

무정형 고체분산체를 이용한 엔잘루타마이드 고함량 정제의 개발

이수민, 이정균, 김경수*
경상국립대학교 제약공학과

Development of High-content loaded Enzalutamide Tablets using Amorphous Solid Dispersions

Su Min Lee, Jeong Gyun Lee, Kyeong Soo Kim*
Department of Pharmaceutical Engineering, Gyeongsang National University

요약 이 연구의 목적은 난용성 약물인 엔잘루타마이드의 용해도 및 용출률을 개선시킨 고함량 엔잘루타마이드 정제를 개발하여 시판 제품보다 우수한 약물 복용 순응도를 가진 정제 제형을 개발하는 것이다. 결정형 엔잘루타마이드를 용매 증발법을 이용하여 무정형의 엔잘루타마이드로 제조한 분말과, Kollidon VA64를 추가하여 고체분산체를 제조한 분말 및 결정형 약물과 비교하여 각각의 용해도 및 분말 특성을 비교하였다. 최종 선정된 고체분산체를 이용하여 최적의 정제 처방을 선정하기 위하여 다양한 첨가제를 비율별로 추가하여 정제를 제조하였다. 유당일수화물 및 미결정셀룰로오스를 수용성 및 수불용성 충전제로 사용하였으며, 크로스포비돈 및 크로스카멜로오스 소듐을 붕해제로 사용하여 다양한 질량 비로 정제를 제조하였다. 최종 선정된 정제 조성은 엔잘루타마이드 80 mg 해당량의 엔잘루타마이드 고체분산체, 유당 일수화물, 미세결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 마그네슘 스테아레이트의 질량비 200/100/100/20/10/4 (w/w/w/w/w/w)로 제조되었다. 최종 선정된 고함량 엔잘루타마이드 정제를 시판품 (엑스탄디® 연질캡슐)과 비교 용출시험을 진행하였다. 선정된 조성물은 pH 1.0, 4.0, 6.8 용액에서 엑스탄디® 연질캡슐과 유사한 용출 속도를 나타내었다. 따라서 이렇게 제조된 고함량의 엔잘루타마이드 함유 정제 제형은 시판 제품보다 작은 정제 크기로 복용 환자의 약물 복용 순응성을 향상시킬 수 있을 것으로 사료되었다. 이 연구의 결과로 얻어진 조성물은 첨가제의 영향을 고려하여 선정된 최적의 고함량 엔잘루타마이드 정제로서 우수한 엔잘루타마이드의 용출 양상을 나타내기 때문에 엑스탄디® 연질캡슐의 대체 제품으로 사용가능성이 높을 것으로 사료되었다.

Abstract This study was undertaken to develop a high-content loaded enzalutamide tablet formulation to improve medication compliance for commercial enzalutamide products. Kollidon VA64 was added to enzalutamide, which was prepared as a solid dispersion by solvent evaporation. Crystalline, amorphous enzalutamide, as well as the selected enzalutamide solid dispersion, were characterized by scanning electron microscopy and in vitro solubility tests. Lactose and microcrystalline cellulose were chosen as water-soluble and insoluble diluents, respectively. Croscarmellose sodium and crospovidone were selected as disintegrants, and magnesium stearate was added as a lubricant. The final selected tablet formulation, comprising enzalutamide solid dispersion (as enzalutamide 80 mg), lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, and magnesium stearate at a weight ratio of 200/100/100/20/10/4 (w/w/w/w/w/w), exhibited a dissolution rate similar to the commercial product. The final selected enzalutamide tablets were evaluated and compared to a commercial 40 mg enzalutamide product (Xtandi® soft capsule). The selected tablet formulation showed a similar dissolution rate to Xtandi® soft capsule in solutions with pH 1.0, 4.0, and 6.8 at the final dissolution time point. Thus, we determined that the selected enzalutamide tablet formulation potentially reduces the size of the enzalutamide product and improves patient medication compliance. This research indicates that based on the influence of excipients, the selected optimal enzalutamide tablet is suitable as an oral solid dosage form that could be a suitable candidate for a high-content loaded enzalutamide formulation, enhancing the dissolution rate of enzalutamide and preventing recrystallization.

Keywords : Enzalutamide, High content loaded tablets, Formulation, Solubility, Dissolution test

*Corresponding Author : Kyeong Soo Kim(Gyeongsang National University)

email: soyoyu79@gnu.ac.kr

Received June 5, 2023

Accepted August 10, 2023

Revised July 6, 2023

Published August 31, 2023

1. 서론

엔잘루타마이드는 안드로겐 수용체 리간드 결합 도메인에 결합하여 안드로겐 수용체의 핵 전위를 억제하여 안드로겐 수용체와 핵 DNA의 결합을 억제하는 안드로겐 수용체 신호전달 억제제로서 전립선암 세포의 증식을 감소시키고 세포사멸을 유도하는 전립선암 치료제이다 [1-3]. 시판 의약품으로는 엔잘루타마이드 40 mg이 Labrasol에 녹아있는 9 mm × 20 mm 크기의 연질 캡슐을 1일 1회 총 4알 복용해야 하는 엑스탄디® (아스텔라스)가 존재하지만 제형의 큰 크기 때문에 복용순도가 낮은 단점이 존재한다. 또한, 엔잘루타마이드는 낮은 용해도(2 µg/ml) 및 높은 투과도 값을 가지고 있어 생물약제학적 분류 체계 (Biopharmaceutics Classification System, BCS)상 Class II로 분류되고 있다[4]. 엔잘루타마이드를 비롯한 난용성 약물은 위장관의 내강액과 같은 수용액 환경에서 용해도 및 용출률이 저하된다. 일반적으로 0.1 mg/mL 미만의 수용해도를 나타내는 약물은 생체이용률이 저하될 가능성이 높으며 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 의해 결정된다. 이러한 난용성 약물의 생체이용률을 향상시키기 위해서는 약물에 적절한 부형제를 첨가하여 조성물을 제조한 후 정제의 제조를 진행하여야 하는 것으로 알려져 있다[5]. 고히형제의 제조에 사용되는 희석제, 붕해제 및 활택제 등의 부형제는 일반적으로 분말의 흐름성 및 압축성을 개선하여 약물의 안정성 향상과 약물의 붕해를 촉진하여 용해도 및 투과성에 영향을 주어 경구생체이용률을 향상시킬 수 있다[6-8].

본 연구에서는 엔잘루타마이드의 용해도 및 용출률을 향상시킬 수 있는 적절한 부형제의 종류 및 비율을 선정하여 엔잘루타마이드 고함량 정제를 제조하였다. 또한 정제를 제조한 후 엔잘루타마이드 시판품인 엑스탄디® 연질캡슐과 함께 비교용출시험을 진행하여 용출 양상을 비교하였다. 본 연구를 통해 얻어진 엔잘루타마이드 정제 조성물은 시판제품과 비교하여 고함량의 약물을 함유하면서 약물의 용출률을 개선시킨 정제로서 향후 엔잘루타마이드의 복용순도 개선을 위한 정제 개발에 활용될 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

2. 재료 및 방법

2.1 시약 및 기기

본 연구에서 사용한 엔잘루타마이드 및 엑스탄디® 연

질캡슐 (Astellas, Tokyo, Japan)은 보령제약 (Seoul, South Korea)에서 제공받아 사용하였다. 이 외에도 유당일수화물, 미결정셀룰로오스, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스 소듐, 마그네슘 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, Kollidon VA64를 보령제약 (Seoul, South Korea)에서 공급받았다. 에탄올, 아세토니트릴 및 초산암모늄은 대정화금(Siheung, South Korea)에서 구매하여 사용하였으며 기타 시약 및 용매류는 모두 시판 시약급을 사용하였다.

HPLC 분석 장비는 Agilent 1260 Infinity HPLC system (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 선택하였으며, Chemstation software, G1311C 1260 Quat Pump, G1314 1260 VWD 검출기를 사용하였다. 용출시험기는 드림테스트사 (Seoul, South Korea)의 모델 RC-8DS를 사용하여, 다양한 용출액 조건에서 37 ± 0.5°C에서 대한약전 용출시험 제2법 (패들법)으로 진행하였다. 고체분산체 제조를 위한 분무건조기는 Yamato사의 Model - ADL311 Spray dryer (Tokyo, Japan)을 사용하였으며, 정제 제조를 위한 타정기는 KTP-12N 단발타정기 (코리아메디, Daegu, South Korea)를 사용하였다.

2.2 고체분산체 제조

엔잘루타마이드의 용해도 개선을 위해 아래 Table 1의 조성이 되도록 약물과 고분자인 Kollidon VA64를 용해시킨 후 콜로이드성 이산화규소를 현탁시킨 액을 제조하였다. 제조한 현탁액을 Yamato사의 분무건조기를 사용하여 용매증발법으로 분무건조 시켰다. 분무건조 조건은 흡입구 온도 90°C, 배출구 온도 60 ~ 63°C, 공기 유량은 0.42 m³/min 및 분무 공기 압력은 0.15 MPa이 되도록 조절하였다[9].

Table 1. Composition of enzalutamide solid dispersion by solvent evaporation method.

Formulation (mg/T)	A1*	SD**
Enzalutamide	80	80
Kollidon VA64	0	80
Silicon dioxide	0	40
Water (ml)	(0.8)	(0.8)
Acetone (ml)	(1.6)	(1.6)

* Amorphous enzalutamide

** Enzalutamid solid dispersion

2.3 용해도시험(Solubility test)

엔잘루타마이드 결정형 원료, 용매증발법으로 제조한 약물 분말 및 고체분산체에 대하여 엔잘루타마이드 해당량 10 mg을 0.1N HCl (pH 1.0)용액 1 ml가 들어있는 e-tube에 넣은 후 혼합액을 37°C의 진탕 항온수조 (대한랩테크, LSB-045S, South Korea)에서 10일간 보관하면서 수시로 볼텍스 믹서로 섞어주면서 포화시켰다. 이 샘플을 12,500 g에서 10분 동안 원심분리 (1730R, Gyrozen, Gimpo, South Korea)한 후 상층액을 0.45 μm 주사용 필터를 통해 여과한 후 얻어진 용액을 상기의 HPLC 시스템을 이용하여 분석하였다.

HPLC 분석용 컬럼은 VDSpher 100 C18 M-E (VDS optilab, Berlin, Germany), 4.6 mm x 150 mm, 5 μm particle size를 선정하여 사용하였다. 이동상은 아세트니트릴과 20 mM 초산암모늄이 55 : 45의 부피비로 혼합된 용액을 아세트산으로 pH가 4.6 이 되도록 조정된 용액을 사용하였다. 유속은 1.3 ml/min, 컬럼온도는 40°C, 흡수파장은 235 nm, 시험액은 10 μl로 실험하였다 [10].

2.4 입자모양 및 크기

제조된 고체분산체에 대한 모양 및 표면 특성을 전계 방사형 주사 전자 현미경 (FE-SEM, Tescan-MIRA3; Kohoutovice, Czech)을 이용하여 측정하였다. 부착면에 샘플을 붙이고 백금으로 4분간 코팅하여 진행하였다. 코팅은 EMI Teck Ion Sputter (K575X)를 사용하여 7 x 10⁻³ mbar 압력으로 25 mA 전류 및 100 % 터보 속도로 수행되었다[9].

2.5 분말 X선 회절법

제조된 고체분산체에 대한 결정상태는 Rigaku X-Ray Diffractometer (D/MAX-2500 PC, Rigaku Corporation; Tokyo, Japan)을 사용하여 평가하였다. 분석기기는 miniflex goniometer와 Cu Kα₁ 단색 방사선 소스가 장착되어 있었으며, 상온에서 40 mA와 40 kV 조건, 2° ≤ 2θ ≤ 60°에서 초당 0.02°의 증가 속도로 측정하였다[10].

2.6 엔잘루타마이드 정제의 제조

엔잘루타마이드 고체분산체에 대한 희석제 및 봉해제의 영향을 확인하기 위하여 무정형의 엔잘루타마이드 고체분산체를 Table 2 및 Table 3에 나타난 바와 같이 정

제 처방 조성비에 따라 혼합 후 정제기를 이용하여 타정하였다.

Table 2. Composition of tablet formulation prepared with various disintegrating agent.

Formulation (mg/T)		T1	T2	T3	T4	T5
SD	Enzalutamide	80	80	80	80	80
	Kollidon VA64	80	80	80	80	80
	Silicon dioxide	40	40	40	40	40
Lactose hydrate		100	100	100	100	100
Microcrystalline cellulose		100	100	100	100	100
Croscarmellose sodium		-	-	20	30	20
Sodium Starch Glycolate		20	-	-	-	-
Crospovidone		-	20	-	-	10
Magnesium stearate		4	4	4	4	4
Total		424	434	424	434	434
Hardness		5 ~ 6 KP				

Table 3. Composition of tablet formulation prepared with various diluting agent

Formulation (mg/T)		T5	T6	T7	T8	T9
SD	Enzalutamide	80	80	80	80	80
	Kollidon VA64	80	80	80	80	80
	Silicon dioxide	40	40	40	40	40
D-Mannitol		-	100	200	-	-
Lactose hydrate		100	-	-	200	-
Microcrystalline cellulose		100	100	100	100	100
Croscarmellose sodium		20	20	20	20	20
Crospovidone		10	10	10	10	10
Magnesium stearate		4	4	4	4	4
Total		434	434	434	434	434
Hardness		5 ~ 6 KP				

마그네슘 스테아레이트를 제외한 모든 성분을 750 μm의 체눈 크기를 가진 체망으로 체과 후 5분간 혼합하였다. 혼합물에 마그네슘 스테아레이트를 넣어 활택하여 얻어진 최종 혼합물을 9 mm 원형 펀치를 사용하여 경도가 5~6 kp가 되도록 타정기 (KTP-12N, 코리아메디, Daegu, South Korea)를 조절하여 정제를 수득하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 엔잘루타마이드 고체분산체 제조 및 평가

Table 1의 조성비에 따라 용매증발법으로 처리한 엔잘루타마이드 분말 (A1) 및 고체분산체 (SD1)를 제조한 후 물성평가를 진행하였다. A1 분말은 분무건조기를 이용하여 용매증발법으로 엔잘루타마이드를 처리한 것이며, SD1조성물은 엔잘루타마이드, 수용성 고분자 Kollidion VA64 및 콜로이드성 이산화규소가 1 : 1 : 0.5 (w/w) 비율이 되도록 제조한 엔잘루타마이드의 고체분산체이다.

주사전자현미경을 통해 엔잘루타마이드 결정형 원료, A1 분말 및 고체분산체 SD1을 확인한 결과, 엔잘루타마이드 원료는 입자크기가 100 μm 내외인 다각형의 결정 형태를 지닌 원료인 것을 확인할 수 있었다. 용매증발법을 통해 제조한 분말 A1 와 고체분산체 SD1은 구형의 형태를 지닌 입자로 5 μm 이내의 작은 입자로 제조된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

세 원료에 대하여 분말X선 회절 패턴을 이용하여 확인한 결과(Fig. 2) 엔잘루타마이드 원료는 고유의 결정 패턴을 보여주는 피크가 확인되어 결정형을 지니는 것을 확인할 수 있었지만, 제조된 A1 분말 및 S1 고체분산체는 결정성피크가 사라져 보이지 않는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 엔잘루타마이드 결정형 원료, 무정형 분말 (A1) 및 고체분산체 (SD1)에 대하여 실험 방법에 기술한 방법에 따라 pH 1.0에서 엔잘루타마이드의 포화용해도 변화 값을 확인하였다. 실험 결과 엔잘루타마이드의 포화용해도 ($2.36 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$)에 비해 무정형 엔잘루타마이드 분말 (A1)는 $2.51 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ 로 용해도 값의 변화가 거의 없는 반면, Kollidion VA64 및 콜로이드성 이산화규소를 첨가한 SD1은 $4.99 \pm 0.09 \mu\text{g/mL}$ 로 약 2배 이상의 용해도 상승효과를 보여주었다 (Fig. 3). 결정형 원료와 무정형 엔잘루타마이드의 포화용해도 값이 유사한 것은 엔잘루타마이드 약물이 포화상태에서 지속적으로 원료의 재결정을 생성하면서 원료의 용해도가 낮아지는 것이 그 이유인 것으로 사료되었으며, 고체분산체의 경우 제조에 사용된 Kollidion VA64 및 콜로이드성 이산화규소가 주성분의 재결정을 억제하여 결정형 원료 및 무정형 원료에 비하여 유의적으로 높은 포화용해도 값을 유지할 수 있었던 것으로 사료되었다[11,12]. 이러한 결과를 바탕으로 엔잘루타마이드의 용해도를 향상시킨 SD1 조성물을 이용하여 엔잘루타마이드 정제를 제조하고 추가 실험을 진행하였다.

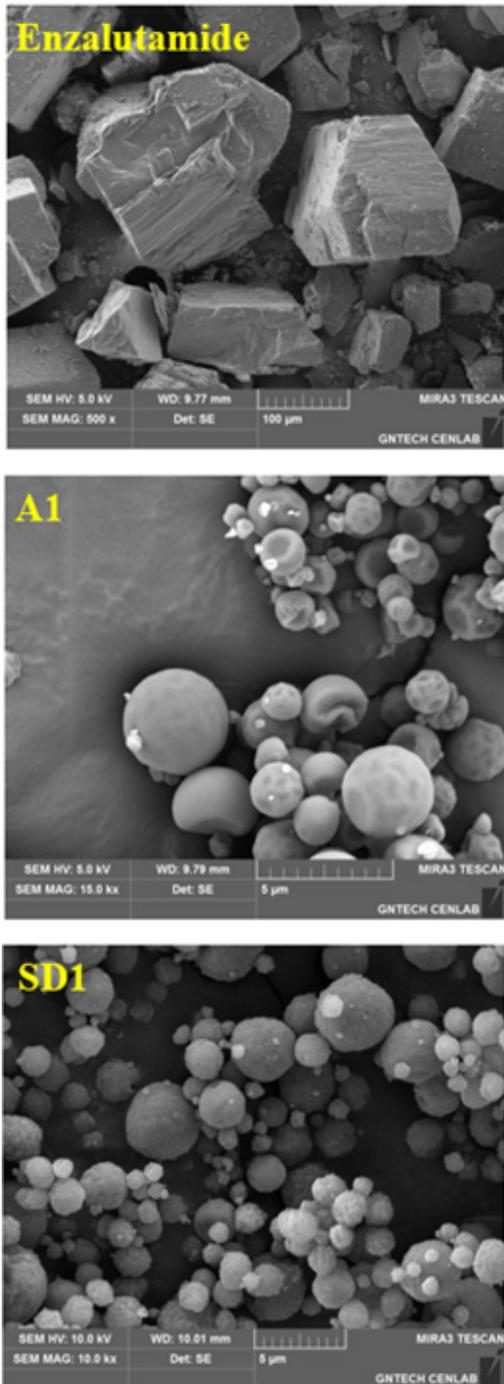


Fig. 1. Scanning electron microscope images: Enzalutamide ($\times 500$); A1 and SD1 ($\times 10,000$)

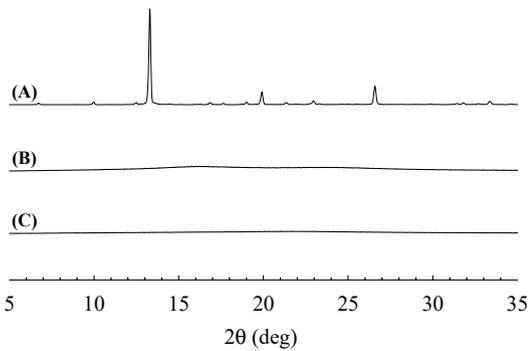


Fig. 2. Powder X-ray diffraction patterns: (A) Enzalutamide, (B) A1, (C) SD1.

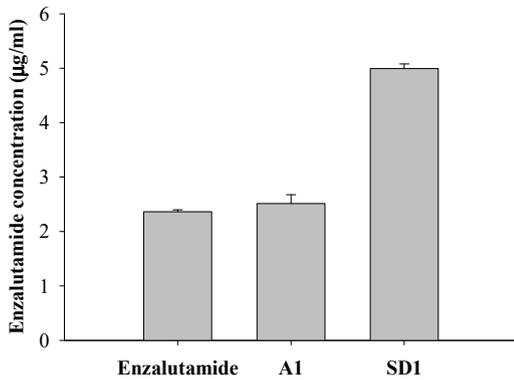


Fig. 3. Saturated solubility of enzalutamide, A1 and SD1 in pH 1.0 solution (n = 3).

3.2 엔잘루타마이드 정제의 제조 및 평가

제조된 엔잘루타마이드 고체분산체 S1에 희석제 및 봉해제를 첨가하여 엔잘루타마이드 정제를 제조하였다. 희석제로는 만니톨, 유당 및 미결정 셀룰로오스를, 봉해제로는 크로스카멜로오스 소듐 및 크로스포비돈을 선정하여 마그네슘 스테아레이트로 활택화 한 후 타정기를 이용하여 정제를 제조하였다.

엔잘루타마이드 고함량 정제의 용출양상에 대한 봉해제의 영향을 알아보기 위해 봉해력이 우수한 봉해제인 소듐 스타치 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 크로스카르멜로오스 소듐을 사용하였고, 수용성 및 수불용성 희석제인 유당 및 미결정셀룰로오스를 1 : 1 (w/w) 비율로 추가하여 혼합한 후 타정기를 이용하여 T1, T2 T3, T4 및 T5 정제를 제조하였다(Table 2).

제조한 정제 및 엑스판디® 연질캡슐을 대한약전 용출시험 제2법(패들법)을 이용하여 회전속도는 50 rpm 및

37 ± 0.5°C 온도로 설정된 용출기를 사용하여 pH 1.0 용액 900 mL에서 용출시험을 실시하였다. 실험 결과, 정제 T1, T2 T3, T4 및 T5 정제 중 T5, T4, T3, T2 및 T1정제 순으로 T1 및 T2 정제가 용출률이 가장 낮았다. 이는 소듐 스타치 글리콜레이트 및 크로스포비돈을 사용한 정제의 경우 충분하지 않은 봉해력으로 인하여 고체분산체에 사용된 고분자 Kollidon VA64의 겔화에 의한 매트릭스 형성으로 정제의 봉해가 진행되지 않아 용출 속도가 감소한 것으로 사료되었다[4]. 크로스카르멜로오스 소듐 단독의 경우 20 mg 에서 30 mg으로 사용량이 증가할 경우 용출속도가 조금 빨라졌으나, 크로스포비돈과의 혼합 사용한 T5 정제가 제일 우수한 용출속도를 나타내었다. 이는 물을 빠르게 흡수하는 특성을 가진 크로스포비돈과 물을 흡수하여 다른 봉해제에 비해 팽창률이 큰 크로스카르멜로오스 소듐의 상호작용에 의한 정제의 빠른 봉해로 인해 우수한 용출 속도와 용출률을 가지는 것으로 사료되었다(Fig. 4)[12]. 봉해제의 영향을 확인한 결과 용출률이 가장 우수한 T5 정제 처방을 기본 처방으로 희석제의 종류를 달리하여 추가 실험을 진행하였다.

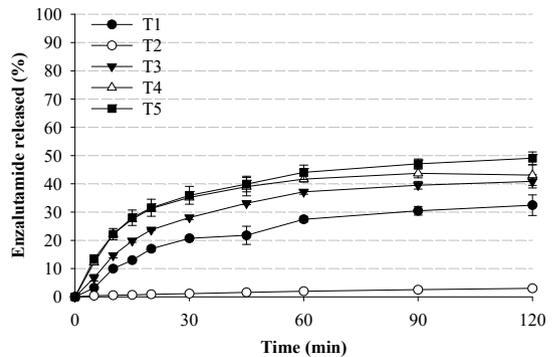


Fig. 4. Effect of disintegrating agent on the release profiles of enzalutamide-loaded solid dispersion in pH 1.0 solution. Each value represents the mean ± S.D. (n = 3).

제조한 정제에 대한 희석제의 영향을 알아보기 위해 희석제로 수용성 희석제인 만니톨 및 유당수화물과 수불용성 희석제인 미결정 셀룰로오스를 사용하였으며, 희석제를 제외한 부형제는 T5 정제 처방과 동일한 부형제를 사용하여 혼합한 후 타정기를 이용하여 T6, T7, T8 및 T9 정제를 성공적으로 제조하였다(Table 3).

제조된 정제는 pH 1.0 용액 900 mL에서 동일한 방법으로 용출시험을 실시하였다. 실험 결과 단일 희석제

를 사용한 T7, T8 및 T9 정제 중 T8, T7 및 T9 정제 순으로 T9 정제가 가장 용출률이 낮았으며, 이는 수불용성 희석제인 미결정 셀룰로오스에 의해 봉해제가 물을 흡수하기 어려워 정제의 봉해속도가 감소하여 엔잘루타마이드의 용출이 느려진 것으로 사료되었다. 수용성 희석제를 단일로 사용하여 정제를 제조할 경우 정제 보관 후 경도 상승 및 용출 속도 감소를 초래하기 때문에[13] 이를 방지하기 위해 친수성 희석제와 수불용성 희석제를 1 : 1 (w/w) 비율로 혼합하여 사용한 정제 T5 및 T6 정제에 대한 용출률을 확인하였다. 실험결과 T5와 T6 정제는 유사한 용출률을 나타내었으며 희석제를 단일로 사용한 경우 만니톨과 유당 중 유당을 사용한 정제의 용출률이 더 우수하기 때문에 정제 처방에 사용할 희석제로 유당을 선정하여 고품량 정제 제조를 위한 최종 정제료 T5 정제 처방을 선정하였다(Fig. 5).

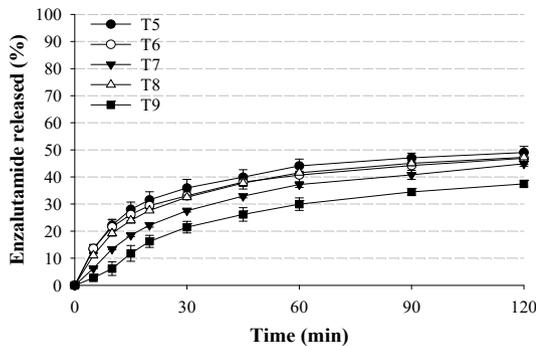


Fig. 5. Effect of diluting agent on the release profiles of enzalutamide-loaded solid dispersion in pH 1.0 solution. Each value represents the mean \pm S.D. (n = 3).

3.3 비교용출시험(Dissolution test)

최종 정제 처방으로 선정된 T5 정제 및 엑스탠디 연질 캡슐에 대해 pH 1.0, 4.0, 6.8 용액 900 mL에서 동일한 방법으로 용출시험 후 비교하였다. pH 1.0 용액에서 용출시험 결과, 엑스탠디 연질 캡슐과 T5 정제는 120 분 용출 시간동안 유사한 용출률을 보여주었다(Fig. 6).

pH 4.0 및 6.8 용액에서는 엑스탠디 연질 캡슐은 초기 용출이 진행된 후 엔잘루타마이드의 재결정화에 의해 후기 용출률이 감소하는 경향을 보였으나, 이와 달리 T5 정제는 엑스탠디 연질 캡슐에 비해 초기 용출률은 다소 낮지만 재결정화가 억제되어 후기 용출률이 높은 것을 확인할 수 있었다(Fig. 7, 8).

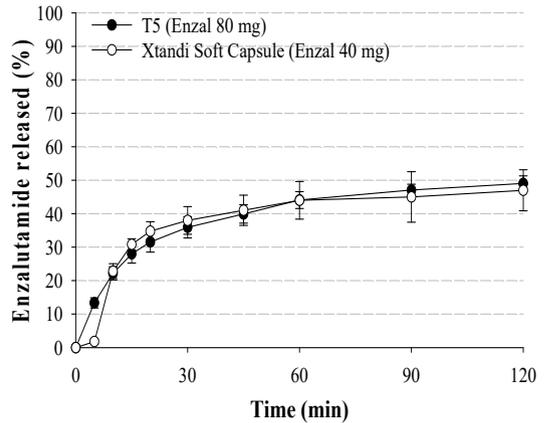


Fig. 6. Release profiles of enzalutamide from the Xtandi soft capsule, T5 in pH 1.0 solution. Each value represents the mean \pm S.D. (n=3).

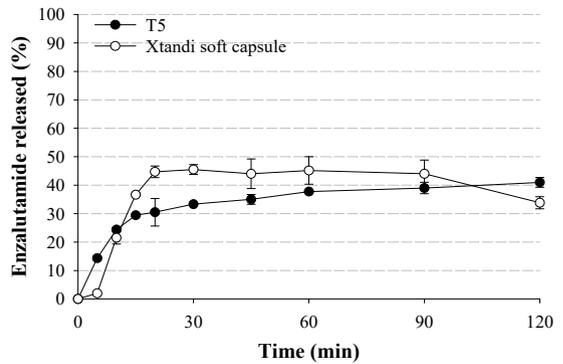


Fig. 7. Release profiles of enzalutamide from the Xtandi soft capsule, T5 in pH 4.0 solution. Each value represents the mean \pm S.D. (n=3)

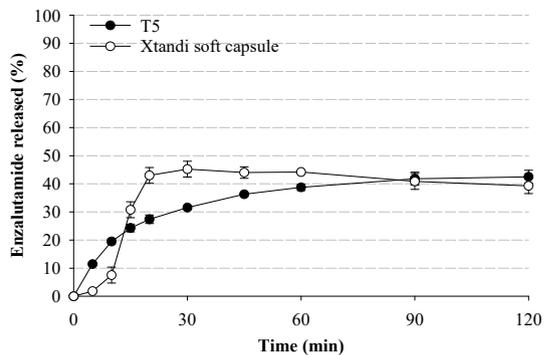


Fig. 8. Release profiles of enzalutamide from the Xtandi soft capsule, T5 in pH 6.8 solution. Each value represents the mean \pm S.D. (n=3).

추가로 엑스탄디 연질 캡슐의 FDA 용출 조건인 1% CTAB이 함유된 0.1N HCl에서 용출 시험을 진행하였을 때 T5 정제는 용출률이 서서히 증가하며 후기에는 약 93% 용출률로 엑스탄디 연질 캡슐과 유사한 용출 결과를 확인할 수 있다(Fig. 9). 또한, T5 정제 처방은 엔잘루타마이드의 함량을 증가시켰음에도 불구하고 고행화를 통한 부피감소 효과로 정제 크기를 감소시켰으므로 환자의 복용순응도 개선에 도움이 될 것이라 사료되었다(Fig. 10)[14,15].

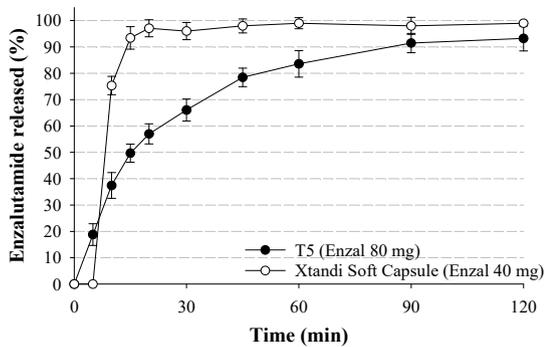


Fig. 9. Release profiles of enzalutamide from the Xtandi soft capsule, T5 in 1% CTAB in pH 1.0 solution. Each value represents the mean \pm S.D. (n=3)



Fig. 10. Image for size comparison of Xtandi soft capsules and T5 tablets.

4. 결론

본 연구의 목적은 고체분산체로 제조한 엔잘루타마이드 정제에 대한 부형제의 영향을 용출 시험을 통해 확인하고 용출률 개선 및 재결정화를 억제할 수 있는 우수한 고행 제제를 만드는 것이다. 정제 제조를 위해 희석제로서 친수성 희석제인 유당과 수불용성 희석제인 미결정 셀룰로오스를 1 : 1 (w/w) 비율, 봉해제로서 크로스카멜로오스 소듐과 크로스포비돈을 2 : 1 (w/w) 비율로 하

여 활택제인 마그네슘 스테아레이트가 혼합된 처방을 선정하였다. 최종 선정된 정제 처방은 엔잘루타마이드 고체분산체, 유당, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스 소듐, 크로스포비돈 및 마그네슘 스테아레이트의 질량비가 200/100/100/20/10/4(w/w/w/w/w)인 정제 조성물이며, 제조된 정제를 엔잘루타마이드 시판품인 엑스탄디 연질 캡슐과 함께 비교용출시험을 진행하였다. 제조된 엔잘루타마이드 정제는 빠른 봉해속도로 엑스탄디 연질 캡슐과 초기 용출 속도가 비슷하며, 엔잘루타마이드의 재결정화가 억제되어 후기 용출률이 높은 것을 확인할 수 있다. 본 연구에서는 엔잘루타마이드 고함량 정제 제조를 위한 최적의 부형제를 선정하였고 이를 통해 얻어진 엔잘루타마이드 정제는 개선된 용출률 및 재결정화 억제 효과를 가진 정제이다. 또한, 엑스탄디 연질 캡슐 대비 엔잘루타마이드를 2배로 함유하고 있어 환자의 복용순응도를 개선할 수 있으므로 엑스탄디 연질 캡슐의 대체제가 될 수 있을 것이라 기대할 수 있다.

References

- [1] J. Schalken, J.M. Fitzpatrick, "Enzalutamide: Targeting the Androgen Signalling Pathway in Metastatic Castration-resistant Prostate cancer", *BJU International*, Vol.117, pp.215-225, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.13123>
- [2] C. Tran, S. Ouk, N.J. Clegg, Y. Chen, P.A. Watson, V. Arora, J. Wongvipat, P.M. Smith-Jones, D. Yoo, A. Kwon, "Development of a Second-generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate cancer", *Science*, Vol.324, pp.787-790, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1168175>
- [3] P.A. Watson, Y.F. Chen, M.D. Balbas, J. Wongvipat, N.D. Socci, A. Viale, K. Kim, C.L. Sawyers, "Constitutively active androgen receptor splice variants expressed in castration-resistant prostate cancer require full-length androgen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol.107, pp.16759-16765, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1012443107>
- [4] Xtandi®(enzalutamide) Soft Capsule Approval Package, Food and Drug Administration (FDA), 2012.
- [5] J. van der Merwe, J. Steenekamp, D. Steyn, J. Hamman, "The role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability", *Pharmaceutics*, Vol.12, pp.393, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050393>
- [6] K. Jackson, D. Young, S. Pant, "Drug-excipient Interactions and Their Affect on Absorption", *Pharmaceutical Science & Technology Today*, Vol.3, pp.336-345, 2000.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(00\)00301-1](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(00)00301-1)

- [7] N. Maclean, "Physical Stability of Pharmaceutical Tablets: From Mechanistic Understanding to Prediction of Long-term Stability", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.485, pp. 277-287, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.48730/s3mp-8434>
- [8] R. Paus, A. Prudic, Y. Ji, "Influence of Excipients on Solubility and Dissolution of Pharmaceuticals, Influence of Excipients on Solubility and Dissolution of Pharmaceuticals", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.485, pp. 277-287, 2015.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.004>
- [9] J. Lee, K. Kim, "Development of Enzalutamide Solid Dispersion Loaded Tablet with Enhanced Solubility", *Yakhak Hoeji*, Vol.66, pp.283-291, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.17480/psk.2022.66.5.283>
- [10] A. Puzskiel, A. Plé, O. Huillard, G. Noé, C. Thibault, S. Oudard, F. Goldwasser, M. Vidal, J. Alexandre, B. Blanchet, "A simple HPLC-UV Method for Quantification of Enzalutamide and Its Active Metabolite N-desmethyl Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate cancer", *Journal of Chromatography B*, Vol.1058, pp.102-107, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.04.014>
- [11] S.S. Shrisand, S.B. Shirsand, S. Aute, R, "Disintegrant Blends in the Design of Fast Dissolving Tablets", *Manipal Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.6, pp.3, 2020.
<https://impressions.manipal.edu/mjps/vol6/iss1/3>
- [12] E.C. Gil, A.I. Colarte, J.L.L. Sampedro, B. Bataille, "Subcoating with Kollidon VA 64 as Water Barrier in a New Combined Native Dextran/HPMC-cetyl alcohol Controlled Release Tablet", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol.69, pp. 303-311, 2008.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.10.0>
- [13] N. Maclean, I. Khadra, J. Mann, H. Williams, A. Abbott, H. Mead, D. Markl, "Investigating the Role of Excipients on the Physical Stability of Directly Compressed Tablets", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.4, pp.100-106, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2021.100106>
- [14] H. Choi, K. Kim, "Development of a Novel Ticagrelor Solid-loaded Tablet with Enhanced Solubility", *Yachak Hoeji*, Vol. 64, pp. 21-27, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.17480/psk.2020.64.1.21>
- [15] H. Choi, K. Kim, "Development of Solid Self-nanoemulsifying Drug Delivery System of Ticagrelor Using Porus Carriers", *Journal of Life Science*, Vol. 31, pp. 502-510, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.5352/JLS.2021.31.5.502>

이 수 민(Su Min Lee)

[준회원]



- 2022년 2월 : 경상국립대학교 제약공학과 (이학사)

<관심분야>

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화

이 정 균(Jeong Gyun Lee)

[준회원]



- 2019년 8월 : 경남과학기술대학교 제약공학과 (이학사)
- 2022년 2월 : 경남과학기술대학교 제약공학과 (이학석사)

<관심분야>

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화

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