

소수성 고분자를 이용한 미라베그론 함유 서방성 정제의 개발

심주아, 송세현*
경성대학교 약학대학

Development of a Sustained Release Mirabegron Tablet Formulation Employing a Hydrophobic Polymer

Ju Ah Sim, Seh Hyon Song*
College of Pharmacy, Kyung Sung University

요약 본 연구의 목적은 소수성 고분자를 이용하여 미라베그론을 함유하는 경구용 서방성 정제를 개발하는 것이다. 미라베그론은 과민성 방광증상의 치료에 사용되는 약물로 용해도는 pH 의존적이며, 낮은 pH에서 높은 용해도를 나타낸다. 미라베그론의 물에 대한 낮은 용해도를 개선하기 위해 다양한 계면활성제를 대상으로 가용화 능력을 평가하고, 계면활성제와 미라베그론과의 배합적합성 시험을 통해서 가용화제로 Kolliphor® P407을 선정하여 정제의 제조에 사용하였다. 정제는 습식과립법으로 제조된 과립물과 방출 조절 고분자인 Kollidon® SR을 혼합한 후, 원형으로 압축하여 제조하였다. 수용성인 Pharmatose®, 수불용성인 A-Tab®, 팽윤성의 Avicel® PH-101를 정제의 부형제로 사용하고, 이들이 약물 방출에 미치는 영향을 용출시험으로 평가하였다. Kollidon® SR의 사용량이 증가할수록 약물 방출이 지속되었으며, 수불용성 부형제인 A-Tab®의 사용량이 증가할수록 소수성 매트릭스의 형태를 유지하는 시간이 증가하였다. 약물 방출을 4시간 이상 지속하는 서방성 정제를 대상으로 서로 다른 매질에서 용출시험한 후, 유사인자($f_2=68$)를 산출하여 약물방출의 유사성을 확인하였다. 본 연구결과를 통해 확보된 서방성 매트릭스 정제는 미라베그론의 경구투여를 위한 효과적인 약물전달시스템으로 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

Abstract This study was conducted on a hydrophobic, polymer-containing, sustained-release (SR) tablet containing mirabegron (MRB), which is used to treat the symptoms of overactive bladder usually in elderly patients. The developed sustained-release formulation was designed as a hydrophobic matrix using Kollidon® SR. We evaluated the solubilization characteristics and compatibilities of several surfactants, and Kolliphor® P407 was selected as the solubilizing agent. Pharmatose® 200M, A-Tab®, and Avicel® PH-101 were used as excipients for tablets, and their effects on drug release were evaluated by dissolution testing. MRB release from SR tablets was found to be dependent on Kollidon® SR and A-Tab® contents. Dissolution tests were performed in water and pH 6.8 media to confirm the effect of pH changes in dissolution media on the drug release rate of SR tablets, and similar dissolution patterns were observed in both media as indicated by a similarity factor (f_2) of 68, which was calculated using dissolution data. The study shows that the developed SR matrix tablet could be utilized as an effective drug delivery system for the oral administration of MRB.

Keywords : Mirabegron, Sustained Release, Compatibility Test, Dissolution, Matrix Tablet, Similarity Factor

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

*Corresponding Author : Seh Hyon Song(Kyung Sung Univ.)

email: shsong@ks.ac.kr

Received February 16, 2022

Revised March 10, 2022

Accepted May 6, 2022

Published May 31, 2022

1. 서론

미라베그론(mirabegron, MRB)은 과민성 방광(overactive bladder) 증상을 치료하는 β_3 -아드레날린 수용체 작용제이다(Fig. 1). MRB은 방광에 존재하는 β_3 -아드레날린 수용체에 결합하여 배뇨 평활근을 이완시키고 방광 용량을 증가시켜 과민성 방광 증상인 절박뇨, 빈뇨, 절박요실금 등을 완화시킨다[1]. 경구 투여된 MRB의 T_{max} 는 4시간 이내이며, 반감기는 약 40시간이고, 함께 투여된 음식물에 의해 흡수율이 감소하는 식이영향(food effect)이 관찰된다[2,3]. 국내에서는 성인 기준 1회 50 mg을 1일 1회 투여하는 베타미가서방정(Betmiga[®], 한국아스텔라스제약)이 시판되고 있다.

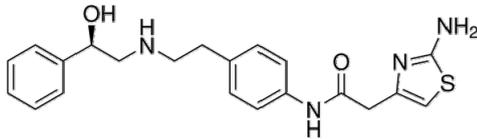


Fig. 1. Chemical structure of mirabegron[1]

서방성(Sustained Release, SR) 제제에 적용되는 SR 제제화 기술은 의약품의 임상효능과 환자의 복약순응도 개선을 위하여 중요하게 연구되고 있다[4]. SR 제제는 약물을 즉시 방출(Immediately Release, IR)하는 제제에서 나타나는 투약횟수 증가에 의한 복약순응도 감소, 잦은 투약빈도에 의한 정상 상태(steady state) 유지의 어려움, 혈중약물농도의 변동폭 증가 등을 개선하는 장점이 있다[5]. SR 제제화 기술은 약물의 방출 기전이나 형태에 의해 구분할 수 있다. 약물의 방출 기전에 의해 diffusion 제어 시스템, dissolution 제어 시스템, erosion 시스템, osmotic 시스템, ion-exchange 시스템 등으로 구분될 수 있으며, 형태적인 측면에서 reservoir 시스템, matrix 시스템 등으로 구분한다[6].

Matrix 시스템은 제제내에 함유되는 약물 용량에 따른 제한이 적으며, 통상의 제조 설비를 이용하고, 대량생산을 위한 개발비용과 시간이 짧은 장점이 있어서 가장 선호되는 SR 제제화 기술이다[7]. Matrix 시스템은 약물과 SR 방출 기제를 균일하게 혼합하여 제조하는 시스템으로 SR 방출 기전으로 diffusion, dissolution, erosion이 적용된다. Matrix를 구성하는 SR 방출 기제의 특징에 따라 erodible, non-erodible 시스템으로 구분되고, erodible 시스템은 수용성 물질을 사용하여 약물의 방출 시 팽윤, 침식 등의 과정이 나타나고,

non-erodible 시스템은 불활성의 소수성 물질을 사용하여 제제의 형태적 변화가 거의 관찰되지 않는다[8]. Erodeable 시스템에는 erodible, swellable matrix가 포함되며, non-erodible 시스템은 대표적으로 소수성 매트릭스(hydrophobic matrix)가 해당된다.

음식물에 의해 위장관의 환경이 변화하고 이러한 변화는 함께 투여된 SR 제제의 약물 방출에 영향을 나타내는 경우가 많다. 위배출시간(gastric emptying time), 위장관내 생체액의 용량 및 조성의 변화에 의하여 erodible 시스템의 약물 방출 변화가 관찰되는 경우에는 팽윤과 침식 등의 형태적 변화가 거의 없는 non-erodible 시스템을 SR 제제에 적용하는 것이 좋은 대안이 될 수 있다[9]. 본 연구에서는 MRB를 함유하는 SR 제제에 사용된 보고가 없는 소수성 고분자를 이용한 non-erodible 매트릭스 시스템을 도입하여 신규한 MRB 함유 SR 제제를 개발하고자 한다.

2. 실험방법

2.1 재료 및 시약

MRB(99.6 % purity)는 Glenmark Pharmaceuticals Ltd.(Gujarat, India)에서, Kolliphor[®]와 Kollidon[®] SR은 BASF(Ludwigshafen, Germany)에서 lactose monohydrate(Pharmatose[®] 200M)는 DFE Pharma (Netherlands)에서, microcrystalline cellulose(Avicel[®] PH-101)는 DuPont(USA)에서, Anhydrous Dibasic Calcium Phosphate(A-Tab[®]) Innophos Inc(New Jersey, USA)에서, magnesium stearate는 FACI(Carasco GE, Italy)에서 공급받아 사용하였다.

2.2 MRB의 용해도 측정

MRB의 용해도는 물과 다양한 생체액 조건의 매질(pH 1.2, 4.5, 6.8)에서 시험하였다. 각각의 매질에 과량의 MRB 분말을 투입하고, 36 °C에서 24시간 동안 진탕하였다. 이 검체를 12,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상정액을 취한 후 희석하여 HPLC(1200 Series; Agilent, USA)로 분석하였으며, 용해도에 대한 dose number(D_0)는 Eq. (1)로 산출하였다[10].

$$D_0 = (M_0 / V_0) / C_s \quad (1)$$

Where, M_0 denotes the highest dose strength

(milligrams), C_s denotes the solubility(milligrams per milliliter), and V_0 denotes 250 mL

2.3 MRB의 가용화제 선정

물에 대한 MRB의 용해도를 증가시키는 가용화제를 선정하기 위하여 다양한 계면활성제를 대상으로 MRB의 가용화 능력과 배합적합성을 시험하였다. 가용화 능력은 각각의 계면활성제를 물에 용해시켜 제조한 1 % (w/w) 수용액을 용매로 하여, 과량의 MRB 분말을 투입하고 이후 상기 MRB의 용해도 측정과 같이 시험하였다. 배합적합성 시험(compatibility test)은 MRB와 각각의 계면활성제를 동량 취하여 고르게 혼합한 후, 혼합물을 유리바 이알에 넣고 고무마개로 밀봉하여 60 °C에서 4주간 보관하였다. 이후 혼합물을 HPLC로 분석하여 MRB의 함량변화를 측정하였다.

2.4 MRB SR 정제의 제조

MRB는 약 30 μ m 이하의 크기를 나타내는 분말로서, 낮은 압축성 및 흐름성을 나타낸다. 따라서 MRB의 물성을 개선하고 균일한 양의 MRB를 함유하는 SR 정제를 제조하기 위하여 습식과립공정으로 제조하였다. MRB를 함유하는 SR 정제의 제조공정은 주성분인 MRB를 가용화제 및 부형제와 혼합하고 20호체로 체과하여 혼합물을 제조한다. 혼합물에 물을 용매로 첨가한 후 연합하고, 16호체를 사용하여 제립한 후 40 °C에서 건조한다. 건조된 과립을 20호체로 체과하여 정립한 후 SR 고분자와 최종으로 혼합한다. 최종 혼합물과 이 혼합물 중량의 1%에 해당하는 magnesium stearate를 넣고 Y-mixer (ERWEKA YB5, Germany)로 활택하였다. 활택물은 단

발 타정기(RAON XENA-I; RAON XENA, South Korea)에서 직경 10 mm의 원형 펀치로 타정하였다. 별도로 SR 고분자(Kollidon® SR)가 포함되지 않은 즉시 방출성(immediately Release, IR) 정제를 동일한 방법으로 제조하였다. 설계한 MRB SR 정제는 MRB로서 50 mg을 함유하도록 제조하였으며, 처방의 구성성분 및 비율은 Table 1과 같다.

2.5 MRB SR 정제의 용출시험

제조한 MRB 함유 SR 정제로부터 방출되는 MRB의 용출률을 USP-NF 2022의 용출시험 2법에 따라 용출시험기(Vision Classic 6; Hanson dissolution tester, USA)를 이용하여 평가하였다. 용출시험의 매질은 물과 pH 6.8 용출액을 사용하였으며, 교반 속도는 200 rpm, 용출 매질의 용량은 900 mL, 온도는 37±0.5 °C 에서 270분 동안 용출률을 평가하였다. 용출시험 검체는 용출액을 채취하여 PVDF 재질의 0.45 mcm syringe filter(Millipore, USA)로 여과한 후 HPLC로 분석하였다. 용출시험 검체에서의 MRB의 용출률은 표준품을 이용한 검량선을 통해 산출하였으며, 시간-용출률의 그래프를 작성하였다.

2.6 통계분석

용해도 시험 및 배합 적합성 시험 결과의 통계적 유의성은 Microsoft Office® Excel 2016(version 16.0.5278.1000, Microsoft, CA, USA)을 이용하여 Student's t-test로 계산하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있다고 간주하였다.

Table 1. Compositions of various sustained release formulations

Function	Ingredients	Contents(mg)				
		IR	SR			
			SR-1	SR-2	SR-3	SR-4
Active ingredient	MRB	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Solubilizing agent	Kolliphor® P407	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Filler	Avicel® PH-101	80.0	40.0	40.0	40.0	-
	Pharmatose® 200M	80.0	40.0	40.0	-	-
	A-Tab®	-	-	-	40.0	80.0
SR polymer	Kollidon® SR	-	80.0	100.0	100.0	100.0
Lubricant	Magnesium stearate	2.6	2.6	2.8	2.8	2.8

Abbreviations: IR, immediately release; SR, sustained release; MRB, mirabegron

3. 결과 및 고찰

3.1 MRB의 용해도

MRB는 pK_a 가 4.5, 8.0 인 약물로서 다양한 매질에서 평형상태에서의 용해도를 평가하였을 때, pH 1.2 > pH 4.5 > pH 6.8 > 물 의 순서로 용해도가 감소하였다 (Table 2). Dose number(D₀)는 약물동태학적 임상시험 시 투여되는 물의 양(250 mL)을 고려하여, 250 mL의 매질 중에서의 약물 최고투여용량(mg)에 대한 매질에서의 용해도의 비율로서 Eq. (1)과 같이 나타낸다. FDA의 생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System, BCS)에 따라 약물의 최고투여용량(mg)을 용해도(mg/mL)로 나눈 값이 250 mL 보다 작거나 같을 때 용해도가 높은 약물로 간주하며, 이는 D₀ 값이 1보다 작거나 같은 경우를 의미한다[11]. MRB는 최고투여용량이 50 mg이므로 D₀ 값이 pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 그리고 물에서 각각 0.02, 0.02, 0.07, 2.00이었다. 따라서 MRB는 시험된 매질 중 pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8에서는 용해도가 높은 약물이지만, 물에서는 용해도가 낮은 약물임을 확인하였다.

Table 2. Solubility and dose number of MRB in various aqueous media

Media	Solubility(C _s , mg/ml)	D ₀
pH 1.2	12.03±0.83	0.02
pH 4.5	10.22±0.40	0.02
pH 6.8	2.67±0.03	0.07
Water	0.10±0.01	2.00

3.2 MRB의 가용화제 선정

Non-erodible 시스템의 SR 정제는 제제의 형태가 유지되는 특성에 기인하여 초기 약물 방출은 소수성 매트릭스(hydrophobic matrix) 표면에서 생체액과 접촉한 약물이 용해되어 이루어지며, 시간의 흐름에 따라 매트릭스 내부로 생체액이 침투하고, 내부에서 생체액에 용해된 약물이 매트릭스 외부로 확산하여 약물이 방출된다(Fig. 2). 따라서, 약물 방출이 긴 시간동안 지속되기 위해 약물은 내부로 침투한 생체액에 대해 높은 용해도를 나타내는 것이 필수적이다.

용해도 시험 결과에 따르면, MRB는 pH 의존적인 용해도를 나타내며, 물을 제외한 생체액에서 용해도가 높은 약물이다. 소수성 매트릭스로부터의 약물 방출이 제한받지 않도록 물에 대한 MRB의 낮은 용해도를 개선시

키는 가용화제를 스크리닝하였다. 다양한 계면활성제를 대상으로 MRB의 가용화 능력을 평가한 결과, Table 3 과 같이 시험한 모든 계면활성제는 용해도 개선 효과를 나타내었으며, HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) value와 무관한 용해도 결과를 나타냈다. SR 제제에 적용할 계면활성제를 선정하기 위하여 동일한 계면활성제들을 대상으로 주성분인 MRB과의 배합적합성을 시험하였으며, 시험결과는 Table 4와 같다. 대조군으로 MRB 분말을 60 °C에서 4주간 보관한 후 함량시험하였을 때, 약 4 %의 함량감소가 관찰되었으며, MRB와 각각의 계면활성제를 혼합한 혼합물 중 Kolliphor® P407을 제외한 나머지 계면활성제 혼합물은 대조군 대비 유의적인 함량감소가 관찰되었다. 배합적합성 시험은 의약품의 제조설계 과정에서 주성분과의 화학반응을 포함한 상호작용의 존재여부를 가혹한 조건에서 빠르게 확인하는 시험이다[13]. 배합적합성 시험 결과를 통해 주성분인 MRB 과 상호작용하지 않는 Kolliphor® P407을 SR 정제의 가용화제로 선정하였다.

3.3 MRB SR 정제의 약물 방출

MRB를 투여한 환자에게서 관찰되는 식이영향을 고려하여 소수성 매트릭스를 형성하는 방출 조절 고분자인 Kollidon® SR을 MRB SR 정제의 제조에 사용하였다. Kollidon® SR은 플라스틱 매트릭스를 형성하는 것으로 알려져 있으며, 화학적으로 반응성이 낮고, 약물을 포함하는 능력이 우수하여 약물의 제어 방출에 많이 이용된다[14]. 특히, 음식물에 의해 위장관 운동성, 생체액의 삼투압 및 이온강도 등과 같은 위장관내 환경이 변화하여 서방성 매트릭스로부터 약물의 방출이 식전과 식후에 차이를 나타내는 경우, Kollidon® SR은 형태가 변화하지 않은 소수성 매트릭스 형성을 통해 매트릭스로부터의 약물 방출 속도를 유지하는 것으로 보고되고 있다[15].

Table 1에 따라 제조된 MRB 함유 정제의 pH 6.8 용출액에서의 용출시험 결과는 Fig. 3과 같다. 즉시 방출성 제제인 IR 정제는 용출개시 15분에 85 % 이상의 빠른 약물 방출을 나타내었으며, 방출 조절 고분자인 Kollidon® SR의 사용량에 따라 약물 방출 속도가 변화하였다. SR-1은 60분 이내에 90 % 이상이 용출되었으며, 용출과정 중 정제의 붕해 또한 60분 이내에 완료되어 용출시험기내에서 매트릭스의 형태를 확인할 수 없었다. Kollidon® SR의 사용량이 증가된 SR-2는 용출개시후 90분까지 매트릭스가 관찰되었으나 120분에는 붕해가 완료되었으며, 120분에서의 용출률은 약 95 %를 나타내었다.

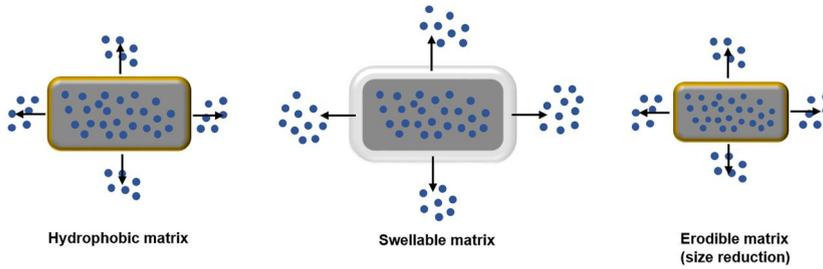


Fig. 2. Image showing drug release from the matrix tablets[12]

Table 3. Solubility MRB in various surfactant solution(1 % w/w)

Sample	Media	HLB value	Solubility(C _s , mg/ml)	p-value
Control	Water(no surfactant)	-	0.10±0.01	-
Surfactant	Sorbitan monostearate 60	4.7	1.00±0.11	<0.001
	Polyoxyl 32 stearate	12.0	0.22±0.04	0.009
	Polyoxyl 35 castor oil	12.0-14.0	0.31±0.06	0.003
	Polysorbate 80	15.0	0.19±0.05	0.043
	Polysorbate 20	16.7	1.38±0.05	<0.001
	Kolliphor [®] P407	18.0-23.0	0.22±0.04	0.004
	Kolliphor [®] P188	<24.0	0.20±0.04	0.010

Abbreviations: MRB, mirabegron; HLB, hydrophile-lipophile balance

Table 4. Results of compatibility test in 60 °C, 4 weeks about MRB with various surfactants

Sample	Mixture	Content(%., mean±SD)	p-value
Control	MRB(no surfactant)	95.90±0.93	-
Surfactant	MRB+sorbitan monostearate 60	28.68±5.05	<0.001
	MRB+polyoxyl 32 stearate	86.19±2.02	0.003
	MRB+polyoxyl 35 castor oil	69.26±4.12	0.001
	MRB+polysorbate 80	42.67±4.62	<0.001
	MRB+polysorbate 20	1.56±0.34	<0.001
	MRB+Kolliphor [®] P407	95.63±0.93	0.785
	MRB+Kolliphor [®] P188	90.01±1.68	0.012

Abbreviation: MRB, mirabegron

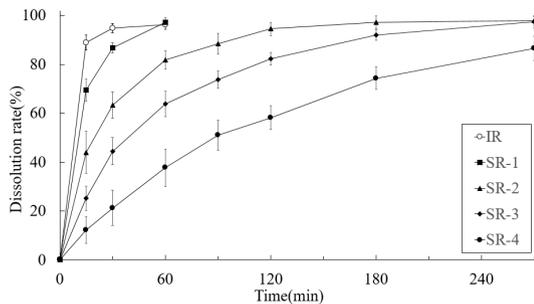


Fig. 3. Dissolution profiles of MRB from different SR tablets in pH 6.8 media. Each value represents the mean ± standard deviation(n = 6).

매트릭스의 붕해시간을 증가시키고 약물의 방출 속도를 감소시키기 위하여 첨가제 중 수용성 부형제인 Pharmatose[®] 200M을 불수용성 부형제인 A-Tab[®]으로 변경하여 제조한 SR-3을 용출시험하였을 때, 용출시험 종료시까지 매트릭스 형태가 관찰되었으며, 180분 시점에서 85 %이상의 용출률을 나타내었다.

Kollidon[®] SR의 사용량이 동일한 정제인 SR-1과 SR-2를 비교할 때, SR-1은 부형제로서 Pharmatose[®] 200M이 SR-2는 A-Tab[®]이 사용되었다. SR-1의 제조에 Kollidon[®] SR이 사용되었음에도 IR과 같이 빠른 용출을 나타낸 것은 수용성 부형제인 Pharmatose[®]

200M이 매질에 용해되어 매트릭스의 침식이 가속화되고 이에 의해 빠른 매트릭스의 소실이 나타난 것으로 생각된다. Pharmatose[®] 200M을 불수용성 부형제인 A-Tab[®]로 변경하여 제조한 SR-2는 SR-1에 비해 침식 현상이 억제되어 매트릭스가 긴 시간동안 유지되고, SR-1 대비 약물 방출이 지속되는 결과를 나타내었다.

SR 매트릭스의 제조에 사용되는 수용성 부형제는 용출과정에서 매질에 의해 용해되어 매트릭스 내에 다공성 채널을 형성하여 약물의 방출 속도를 증가시키는 효과를 나타낸다[16]. 이러한 효과는 erodible과 non-erodible 시스템 모두에서 확인되며, 특히 소수성 매트릭스에서는 매트릭스 내부로 매질을 투과시켜 매트릭스 내부의 약물의 용해와 방출을 촉진한다[17]. 이와 반대로 불수용성 부형제는 SR 제제에서 매트릭스 형태를 유지하며, 약물 방출 속도를 지연시키기 위한 목적으로 사용이 보고되고 있다[18,19]. 또한, SR-3에 사용된 Avicel[®] PH-101을 대신하여 A-Tab[®]을 사용한 SR-4는 85 %이상의 용출률을 나타내는 시점이 270분으로 증가하였다. SR-4에 비해 SR-3은 물을 흡수하여 팽윤하는 Avicel[®] PH-101로 인해 매트릭스의 결합력과 물리적 강도가 감소하여 매트릭스의 침식이 증가한 것으로 생각된다[20]. 이를 확인하기 위해 용출 종료시점에서 SR 정제를 채취하여 SR 정제의 매트릭스의 형태를 비교하였을 때, Fig. 4와 같이 SR-3은 SR-4 대비 감소한 크기를 나타내었다.

4시간 이상의 약물 방출을 지속하는 SR-4에 대하여 용출매질에 대한 용출률 변화 유무를 확인하기 위하여 용출액을 물로 변경하여 용출시험하였다. SR-4에 대한 물에서의 약물 방출은 Fig. 5와 같이 4시간 이상이 지속되었으며, 270분 시점에서 약 87 %의 용출률을 나타내었다. 두 용출액에서 확인된 SR-4의 용출양상에 대하여 유사성을 확인하기 위하여 유사인자(Similarity Factor, f_2)를 산출하였다. 유사인자는 시간에 따라 용출률을 관측하여 확인된 용출패턴/용출곡선의 유사성을 모델 비의존적인 방법으로 확인하는 것으로 국내를 포함하여 북미, 유럽, 일본 등 전세계적으로 통용되며 가장 널리 사용되고 있다. 일반적으로 산출된 유사인자가 50에서 100사이의 수치를 지니면 두 용출양상은 유사한 것으로 간주하며, 유사인자가 클수록 두 용출 곡선의 유사성이 증가된다[21,22]. 각 매질에서의 용출률을 대입하여 산출한 유사인자(f_2)는 68이었으며, 두 용출액에서의 용출양상은 유사한 것으로 확인되었다.



Fig. 4. Macroscopic picture of SR-3(left) and SR-4(right) at 270 minute during dissolution test. SR-4 tablet maintained the initial shape for 4.5 h, but SR-3 tablet was surface-eroded at 4.5 h.

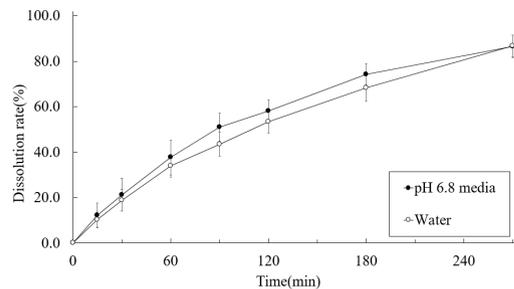


Fig. 5. Dissolution profiles of MRB from SR-4 tablet in pH 6.8 media and water. Each value represents the mean \pm standard deviation ($n = 6$).

4. 결론

본 연구에서는 MRB SR 제제를 개발하기 위하여 경구 투여된 MRB의 약물동태에서 관찰되는 food effect를 고려하여 소수성 고분자를 이용한 매트릭스를 설계하였다. 매트릭스를 구성하는 성분의 종류와 사용량을 달리 하여 제조한 정제의 용출시험에서 소수성 고분자인 Kollidon[®] SR의 사용량이 증가함에 따라 매트릭스 정제로부터의 약물 방출은 지속되는 경향을 나타내었다. 또한, 매트릭스에 함유된 수불용성 부형제는 수용성 및 팽윤성 부형제 대비 긴 시간동안 매트릭스의 형태를 유지시키고 약물 방출을 지속시키는 효과를 나타내었다. 결론적으로, 4시간 이상 매트릭스로부터 MRB의 방출이 지속된 MRB SR 정제는 서로 다른 매질에서 유사한 약물 방출을 나타냄에 따라 목표하는 SR 제제임이 확인되었다. 본 연구를 통해 확보된 MRB의 SR 약물전달시스템은 향후 생체내 약물거동과 안정성 시험, 스케일업(scale-up) 연구 등과 같은 상업화를 위한 후속연구에 유용하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

References

- [1] A. Sharaf, H. Hashim, "Profile of mirabegron in the treatment of overactive bladder: place in therapy", *Drug Design, Development and Therapy*, Vol.11, pp.463-467, 2017.
DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S101630>
- [2] H. Iitsuka, M. Gelderen, M. Katashima, S. Takusagawa, T. Sawamoto, "Pharmacokinetics of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist for Treatment of Overactive Bladder, in Healthy East Asian Subjects", *Clinical Therapeutics*, Vol.37, No.5, pp.1031-1044, 2015.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.021>
- [3] C. Eltink, J. Lee, M. Schaddelee, W. Zhang, V. Kerbusch, J. Meijer, S. Marle, N. Grunenberg, D. Kowalski, T. Drogendijk, S. Moy, H. Iitsuka, M. Gelderen, H. Matsushima, T. Sawamoto, "Single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist for treatment of overactive bladder", *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol.50, No.5, pp. 838-50, 2012.
DOI: <https://dx.doi.org/10.5414/CP201782>
- [4] W. Yie Chien, "Potential Development and New Approaches in Oral Controlled-Release Drug Delivery Systems", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol.9, No.7, pp.1291-1330, 2008.
DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/03639048309046321>
- [5] M. Kushal, M. Monali, M. Durgavati, P. Mittal, S. Umesh, S. Pragna, "Oral Controlled Release Drug Delivery System: an Overview", *International Research Journal of Pharmacy*, Vol.4, No.3, pp.70-76, 2013.
DOI: <https://dx.doi.org/10.7897/2230-8407.04312>
- [6] M. Grassi, G. Grassi, "Application of mathematical modeling in sustained release delivery systems", *Expert Opinion on Drug Delivery*, Vol.11, No.8, pp.1299-1321, 2014.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1517/17425247.2014.924497>
- [7] Y. Gao, C. Gesenberg, W. Zheng, *Developing Solid Oral Dosage Forms*(Second Edition), pp. 455-495, Pharmaceutical Theory and Practice, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00017-0>
- [8] M. Bermejo, B. Sanchez-Dengra, M. Gonzalez-Alvarez, I. Gonzalez-Alvarez, "Oral controlled release dosage forms: Dissolution versus diffusion", *Expert Opinion on Drug Delivery*, Vol.17, No.6, pp.791-803, 2020.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/17425247.2020.1750593>
- [9] M. Koziolok, S. Alcaro, P. Augustijns, A. W. Basit, M. Grimm, B. Hens, C. L. Hoad, P. Jedamzik, C. M. Madla, M. Maliepaard, L. Marciani, A. Maruca, N. Parrott, P. Pávek, C. Porter, C. Reppas, D. Riet-Nales, J. Rubbens, M. Stelova, N. L. Trevasakis, K. Valentová, M. Vertzoni, D. V. Čepo, M. Corsetti, "The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.134, No.15, pp.31-59, 2019.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.003>
- [10] N. A. Kasim, M. Whitehouse, C. Ramachandran, M. Bermejo, H. Lennernäs, A. S. Hussain, H. E. Junginger, S. A. Stavchansky, K. K. Midha, V. P. Shah, G. L. Amidon, "Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification", *Molecular Pharmaceutics*, Vol.1, No.1, pp.85-96, 2004.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/mp034006h>
- [11] W. P. Wuelfing, A. E. Marrouni, M. P. Lipert, P. Daublain, F. Kesisoglou, A. Converso, A. C. Templeton, "Dose Number as a Tool to Guide Lead Optimization for Orally Bioavailable Compounds in Drug Discovery", *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.65, No.3, pp.1685-1694, 2022.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01687>
- [12] G. Kaur, M. Arora, M. Kumar, "Oral Drug Delivery Technologies—A Decade of Developments", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol.370, No.3, pp.529-543, 2019.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1124/jpet.118.255828>
- [13] N. R. Pani, L. K. Nath, S. Acharya, "Compatibility studies of nateglinide with excipients in immediate release tablets", *Acta Pharmaceutica*, Vol.61, No.2, pp.234-247, 2011.
DOI: <https://dx.doi.org/10.2478/v10007-011-0016-4>
- [14] Z. J. Shao, M. I. Farooqi, S. Diaz., A. K. Krishna, N. A. Muhammad, "Effects of formulation variables and post-compression curing on drug release from a new sustained-release matrix material: polyvinylacetate-povidone", *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol.6, No.2, pp.247-254, 2001.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1081/pdt-100002201>
- [15] S. H. Song, B. R. Chae, S. I. Sohn, D. W. Yeom, H. Y. Son, J. H. Kim, S. R. Kim, S. G. Lee, Y. W. Choi, "Formulation of controlled-release pelubiprofen tablet using Kollidon® SR", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.511, No.2, pp.864-875, 2016.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.07.074>
- [16] F. Lotfipour, A. Nokhodchi, M. Saeedi, S. Norouzi-Sani, J. Sharbafi, M. R. Siahi-Shadbad, "The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices", *Il Farmaco*, Vol.59, No.10, pp.819-825, 2004.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.farmac.2004.06.006>
- [17] B. S. Sudha, B. K. Sridhar, A. Srinatha, "Modulation of Tramadol Release from a Hydrophobic Matrix: Implications of Formulations and Processing Variables", *AAPS PharmSciTech*, Vol.11, No.1, pp.433-440, Mar. 2010.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1208/s12249-010-9400-5>
- [18] M. P. Vaidya, A. M. Avachat, "Investigation of the impact of insoluble diluents on the compression and

release properties of matrix based sustained release tablets", *Powder Technology*, Vol.214, No.3, pp.375-381, 2011.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2011.08.035>

- [19] J. E. Hogan, "Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol.15, pp.975-999, 2008.

DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/03639048909043660>

- [20] S. Yassin, D. J. Goodwin, A. Anderson, J. Sibik, D. I. Wilson, L. F. Gladden, J. A. Zeitler, "The Disintegration Process in Microcrystalline Cellulose Based Tablets, Part 1: Influence of Temperature, Porosity and Superdisintegrants", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.104, No.10, pp.3440-3450, 2015.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jps.24544>

- [21] J. Muselík, A. Komersová, K. Kubová, K. Matzick, B. Skalická, "A Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare In Vitro Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products", *Pharmaceutics*, Vol.13, No.10, 1703, 2021.

DOI: <https://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13101703>

- [22] D.-W. Kim, C.-Y. Kang, C. Kang, J.-B. Park, "Development of Pharmaceutical Dosage Forms with Biphasic Drug Release using Double-Melt Extrusion Technology", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol.17, No.9, pp.228-234, Sep. 2016.

DOI: <https://dx.doi.org/10.5762/KAIS.2016.17.9.228>

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

심 주 아(Ju Ah Sim)

[준회원]



- 2021년 8월 : 경성대학교 제약공학 (제약공학사)
- 2021년 9월 ~ 현재 : 경성대학교 일반대학원 석사과정 (약학과 약제학 전공)

<관심분야>

약학, 약제학, 약물전달시스템