난용성 의약품의 생체이용률 증진을 위한 무정형 초미립자의 조제 (7) : Phenytoin의 용해도 개선에 관한 연구

김현일**, 곽성신**, 최우식*,**
부산대학교 제약학과*, 대학원 학과간 분체공학협동과정**

Amorphous and Nano-Particle Preparation for Improvement of Insoluble Drugs Bioavailability (7) : A Study on the Improvement of Solubility of Phenytoin

Hyun il Kim**, , Seong Shin Kwak**, Woo Sik Choi*,**
Depart. of Pharm. Manufac*., Interdisciplinary Program in Powder Technology, Graduate School, Pusan National University**

1. 서 언

난용성 약물은 제제 처방 설계에 있어서 하나의 일반화된 문제로 알려지고 있으며, 경구투여시 소화액에서의 낮은 용출율로 인하여 그 생체이용률이 낮아지는 문제가 자주 지적되고 있다[1]. 따라서 약물의 용해도 및 용출을 향상시키기 위하여 공용매 및 계면활성제의 사용, 복합체 및 고체분산체 형성, 염이나 유도체 형성 등이 시도되고 있으며[2-4], 또 분쇄조작 등을 통한 입자경의 제어는 최근 주목받고 있는 과제 중에 하나이다. 분쇄의 목적은 생체이용률의 향상이란 근본적인 목적 이외에도 압축 성형성의 개선, 제제 중에서의 약물의 함량 균일성, 혼합성의 개선, 메카노케미칼 효과의 발현 등이 있다[5]. 일반적으로 기계적 분쇄법은 습식분쇄와 건식분쇄로 분류된다. 습식 분쇄는 통상 건식분쇄보다도 미세화 효율이 높고, 입도분포의 폭이 좁은 제품을 얻을 수 있다. 그러나 습식분쇄는 물 등의 매체 중에서 행하기 때문에 고형 제제에 이용하는 경우는 건조 공정이 필요하고, 그 건조 공정에 있어서 입자의 응집이 문제로 되는 경우가 많으므로, 수용액 중 입자는 여과하여 주사제로서의 개발에도 응용할 필요가 있다.

Phenytoin은 대뇌피질운동역에 작용하여 항경련작용을 가지고, 간질 그 외의 경련발작을 억제한다. 특히 간질의 대발작에는 유효하나 소발작에는 효과가 없으며, 유효 치료혈중농도 범위는 10~20 ㎍/㎖로 그 유효역이 매우 좁으며, 이 농도 이상에서는 부작용을 초래할 수 있다[6]. 한국인 성인에게 phenytoin을 투약할 때 4~6 mg/kg/day의 용량으로 투여함이 바람직함을 제시하고 있다(장수연 et. al., 1988).

본 연구에서는 미분쇄 기술을 이용하여 유성볼밀에서 건식 및 습식분쇄를 통해 조제한 쇄성물의 용해도(흡수율)를 증가시켜 소량의 투여에도 동일한 흡수율을 가질 수 있으며, 과다복용으로 인한 부작용 등을 사전에 방지할 수 있는 제형을 설계함에 유용한 지견을 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

2. 실 험

2.1 시료

Phenytoin (Diphenylhydantoin, $C_{15}H_{12}N_2O_2$: 252.27)은 백색의 결정성 분말로 냄새 및 맛은 없다. 이 약은 에탄올 또는 아세톤에 조금 녹고 에텔에 녹기 어려우며 물에는 거의 녹지 않는다. 원료의 중위경은 19.09 ㎛, 융점 296℃, 건조감량 0.5%이하이며, 원료의 용해도는 48.44 ㎍/㎖이다. 그 외 분석시료의 화학약품은 1급 시약으로 정제없이 입수한 대로 사용하였다. Fig. 1은 본 실험에 사용한 phenytoin의

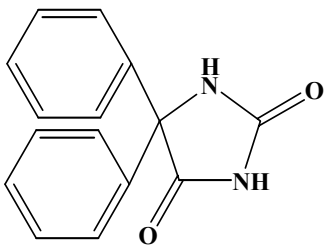

Fig.1 Chemical sturcture of phenytoin.

화학구조를 나타낸 것이다.

2.2 쇄성물 조제

본 실험에서 사용한 분쇄기인 유성볼밀(Planetary ball mill)은 회분식 분쇄기인 수직형 유성볼밀로(KVP-03, motor 2.2 kW), pot 중심점의 회전 반경은 250 mm, 직경은 74 mm이며, 턴테이블의 공전속도와 pot의 자전속도비는 6:13이다. 턴테이블의 pot holder에 세 개의 pot가 수직으로 장착되게 설계되었으며, 턴테이블의 회전속도는 112 rpm으로 시간에 관계없이 일정하게 작동한다. 원형 pot의 내부 용적과 직경은 각각 372 ml, 74 mm이다. 습식분쇄 및 건식분쇄를 행하였으며, 습식분쇄에는 분쇄매체로 zirconia ball (ø 1.0)을 J=0.3 (400.0 g)으로 하여 시료 5.0 g과 분산매로 증류수 250 ml를 가하여 소정시간 분쇄하고, 얻어진 쇄성물 현탁액 중 일부는 건조하여 쇄성물을 현탁상태 및 건조품으로 조제하였다. 건식분쇄에는 분쇄매체로 볼 중심에 금속구가 들어있는 nylon코팅볼 (ø 11.0), J=0.3(164.0 g)과 시료 5.0 g을 넣고 소정시간 분쇄하여 쇄성물을 조제하였다.

2.3 입도분포측정

원료 및 쇄성물의 입도분포측정은 laser 회절·산란법을 측정원리로 하는 입도분포측정장치인 Malvern사의 Mastersizer Microplus를 사용하였다. 측정범위로는 0.05 ㎛에서 550 ㎛이다. 또한 응집입자를 분산시키기 위하여 외부 초음파 분산기(ultrasonic homogenizer, US-300T)를 사용하였다.

2.4 X선 회절 분석

X선 회절 분석법은 원자의 배열(결정구조)에서 발생하는 산란에 있어서 간섭현상을 이용한 분석법으로, X선 발생장치, goniometer, 검출기, 계수장치로 되어있고, Rigaku Denki(일본) 2027회절기를 사용하여 측정하였으며, 규격은 30 kV 25 mA이었다.

2.5 용해도 측정

Phenytoin은 약산성을 나타내며, 알칼리로 적정해도 당량점보다 훨씬 이전에 액이 강알칼리성으로 기울게 된다. 이때 질산은을 가하면 페니토인이온은염으로 되어 침전하고, 피리딘을 가하면 양성자가 피리딘으로 전이함으로써 산성이 강해지고 적정이 쉽게 된다. 동시에 피리딘의 첨가에 의해 강알칼리성 용액이 되므로 산화은의 침전형성이 저지된다. 본 연구에서는 의약품 일반시험법에 따라 phenytoin 원료 및 쇄성물을 정량하여 용해도를 계산하였다.

3. 결과 및 고찰

Phenytoin 원료를 유성볼밀에서 습식분쇄 및 건식분쇄로 쇄성물을 조제하여 분쇄시간에 따른 입도분포의 변화를 Fig. 2에 나타내었다.

습식분쇄의 경우(Fig. 2(a)), 분쇄시간이 증가함에 따라 입도분포는 감소하고 있으며, 그 분포폭 또한 좁아지는 확인되었다. 분쇄시간 60 분, 120 분에서는 입도분포의 변화가 거의 없었으며, 분쇄시간을 더욱 증가시간 240 분에서는 미분의 생성량이 증가하면서 다시 입도분포가 감소하였다. 습식분쇄품을 고형 제제로 하기 위해서는 건조과정을 거쳐야 하며, 이 과정에서 입자는 응집을 하게 된다. 건조품은 비교적 낮은 온도 40℃에서 수분이 완전히 제거될 때까지 건조하였다. 미분 생성량이 많은 분쇄시간 240 분의 쇄성물이 건조과정에서 조입자 표면에 미분이 부착하면서 다른 쇄성물에 비해 조분의 함량이 증가되는 것을 관찰할 수 있었다.

건식분쇄의 경우, 분쇄매체로는 nylon볼을 사용하였으며, 의약품 분쇄에는 오염없이 분쇄할 수 있는 장점을 가지고 있다. 각 분쇄시간에 따른 입도분포의 변화를 Fig. 2(b)에

나타내었다. 분쇄시간의 증가에 따른 입도의 변화는 거의 없고, 분쇄매체 사이즈가 11.0 mm로 비교적 크기 때문으로 사료된다. 원료보다도 쇄성물이 전체적으로 입도분포가 넓게 퍼지는 것이 확인되었다.

(a) wet grinding (b) dry grinding

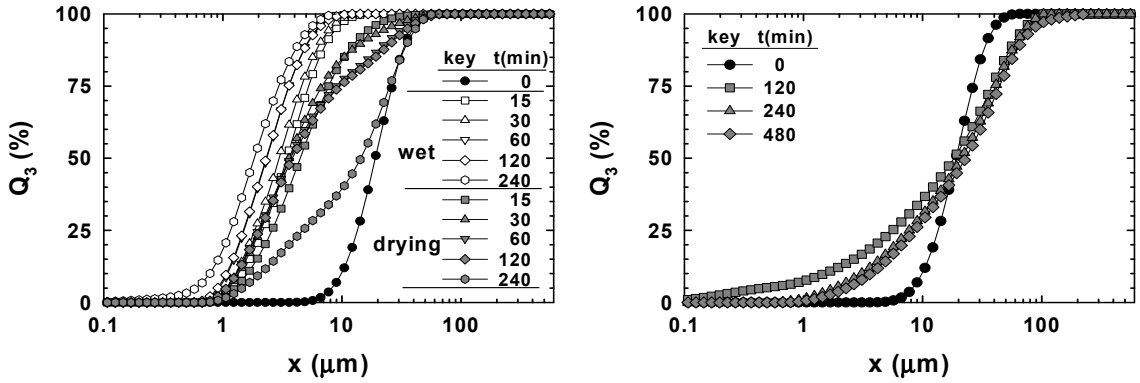

Fig. 2 Particle size distributions of ground product for various grinding times and grinding media by planetary ball mill.

XRD 측정에서 변화가 관찰된 건식분쇄품의 분쇄시간의 변화에 따른 X선회절패턴을 Fig. 3에 나타내었다. XRD 측정결과 습식분쇄에서는 결정피크강도의 변화는 거의 관찰되지 않았고, 단지 사이즈만 감소시킴을 알 수 있었다. 반면에 nylon볼을 사용한 건식분쇄에서는 분쇄시간이 증가함에 따라 결정피크의 강도가 감소하는 것이 보여지고 있으나, 비정질로의 진행은 미흡한 것으로 확인되었다.

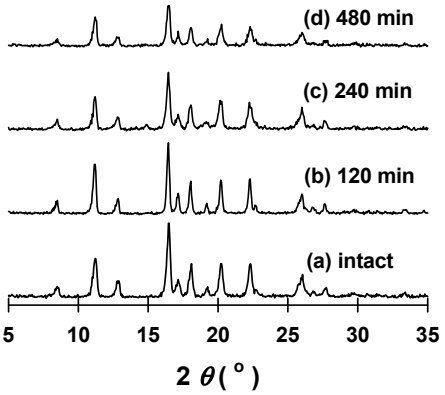

Fig. 3 Change in powder X-ray diffraction patterns of phenytoin with grinding times in the case of dry grinding.

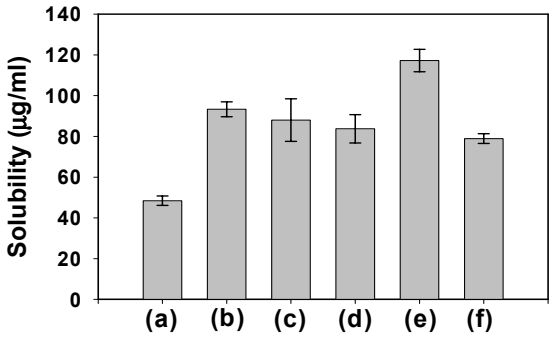

Fig. 4 Solubility measured by titrimetry. (a) intact; (b) 120, (c) 240, (d) 480 min for dry grinding,; (e) 120, (f) 240 min for wet grinding.

Fig. 4에는 의약품 일반시험법 중 phenytoin의 정량법에 따라 측정하여 용해도를 계산한 것이다. (b), (c), (d)는 건식분쇄 후, (e), (f)는 습식분쇄 후 건조하여 분말상태로 24시간 증류수에 용해시켜 측정한 값으로 원료보다는 쇄성물의 쪽이 2 배정도 용해도가 개

선되는 것이 확인되었다.

4. 결 론

난용성 모델 의약품 phenytoin의 생체이용률을 개선하기 위하여 미분쇄 기술을 적용, 이전의 단독 및 혼합분쇄 연구[8]와 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혼합분쇄에서 얻을 수 있었던 입자경보다도 습식분쇄 240 분 쇄성물의 중위경(x50)이 1.83 ㎛로 더욱 작은 입경을 얻을 수 있었으나, 건조과정에서 응집이 강하게 일어나기 때문에 적절한 분산기술을 건조과정에 도입할 필요가 있다고 사료된다.

2. XRD 측정결과에서 볼 수 있듯이 습식분쇄에서는 분쇄시간의 증가와 관계없이 X선 회절패턴의 변화는 거의 없고, 건식분쇄의 경우 분쇄시간이 증가함에 따라 결정강도는 감소하고 있으나 비정질로의 진행은 미흡하였다.

3. UDCA와 같은 약물에서는 결정화도의 감소에 따른 용해도 개선효과가 보여지는 반면, 본 연구에 사용한 약물 phenytoin의 용해도 개선에는 결정성이 다른 약물에 비교 강하며, 용해도 개선에 직접적으로 미치는 인자는 사이즈 감소에 의한 것으로 확인되었다.

이상의 결과로부터 습식분쇄한 phenytoin 현탁액을 소프트 캡슐제나 주사제로의 개발에 응용할 수 있으며, 기존의 고형제제로 할 경우 건조과정에서 적절히 분산하여 응집을 막는다면 지금보다 수 배의 bioavailability 개선효과를 볼 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구를 위해 연구비를 지원해준 한국과학재단 과제번호 2000-6-217-01-2, 시료를 제공해준 K. Yamamoto 교수님, XRD 측정을 무기재료공학과 백동주에게 사의를 표한다.

5. 참고문헌

1) Muler, R.H., Benita, S. and Bohm, B (Eds.) : Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs, Medpharm Scientific, Stuttgart, p. 149 (1998).
2) P.P. Xu, M.L. Lu, M.L. Xu, and J. Zhu, Chinese J. Pharm., **20**, 127-129 (1989).
3) J. Hyun and I.K. Chun, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 57-65 (1994).
4) J.-W. Lee, E.-S. Park and S.-C. Chi, J. Kor. Pharm. Sci., **28**, 267-274 (1998).
5) Japan Powder Technology association : Terminology Dictionary of Powder Technology, 2nd Edition, p. 307 (2000).
6) Evans, W.E., Schentag, J.J. and Jusko, W.J. : Applied Pharmacokinetics-Principles of Therapeutic Drug Monitoring 2nd Edition, Applied Therapeutics, Inc., USA (1986).
7) 장수연, 신완균, 김낙두, 외래 Epilepsy환자에서의 Phenytoin Dose와 유효혈중농도, 병원약사회지, 제 5 권, No. 1, 51-55 (1988).
8) H.I. Kim, S.S. Kwak, H.Y. Chung, W.S. Choi, K. Yamamoto, T. Oguchi, Y. Tozuka, E. Yonemochi, K. Terada, Preprint of the 39th Symposium on Powder Science and Technology, 81-85 (2001).