

질산 이소소르비드가 함유된 서방형 펠렛의 제조 및 용출 특성

이계원* · 김학형 · 유성균

건양대학교 제약공학과 제제개발실

(2008년 8월 21일 접수 · 2008년 10월 28일 수정 · 2008년 11월 3일 승인)

Preparation and Dissolution Characteristics of Sustained Release Pellets Containing Isosorbide Dinitrate

Gye Won Lee*, Hak Hyung Kim and Sung Kyun Ryu

Laboratory Of Galenic Technology, Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nosan, 320-711, Korea

(Received August 21, 2008 · Revised October 28, 2008 · Accepted November 3, 2008)

ABSTRACT – Isosorbide dinitrate is an oral assistant therapy agent of angina pectoris, myocardial infarction and congestive heart failure. The objective of this study was to formulate sustained release containing isosorbide dinitrate and assess their formulation variables. Pellets were prepared by fluid bed process and consist of drug layer and membrane layer. The pellets were coated with ethylcellulose along with 5~15% of plasticizer such as triacetin and diethyl butylrate. *In vitro* evaluation study was performed by comparative dissolution test between test and reference isosorbide dinitrate preparation. We could prepare sustained pellets of isosorbide dinitrate by fluid bed process which were reduced process time and had high content. The pellet coated with 1% ethylcellulose and triacetin(15%) had a similar dissolution behavior compare to reference isosorbide dinitrate preparation controlling initial dissolution and those of dissolution at 30 min were 17.25 and 17.09%, respectively. Difference factor and similarity factor were 0~15 and 50~100 and there was no significant difference in bioequivalence between formulations. It might be concluded that our sustained release pellet of isosorbide dinitrate could be an alternatively delivery system to reference drug preparation.

Key words – Isosorbide dinitrate, side spray method, ethylcellulose, difference factor, similarity factor, plasticizer

질산 이소소르비드는 유기 질산염으로 동맥과 정맥의 평활근을 이완시켜 심장에 대한 후부하와 전부하를 감소시킴으로써 협심증, 심근 경색, 관경화증(각종 허혈성 심질환)과 울혈성 심부전의 보조요법으로 사용되는 약물로 알려져 있다.

그러나 기존의 질산 이소소르비드 정제의 경우 약효시간이 5~6시간으로 짧아 1일 3~4회 복용해야 하는 어려움이 있어 최근에는 1일 2회 또는 1일 1회 복용을 위한 서방성 제형이 개발되어 시판되고 있다.¹⁾

이러한 질산 이소소르비드 서방형 펠렛을 제조하는 여러 가지 방법 중에 생산에 직접 보다 쉽고 경제적으로 적용하여 품질이 일정한 제품을 제조할 수 있도록 유동층 코팅기의 side spray method를 사용하여 공정을 좀 더 단순화하여 변형하는 것이 필요하다.

펠렛 제형은 다른 경구용 제형에 비하여 경구투여시 위장관 내에서 균일하게 분산되고, 약물의 흡수가 일정하게 일어

나며, 개체내, 개체간의 변동폭이 작고, 제조 공정의 수정이 용이하다는 장점을 가지고 있기 때문에 이미 많은 다른 약물에서 펠렛 형태의 방출 제어 기법에 관한 많은 연구가 보고된 바 있다.^{2,4)}

본 연구에서는 제조공정을 단순화하기 위해 유동층 코팅법 중 side spray method를 사용하여 펠렛 제제를 제조하여 약물 함유층 및 방출 제어층의 구성성분 변화에 따른 약물 방출에 미치는 영향을 알아보았으며 방출 제어층에 여러 가지 가소제를 사용하여 초기 방출을 조절하고자 하였다. 또한 *in vitro* 용출실험을 통하여 시판품과 약효동등성 여부를 평가하여 새로운 formulation 제제의 개발 가능성을 확인하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약은 질산 이소소르비드(Isosorbide dinitrate)는 동우 신테크(Korea), 펠렛 제조에 사용된 core 물질인 sugar seed

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 041)730-5692, E-mail : pckmon@konyang.ac.kr

(20~30 mesh)는 IPS(Milano, Italy), 에칠셀룰로오스(EC)는 Shin-Itsu Chemicals(Tokyo, Japan), L-하이드록시 프로필 셀룰로오스(L-HPC)은 Nippon Soda(Tokyo, Japan), 트리아세틴은 Spectrum Chemical사(뉴저지, U.S.A.), 디에칠 부틸레이트(Diethyl butylrate)는 Cognis사(Frankfurt, Germany)에서, 탈크(Talc)는 Nippon(Tokyo, Japan)에서 구입하여 사용하였고, 비교용출실험을 위한 대조약으로는 이소켓(경풍 약품, 제조번호: 2553201A)을 사용하였다. 기타 시약 및 용매는 특급 또는 일급을 사용하였다. 또한 HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴은 J.T Baker사(U.S.A.)이었다.

기기로는 유동층 코팅기(YE-EP-FBD-2BGS, Yenchen, Taiwan), 용출 시험기(J-IWB, Jisco, Korea), 전자 주사 현미경(SEM, Scanning Electron Microscope, Model: S-3000N, Hitachi Co. Ltd., Japan), HPLC(Waters alliance 2690 system, U.S.A.), sonicator(JAC 1505, Kodo technology research Co., Korea), 수분 측정기(MB45, Ohaus, Japan)

서방형 펠렛의 제조^{5,6)}

이소소르비드를 함유하는 서방형 펠렛은 먼저 sugar seed를 core로 하여 유동층 코팅기(side spray method)를 이용하여 제조하였다. 즉 주성분인 이소소르비드와 결합제로서 L-HPC를 사용하여 서방성 약물층을 갖는 펠렛을 제조한 후, 여기에 방출 제어막 형성물질인 EC와 가소제(트리아세틴, 디에칠 부틸레이트)를 사용하여 서방출성 막을 형성시켜 이소소르비드 120 mg/cap을 함유하는 펠렛을 제조하였다. 이 때 약물층(layering)과 코팅에 사용된 유동층 코팅기의 조건과 조성물질의 양은 Table I과 II에 나타내었다. 이 때 코팅 과정에서 EC와 가소제의 양은 약물층 전체 중량의 비율에 따라 실시하였다.

서방형 펠렛의 평가

주사 현미경의 관찰

전자 주사 현미경을 이용하여 본 연구에서 제조한 방출 제어 펠렛의 표면을 75배로 관찰하였다.

함량 분석

이소소르비드 120 mg 해당량을 채취하여 메탄올을 가해 전량을 100 mL로 한 다음 sonication하여 원심분리한 후 상층액 10 mL를 취해 물로 희석하여 0.45 μ m 실린지 필터로 여과하여 HPLC에 주입하여 분석하였다. 이때 컬럼은 Microsorb-MVTMC₁₈(particle size 5 μ m, 4.6 \times 250 mm), 이동상은 인산일수소칼륨: 아세트니트릴(52:48), 파장은 224 nm

Table I—Conditions of Coating Machine of Each Process

	Coating Condition	
	Isosorbide containing layer or Membrane coating layer	
Nozzle size (mm)	1.0	
Inlet Flow (rpm)	1300 - 1900	
Outlet Flow (rpm)	1300	
Inlet temperature (°C)	65 - 85	
Outlet temperature (°C)	45 - 55	
Atomizing air pressure (bar)	1.0	
Flow rate	3 - 9	
Rotor speed (rpm)	100 - 130	

Table II—Formulation of Sustained Release Coated Pellet Containing Isosorbide Dinitrate in Outer Layer

Process	Ingredients	Weight (g)	Weight (%)	
Layering Process	Sugar Seed (25/30 mesh)	100	11.56	
	Isosorbide Dinitrate	300	34.67	
	L-HPC	30	3.47	
	Talc	5	0.58	
	Ethanol	215	24.86	
	Water	215	24.86	
Total		865	100	
Coating Process	E.C (%)	1~5	1	1
	Triacetin (%)		5~15	
	Diethyl butylrate (%)			5~15

유속은 1.0 mL/min 그리고 시료 주입량은 20 μ L이었다.

건조감량

수분 측정기를 이용하여 서방형 펠렛 1 g을 취하여 105°C에서 측정하였다.

비교 용출 실험

제조한 서방형 펠렛(이소소르비드로서 120 mg/cap)을 시험약으로 하고 시판품을 대조약으로 하여 이들 두 제제간의 용출 시험을 행하였다. 즉 대한약전의 용출시험에 제 2법에 따라 37.5°C에서 장액(pH 6.8) 900 mL를 써서 미리 정해진 시간에 5 mL를 취하여 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과하여 HPLC에 주입하여 함량 분석과 같은 조건으로 분석하여 정량하였다.

용출시험 결과는 용출률(%), 용출시간, 차이인자(difference factor, f_1), 유사인자(similarity factor, f_2) value, 두 제제간의 각 용출 시간에서의 평균 용출율의 차이를 평가하여 시험약과 대조약의 동등성을 확인하였다.⁷⁻¹¹⁾

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|}{\sum_{j=1}^n R_j} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

여기에서 n은 용출률(%)을 측정하는 시점의 수이고, R_j와 T_j는 각각 시점 j에서 대조약과 시험약의 평균 용출률(%)이다.

또한 50°C에서 30분동안 curing을 실시하고 용출에 영향을 미치는지의 여부도 같이 평가하였다.

결과 및 고찰

이소소르비드 서방형 펠렛의 제조 및 평가

방출 조절막인 EC로 코팅된 서방형 펠렛의 표면을 SEM으로 관찰한 결과 코팅이 진행될수록 고형분의 양이 증가되어 코팅면에 약간의 굴곡이 형성되었지만 거칠어지거나 펠렛들이 달라붙는 현상으로 발생하는 hole 없이 약물의 서방성을 위한 필름코팅막이 양호하게 형성되어 구형의 펠렛을 볼 수 있었다(Figure 1).

또한 건조감량은 이소소르비드 서방형 펠렛의 경우 1%이하이어야 하는데 0.87%로서 기준에 적합하였다.

이소소르비드 서방형 펠렛의 함량 분석

이소소르비드 서방형 펠렛의 함량 분석을 한 결과 98%이상의 높은 함량을 나타냄으로써 코팅에 의한 약물 손실은 거의 나타나지 않았다. 설탕 과립에 이소소르비드가 함유된 약물층에 EC로 코팅 완료한 후 수득율이 95%정도로 거의 손실이 없는 것으로 나타나 본 연구에서 사용하는 방법을 공정을 단순화시키면서 이소소르비드를 높은 수득률과 함량을 가지도록 제조할 수 있는 방법이라고 사료된다.

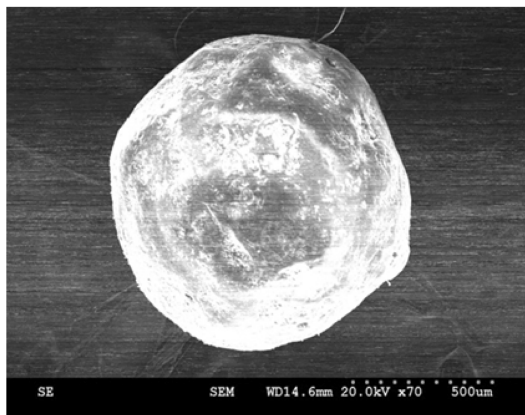


Figure 1—Scanning electron micrographs of sustained release pellets containing isosorbide dinitrate(magnification:×75).

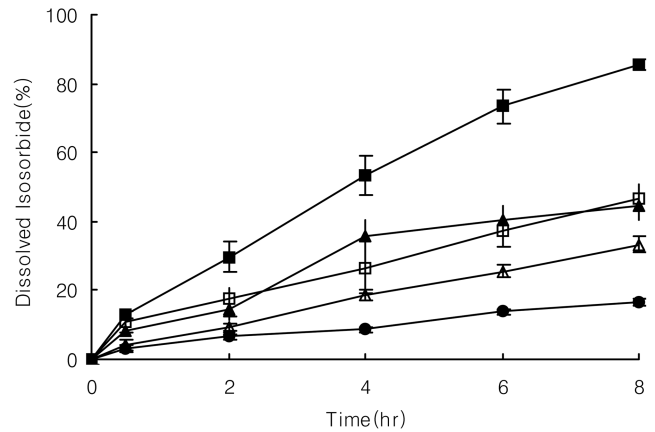


Figure 2—The dissolution curves of isosorbide dinitrate from sustained release pellets according to various EC(1, 2, 3, 4 and 5%) content in dissolution media.

Key; -■- 1%, -□- 2%, -▲- 3%, -△- 4%, -●- 5%

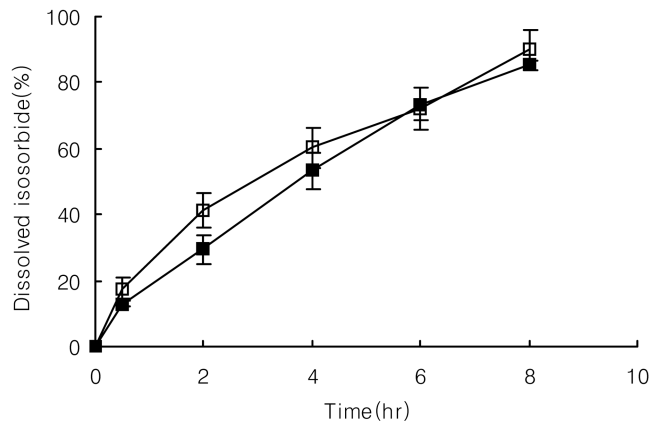


Figure 3—The dissolution curves of isosorbide dinitrate from test and reference samples in dissolution media.

Key; -■- 1% EC coating drug, -□- isoket (2553201A)

비교용출실험

평균용출률

방출 조절막인 EC의 비율에 따른 약물의 용출변화를 검토하기 위하여 EC를 1, 2, 3, 4 및 5%로 각각 코팅한 서방형 펠렛을 제조하여 용출 실험한 결과를 Figure 2에 나타내었다. 질산 이소소르비드 서방형 펠렛의 용출기준은 30분에서 30% 이하, 2시간에서 30~60%, 8시간에서 70% 이상이다.¹⁾ EC가 늘어날수록 약물의 용출은 억제되어 시판되는 서방형 펠렛의 용출 기준에 맞지 않아 용출이 너무 지연되는 것으로 나타났다. 그러나 EC를 1% 코팅한 경우와 시판 대조약인 이소켓의 용출률은 각각 30분에서 13.02와 17.57%, 2시간에서 29.62와 41.46%, 8시간에서 85.25와 89.83%로서 기준에 가장 유사한 용출 패턴을 나타내는 경향

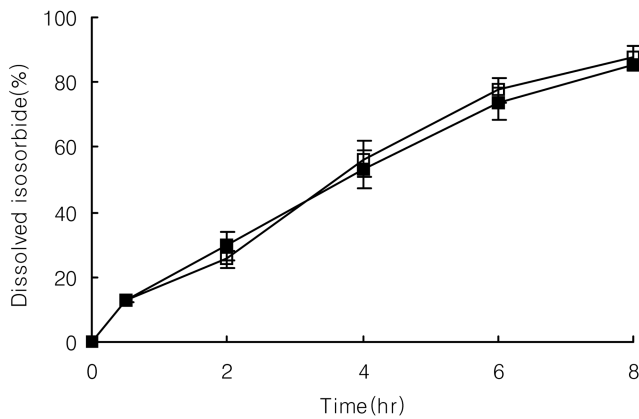


Figure 4—The dissolution curves of isorbide dinitrate before(-■-) and after(-□-) curing with 1% EC coating pellets.

이었지만 초기 2시간까지의 용출률은 대조약에 비해 약간 떨어지는 경향이 있어 이를 조절해야 할 필요성이 있었다 (Figure 3).

용출률의 차이는 일반적으로 방출 조절막으로 사용한 EC가 완벽한 필름 network을 형성하여 기능을 나타내도록 하는 것이 필요한데 이 때 curing 시간과 온도도 영향을 미칠 수 있으므로 이를 확인하기 위하여 50°C에서 30분동안 curing을 실시하여 전과 후의 용출을 검토한 결과 거의 차이가 없어 EC로 코팅된 펠렛의 건조는 균일하게 이루어졌음을 확인하였다(Figure 4).

1% EC로 코팅한 경우 대조약과의 용출을 비교한 결과 초기의 용출률이 떨어지므로 용출률을 증가시키기 위하여 트리아세틴과 디에칠 부틸레이트의 두가지 가소제를 5, 10 및 15%의 농도로 사용하여 가소제의 종류와 농도가 용출률에 미치는 영향을 살펴보았다(Figures 5, 6). 즉 트리아세틴과 디에칠 부틸레이트 모두 농도가 증가함에 따라 초기 30분에서의 용출률이 13.57, 17.25 및 19.39%로 늘어나면서 대조약인 이소켓의 17.09%와 비슷한 용출을 나타내므로 두가지 가소제 모두 초기 방출의 문제를 해결할 수 있었다. 그러나 디에칠 부틸레이트는 초기 방출률은 향상시켰지만 4시간과 6시간의 경우 농도가 증가하면서 오히려 용출률이 약간 감소하는 경향을 나타내므로 가소제로서는 트리아세틴의 경우 더 적당한 것으로 사료된다.

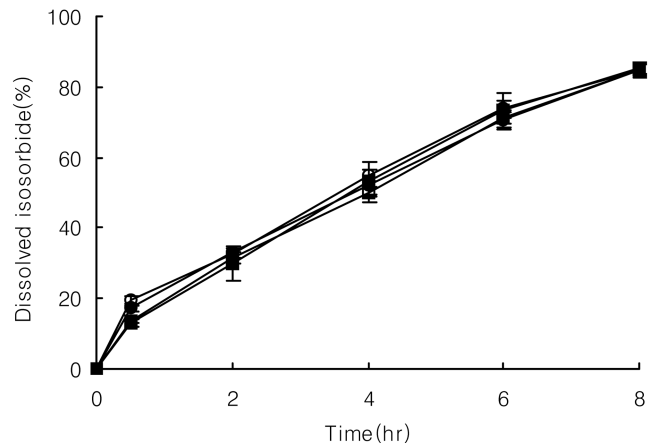


Figure 5—The dissolution curves of isorbide dinitrate from sustained release pellets adding 5, 10 and 15% triacetin. Key; -■- 0%, -□- 5%, -●- 10%, -○- 15%

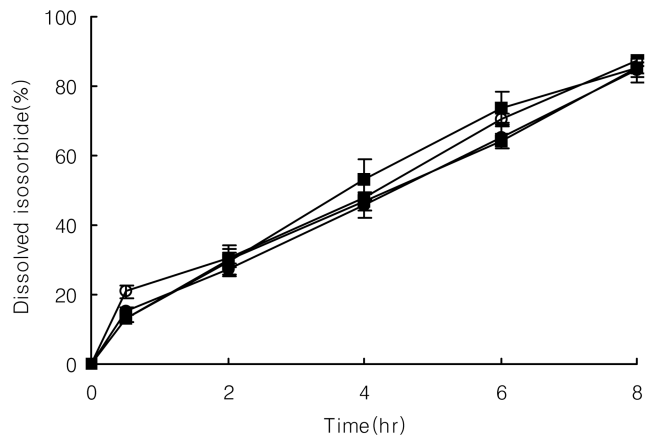


Figure 6—The dissolution curves of isorbide dinitrate from sustained release pellets adding 5, 10 and 15% diethylbutyrate. Key; -■- 0%, -□- 5%, -●- 10%, -○- 15%

차이인자와 유사인자

일반적으로 차이인자(f_1)와 유사인자(f_2)는 각각 0에서 15사이, 50에서 100사이의 수치를 나타내면 두 용출 곡선은 유사한 것으로 간주한다. 이것은 여러 시점 각각에서 대조약과 시험약의 절대평균을 차이가 100% 미만이면 f_2 수치는 50 이상이 되어 두 제제의 용출곡선이 유사한 것으로 판정되어진다.¹¹⁾

앞에서 실시한 비교용출 실험 결과를 정확하게 비교하기

Table III—Difference Factor(f_1) and Similarity Factor(f_2) for Reference Versus Test Products

	1% EC	Triacetin (%)			Diethylbutyrate (%)		
		5	10	15	5	10	15
Difference factor (f_1)	10.41	10.73	8.39	8.06	14.97	15.24	10.94
Similarity factor (f_2)	58.00	57.60	61.52	63.45	51.82	50.09	55.58

위하여 차이인자와 유사인자를 산출하여 Table III에 나타내었다.

1% EC로 코팅한 제제와 초기 방출률을 조절하기 위하여 가소제를 첨가한 제제 모두 용출 실험 결과 초기 시간에서는 각각 7.82, 5.07, 5.48, 5.44, 9.05, 7.66 및 8.26%로 20% 이내의 CV(%)를 나타내어 20%이내 기준을 만족하였고 그 이후 시간에서도 10%보다 작았다.¹²⁾

즉 제조한 이소소르비드 서방형 펠렛들은 모두 처방에 상관없이 FDA가 용출유사성을 인정하는 범위를 만족시켰다. 특히 초기용출을 조절하기 위하여 첨가한 가소제 중 대조약인 이소켓과 비슷한 용출을 보인 트리아세틴을 15% 첨가한 경우 차이인자와 유사인자가 각각 8.06과 63.45를 나타내어 더 유사한 용출을 나타내는 것으로 확인되었으며 오히려 양을 증가하였을 때 용출이 줄어들었던 디에칠부틸레이트는 1% EC로 코팅한 경우에 비하여 상대적으로 유사인자가 낮은 것으로 나타나서 용출 유사성이 더 우수한 트리아세틴이 더 적합한 가소제인 것으로 확인되었다.

결 론

이소소르비드가 함유된 서방형 제제를 개발하기 위해 유동층 코팅기를 사용하여 펠렛 제제로 제조하였으며 약물 방출의 변화를 알아보기 위하여 약물 함유층 및 방출 제어층의 구성성분 변화에 따른 영향을 알아보았으며 방출 제어층에 여러 가지 가소제를 사용하여 초기방출률을 조절하고자 하였다.

1. 유동층 코팅기를 사용하여 제조 공정을 단축하여 함량이 높은 안정한 이소소르비드 서방형 펠렛을 제조할 수 있었다.

2. 이소소르비드를 함유한 과립에 EC 1%를 코팅하면 약물의 방출이 지연되는 것을 알 수 있었으며 가소제로서 트리아세틴을 코팅 중량의 15%로 가하면 초기 방출률을 조절하면서 시판되고 있는 이소소르비드를 함유한 서방형 펠렛 캡슐과 유사한 용출 패턴을 나타내는 것을 확인하였다.

3. 약효동등성을 위한 비교 용출실험 결과 본 연구에서 제조한 시험약과 시판 대조약의 평균 용출률의 차이는 10% 이내로 나타났으며 차이인자 f_1 과 유사인자 f_2 의 값이 0~15와 50~100사이에 있는 것으로 나타나 제제간의 제제학적 동등성이 있음을 확인하였다.

이상의 실험 결과에 따라 유동층 코팅기(side spray method)를 사용하여 기존 제조공정을 단축하면서 회수율이

높은 이소소르비드를 함유하는 서방형 제제를 제조할 수 있었다.

참고문헌

- 1) J. S. Kim and etc., Sustained release pellet of isosorbide dinitrate, KR10-2001-0068947 (2004).
- 2) F. Sadeghi, J. L. Ford and A. Tajabi-Siahboomi, The influence of drug type on release profiles from sustained release-coated pellet, *Int. J. Pharm.*, **254**, 123-135 (2003).
- 3) A. Dashevsky, K. Wagner and R. Bodmeier, pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30D and enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30DP, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 45-49 (2004).
- 4) A. Dashevsky, K. Wagner, K. Kolter and R. Bodmeier, Physicochemical and release properties of pellet coated with Kollicoat[®] SR 30D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release, *Int. J. Pharm.*, **290**, 15-23 (2005).
- 5) H. H. Kim, J. H. Oh and K. Han, A formulation study for the controlled release rate of diltiazemHCl using the multiple drug release system, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **35**(3), 157-163 (2005).
- 6) J. S. Park, J. A. Seo, S. Y. Jeong, S. H. Yuk, B. C. Shin, S. J. Hwang and S. H. Cho, Formulation of sustained release granule for venlafaxineHCl using water-insoluble polymer, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **37**(2), 101-106 (2007).
- 7) FDA, Guidance for industry : Immediate release solid oral dosage form - scale-up and post approval changes : Chemistry, manufacturing and controls : *in vitro* dissolution testing and *in vivo* bioequivalence documentation, Center for drug evaluation and research, rockville, MD November, 1995.
- 8) FDA, Guidance for industry : Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, Center for drug evaluation and research, Rockville, MD August, 1997a.
- 9) FDA guidance for industry, SUPAC-MR : modified release solid oral dosage forms; scale-up and post approval changes; chemistry, manufacturing and controls; *In vitro* dissolution testing and *in vivo* bioequivalence documentation, MD September, 1997b.
- 10) V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe and J. P. Liu, *In vitro* dissolution profile comparison-statistics and analysis of similarity factor, F_2 , *Pharm. Res.*, **15**(6), 889 (1998).
- 11) J. W. Moore and H. H. Flanner, Mathematical comparison of curves with an emphasis on *in vitro* dissolution profiles, *Pharm. Tech.*, **20**(6), 64 (1996).
- 12) M. Choi, C. S. Kang, B. K. Choi, C. H. Hong and K. S. Kim, *In vitro/in vivo* correlation of sustained release diltiazem, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**(4), 321-325 (2002).