

조합형 반응표면법을 이용한 라푸티딘 함유 즉시 방출성 정제의 개발

김혜인, 송세현*
경성대학교 약학대학

Development and Optimization of an Immediate-Release Lafutidine Tablet Formulation using Combinatorial Response Surface Methodology

Hye In Kim, Seh Hyon Song*
College of Pharmacy, Kyungseong University

요약 본 연구의 목적은 반응표면법을 이용하여 라푸티딘을 함유하는 즉시 방출성 정제를 개발하는 것이다. 설계기반품 질고도화(QbD)에 근거하여 습식 과립공정으로 제조된 과립물의 유동성, 정제의 압축공정에서의 타정성, 제조된 정제의 약물방출을 중요품질특성으로 선정하였다. 정제의 첨가제 사용량과 제조공정변수가 중요품질특성에 미치는 영향을 반응표면법을 이용하여 확인한 후 첨가제의 사용량과 제조공정변수를 최적화하였다. 결합제로 hydroxypropyl cellulose(HPC), 붕해제로 croscarmellose sodium(CCS), 용매로 물을 사용하여 과립물의 흐름성과 약물방출에 미치는 영향을 Box-Behnken design(BBD)으로 평가한 후 사용량을 최적화하였다. 타정을 위한 활택제 사용량과 활택제의 혼합시간이 정제의 tensile fracture stress와 ejection stress에 미치는 영향을 central composite design(CCD)를 이용하여 평가한 후 최적화하였다. 중요품질특성인 유동성이 좋으며 약물의 즉시 방출을 나타내는 정제의 조성으로 HPC 9.79 mg, CCS 6.03 mg, water 90.0 mg가 제안되었으며, 정제의 압축공정에서 우수한 타정성을 나타내는 활택제 사용량과 활택제 혼합시간은 각각 1.21 mg, 1 분이었다. Dynamic powder compaction analyzer로 최적화된 정제를 평가하였을 때, tensile fracture stress는 3.37 MPa, ejection stress는 0.68 MPa로 생산 완전성이 확인되었다. 본 연구에서는 반응표면법인 BBD와 CCD를 조합하여 중요품질특성에 주요한 영향을 나타내는 핵심물질특성과 핵심공정변수를 최적화하였다. 조합형 반응표면법을 이용한 연구방법은 QbD에 기반한 최적화된 의약품 처방을 도출하는데 효과적이었으며, dynamic powder compaction analyzer를 활용한 타정성 평가법은 정제의 스케일업 연구에 유용하게 사용될 수 있다.

Abstract A formulation study using response surface methodology (RSM) was conducted to develop an immediate-release tablet containing Lafutidine. Based on the QbD (Quality-based Design), the flowability of granules manufactured using a wet-granulation process, tabletability in a tablet compression process and drug release of manufactured tablets were selected as Critical Quality Attributes. After confirming the effect of the number of pharmaceutical excipients used in tablets and parameters of the manufacturing process, the number of pharmaceutical excipients and parameters of the manufacturing process was optimized. The effects of binder, disintegrant and solvent on the flowability and drug release were evaluated using Box-Behnken design (BBD), followed by determination of the number. The effects of lubricant and lubricant mixing time on tensile fracture stress and ejection stress of tablets were evaluated using the Central Composite Design (CCD). Optimized tablets designed using RSM showed immediate drug release (dissolution rate at 15 min, 90.6 %), high tensile fracture stress (3.37 MPa) and low ejection stress (0.68 MPa). The combinatorial RSM combining BBD and CCD to optimize the attributes of critical material and parameters of critical process can be used for tablet formulation studies.

Keywords : Lafutidine, Response Surface Methodology, QbD, Box-Behnken Design, Central Composite Design, Immediate-Release, Critical Quality Attribute, Flowability, Tabletability, Tensile Fracture Stress, Ejection Stress

본 논문은 2019학년도 경성대학교 「신입교원 특별연구비」에 의하여 연구되었음.

*Corresponding Author : Seh Hyon Song(Kyungseong Univ.)

email: shsong@ks.ac.kr

Received November 22, 2021

Revised December 14, 2021

Accepted January 7, 2022

Published January 31, 2022

1. 서론

라푸티딘(LFT)은 위장장애를 치료하는 2세대 히스타민 H₂ 수용체 길항제이다. 경구 투여된 라푸티딘은 소장 상부에서 선택적으로 흡수된 후, 위세포의 히스타민 H₂ 수용체에 결합하여 위산 분비를 억제한다. 라푸티딘의 T_{max}는 0.5~2시간으로 빠르게 흡수되며, 주로 간에서 CYP3A4 효소에 의해 대사되고 반감기는 3시간이다[1]. 국내에서는 성인 기준 1회 10 mg을 1일 2회 투여하는 스토가정(Stogar[®], 보령제약)이 시판되고 있다.

설계기반품질고도화(Quality by Design, QbD)는 의약품 연구개발, 제조와 품질관리 측면에서 발생 가능한 위험을 사전에 예측하고, 과학 및 통계 기술을 기반으로 의약품의 품질을 고도화하는 시스템이다[2]. QbD의 등장으로 의약품의 개발과정 중 연구자의 경험과 지식을 바탕으로 한 번에 하나의 변수를 변경해가는 OFAT (One-Factor At a Time) 방식의 실험법은 신속하고 효율적인 실험 결과 도출을 목적으로 하는 실험계획법 (DoE)으로 대체되고 있는 상황이다[3]. 실험계획법 중 하나인 반응표면법(Response Surface Methodology, RSM)은 여러 개의 변수가 복합적인 작용을 하면서 어떤 반응에 영향을 주고 있을 때, 변수의 변화가 나타내는 반응표면에 대해 통계 도구를 이용하여 분석하는 실험계획법을 말한다. 제약분야에서는 반응표면법 중 central composite design(CCD)과 Box-Behnken design(BBD)이 다양하게 활용되고 있다[4]. CCD는 2차 모형에 적합하도록 2단계 요인설계법에 중심점과 축점을 추가한 설계법으로 순차 실험에 유용하며, BBD는 극한 조합에 해당하는 요인설계의 꼭지점을 포함하지 않는 설계법의 한 유형으로 변수에 대해 안전영역을 알고 있는 경우에 적용하며 요인 공간의 중심에서 예측 정밀도가 높다[5].

본 연구에서 LFT 정제는 습식과립법(wet granulation method)으로 제조한 과립물을 정제로 압축, 성형하여 제조하고, 제조된 정제는 신속한 약효 발현을 위해 빠른 약물 방출을 나타내도록 처방화 연구를 수행하였다. 목표제품특성(Target Product Profile, TPP)은 LFT를 함유한 즉시 방출성의 정제로 설정하고, TPP를 달성하기 위해 정제의 용출률을 중요품질특성(Critical Quality Attribute, CQA)으로 지정하였다[6]. CQA에 영향을 미치는 핵심물질특성(Critical Material Attribute, CMA)으로 약물방출과 과립의 유동성에 영향을 미치는 결합제, 붕해제, 결합용매를 선정하고, 핵심공정변수(Critical Process Parameter, CPP)는 정제의 압축성

형을 위한 활택공정으로 정하였다[7].

반응표면법 중 검토된 범위내에서 사용량을 결정하기 위한 처방의 조성연구에는 BBD를, 그리고 사용량과 공정변수를 동시에 결정하기 위해서는 CCD를 선택 및 조합하여 처방화 연구를 수행하였다.

실제 생산을 위한 스케일업 연구에서 실험실적 결과는 대량 생산규모에서 예상치 못한 결과를 초래하는 경우가 많으며, 정제의 생산에서는 정제로의 압축·성형과정에서 여러 문제가 높은 빈도로 발생한다[8]. 본 연구에서는 정제의 압축·성형과정에서 발생가능한 시행착오를 감소시키기 위해 최근 개발된 dynamic powder compaction analyzer(DPCA)를 이용한 결과를 DoE에 적용하였다. DPCA는 대규모 생산을 위한 스케일업 연구의 전단계에서 소량의 시료를 사용하여 정제의 압축·성형과정에서의 detachment stress와 ejection stress를 측정하기 위하여 고안된 분석장치이다[9].

본 연구에서는 LFT를 함유하는 즉시 방출성 정제를 개발하기 위해 QbD에 기반한 조합형 반응표면법을 적용하여 실제 대규모 생산에 적용이 가능한 최적화된 처방과 제조공정을 설계하고자 한다.

2. 실험방법

2.1 재료 및 시약

Lafutidine은 엔지켐생명과학(South Korea)에서 구입하여 사용하였고, 유당일수화물(Pharmatose[®] 200M)는 DFE Pharma(Netherlands) 그리고 미결정셀룰로오스(Avicel[®] PH-101)는 DuPont(USA)에서 공급받았다. 결합제로 hydroxylpropyl cellulose(HPC-L)는 Nippon soda(Japan)에서, 붕해제로 croscarmellose sodium(CCS, Primellose[®])은 DFE Pharma(Netherlands)에서, 활택제로 magnesium stearate는 FACI(Italy)에서 공급받아 사용하였다. 시약급의 sodium 1-pentanesulfonate(Sigma-Aldrich, USA)를 사용하였고, HPLC grade의 acetonitrile, methanol과 인산은 삼전순약(South Korea)에서 구입하여 사용하였다.

2.2 정제의 제조

주성분인 LFT를 100호체로 사과하여 균일하게 한 후, Pharmatose[®] 200M, Avicel[®] PH-101, HPC-L, CCS와 혼합하고 20호체로 체과하여 혼합물을 제조한다. 혼

합물에 물을 용매로 첨가한 후 연합하고, 16호체를 사용하여 제립한 후 50 °C에서 건조한다. 건조물은 18호체를 사용하여 정립한 후 magnesium stearate를 넣어 혼합하고 타정기를 사용하여 250 mg의 정제로 압축성형하였다. 제조과정 중 혼합 및 연합공정은 혼합기(ERWEKA all-purpose equipment; ERWEKA, Germany)를 사용하고, 정제의 타정공정에는 단발 타정기(RAON XENA-I; RAON XENA, South Korea)를 사용하였다.

2.3 유동성 측정

습식과립법으로 제조한 LFT 함유 과립물은 밀도시험기(COPLY Tapped Density Tester JV 2000, UK)를 이용하여 밀도를 측정하였다. 과립물을 100 ml 매스실린더에 넣고 부피밀도(Bulk Density, BD)를 측정 후, 이어서 250회 탭핑하여 압축밀도(Tapped Density, TD)를 측정하였다. 측정된 BD와 TD를 Eq. (1)에 따라 compressibility index(CI, %)를 계산하였다. 과립입자간의 공극률이 증가하면 유동성이 감소하여 흐름성이 불량해지고 CI가 증가한다[10]. 미국약전(USP)에서는 CI에 따라 10 % 이하 (excellent), 11-15 % (good), 16-20 % (fair), 21-25 % (passable), 26-31 % (poor), 32-37 % (very poor) 그리고 38 %이상 (very, very poor)으로 유동성을 구분한다.

$$CI = 100 \times (TD - BD) / BD \quad (1)$$

2.4 약물 방출 시험

정제로부터 LFT의 방출을 시험하기 위하여 Vision Classic 6(Hanson dissolution tester, USA)를 사용하여 용출시험(dissolution test)을 수행하였다. 대한민국 약전(12개정)의 용출시험항 중 제2법(패들법)에 따라 900 ml, pH 1.2 용출액에서 50 rpm의 회전속도로 LFT 함유 정제의 용출을 시험하였다. 시험개시 후 15분에서 용출액을 채취하여 PVDF 재질의 0.45 mcm syringe filter(Millipore, USA)로 여과한 액을 HPLC 1200 Series(Agilent, USA)를 사용하여 분석하였다. 즉시 방출성은 식전 상태(fasting condition)의 위배출시간이 15~20분인 것을 고려하여, 용출시험 개시 후 15분 시점에서 정제로부터 85 %이상의 LFT가 방출되는 것으로 정하였다[11].

2.5 과립 조성의 설계

과립물의 유동성과 약물의 방출에 주된 영향을 나타내는 결합제, 붕해제 그리고 결합용매의 사용량을 최적화하는 RSM으로 BBD를 이용하였다. 3수준, 3요소, 3번의 중심점 반복을 포함하여 총 15개의 실험을 수행하였다. 선행연구를 통해 Table 1과 같이 CI(Y_1), dissolution rate(Y_2)를 종속변수(response variable)로 선정하고, HPC-L 사용량(X_1), CCS 사용량(X_2) 그리고 water 사용량(X_3)을 독립변수(independent variable)로 하여 15개의 실험점(experimental run)을 Design-Expert® software(version 12; Stat-Ease Inc., Minneapolis, USA)를 이용하여 Table 2와 같이 생성하고 그에 따른 실험결과를 Eq. (2)로 표현되는 2차다항모델(quadratic polynomial model)에 대입하여 적합한 모델을 구하였다. 분산분석(ANOVA)과 적합성 결여 검정(lack of fit test)을 통해 모델에 대한 적합성을 검증할 때, 모델에 대한 p -value가 0.05 미만이고($p < 0.05$), 적합성 결여 검정의 p -value가 0.1 초과($p > 0.1$)인 것을 적합한 것으로 판정하였다[12].

$$Y = k_0 + k_1 X_1 + k_2 X_2 + k_3 X_3 + k_4 X_1 X_2 + k_5 X_2 X_3 + k_6 X_1 X_3 + k_7 X_1^2 + k_8 X_2^2 + k_9 X_3^2 \quad (2)$$

Where, Y denotes the measured response, k_0 - k_9 denotes regression coefficients, X_1 - X_3 denote independent factors

선정된 모델로 목표하는 종속변수를 나타내는 최적의 조성과 예측치를 산출하고 이를 재현한 실측치의 차이를 비교하여 예측오차를 산출하였다.

2.6 타정성 측정

활택된 과립은 Dynamic Powder Compaction Analyzer(Gamlen D1000; Gamlen Instrument, UK)를 이용하여 ejection force와 breaking strength를 측정하였다. 측정과정은 Fig. 1과 같이 다이(die)에 1정 중량에 해당하는 활택된 과립을 채우고 200 MPa의 타정압력을 가하여 정제로 압축성형한 후(step 1), 다이를 90°로 회전시키고 base를 이동시켜 정제를 ejection cavity로 위치시킨다(step 2). 다이내의 정제를 펀치를 이용하여 다이로부터 정제가 배출되는 과정에서 ejection force를 측정 후(step 3) 배출된 정제를 사용하여 정제의 직경, 두께, 경도를 측정한다. 정제의 타정성 비교를 위한 tensile fracture strength(TFS)와

ejection stress는 Eq. (3), (4)로 산출하였다.

$$TFS = 2B / (\Pi \times D \times t) \quad (3)$$

$$Ejection\ stress = E / (\Pi \times D \times t) \quad (4)$$

Where, E denotes ejection force, D denotes tablet diameter, t denotes tablet thickness

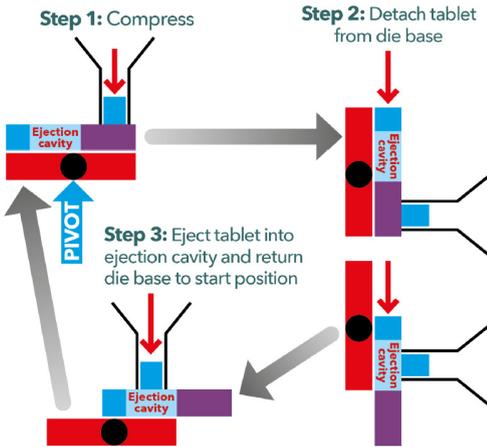


Fig. 1. Operation order of dynamic powder compaction analyzer[13]

2.7 활택 공정의 설계

BBD를 이용하여 설계된 과립물 조성에 기초하여, 정제의 활택 공정을 설계하였다. 활택 공정의 설계에서는 정제의 타정성에 주된 영향을 미치는 활택제 사용량과 활택제 혼합시간을 최적화하기 위하여 CCD를 이용하였다. 활택제인 magnesium stearate 사용량(X_1), 활택제 혼합시간(X_2)을 독립변수로 정하고, 중요 특성을 평가하기 위해 Table 3과 같이 TFS(Y_1)와 ejection stress(Y_2)를 종속변수로 채택하여, 3수준, 2요소, 3번의 중심점 반복을 포함하여 총 11개의 실험을 수행하였다. 11개의 실험점 생성, 모델의 적합성 확인, 예측치 산출은 상기 과립조성의 설계와 같이 Design-Expert[®]를 이용하였으며, 11개의 실험점과 결과는 Table 4와 같다.

2.8 통계분석

과립 조성과 활택 공정의 최적화를 위해 Design-Expert[®] software(version 12; Stat-Ease Inc., Minneapolis, USA)로 분산분석(ANOVA), 적합성 결여 검정(lack of fit test), 회귀분석을 수행하여 해당모델을 검증하였으며 p -value는 0.05 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 간주하였다.

Table 1. Variables in Box-Behnken design

Independent variables		Levels		
		-1	0	+1
X_1	The amounts of hydroxypropyl cellulose(mg)	4	8	12
X_2	The amounts of croscarmellose sodium(mg)	2	6	10
X_3	The amounts of water(mg)	60	75	90
Response variables		Goal		
Y_1	Compressibility index(%)	Minimization		
Y_2	Dissolution rate(%)	Maximization		

Table 2. Experimental matrix and observed responses from randomized runs in Box-Behnken design

Run	Independent variables			Response variables	
	X_1	X_2	X_3	Y_1	Y_2
1	4	2	75	18.37	86.69
2	12	2	75	14.14	83.17
3	4	10	75	20.71	89.28
4	12	10	75	14.80	84.61
5	4	6	60	21.65	91.34
6	12	6	60	16.33	86.39
7	4	6	90	18.37	91.28
8	12	6	90	14.06	87.38
9	8	2	60	17.35	88.91
10	8	10	60	19.80	81.11
11	8	2	90	13.27	85.48
12	8	10	90	15.93	87.32
13	8	6	75	19.00	89.83
14	8	6	75	18.56	88.46
15	8	6	75	18.97	88.64

3. 결과 및 고찰

3.1 과립 조성의 설계

과립의 구성성분인 결합제, 붕해제, 결합용매의 사용량을 결정하기 위해 15개 실험을 수행하여 구한 2차모델은 Eq. (5), (6)과 같으며, 분산분석(ANOVA) 결과는

$$Y_1 = 18.84 - 2.47X_1 + 1.01X_2 - 1.69X_3 - 0.42X_1X_2 + 0.25X_1X_3 + 0.05X_2X_3 - 0.41X_1^2 - 1.43X_2^2 - 0.83X_3^2 \quad (5)$$

$$Y_2 = 88.97 - 2.56X_1 + X_2 - 1.21X_3 - 0.3X_1X_2 + 1.12X_1X_3 - 0.1X_2X_3 - 0.62X_1^2 - 2.4X_2^2 - 1.63X_3^2 \quad (6)$$

Table 5와 같다.

Y_1 과 Y_2 의 모델에 대한 p -value는 각각 0.0005, 0.0092로 확인되어 두 종속변수(Y_1, Y_2)는 모델에 잘 맞았다($p < 0.05$). 또한, 적합성 결여 검정의 p -value는 Y_1 과 Y_2 에 대해 각각 0.1241, 0.2536으로 확인되어 모델은 적합하였다($p > 0.1$). 추가하여 종속변수에 대하여 회

Table 3. Variables in central composite design

Independent variables		Levels		
		-1	0	+1
X_1	The amounts of magnesium stearate(mg)	1.2	3.0	4.8
X_2	Mixing time(minute)	1.0	3.0	5.0
Response variables		Goal		
Y_1	Tensile fracture strength(MPa)	Maximization		
Y_2	Ejection stress(MPa)	Minimization		

Table 4. Experimental matrix and observed responses from randomized runs in central composite design

Run	Independent variables		Response variables	
	X_1	X_2	Y_1	Y_2
1	1.2	1.0	3.30	1.27
2	4.8	1.0	2.82	0.97
3	1.2	5.0	3.11	1.40
4	4.8	5.0	2.29	0.72
5	0.5	3.0	3.48	1.38
6	5.5	3.0	2.56	0.70
7	3.0	0.2	3.32	0.86
8	3.0	5.8	2.80	0.83
9	3.0	3.0	2.86	1.16
10	3.0	3.0	2.69	1.26
11	3.0	3.0	2.80	1.18

Table 5. Analysis of variance for quadratic model of the experimental responses in Box-Behnken design

Source	DF	Y_1 (Compressibility index)			Y_2 (Dissolution rate)		
		SS	F value	p-value	SS	F value	p-value
Model	9	90.50	35.16	0.0005	112.36	10.56	0.0092
X_1	1	48.86	170.84	< 0.0001	52.53	44.45	0.0011
X_2	1	8.22	28.75	0.0030	8.00	6.77	0.0481
X_3	1	22.78	79.66	0.0003	11.76	9.95	0.0252
X_1^2	1	0.6257	2.19	0.1991	1.42	1.20	0.3225
X_2^2	1	7.52	26.28	0.0037	21.19	17.93	0.0082
X_3^2	1	2.54	8.88	0.0308	9.80	8.29	0.0346
X_1X_2	1	0.7056	2.47	0.1770	0.36	0.3046	0.6048
X_1X_3	1	0.2550	0.8918	0.3884	5.03	4.28	0.0933
X_2X_3	1	0.0110	0.0386	0.8521	0.04	0.0338	0.8613
Residual	5	1.43	-	-	5.91	-	-
Lack of fit	3	1.31	7.22	0.1241	4.86	3.10	0.2536
Pure error	2	0.1209	-	-	1.05	-	-
Total	14	91.93	-	-	118.27	-	-

X_1 , the amounts of hydroxypropyl cellulose; X_2 , the amounts of hydroxypropyl cellulose; X_3 , the amount of water
DF, degrees of freedom; SS, sum of squares

귀분석(regression analysis)을 하였을 때, Y_1 에 대해서는 0.9844(R^2), 0.9564(adjusted- R^2)이고, Y_2 에 대해서는 0.9500(R^2), 0.8601(adjusted- R^2)이었다.

Table 5에서 Y_1 과 Y_2 에 대하여 X_1 , X_2 그리고 X_3 의 p -value가 모두 0.05 미만으로 유의미한 직접효과(direct effect)를 나타내는 것으로 확인되었다. Y_1 과 Y_2 모두에서 변수간의 모든 상호작용(X_1X_2 , X_1X_3 , X_2X_3)은 유의미하지 않은 것으로 나타났다($p > 0.05$). 이차효과(quadratic effect)는 X_2^2 의 p -value가 0.0037(Y_1), 0.0082(Y_2)로 나타나 X_2^2 에서만 유의미하고, X_1^2 과 X_3^2 는 유의미하지 않은 것으로 나타났다.

모델에서 각 변수들의 계수는 변수가 반응에 영향을 미치는 정도와 관련이 있다. 양의 계수는 상승 효과를 나타내고 음의 계수는 반대 효과를 나타내며 절대값이 클수록 반응에 큰 영향을 미친다[14]. 두 모델(Eq. (5), (6)) 모두에서 X_1 의 계수가 가장 큰 값(Y_1 , -2.47; Y_2 , -2.56)을 나타내어 Y_1 과 Y_2 의 감소에 가장 큰 영향을 미치고 있는 것이 확인되었다.

변수의 효과를 추정한 3차원 반응표면도(Fig. 2)에서 결합제 역할을 하는 HPC-L(X_1)과 결합용매인 water(X_3)의 사용량이 증가할수록 Y_1 (CI)는 감소하는 것을 확인할 수 있으며, Eq. (5)에서도 X_1 과 X_3 는 음의 계수를 나타낸다.

이는 유동성 개선을 위해 결합제와 결합용매 사용량을 증가시키는 것이 효과적이라는 것을 의미한다. 이와 반대로 봉해제인 CCS 사용량(X_2)이 증가할수록 Y_1 은 증가하여 유동성이 감소하는 결과를 나타내었다. 이는 봉해제 사용량 증가로 인해 습식과립공정 중 water이 봉해제에 흡수되어 결합용매의 효과가 감소하는 것에 기인한 것으로 판단된다[15].

본 실험에서 X_1 과 X_3 가 증가할수록 dissolution rate(Y_2)가 감소하는 결과는 HPC-L과 water이 정제의 결합력을 증가시키는데 효과적이며, X_2 가 증가할 때 Y_2 가 증가하는 결과는 봉해제인 CCS가 사용 범위 내에서 봉해 효과를 잘 나타내고 있음을 의미한다.

BBD를 이용한 과립 조성의 설계 결과에 따라 최적화된 과립의 처방은 1정 중 HPC-L 9.79 mg, CCS 6.03 mg, water 90 mg 이었다. Table 6과 같이 최적화된 과립 처방의 Y_1 과 Y_2 는 각각 15.26%, 88.62%의 예측값을 나타내었으며, 이를 재현하였을 때 실측값은 각각 14.57%, 90.60%로 서로 유사하여 BBD를 이용한 모델은 예측오차가 작은 것으로 확인되었다.

3.2 활택 공정의 설계

CCD를 이용하여 활택 공정을 설계하였을 때, 모델은

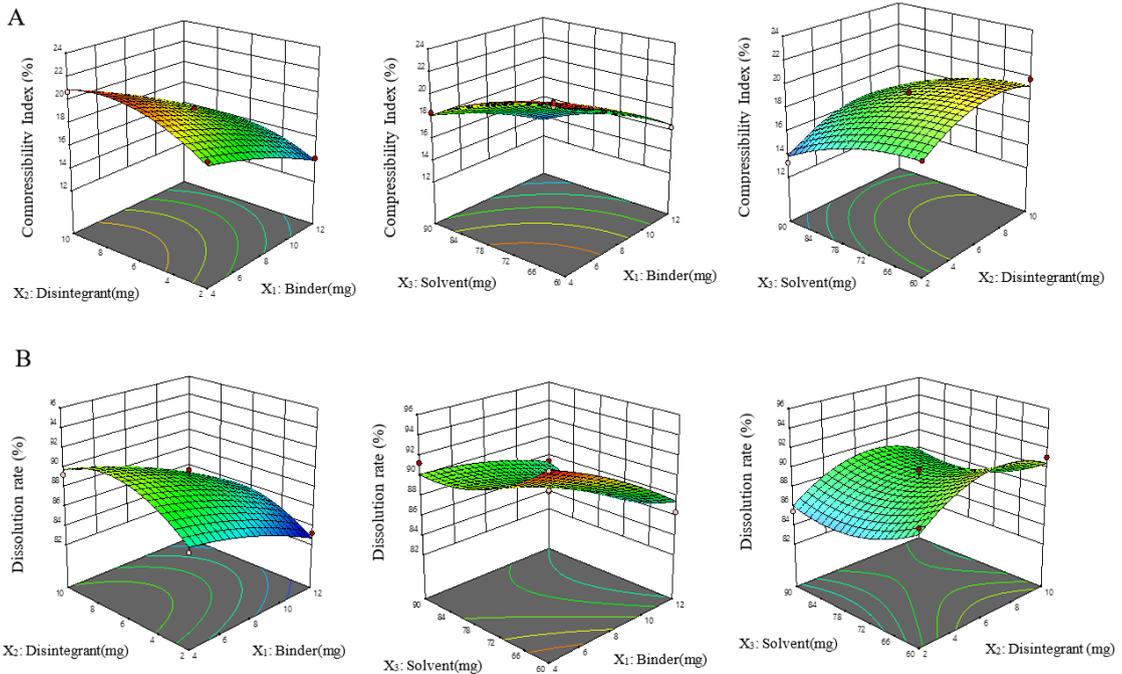


Fig. 2. Three-dimensional response surface plot of Y_1 (A), Y_2 (B)

Eq. (7), (8)와 같으며, 분산분석(ANOVA) 결과는 Table 7와 같다. Y_1 과 Y_2 의 모델에 대한 p -value는 각각 0.0031, 0.0075로 확인되어 두 종속변수(Y_1 , Y_2)는 모델에 잘 맞았다($p < 0.05$). 또한, 적합성 결여 검정의 p -value는 Y_1 과 Y_2 에 대해 각각 0.3176, 0.1635로 확인되어 모델은 적합하였다($p > 0.1$). 종속변수에 대한 회귀분석(regression analysis) 결과는 Y_1 에 대해서는 0.9483(R^2), 0.8963(adjusted- R^2)이고, Y_2 에 대해서는 0.9258(R^2), 0.8515(adjusted- R^2)이었다.

Table 6. Comparison of predicted and observed response for optimized formulation

Response	Predicted value(%)	Observed value(%)	Predicted error
Y_1	15.26	14.57	4.74
Y_2	88.62	90.60	2.19

Y_1 , compressibility index; Y_2 , dissolution rate
 Predicted error = (Observed value - Predicted value) / predicted value \times 100%

Table 7에서 Y_1 에서 X_1 , X_2 는 p -value가 각각 0.0005, 0.0065로 유의미한 직접효과를 나타내는 것으로 확인되었다($p < 0.05$). Y_2 에서는 X_1 의 직접효과와 X_2^2 의 이차효과가 유의미하게 나타났다($p < 0.05$).

Y_1 과 Y_2 에 대하여 X_1 은 X_2 보다 큰 반대 효과를 나타내고 있으며, 이는 활택제의 사용량(X_1)이 활택제의 혼합

시간(X_2)보다 활택공정에 더 큰 영향을 나타내고 있는 것을 의미한다. Fig. 3의 3차원 반응표면도에서도 활택제의 사용량과 활택제의 혼합시간이 증가함에 따라 정제의 TFS와 ejection stress가 감소하는 것으로 나타났다. 활택제는 분말 표면에 부착되어 분말간의 결합을 방해하여 결합력을 저하시키고, 다이로부터 정제가 배출될 때의 마찰력을 낮추어 ejection force를 감소시킨다[15]. 따라서, 활택제 사용량과 활택제의 혼합시간의 증가에 비례하여 TFS와 ejection stress는 감소하는 결과를 나타내었다.

정제의 제조과정 중 선호되는 타정성은 높은 TFS와 낮은 ejection stress이며, TFS와 ejection stress는 타정압력이 증가할수록 함께 증가하는 값이다[16]. 정제의 압축 공정에서 200 MPa의 타정압력에서 2 MPa 이상의 TFS와 5 MPa 이하의 ejection stress를 가지는 정제가 생산에서 완건성이 있다고 보고되고 있다[17]. 따라서, CCD를 이용하여 200 MPa의 타정압력에서 제조된 정제가 2 MPa 이상의 TFS와 5 MPa 이하의 ejection stress를 나타내도록 활택제 사용량과 활택제 혼합시간을 최적화하였다.

최적화된 활택 공정은 1정 중 magnesium stearate 1.21 mg, 활택제 혼합시간은 1 min이었다. 최적화된 공정으로 정제를 제조하여 TFS와 ejection stress를 산출하였을 때, 각각 3.37 MPa, 0.68 MPa를 나타내어 생

$$Y_1 = 2.78 - 0.33X_1 - 0.18X_2 - 0.09X_1X_2 + 0.08X_1^2 + 0.1X_2^2 \quad (7)$$

$$Y_2 = 1.2 - 0.24X_1 - 0.02X_2 - 0.1X_1X_2 - 0.04X_1^2 - 0.14X_2^2 \quad (8)$$

Table 7. Analysis of variance for quadratic model of the experimental responses in central composite design

Source	DF	Y_1 (Tensile fracture strength)			Y_2 (Ejection stress)		
		SS	F value	p-value	SS	F value	p-value
Model	5	1.21	18.29	0.0031	0.6223	12.47	0.0075
X_1	1	0.8427	63.97	0.0005	0.4713	47.21	0.0010
X_2	1	0.2648	20.03	0.0065	0.0033	0.3304	0.5903
X_1^2	1	0.0347	2.62	0.1664	0.0105	1.05	0.3520
X_2^2	1	0.0546	4.13	0.0978	0.1117	11.19	0.0204
X_1X_2	1	0.0289	2.19	0.1993	0.0361	3.62	0.1156
Residual	5	0.0661	-	-	0.0499	-	-
Lack of fit	3	0.0512	2.30	0.3176	0.0443	5.27	0.1635
Pure error	2	0.0149	-	-	0.0056	-	-
Total	10	1.28	-	-	0.6723	-	-

X_1 , the amounts of magnesium stearate; X_2 , mixing time
 DF, degrees of freedom; SS, sum of squares

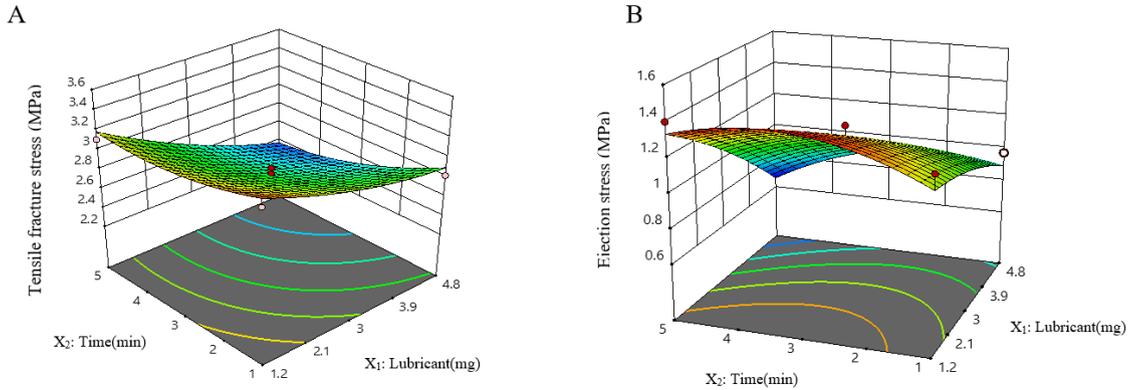


Fig. 3. Three-dimensional response surface plot of Y_1 (A), Y_2 (B)

산 완건성이 확인되었다. 본 결과를 통해 정제는 2 MPa 이상의 TFS로 인해 제조과정과 운송 중 발생하는 외부충격에 강하고, 5 MPa 미만의 낮은 ejection stress로 인해 타정시 정제는 다이로부터 원활하게 배출되어 빠른 속도로 타정이 가능하여 생산성이 높을 것으로 예측된다 [18].

생산 완건성이 확인된 정제가 목표제품특성을 만족하는지 확인하기 위하여 pH 1.2 용출액에서 용출시험하였다. Fig. 4와 같이 최적화된 조성의 정제는 시판제제 대비 빠른 dissolution rate를 나타내고, 15분에 85% 이상의 즉시 방출성을 나타내었다[19,20].

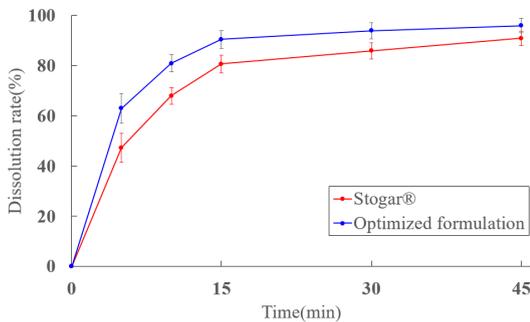


Fig. 4. Dissolution profiles of Stogar[®] and optimized formulation in pH 1.2 media. Values are presented as mean \pm SD(n=6)

4. 결론

본 연구에서는 QbD에 기반하여 목표제품특성을 갖는 LFT 함유 정제를 개발하기 위하여 반응표면법을 이용하였다. 신속하고 효율적인 실험설계를 위하여 반응표면법

중 BBD와 CCD를 조합하여 선정된 CMA와 CPP를 각각 확인하고, 최적화된 정제의 조성 및 주요제조공정 변수를 최적화하였다. 본 연구결과에 따라 제조된 정제는 목표로 하는 제품특성인 즉시 방출성(15분 용출률, 90.6%)을 나타내었으며, 대규모 생산을 위한 완건성 (TFS: 3.37 MPa, ejection stress: 0.68 MPa)이 확인되었다.

의약품의 품질을 고도화하기 위한 노력은 생산뿐만 아니라 연구개발과정을 포함하여 의약품의 전주기 과정에서 필요하다. QbD에 기반한 의약품 설계과정에서 반응표면법의 중요성은 증대되고 있으며 사용빈도 또한 크게 증가하고 있다. 본 연구에서 제안 및 실험된 조합형 반응표면법은 즉시 방출성 정제를 포함한 다양한 의약품 연구분야에서 효과적인 실험설계법으로 활용될 수 있다. 또한, DPCA는 정량화된 타정성과 생산 완건성 정보 제공을 통해 정제의 스케일업(scale-up) 연구분야에서 유용하게 사용될 수 있다.

References

- [1] K. Ikawa, T. Shimatani, S. Hayato, N. Morikawa, S. Tazuma, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of lafutidine after postprandial oral administration in healthy subjects: comparison with famotidine", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol.30, No.5, pp. 1003-6, 2007. DOI: <https://dx.doi.org/10.1248/bpb.30.1003>
- [2] L. X. Yu, G. Amidon, M. A. Khan, S. W. Hoag, J. Polli, G. K. Raju, J. Woodcock, "Understanding Pharmaceutical Quality by Design", *The AAPS Journal*, Vol.16, pp. 771-783, 2014.

- DOI: <https://dx.doi.org/10.1208/s12248-014-9598-3>
- [3] S. N. Politis, P. Colombo, G. Colombo, D. M. Rekkas, "Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol.43, No.6, pp. 889-901, 2020.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>
- [4] Y. Huang, Y.-H. Tsai, S.-H. Lee, J.-S. Chang, P.-C. Wu, "Optimization of pH-independent release of nifedipine hydrochloride extended-release matrix tablets using response surface methodology", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.289, pp. 87-95, 2005.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.10.021>
- [5] Y. T. Goo, S. Y. Park, B. R. Chae, H. Y. Yoon, C. H. Kim, J. Y. Choi, S. H. Song, Y. W. Choi, "Optimization of solid self-dispersing micelle for enhancing dissolution and oral bioavailability of valsartan using Box-Behnken design", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.585, pp. 119483, 2020.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119483>
- [6] W. J. Lambert, "Considerations in Developing a Target Product Profile for Parenteral Pharmaceutical Products", *AAPS PharmSciTech*, Vol.11, No.3, pp. 1476-1481, 2010.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1208/s12249-010-9521-x>
- [7] D. H. Choi, Y.-S. Kim, D.-D. Kim, S. H. Jeong, "QbD based development and sevaluation of topical microemulsion-based hydrogel against superfical fungal infections", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol.49, pp. 87-103, 2019.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s40005-018-0386-4>
- [8] L. Cai, L. Farber, D. Zhang, F. Li, J. Farabaugh, "A new methodology for high drug loading wet granulation formulation development", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.441, pp. 790-800, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.052>
- [9] T. Osamura, Y. Takeuchi, R. Onodera, M. Kitamura, Y. Takahashi, K. Tahara, H. Takeuchi, "Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.510, pp. 195-202, 2016.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.024>
- [10] C. Bacher, P. M. Olsen, P. Bertelsen, J. M. Sonnergaard, "Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.358, pp. 69-74, 2008.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.02.013>
- [11] Center for Drug Evaluation and Research (CDER), "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", Guidance for Industry, Food and Drug Administration, USA, pp. 3
- [12] N. Marasini, Y. D. Yan, B. K. Poudel, H. -G. Choi, C. S. Yong, J. O. Kim, "Development and Optimization of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System with Enhanced Bioavailability by Box-Behnken Design and Desirability Function", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.101, No.12, pp. 4584-4596, 2012.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jps.23333>
- [13] M. J. Gamlen, C. Oparaechie, "Comparison of tablet ejection and detachment stresses using a dynamic powder compaction analyzer", *2016 AAPS annual meeting and exposition*, AAPS, CO, USA, poster number 18M1130, November 2019.
- [14] J. W. Tak, B. Gupta, R. K. Thapa, K. B. Woo, S. Y. Kim, T. G. Go, Y. Choi, J. Y. Choi, J. -H. Jeong, H. -G. Choi, C. S. Yong, J. O. Kim, "Preparation and Optimization of Immediate Release/Sustained Release Bilayered Tablets of Loxoprofen Using Box-Behnken Design", *AAPS PharmSciTech*, Vol.18, No.4, pp. 1125-1134, 2016.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1208/s12249-016-0580-5>
- [15] P. Barmapalexis, P. Syllignaki, K. Kachrimanis, "A study of water uptake by selected superdisintegrants from the sub-molecular to the particulate level", *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol.23, No.8, pp. 1-12, 2018.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/10837450.2017.1280827>
- [16] J. Li, Y. Wu, "Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms", *lubricants*, Vol.2, No.1, pp. 21-43, 2013.
DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/lubricants2010021>
- [17] B. J. Briscoe, S. L. Rough, "The effects of wall friction in powder compaction", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Vol.137, pp. 103-116, 1998
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(97\)00210-0](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(97)00210-0)
- [18] J. L. P. Soh, M. Grachet, M. Whitlock, T. Luka, "Characterization, optimization and process robustness of a co-processed mannitol for the development of orally disintegrating tablets", *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol.18, No.1, pp. 172-185, 2012.
DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/10837450.2012.685658>
- [19] S. T. David, L. L. Augsburger, "Plastic Flow during Compression of Directly Compressible Fillers and Its Effect on Tablet Strength", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.66, No.2, pp. 155-159, 1977.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jps.2600660205>
- [20] A. Gupta, R. Hunt, R. B. Shah, V. A. Sayeed, M. A. Khan, "Disintegration of Highly Soluble Immediate Release Tablets: A Surrogate for Dissolution", *AAPS PharmSciTech*, Vol.10, No.2, pp. 495-499, 2009.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1208/s12249-009-9227-0>
- [21] S. S. Kwak, E. S. Lee, H. Y. Yoon, C. H. Kim, Y. T. Goo, M. J. Kang, S. Lee, B. S. Lee, H. R. Jeon, C. H. Oh, Y. W. Choi, "Immediate release tablet formulation of varenicline salicylate and comparative pharmacokinetic study in human volunteers", *Drug Design, Development and Therapy*, Vol.12, pp.

3372-3392, 2018.

DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S178456>

김 혜 인(Hye In Kim)

[준회원]



- 2020년 2월 : 부경대학교 미생물학과 (미생물학사)
- 2020년 3월 ~ 현재 : 경성대학교 일반대학원 석사과정 (약학과 약제학 전공)

<관심분야>

약학, 약제학, 약물전달시스템

송 세 현(Seh Hyon Song)

[정회원]



- 2001년 2월 : 중앙대학교 대학원 약학과 (약학석사)
- 2015년 2월 : 중앙대학교 대학원 약학과 (약학박사)
- 2019년 3월 ~ 현재 : 경성대학교 약학대학 약학과 교수

<관심분야>

약제학, 물리약학, 약물전달시스템, 제약생산공정설계