

## 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 에틸셀룰로오스를 이용한 이부딜라스트 함유 서방성 매트릭스 정제의 개발

오동훈 · 이종달 · 유동성 · 장기영 · 임종섭 · 성정훈 · 한요정 · 권태협 · 양호준 · 박병철 · 이종숙 · 용철순<sup>†</sup> · 최한곤<sup>‡</sup>

영남대학교 약학대학

(2007년 9월 3일 접수 · 2007년 10월 16일 승인)

### Formulation of Sustained Release Matrix Tablets Containing Ibudilast with Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate and Ethylcellulose

Dong Hoon Oh, Jong Dal Rhee, Dong Sung Ryu, Ki-Young Jang, Jong-Seub Im, Jung-Hoon Sung, Myo-Jung Han, Tae Hyup Kwon, Ho Joon Yang, Byung Chul Park, Jong Sook Lee, Chul Soon Yong<sup>†</sup>, and Han-Gon Choi<sup>‡</sup>

College of Pharmacy, Yeungnam University, 214-1, Dae-Dong, Gyongsan 712-749, Korea

(Received September 3, 2007 · Accepted October 16, 2007)

**ABSTRACT** – To develop a sustained-release tablet which had the similar dissolution to commercial ibudilast-loaded sustained-release capsule, the tablets were prepared using hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP), ethylcellulose (EC) and hydroxypropylcellulose (HPC), and dissolution test were carried out with paddle method in KP. The tablet prepared only with HPMCP and EC showed similar dissolution pattern to the commercial product. As the ratio of HPMCP/HPC in tablet decreased, the dissolution rate of drug decreased in pH 1.2 but increased in pH 6.8. Furthermore, an ibudilast-loaded sustained-release tablet composed of [ibudilast/EC/HPMCP/HPC (10/10/170/10 mg/tab)] gave similar dissolution to commercial product in pH 1.2 for 3 h and in pH 6.8 for 10 h. Thus, it could be a potential candidate for the substitute of commercial capsule.

**Key words** – Ibudilast, Sustained release tablet, Dissolution, HPMCP, EC, HPC

이부딜라스트 [Ibudilast, 3-isobutyryl-2-isopropylprazolo (1,5-a)pyridine] (Fig. 1)는 비선택적인 cyclic nucleotide phosphodiesterase 억제제로 뇌허혈 발작과 기관지 천식치료로 널리 이용되고 있다.<sup>1,2)</sup> 이 물질은 cyclic nucleotide phosphodiesterase 억제를 통하여 혈소관응집을 막고, 혈압감소 등의 시스템적인 작용없이 선택적으로 뇌혈관을 확장하여 뇌혈류를 향상시키며 알레르기 반응을 감소시킨다. 또한, cGMP를 상승시켜 정상세포 (astrocyte)의 세포자멸 (apoptosis)을 유도하는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 감소시킨다. 또한, 정상세포 (astrocyte)와 미세교세포 (microglial cell)로부터 tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )가 방출되는 것을 막아서 뉴런 변성을 감소시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>3-5)</sup> 이부딜라스트는 일본에서 1989년에 기관지 천식, 뇌혈관 장애 및 질환 경구투여제로 처음 소개되었으며<sup>6,7)</sup> 2000년 이후에는 알레르기성 결막염 치료를 위해 점안제로 사용되고 있다.<sup>8,9)</sup>

이부딜라스트는 경구투여시 소실 반감기는 1.8시간으로 짧은 편이므로 유효 혈중농도를 유지하기 위하여 보통 1일 3번 투여하여야 한다.<sup>10)</sup> 이런 번거로움을 줄이기 위해 서방성 경구투여제로 개발되었다. 대표적인 시판 제품으로는 현재 국내에서 시판되는 이부딜라스트 서방성 캡슐제제는 (주)한독약품의 “케타스 캡슐”(Ketas capsule) 제제가 있다.

정제는 통상의 제제기술 및 제조장비로도 제조할 수 있고 캡슐제에 비하여 변조방지가 가능한 제형이며, 특히, 직타법일 경우 공정이 단축되어 인력 및 시간을 절약할 수 있다.<sup>11)</sup> 따라서, 본 연구에서는 시판제제인 이부딜라스트 서방형 캡슐제제를 서방형 정제로 변경하고자 시도하였다. 즉, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP, hydroxypropylmethylcellulose phthalate) 및 에틸셀룰로오스 (EC, ethylcellulose)를 사용하여 직접혼합법으로 서방성 제형을 타정하고 용출시험을 수행하여 시판 캡슐 제제와 유사한 용출 패턴을 나타내는 서방형 제제를 개발하고자 하였다. HPMCP는 위액에서의 용출을 조절하기 위해 사용하였으며, EC 및 HPC는 체내에서의 용출을 조절하는 담체 (carrier)로서 사용하였다.<sup>12-13)</sup>

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 053)810-2813, E-mail : hangon@yu.ac.kr  
Tel : 053)810-2812, E-mail : csyong@yu.ac.kr

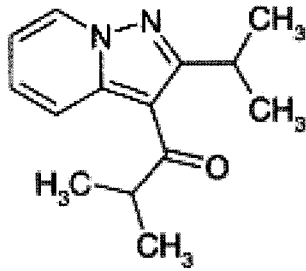


Figure 1—Chemical structure of ibudilast.

실험 방법

원료 및 기기

이부딜라스트는 (주) 종근당 (천안, 한국)에서 공급받았다. 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP, hydroxypropylmethylcellulose Phthalate HP 50) 및 에틸셀룰로오스 (EC, Ethylcellulose, 100 cps), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPC, Hydroxypropyl cellulose, LF)는 Shin-Etsu 회사 (동경, 일본)에서 공급받았으며 대조 제품으로는 (주) 한독약품의 케타스 캡슐 (Ketas capsule, lot No. 1420640)을 사용하였다. 그 외 모든 시약은 정제없이 사용하였다. 타정기 및 용출시험기는 단발타정기 (ERWEKA, Heusenstamm, Germany) 및 신성기기(Shin Seang Instrument, Korea)를 사용하였다.

이부딜라스트 정제 제조

이부딜라스트, HPMCP, EC 및 HPC의 여러 조성을 가지고 혼합한후 단발타정기 (ERWEKA, Heusenstamm, Germany)를 사용하여 직타법으로 타정하였다. 조성은 Table I과 같으며 정제의 경도는 휴대용 경도시험기 (ERWEKA, Heusenstamm, Germany)를 사용하여 측정하였으며 4±0.5 KP로 조절하였다. 또한 정제의 모양은 평평한 모양의 지름이 10 mm 인 원형이었다.<sup>14)</sup>

비교용출시험

대한약전 일반시험법 중 용출시험법의 제 2법 (패들법)에 따라 시험하였으며, 정제와 캡슐제가 용출시험액 의 수면으로 떠오르는 것을 방지하기 위해서 싱커 (sinker)를 사용하였다. 용출시험은 용출시험액 900 mL를 사용하여 37±0.5°C 및 50 rpm에서 행하였으며, 용출시험액은 제 1액 (pH 1.2) 및 제 2액 (pH 6.8)을 사용하였다. 용출시험액은 봉해시험법의 제 1액 (pH 1.2), 봉해시험법의 제 2액 (pH 6.8)을 사용하였다. 정해진 시간에 시료 5 mL를 채취하고 0.45 µm 멤브레인 필터로 여과시킨 후 이부딜라스트의 함량을 UV/VIS-

Table I—Formulation of Ibudilast-loaded Sustained Release Tablet

Ingredients	A	B	C	D	E	F
Ibudilast	10	10	10	10	10	10
HPMCP	190	180	160	140	170	160
EC	0	10	30	50	10	10
HPC	0	0	0	0	10	20
Talc	1	1	1	1	1	1
total (mg/tab.)	201	201	201	201	201	201

Spectrophotometer U-2800 (Hitachi, Tokyo, Japan)로 319 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시료 채취후 바로 용출시험액 5 mL를 용출기에 넣어 보충하였다.<sup>10)</sup>

결과 및 고찰

HPMCP/EC의 비율에 따른 약물의 용출 변화를 조사하기 위하여 이부딜라스트를 10 mg으로 고정시키고 HPMCP/EC의 비율을 190/0, 180/10, 160/30 및 140/50으로 변화시키면서 정제를 제조하였고 이 정제에서의 약물의 용출율을 검토하였다 (Table I, 조성 A-D). 용출시험액 pH 1.2에서의 약물의 용출율을 비교하면 EC를 사용하지 않고 HPMCP를 단독으로 사용하여 제조한 정제 A는 2시간에 붕괴가 되었다. 또한, HPMCP/EC의 비율을 감소시켜도 즉, EC의 양을 증

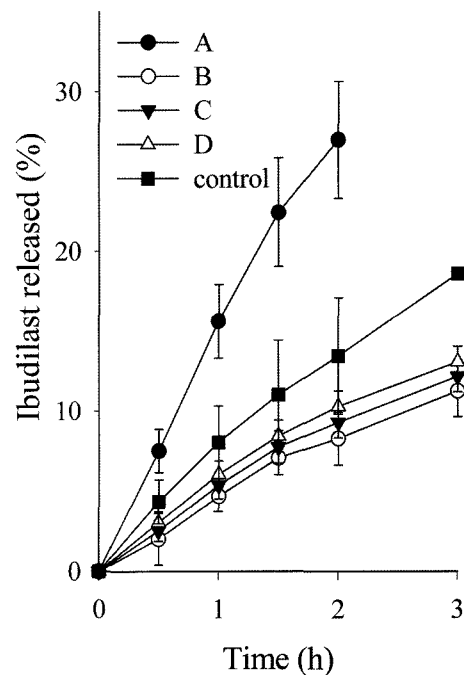
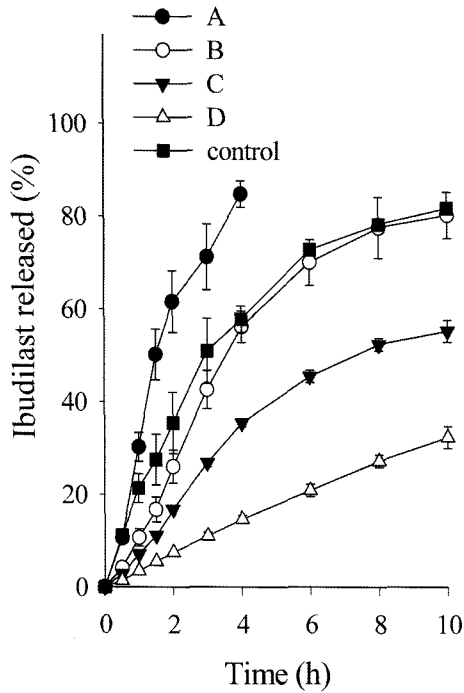


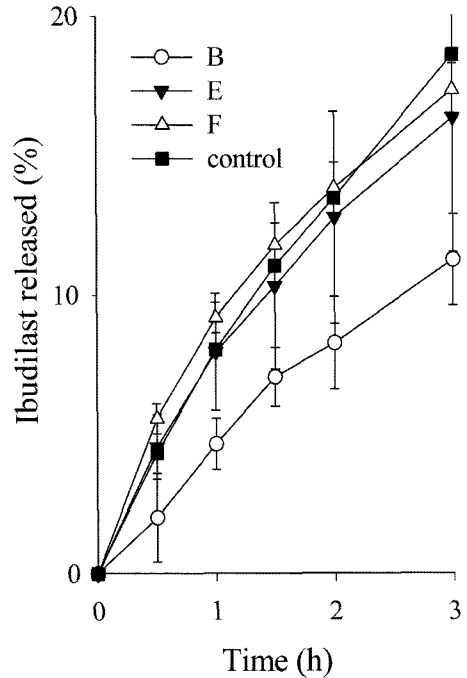
Figure 2—Effect of ratio of HPMCP/EC on the dissolution of ibudilast from sustained release matrix tablets in pH 1.2.



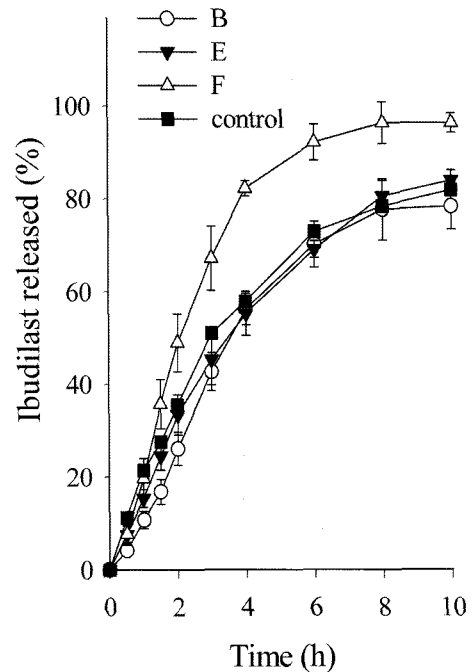
**Figure 3**—Effect of ratio of HPMCP/EC on the dissolution of ibudilast from sustained release matrix tablets in pH 6.8.

가시킴과 HPMCP를 감소시켜도 약물의 용출에는 유의할만한 변화를 나타내지 않았다. 그 이유는 EC를 매 정량 50 mg까지 첨가하여도 pH 1.2인 제 1액이 통과하지 못할 정도로 HPMCP 양(매 정량 140 mg)이 과량 사용되었기 때문으로 사려된다(Fig. 2).<sup>12)</sup> 용출시험액 pH 6.8에서는 HPMCP/EC의 비율을 감소시키면 즉, EC의 양을 증가시키고 HPMCP의 양을 감소시키면 약물의 용출율이 저하되는 경향을 나타내었으며 이는 소수성 고분자인 EC에 의한 약물의 용출 지연 작용에 기인한다고 볼 수 있다(Fig. 3).<sup>13)</sup> 또한, 대조 제품의 용출 양상을 종합적으로 검토하면 HPMCP 및 EC를 가지고 제조한 이부딜라스트 서방성 정제는 pH 6.8에서는 비율을 변화시키면 대조 제품과 유사한 용출 양상을 나타내게 할 수는 있으나 pH 1.2에서는 모든 정제가 대조 제품보다 용출율이 매우 지연됨을 보였다. 따라서, HPMCP 및 EC 등의 부형제를 사용하여서는 기존 캡슐과 유사한 용출 패턴을 나타내지 못한다는 결론을 얻었다.

HPMCP/HPC의 비율에 따른 약물의 용출 변화를 조사하기 위하여 이부딜라스트 및 EC를 각각 10 mg으로 고정시키고 HPMCP/HPC의 비율을 180/0, 170/10 및 160/20으로 변화시키면서 정제를 제조하였고 이 정제에서의 약물의 용출율을 검토하였다 (Table I, 조성 B, E 및 F). 용출시험액 pH 1.2에서의 약물의 용출율을 비교하면 HPC가 포함된 정제 (조성 E 및 F)가 HPC를 포함되지 않은 정제 (조성 B)



**Figure 4**—Effect of ratio of HPMCP/HPC on the dissolution of ibudilast from sustained release matrix tablets in pH 1.2.



**Figure 5**—Effect of ratio of HPMCP/HPC on the dissolution of ibudilast from sustained release matrix tablets in pH 6.8.

보다 용출율이 증가되는 경향을 나타내었으며 이는 친수성 고분자인 HPC가 약물의 용출을 증가시키고 HPMCP가 pH 1.2에서의 불수용성에 기인한다고 볼 수 있다.<sup>15)</sup> 그러나, 정제 E 및 F에서는 약물의 용출율이 유의할만한 변화를 나타

내지는 않았다(Fig. 4). 용출시험액 pH 6.8에서의 약물의 용출율을 비교하면 마찬가지로 HPMCP/HPC의 비율이 감소하면 즉, HPMCP의 양이 감소하고 HPC의 양이 증가하면 용출율이 감소하는 경향을 나타내나 조성 B 및 E에서는 약물의 용출율이 유의할만한 변화를 나타내지는 않았다(Fig. 5). 또한, Figs. 4-5의 결과를 대조 제품의 용출 양상을 종합적으로 검토하면 pH 1.2에서 처방 E 및 F는 대조 제품과 3시간 동안 매우 유사한 용출양상을 나타내었으며 pH 6.8에서는 B 및 E가 대조 제품과 12시간 동안 매우 유사한 용출양상을 나타내었다. 따라서 ibudilast/EC/HPMCP/HPC (10/10/170/10 mg/tab)의 비율로 타당한 정제 E는 체내에서 대조 제품과 매우 유사한 용출양상을 나타낼 것으로 예상된다.

## 결 론

이부딜라스트 서방성 정제 [ibudilast/EC/HPMCP/HPC (10/10/170/ 10 mg/tab)는 위액에서 3시간 동안 그리고 장액에서 10시간동안 시판 이부딜라스트 서방성 캡슐과 유사한 용출양상을 나타내는 것으로 나타내어 시판품의 대체품 가능성을 보이고 있다. 따라서 이 정제를 가지고 추후에 개를 사용하여 동물실험을 수행하고자 한다.

## 감사의 말씀

이 논문은 2003학년도 영남대학교 학술연구조성비 지원에 의한 것이며 이에 감사를 드립니다.

## 참고문헌

- 1) Y. Kishi, S. Ohta, N. Kasuya, T. Ashikaga and M. Isobe, Ibudilast, A Non-selective PDE Inhibitor with Multiple Actions on Blood Cells and Vascular Wall, *Cardiovasc. Drug Rev.*, **19**(3), 215-225 (2001).
- 2) L. C. D. Gibson, S. F. Hastings, I. McPhee, R. Rhee, A. Clatyon, C. E. Darroch, A. Mackenzie, P. A. Stevens and S. J. Mackenzie, The inhibitory profile of ibudilast against the human phosphodiesterase enzyme family, *Eur. J. Pharmacol.*, **538**, 39-42 (2006).
- 3) J. Feng, T. Misu, K. Fujihara, S. Sakoda, Y. Nakatsuji, H. Fukaura, S. Kikuchi, K. Tashiro, A. Suzumura, N. Ishii, K. Sugamura, I. Nakashima and Y. Itoyama, Ibudilast, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, regulates Th1/Th2 balance and NKT cell subset in multiple sclerosis, *Mult. Scler.*, **10**, 494-498 (2004).
- 4) T. Mizuno, T. Kurotani, Y. Komatsu, J. Kawanokuchi, H. Kato, N. Mitsuma and A. Suzumura, Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia, *Neuropharmacology*, **46**, 404-411 (2004).
- 5) M. Niwa, K. Kohno, L. Y. al Essa, M. Kobayashi, M. Nozaki and K. Tsurumi, Ibudilast, an anti-allergic and cerebral vasodilator, modulates superoxide production in human neutrophils, *Life Sciences.*, **56**, 107-115 (1995).
- 6) W. M. Armstead, R. Mirro, C. W. Leffler and D. W. Busija, The role of prostanoids in the mediation of responses to KC-404, a novel cerebrovasodilator, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **244**, 138-143 (1988).
- 7) A. Kawasaki, K. Hoshino, R. Osaki, Y. Mizushima and S. Yano, Effect of ibudilast: a novel antiasthmatic agent, on airway hypersensitivity in bronchial asthma, *J. Asthma.*, **29**, 245-252 (1992).
- 8) S. Yokogaki, Y. Suzuki and M. Ohashi, Introduction of a new anti-allergic ophthalmic solution: ibudilast ophthalmic solution (Ketas Eye drops), *Jpn. J. Ocul. Pharmacol.*, **16**, 24-28 (2002).
- 9) K. Noguchi, K. Kobayashi, M. Nishikibe and F. Ikemeto, Preventive effect of ophthalmic ibudilast on experimental allergic conjunctivitis in the guinea pig, *Journal of Eye.*, **11**, 1747-1754 (1994).
- 10) YANG Yi-Mei, CHEN Shu-Juan, Gu Shi-Fen, ZHANG Bin, DAI Zong-Shun and ZENG Fan-Dian, Pharmacokinetics and relative bioavailability of domestic ibudilast sustained release capsules in healthy volunteers, *Chin J Clin Pharmacol Ther.*, **5**(4), 330-332 (2000).
- 11) J. J. Torrado and L. L. Augsburg, Effect of different excipients on the tableting of coated particles, *Int. J. Pharm.*, **106**, 149-155 (1994).
- 12) AR. Menjoge and MG. Kulkarni, Blends of reverse enteric polymer with Enteric and pH-independent polymers: mechanistic investigations for tailoring drug release. *Bio-macromolecules.*, **8**(1), 240-51 (2007).
- 13) Jeong Young-II, Ohno Tomoya, Hu Zhaopeng, Yoshikawa Yukako, Nobuhito Shibata, Nagata Shunji and Takada Kanji, Evaluation of an intestinal pressure-controlled colon delivery capsules prepared by a dipping method, *J. Control. Release.*, **71**, 175-182 (2001).
- 14) N. Davies Peter, E. C. Harry, Worthington, Fridrun Podczek and J. Michael Newton, The determination of the mechanical strength of tablets of different shapes, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **67**, 268-276 (2007).
- 15) P. Rajniak, C. Mancinelli, R. T. Chern, F. Stepanek, L. Farber and B.T., Hill Experimental study of wet granulation in fluidized bed: Impact of the binder properties on the granule morphology, *Int. J. Pharm.*, **334**, 92-102 (2007).