydrophilic polymer, poly-N-vinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and organic acid, citric acid, to improve the solubility of drug. Physicochemical variation and shape of microsphere were characterized by scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimeter (DSC) and Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). Microspheres containing additives showed more spherical shape than non additive microspheres. *In vitro* release behavior of microspheres presented at simulated gastric fluid (pH 1.2) and simulated intestinal fluid (pH 6.8). The solid dispersion form transformed the drug into an amorphous state and dramatically improved its dissolution rate. These data suggest that the solid dispersion technique is an effective approach for developing the appetite depressant drug products and various pharmaceutical excipients are able to control the release behaviors.

Key words – Sibutramine, Solid Dispersion, Spray Dryer, Controlled Release

약물을 마이크로나 나노 크기로 봉입시키기 위하여 다양한 기술들이 이용되어져 왔다. 마이크로 에멀전 기술은 상 분리, 용매증발, 열이나 이온성 젤화 거동 및 분무건조방법을 포함하여 개발되었다. 분무건조기술의 원리는 현탁액이나 활성 물질을 포함하는 고분자 용액을 건조실에 분무하고 용매는 가열된 기체의 흐름에 의하여 빠르게 증발되어 액체에서 마이크로 크기의 입자로 고체화된다.¹⁾ 이러한 분무건조 기술은 많은 장점을 갖고 있는데 한 단계 공정으로 번거로움을 피하고 입자의 크기를 조절할 수 있으며 재현성 있고 좁은 입자크기 분포를 갖게 한다.^{2,3)} 또한 분무건조기술을 이용하여 얻은 미립구는 유기용매가 쉽게 제거될 수 있는 환경으로 제조하기 때문에 보통 잔존유기용매가 거의 없는 반면에 다른 방법으로 제조된 미립구는 상대적으로 느린 용매 증발 속도로 인하여 독성을 갖는 유기용매가 존재할 수 있다.^{4,5)}

본 연구는 이러한 장점을 갖는 분무건조기술을 이용하여

모델 약물로 선정된 비만치료제인 시부트라민이 봉입된 미립구를 제조할 수 있었다. 시부트라민 자유염기는 우울증, 파킨슨병 및 비만증의 예방 및 치료에 이용되는 것으로 알려져 있다. 이러한 시부트라민은 결정성 약물로서 용매의 pH가 상승함에 따라서 용해도가 급격하게 떨어져서 증류수나 인공장액의 pH인 6.8에서 잘 녹지 않아 생체이용률이 감소하는 문제를 가지고 있다.

따라서 최근에는 이러한 문제점을 극복하기 위하여 시부트라민 자유염기를 이용하여 산 부가염 형태로 전환하여 상용하려는 시도가 계속되고 있으며^{6,7)} 현재 시판되고 있는 제제로는 리덕틸[®](염산 시부트라민, 한국 애보트), 슬리머[®](메실산 시부트라민, 한국 한미약품), 실크라민[®](말산 시부트라민, 종근당), 디아트라민[®](황산 시부트라민, 씨제이)이 있다. 이러한 유리염기와 추가 반응을 거쳐 염을 형성하기 위하여 사용하는 산은 잠재적 부작용을 최소화하기 위하여 첨가량을 최적화 하는 것이 요구되고 있다. 또한 산 부가염 형태가 아닌 시부트라민 염기를 이용하여 안정화시켜 용해도를 증가시킨 리덕타민[®](시부트라민, 유한양행), 엔비유[®](시부트라민, 대웅제약)가 판매되고 있다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 063)270-2336, E-mail : gskhang@chonbuk.ac.kr

Table I-Preparation Condition of Microspheres

| Batch No. | Eudragit RSPO (g) | Sibutramine (g) | Citric acid (g) | PVP K-30 (g) | HPMC (g) | Solvent (EtOH: MC v/v%) |
|-----------|-------------------|-----------------|-----------------|--------------|----------|-------------------------|
| 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | - | 25:75 |
| 2 | 3 | 1 | 1 | - | 1 | 25:75 |
| 3 | 3 | 1 | 1 | - | - | 25:75 |
| 4 | 3 | 1 | - | 1 | - | 25:75 |
| 5 | 3 | 1 | - | - | 1 | 25:75 |
| 6 | 3 | 1 | - | - | - | 25:75 |

따라서 본 연구에서는 시부트라민이 가지고 있는 pH의 변화에 따른 급격한 용해도 변화, 용출율의 문제를 해결하기 위하여 실험군에 따라 첨가제를 달리하여 분무건조기를 이용하여 미립구를 제조하였다. 본 실험에서 이용한 구연산은 산도조절제로서 물에는 쉽게 용해되고 에탄올, 메탄올에는 잘 용해되지만 다른 용매에는 잘 용해되지 않으며 미립구 내에서 시부트라민 염기 주위에 균일하게 분포하여 미세환경을 산성으로 유지시켜 pH 증가에 따른 용출율 감소를 막기 위하여 사용하였다.^{8,9)}

폴리비닐피롤리돈(PVP)은 용액 상태에서 다양한 유기분자들과 상호작용 관련성이 있으며 결정화 억제 메커니즘이 약과 고분자와 상호작용에 관련된다고 보고되었다.^{10,11)} 또한 난용성 약물의 용출율을 증가시키고 조절할 수 있다고 보고되어 이용하게 되었다.¹²⁻¹⁸⁾ 본 연구에서 PVP와 마찬가지로 부형제로 이용한 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC)는 분자량이 4,000~1,500,000 g/mole 정도의 O-메틸레이트와 O-(2-하이드록시프로필레이트드) 셀룰로스이다. HPMC는 2~10%의 농도에서는 코팅기제로 사용되며 정제의 결합제로는 2~5%가 사용되고 있다.¹⁹⁾ 서방형 정제를 제조할 경우에는 고점도 HPMC를 이용하지만 본 연구에서는 저점도 HPMC를 이용하여 용출율을 증가시키고자 하였다.

본 연구에서는 분무건조기를 이용하여 모델 약물인 시부트라민을 고체분산화시켜 미립구를 제조하였다. 미립구를 제조할 때 사용한 첨가제의 종류에 따라서 시부트라민의 방출거동이 어떻게 달라지는지를 확인하고자 하였으며 첨가제와 어떠한 물리·화학적 상태를 이루고 있는지를 고찰하고자 하였다.

실험 방법

시약

모델 약물로서 사용된 시부트라민 자유염기(sibutramine base)와 염산 시부트라민(sibutramine HCl)은 Chongqing Shenghuaxi Pharm., (중국)에서 구입하였다. 부형제인 PVP

K-30(M_w : 44,000~54,000)은 Showa Chem. Co. Ltd. (Tokyo, Japan) 제품을 구입하여 사용하였다. 유드라짓 RSPO는 Degussa(Korea)에서 구입하여 사용하였다. 약물의 용출율을 조절하기 위해 사용한 HPMC(AN 5, 5 cps, M_w 10,000~1,500,000)는 삼성정밀화학에서 제공받았다. 미립구 미세환경을 산성화시키기 위해 사용한 구연산일수화물은 Showa Chem. Co. Ltd.(Tokyo, Japan) 제품을 구입하여 사용하였다. 제조한 미립구와 방출거동을 비교하기 위한 대조군으로서 리덕틸[®](염산 시부트라민)은 애보트 (한국)에서 구입하여 사용하였으며 슬리머[®](메실산 시부트라민)는 한미약품 (한국)에서 구입하였다. 그 외의 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

분무건조기를 이용한 미립구제조

본 실험에서 미립구를 제조하기 위하여 사용한 분무건조기는 Spray Dryer SD-1000(Eyela, Japan)을 이용하였다.²⁰⁾ 실험 배치에 따라 약물전달 매트릭스인 Eudragit RSPO를 디클로로메탄에 완전히 용해시킨 후 부형제, 약물 및 구연산 순서로 에탄올에 용해시킨 후 Eudragit RSPO가 용해되어 있는 디클로로메탄 용액과 혼합하였다. 그 후, Table II에 제시한 변수들을 설정하고 제조하여 미립구를 얻을 수 있었다. 미립구를 제조하고 나서 분무건조기 내부에 잔존하는 혼합 용액을 제거하기 위하여 제조시 사용한 공용매를 빠른 흐름 유속에서 분무하였다. 이렇게 제조된 미립구는 사용하기 전까지 습기를 제거하여 4°C에서 보관하였다.

Table II-Conditions for Spray Drying of Sibutramine Solutions

| Parameter | Setting |
|----------------------------|---------|
| Inlet temperature (°C) | 80 |
| Outlet temperature (°C) | 45-50 |
| Pump (mL/min) | 3 |
| Flow (m ³ /min) | 0.3 |
| Atomizing (× 10 kPa) | 10 |

미립구의 형태학적 관찰

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 물리 화학적 성질

시부트라민의 용해도를 증가시키기 위하여 사용한 구연산과의 화학적 변화를 알아보기 위하여 시부트라민, 시부트라민과 구연산의 물리적 혼합물 및 시부트라민과 구연산의 분무건조 생성물을 FT-IR(GX, Perkin Elmer, USA)을 이용하여 관찰하였다. 또한 시부트라민의 열적 특성과 결정성을 관찰하기 위하여 시차주사열량계(Differential scanning calorimeter, DSC, TA Instrument DSC 3100, Dupont, USA)를 이용하여 5°C/min의 승온 온도로 -20~180°C 범위에서 시부트라민, 시부트라민과 구연산의 물리적 혼합물 및 시부트라민과 구연산의 분무건조 생성물을 측정하였다.^{21,22)}

미립구에 봉입된 약물 함량 결정

미립구 내에 봉입시킨 시부트라민의 봉입률을 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. 상등액 1 mL을 취하여 공극의 크기가 0.5 µm인 PTFE 필터로 여과 후 20 µL를 취하여 225 nm에서 HPLC를 사용하여 측정하였다. 이렇게 구한 값을 다음의 봉입률을 얻기 위한 공식을 이용하여 구하였다.²³⁾

$$\text{봉입률} = \frac{\text{미립구내에 봉입된 약물의 농도}}{\text{미립구 제조를 위해 투여된 고분자 농도}}$$

pH에 따른 약물 용해도 결정

염산 시부트라민과 시부트라민 염기의 pH에 따른 용해도 변화를 측정하기 위하여 인공위액(pH 1.2), 인공장액(pH 6.8), 2차 증류수(pH 7.6) 및 염기성 용액(pH 10.6)을 대한약전(제 8개정판)을 참고하여 제조하였다. 약물을 이용하여 각 pH에 포화시키기 위하여 25°C에서 70 rpm으로 서서히 교반하면서 24시간 후에 시료를 0.5 µm인 PTFE 필터로 여과 후 20 µL를 취하여 225 nm에서 HPLC를 사용하여 측정하였다.

미립구의 생체외 방출거동

제조한 미립구의 방출실험은 USP 제 2법 패들법으로 실

시하였다. 방출거동을 확인하기위하여 경질 캡슐에 70 mg의 미립구를 정량하여 넣어서 제조한 후 생체외 방출실험 전까지 0°C에서 보관한 후 사용하였다. 이 때 용출액은 인공위액(pH 1.2)과 인공장액(pH 6.8)에서 ST-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 mL 씩 채취하였으며 각 시료수는 3개로 하였다.(n=3)

HPLC 분석

모델약물인 시부트라민의 약물 방출 거동을 확인하고 봉입률을 알아보기 위하여 HPLC로 정량하였다. 이동상은 메탄올:증류수:트리에틸아민의 비율을 80:20:0.3 (v/v%)로 제조한 후 인산을 이용하여 pH를 4.5로 조절하여 제조하였으며 사용 전에 항상 초음파분쇄기를 이용하여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다. 시부트라민 유리염기의 검출 파장은 225 nm로 하였으며 분석에 이용한 컬럼으로는 ProntoSIL Eurobond C₁₈(4.0×150 mm, 5 µm) Bischoff Chromatography사 제품을 이용하였다. 유속은 0.8 mL/min, 시료 주입량은 20 µL로 설정하여 분석하였다.

결과 및 고찰

미립구의 특성분석

Table I에서는 시부트라민을 봉입하는 미립구를 제조하기 위해서 첨가제로 사용한 구연산, PVP, HPMC의 배합에 따른 실험군을 나타낸 것이다. 첨가제의 영향에 따라서 미립구 내에 시부트라민의 봉입률은 Table III에 나타내었다. 미립구의 봉입률은 첨가제의 종류와 배합에 따라 50%에서 70%대까지 분포하고 있음을 볼 수 있음을 확인할 수 있었다. 시부트라민과 첨가제를 용해시키기 위하여 사용한 유기용매인 에탄올과 디클로로메탄의 혼합비율의 용매증발속도가 순수한 디클로로메탄의 용매증발 속도보다 상대적으로 느리기 때

Table III-Encapsulation Efficiency According to Additives (n=3)

| Batch no. | Encapsulation Efficiency (%) |
|-----------|------------------------------|
| 1 | 53.10±0.23 |
| 2 | 53.77±1.58 |
| 3 | 60.84±0.43 |
| 4 | 58.12±1.20 |
| 5 | 60.08±1.48 |
| 6 | 74.17±0.57 |

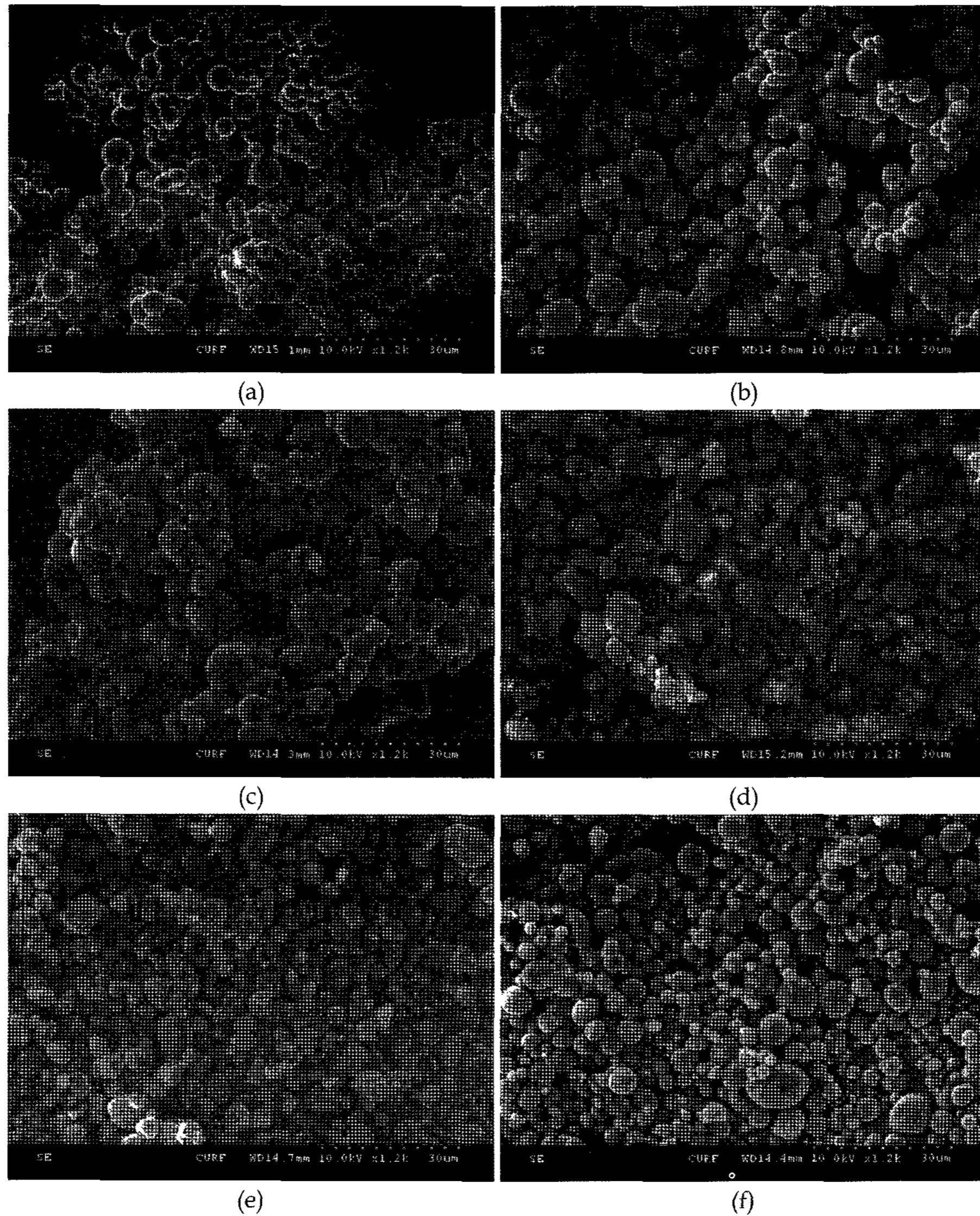


Figure 1—SEM micrograph of sibutramine microspheres. (a) Batch no. 1, (b) Batch no. 2, (c) Batch no. 3, (d) Batch no. 4 (e) Batch no. 5, (f) Batch no. 6 (Magnification: $\times 1,200$, voltage: 10 kV).

문에 용매증발 과정에서 약물의 누수로 인하여 봉입률이 70% 이하로 떨어졌음을 확인할 수 있었다.^{24,25)} 또한 본 연구에서 사용한 첨가제의 종류가 증가함에 따라서 미립구 내에 존재하는 시부트라민 약물의 봉입률이 감소하는 경향을 갖고 있음을 확인할 수 있었다. 이것은 미립구를 제조하는 과정에서 첨가제를 많이 사용할수록 미립구 내에 첨가제의 양이 증가하면서 미립구 안에 약물이 존재할 위치를 첨가제가 차지하기 때문으로 사료된다.²⁶⁻²⁸⁾

미립구의 형태학적 관찰

전보²⁵⁾에서 시부트라민을 봉입하는 미립구를 제조하기 위하여 100% 순수한 디클로로메탄(*n*-부틸아세테이트=1 대비

용매증발속도=14.5)과 메탄올(*n*-부틸아세테이트=1 대비 용매증발속도=1.81)만을 이용하여 제조하였을 때를 비교하면 용매증발속도가 미립구의 형태와 봉입률에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었으며 용매 증발 속도가 빠른 용매가 더 구형에 가까운 형태를 만들며 미립구를 형성하는 과정에서 약물의 누수현상을 막을 수 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 본 연구를 실행하게 되었으며 본 연구에서는 Figure 1에서 볼 수 있듯이 미립구 내에 존재하는 첨가제의 배합에 따른 형태학적 차이를 나타내었다. SEM 사진으로 측정된 결과 미립구의 크기는 약 5 μm 에서 10 μm 사이의 입자 분포를 갖는 것을 볼 수 있었다. SEM 사진에서 볼 수 있듯이 (a), (b)가 원형을 이루고 있음을 확인할 수 있었다. 이것은 내부

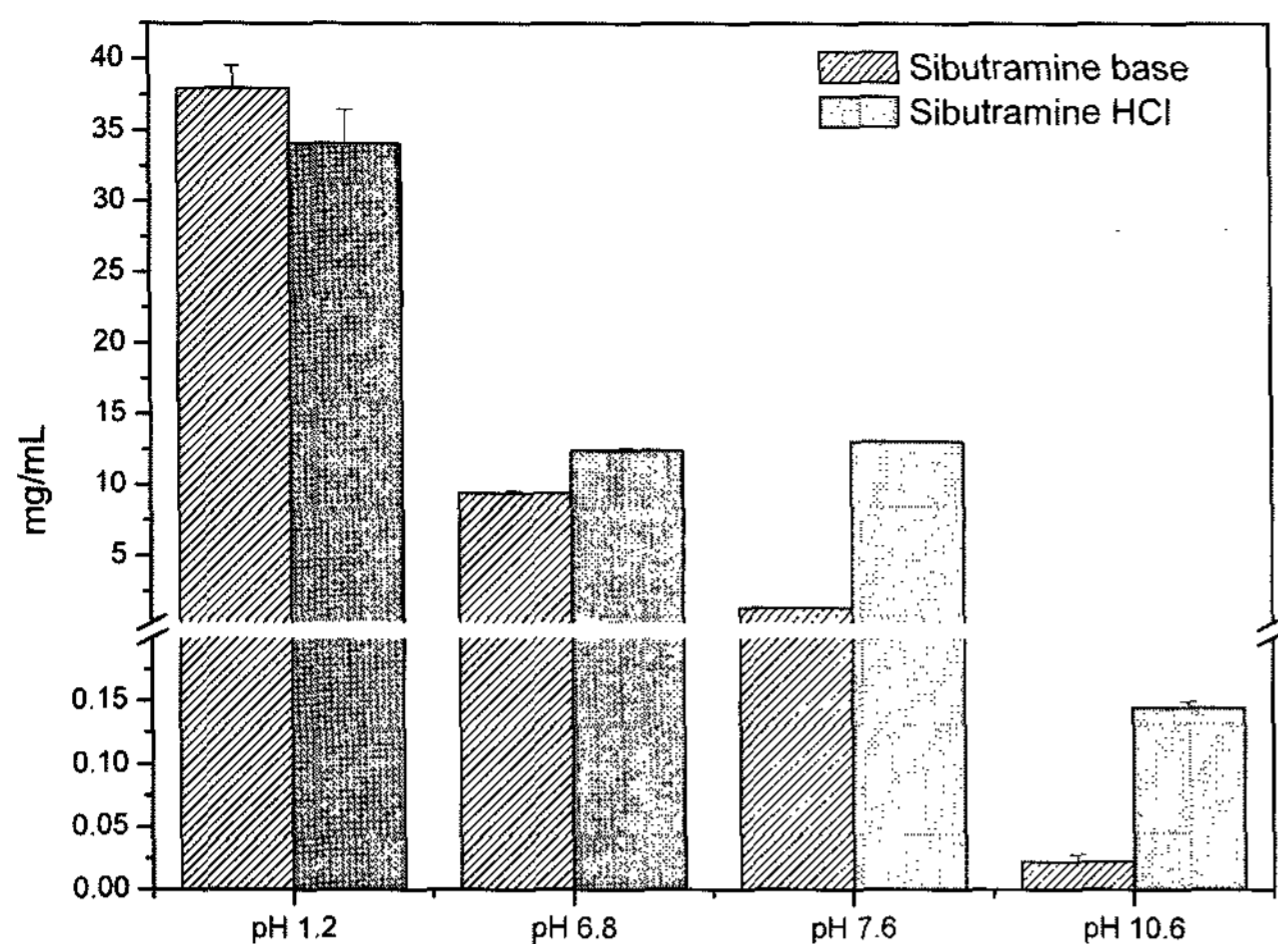


Figure 2—Solubility of sibutramine base and sibutramine HCl according to pH difference (n=3).

에 첨가제와 약물이 고르게 분산되어 있어서 약물의 결정성을 줄이면서 미립구의 형태를 원형으로 유지시켜 준 것으로 사료된다.²⁹⁾ 또한 구연산을 첨가하지 않고 유드라짓, 시부트라민, 부형제를 사용하여 제조한 (d), (e)의 사진에서 볼 수 있듯이 미립구를 제조하면서 구연산을 첨가하지 않을 때 원형을 이루지 않고 있음을 볼 수 있었다. 이것은 미립구내에 약물을 안정화 시키는데 부형제만으로는 한계가 있음을 예상할 수 있으며 미립구를 제조하면서 사용한 유기산인 구연산이 시부트라민을 안정화 시키는데 중요한 역할을 하고 있음을 확인할 수 있었다.³⁰⁾

pH 변화에 따른 약물의 용해도 변화

시부트라민 약물은 pH가 증가할수록 용해도가 급격하게 낮아지는 경향을 갖고 있으며 이러한 경향성을 확인하기 위하여 시부트라민 염기와 염산시부트라민을 이용하여 용해도 측정을 하게 되었다. Figure 2의 결과에서 볼 수 있듯이 염산시부트라민에 비하여 시부트라민 염기가 pH가 증가함에 따라서 더 급격하게 용해도가 감소하는 것을 볼 수 있었다. 이것은 시부트라민이 결정성 약물이면서 염기성 성질을 갖고 있기 때문이며³¹⁾ 미립구 내부 환경을 산성화 시켜줄 수 있는 첨가제인 유기산을 이용하면 시부트라민의 용해도와 안정성을 개선할 수 있을 것으로 예상하였다.

제제의 물리 화학적 성질

Figure 3는 시부트라민, 시부트라민과 구연산의 물리적 혼합물 및 시부트라민과 구연산의 분무건조 생성물의 열적특성을 나타낸 그림이다. 시부트라민은 높은 결정성으로 인해 60°C 부근에서 매우 강한 흡열피크를 갖는 것으로 나타났다. Figure 3의 (b)에서 볼 수 있듯이 구연산과 시부트라민의 물

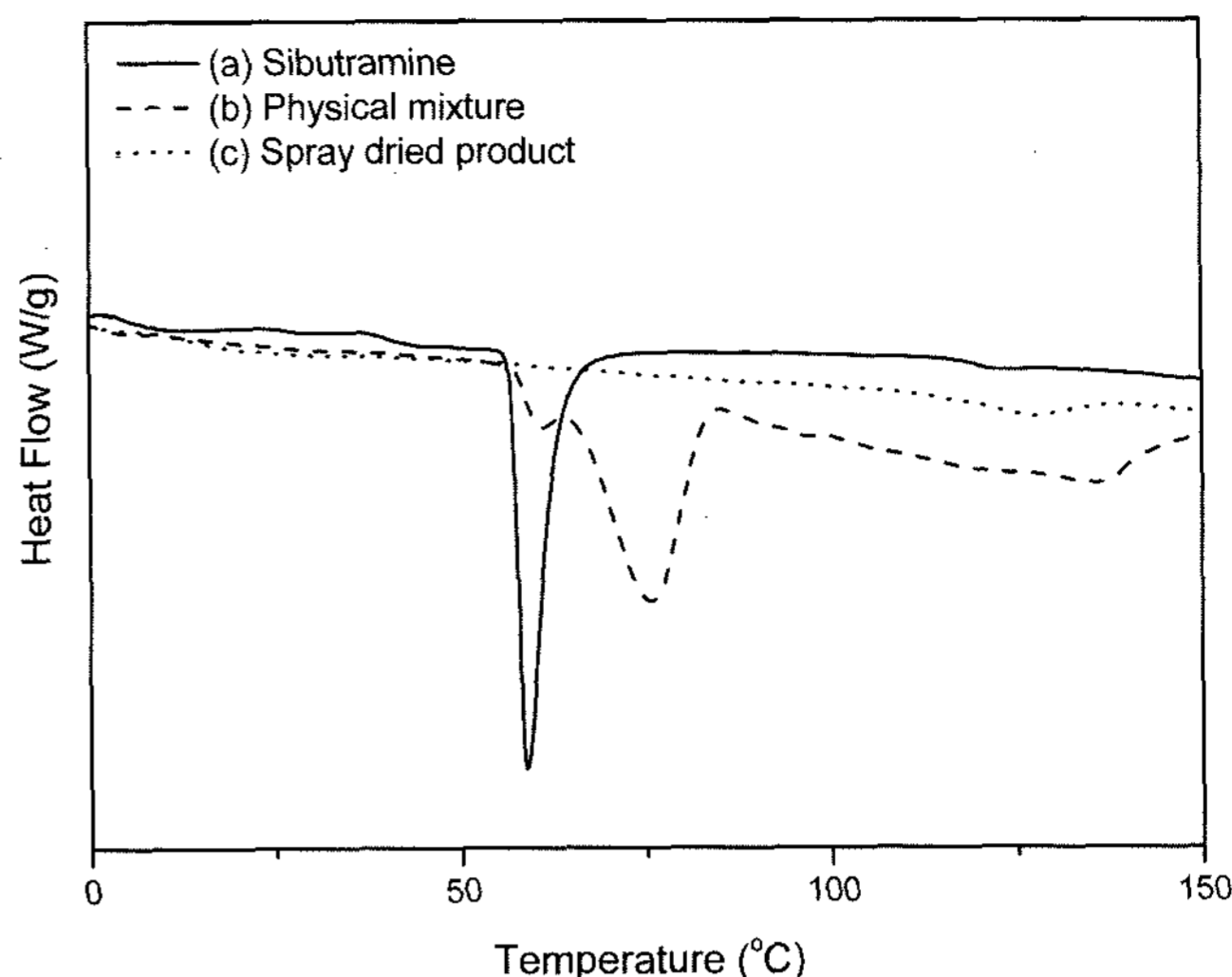


Figure 3—DSC thermograms of (a) sibutramine, (b) physical mixture of sibutramine and citric acid monohydrate and (c) spray dried product of sibutramine and citric acid monohydrate.

리적 혼합물은 시부트라민의 결정성을 감소시켜줄 수 없었다. 그러나 Figure 3의 (c)에서 볼 수 있듯이 구연산과 시부트라민의 분무건조 생성물은 60°C 부근에서 시부트라민의 결정성 흡열피크가 존재하지 않는 것으로 보아 분무건조에 의한 순간적인 고형화가 결정성 약물을 무정형으로 변화시켜 줄 수 있음을 확인할 수 있었다. 또한 Figure 3의 (b)와 (c)를 비교해서 알 수 있듯이 결정성 약물을 무정형으로 바꿔 주기 위해서는 단순한 물리적 혼합이 아닌 열풍을 이용한 순간적 고형화가 더 효과적임을 알 수 있었다.³²⁾

Figure 4는 분무건조된 생성물의 형성 가능한 화학구조와 시부트라민, 구연산, 시부트라민과 구연산의 물리적 혼합물 및 시부트라민과 구연산의 분무건조 생성물에서 구성성분간의 상호작용과 구조적 변화 유무를 확인하기 위하여 IR 스펙트럼을 나타낸 것이다. Figure 4의 (a)에서는 시부트라민의 특징 피크인 N-H 스트레칭은 3300~3500 cm⁻¹사이인 3448 cm⁻¹에서 약하게 나타났으며 아릴 염소의 스트레칭은 800~1100 cm⁻¹사이인 1010 cm⁻¹에서 강하게 나타났다. C-H 스트레칭은 2900~3000 cm⁻¹사이인 2960 cm⁻¹에서 강하게 나타났으며 C-N 스트레칭은 1000~1300 cm⁻¹사이인 1090 cm⁻¹에서 나타났다. (b)에서 구연산의 구조에서 세 개의 카르복시기의 O-H 스트레칭은 2400~3400 cm⁻¹에서 넓은 구간에 걸쳐 존재하였으며, C=O의 스트레칭은 1650~1710 cm⁻¹인 1710 cm⁻¹에서 나타났다. (a)와 (b) 피크의 분석 결과를 바탕으로 (c)와 (d)를 비교했을 때, (c)에서는 약한 N-H, O-H, C-H 스트레칭과, C=O 스트레칭을 하고 있는 반면에 (d)는 시부트라민과 구연산의 특징 피크인 C-H, C=O, C-N, ν -Cl이 모두 뚜렷한 세기로 존재하고 있으며 강한 N-H 피크

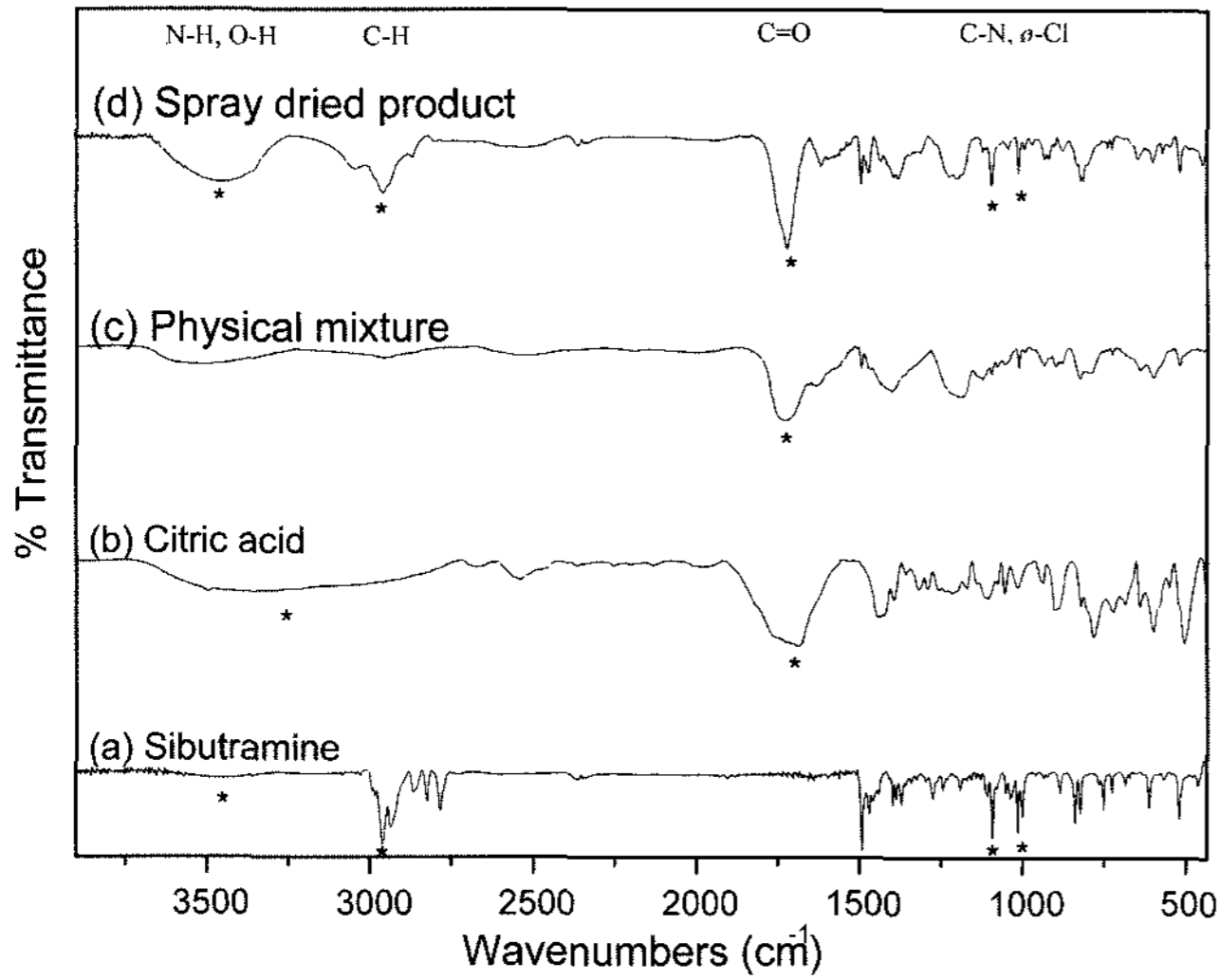
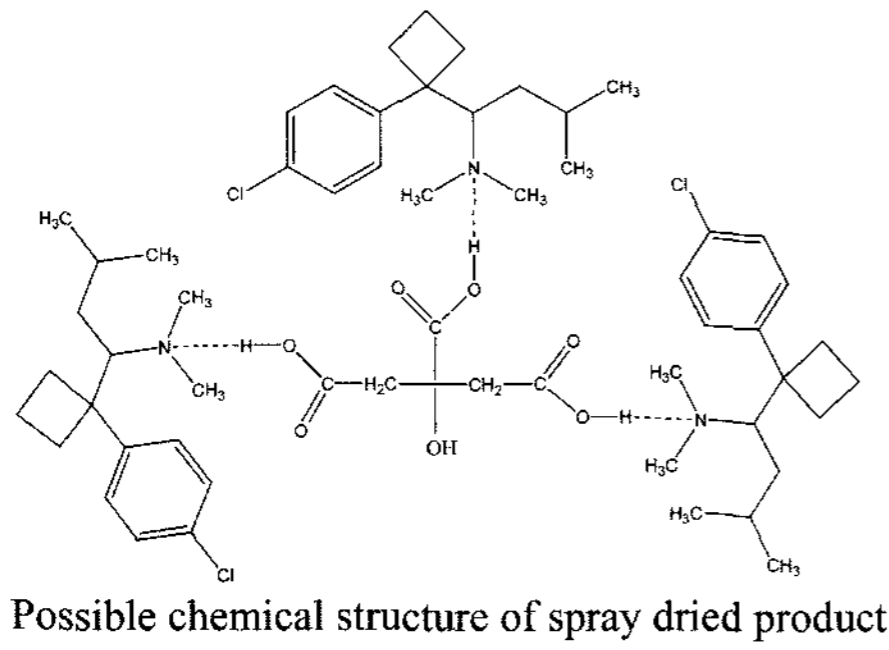


Figure 4—IR spectrum of (a) sibutramine, (b) citric acid monohydrate, (c) physical mixture of sibutramine and citric acid monohydrate and (d) spray dried product of sibutramine and citric acid monohydrate.

가 형성된 것으로 보아 시부트라민과 구연산이 분자간 수소 결합을 통해 염을 형성하고 있는 것을 확인할 수 있었다.^{32,33)}

Figures 3와 4의 결과를 바탕으로 시부트라민과 구연산을 사용하여 미립구 제조과정에서 시부트라민이 루이스 염기, 구연산이 루이스 산이 되어 산염기 반응을 통해 염을 형성할 수 있음을 확인할 수 있었다. 일반적으로 고체분산체의 제조과정 중에서 결정성이 높은 약물의 결정화 과정은 크게 (a) 결정핵의 생성과 (b) 결정의 성장으로 나눌 수 있다. Sekikawa³⁴⁾ 등은 PVP가 결정핵을 형성하는 약물분자들의 회합과 결정성장을 억제하며, 약물과 PVP 사이의 상호작용은 결정화에서 억제 그리고 지연의 요인이 된다고 지적하여 HPMC와 PVP를 약물 방출을 조절하면서 결정성장 억제제로 사용하였으며 이렇게 형성된 염의 안정성을 증가시키기 위하여 제조하는데 도입하게 되었다.

첨가제에 따른 생체의 방출거동

시부트라민을 봉입한 미립구의 방출 거동을 인공위액과

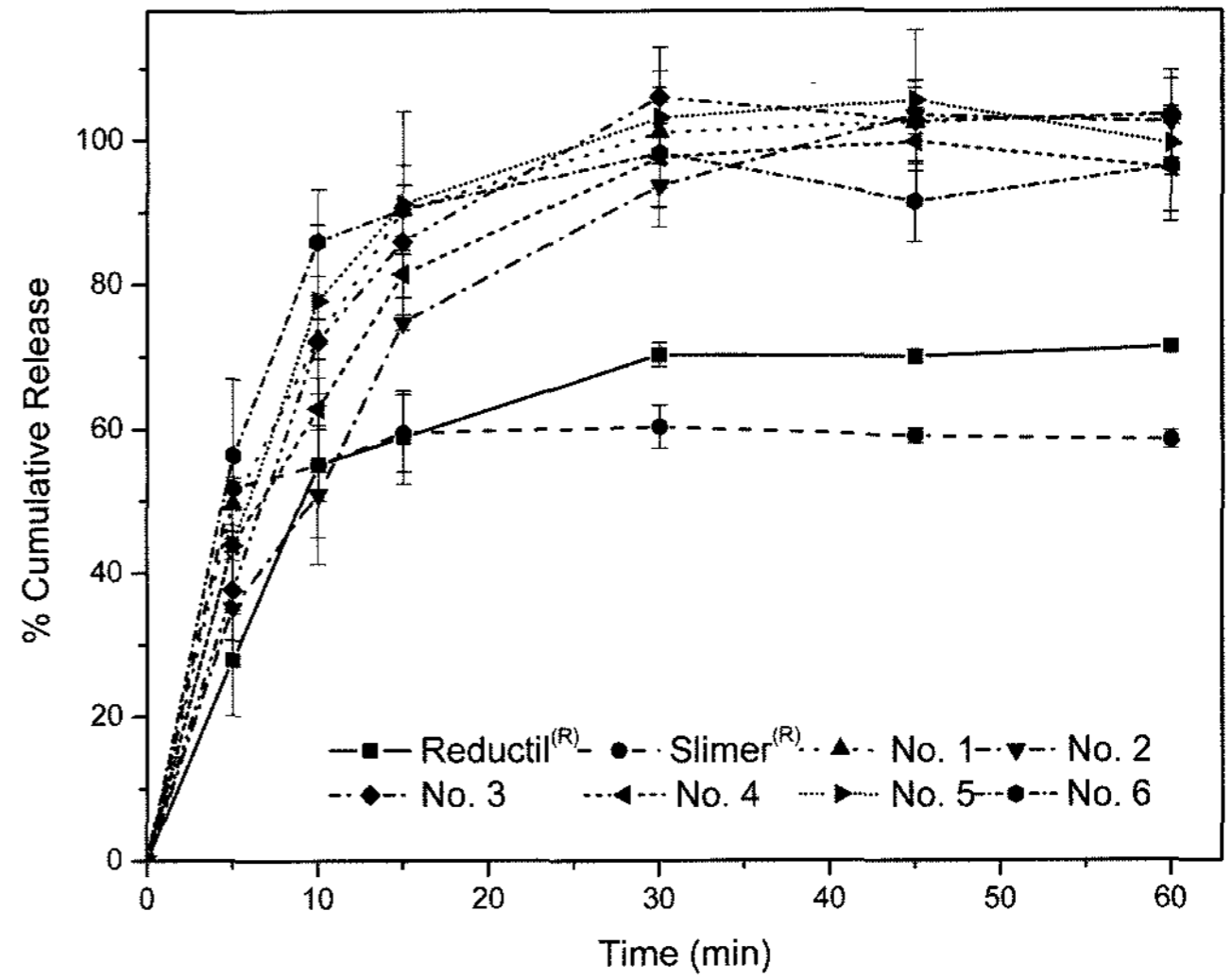


Figure 5—Release profile of sibutramine from the microspheres in the capsule at pH 1.2 (n=3).

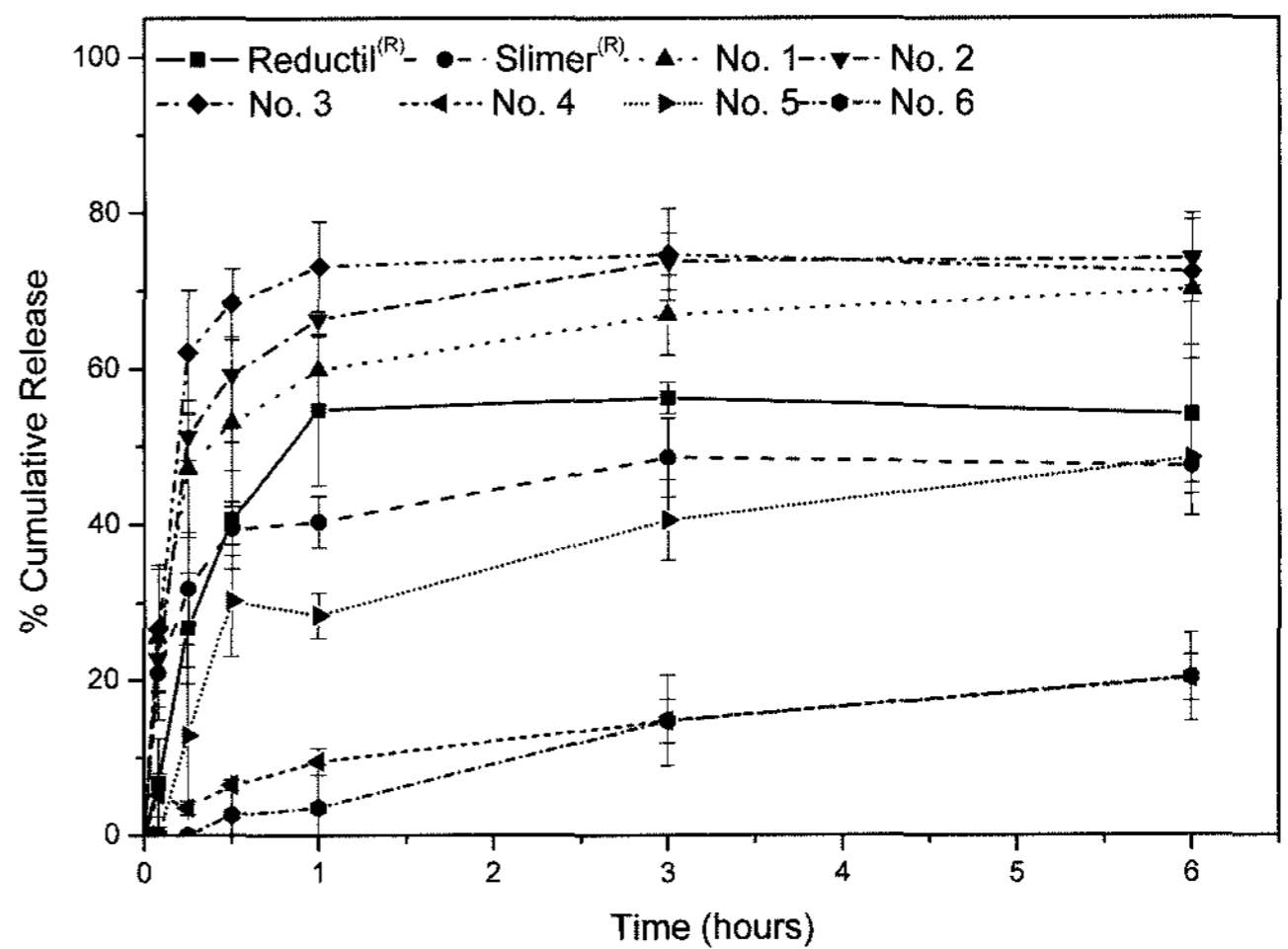


Figure 6—Release profile of sibutramine from the microspheres in the capsule at pH 6.8 (n=3).

인공장액에서 각각 1시간과 6시간동안 대조군 리덕틸®과 슬리머®와 함께 실시하였다. Figure 5에서 볼 수 있듯이 인공 위액(pH 1.2)에서의 방출은 대조군(염산시부트라민)보다 더 높은 용출율을 갖는 것을 볼 수 있었다. 이것은 시부트라민 약물이 산성 환경에서 용해도가 크기 때문이며 10 μm 이하의 미립구를 제조하여 미립구의 표면적을 줄여서 입자의 난용성 약물의 방출이 매우 빠르게 나타났음을 볼 수 있었다. Figure 6에서는 인공 장액(pH 6.8)에서 방출 거동을 나타낸 것이다. Figure 6에서는 미립구를 제조하기 위하여 사용한 첨가제의 배합에 따라서 다양한 방출 거동을 갖는 것을 확인할 수 있었다. Figure 6에서 배치 3을 보면 다른 방출 보다 가장 빠른 용출율을 갖는 것을 볼 수 있었다. 이것은 Figure 3에 (a)와 (c)를 비교해보면 알 수 있듯이 시부트라민

이 구연산과의 미립구 제조 과정에서 염을 형성하여 결정성이 감소하였기 때문에 사료되며 Figure 6에서 배치 1, 2, 3을 비교해 보면 점성을 갖는 고분자인 PVP와 HPMC를 이용하여 용출율을 조절할 수 있음을 알 수 있었다. 또한 Figure 6에서 배치 1과 2를 비교해보면 PVP보다 HPMC를 첨가하여 제조한 미립구의 방출이 더 빠르게 관찰되었으며 이것은 PVP K-30보다 저점도의 HPMC를 사용하였기 때문에 HPMC를 사용한 미립구에 수분침투율이 증가하여 발생된 것으로 사료된다.³⁵⁾ 이러한 경향성은 구연산을 첨가하지 않은 시부트라민, PVP를 넣어서 제조한 배치 4번의 미립구보다 시부트라민, HPMC를 넣어서 제조한 배치 5번의 미립구를 비교했을 때 저점도의 HPMC를 사용한 배치 5번의 방출이 더 빠르게 진행된 것과 같은 경향성을 갖는 것을 볼 수 있었다. 또한 미립구 내에 약물을 제외한 어떠한 첨가제를 넣지 않은 배치 6은 다른 배치들과 비교했을 때 가장 낮은 용출율을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 본 방출 결과를 통하여 PVP와 HPMC의 점성, 농도 및 배합에 따라서 용출율을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

결 론

본 연구에서는 염기성 약물인 시부트라민을 유기산인 구연산, PVP K-30, HPMC를 첨가하여 분무건조법을 이용하여 미립구를 제조할 수 있었다. FT-IR, DSC를 이용하여 약물의 결정성과 구조변화를 확인할 수 있었으며 HPLC를 이용하여 약물의 봉입률과 방출 거동을 비교하였다. SEM 관찰을 통하여 미립구 내부에 포함된 첨가제의 배합에 따라서 미립구의 형태가 달라지는 것을 확인할 수 있었다. 시부트라민과 구연산 혼합용액을 분무건조를 통하여 얻은 결과물을 DSC 분석결과로 인해 제조한 미립구내에 존재하는 약물이 무정형으로 될 수 있음을 확인할 수 있었으며 IR 분석을 통해서 구연산과 약물이 산염기 반응에 의해서 염을 형성할 수 있음을 관찰할 수 있었다. 또한 미립구내에 구연산을 첨가하여 인공장액(pH 6.8)에서 용출을 증가시킬 수 있었으며 PVP와 HPMC를 이용한 방출 결과를 통하여 고분자의 점성에 의해 약물 방출이 조절 될 수 있음을 확인할 수 있었다.

이러한 실험 결과를 바탕으로 염기성 약물인 시부트라민을 유기산을 첨가하여 염을 형성시키고 첨가제에 따라 다양한 방출 거동을 갖게 할 수 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

연구는 과학기술부(2007-02485, F104AA010005-07A0101-

00510)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) J.P. Benoit, H. Marchais, H. Rolland and V.V. Velde, "Biodegradable microspheres: advances in production technology, in *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*", Marcel Dekker, Inc., New York, p. 35-72. (1996).
- 2) T. Kristmundsdottir, O.S. Gudmundsson and K. Ingvarsdottir, Release of diltiazem from Eudragit microparticles prepared by spray-drying, *Int. J. Pharm.*, **137**, 159 (1996).
- 3) R. Bodmeier and H. Chen, Preparation of biodegradable polylactide microparticles using a spray-drying technique, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 754 (1988).
- 4) K. Masters, "The Spray Drying Handbook", Longman Scientific and Technical, New York, (1991).
- 5) P. Giunchedi and U. Conte, Spray-drying as a preparation method of microparticulate drug delivery systems: an overview, *S.T.P. Pharma Sci.*, **5**, 276 (1995).
- 6) Y.J. Park and Y.J. Son, *Korea Patent*, 10-2007-0008787 (2007).
- 7) 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).
- 8) Y.T. Park and Y.H. Gwak, *Korea Patent*, 10-2006-0013023 (2006).
- 9) "Food Additive Data Base", *KFDA*, **88**(53), 1 (1998).
- 10) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Dissolution mechanisms of drug-polyvinylpyrrolidone coprecipitates in aqueous solution, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 118 (1978).
- 11) J.K. Jeong, G. Khang, J.M. Rhee, H.C. Shin and H.B. Lee, The effect of solvents on solid dispersion of ipriflavone with polyvinylpyrrolidone *in vivo*, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**(4), 235 (2000).
- 12) M. Iwata and H. Ueda, Dissolution properties of glibenclamide in combinations with polyvinylpyrrolidone, *Drug. Dev. Int. J. Pharm.*, **22**, 1161 (1996).
- 13) W.G. Lu, Y. Zhang, Q.M. Xiong, Y.C. Bao and Q.H. Chen, Treatment of early duodenal fistula after orthotopic liver transplantation: a case report, *Chin. Pharm. J.*, **30**, 24 (1995).
- 14) K.P. Chowdary and K.V. Ramesh, Microencapsulation of solid dispersions of nifedipine: a novel approach for controlling drug release, *Indian Drugs*, **32**, 477 (1995).
- 15) T.K. An, H.J. Kang, D.S. Moon, J.S. Lee, H. Seong, J.K. Jeong, G. Khang and H.B. Lee, Effect of hydrophilic polymers on the release of BCNU from BCNU loaded PLGA wafer, *Polymer(Korea)*, **26**, 670 (2002).
- 16) W.Y. Jang, S.H. Kim, I.W. Lee, M.S. Kim, J.M. Rhee G. Khang, and H.B. Lee, Neurogenesis of bone marrow stromal cell using controlled release of butylated hydroxyanisole from PLGA films, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 100 (2005).

- 17) K.S. Seo, K.D. Hong, H. Hyun, M.S. Kim, G. Khang and H.B. Lee, Sustained release of proteins using temperature sensitive MPEG-PCL hydrogel, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 109 (2005).
- 18) G. Khang, M.S. Kim, S.H. Cho, I. Lee, J.M. Rhee and H.B. Lee, Local drug delivery system using biodegradable polymers, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **1**, 9 (2004).
- 19) 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, Preparation of tissue engineered spinal cord using bone marrow stromal cells and porous scaffolds, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**, 130 (2005).
- 20) M.D. Blanco, R.L. Sastre, C. Teijón, R. Olmo and J.M. Teijón, Degradation behaviour of microspheres prepared by spray-drying poly(D,L-lactide) and poly(D,L-lactide-co-glycolide) polymers, *Int. J. Pharm.*, **326**, 139 (2006).
- 21) H. Hyun, Y.H. Cho, S.C. Jeong, B. Lee, M.S. Kim, G. Khang and H.B. Lee, Synthesis and characterization of biodegradable methoxypoly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone-co-L-lactide) block copolymers, *Polymer(Korea)*, **30**, 28 (2006).
- 22) E. Cevher, Z. Orhan, D. Sensoy, R. Ahiskali, P.L. Kan, O. Sagirli and L. Mülazimoglu, Sodium fusidate-poly(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres: preparation, characterisation and in vivo evaluation of their effectiveness in the treatment of chronic osteomyelitis, *J. Microencapsul.*, **24**, 577 (2007).
- 23) J.S. Park, J.C. Yang, S.H. Yuk, H.S. Shin, J.M. Lee, M.S. Kim, H.B. Lee and G. Khang, Effect of molecular weight of PLGA on release behavior of doxorubicin for double-layered PLGA microspheres, *Polymer(Korea)*, **31**, 189 (2007).
- 24) S. Seo, H.S. Choi, D.H. Lee, G. Khang and H.B. Lee, Characteristics of Nifedipine Loaded PLGA Wafer, *Polymer(Korea)*, **25**(6), 884 (2001).
- 25) J.S. Park, J.M. Oh, Y.T. Kim, J.H. Lee, M.J. Kim, J.H. Mo, M.S. Kim, H.B. Lee and G. Khang, Sibutramine release behavior from microspheres prepared by spray-dry method, *Polymer(Korea)*, in press.
- 26) T.S. Chung, The limitations of using flory-huggins equation for the states of solutions during asymmetric hollow-fiber formation, *J. Membr. Sci.*, **126**, 19 (1997).
- 27) J.K. Vasir, K. Tambwekar and S. Garg, Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system, *Int. J. Pharm.*, **255**, 13 (2003).
- 28) K. Masters, *Spray Drying Handbook*, 4th ed, George Goodwin, Ltd., London (1985).
- 29) Y.M. Rane, R.C. Mashru, M.G. Sankalia, V.B. Sutariya and P.P. Shah, Investigations on factors affecting chitosan for dissolution enhancement of oxcarbazepine by spray dried microcrystal formulation with an experimental design approach, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **33**, 1008 (2007).
- 30) Y.J. Park and Y.J. Son, A pharmaceutical composition containing sibutramine, *Korea Patent*, 10-0781882-0000 (2007).
- 31) H.R. Jeon, D.W. Kwon, B.S. Lee, S.H. Oh, D.Y. Oh, J.S. Park and S.K. Yu, Composition containing sibutramine free base and manufacturing method thereof, *Korea Patent*, 10-0627687-0000 (2006).
- 32) M. Asada, H. Takahashi, H. Okamoto, H. Tanino and K. Danjo, Theophylline particle design using chitosan by the spray drying, *Int. J. Pharm.*, **270**, 167 (2004).
- 33) J. Oh, J.K. Jeong, J.Kim, S.H. Cho, G. Khang, J.S. Lee and H.B. Lee, Preparation and characterization of solid dispersed itraconazole, *Macromol. Chem. Symp.*, **15**, 4 (2000).
- 34) H. Sekikawa, M. Nakano and T. Arita, Dissolution mechanisms of drug-polyvinylpyrrolidone coprecipitates in aqueous solution, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 11 (1978).
- 35) Shamsuddin, P. Akter, Z.R. Khan, J.A. Chowdhury and S. Reza, Multi-component diffusion in polymer-solvent systems, *J. Pharm. Sci.*, **5**(1), 33 (2006).