

# 덱시부프로펜 서방형 다층층 펠렛 및 정제의 용출 특성 및 평가

## Dissolution characteristics and Evaluation Dexibuprofen in Sustained Multi-layered pellet and tablet

조영호, 이계원(건양대학교)

### 차 례

1. 서론
2. 실험방법
3. 결과 및 고찰
4. 결론

■ keyword : 덱시부프로펜, 다층층 펠렛, 다층정, 용출률

## 1. 서론

질병 치료를 위한 약물 전달 시스템은 치료부위에 약물을 효율적으로 전달함으로써 약물의 부작용을 줄이고 약물에 대한 환자의 순응도를 높이며 효능 및 효과를 극대화할 수 있도록 제형을 설계하여 약물치료를 최적화하는 기술을 말한다. 이러한 약물 전달 시스템을 이용한 경피, 비강 및 경구 제제 등과 관련된 제제의 제조 및 효능에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다[1,2]. 이러한 문제를 해결하고자 서방성제제가 개발되었다. 서방성제제는 제제 내의 약물이 일정한 속도로 장시간 방출되도록 설계된 제형으로 약물의 효능을 극대화시키고, 약물에 의한 부작용을 줄일 수 있는 이점이 있다. 따라서 이러한 서방성제제를 개발하기 위해 많은 연구가 진행되었고, 다양한 제조 방법 중 최근에 널리 이용되는 방법 중 하나가 생체적합성 고분자를 이용하는 것이다[3-5]. 생체적합성 고분자를 이용하여 경구제제의 서방화를 위해 많이 이용되는 고분자로는 메틸셀룰로오스(MC), 에틸셀룰로오스(EC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 및 Eudragit® 시리즈 등의 셀룰로오스 유도체나 아크릴산 유도체가 있다[6, 7]. 이 고분자들의 특성은 체내 복용 시 부작용이 없는 공통된 특성을 가지고, 물에 불용이거나 서서히 용해되는데, 이러한 특성을 응용하여 서방성제제에 적용된다. 특히 각각 다른 특성을 가지는 고분자들의 블렌딩을 통해 넓은 범위의 방출을 유도할 수 있으므로 제제 내에서 약물의 방출을 제어하는데 매우

유리하다[8, 9].

덱시부프로펜은 이부프로펜의 활성체로 이루어져 있어 상대적으로 투여용량 및 부작용이 적고 이에 따라 복용이 용이하도록 투여단위를 줄일 수 있는 장점이 있으나 매우 낮은 용점(약 52°C)으로 인한 취급상의 어려움 및 경구투여용 정제로 압축 시 발생하는 열에 의해 활성성분이 용융되어 캡핑 및 스티킹 등의 생산 상의 어려움이 있다.

최근 덱시부프로펜을 함유하는 속방층 및 서방층으로 구성된 다층정이 개발되어 시판되고 있으나[10] 다층정 제조 시 두 번 타정해야 하는 번거로움이 있어 이를 개선하기 위해서 서방형 펠렛을 개발하여 품질이 일정한 제품을 제조할 수 있도록 하는 것이 필요하다.

본 연구에서는 덱시부프로펜을 함유하는 서방성 펠렛을 유동층 코팅기의 bottom spray method를 사용하여 그리고 Eudragit® RLPO를 이용하여 다층정을 제조하여 약물 방출의 변화 양상과 기전을 평가하여 새로운 formulation 제제의 개발 가능성을 확인하였다.

## 2. 실험방법

### 2.1 시약 및 기기

시약은 덱시부프로펜(Dexibuprofen)은 국전약품(Korea), 펠렛 제조에 사용된 core 물질인 sugar seed(20~30 mesh)는 IPS(Milano, Italy), 에틸셀룰로오스(EC, 10 cp)는 Colorcon(Korea, Seoul), 히프로멜로오스(HPMC,

Pharmacoat 606)는 Shin-Etsu Chemicals(Tokyo, Japan), 히드록시 프로필 셀룰로오스-L(HPC-L)은 Nippon Soda(Tokyo, Japan), SiO<sub>2</sub>는 CABOT Corp.(U.S.A), Corn starch 및 탈크는 파일 약품(Hwasung, Korea)에서, Lactose는 Meggle(Munich, Germany)에서, Avicel PH 101은 FMC Biopolymer(Philadelphia, U.S.A)에서, Calcium phosphate는 삼천약품(Korea)에서, HPMC 60SH-4000은 Shin-Etsu Chemicals(Tokyo, Japan), Eudragit RLPO는 Evonik(Essen, Germany)에서, CMC-Na은 보락(Korea)에서 그리고 트리아세틴은 길풍씨엔팜(Korea)에서 구입하여 사용하였고, 비교 용출실험을 위한 대조약으로는 덱시부펜 ER<sup>®</sup>(한미약품, 제조번호 : 09078)을 사용하였다.

기타 시약 및 용매는 특급 또는 일급을 사용하였다.

HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴은 J.T Baker사(U.S.A)이었다.

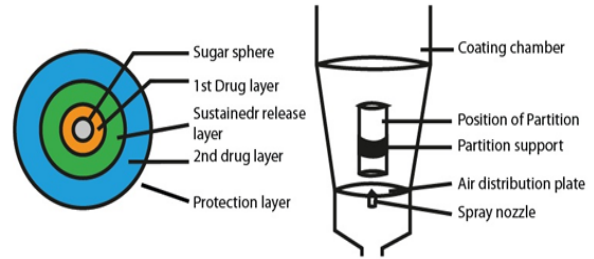
기기로는 유동층 코팅기(YE-EP-FBD-2BGS, Yenchen, Taiwan), 타정기(Mini press-II S/F, Karnavati engineering ltd., India), 용출 시험기(J-IWB, Jisco, Korea), HPLC(Waters alliance 2690 system, U.S.A.), sonicator(JAC 1505, Kodo technology reserch Co., Korea)이었다.

## 2.2 다중층 펠렛 및 정제의 제조

### 2.2.1 다중층 펠렛의 제조

펠렛은 유동층 코팅기(YE-EP-FBD-2BGS, Yenchen, Taiwan)의 bottom method를 이용하여 펠렛 내에서 각각 다른 역할을 하는 여러 층들의 연속적인 코팅 과정을 거쳐 제조하였다[그림 1]. 먼저 inert core(20-30 mesh)에 42.5%(w/w)의 덱시부프로펜을 함유하는 1차 약물층을 코팅하였다. 그리고 약물의 방출을 제어하기 위하여 덱시부프로펜이 포함된 1차 약물층에 에칠셀룰로오스(15, 20 및 25%)와 가소제 트리아세틴으로 이루어진 1차 서방출막, 18.2%(w/w)의 덱시부프로펜을 함유하는 2차 약물층(속방층) 그리고 HPMC와 트리아세틴으로 이루어진 보호 코팅막으로 구성되어지는 코팅을 실시하여 300 mg/cap을 함유하는 다중층 펠렛을 제조하였다. 이 때 layering과 코팅에 사용된 코팅기의 조건과 조성 물질의 양은 표 1과 2에 나타내었고, 1차 서방출성 코팅 과정에서 에칠셀룰로오스와 가소제의 양은 layering 된 전체중량의 비율에 따라 실시하였다. 제조되어진 서방성

다중 펠렛은 24시간 동안 40℃, 오븐에서 aging하였으며 용출 실험 전까지 데시케이터에 보관하였다.



▶▶ 그림 1. Structure of sustained-release double-layer pellets and diagram of the bottom spray

표 1. Formulation of sustained release multilayer coated pellet containing dexibuprofen in outer layer

Process	Ingredients	Formulation(%)		
		A	B	C
1st Drug layer	Sugar Seed (25/30 mesh)		15.0	
	Dexibuprofen		42.5	
	HPC-L		0.8	
	SiO <sub>2</sub>		1.2	
	Talc		1.4	
	Corn starch		0.4	
Sustained release layer	EC(10 cps, Etoce)l	15.0	20.0	25.0
	Triacetin	3.1	3.1	3.1
2nd Drug layer	Dexibuprofen	18.2	13.5	8.5
	HPC-L	0.5	0.5	0.5
	SiO <sub>2</sub>	0.7	0.7	0.7
	Talc	0.6	0.6	0.6
Protection layer	Pharmacoat 606	0.5	0.5	0.5
	Triacetin	0.1	0.1	0.1

표 2. Conditions of coating machine of each process

Factor	Coating Condition
Nozzle size(mm)	0.8
Inlet air(rpm)	110 - 150
Outlet Flow(rpm)	1300
Inlet temperature(℃)	42 - 52
Outlet temperature(℃)	32 - 40
Partition of position	10
Liquid pump(ml/min)	2.4 - 3.2
Filter shaking(sec/min)	2/10

### 2.2.2 다중층 펠렛의 제조

덱시부프로펜 300mg을 50~60℃에서 용융시키고 이를 교반하면서 경질무수규산 110 mg을 서서히 첨가한 후, 약 45분간 교반하여 균질하게 분산이 이루어지도록 하였다. 균질하게 분산이 이루어지면 계속하여 교반하면서 상온까지 냉각시켜 덱시부프로펜 고체분산체를 제조하였다.

미리 제조되어진 고체분산체 150.3 mg(덱시부프로펜으로서 110 mg)에 표 3의 조성에 따라 lactose, Avicel PH

101, CMC-Na, 경질부수규산 및 탈크를 가하여 혼합하여 20호체로 사과한 후, 경도 약 2~3 KP로 타정하여 속 방층 정제를 제조하였다. 그 위에 고체분산체 259.7 mg (텍시부프로펜으로서 190 mg)와 Eudragit RLPO와 HPMC SH-4000과 같은 방출 조절제를 첨가하여 경도 약 8~10 KP로 2차 타정을 실시하여 서방성 다중정을 제조하였다.

표 3. Formulation of sustained release double layer tablet of Dexibuprofen.

Process	Ingredients	Formulation(%)			
		D	E	F	G
Solid dispersion	Dexibuprofen		73.2		
	SiO <sub>2</sub>		26.8		
Immediate release layer	Solid dispersion		72.0		
	Lactose		3.5		
	Avicel PH 101		17.4		
	CMC-Na		1.3		
	SiO <sub>2</sub>		1.8		
	Talc		4.0		
Suatined release layer	Solid dispersion	57.6	57.6	57.6	57.6
	HPMC SH-4000	30.0	-	-	-
	Eudragit® RLPO	-	15.0	20.0	25.0
	Calcium phosphate	8.4	23.4	18.4	13.4
	HPC-L	1.0	1.0	1.0	1.0
	Talc	3.0	3.0	3.0	3.0

### 2.2.3 함량분석

텍시부프로펜 300 mg 해당량을 채취하여 메탄올을 가해 전량을 100 ml로 한 다음 sonication하여 원심분리한 후 상층액 10 ml를 취해 물로 희석하여 0.45 μm 실린지 필터로 여과하여 HPLC에 주입하여 분석하였다. 이때 컬럼은 Micosorb-MV 86200-15 (particle size 5μm, 3.9×250 mm), 이동상은 인산일수소칼륨:아세트니트릴 (52:48), 파장은 224 nm 유량은 1.0 ml/min 그리고 시료 주입량은 20 μl이었다.

### 2.3 비교 용출 및 안정성 실험

제조한 서방성 다중 펠렛 및 다중정(텍시부프로펜으로서 300 mg/cap, tablet)을 시험약으로 하고 시판품을 대조약으로 하여 이들 두 제제간의 용출 시험을 행하였다. 즉 대한약전의 용출시험에 제 2법에 따라 37.5 °C, 100 rpm으로 대한약전 봉해시험법의 제 2액(pH 6.8) 900 ml를 써서 미리 정해진 시간에 5 ml를 취하여 0.45μm 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 평가를 시험약과 대조약의 동등성을 확인하였다 [11-16].

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

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

여기에서 n은 용출율 (%)를 측정하는 시점의 수이고,  $R_j$ 와  $T_j$ 는 각각 시점 j에서 대조약과 시험약의 평균 용출률 (%)이다.

### 2.4 방출 메카니즘 평가

제조된 서방성 다중 펠렛과 다중정으로부터 약물의 방출 메카니즘을 평가하기 위하여 zero order, Higuchi, Korsmeyer-Peppas 그리고 Hixson-Crowell model을 이용하여 분석하였다. lag time이나 burst effect의 도입 여부에 따라 많은 변형 모델들이 있지만 본 연구에서는 다음과 같은 가장 단순한 형태의 식을 적용하였다 [17].

- Zero-order kinetics  $m_0 - m = k_0 \times t$
- Higuchi model  $m_0 - m = k_{1/2} \times t^{1/2}$
- Hixson-Crowell Cube root law  $m_0^{1/3} - m^{1/3} = k_{1/3} \times t$
- Korsmeyer-Peppas model  $m/m_\infty = kt^n$

$m_0$  : 텍시부프로펜 1정 또는 1캡슐당 약물의 함량 (mg)

$m$  : 일정시간 후 용출 되지 않은 약물의 함량(mg)

$k_0$  : Zero-order kinetics의 용출속도 상수 (mg/hr)

$k_{1/2}$  : Higuchi model의 용출속도 상수 (mg/hr<sup>1/2</sup>)

$k_{1/3}$  : Cube root law의 용출속도 상수 (mg<sup>1/3</sup>/hr)

$t$  : 시간 (hr)

$m_t$  : 시간 t에서 방출된 약물의 양

$m_\infty$  : matrix에 함유되어 있는 약물의 양

$k$  : 용출속도 상수

$n$  : 약물 방출 메카니즘과 관련성이 있는 exponent

이의 관련성은 제형의 기하학적 형태에 따라서 조금씩

차이가 있지만 실린더 형태의 경우에는  $n=0.45$ 인 경우 Fickian diffusion을  $n \geq 0.89$ 인 경우 case II transport(zero order)를 따른다고 정의하고 있고  $0.45 < n < 0.89$ 인 경우 anomalous transport(diffusion과 relaxation이 함께 작용)를 따른다고 정의하고 있다. 또 각 다중정의 약물 방출 양상을 비교하기 위하여 설정된 model로부터  $t_{20\%}$ ,  $t_{40\%}$ ,  $t_{60\%}$ 를 산출하여 약물의 방출속도를 평가하였다.

또한 제조한 서방성 다중 펠릿을 단기가속(40 °C, RH 75%)와 실온에서 3개월 동안 보관하면서 외관, 함량 및 용출률의 변화를 검토하였다.

### 3. 결과 및 고찰

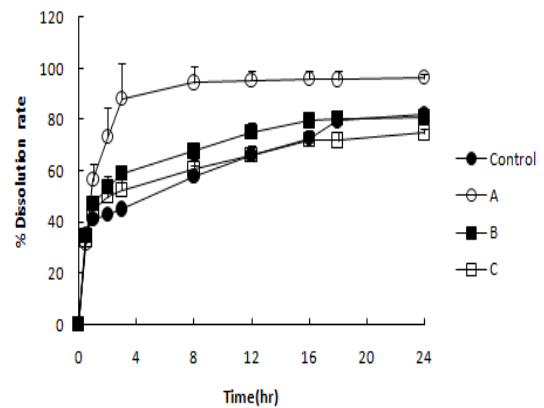
#### 3.1 서방성 다중 펠릿의 함량 분석

덱시부프로펜 서방성 다중 펠릿의 함량 분석을 한 결과 101.2%의 높은 함량을 나타냄으로써 코팅에 의한 약물 손실은 거의 나타나지 않았다. Sugar seed에 덱시부프로펜이 함유된 약물층에 EC로 코팅했을 때, 수득율이 97% 정도로 거의 손실이 없는 것으로 나타났으며 EC로 코팅된 1차 펠릿과 최종 펠릿을 단기가속(40°C, RH 75%)과 실온에 방치하면서 3개월간 형태의 변화를 관찰한 결과 덱시부프로펜의 용출 현상 또는 외관상의 변화 없이 초기 함량을 유지하는 것으로 관찰되어 속방층을 함유하는 2차 약물층의 layering이나 코팅에 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다.

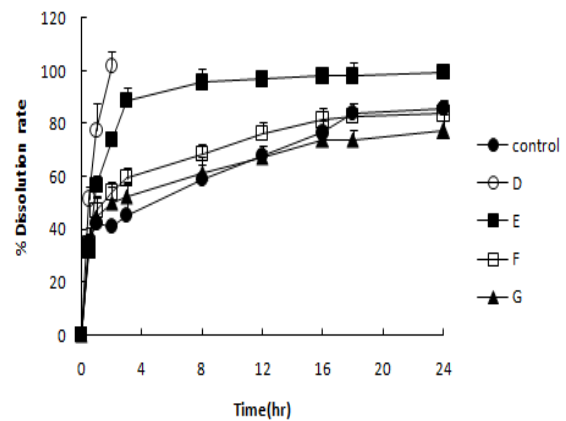
#### 3.2 비교용출실험

1차 방출 조절 코팅막인 EC의 비율에 따른 약물의 용출변화를 검토하기 위하여 EC를 15, 20 및 25%로 각각 코팅한 서방성 다중 펠릿을 제조하여 용출 실험한 결과를 그림 2에 나타내었다. 덱시부프로펜 서방성 다중정의 용출기준은 1시간 후 25~55%, 3시간 후에 35~65%, 24시간 후에 80%이상이다. 에칠셀룰로오스 15%를 함유한 경우 약물의 용출은 제어되지 않고 시판품과 차이를 나타내었으나 20과 25%에서는 용출이 제어되면서 시판품과 비슷한 용출을 나타내어 특히 25%에서 시판 다중정제와 가장 유사하였다. 즉 1시간 후에 시판품과 에칠셀룰로오스 25%를 코팅한 펠릿에서 각각 35.1과 32.9%, 2시간 후에 43.0과 49.9% 그리고 24시간 후에 82.1과

74.7%이었다. 또한 서방성 다중정에서는 HPMC SH-4000 30%를 함유한 경우에는 전혀 용출이 제어되지 않고 2시간 이내에 모두 용출되었으나 Eudragit® RLPO 15, 20 및 25%를 함유하는 경우 모두 용출이 제어되었으며 특히 25%에서 가장 유사한 경향을 나타내었다. 펠릿과 다중정 모두 적당한 제어방출제의 양은 25%인 것으로 나타났다.



▶▶ 그림 3. Influence of different coating levels on *in vitro* dexibuprofen release from sustained release multilayer coated pellets in simulated intestinal fluid(pH 6.8) at 50 rpm for 24 hours.



▶▶ 그림 4. Influence of different polymer amount on *in vitro* dexibuprofen release from sustained release multilayer tablets in simulated intestinal fluid(pH 6.8) at 50 rpm for 24 hours.

#### 3.3 차이인자와 유사인자

차이인자( $t_1$ )는 각 용출률(%)을 측정하는 모든 시점에

서 대조약과 시험약의 두 용출곡선간의 상대오차 (relative error)로서 그 수치가 0일때에는 대조약과 시험약의 두 용출곡선이 일치함을 뜻하며 두 용출곡선의 차이가 증가함에 따라 이 수치는 증가하므로  $f_1$ 이 작을수록 두 용출곡선의 유사성이 증가된다.

표 4. Difference factor( $f_1$ ) and similarity factor( $f_2$ ) dexibuprofen from multilayer pellets and tablets at three time point

Formulation	Initial(2hr)		Mid(8hr)		End(18hr)		Total	
	$f_1$	$f_2$	$f_1$	$f_2$	$f_1$	$f_2$	$f_1$	$f_2$
A	70.7	45.2	63.6	41.2	20.3	58.9	51.5	48.4
B	24.9	67.4	17.3	68.8	1.4	98.0	14.5	78.1
C	16.0	76.2	5.5	89.2	9.7	74.1	10.4	79.8
E	79.4	43.7	62.2	41.2	16.7	61.7	52.8	48.9
F	30.9	63.8	16.3	69.6	1.5	97.5	16.2	77.0
G	21.6	71.2	4.5	91.6	12.3	68.2	12.8	77.0

\* D 통계 불가능

반면 유사인자( $f_2$ )는 0에서 100으로 나타내며 100일때 대조약과 시험약의 두 용출곡선이 완벽히 일치함을 보여주며 0으로 가까워질수록 두 용출곡선의 유사성은 감소하게 되므로  $f_2$ 가 클수록 두 용출곡선의 유사성이 증가된다.

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 50이상 이 되어 두 제제의 용출곡선이 유사한 것으로 판정되어진다.

이 들 사항을 고려하여 위에서 실시한 비교용출 실험 결과를 정확하게 비교하기 위하여 차이인자와 유사인자를 산출하여 표 4에 나타내었다.

용출실험결과와 비슷하게 서방성 이중 펠렛과 이중정 은 모두 에칠셀룰로오스와 Eudragit<sup>®</sup> RLPO의 양이 늘어남에 따라 대조약인 멕시부펜 ER<sup>®</sup> 정과 유사한 경향을 나타내었으며 특히 25% 첨가한 처방 C와 G에서 1시간, 3시간 및 5시간 후에 차이인자와 유사인자는 각각 16.0과 76.2 및 21.6과 71.2, 5.5와 89.2 및 4.5와 91.6 그리고 9.7과 71.4 및 12.3과 68.2으로 대조약과 가장 유사한 용출을 나타내는 것으로 확인되었다.

표 5. Mathematical modeling and drug release kinetics of dexibuprofen from multilayer pellets and tablets

Group	Formulation	Zero-order kinetics		Higuchi model		Hixson-Crowell Cube root law		Korsmeyer-Peppas model	
		$k_0$	$R^2$	$k_{1/2}$	$R^2$	$k_{1/3}$	$R^2$	$kt^n$	$R^2$
pellet	Control-P	0.3310	0.8860	0.6354	0.8739	0.3111	0.8717	0.116	0.8803
	A	0.5380	0.9890	1.0781	0.9475	0.6506	0.9721	0.047	0.9998
	B	0.3980	0.9450	0.8090	0.9698	0.3923	0.9447	0.094	0.9301
	C	0.3660	0.9360	0.7374	0.9618	0.3472	0.9364	0.105	0.9249
	Control-T	0.3260	0.8940	0.6975	0.8660	0.3092	0.8708	0.118	0.8847
Tablet	E	0.5430	0.9950	1.0914	0.9626	0.6732	0.9828	0.046	0.9979
	F	0.4010	0.9390	0.8185	0.9633	0.3981	0.9372	0.093	0.9239
	G	0.3680	0.9280	0.7456	0.9533	0.3514	0.9276	0.104	0.9173

\* D : 통계 불가능

### 3.4 방출 메카니즘

제조된 멕시부프로펜을 함유하는 서방성 다중 펠렛과 다중정으로부터 서방성 고분자에 따른 용출속도를 평가하기 위해서 앞에서 얻은 용출 데이터로부터 Zero-order kinetics, Higuchi model, Hixson-Crowell Cube root law 및 Korsmeyer-peppas의 모델을 적용하여 처방 D는 초기 용출율이 너무 높아 용출 기전을 평가할 수 없어 큰 의미가 없었으나 고분자의 함량에 따라 적용되는 모델은 달라질 수 있을 것으로 평가되었다[표 5]. 본 연구에서는 여러 가지 모델 중 Korsmeyer-Peppas model을 적용하여 평가하여 표 6에 나타내었다. 대조약과 가장 유사한 용출 패턴을 나타내었던 처방 C와 G의 k와 n은 각각 0.094와 0.37 그리고 0.093과 0.42이었다. Korsmeyer-peppas model의 식에서 제형의 기하학적 형태에 따라서 조금씩 차이가 있지만 실린더 형태의 경우에는  $n=0.45$ 인 경우 Fickian diffusion을  $n=0.89$ 인 경우 case II transport(zero order)를 따른다고 정의하고 있고  $0.45 < n < 0.89$ 인 경우 anomalous transport (diffusion과 relaxation이 함께 작용)를 따른다고 정의하고 있다[18, 19].

따라서 에칠셀룰로오스와 Eudragit<sup>®</sup> RLPO의 양이 적을 때에는 diffusion과 relaxation이 함께 작용하는 anomalous transport에 따른다고 설명할 수 있지만 대조약과 유사한 용출패턴에서는 Fickian diffusion을 나타내는 것으로 사료되어진다.

표 6. Release rates and diffusional constants of dexibuprofen from multilayer pellets and tablets using Korsmeyer-Peppas Mode

Formulation	Parameter			T <sub>x%</sub> <sup>b</sup> (min)		
	k	n	R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub> <sup>a</sup>	T <sub>20%</sub>	T <sub>40%</sub>	T <sub>60%</sub>
A	0.116	0.586	1.000	19.0	42.6	163.4
B	0.047	0.413	0.983	17.3	51.1	244.5
C	0.094	0.372	0.982	18.2	54.1	274.3
E	0.009	0.853	0.837	11.6	31.0	94.3
F	0.131	0.612	1.000	19.0	42.4	162.2
G	0.093	0.421	0.982	17.3	51.0	243.1

<sup>a</sup>R<sup>2</sup><sub>adjusted</sub> = 1 - (n-1)/(n-p) × (1 - R<sup>2</sup>), where n is the number of data, p is the number of estimated parameter, R<sup>2</sup> is the correlation coefficient.

<sup>b</sup>T<sub>x%</sub> is the time for x% release(T<sub>x%</sub>) from multilayer pellets and tablets

따라서 덱시부프로펜을 함유하는 서방성 다중 펠렛과 다중정의 방출을 설명하기 위해서는 수학적 모델에 의존하여 평가하기보다는 첨가되어지는 양에 따라 달라질 수 있으므로 모델 비의존적인 유사인자와 차이인자를 가지고 설명하는 것이 바람직한 것으로 사료되어진다.

### 3.5 안정성 실험

최종적으로 제조되어진 덱시부프로펜을 함유하는 서방성 다중 펠렛과 다중정의 외관, 함량 및 용출률의 변화를 3개월 동안 단기가속과 실온에서 보관하면서 관찰한 결과 용융과 같은 외관상의 변화는 나타나지 않고 함량도 초기함량을 그대로 유지하는 것으로 관찰되었다. 또한 초기, 1 및 3개월 후의 용출률 변화를 관찰한 결과 모든 용출 기준시점에서 거의 같은 용출률을 나타내어 안정성이 유지되는 것으로 평가되었다.

## 4. 결론

덱시부프로펜을 함유하는 서방성 다중 펠렛과 다중정을 제조하여 약물 방출의 양상 및 기전을 평가하여 다음과 같은 결론 얻었다.

유동층 코팅기를 사용하여 함량이 높은 안정한 덱시부프로펜 서방성 다중 펠렛을 제조할 수 있었다.

방출조절제로서 에칠셀룰로오스와 Eudrgit RLPO를 25% 그리고 가소제로서 트리야세틴을 코팅 중량의 15%를 가하면 초기 방출률을 조절하면서 시판되고 있는 덱시부프로펜 이중정과 유사한 용출 패턴을 나타내는 것을 확인하였다. 약효동등성을 위한 비교 용출실험 결과 차이인자 t<sub>1</sub>과 유사인자 f<sub>2</sub>의 값이 0~15와 50~100사이

있는 것으로 나타나 두 제제간의 제제학적 동등성이 있음을 확인하였다. 또한 덱시부프로펜을 함유하는 서방성 다중 펠렛과 다중정의 방출을 설명하기 위해서는 수학적 모델에 의존하여 평가하기보다는 첨가되어지는 양에 따라 달라질 수 있으므로 모델 비의존적인 유사인자와 차이인자를 가지고 설명하는 것이 바람직한 것으로 사료되어진다.

### 참고 문헌

- [1] Cho J.C., Khang G., Choi H.S., Lee J.M. and Lee H.B., Preparation of biodegradable PLGA microspheres for sustained local anesthesia and their in vitro release behavior, Polymer(Korea), 2000년
- [2] Wu P.C., Huang Y.B., Change J.I, Tsai M.J. and CTsai Y.H., Preparation and evaluation of sustained release microspheres of potassium chloride prepared with ethylcellulose, Int. J. Pharm., 2003년
- [3] Ebube N.K. and Jones A.B., Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers, Int. J. Pharm., 2004년
- [4] Juárez H., Rico G. and Villafuerte L., Influence of admixed carboxymethylcellulose on release of 4-aminopyridine from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets, Int. J. Pharm., 2001년
- [5] Talukdar M.M. and Kinget R., Swelling and drug release behavior of xanthan gum matrix tablets, Int. J. Pharm.m 1995년
- [6] Roni M.A., Kibria G. and Jalil R.U., In vitro studies of controlled release alfuzosine matrix tablets prepared with ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, Int. J. Pharm. Sci., 2009년
- [7] Rahmouni M., LenaertsV., MassuelleD., DoelkerE., M. Johnson and Leroux J.C., Characterization of binary mixtures consisting of cross-linked high amylose starch and hydroxypropylmethylcellulose used in the preparation of controlled release tablets, 2003년
- [8] Costa P. and Sausa LoboJ.M., Modeling and comparison of dissolution profiles, Eur. J. Pharm. Sci., 2001년
- [9] Kim J.S. etc, Sustained release pellet of isosorbide dinitrate, KR10-2001-0068947, 2004년
- [10] 덱시부프로펜을 함유하는 다중정제, 우종수, 김영훈, 이겨레, 10-2009-0047310
- [11] Kim Hak Hyung. Oh Jin Hwan Han Keon. Han, A formulation study for the controlled release rate of

diltiazem · HCl using the multiple drug release system, J. Kor. Pharm. Sci., 2005년

- [12] FDA, Guidance for industry : Immediate release solid oral dosage form - scale-up and postapproval changes: Chemistry, manufacturing and controls: in vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation. Center for drug evaluation and research, rockville, MD November, 1995년
- [13] FDA, Center for drug evaluation and research, Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Center for drug evaluation and research, Rockville, MD August, 1997a
- [14] 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
- [15] Shah V.P., Song Y.T., Sathe P. and Liu J.P., In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of similarity factor, F2, Pharm. Res., 1998년
- [16] Moore J.W. and Flanner H.H., Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles, Pharm. Tech., 1996년
- [17] Dash S., Murthy P.N., Nah L. and Chowdhury P., Kinetic Modeling on Drug Release from controlled drug delivery systems, Drug Research, 2010년
- [18] Siepmann J. and Peppas N.A., Modeling of drug release from delivery systems based on HPMC, 2001년
- [19] Ritger P.L. and Peppas N.A., A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices, J. Controll. Rel., 1987년

### ● 이 계 원(Gye-Won Lee)



- 1989년 2월 : 충남대학교 약학대학(약학사)
- 1992년 2월 : 충남대학교 약학대학(약학석사)
- 1995년 8월 : 충남대학교 약학대학(약학박사)
- 2002년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약공학과 부교수

<관심분야> : 약물 전달 시스템(DDS), NLC 약물의 가용화 및 나노제제 기술, Method validation development

### 저자소개

#### ● 조 영 호(Yong-Ho Cho)



- 1991년 2월 : 대구대학교 생물공학과(공학사)
- 1993년 2월 : 건국대학교 축산대학원(농학석사)
- 2004년 2월 : 대구대학교 생물공학과(공학박사)
- 2007년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약공학과 부교수

<관심분야> : 기능성 화장품 소재 및 화장품 개발, 피부 면역 증진 소재 및 제형 개발, 난용성 생리활성 물질의 가용화 기술 및 제제 개발