

도네페질 유리염기가 균질하게 함유된 신규 구강붕해필름의 제제 설계 및 평가

길명철
(주)플루토, 연구소

Formulation and Evaluation of a New Orodispersible Film containing Homogeneously Donepezil Free Base

Myung-Chul Gil
R&D Center, PLUTO Inc.

요약 본 연구의 목적은 알츠하이머 병 치료제로 사용되고 있는 도네페질 유리염기가 균질하게 함유된 새로운 구강붕해 필름(Orodispersible Film, ODF)을 제제 설계 및 평가하는 것이다. 도네페질 유리염기는 심한 난용성으로 인해 ODF 제조액의 층분리, 비균질화 등의 문제를 일으킨다. 이에 본 연구진의 상기 문제를 해결하기 위하여 점결제, 비이온성 계면활성제 및 비닐폴리머계 첨가제를 활용하여 난용성 약물인 도네페질의 분산 안정화도를 해결하고자 하였다. 그 결과, 비닐폴리머계 분산 안정화제 중 Polyvinyl alcohol(PVA)을 0.24% 첨가시 도네페질 ODF 내에서 도네페질 유리염기가 균질화 됨을 확인하였다. 시험약과 대조약(아리셉트 정[®])을 정제수, pH 1.2, 4.0 및 6.8에서 비교용출시험 진행 결과 유사성인자(f_2)는 각각 65.2, 59.4, 52.4 및 61.8로서 제제학적으로 동등하였다. 개발된 시험약은 12개월 동안 장기조건에서 성상 변화 없이 99% 이상의 함량을 유지하면서 용출률의 큰 변화가 없이 안정하였다. 또한 시험약인 최종 개발된 도네페질 유리염기가 함유된 ODF 10 mg과 대조약(아리셉트 정[®] 10 mg)의 생물학적 동등성 시험 결과 기준 항목(AUCt 및 Cmax)에서 모두 동등한 것으로 확인되어져 생물학적으로 동등함을 확인하였다. 본 연구 결과를 바탕으로 난용성인 약물에 비닐폴리머계 첨가제를 첨가하여 균질화된 ODF를 제조 할 수 있음을 확인하였으며 난용성 약물 제제 연구에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대 되어진다.

Abstract This study evaluated a new orodispersible film (ODF) containing a homogeneous donepezil-free base (DPF), which is used as a treatment for Alzheimer's disease. DPF causes problems, such as layer separation and non-homogenization in ODF solutions, because of its insolubility. This study attempted to improve the dispersion stability of DPF using thickeners, nonionic surfactants, and vinyl polymer to solve this problem. DPF was homogenized within ODF when 0.24% of polyvinyl alcohol was added. The comparative dissolution of the test drug and reference drug in water, pH 1.2, 4.0, and 6.8 revealed similarity factors of 65.2, 59.4, 52.4, and 61.8, respectively, showing that they were equivalent. The test drug was stable under Zone II for 12 months, maintaining a content of more than 99%. In addition, there was no change in the appearance and dissolution rate. Furthermore, a bioequivalence study between the test drug and reference drug confirmed that they were equivalent in standards for confirming bioequivalence (AUCt and Cmax). The homogenized ODF can be produced by adding vinyl polymer to the insolubility drugs, and it is expected to be useful in research on insoluble drug formulations.

Keywords : Alzheimer's Disease, Donepezil, Orodispersible Film(ODF), Vinyl Polymer, Polyvinyl Alcohol(PVA), Similarity Factors, In Vivo Bioequivalence

*Corresponding Author : Myung-Chul Gil(PLUTO Inc.)

email: kilmch88@naver.com

Received October 4, 2023

Accepted November 3, 2023

Revised November 2, 2023

Published November 30, 2023

1. 서론

알츠하이머 병(Alzheimer's disease, 이하 AD)은 중년과 노년기에 발생하는 치매에서 가장 흔한 유형으로 전체 치매 중 약 60-70%를 차지한다[1]. AD의 근본적인 치료법은 현재 존재하지 않으며, 아세틸콜린분해효소 억제제, N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체 길항제 등이 인지기능 개선 및 진행 지연 효과를 가진다는 임상 결과를 토대로 치매의 진행을 늦추는 치료제 정도로 사용되고 있다[2].

도네페질(Donepezil)은 현재 시판되고 있는 여러 알츠하이머 치료제 중 대표적인 AD 치료제이며[3], 현재 도네페질 염산염(Donepezil HCl, 이하 DPH)의 형태를 함유한 정제 제형(아리셉트 정[®])으로 시판되고 있다. DPH는 아세틸콜린에스테라제 효소의 가역적 억제제로, 아세틸콜린에스테라제에 의한 가수분해를 가역적으로 억제함으로써 아세틸콜린의 농도를 증가시켜 치료 효과를 발휘하는 것으로 추정 된다[4].

DPH 복용이 필요한 환자의 경우 약물 복용을 거부하는 경우가 많고 이를 삼키거나 씹는데 어려움이 따른다. 또한 AD 환자는 대다수가 노인 환자들이며 정제를 삼키는 데 어려움을 겪고 있으며, 대다수 환자가 자가 복용이 아닌 보호자에 의한 치료제의 복용이 이루어진다. 이러한 문제점 때문에 복용이 편리한 DPH 경구 투여 제형의 필요성이 높은 실정이다. 상기 상황을 해결하기 위한 해결 방안으로 구강붕해필름(ODF, Orodispersible Film, 이하 ODF)가 제시된다. 그러나 시판되고 있는 DPH를 ODF 제형으로 개발하기에는 제한적인 두가지 이유가 존재한다. 첫째, DPH는 매우 강렬한 쓴맛을 지닌다는 단점이 있다. 6명의 피험자로 구강 내에서 쓴맛 시험을 한 결과 쓴맛의 역치는 15~20 ug/mL인 것으로 보고 되었다[5]. 둘째, DPH의 맛을 차폐하고 흡수 패턴(Cmax, Tmax)의 예측이 가능하기 위해서는 상당량의 흡수 패턴 조절제 및 가용화제가 필요하고, 결과적으로 ODF 내 부형제 첨가량 증가에 따른 ODF의 중량이 증가할 수밖에 없게 된다. 한정된 크기의 ODF 내에 고용량의 흡수 패턴 조절제를 첨가하기 위해서는 반대 급부로 DPH 및 그 외의 첨가제(additive)들의 첨가량이 제한되는바, 이 경우 만족스러운 활성 효과, 물성 및 취급성을 가진 ODF를 제조하기가 용이하지 않다.

이러한 문제로 인하여 본 연구에서는 활성 성분으로 무미의 도네페질 유리염기(Donepezil free base, 이하 DPF)를 분산시킨 고분자 용액을 건조하여 ODF 제제를

개발하고자 한다. DPH와 DPF의 구조는 Fig. 1과 같다.

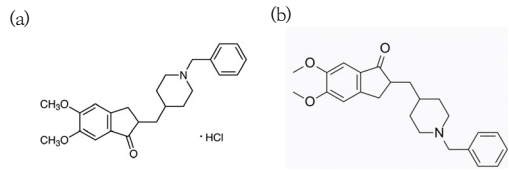


Fig. 1. Structure of Donepezil HCl(a), Donepezil Free Base(b)

DPF의 경우 DPH와 다르게 심한 난용성으로 인해 ODF 제조액의 층분리, 비균질화 등의 문제를 일으킨다. 이러한 문제는 ODF 제조시 약물이 불균일하게 분포하게 정확한 복용량을 지닌 ODF 제조가 불가능하게 된다. 본 연구에서는 비닐폴리머(Vinyl polymer)계열의 화합물을 첨가하면 난용성 약물의 우수한 분산 안정성을 확보할 수 있다는 선행 문헌[6]에 기초하여 연구를 진행하고자 한다. 본 연구에서 제제연구를 진행하면서 난용성 약물이 ODF에 균질하게 안정화 됨을 확인하기 위하여 ODF 내에서의 DPF의 균질성 평가 시험, 분산안정화제 종류에 따른 안정성 시험 및 용출 시험 등을 진행하여 DPF가 균질하게 함유된 ODF 제조의 최적화를 확인하고자 한다. 또한 본 연구에서는 시판되고 있는 DPH를 주성분으로 사용한 아리셉트 정[®]과 DPF가 균일하게 분산된 ODF의 생물학적 동등성 시험을 통하여 최종 개발된 처방의 약효동등성을 확보하고자 한다.

2. 본론

2.1 시약 및 기기

본 연구에 사용한 DPF는 NEULAND사(India)에서 구입하여 사용하였다. Pullulan은 HAYASHIBARA사(Japan), Hydroxypropylcellulose(이하 HPC)는 Nippon soda사(Japan), Polyvinyl alcohol(이하 PVA)은 Nippon Synthetic사(Japan)의 EG-05PW 등급, Hydroxy ethyl cellulose(이하 HEC)는 Ashland사(USA), Hydroxyethyl methyl cellulose(이하 HEMC)는 HENGKAI Chemical 사(China), Polyvinyl pyrrolidone(이하 PVP)는 BASF 사(USA), Polyvinyl Acetate(이하 PA)는 Merk사(Germany), Vinylpyrrolidone/vinylacetate(이하 PVP/VA) FENGCHEN사(China), polyoxyethylene castor oil 과 polyoxyethylene stearate는 RIMPRO사(India)에

서 공급받아 사용하였다. 대조약으로는 아리셉트 정®(한국에자이)을 사용하였다. 분석에 사용된 HPLC용 아세트 니트릴은 J.T Baker사(USA)에서 구입하여 사용하였으며, 그 외 기타 시약과 용매는 특급 또는 일급을 사용하였다.

실험에 사용된 기기로는 호모게나이저(Ultra turrax T-25, IKA, Germany), 용출기는 VK-7000(Varian, USA), 봉해기는 DIT-200(Labfine, Korea), 만능시험기는 LS-1(AMETEK, USA)를 교반기는 SP131320-33(Thermo scientific, USA)를, 원심분리기는 MF80(Hanil, Korea)를 사용하였다. 분석기기로 HPLC(1200 Series, Agilent, USA)를 사용하였다.

2.2 DPF가 함유된 ODF의 제조

DPF 함유 ODF는 다음과 같이 제조하였다. 정제수에 가소제(plasticizer), 감미제(sweetening agent) 첨가한다. 이후 점증제(thickener) 또는 분산안정화제(dispersing agent) 또는 계면활성제(surfactant)를 첨가 후에 교반하여 용해 또는 분산시키고, 여기에 DPF를 첨가하였다(Table 1). 그 후 호모게나이저를 이용하여 균질화하였다. 여기에 Pullulan과 HPC를 첨가하고 다시 동일한 호모게나이저를 이용하여 균질화하였다. 여기에 향료(flavor)를 첨가하였다. 이후, 진공 조건으로 ODF 제조액 내의 기포를 제거하고, 실온으로 냉각시킨 후 polyethylene terephthalate film(이하 PET) 위에 적당한 두께를 가지도록 도포하였다. Fig. 2와 같이 이후 80 °C에서 건조하여 DPF가 함유된 ODF를 제조하였다.

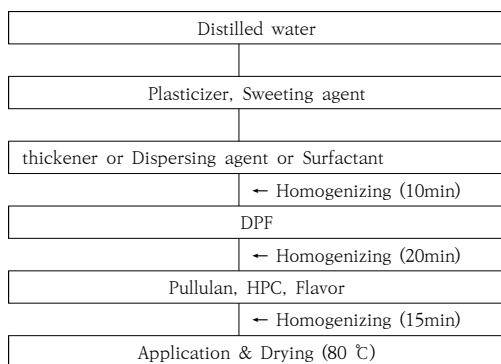


Fig. 2. The procedure for DPF ODFs by solvent casting method.

2.3 DPF가 함유된 ODF의 평가

2.3.1 DPF의 균질성 평가

검액 조제 시 처방 1~10의 ODF 10매의 평균중량을 측정하여 잘게 자른 후 DPF로서 45.6 mg 해당량을 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 0.1N HCl : 아세트 니트릴 (9:1)의 희석액을 넣어 강하게 교반하여 완전히 봉해된 것을 확인한 후 표선하였다. 이 액 2 mL을 정확히 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액을 넣어 표선 한 다음 3,000 rpm으로 약 10분간 원심분리한 후 상층액을 검액으로 하였다. 표준액의 조제는 DPF 표준품을 사용하여 검액과 원심분리 방법을 제외하고 동일한 방법으로 제조하였다. 검액과 표준액을 가지고 HPLC (1200 Series, Agilent, USA)을 이용하여 분석하였다. 이동상은 Buffer : 아세트니트릴 (55:45) 용량비율로 제조하였다. Buffer는 10 mL의 트리에틸아민을 1,000 mL의 정제수에 넣어 혼합한 후 인산을 이용하여 pH 6.0 ± 0.05로 맞춰 제조하였다. 컬럼은 Kromasil C18 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)을 사용하였고, 유속은 1.0 mL/min, 파장 228 nm 그리고 주입량은 20 uL 이었다[7].

2.3.2 분산안정화제 종류에 따른 ODF의 안정성 시험

처방 1~8의 ODF를 알루미늄 포장지에 밀봉 후, 가혹 조건(60±5 °C, 75±5 %RH)에서 4주 시점에서 함량 변화를 평가하여 확인하였다.

2.3.3 봉해시험

ODF 6매를 취하여 각 1매씩을 봉해시험기 유리관에 말아서 넣은 후 시험액으로 정제수를 사용하여 37±2 °C에서 대한민국약전 일반시험법 중 봉해시험법 내 1)일반 방출제제 항에 따라 보조판을 사용하여 시험 하였다[8]. 봉해 시험기의 상부에서 관찰하여 각 검체의 잔류물이 유리관 안에 없든가 있더라도 분명하게 형태를 나타내지 않는 연질의 물질일 때의 시점이 3분 이내이면 적합한 것으로 하였다. 각 처방의 최종 봉해 시간 결정은 6매 검체 중 봉해 시점이 가장 오래 걸린 검체의 봉해 결과로 판단하였다.

2.3.4 수분시험

본 DPF ODF 처방에 첨가되는 부형제의 특성상 수분 측정법인 칼피셔법에 사용되는 용매에 잘 용해되지 않아 측정 결과의 재현성이 낮고 측정치의 편차가 심하여 건조감량시험법으로 수분을 측정 하였다. 건조감량시험법은 건조된 칭량병의 질량을 정밀하게 단 후 검체 0.5 g을 대한민국약전 일반시험법 중 건조감량시험법에 따라 105 °C, 4시간 건조하여 수분을 측정하였다[9]. ODF 간

Table 1. Formulation of DPF ODFs (n = 6)

Ingredients	Composition (%)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DPF	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75
Pullulan	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04	9.04
HPC	6.97	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52	4.52
HEMC	-	2.45	-	-	-	-	-	-	-	-
HEC	-	-	2.45	-	-	-	-	-	-	-
PVA	-	-	-	2.45	-	-	-	-	-	-
PVP	-	-	-	-	2.45	-	-	-	-	-
PA	-	-	-	-	-	2.45	-	-	-	-
PVP/VA	-	-	-	-	-	-	2.45	-	-	-
PVP/VA (Physical mixture)	-	-	-	-	-	-	-	2.45	-	-
polyoxyethylene castor oil	-	-	-	-	-	-	-	-	2.45	-
polyoxyethylene stearate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.45
Glycerin	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82	4.82
Titanium Oxide	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Sucralose	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
Flavor	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Distilled Water	to 100 %									
Contents RSD%	3.9	3.9	3.8	0.4	0.9	1.2	0.9	1.5	3.5	3.8
Disintegration time (min)	N/A	N/A	N/A	1.5±0.7	2.9±0.9	3.1±1.1	4.6±0.4	3.9±1.3	N/A	N/A
LOD (%)	N/A	N/A	N/A	4.9±0.4	4.8±0.9	4.9±1.1	4.3±0.4	4.6±1.2	N/A	N/A
Tensile strength (N/mm ²)	N/A	N/A	N/A	18.7±0.6	20.4±0.7	25.6±0.7	32.4±0.8	29.4±0.6	N/A	N/A
Stability study contents (%)	N/A	N/A	N/A	98.8±1.1	99.9±1.5	95.4±0.9	99.4±1.2	98.7±0.6	N/A	N/A

서로 붙지 않는 정도인 측정값 10.0% 이하일 때 적합한 것으로 하였다. Eq. (1)을 이용하여 산출하였다.

$$LOD\% = 100 - \left(\frac{\text{건조 후 검체} + \text{칭량병 무게} - \text{건조 후 칭량병 무게}}{\text{건조 전 검체 무게}} \times 100 \right) \quad (1)$$

2.3.5 인장강력시험

인장강력 (Tensile strength)은 ODF의 양 끝을 잡고 일정한 속도로 잡아당겼을 때 ODF가 끊어지는 시점에 적용되는 최대 응력을 나타낸다[8]. 만능시험기를 사용하여 측정하였고, ODF가 끊어지는 시점의 적용된 하중을 단면적으로 나누어 값을 계산하였다(Eq. (2))[10].

$$Tensile\ strength\ \% = \frac{Load\ at\ maximum\ load}{ODF\ thickness \times ODF\ width} \quad (2)$$

2.3.6 최종 제형의 용출시험

용출시험은 제조된 DPF ODF(처방 5~8)와 대조약(아리셉트 정[®])을 싱커에 넣은 후 식품의약품안전처 고시에 따라 용출 시험액(정제수, pH 1.2, pH 4.0 및 pH 6.8) 900 mL에서 37±0.5 °C, 패들법으로 50 rpm의 조건으로 용출시험을 실시하였다. 일정시간 간격으로 용출액 5 mL를 취하여 0.45 µm 막여과기로 여과한 후, HPLC에 주입하여 함량시험법의 분석조건과 동일하게 분석하여 용출률을 계산하였다[11,12].

2.4 최종 제형의 안정성 시험

최종 선정된 처방을 가지고, 25±2 °C, 상대습도 60±5 %RH인 장기조건(Zone II)의 항온항습기에 12개월간 보관하여 DPF ODF의 물리적 성상을 함량 및 용출률 변화 여부를 HPLC를 사용하여 분석하였다.

2.5 생물학적 동등성 시험

본 생물학적 동등성 시험은 식약처의 생물학적동등성 가이드라인[13]에 따라 전북대학교병원 임상기관 검토위원회 승인을 받은 프로토콜(CDF-F0212)에 따라 건강한 남성 피험자 38명에서 최종 개발된 DPF ODF 10 mg과 대조약(아리셉트 정® 10 mg)의 경구 투여 후, 약동학적 특성 및 안전성을 평가하고자 본 임상시험을 진행하였다. 본 시험은 무작위배정, 단회투여, 2-way 교차, 공개 디자인(randomized, single dose, 2-way crossover, open design)으로 수행하였다. 각 순서군은 시기별 임상시험용 의약품의 투여순서를 제외하고는 동일한 일정으로 시험을 진행하였다. 피험자의 생체시료 분석은 확립된 분석 조건을 이용하여 AUCt, Cmax 등의 약동학 지표는 계산하였고, 지표에 대한 통계적 분석은 로그변환된 AUCt, Cmax의 분산분석을 이용하여 수행하였다[14,15].

2.6 통계처리

본 실험 데이터는 Minitab version. 19 software (Minitab Inc., Pennsylvania, USA)을 사용하여 회귀 분산분석(ANOVA analysis)를 활용하여 각 시험군의 평균과 표준편차를 산출하고 각 시험군 간의 유의차를 5%(p < 0.05) 유의 수준에서 검증하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 ODF 내에서 DPF의 균질성 평가

Table 1의 처방에 따라 제조된 ODF에서 DPF의 균질성을 확인한 결과 비닐 폴리머계 화합물 분산안정화제를 포함한 경우에는 우수한 분산 안정도를 보였다(처방 4-8). 가장 우수한 결과를 나타낸 PVA가 첨가된 처방 4는 contents RSD%가 0.4를 나타내었으며, 이외에 분산안정화제로서 비닐폴리머 계열을 사용한 경우 전체적으로 1.0% 미만의 contents RSD%를 나타내어 분산안정화제를 포함하지 않은 경우(처방 1) 및 비닐폴리머계 화합물 외 다른 화합물을 분산안정화제로 포함한 경우(처방 2-3, 처방 9-10)에 비해 RSD%가 현저히 양호한 분산안정화도를 나타내었다. 분산안정화제로서 점증제를 첨가한 처방 2(HEMC), 처방 3(HEC)의 경우 대조군(처방 1) 대비 전혀 DPF이 분산안정화 효과가 없었으며, 분산안정화제로서 비이온 계면활성제를 첨가한 처방 9(polyoxyethylene castor oil), 처방 10(polyoxyethylene stearate)

또한 분산안정화 효과가 전혀 없었다.

3.2 DPF ODF의 물성평가

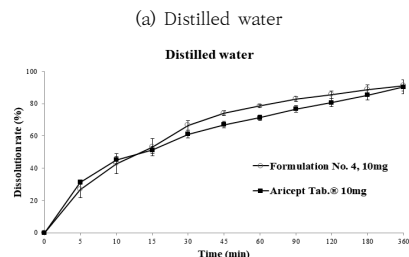
분산안정화 효과를 보인 처방 4-8 ODF의 물성평가 확인 결과 봉해시험의 경우 3분이내 기준에 적합한 처방은 PVA와 PVP를 사용한 처방 4, 5 뿐이었으며, ODF의 인장강력 수치가 높음에 따라 봉해 시간이 지연됨을 확인할 수 있었다(Table 1). 수분시험의 경우 처방 4-8에서 약 4%의 비슷한 수분값이 측정되어 수분의 경우 약물의 분산안정도에 영향을 미치지 않음을 확인하였다.

3.3 분산안정화제 종류에 따른 ODF의 안정성 시험

분산안정화 효과를 보이며, 기준 이내에 적합한 봉해가 이루어진 처방 4(PVA), 처방 5(PVP) 중 최적의 처방을 수립하기 위하여 가혹조건(60±5 °C, 75±5 %RH) 4주 시점에서 ODF의 함량안정성 시험을 진행한 결과 처방 4의 경우 약 98.8%, 처방 5의 경우 약 99.9%로 함량이 저하되지 않음을 확인하였다. 처방 4와 5 모두 안정성이 좋음이 확인됨에 따라 봉해시간이 더 빠른 처방 4를 최종 처방으로 선정하였다.

3.4 DPF ODF의 용출시험

최종 선정된 처방 4의 ODF가 대조약과 동일한 용출패턴을 보이는지 확인하기 위해 대한민국약전 일반시험법의 용출시험법 제2법인 패들법 50 rpm 조건에서 식품의약품안전처가 고시한 의약품동등성시험 기준의 비교용출 시험방법에 따라[16] 최종 선정된 필름처방인 처방 4 ODF와 대조약인 아리셉트 정®과 비교용출시험을 진행하였다(Fig. 3) 대조약과 시험약은 정제수, pH 1.2, 4.0 및 6.8 시험액에서 유사성인자(f_2)는 각각 65.2, 59.4, 52.4 및 61.8로서 도네포질 유리염기가 균질하게 함유된 처방 4와 대조약과 제제학적으로 동등하다는 것을 확인하였다.



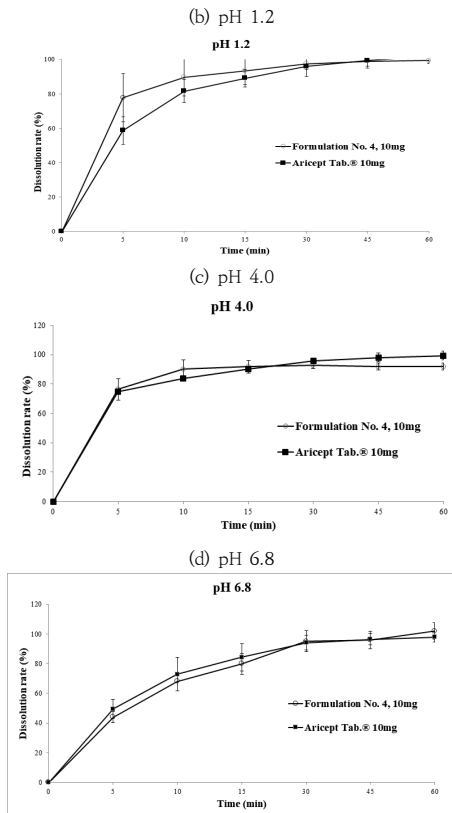


Fig. 3. The dissolution profiles of donepezil from Aricept Tab® 10 mg and formulation No. 4, 10 mg (mean±SD, n=6).

3.5 최종 개발된 DPF의 안정성 시험

장기조건에서 12개월 동안 보관하였을 때 DPF 함유 ODF는 정상, 함량 및 용출률의 변화 없이 안정하게 유지되었다.(Table 2)

Table 2. The Change of appearance, content and dissolution rate during 12 month in Zone II condition(25±2 °C, 60±5 %RH), (mean±SD, n=6)

Item	Time (month)		
	0	6	12
Appearance	No change	No change	No change
Content (%)	100.10±1.21	99.64±0.34	100.70±0.64
Dissolution rate at 30min (%)	99.45±1.81	99.15±0.67	100.07±0.55

3.6 생물학적동등성 시험

피험자에게 시험약(최종 개발된 DPF ODF 10 mg)과 대조약(아리셉트 정® 10 mg)을 투여한 후 피험자 혈장 내 도네페질의 약동학적 프로파일 결과를 Table 3 및 Fig. 4에 나타내었다. 대조약과 시험약의 AUCt 및 Cmax 값의 평균±SD는 각각 837.66±194.57(ng·hr/mL), 20.77±4.79(ng/mL)과 843.85±199.41(ng·hr/mL) 및 21.22±5.20 (ng/mL)이었다.(Table 3) 도네페질에서 대조약과 시험약 간의 로그 변환된 평균 차이의 90% 신뢰 구간 (CI)은 AUCt의 경우 log 0.965- 1.047이었고 Cmax의 경우 log 0.954-1.087이었다.

본 결과, 로그 변환된 데이터를 사용한 90% CI는 각각 AUCt 및 Cmax에 대해 log 0.8-1.25의 허용 범위 내에 있었다. 이러한 결과는 대조약과 시험약이 생물학적으로 동등함을 나타낸다. 본 연구는 식약처의 지침[9]을 따랐다.

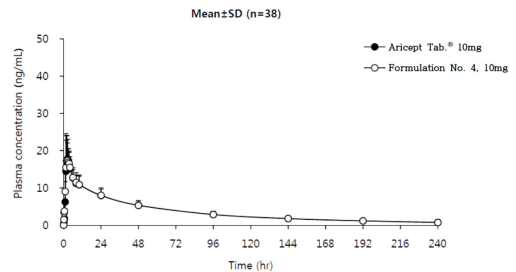


Fig. 4. Mean±SD plasma concentration-time profile for donepezil after oral administration of Aricept Tab® 10 mg and formulation No. 4, 10 mg in 38 healthy human subjects

Table 3. Pharmacokinetic parameters of donepezil following oral administration of an Aricept Tab® 10 mg and formulation No. 4, 10 mg in human volunteers (n =38)

Parameters	Aricept Tab® 10 mg	Formulation No. 4, 10 mg	90% CI (δ*)
AUC _t (ng·hr/mL)	837.66±194.57	843.85±199.41	0.965 - 1.047
AUC _∞ (pg·hr/mL)	922.34±242.59	923.86±238.36	-
C _{max} (ng/mL)	20.77±4.79	21.22±5.20	0.954 - 1.087
T _{1/2} (hr)	73.78±14.34	71.29±14.36	-
T _{max} (hr)	2.33±0.72	2.17±0.71	-

4. 결론

본 연구는 알츠하이머 병 환자들의 복용편의성을 증진
을 위하여 난용성 약물인 도네페질 유리 염기가 균질하
게 함유된 ODF를 개발하는 연구를 진행하였다. 난용성
약물인 도네페질 유리염기의 균질화 문제를 해결하기 위
하여 점증제, 비이온성 계면활성제 및 비닐폴리머계 첨
가제를 활용하여 난용성 약물인 도네페질의 분산 안정화
도를 개선하고자 하였다. 그 결과, 비닐폴리머계 분산 안
정화제 중 Polyvinyl alcohol(PVA)을 0.24% 첨가시 도
네페질 ODF 내에서 도네페질 유리염기가 균질화 됨을
확인하였으며, 기준 내에 적합한 붕해시간, 수분건조량,
우수한 인장강력을 지닌 ODF 처방을 확립하였다. 또한,
개발된 시험약은 12개월 동안 장기조건(25±2 ℃,
60±5 %RH)에서 정상 변화없이 99% 이상의 함량을 유
지하면서 용출률의 큰 변화가 없이 안정하였다. 시험약
인 최종 개발된 DPF ODF 10 mg과 대조약(아리셉트 정
®10 mg)의 생물학적 동등성 시험 결과 판단 기준인 두
가지 항목 (AUCt 및 Cmax)에서 모두 동등한 것으로 나
타나 두 제제는 생물학적으로 동등함을 확인하였다.

본 연구 결과를 바탕으로 난용성인 약물에 비닐폴리머
계 첨가제를 첨가하여 균질화를 할 수 있음을 확인하였
으며 난용성 약물 제제 연구에 유용하게 활용될 수 있을
것으로 기대되어진다.

References

- [1] J. T. Dipiro, R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells, L. M. Posey, *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach* 7th edition, p2581, McGraw Hill, 2009, pp.1051-1066, Available From: https://usahidsolo.ac.id/digilib/repository/Dipiro_Pharmacotherapy_7th.pdf (accessed Nov. 01, 2023)
- [2] H. I. Kwon, "PLGA microspheres containing retinoic acid for sustained release of donepezil", Master's thesis, Department of Pharmacy, Graduate School Chungnam National University, pp.3-4, 2020.
- [3] A. Adlimoghaddam, M. Neuendorff, B. Roy, B. C. Albensi, "A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease", *CNS neuroscience & therapeutics*, Vol.24, No.10, pp.876-888, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.13035>
- [4] M. R. Farlow, J. L. Cummings, "Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease", *The American Journal of Medicine*, Vol.120, No.5, pp.388-397, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.Amimed.2006.08.036>
- [5] Y. D. Yan, J. S. Woo, J. H. Kang, C. S. Yong, H. G. Choi, "Preparation and evaluation of taste-masked donepezil hydrochloride orally disintegrating tablets", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. Vol.33, No.8, pp.1364-1370, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1364>
- [6] J. S. Im, Y. Y. Hwang, W. N. Youn, Y. J. Park, H. M. Kim et al., "Percutaneous absorption preparation containing donepezil, and method for preparing same", US Patent, SK Chemicals, USA, 2015. Available From: <https://patents.google.com/patent/US9622986B2/ja> (accessed Nov. 01, 2023)
- [7] H. R. Jeon, D. W. Kwon, B. S. Lee, S. J. Park, B. G. Cha et al., "FILM "PREPARATION CONTAINING DONEPEZIL-FREE BASE AND METHOD FOR PRODUCING SAME", WIPO Patent, CTCBIO Inc, Swiss, pp2-9 2014. Available From: <https://patents.google.com/patent/WO2014182138A1/en> (accessed Nov. 20, 2018)
- [8] M. C. Gil, S. J. Park, B. S. Lee, C. Park, B. J. Lee, "Dual thermal stabilizing effects of xanthan gums via glycosylation and hydrogen bonding and in vivo human bioavailability of desmopressin in orodispersible film", *International journal of pharmaceutics*, Vol.637, pp.122879. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122879>
- [9] Ministry of Food and Drug Safety, Loss on drying test method, 2019. Available From: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCEKP15/selectList> (accessed Nov. 01, 2023)
- [10] B. C. OH, G. jin, C. Park, J. B. Park, B. J. Lee, "Preparation and evaluation of identifiable quick response (QR)-coded orodispersible films using 3D printer with directly feeding nozzle", *International journal of pharmaceutics*, Vol.584, pp.119405. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119405>
- [11] I. Speer, M. Preis, J. Breitreutz, "Dissolution testing of oral film preparations: Experimental comparison of compendial and non-compendial methods", *International journal of pharmaceutics*, Vol.561, pp.124-134, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.042>
- [12] R. Schilderink, M. Protopappa, J. Fleth-James, M. Vertzoni, K. Schaefer et al, "On the usefulness of compendial setups and tiny-TIM system in evaluating the in vivo performance of oral drug products with various release profiles in the fasted state: Case example sodium salt of A6197", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vo.149, pp.154-162, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.02.003>
- [13] Ministry of Food and Drug Safety, The bioequivalence study was conducted under the bioequivalence guidelines, Notification, 2014-55, 2014. Available From: <https://www.law.go.kr/LSW//admRulLsInfoP.do?chrClsCd=&admRulSeq=2100000000924> (accessed Nov. 01,

2023)

- [14] H. S. Lee, J. H. Seo, I. Kang, H. W. Lee, J. H. Ryu et al, "Bioequivalence of Donpezil TM Tablet to Aricept TM Tablet(Donepezil Hydrochloride 10 mg)", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol.37, No.1, pp.57-62, 2007.
- [15] Y. Chol, S. J. Rhee, I. J. Jang, K. S. Yu, S. V. Yim, B. H. Kim, "Bioequivalence study of Donepezil hydrochloride in healthy Korean volunteers". *Translational and Clinical Pharmacology*. Vol.23, No.1, pp.26-30, 2015. DOI: <https://doi.org/10.12793/tcp.2015.23.1.26>
- [16] J. G. Lee, K. H. Bang, K. S. Kim, "Development of novel ondansetron orally disintegrating film formulatoin", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol.22, No.11 pp.573-580, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2021.22.11.573>

길 명 철(Myung-Chul Gil)

[정회원]



- 2013년 2월 : 아주대학교 약학대학원 약학과 (약학석사)
- 2023년 8월 : 아주대학교 약학대학원 약학과 (약학박사)
- 2013년 1월 ~ 2022년 6월 : (주)씨티씨바이오 연구소 선임연구원
- 2022년 11월 ~ 현재 : (주)플루토 연구소 책임연구원/팀장

〈관심분야〉

약물 전달 시스템(DDS), 난용성 약물의 가용화, 구강붕해필름(ODF), 제형 변경 연구