

압축코팅법에 의한 3단계 약물방출형 지속성제제의 제조 및 용출특성

김철수[†] · 권혁노 · 차봉진 · 권종원 · 양중익 · 민신홍

동아제약(주) 연구소
(1992년 5월 11일 접수)

Preparation and Dissolution Characteristics of the Compression-Coated Controlled Release Tablet Exhibiting Three-step Release

Cheol Soo Kim[†], Hyeok Lo Kwon, Bong Jin Cha, Jong Won Kwon,
Joong Ik Yang and Shin Hong Min

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Kyunggi-Do 449-900, Korea
(Received May 11, 1992)

A novel oral controlled release tablet which may offer more uniform drug level in the body than simple zero-order was developed. The tablet is composed of three layers; outer film layer, middle part compression-coated hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) matrix layer, and inner core layer. Each layer contains nicardipine HCl as a model drug. *In vitro* dissolution test showed that the tablet released the drug in clear three steps; a rapid initial release, followed by a constant rate of release, and then a second phase of fast release of drug. The dissolution characteristics could be modified easily by changing the grade of HPMC, thickness of matrix layer, content of methylcellulose in matrix layer, content of active ingredient in each layer. The pH of dissolution medium did not affect the release profile. This three-step release system is expected to raise the blood concentration rapidly to effective level and to maintain effective blood level longer than simple slow-release systems.

Keywords—oral controlled release system, three-step release, compression coating, hydroxypropyl-methylcellulose, nicardipine hydrochloride.

경구용 지속성 제제에 있어서, 혈중 약물농도를 일정하게 지속시키기 위해서는 제제로부터의 약물의 용출속도가 일정하게 유지되는 0차속도 방출형 제제가 이상적인 것으로 종종 생각되어 왔다.¹⁻⁷⁾ 이것은 약물이 위장관의 전 부위에 걸쳐서 신속하고 고르게 흡수된다는 것을 가정한 것이다. 그러나, 일반적으로 약물의 흡수는 위에서 느리고 소장 상부에서는 빠르게 소장하부로 갈수록 다시 느려지는 것으로 알려져 있다.^{1,8)}

따라서 신속하게 약효를 발현하고 장시간 일정한 혈중농도를 유지하기 위해서는, 초기에 신속하게 약물을 방출한 후 일정속도의 방출을 유지한 다음

다시 다량의 약물을 방출하여 위장관 각 부위에서의 흡수속도 차이를 보상해 줌으로써 흡수량을 일정하게 유지하는 것이 바람직하다.^{1,8)}

최근 이러한 단계적 용출특성을 갖는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 매트릭스 제제에 관한 연구가 보고된 바 있는데,^{8,9)} 이러한 매트릭스 제제의 용출특성은 HPMC의 고유한 성질에 기인하는 것으로서 각 단계의 용출특성을 조절하기 어려운 단점이 있었다.

본 실험에서는 압축코팅법을 이용하여 용출패턴이 서로 다른 3층으로 구성된 정제를 제조하여 그 용출특성을 확인하고 각 단계의 용출특성을 조절함으

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

로써, 각 단계의 용출특성 조절이 용이하며 이상적인 흡수패턴을 가지는 경구용 지속성 정제를 개발하고자 하였다. 모델약물로서는 고혈압 치료제인 염산니카르디핀(nicardipine HCl, NCD)을 사용하였다.

실험 방법

재료 및 기기

원료는 염산니카르디핀(Yamanouchi, Japan), 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Shin-Etsu, Japan, Metolose-60SH50, 65SH400, 60SH4000), 히드록시프로필메칠셀룰로오스 2910(Hercules, U.S.A.)를 사용하였다. 타정기는 단발타정기(AR400, Erweka, Germany)를 사용하였고 flow system으로 연결된 용출시험장치(Freund-Jasco, Japan)와 흡광도측정기(Freund-Jasco, Japan)를 사용하여 용출시험을 행하였다.

정제의 설계 및 제조

3단계의 약물방출작용을 갖도록 하기 위하여 초기에 신속한 약물용출작용을 나타내는 필름층과 그 이후 일정한 용출속도를 유지시키는 매트릭스층(압축코팅층), 그리고 후기에 다시 신속한 약물용출작용을 나타내는 핵층의 3층으로 구성되며 각 층마다

Table I—Composition of Each Layer of the Tablet

Core		Matrix		Film	
NCD	5 mg	NCD	10 mg	NCD	5 mg
Avicel	65 mg	HPMC*	340 mg	HPMC 2910	7.5 mg
Corn starch	30 mg	(Metolose 60SH50)		PEG 6000	1.5 mg

*Hydroxypropylmethylcellulose

일정비의 주약을 함유하는 정제를 설계하였다 (Scheme I).

정제의 조성은 Table I과 같다. 먼저 NCD, 아비셀, 옥수수전분을 혼합하고 직타하여 직경 7 mm, 두께 2 mm의 핵정을 제조하였다. 따로 NCD, HPMC를 혼합하여 그 반량을 die에 충전하고 가볍게 압축하여 성형한 다음, 그 정중앙에 핵정을 올려 놓은 후 나머지 반량을 넣고 압축하여 압축코팅정을 제조하였다. 제조한 압축코팅정의 Scheme I에 표시한 a, b, c, d값은 표준편차가 모두 ± 0.02 mm(n=20) 이하로서 일정하였다. 이 압축코팅정을, 디클로로메탄과 이소프로판올의 혼합용매에 NCD, HPMC, PEG 6000을 녹인 필름코팅액을 써서 건조 후의 무게가 9.5 mg 증가될 때까지 dipping method로 코팅하였다.

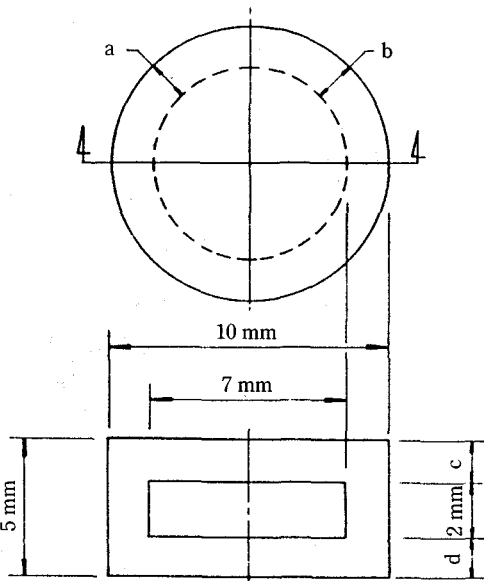
용출시험 및 정량

폴리소르베이트 80을 0.1% 첨가한 pH 5.8 인산염완충액(USP XXII)을 시험액으로 하여 paddle법으로 150 rpm에서 용출시험을 행하였고 357 nm에서 automatic flow system으로 흡광도를 측정하여 정량하였다.

결과 및 고찰

매트릭스층의 HPMC 종류에 따른 용출특성

점도 등급이 다른 HPMC를 사용하여 실험한 결과 매트릭스층에 점도 등급이 낮은 60SH50을 사용한 정제에서는 초기에 신속한 용출을 보인 후 일정속도의 용출을 유지하다가 다시 신속하게 용출되는 뚜렷한 3단계의 용출특성을 나타내었다. 그러나 점도 등급이 비교적 높은 65SH400 및 60SH4000을 사용한 정제는 매트릭스층의 HPMC의 종류로써 전체적인 용출시간 및 두번째 단계의 용출속도를 조절할 수 있을 것으로 생각되었다. 매트릭스층에 60SH50을 사용한 정제의 용출곡선은 S자형을 나타내



Scheme I—Schematic diagram of the compression-coated tablet. Outmost film layer is not shown here.

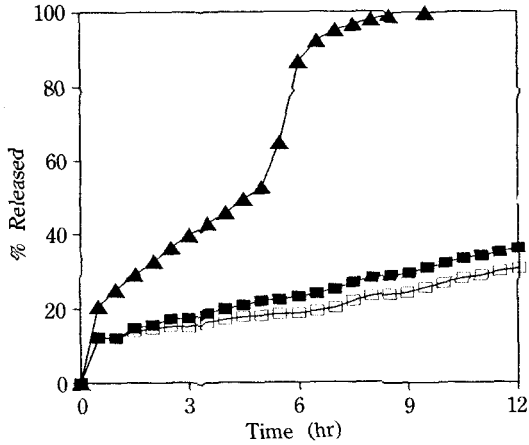


Figure 1—Effect of viscosity grade of HPMC on the release of nifedipine HCl from the compression-coated tablet.

Key: ▲, 60SH50; □, 65SH400; ■, 60SH4000

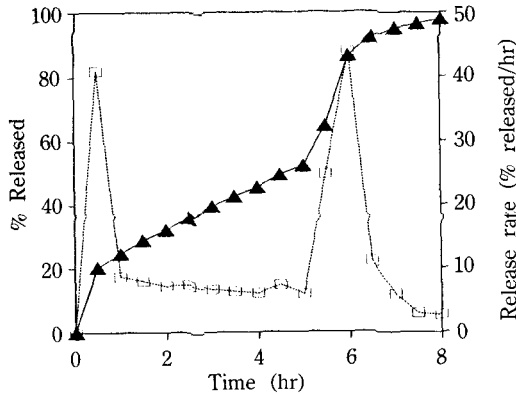


Figure 2—Release rate profile of nifedipine HCl from the compression-coated tablet containing HPMC of 60SH50 in matrix layer.

Key: ▲, % released; □, release rate

었으며 그 용출속도는 초기 30분 및 후기 6시간대에 빠르고 1~5시간까지는 거의 0차속도를 유지하였다 (Fig. 2). 따라서 이 제제를 경구투여할 경우 소화관 상부에서 신속히 약물이 용출되어 유효혈중농도에 도달한 후, 후기 용출에 힘입어 보다 오랫동안 유효혈중농도를 유지할 수 있을 것으로 기대되었다.

용출특성의 pH 비의존성

Metolose 60SH50을 사용하여 정제를 제조하고 폴리소르베이트 80을 0.1% 첨가한 pH 1.2 염산완충액(USP XXII), pH 5.8 인산염완충액(USP XXII),

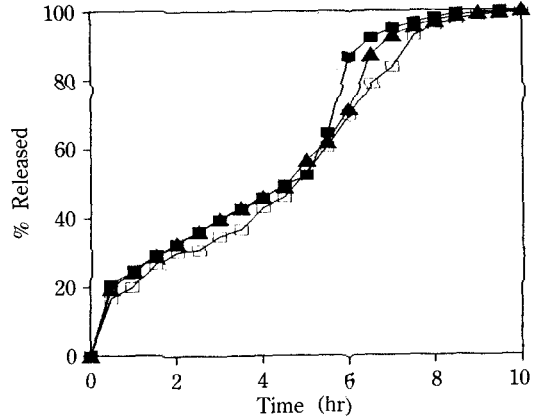


Figure 3—Effect of pH of dissolution medium on the release of nifedipine HCl from the compression-coated tablet.

Key: ▲, pH 1.2; ■, pH 5.8; □, pH 7.2

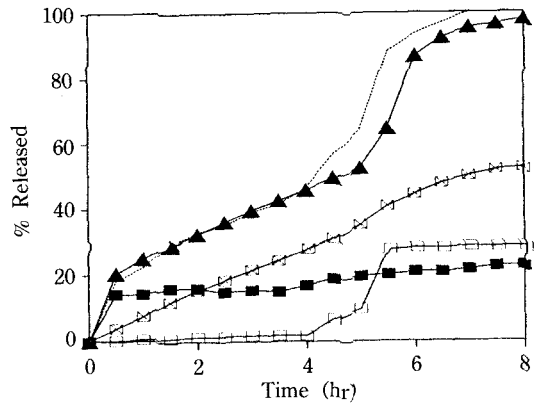


Figure 4—Relationship among the release of each layer and overall release profile.

Key: □, NCD in core; ○, NCD in matrix; ▲, NCD in film; ···, summation; ▲, NCD in 3 layers

pH 7.2 인산염완충액(USP XXII)을 시험액으로 하여 용출시험을 행한 결과 pH 의존성은 보이지 않았다(Fig. 3). 따라서 이 제제의 단계적 용출특성은 소화관의 pH에 무관하며, 소화관의 전 범위에서 이러한 단계적 용출특성을 유지할 것으로 예측된다.

각 층의 용출특성이 전체의 용출특성에 미치는 영향

매트릭스층에 Metolose 60SH50을 사용하고 각각 필름층, 매트릭스층, 핵층에만 NCD를 함유하는 3 종류의 정제를 제조하였다. Fig. 4에서 보는 바와 같이, 각각의 용출곡선을 합산한 가상의 용출곡선은

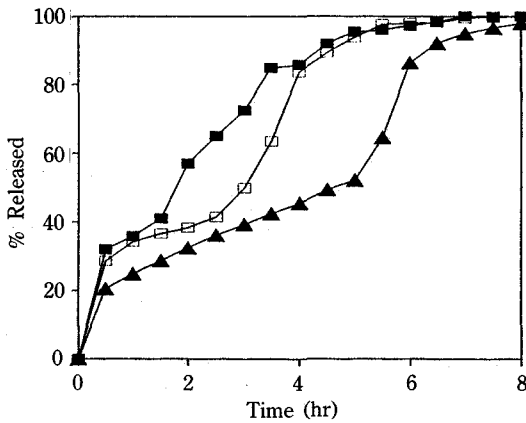


Figure 5—Effect of methylcellulose content in matrix layer on the release of nicardipine HCl.

Key: □, MC 30%; ■, MC 50%; ▲, 60SH50

세 층에 모두 NCD를 함유한 정제의 용출곡선과 거의 일치하였다. 따라서 각 층의 용출특성을 변화 시킴으로써 각 단계별 용출특성 및 전체 정제의 용출특성을 조절할 수 있을 것으로 생각되었다.

메칠셀룰로오스의 첨가에 의한 용출특성의 조절

매트릭스층의 용출을 조절하기 위하여 매트릭스 층에 수용성 고분자인 메칠셀룰로오스(MC)를 일정 비율로 첨가하여 실험하고 Metolose 60SH50만을 사용한 경우와 비교한 결과, MC의 함량을 증가시키면 따라 매트릭스층의 NCD 용출속도는 증가하였고 후기용출이 나타나는 시간도 앞당겨졌다(Fig. 5). 이 결과로부터 매트릭스층에 수용성 고분자인 MC를 첨가함으로써 이 정제의 용출특성을 조절할 수 있음을 알 수 있었다.

매트릭스층의 두께에 의한 용출특성의 조절

일반적인 매트릭스 정제의 용출이 정제의 크기에 영향을 받는 것처럼,¹⁰⁾ 이 정제의 용출특성도 매트릭스층의 두께에 의해 조절될 수 있을 것으로 생각된다. 전체 압축코팅정의 크기를 그대로 유지한 채, 핵정의 직경을 7 mm에서 8 mm로, 두께를 2 mm에서 3 mm로 조정함으로써 매트릭스층의 두께 (Scheme I의 a, b, c, d)를 1.5 mm에서 1.0 mm로, 매트릭스층의 무게를 체적비에 따라 계산하여 268 mg으로 조정하고, NCD 함량을 비롯한 그 외의 조건은 Table I과 같게 하여 제조한 정제를 가지고 용출시험을 행한 결과, 후기 용출시간이 약 2시간

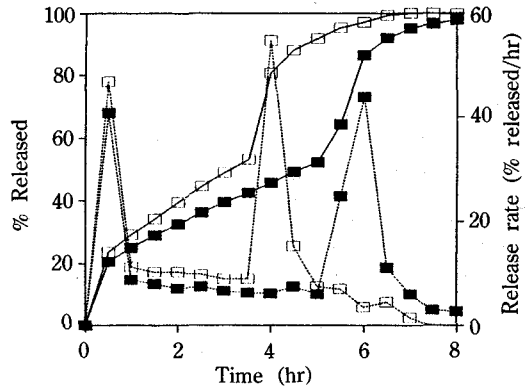


Figure 6—Effect of thickness of matrix layer on the release of nicardipine HCl from the compression-coated tablet.

Key: ■, 1.5 mm; □, 1.0 mm; —, % released; ···, release rate

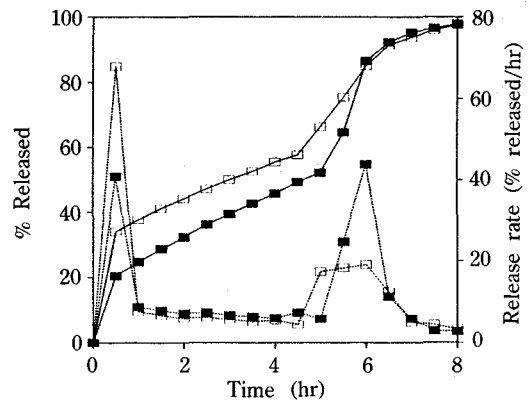


Figure 7—Effect of nicardipine HCl content in each layer on the overall release profile of the tablet.

Key: ■, ratio of NCD content(film : matrix : core)=5 : 10 : 5; □, 10 : 7 : 3; —, % released; ···, release rate

앞당겨졌다(Fig. 6). 따라서 매트릭스층 즉, 압축코팅층의 두께를 조절함으로써 이 정제의 용출특성을 조절할 수 있음을 확인하였다.

각 층의 NCD 함량비의 조절에 의한 단계별 용출량의 조절

Fig. 7에서 보는 바와 같이 필름층, 매트릭스층, 핵층의 NCD 함량비를 5 : 10 : 5에서 10 : 7 : 3으로 변경함으로써 초기 용출량, 유지량 및 후기 용출량의 조절이 가능하였다. 이 결과로부터 각 층의 주약함량을 조절하여 각 용출 단계의 용출량을 용이하게 조절할 수 있음을 알 수 있었다.

결 론

이상적인 흡수패턴 및 약물 혈중농도패턴을 갖는 경구용 지속성 제제를 개발하기 위하여, 압축코팅법을 이용하여 필름층, 매트릭스층(압축코팅층), 핵층의 3층으로 구성된 정제를 제조하고 *in vitro* 용출시험을 행한 결과, 초기의 신속한 방출, 지속적 0차속도방출 및 후기의 신속한 방출로 이어지는 뚜렷한 3단계의 용출특성을 나타내었다. 따라서 이 제제는 소화관 상부에서 하부까지의 흡수속도차를 보상하여 신속히 유효혈중농도에 도달한 후 보다 지속적으로 유효혈중농도를 유지함으로써 종래의 지속성 제제에 비해 이상적인 혈중농도패턴을 유지할 수 있을 것으로 기대된다.

이 제제의 용출특성은 HPMC의 종류, MC의 첨가량, 매트릭스층의 두께, 각 층의 NCD 함량 등을 조절하여 용이하게 조절할 수 있었고, 용출특성이 용출시험액의 pH에 영향을 받지 않음이 확인되어, 소화관 전반에 걸친 pH의 변동 및 소화관 pH의 개인차에 무관하게 적용될 수 있을 것으로 기대된다.

문 헌

- 1) A. Yacobi and E. Halperin-Walega, Oral Sustained Release Formulations: Design and Evaluation, Pergamon Press, 1988, pp.35-56.
- 2) L. Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms, CRC Press Inc., 1987, pp.1-19.
- 3) Y. Samuelov, M. Donbrow and M. Friedman, Sustained release of drugs from ethylcellu-

- lose-polyethylene glycol films and kinetics of drug release *J. Pharm. Sci.*, **68**(3), 325 (1979).
- 4) T.C. Dahl, T. Calderwood, A. Bormoth and K. Trimble, Influence of physico-chemical properties of hydroxypropylmethylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets, *J. Control. Rel.*, **14**, 1-10 (1990).
- 5) B. Farhadieh, S. Borodkin and J.D. Buddenhagen, Drug release from methylacrylate-methylmethacrylate copolymer matrix I: Kinetics of release, *J. Pharm. Sci.*, **60**(2), 209 (1971).
- 6) A.G. Hansson, A. Giardino, J.R. Cardinal and W. Curatolo, Perforated coated tablets for controlled release of drugs at a constant rate, *J. Pharm. Sci.*, **77**(4), 323 (1988).
- 7) N. Najib and M.S. Suleiman, The kinetics of drug release from ethylcellulose solid dispersions, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, **11**(12), 2167-2181 (1985).
- 8) A.C. Shah, N.J. Britten, L.S. Olanoff and J.N. Badalamenti, Gel-matrix systems exhibiting bimodal controlled release for oral drug delivery, *J. Control. Rel.*, **9**, 169-175 (1989).
- 9) Y.H. Park, H.L. Kwon, B.J. Cha, J.W. Kwon, J.I. Yang, S.H. Min, The release profile of hydroxypropylmethylcellulose matrix system containing nicardipine hydrochloride; step-wise release, *Abstract of the 20th Annual Academic Convention and International Symposium on Recent Progress in Drug Delivery Systems*, 1990, p.36.
- 10) Y. Kokubo, Application of hydroxypropylmethylcellulose to sustained release dosage forms, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**(3), 147-155 (1988).