

온단세트론을 함유한 새로운 구강붕해필름 제형의 개발

이정균, 방규호*, 김경수
경상국립대학교 제약공학과

Development of novel ondansetron orally disintegrating film formulation

Jeong-Gyun Lee, Kyu-Ho Bang*, Kyeong Soo Kim
Department of Pharmaceutical Engineering, Gyeongsang National University

요약 본 연구의 목적은 항암요법 및 마취와 관련하여 유발된 구토의 방지를 위하여 사용되고 있는 온단세트론을 함유하는 새로운 구강붕해필름(Orally Disintegrating Film, ODF) 처방을 개발하는 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위하여 온단세트론에 대한 HPLC 분석 방법을 확립한 후, 다양한 pH 조건에서의 용해도 시험을 진행하였으며 실험 결과 온단세트론은 낮은 pH에서 용해도가 증가하는 것을 확인하였다. 다양한 수용성 고분자를 평가하여 필름의 베이스 처방을 선정하였으며, 가소제를 추가하여 필름의 물리적 특성과 붕해속도를 고려하여 최종적으로 구강붕해필름 조성물을 선정하였다. 최종 선정된 구강붕해필름의 조성물은 온단세트론, 히프로멜로오스, 포비돈, 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜 1500, 폴리소르베이트 20, 수크랄로스, 포도향분말 및 적색산화철의 질량비가 4/20/5/3/3/4/0.3/0.4/0.3인 필름 처방으로 가장 우수한 내절강도 및 가장 빠른 붕해시간을 기록하였다. 시판 구강붕해정인 온세란정[®]과의 비교용출시험 결과 pH 1.2 완충액 및 pH 6.8 완충액에서 15분 시점까지 유의적으로 빠른 용출속도를 보여서, 구강붕해필름으로 사용 시 더 빠른 흡수를 기대할 수 있을 것이다. 따라서, 본 연구를 통해 얻어진 온단세트론 구강붕해필름 조성물은 시판 제품보다 복약순응도가 우수하고, 용출속도가 빨라 시판 구강붕해정을 대신할 수 있는 우수한 의약품으로 활용될 수 있을 것이다.

Abstract The purpose of this study was to develop a novel orally disintegrating film (ODF) formulation containing ondansetron as an antiemetic for cancer treatment-induced and anesthesia-related nausea and vomiting. For this purpose, an HPLC analytical method of ondansetron was established, and then an aqueous solubility test with various pH buffers was performed. Ondansetron showed an increased solubility as the pH of the buffer decreased. After the hydrophilic polymers were assessed for the formation of a base film, various plasticizers were evaluated for their effect on physical properties and in vitro/in vivo disintegrating time. Among the tested ondansetron ODF formulations, the one composed of ondansetron, hypromellose (HPMC), povidone, glycerol, polyethyleneglycol 1500, polysorbate 20, sucralose, grape flavor, and ferric oxide red in the weight ratio of 4/20/5/3/3/4/0.3/0.4/0.3 showed the highest folding endurance value and the fastest disintegrating time. As a result of a comparative dissolution test (pH 1.2 and pH 6.8 buffer) with commercial ODT Onseran[®], the final selected ODF formulation showed significantly faster dissolution results until 15 minutes than commercial ODT. Thus, this novel ondansetron ODF formulation could be an effective alternative to the commercially available ODT with a faster dissolution rate and increased compliance.

Keywords : Ondansetron, Orally Disintegrating Film, Disintegrating Test, Dissolution Test, Formulation Development

본 논문은 2020-2021 경상국립대학교 대학회계 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

*Corresponding Author : Kyu-Ho Bang(Gyeongsang National University)

email: khbang0095@gnu.ac.kr

Received October 6, 2021

Revised November 3, 2021

Accepted November 5, 2021

Published November 30, 2021

1. 서론

온단세트론은 미주신경 말단, 그리고 화학수용체 방아쇠 영역(Chemoreceptor Trigger Zone, CTZ)에 있는 세로토닌 5-HT₃ 수용체에 경쟁적으로 작용하는 길항제로써[1] 세포독성을 유발하는 화학요법에 의한 구역과 구토(Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) 또는 방사선요법에 의한 구역과 구토(Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting, RINV)와 정맥투여 시 수술 후 유발되는 구역과 구토(Post-Operative Nausea and Vomiting, PONV)의 예방을 위한 치료제로 사용되어왔다[2]. 전통적인 항구토제와 다르게 낮은 진정작용과 적은 사례의 추체외로(Extrapyramidal tract) 부작용만이 보고되었으며, 도파민 수용체를 차단하는 항구토제와는 달리 파킨슨병을 악화시키지 않는 장점이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 수술 후 구토나 임신부의 입덧에 의한 구토 등의 일반적인 구토에 폭 넓게 사용가능하기 때문에 주사제 뿐만 아니라 복용이 편리한 경구 투여의 필요성이 높은 실정이다[3].

경구 투여 제형에는 정제, 츠어블정, 설하정, 캡슐, 액제 등 다양한 제형이 있다. 그중 정제나 캡슐과 같이 물과 함께 삼켜 복용하는 고형 제제가 가장 많이 시판되고 있으나 연하 장애(Dysphagia)가 있는 환자들의 경우에는 이러한 약물 복용 방법에 많은 어려움이 있다. 이러한 약물복용의 불편함을 개선하기 위한 대안으로 구강내 붕괴형태로 개발한 구강붕해정(Orally Disintegrating Tablet, ODT), 구강붕해필름(Orally Disintegrating Film, ODF) 제형 등이 개발되었다. 그러나 대부분의 구강붕해정은 경도가 낮아 마손되기 쉬우며, 부형제로 인한 부피 증가로 휴대가 용이하지 않다. 또한, 붕해 시 혀나 구강 내에 불용성 물질이 삼키기 전까지 남아있는 불편함이 있는 것으로 알려져 있다[4]. 구강붕해필름은 크기가 작고 두께가 얇은 필름으로서 유연한 성상으로 휴대가 용이하며 마손의 위험이 낮다. 주로 친수성 고분자를 사용하여 제조되며, 필름형으로 표면적이 넓어 붕해 시간이 짧아 구강 내에서의 이물감과 약물의 쓴맛을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다[5]. 구강붕해필름의 특성을 부여하는 요소로는 구강 내 용해 및 붕해를 촉진시키는 요소인 수용성 폴리머의 선정이 가장 중요하며, 구강붕해필름의 유연성을 부여하기 위한 가소제의 선정, 복약의 순응도를 높이기 위한 착향제 및 착색제, 감미제가 추가적으로 필요하다[5].

본 연구에서는 구역, 구토 반응으로 고통받는 환자들의 복약 편의성을 높이기 위하여 온단세트론을 주성분으로 하여 구강붕해필름을 개발하였다. 다양한 고분자들을 비교 평가한 후, 필름에 유연성을 부여하기 위한 가소제를 첨가하여 구강붕해필름을 제조하고 물성을 비교 평가하여 가장 적합한 처방을 선정하였다. 선정된 부형제를 사용하여 필름을 제조하여 시판중인 구강붕해정과 비교 용출시험을 진행하여 용출 양상을 비교하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 시약 및 기기

본 연구에 사용한 온단세트론 및 시판 의약품 온세란정[®](Ondansetron hydrochloride ODT)은 한미약품(Hwasung, South Korea)에서 제공받아 사용하였다. 이 외에도 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC 2910 p645), 저점도 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L), 폴리비닐피롤리돈(PVP k-30), 폴리에틸렌글리콜 1500(PEG 1500), PEG 4000, PEG 6000, 글리세롤, 폴리소르베이트 20(Tween 20), 수크랄로즈 및 포도향분말은 한미약품(Hwasung, South Korea)으로부터 공급받아 사용하였다. 인산이수소칼륨 및 아세트니트릴은 대정화금(Siheung, South Korea)에서 구매하여 사용하였으며 기타 시약 및 용매류는 모두 시판 시약급을 사용하였다.

분석 장비는 HPLC(Agilent 1260 Infinity II system, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 선택하였으며, Chemstation software를 사용하여 조작하였으며, HPLC 분석용 컬럼은 ZORBAX Eclipse XD-B-C18(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) 4.6 mm I.D. x 250 mm, 5 µm particle size를 사용하였다. 용출시험기(RC-8DS, 드림테스트, Seoul, South Korea)를 사용하여 대한약전 용출시험 제2법(때들법)으로 용출시험을 진행하였다. UV-Vis 분광광도계는 시마즈(UV-1800I, Kyoto, Japan) 모델을 사용하였다. 이외에도 한백과학의 드라이 오븐(HB-502M, Bucheon, South Korea), 화신테크의 초음파 세척기(Power sonic 520, Daegu, South Korea), 대한랩테크의 가열교반기(HSD120-3P, Namyangju, South Korea)와 진탕항온수조(LSB-045S, 대한랩테크, South Korea)를, 원심분리기는 SciLab(SCF-10, SciLab,

Seoul, South Korea) 기기를 사용하였다.

2.2 분석법 설정

2.2.1 온단세트론 흡수극대 파장(λ_{max}) 탐색

온단세트론 10 mg을 측정하여 희석액으로 50 mM 인산이수소칼륨(pH 2.9, 인산으로 조정) 용액과 아세트 니트릴을 52 : 48 (v/v) 혼합액을 사용하여 50 ml 용량 플라스크에 넣고 표선하여 표준액으로 한다. 표준액을 적절히 희석하여 20~1.25 $\mu\text{g/ml}$ 농도로 희석하여 UV/Vis 분광광도계를 사용하여 200 ~ 400 nm 파장에서 온단세트론의 λ_{max} 를 확인하였다.

2.2.2 HPLC 분석방법

HPLC 분석용 컬럼으로 ZORBAX Eclipse XD-B-C18를 사용하였으며, 이동상은 50 mM 인산이 수소칼륨(pH 2.9, 인산으로 조정)용액과 아세트니트릴을 52 : 48 부피비로 혼합한 용액을 사용하여 유속을 1.0 ml/min로 하였다. 컬럼온도는 25 $^{\circ}\text{C}$, 분석파장은 217 nm, Injection volume는 10 μL 로 실험하였다.

분석을 위한 표준액의 제조는 온단세트론을 10 mg 측정하여 50 mL 용량플라스크에 넣고 이동상을 첨가해 부피플라스크의 표선에 맞춘 후 이 액을 표준원액으로 한 후, 이동상을 이용하여 계열희석한 후 0.5 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$ 농도 범위의 표준액을 사용하여 실험하였다. 모든 실험은 3회 반복하여 진행하였다.

2.3 용해도시험(Solubility test)

대한약전 용출시험법의 제1액(pH 1.2), 제2액(pH 6.8)과 대한약전 용출규격 설정 가이드라인에 따른 pH 4.0액 및 정제수를 시험액으로 하여 각각의 시험액을 1 mL씩 eppendorf tube(e-tube)에 넣고 그 e-tube에 온단세트론을 약 10 mg 측정해 넣어 Vortex를 사용하여 균질하게 해주었다. 진탕항온수조를 37 $^{\circ}\text{C}$, 100 rpm으로 설정하여 넣어두고 72시간 동안 진탕해주었다. 진탕 후에는 원심분리기로 13,500 rpm에서 25 $^{\circ}\text{C}$ 로 설정하여 10분 동안 원심분리하고 0.45 μm nylon membrane filter를 통해 여과한 액을 이동상으로 1000 배 희석하여 HPLC로 분석하였다. 모든 실험은 3회 반복하여 진행하였다[6].

2.4 처방 연구(Formulation development)

2.4.1 필름형성용 고분자의 선정 평가

구강붕해필름은 필름형성제의 영향을 가장 많이 받기 때문에[7] 필름형성제로 사용할 수용성 고분자의 종류와 조합 비율에 대한 실험을 진행하였다.

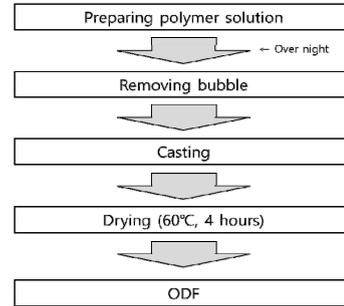


Fig. 1. Manufacturing method of oral disintegrating film.

수용성 고분자인 히프로멜로오스, 저점도히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈의 첨가 비율을 각각 다르게 하여(Table 1) 고분자용액을 용매에 녹인 후 하룻밤 방치한 다음 진공데시케이터에 넣어 감압여과기로 10분간 진공 상태를 유지하여 탈기하였다. 표면이 고른 유리판 형틀에 백킹필름을 붙인 다음 균질하게 도포하여 캐스팅한 후 용매를 제거하여 필름을 형성시킨 후 형틀로부터 박리하여 필름을 제조하였다(Fig. 1).

2.4.2 가소제의 영향 평가

선정된 고분자 처방에 내절강도(Folding endurance) 개선을 위한 가소제로 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜 1500, 4000, 6000, 폴리소르베이트 20의 첨가 비율을 다양하게 하여 필름 제조액을 만든 후 2.4.1과 동일한 방법으로 구강붕해필름을 제조하였다(Table 2). 이 처방에는 약물인 온단세트론, 감미제인 수크랄로즈 및 색소를 추가하였다. 제조된 필름은 사용하기 전까지 데시케이터에 보관하여 사용하였다.

Table 1. Composition of water-soluble polymers for film forming.

Formulation	F1	F2	F3	F4	F5	F6
HPMC (mg)	25	-	20	15	-	-
HPC (mg)	-	25	-	-	20	15
PVP (mg)	-	-	5	10	5	10
Water (mg)	(200)					
Ethanol (mg)	(200)					
Total mass (mg/Film)	25	25	25	25	25	25

Table 2. Composition of ondansetron ODF.

Formulation	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
Ondansetron (mg)	4	4	4	4	4	4	4
HPMC (mg)	20	20	20	20	20	20	20
PVP (mg)	5	5	5	5	5	5	5
Glycerol (mg)	6	-	-	-	3	3	3
PEG 1500 (mg)	-	6	-	-	3	-	-
PEG 4000 (mg)	-	-	6	-	-	3	-
PEG 6000 (mg)	-	-	-	6	-	-	3
Tween 20 (mg)	4	4	4	4	4	4	4
Sucralose (mg)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Grape flavor (mg)	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4
Ferric oxide (mg)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Total mass (mg/F)	40	40	40	40	40	40	40

2.5 구강붕해필름의 특성 연구

2.5.1 두께(Thickness)

제조된 구강붕해필름의 두께는 디지털캘리퍼스(Electronic digital calliper, WanHenDa)를 이용하여 제조된 필름 6개를 이용하여 중심부와 주변부에서 3회 반복하여 측정한 후 평균값을 구하였다.

2.5.2 내절강도(Folding endurance)

필름의 물리적 특성을 알아보기 위해 구강붕해필름의 내절강도를 측정하였다. 측정 방법은 필름의 양끝을 잡고 짧은 면이 맞닿도록 접었다 펴는 동작을 필름이 끊어질 때까지 실시하여 횟수[8]를 측정하였다(Fig. 2). 내절강도실험은 5회 반복하여 진행하였다.

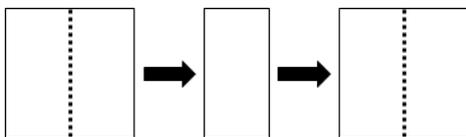


Fig. 2. Scheme of measuring folding endurance

2.5.3 붕해시험(Disintegration test)

본 연구의 포블레이션에 따라 만들어진 구강붕해필름의 붕해시간은 *in vitro*, *in vivo* 두 가지 환경에서 평가하였다. *In vitro* 붕해시험은 지름이 9 cm인 Petri dish에 약 1.5 cm의 높이가 되도록 37 ± 0.5°C의 정제수로 채운 후, 제조된 필름을 5 cm의 높이에서 떨어뜨렸을 때 붕해가 완료되는 시점의 소요 시간을 5회 반복하여 측정

하였다. *In vivo* 붕해시험은 5명의 피험자에게 시험방법에 대한 안내를 진행하고, 참여에 대한 동의서를 받은 다음, 250 mL의 물을 천천히 마시게 한 후 입안의 수분이 충분한 상태에서 구강붕해필름을 혀 위에 얹고 완전히 녹아 이물감이 완전히 없어졌다고 판단되는 시점의 시간을 측정하였다[9].

2.5.4 비교용출시험

온단세트론의 시판 구강붕해정인 온세란정®과 최종선정된 구강붕해필름 처방을 용출시험기를 사용하여 대한약전 용출시험 제2법(패들법)에 따라 37 ± 0.5°C, 50 ± 2 rpm 조건에서 비교용출시험을 하였다. 시험액으로는 USP Ondansetron ODT의 용출시험법[10]에 따라 제1액(pH 1.2), 제2액(pH 6.8), 500 mL를 사용하였고, 시험 개시 2, 5, 10, 15분 시점에 용출액 3 mL씩 채취한 것을 0.45 μm 나일론 멤브레인 필터로 여과한 후 설정된 HPLC 분석법에 따라 분석한 후 용출률을 계산하였다.

2.6 통계처리

모든 데이터는 Minitab ver. 19 software(Minitab Inc, Pennsylvania, USA)을 사용하여 회귀분산분석 *ANOVA analysis)를 실시하여 각 시험군의 평균과 표준편차를 산출하고, 각 시험군 간의 유의차를 5%(p < 0.05) 유의 수준에서 검증하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 분석법 설정

HPLC는 미량 성분에 대하여 높은 검출능과 분리능을 가진 분석기기로 알려져 있어, 온단세트론의 함량을 정확하게 분석하기 위한 분석기기로 선정하여 사용하였다. 온단세트론의 분석을 위한 자외부 흡광파장을 찾기 위하여 UV-Vis 분광광도계를 이용한 흡수스펙트럼 곡선상의 흡수극대파장(λ_{max})을 확인한 결과 217 nm에서 λ_{max}를 가지는 것으로 확인되었다(Fig. 3).

이러한 결과를 바탕으로 HPLC의 UV 흡광검출기의 파장을 217 nm로 설정하고 온단세트론을 분석한 결과 피크유지시간 약 2.7분에서 온단세트론의 피크가 나타나는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 4).

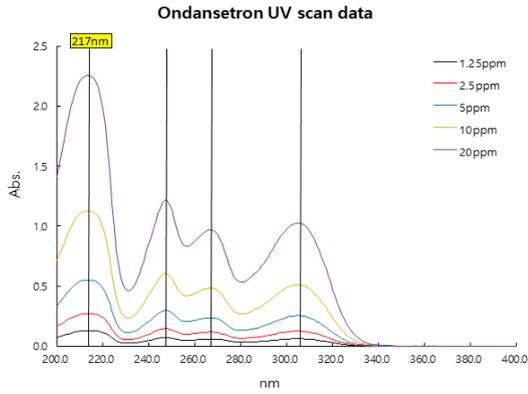


Fig. 3. UV scan analysis of ondansetron.

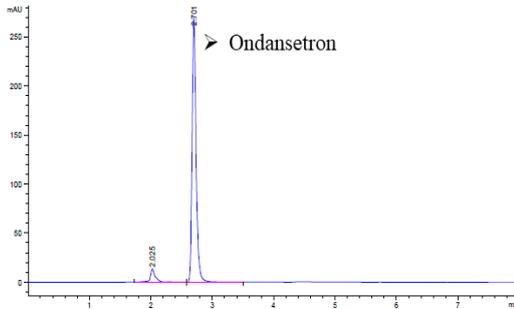


Fig. 4. HPLC chart of ondansetron.

20 ~ 1.25 $\mu\text{g/ml}$ 농도 범위로 제조된 온단세트론 표준액 검량선을 y 를 피크 면적(mAU^*s), x 를 농도($\mu\text{g/ml}$)로 계산한 회귀직선식과 상관계수(R^2)는 $y = 59.956x + 0.2906$, $R^2 = 0.9999$ 으로 양호한 직선성(Fig. 5)을 나타내는 것으로 확인되었다.

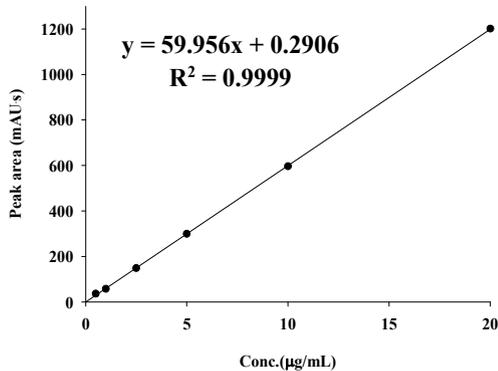


Fig. 5. Calibration curve of ondansetron HPLC method

3.2 용해도 시험

위장관 pH 범위에서 온단세트론에 대한 용해도 값을 측정하기 위하여 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 완충액 및 물을 용매로 포화 용해도를 시험한 결과 각각 9962.7 ± 544.0 , 6608.0 ± 246.7 , 380.3 ± 158.9 및 $220.4 \pm 90.0 \mu\text{g/mL}$ 으로 확인되었다(Fig. 6).

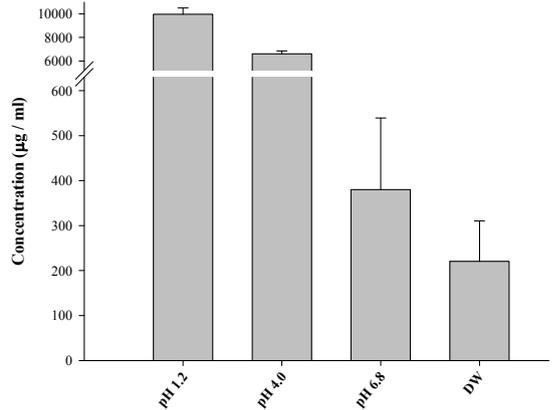


Fig. 6. Solubility of ondansetron in various pH buffers. Each value represents the mean \pm SD ($n=3$)

3.3 구강붕해필름 처방연구

구강붕해필름에 적합한 고분자의 종류와 비율을 정하기 위해 수용성 고분자를 사용하여 필름을 제조한 후 제조된 구강붕해필름의 두께, 내절강도 및 *in vitro*와 *in vivo* 붕해시험을 진행하였다. 두께와 내절강도는 필름의 물리적 특성을 측정하는 방법으로 성상 및 물리적 강도와 직접적인 연관성을 확인할 수 있는 평가 방법이며[7], 붕해시험은 제조된 구강붕해필름이 얼마나 빠르게 붕해되는지 확인할 수 있는 시험방법이다.

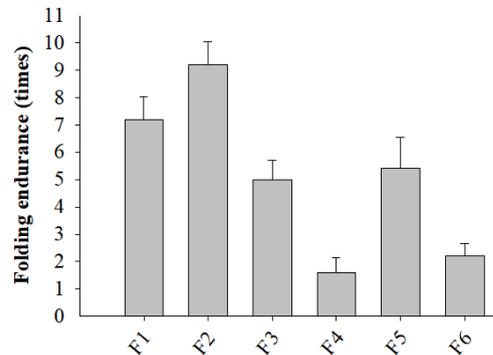


Fig. 7. Folding endurance time of ODF formulations. Each value represents the mean \pm SD ($n=5$)

수용성 고분자를 이용하여 제조한 필름에 대한 내절강도, *in vitro* 및 *in vivo* 봉해시험 평가 결과 저점도히프로멜로오스를 사용한 F2 처방의 필름이 9.20 ± 0.84 (횡수)로 가장 우수한 내절강도를 나타내었으며, 히프로멜로오스를 사용한 F1 처방의 필름이 다음으로 양호한 내절강도 값인 7.20 ± 0.84 (횡수)을 나타내었다(Fig. 7). 포비돈이 첨가된 F3 ~ F6 처방의 경우 F1 및 F2에 비하여 유의적으로 낮은 내절강도 값을 나타내었으며, 포비돈의 사용량이 많은 F4(1.60 ± 0.55 , 횡수)와 F6(2.2 ± 0.45 , 횡수)은 가장 낮은 내절강도 값을 나타내는 것을 확인하였다.

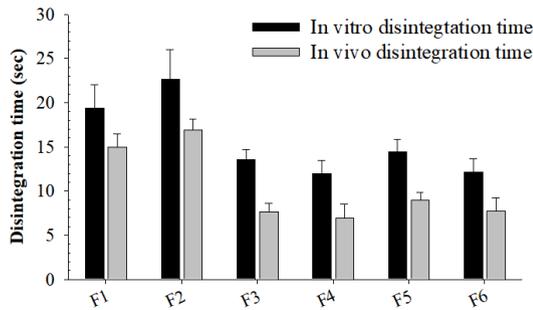


Fig. 8. Disintegrating time of ODF formulations. Each value represents the mean \pm SD (n=5)

In vitro 및 *in vivo* 봉해속도에 대한 측정 결과 내절강도 값이 높은 F1 및 F2 처방의 봉해시간이 F3 ~ F6 처방에 비하여 *in vitro* 및 *in vivo* 봉해속도 모두 유의적으로 느린 것으로 나타났다. 포비돈이 첨가된 필름 처방의 경우 포비돈 사용량의 차이에 따른 봉해시간 변화는 크지 않았다. 따라서, 내절강도값이 3회 이상인 처방 중 봉해시간이 *in vitro*의 경우 13.56 ± 1.18 (초), *in vivo*의 경우 7.66 ± 1.00 (초)로 가장 양호한 F3 처방을 이용하여 약물인 온단세트론과 기타 첨가제를 추가하여 연구를 진행하였다.

F7 ~ F13 처방의 경우 약물이 첨가될 경우 물리적 안정성 저하로 내절강도가 떨어질 것을 고려하여 가소제를 종류별로 첨가한 후 감미제와 함께 상기의 구강붕해필름 제조방법에 따라 약물이 함유된 구강붕해필름을 제조한 후 내절 강도(Fig. 9)와 봉해시험(Fig. 10)을 실시하였다.

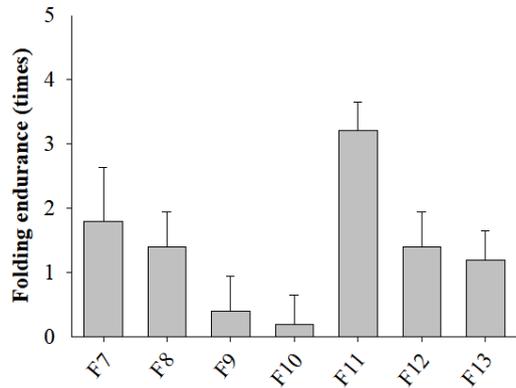


Fig. 9. Folding endurance time of ODF formulations. Each value represents the mean \pm SD (n=5)

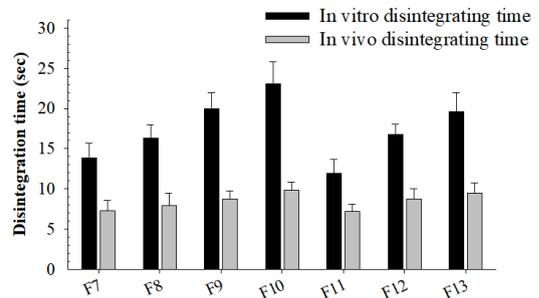


Fig. 10. Disintegrating time of ODF formulations. Each value represents the mean \pm SD (n=5)

3.4 비교용출시험(Dissolution test)

최종 선정된 온단세트론 구강붕해필름 처방이 생체 내에서 어떻게 방출이 이루어지는지 시험하기 위해 대한민국의약품시험법 일반시험법의 용출시험법 제2법인 패들법 50 rpm 조건에서 식품의약품안전처가 고시한 의약품동등성시험 기준의 비교용출 시험방법에 따라[10] 최종 선정된 필름처방인 F11 구강붕해필름과 시판품인 온세란정®의 비교용출시험을 진행하였다(Fig. 11). 용출시험액은 구강 내 및 위장관 pH와 유사한 pH 6.8 완충액 및 pH 1.2 완충액을 선정하였다.

pH 1.2 완충액에서의 용출시험 결과 시판 구강붕해정인 온세란정®은 2분, 5분 및 10분 시점의 용출시험 결과값이 34.9 ± 2.5 %, 59.7 ± 5.0 % 및 91.7 ± 2.3 %로 10분 이후 시점에 80 % 이상의 용출률 값에 도달하였으나, F11 구강붕해필름의 경우 2분 시점에 105.4 ± 0.8 %로 완전히 용출이 완료된 것을 확인할 수 있었다. pH 6.8 완충액에서의 용출시험결과 온세란정®은 15분

시점에 56.7 ± 1.4 % 용출률 값을 나타낸 반면 F11 구강붕해필름은 5분 시점에 86.8 ± 9.0 %에 도달하여 5분 이내 용출이 거의 완료된 것을 확인할 수 있었다.

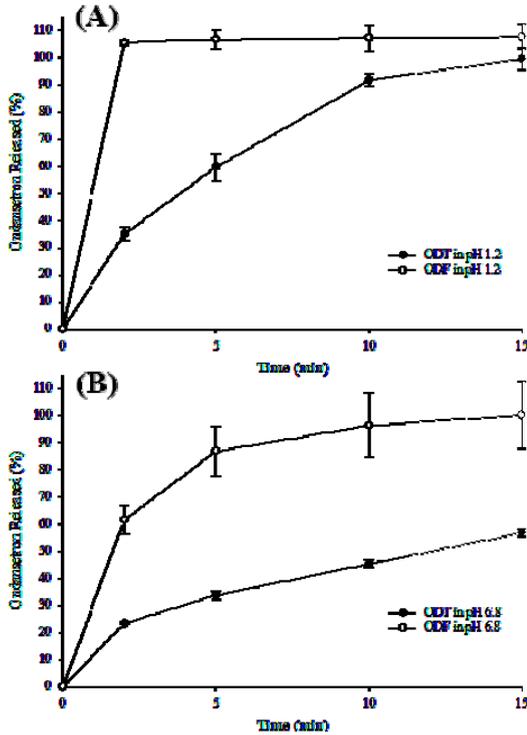


Fig. 11. Release profiles of ondansetron from the commercial ondansetron ODT(Onseran[®]) and F11 ODF formulation; (A), pH 1.2 Buffer (B), pH 6.8 Buffer. Each value represents the mean \pm SD (n=6)

이는 약물인 온단세트론의 용해도에 따른 영향으로 포화용해도 값이 높은 pH 1.2 완충액에서는 상대적으로 구강붕해정과 구강붕해필름 모두 상대적으로 빠른 용출양상을 나타낸 것으로 판단되었다. 미국약전 온단세트론 구강붕해정 용출시험 기준이 pH 1.2 완충액에서 80% 이상인 점을 고려하면, 시판 구강붕해정인 온세란정[®]은 용출시험 규격에는 적합하나, 최종 선정된 구강붕해필름인 F11 처방에 비하여는 15분 시점까지 유의적으로 낮은 용출양상을 나타내는 것으로 사료되었다. 따라서 최종선정된 구강붕해필름인 F11 처방의 경우 시판 구강붕해정보다 빠른 흡수 속도를 기대할 수 있을 것으로 사료되었다.

4. 결론

본 논문에서는 수술 후 구토나 임신부의 입덧에 의한 구토 등의 일반적인 구토에 폭넓게 사용 가능한 항구토제인 온단세트론을 이용하여 보관과 복용이 편리한 신규한 구강붕해필름 제형을 개발하는 연구를 진행하였다. 이러한 목표를 달성하기 위하여 온단세트론에 대한 정량방법을 설정하고, 용해도 특성을 평가한 후 구강붕해필름으로의 개발 가능성을 확인하였다. 수용성고분자를 이용하여 필름의 베이스 처방을 선정하였으며, 약물인 온단세트론을 추가하여 필름의 물리적 특성과 붕해속도를 고려하여 최종적으로 구강붕해필름 조성물을 선정하였다. 최종 선정된 구강붕해필름의 조성물은 온단세트론, 히프로멜로오스, 포비돈, 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜 1500, 폴리소르베이트 20, 수크랄로즈, 포도향분말 및 적색산화철의 질량비가 4/20/5/3/3/4/0.3/0.4/0.3인 필름 처방으로, 시판 구강붕해정인 온세란정[®]과 비교용출시험 결과 pH 1.2 완충액 및 pH 6.8 완충액에서 15분 시점까지 유의적으로 빠른 용출속도를 나타내며, 구강붕해정으로 사용 시 더 빠른 흡수를 기대할 수 있을 것으로 사료되었다. 따라서, 본 연구를 통해 얻어지 온단세트론 구강붕해필름은 온단세트론에 대한 복약순응도 및 약효 발현이 우수할 것으로 기대할 수 있는 효과적인 구강붕해필름으로 기대할 수 있다.

References

- [1] J-H. Ye, R. Ponnudurai, R. Schaefer, "Ondansetron: A Selective 5-HT₃ Receptor Antagonist and Its Applications in CNS-Related Disorders", *CNS Drug Review*, Vol.7, pp.199-213, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00195.x>
- [2] S. Khan, P. Kataria, P. Nakhath, P. Yeole, "Taste masking of ondansetron hydrochloride by polymer carrier system and formulation of rapid disintegrating tablets", *AAPS PharmSciTech*, Vol.8, E127-133, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1208/pt0802046>
- [3] P. Bhoyar, D. Biyani, M. Umekar, "Formulation and Characterization of Patient-Friendly Dosage Form of Ondansetron Hydrochloride", *Journal of Young Pharmacists*, Vol.2, pp.240-246, 2010. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66796>
- [4] A. Shahiwala, "Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy", *Expert Opinion on Drug Delivery*, Vol.8, pp.1521-1529, 2011.

DOI: <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.628311>

- [5] T. Nagaraju, R. Gowthami, M. Rajashekar, S. Sandeep, M. Mallesham et al., "Comprehensive Review On Oral Disintegrating Films", *Current Drug Delivery*, Vol.10, pp.96-108, 2013. DOI: <https://doi.org/10.2174/1567201811310010016>
- [6] K. Bang, K. Kim, "Development of *trans*-cinnamaldehyde self-microemulsifying drug delivery system(SMEDDS) with superior stability", *Journal of the Korean Acedemia-Industrial Cooperation Scoiety*, Vol.20, pp.555-562, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2019.20.12.555>
- [7] Y. Cho, J. Lee, G. Lee, "Effect of Polyethylene Glycol on Physicochemical Property in Dispersing Film Formulation", *Korean Society for Biotechnology and Bioengineering Journal*, Vol.31, pp.291-299, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.7841/ksbbi.2016.31.4.291>
- [8] B. Panda, N. Dey, M. Rao, "Deveolpment of Innovative Orally Fasting Disintegrating Film Dosage Forms: A Review", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, Vol.5, pp.1666-1674, 2012. DOI: <https://doi.org/10.37285/iipns.2012.5.2.2>
- [9] H. Jeong, H. Jang, Y. Cho, G. Lee, "The Development of Dispersing Oral Disintegrating Film for *Asparagus cochinchinesis* Extract using Insoluble Micropartice", *Korean Society for Biotechnology and Bioengineering Journal*, Vol.34, pp.159-166, 2019. DOI: <https://doi.org/10.7841/ksbbi.2019.34.3.159>
- [10] H. Choi, J. Lee, K. Kim, "Development of a novel combination tablet containing silodosin and solifenacin succinate for the treatment of urination disorder", *Journal of the Korean Acedemia-Industrial Cooperation Scoiety*, Vol.22, pp.323-332, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2021.22.3.323>
- [11] R. Sheshala, N. Khan, M. Chitneni, Y. Darwis, "Formulation and *In Vivo* Evaluation of Ondansetron Orally Disintegrating Tablets Using Different Superdisintegrants", *Archives of Pharmacal Research*, Vol.34, pp.1945-1956, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-011-1115-y>
- [12] S. Karki, H. Kim, S. Na, D. Shin, K. Jo, J. Lee, "Thin films as an emerging platform for drug delivery", *Asian Journal of Phamramceutical Science*, Vol.11, pp.559-574, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004>

이 정 균(Jeong-Gyun Lee)

[준회원]



- 2019년 8월 : 경남과학기술대학교 제약공학과 (이학사)

<관심분야>

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화

방 규 호(Bang-Kyu Ho)

[정회원]



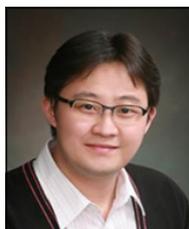
- 1992년 2월 : 부산대학교 대학원 미생물학과 (이학석사)
- 2000년 2월 : 충남대학교 대학원 미생물학과 (이학박사)
- 1988년 3월 ~ 2017년 10월 : 코오롱제약 등 연구소장 겸 공장장
- 2018년 3월 ~ 현재 : 경상국립대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

GMP(Good Manufacturing Practice)

김 경 수(Kyeong Soo Kim)

[정회원]



- 2002년 2월 : 충북대학교 약학대학 약학과 (약학사)
- 2004년 8월 : 충북대학교 약학대학 약학과 (약학석사)
- 2015년 8월 : 한양대학교 약학대학 약학과 (약학박사)
- 2017년 9월 ~ 현재 : 경상국립대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화