

펠로디핀 방출연장형 펠릿의 용출 특성 평가

박정숙 · 남경완 · 신광현 · 박종범* · 김민수 · 황성주†

충남대학교 약학대학, *삼아약품주식회사
(2007년 4월 26일 접수 · 2007년 5월 23일 승인)

In Vitro Dissolution of Felodipine from Extended-Release Pellets

Jeong-Sook Park, Kyungwan Nam, Kwang-Hyun Shin, Jong-Bum Park*, Min-Soo Kim and Sung-Joo Hwang†

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

*Sam-A Pharmaceutical Co. Ltd., Seoul 135-101, Korea

(Received April 26, 2007 · Accepted May 23, 2007)

ABSTRACT – This study aimed to evaluate and develop Eudragit[®]-coated pellets based on the dissolution using the paddle method. As coating materials, two types of Eudragit[®] were applied to obtain either sustained release form or fast released form. The dissolution test was carried out in phosphate buffer solution (pH 6.5) at 37°C, 100 rpm. In order to develop a sustained release preparation containing felodipine, a comparative dissolution study was done using commercial product as a control. The dissolution at 30 min of felodipine from Eudragit[®] RS or RL-coated pellets were 0.96% and 99.6%, respectively. The weight ratio of Eudragit[®] RL pellets to RS pellets altered the dissolution rate, but did not optimize the dissolution rate. However, the sustained dissolution of felodipine from pellets was optimized by varying the coating ratios of Eudragit[®] RS. It is suggested that the coating ratio of pellets is the main factor which controls dissolution rate. Taken together, Eudragit[®] RS 30D-coated pellets showed the most comparable dissolution rate pattern to commercial product, Splendil[®]. This sustained release pellets for oral delivery system of felodipine was simply manufactured, and drug release behavior was highly reproducible.

Key words – Dissolution rate, Felodipine, Pellet, Eudragit[®], Splendil[®]

펠로디핀(Felodipine, ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl pyridinw-3,5,0dicarboxylate)은 디히드로피리딘(dihydropyridine)계열의 칼슘 길항제로 세포질내의 칼슘농도를 감소시켜 혈관 평활근의 수축을 차단하고 이로 인해 말초혈관의 저항이 감소되어 혈압을 저하시키는 작용을 나타낸다.¹⁾ 그러나 간초회통과효과에 의해 펠로디핀의 경구 생체이용률이 매우 낮고, 위장관과 간에서 대부분 대사되어 대사체로 거의 완전히 배설된다. 투여량의 약 70%가 소변으로 배설되며 나머지는 변으로 배설된다.²⁾

그러나 펠로디핀은 물에 대한 용해도가 약 0.5 mg/L로서 매우 난용성인 물질로 용출과정이 약물 흡수의 속도를 결정하게 된다.³⁾ 현재 난용성 약물의 용출을 개선하기 위한 많은 연구들이 진행되고 있으며,⁴⁾ 포접화합물^{5,6)} 또는 고체분산체^{7,8)}를 제조하거나 계면활성제를 이용하여 펠로디핀의 용해도를 개선하는 방법이 연구되었다.⁹⁾ 그러나, 펠로디핀의 용해도가 현저히 개선되어도 시간이 경과함에 따라 펠로디

핀의 침전이 생성되는 단점이 있으므로, 용출률을 향상시키고 이를 이용하여 서방성 제제를 제조함으로써 생체이용률을 증대시키고자 하는 연구가 시도되었다.⁸⁾

서방성 정제와 같은 단일 단위 제형의 형태로 투여되는 경우에는 그 크기 때문에 유문부 괄약근 통과 속도가 불규칙하여 이에 따른 혈중 농도의 상승과 농도 의존적인 부작용이 발생할 수 있다. 그러나 펠릿 제형은 다른 경구형 제형에 비하여 1) 경구투여 시 위장관 내에서 균일하게 분산되고, 2) 약물의 흡수가 일정하게 이루어지며, 3) 개체 내, 개체 간의 편차가 작고, 4) 제조 공정의 변경이 용이하다는 장점을 가지고 있기 때문에,¹⁰⁾ 이미 많은 다른 약물들에서 펠릿 형태의 약물방출 제조 기법에 관한 연구가 보고된 바 있다.¹¹⁻¹⁴⁾

최근 고분자를 이용한 약물의 방출 조절에 관한 연구가 매우 활발하게 이루어지고 있으며, 특히 메타크릴산계 고분자인 Eudragit[®]가 제약산업에서 다양하게 사용되고 있다.^{5,8,15)} Eudragit[®]은 코팅막 형성제 및 약물 분산체로서 주로 사용되며, 종류와 피막의 두께, 세공의 크기에 따라 약물 방출 속도가 조절된다. Eudragit[®]의 최소 분자량은 약 150,000 정도이며, 소화관 내에서 소화 흡수되지 않고 분변으로 배설되므로 안전하게 사용할 수 있다. 더욱이 필름 형성이 우수할 뿐

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5922, E-mail : sjhwang@cnu.ac.kr

만 아니라 화학적으로 안정하며 불활성이다. 또한, 제형의 제조 시간이 짧고 그 과정이 경제적인 뿐만 아니라 재현성이 있어 근래에 많은 연구가 이루어지고 있다.¹⁶⁾ 특히 Eudragit[®] RL은 십이지장, 공장, 회장 등에서 팽윤되는 특성을 가지고 있어 장용성 코팅에 널리 사용된다. 에칠아크릴산과 메칠아크릴산 및 염화에칠암모늄메타크릴산의 공중합체인 Eudragit[®] RL¹⁷⁾과 RS¹⁸⁾는 물에 용해되지 않고 pH에 영향을 받지 않으므로 서방형제제에 널리 사용되고 있다. 특히 Eudragit[®] RL은 RS보다 4급 암모늄기를 많이 함유하고 있어 물에 대한 투과성이 상대적으로 높은 특징을 가지고 있다.

이 연구에서는 코팅제인 Eudragit[®]의 종류와 사용량을 변화시켜 방출연장형 펠로디핀 펠렛 제제를 제조하고, 제제의 용출시험을 통하여 펠로디핀을 함유하는 펠렛 제제의 최적 코팅 조성을 확립하였다.

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 삼이약품 주식회사에서 자가 제조하여 함량실험을 거친 펠렛 제제이며, 대조약으로는 시판 중인 유한양행의 스프렌딜지속정으로 선정하였다. Eudragit[®] (Röhm Pharma., Germany)은 덕우상사로부터 구입하였고 브롬화세칠트리메칠암모늄은 Avocado Res. Chem. (UK)사의 제품을 사용하였다. 기타의 시약은 모두 Sigma Chemical사 (USA) 제품을 사용하였다. 실험기기는 용출시험기 (Dissolution tester, VK 7000, Vankel, USA)와 분광광도계 (Spectrophotometer, DU-650, Beckman, USA)를 사용하였다.

펠로디핀 펠렛의 제조

펠로디핀 펠렛을 제조하기 위하여 sugar spheres(0.50-0.80 mm in diameter, Germany)을 핵물질(core)로 사용하고, 유당과 옥수수전분 및 펠로디핀의 혼합분말을 산포제로, 포비돈수용액을 결합액으로 하여 CF-granulator(CF-360, Freund Industrial. Co., Ltd., Japan)를 이용하였다. 제조한 펠렛의 직경은 0.8~1.0 mm으로 유동성과 기계적 강도가 우수하였으며, 유동층과립기를 이용하여 기계조한 펠로디핀 펠렛에 방출제어용 고분자인 Eudragit[®] RL-30D와 Eudragit[®] RS-30D로 코팅하였다.

펠로디핀 분석조건

표준액은 펠로디핀 표준품 약 25 mg을 정밀히 달아 에탄올에 녹여 100 m/로 하고 이 액 2.5 m/를 정확히 취하여 정해진 pH의 완충용액으로 희석하여 100 m/로 한 액을 표준

액으로 하였다. 검액 중 약물의 정량은 대한약전 일반시험법 중 흡광도측정법에 따라 파장 365 nm 및 450 nm에서 흡광도를 측정하였고, 여과 후에 검액이 약간 혼탁하기 때문에 각 파장에서의 흡광도 차를 구하여 보정하였다.

펠로디핀의 함량 측정

제제 내의 펠로디핀 함량을 측정하기 위해 펠로디핀으로서 약 5 mg에 해당하는 양을 정밀하게 달아 에탄올 100 m/에 넣어 10분간 초음파진탕기로 진탕 추출한 다음 여과(0.45 μm)하여 흡광도를 측정하였다.

펠로디핀 함유 제제의 용출시험

용출시험은 USP의 "Felodipine Extended-Release Tablets" 항의 용출시험법(Paddle법)에 따라 시험하되, 용출액은 pH 6.5 인산완충용액 900 m/를 사용하였으며, 계면활성제인 브롬화세칠트리메칠암모늄을 동일하게 0.4 w/v%로 첨가하였다. 용출시험은 시작시점으로부터 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 7시간 및 9시간 시점에 시험액을 각각 5 m/씩 취하여 여과한 다음 흡광도를 측정하여 농도를 계산하였다. 시험액 채취 후에는 미리 37±0.5°C로 조절한 신선한 용출시험액 5 m/를 보충하였다.

실험 결과 및 고찰

펠렛 제형을 경질 캡슐에 충전하여 투여하기 때문에 용출 시험 시에도 펠렛을 경질캡슐에 충전하여 시험하는 것이 일반적이다. 그러나 삼이약품의 펠로디핀 제제는 펠렛으로 제조한 약물을 캡슐에 충전한 제형이지만, 스프렌딜지속정과 동일한 방법으로 용출시험을 할 경우 캡슐이 녹으면서 캡슐에 포함된 색소가 빠져나와 용출 약물의 흡광도 측정을 방해하게 된다. 이러한 현상을 막기 위해 캡슐 내부에 충전된 펠렛 만을 basket형 검체통에 넣어 용출시험을 진행하였다. 경질캡슐에 충전하여 용출시험을 할 경우 초기 5-10분 동안 방출이 지연될 수 있으나, 캡슐에 충전하지 않더라도 펠로디핀과 같이 물에 대한 용해도가 낮은 약물의 용출속도는 크게 변화되지 않을 것으로 사료되었다. 또한 Figure 3의 실험 결과에서 펠렛 만을 용출시험한 검체들의 방출이 초기에 지연되었을 경우에도 유의적인 차이를 나타내지 않을 것으로 예측되었다.

코팅제 타입에 따른 영향

각 펠렛을 속방성 코팅제인 Eudragit[®] RL 30D와 서방성 코팅제인 Eudragit[®] RS 30D로 10% 코팅하여 용출시험을

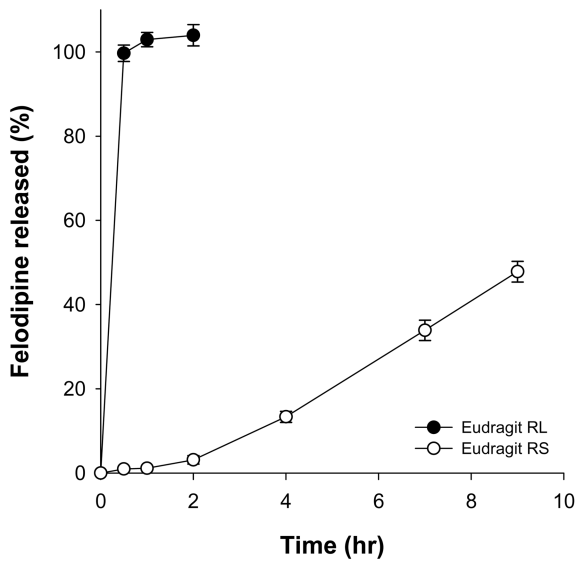


Figure 1—Dissolution profile of felodipine from pellets coated with 10% Eudragit[®] RS 30D or 10% Eudragit[®] RL 30D at pH 6.5, 100 rpm.

하였다. Eudragit[®] RL 30D로 코팅한 펠렛은 용출시험 시작 30분이 경과된 후 약물이 거의 다 방출되어, 2시간 경과 후에는 용출이 완료되었다(Figure 1). 반면 서방성 코팅제인 Eudragit[®] RS 30D로 코팅한 펠렛은 9시간 경과 후에도 50% 이하만 방출되었다. 특히 용출시험 초기 2시간 동안은 매우 낮은 약물 방출율을 보였으나, 2시간 이후에는 비교적 급속한 약물 방출 양상을 나타내었다. 특히, 여기서 사용한 Eudragit[®] RS type과 RL type은 소화관 액에서의 코팅막의 투과도(permeability)에 따라 분류된 것으로서 RS type보다 RL type의 투과도가 훨씬 크기 때문에¹⁹⁾ 약물의 방출속도가 더 빠르게 나타났다.

두 가지 코팅 펠렛 제제의 혼합비율의 영향

Figure 1에서와 같이 속방성을 보이는 Eudragit[®] RL 30D 코팅 펠렛과 서방성을 보이는 Eudragit[®] RS 30D 코팅 펠렛을 적절한 비율로 혼합하면 스프렌딜지속정과 유사한 용출 패턴을 얻을 수 있을 것으로 생각되어, 각각 10% 코팅을 하여 두 펠렛의 혼합비율을 변화시켜 용출시험을 진행하였다. Eudragit[®] RL 30D로 코팅한 펠로디핀 펠렛과 Eudragit[®] RS 30D로 코팅한 펠로디핀 펠렛의 혼합 비율을 2:8, 3:7, 4:6, 5:5로 변화시켜 pH 6.5 완충용액에서 용출 시험을 실시하였다. 그 결과 Figure 2에서와 같이 2시간 시점에서의 용출률은 각각 39.3%, 49.9%, 61.7% 및 74.4%를 나타내었다. 그러나 속방성(RL 30D) 또는 서방성(RS 30D) 단일 코팅 펠렛 만을 용출시험한 결과(Figure 1)에 비해 펠

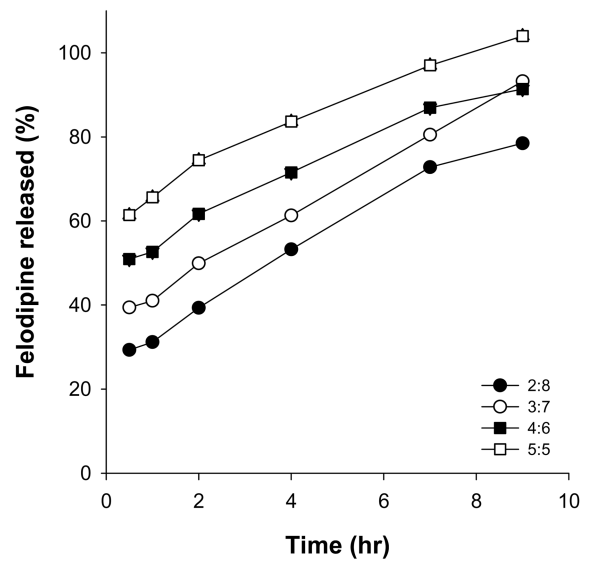


Figure 2—Dissolution profile of felodipine from pellets mixed with varying the ratio of Eudragit[®] RL 30D coated pellets and Eudragit[®] RS 30D coated pellets at pH 6.5, 100 rpm. Each symbol represents the weight ratio of Eudragit[®] RL 30D coated pellets to Eudragit[®] RS 30D coated pellets.

로디핀의 용출이 스프렌딜지속정과 유사하게 나왔으나 용출 양상의 변화가 크지 않아 자체 용출시험 기준에 부적합한 것으로 나타났다(Figure 2). 즉 두 종류의 코팅 펠렛을 어떠한 비율로 혼합하더라도 기울기가 비슷하고 USP의 “Felodipine Extended-Release Tablet”항의 용출시험기준에 적합하지 않아서 단순 혼합으로는 지속성 제제를 제조하기 어려운 것으로 생각되었다.

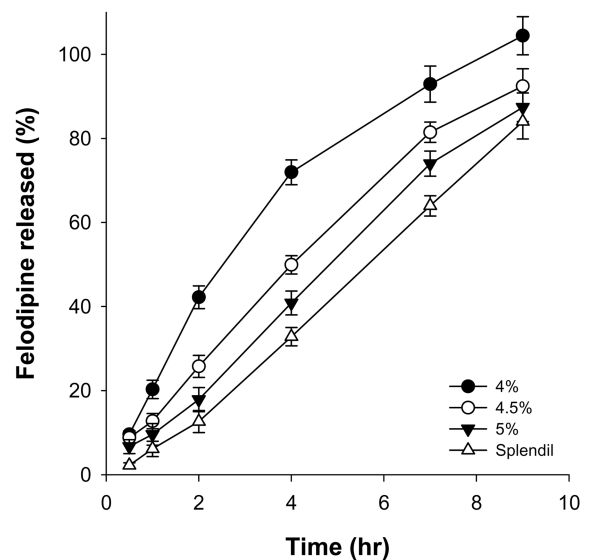


Figure 3—Dissolution profile of felodipine from pellets coated with varying the amount of Eudragit[®] RS 30D at pH 6.5, 100 rpm.

Eudragit® RS 30D의 코팅 비율의 영향

지속성 펠렛 제제를 개발하기 위해 서방성인 Eudragit® RS 30D의 코팅 비율을 10%에서 4, 4.5, 5%로 감소시켜 각각 제조하고 용출률을 비교해 보았다. 그 결과 양호한 용출 양상을 나타내었으며, 4~5%로 코팅한 펠렛 모두 용출 기울기가 스프렌딜지속정과 유사하였으나 용출률은 스프렌딜지속정보다 높게 나타났다(Figure 3). USP의 “Felodipine Extended-Release Tablet”항의 용출 시험기준은 2시간째에 10~30%, 6시간째에 42~68%, 10시간째에 75%이상으로 정하고 있다. 그러나 4%의 코팅 펠렛은 2시간째에 42%, 4시간째에 72%로 용출률이 USP 규정보다 높아서 지속형 제제로 부적당하였다. 4.5%와 5% 코팅 펠렛은 스프렌딜지속정보다 용출률도 우수하고 USP의 펠로디핀 서방정의 용출기준에도 적합하였다. 정제에 비해 펠렛 제형은 다른 경구형 제형에 비하여 위장관 내에서 균일하게 분산될 수 있어서 약물의 흡수가 일정하게 이루어질 수 있다는 장점을 가지고 있기 때문에, 펠로디핀 펠렛 제형의 코팅을 적절히 변화시켜 약물방출 특성이 우수한 경구형 서방성 제제의 개발이 가능할 것으로 생각된다.

결 론

펠로디핀을 함유한 Eudragit® 코팅 펠렛의 용출시험을 통해 Eudragit® RS 30D의 코팅 비율을 변화시켜 초기 방출량과 용출 속도를 조절하여 지속형 제제의 용출시험 기준에 적합하도록 설계하였다. Eudragit® RS 30D 코팅비율을 조절하여 펠로디핀의 용출을 제어함으로써 시판 중인 스프렌딜지속정과 유사한 방출 양상을 나타내는 서방성 제제를 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 2000년도 정부(보건복지부)의 재원으로 보건과학기술진흥사업으로 수행된 연구임(HMP-00-PT-21700-0017).

참고문헌

- 1) E. Saltiel, A. G. Ellrodt, J. P. Monk and M. S. Langley, Felodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension, *Drugs* **36**, 387-428 (1988).
- 2) P. H. Dunselman and B. Edgar, Felodipine clinical pharmacokinetics, *Clin. Pharmacokinet.*, **21**, 418-430 (1991).
- 3) E. Matianne, L. Jan-Erik and S. Mats, New pharmaceutical formulation, *EUPO-Patent*, 01113786 (2001).
- 4) C. K. Kim and J. S. Park, Solubility enhances for oral drug delivery: can chemical structure manipulation be avoided? *Am. J. Drug Del.*, **2**, 113-130 (2004).
- 5) I. K. Chun and J. H. Park, Preparation and controlled release of microcapsules containing ketoprofen- β -cyclodextrin solid dispersion, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**, 33-40 (1992).
- 6) J. Mielcarek, Studies on inclusion complex of felodipine with β -cyclodextrin, *J. Inc. Phenom. Mol. Rec. Chem.*, **30**, 243-252 (1998).
- 7) E. Karavas, E. Georarakis, D. Bikiaris, T. Thomas, V. Katsos and A. Xenakis, Hydrophilic matrices as carriers in felodipine solid dispersion systems, *Progr. Colloid. Polym. Sci.*, **118**, 149-152 (2001).
- 8) Y. S. Gil, S. C. Hong, C. H. Yu, H. J. Shin and J. S. Kim, Improvement of dissolution rate of felodipine using solid dispersion and its sustained release oral dosage form, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 185-190 (2002).
- 9) J. K. Lee, S. W. Yang, B. S. Lee, H. R. Jeon, J. Lee, Y. W. Choi, Formulation of sustained-release tablets of felodipine using hydrophilic polymers and non-ionic surfactants, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **36**, 271-276 (2006).
- 10) R. Bodmeier and O. Paeratakul, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 143-156 (1994).
- 11) 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 30 D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 45-49 (2004).
- 12) N. Sinchaipanid, V. Junyaprasert and A. Mitrevej, Application of hot-melt coating for controlled release of propranolol hydrochloride pellets, *Powder Technol.*, **141**, 203-209 (2004).
- 13) A. Dashevsky, K. Wagner, K. Kolter and R. Bodmeier, Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release, *Int. J. Pharm.*, **290**, 15-23 (2005).
- 14) J. Hamdani, A.J. Moes, K. Amighi, Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization, *Int. J. Pharm.*, **322**, 96-103 (2006).
- 15) J. H. Yang, S. B. La, Y. I. Kim and N. S. Kim, Bio-availability of microspheres containing felodipine, *Yakhak Hoeji*, **44**, 440-447 (2000).
- 16) R. J. Harwood, Polymethacrylates, Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd edition, American Pharmaceutical Association, *The Pharmaceutical Press*, pp. 401-406 (2000).
- 17) Röhm Pharma, Information Sheet, “Eudragit® RL” (1998).
- 18) Röhm Pharma, Information Sheet, “Eudragit® RS” (1998).
- 19) A. Hoegholm, N. Wiinberg, E. Rasmussen and P. E. Nielsen, Comparative effects of amlodipine and felodipine ER on office and ambulatory blood pressure in patients with mild to moderate hypertension. Danish Multicentre Group, *J. Hum. Hypertens.* **9**, S25-28 (1995).