

일일 1회 복용이 가능한 페노피브레이트와 고정용량복합제형의 개발을 위한 아토르바스타틴 칼슘의 주성분 코팅연구

이성훈
청주대학교 BT융합학부

Active Coating of Atorvastatin Calcium to Prepare Fixed Dose Combination Tablet with Once Daily Fenofibrate

Sung-Hoon Lee
Division of BT Convergence, Cheongju University

요약 본 연구에서는 빠르게 흡수되어 유효 혈중 농도에 도달해야 하는 아토르바스타틴과 일일 1회 복용이 가능한 페노피브레이트를 함유하는 복합 제형을 개발하기 위해 주성분 코팅 기술을 이용하였다. 난용성 약물인 페노피브레이트의 적절한 방출양상을 확보하기 위해 슈퍼붕해제 4종과 알카리화제인 탄산수소나트륨을 비교한 결과 알카리화제의 효과가 가장 우수한 것을 확인할 수 있었다. 또한, 미세한 방출조절을 위해 결합제인 히드록시프로필메틸셀룰로스의 증감을 통해 목표로 하는 대조약과의 동등성을 확보할 수 있었다(동등성인자로서 79.9). 코팅층 내의 주성분의 높은 비율로 인한 코팅층 표면의 거친 성상의 개선을 위해 코팅용매를 정제수와 80% 에탄올로 비교한 결과 80% 에탄올의 경우에서 성상의 개선효과가 있음을 확인하였다. 주성분 코팅공정의 문제점 중 하나인 함량 불균일성의 해결을 위해 코팅용매의 양을 증량하여 코팅공정을 진행한 결과 코팅층의 성상과 코팅층의 주성분 함량균일성이 개선된 공정조건을 확보할 수 있었다(판정치 기준 7.5). 주성분의 코팅공정은 두 가지 주성분이 요구하는 서로 다른 방출속도를 구현하기 위한 기존의 다층정 기술을 대체할 수 있는 좋은 방법으로 제안할 수 있었으며 기존의 제조설비를 통해 새로운 제형의 개발이 가능할 것으로 판단된다.

Abstract This study applied an active coating technology to develop a combination formulation containing atorvastatin (which needs to be rapidly absorbed to reach an effective blood concentration) and fenofibrate (to be taken once a day). In order to secure the proper release profile of the poorly soluble drug fenofibrate, we applied four super disintegrants and an alkalizing agent, sodium hydrocarbonate. Our results confirmed that the alkalizing agent had the best effect. In addition, for the fine control of fenofibrate release, we compared the change in dissolution rate according to the increase/decrease of hydroxypropyl methylcellulose. The equivalence of the dissolution profile with the target control drug could thereby be demonstrated (Similarity factor: 79.9). In the active pharmaceutical ingredient (API) coating process, the coating solvent was compared with purified water and 80% ethanol to improve the rough properties of the coating layer surface due to the high ratio of the API in the coating layer. Our results confirmed improvement when 80% ethanol was used. To solve the content non-uniformity, one of the problems of the active coating process, we increased the amount of the coating solvent (Criterion: 7.5) during the coating process. We propose the coating process of the API as a good alternative to the existing multi-layer tablet technology to achieve the different release rates required by the two APIs. We believe new formulations are likely to be developed through existing manufacturing facilities.

Keywords : Formulation Study, Dissolution Rate, Coating Condition, Alkalizing Agent, Binder

본 논문은 2022년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다.(2021RIS-001)

*Corresponding Author : Sung-Hoon Lee(Cheongju Univ.)

email: pharmeng.cju@gmail.com

Received November 22, 2022

Revised December 15, 2022

Accepted February 3, 2023

Published February 28, 2023

1. 서론

전 세계적으로 심혈관 질환, 특히 관상동맥 심장 질환은 주요 사망원인 중 하나이며 심혈관질환의 위험인자로는 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 상승, 중성지방의 상승, 고밀도 지단백 콜레스테롤(HDL-C)의 감소가 포함된다[1]. 현재의 지지치료 지침은 심혈관 위험 감소를 위한 LDL-C를 감소시키는 것을 강조하고 있으며 콜레스테롤의 생체내 합성 속도를 제한 할 수 있는 스타틴 계열 약물은 이러한 LDL-C의 농도를 낮추고 심혈관관련 사망률을 줄이기 위한 주요 방법으로 사용되고 있다[2]. 스타틴계 약물요법은 이상지질혈증 환자의 지질개선 효과는 우수하지만 임상시험결과 복용환자의 약 10~22%가 근육통의 부작용을 겪는다는 보고가 확인되었다[3]. 또한, 스타틴계 약물을 복용중인 심혈관 위험군 환자들에 있어서 목표로 하는 LDL-C의 감소에 어려움을 겪고 있으며 당뇨병 환자의 45%와 심혈관 위험군 환자의 60%가 치료 지침에서 정한 수준의 치료효과를 보지 못하고 있다는 연구결과가 보고되었다[4]. 특히, 당뇨병 및 이상지질혈증을 함께 가지고 있는 환자의 59.1%는 LDL-C 수치가 70 mg/dL 이상으로 나타나 스타틴계 약물 만으로는 적절한 관리가 어려운 것이 확인되었다[5]. 또한 환자의 LDL-C의 수치가 적절한 수치에 도달되더라도 LDL-C의 감소만으로는 심혈관 질환의 위험이 적절하게 감소되지 않아 다른 약물과의 병용요법이 요구되고 있다[6]. 예로, 미국에서 90,000명 이상의 환자가 포함된 14건의 무작위 임상시험에 대한 2건의 메타분석에서 스타틴계 약물을 처방받은 환자의 16% 이상이 5년 추적 기간 동안 심혈관 질환을 경험한 것으로 나타났으며 당뇨병을 가지고 있는 환자에게서는 17%로 약간 더 높게 나타나는 것이 확인되었다[7,8].

낮은 수준의 LDL-C과 높은 수준의 중성지방 및 LDL-C을 특징으로 하는 혼합형이상지질 혈증은 국내의 상황도 계속 증가추세에 있으며 미국의 경우 2006년 기준 이미 전체 성인 인구 중 21%가 혼합형 이상지질 혈증을 가지고 있는 것으로 보고되었다[9]. 상기와 같은 이유로 단독요법의 경우 각 지질의 매개변수에는 효과를 나타내지만 이상지질혈증의 포괄적인 관리를 위해서는 병용요법이 필요한 상황이며 Fig. 1에 나타난 아토르바스타틴과 페노피브레이트의 병용투여는 중성지방과 LDL-C을 동시에 감소시켜 효과적인 치료방법으로 사용 중에 있다[10-13].

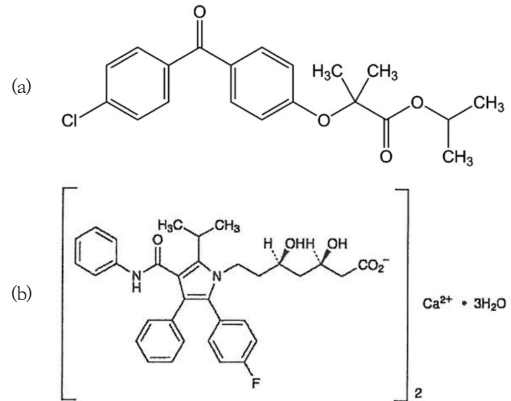


Fig. 1. Chemical structure of fenofibrate(a) and atorvastatin calcium trihydrate(b)

스타틴계열 약물로 분류되는 지질 저하제인 아토르바스타틴은 콜레스테롤의 생합성에 있어서 속도 제한 효소인 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임 A(HMG-CoA) 환원효소의 합성 가역적 억제제이다[14]. 아토르바스타틴은 경구투여 후 빠르게 흡수되어 1~2시간 이내에 최대 혈장농도에 도달하며 CYP 450 3A4에 의해 활성 대사물질로 대사된다[14].

페노피브레이트는 페브르산의 유도체로 지질 조절 효과는 peroxisome 증식자 활성화 수용체- α 의 활성화에 의해 이루어진다[15]. 페노피브레이트는 경구투여 후 공복상태에서 복용 시 30~50%, 식후 60~90%가 흡수되어 식사 후 복용이 권장되며 반감기는 약 14시간으로 장시간 혈중농도를 유지시켜 주는 특징을 가진다[16]. 페노피브레이트의 전신대사는 장, 혈장 및 조직에 의해 주요 활성 대사물질은 페브르산 및 기타 유도체로 약물의 신속히 전환되며 고지혈증 환자에게서 아토르바스타틴의 권장용량은 1일 1회 20~40 mg이고 페노피브레이트 160 mg과 병용 투여 시 아토르바스타틴의 약동학적 매개변수에는 변화가 없다고 보고되었다[17].

일반적으로 복합제형의 설계에 있어서 아토르바스타틴과 페노피브레이트처럼 요구되는 약물의 방출속도가 다른 경우 가장 흔히 사용되는 방법은 다중정 제형을 통해 각기 다른 약물의 방출속도를 구현하는 기술이 사용되고 있다[19]. 원하는 약물의 방출속도를 확보하여 최적의 치료효과를 보기 위해 속방출층과 서방출층의 이중정 구성을 이용한 연구는 기존에 여러 연구자에 의해 시도되었고 또 목적인 바를 달성한 연구결과가 발표되었다[18-21].

하지만 이러한 다층정을 제조하기 위해서는 별도의 제조설비가 요구되며 다층정 제조공정의 특성상 공정상의 손실이 많이 발생하는 문제가 있으며 새로운 제조설비의 도입 없이 원하는 약물방출을 확보하기 위해 기존의 코팅기를 이용하여 Fig. 2와 같이 복합제를 구성하는 주성분이 core 정제와 코팅층에 위치하여 서로 다른 방출 특성을 갖는 주성분을 조합하여 적절한 치료효과를 나타내는 정제를 개발하기 위해 본 연구를 진행하게 되었다.



Fig. 2. Concept of active coating combination tablet

2. 연구방법

2.1 실험재료

주성분인 페노피브레이트와 아토르바스타틴 칼슘삼수화물은 각각 Olon(Italia)과 Dr. Reddy's Laboratories limited(India)에서 제공 받았으며 대조약으로는 (주)유영 제약의 프라바페닉스캡슐과 화이자제약의 리피드정을 사용하였다. 용출시험의 분석을 위한 시약으로 아세트산나트륨삼수화물과 초산 및 알칼리화제로 사용한 탄산수소나트륨은 삼전순약공업(한국)에서 구입하였고 트리에틸아민과 인산이수소칼륨은 대정화금(한국)에서 액체시약으로 메탄올은 덕산약품공업(한국)에서 구입하였다. 부형제로 사용한 미결정셀룰로오스와 붕해제 크로스카르멜로스나트륨은 JRS Pharma(China)에서 구입하였고 서방화기제로 사용한 HPMC는 Shin-Etsu(Japan)에서 구입하였다. 붕해제인 전분글리콜산 나트륨은 DMV (Netherlands)에서 크로스포비돈은 BASF(USA)에서 구입하였고 코팅기제인 오파드라이(03B62323)는 컬러콘 코리아(한국)에서 구입하였다.

2.2 연구장비

정제의 제조를 위한 회전형 타정기는 U&M-700 (Pharmchem korea, 한국)를 사용하였고 고전단혼합기와 코팅기는 하나에드텍 (한국)에서 구입하였다. 용출시험을 위한 용출시험기는 vision 8 elite (Hanson, USA)를 사용하였고 약물 농도의 분석을 위한 자외가시

부흡광도계와 고성능액체크로마토그래피는 각각 Specord 200 plus (Analytik jena GmbH, Germany)과 1200 Infinity (Agilent technology, Germany)를 사용하였고 검출기로는 UV-검출기를 사용하였다.

2.3 실험방법

2.3.1 페노피브레이트를 함유하는 정제의 제조

페노피브레이트를 함유하는 정제의 제조방법은 Fig. 3에 나타난 공정에 따라 제조하였다. 타정을 위한 과립의 제조는 활택제와 알칼리화제를 제외한 주성분과 부형제를 V형 혼합기에서 50 rpm의 회전속도로 10분간 혼합한 다음 고전단혼합기(high shear mixer)를 이용하여 agitator 100 rpm, chopper 1,500 rpm의 조건에서 결합용매를 정제수로 하여 5분간 연합공정을 진행한 다음 cabinet형 건조기를 이용하여 50℃에서 건조감량 기준 2% 미만 시점까지 건조한 다음 16 mesh 체를 이용하여 체과하여 과립을 제조하였다. 정제의 제조는 과립물을 회전형 타정기를 이용하여 경도 기준 10 kp 이상이 되도록 압력을 가하여 타정하였다.

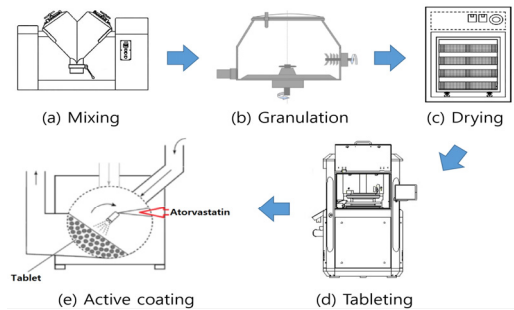


Fig. 3. Preparation process of active coated tablet

2.3.2 아토르바스타틴의 주성분 코팅

아토르바스타틴의 주성분 코팅은 아토르바스타틴과 코팅기제인 오파드라이(03B62323)를 코팅용매에 녹인 후 3 L 코팅기를 이용하여 코팅을 진행하였으며 정제수를 코팅 용매로 사용한 경우 정제 표면의 온도가 45℃ 이상으로 유지되도록 흡기온도를 조절하였고 코팅용매로 80% 에탄올을 사용한 경우에는 정제의 표면온도가 32℃ 이상으로 유지되도록 흡기온도를 조절하여 진행하였다. 코팅기의 회전속도는 코팅 초기 정제의 파손을 방지하기 위해 12 rpm의 속도로 시작하여 20 rpm까지 증가시키면서 코팅을 진행하였다.

2.3.3 아토르바스타틴의 제제균일성 시험

아토르바스타틴의 제제균일성을 평가하기 위한 각 정제의 함량분석은 메탄올 50% 용액을 희석용매로 하여 자외가시부흡광도법에 따라 분석파장 244 nm에서 분석을 진행하였다.

코팅층에 함유된 아토르바스타틴의 제제균일성을 평가하기 위한 함량균일성시험은 대한민국약전 일반시험법의 제제균일성시험법 중 함량균일성시험 항목에 따라 검체 10개에 대하여 아토르바스타틴의 개별 함량을 분석하여 다음 판정값의 계산식(1)에 따라 평가하였다. 계산식에서 M은 기준값을 의미하며 표시량에 대한 개개 함량의 평균값이 98.5~101.5% 일 경우에는 M은 개별함량의 평균값으로 정하며 이 경우 판정값은 ks가 되며, 개개 함량의 평균값이 98.5% 미만인 경우에 M은 98.5가 되고 개개함량의 평균값이 101.5%를 초과할 경우 M은 101.5%로 정하였다. k는 판정계수를 의미하며 검체수가 10개인 경우이므로 2.4로 하였고, s는 개개 함량의 표준편차 값을 의미한다.

$$\text{Content uniformity value} : |M - \bar{X}| + ks \quad (1)$$

2.3.4 용출시험

페노피브레이트의 용출시험은 페노피브레이트 약물의 의약품 동등성시험 평가조건인 pH 1.2, 4.0, 6.8조건에서 난용성 약물로 분류됨을 확인한 후 pH4.0+0.5% SLS(Sod. lauryl sulfate) 용액에서 대한민국약전 일반시험법의 용출시험 제2법 패들법에 따라 시험을 진행하였다. 용출시험액의 온도는 37.0℃에서 진행하였으며 회전속도는 50 rpm으로 하였다. 표준용액과 시험액의 분

석은 자외가시부흡광도계를 사용하여 288 nm 파장에서 분석하였다.

아토르바스타틴칼슘의 용출시험은 정제수에서 일본약전(JP)의 아토르바스타틴칼슘 정제함에 따라 시험을 진행하였다. 용출시험액의 온도는 37.0℃에서 진행하였으며 회전속도는 50 rpm으로 하였다. 표준용액과 시험액의 분석은 고성능액체크로마토그래피를 사용하여 244 nm 파장에서 분석하였다.

3. 연구결과 및 고찰

3.1 페노피브레이트 정제 방출조절연구

페노피브레이트 정제의 방출조절을 위한 대조약으로는 페노피브레이트와 프라바스타틴나트륨의 일일 1회 제형인 프라바페닉스캡슐을 사용하였으며 의약품 동등성 시험조건에 따라 용출시험을 진행한 결과 모든 용액에서 용출률이 20% 미만으로 나타났으며 각 용출액에 0.5%의 SLS를 추가한 경우 유사한 용출양상을 나타내었다. 대조약의 T_{max}가 약 4~6 시간인 점을 반영하여 pH4.0 용출액에 계면활성제로 SLS를 0.5% 추가한 용출액을 비교액으로 정하여 대조약과 시험약의 용출률을 비교하였다.

Table 1은 페노피브레이트 정제의 방출조절을 위한 처방표이다. F1에서 F4번까지는 붕해제의 종류 및 알카리화제에 따른 용출개선 효과를 비교하기 위한 처방이고 F4번에서 F6번 처방은 알카리화제의 용량에 따른 용출양상의 변화를 비교하기 위한 처방이며 F7번에서 F9번 처방은 결합제의 증감에 따른 용출양상의 변화를 확인하기 위한 처방이다. 페노피브레이트 약물의 용해도가 매우 낮기 때문에 일반적으로 사용되는 붕해제의 양보다

Table 1. Formulation list of fenofibrate core tablet

Function	Component	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
API	Fenofibrate	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Diluent	MCC ^{**} 101	134	134	134	134	139	144	113	133	153
Binder	HPMC ^{***} 2208 100cps	80	80	80	80	80	80	100	80	60
Disintegrant	Sod. Starch Glycolate	20						6	6	6
	Croscamellose Sod.		20							
	Crosspovidine			20						
Alkalinizing agent	Sod. Hydrogen Carbonate				20	15	10	15	15	15
Lubricant	Mg. Stearate	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Sum	400	400	400	400	400	400	400	400	400

^{*}API : Active Pharmaceutical Ingredient

^{**}MCC : Microcrystalline Cellulose

^{***}HPMC : Hydroxypropyl Methylcellulose

다소 많은 양을 첨가하여 비교하였고 약물의 용해도가 pH에 의존적인 경향을 반영하여 알카리화제로 탄산수소나트륨을 추가하여 비교하고자 하였다.

Fig. 4는 봉해제 및 알카리화제의 첨가에 따른 용출양상을 나타낸 그림으로 슈퍼봉해제로 알려진 전분 글리콜산 나트륨, 크로스카르멜로스 나트륨과 크로스포비돈 3종과 알카리화제로 탄산수소나트륨을 각각 전체중량의 5%로 첨가하여 시간에 따른 용출양상을 비교한 결과이다.

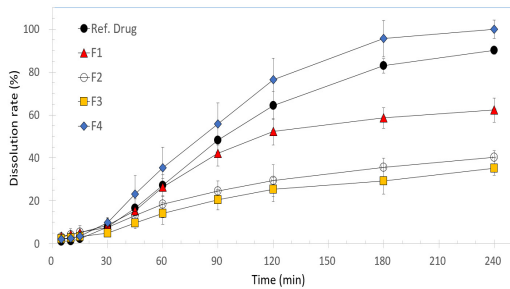


Fig. 4. Dissolution profile of fenofibrate from core tablet according to addition of disintegrant and alkalinizing agent

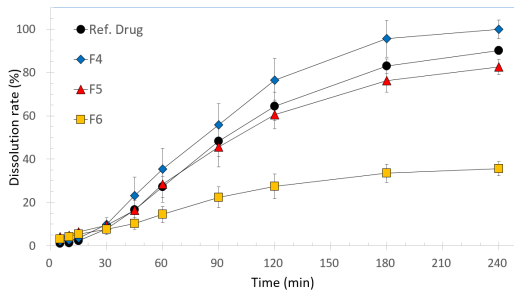


Fig. 5. Dissolution profile of fenofibrate from core tablet according to addition rate of alkalinizing agent

그림에 나타난 바와 같이 알카리화제를 첨가한 F4 처방에서 가장 우수한 용출 개선을 확인하였으며 봉해제 3종 중에서는 전분글리콜산나트륨이 가장 효과가 좋은 것으로 나타났고 상대적으로 크로스카르멜로스나트륨과 크로스포비돈은 효과가 작은 것을 확인하였다. 상기의 결과를 통해 알카리화제의 용출개선효과가 가장 큰 것으로 확인되었으며 이는 주성분인 페노피브레이트의 용해도가 pH가 높아질수록 증가하는 경향으로 인해 알카리화제의 첨가로 미세환경에서의 pH가 증가함에 따라 용출률이 개선되었음을 확인할 수 있었으며 봉해제를 첨가한 경우 정제의 봉해는 빠르게 진행되었으나 페노피브레이트의

용출률 개선에의 효과는 주성분의 pH 의존적인 용해도로 인하여 크게 개선되지 않았음을 확인할 수 있었다. 알카리화제를 5% 첨가한 경우 대조약보다 더 빠른 용출양상을 나타내었기 때문에 알카리화제의 첨가량을 조절하여 용출양상의 변화를 확인하고자 하였다.

Fig. 5는 알카리화제의 첨가비율을 조절하기 위해 5%(F4), 3.75%(F5), 2.5%(F6)를 첨가하였을 때의 용출양상의 변화를 나타낸 그림이다. 그림에 나타난 바와 같이 상대적으로 작은 알카리화제의 비율 변화에도 용출양상이 크게 변화하는 것을 확인할 수 있었으며 2.5% 첨가한 F6의 경우에는 유의적인 개선효과를 확인할 수 없었다. 이는 2.5%의 첨가로는 미세환경의 pH 변화가 일어나지 않아 용출개선으로 나타나지 않은 것으로 판단되었으며 알카리화제의 미세한 비율조정을 통한 용출양상의 조절은 향후 안정적인 제제 재현성을 확보하는데 문제가 생길 것으로 판단되어 알카리화제의 비율을 3.75%로 고정하고 부족한 용출속도는 봉해제 비교평가에서 가장 효과가 좋았던 전분글리콜산나트륨을 추가하여 보완하며 결합제인 HPMC의 비율을 변화하여 최적화하고자 하였다.

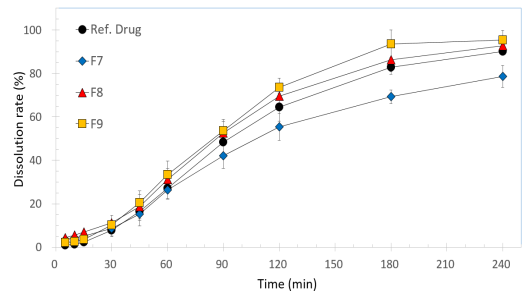


Fig. 6. Dissolution profile of fenofibrate from core tablet according to addition rate of binding agent

Fig. 6은 결합제인 HPMC의 첨가 비율에 따른 용출속도의 변화를 확인한 결과이다. 그림에 나타난 바와 같이 전분글리콜산나트륨을 정량 6mg을 추가한 결과 전반적인 용출속도가 일부 개선되었음을 확인할 수 있었으며 결합제인 HPMC의 양이 증가함에 따라 정제의 경도 및 결합력의 증가로 인해 봉해시간이 증가하여 용출속도도 느려지는 것으로 확인되었고 80 mg 첨가된 F8 처방이 대조약과 가장 유사한 용출양상을 나타내어 F8 처방을 나정 후보처방으로 확정하여 코팅연구에 사용하기로 하였다. 대조약에 비해 초기 일부 빠른 용출속도는 주성분 코팅을 진행할 경우 발생할 것으로 예상되는 lag time으로 인해 상쇄될 것으로 판단하였다.

3.2 아토르바스타틴 코팅연구

아토르바스타틴의 주성분 코팅을 위한 코팅기제는 오파드라이를 사용하였으며 코팅용액은 오파드라이와 아토르바스타틴을 3:2로 혼합하여 정제수와 80% 에탄올에 분산시켜 코팅용액 중의 고형분 비율이 10%가 되도록 제조하였다.

Table 2는 F8 처방을 tablet core로 하여 진행한 주성분 코팅연구의 처방표이다. 주성분의 코팅공정은 일반적인 필름코팅공정과 비교하여 다량의 주성분이 코팅층에 추가되기 때문에 코팅표면의 성상 및 코팅공정의 특성상 코팅층에 존재하는 주성분의 함량균일성 확보를 목표로 하였으며 코팅기재인 오파드라이의 양과 코팅용액의 제조 시 사용하는 용매의 변경을 통해 최적화된 코팅조성을 확보하고자 하였다.

Table 2. Formulation list of active(atorvastatin) coated tablet

Function	Component	F8-C1	F8-C2	F8-C3	F8-C4
Tablet core	API	Fenofibrate		160	
	Diluent	MCC 101		133	
	Binder	HPMC 2208 100cps		80	
	Disintegrant	Sod. Starch Glycolate		6	
	Alkalinizing agent	Sod. Hydrogen Carbonate		15	
	Lubricant	Mg. Stearate		6	
	Sum.			400	
Coating layer	API	Atorvastatin		40	40
	Coating agent	Opadry 03B62323		30	30
	Solvent	D.W		60	60
	Solvent	Ethanol (80%)		910	910

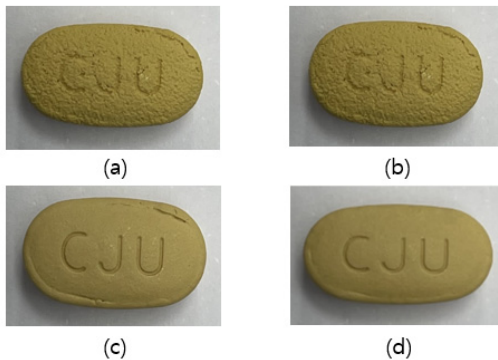


Fig. 7. Appearance of coated tablets according to the amount of coating agent and solvents (a:F8-C1, b: F8-C2, c: F8-C3, d: F8-C4).

Fig. 7은 상기한 표의 코팅조성에 따라 코팅된 정제의 표면을 광학카메라로 촬영한 사진이다. (a)와 (b)는 오파드라이의 양을 30 mg으로 하여 코팅용매를 정제수와 80% 에탄올로 하여 각각 630 mg으로 코팅한 정제이며 (c)와 (d)는 오파드라이의 양을 60 mg으로 증량하고 코팅용매를 각각 910 mg으로 증량하여 코팅한 정제의 표면이다. 그림에 나타난 바와 같이 (a)와 (b)에서는 코팅용액 중의 고체성분 중 주성분인 아토르바스타틴이 차지하는 비중이 약 57%로 높아 필름층이 정상적으로 형성되지 않는 것을 확인하였으며 두 처방 모두 제제균일성 시험 중 함량균일성 시험법에 따라 아토르바스타틴의 함량균일성을 평가한 결과 Table 3에서 나타난 바와 같이 판정치 기준인 15를 넘어 기준에 부적합한 것을 확인하였다. 이러한 함량균일성 및 성상의 문제를 해결하기 위해 코팅기재인 오파드라이를 증량하고 코팅용매의 양도 증량하여 코팅을 진행한 (c)와 (d)에서는 성상이 개선됨을 확인할 수 있었고 Table 3에 나타난 바와 같이 함량균일성 시험결과도 기준인 15보다 낮은 9.6과 7.5로 적합한 결과를 확인하였다. 하지만 코팅용매를 정제수로 사용한 F8-C3 처방의 경우는 정제의 표면에 크랙이 발생하는 것을 확인하였으며 오파드라이를 구성하는 고분자 물질인 HPMC의 용해도가 정제수에서 80% 에탄올보다 높은 관계로 고분자물질이 분산된 상태가 아니라 용해된 상태에서 정제표면에서 재석출되면서 표면이 거칠어지고 코팅층의 유연성도 감소된 것으로 예상되어 이를 확인하기 위해 전계방사형 주사전자현미경의 촬영을 진행하고자 하였다.

Table 3. Result of atorvastatin content uniformity test in the coating layer (spec.: <15)

	F8-C1	F8-C2	F8-C3	F8-C4
Content uniformity	20.4	18.6	9.6	7.5

Fig. 8은 F8-C3와 F8-C4의 코팅층의 미세성상을 확인하기 위해 코팅층의 단면을 편광현미경(Nikon ECLIPSE, ×100)과 전계방사형 주사전자현미경(FE-SEM)을 이용하여 촬영한 사진이다. 편광현미경으로 촬영한 (a)와 (b)를 비교해 보면 F8-C3(a)에서 단면의 미세하게 솟아오른 부분이 관찰되어 상대적으로 F8-C4(b)의 표면 성상이 더 적합한 것으로 확인되었으며 전계방사형 주사전자현미경으로 촬영한 (c)와 (d)를 보면 F8-C3(c)의 경우 HPMC의 재결정에 의한 것으로 판단되는 결정 부분이 FE-SEM 이미지에서 확인이 되어 코팅용매로서 80% 에탄올을 사용하는 것이 적절한 것으로 확인되었다. 이는

코팅기재인 오파드라이의 주요 고분자 물질인 HPMC가 상대적으로 용해도가 높은 용매인 정제수를 사용한 경우 코팅용액중에서 미세입자로 분산되어 있다가 정제표면에 부착되지 않고 용매 중에서 용해된 후 코팅과정 중 건조가 되면서 재석출되는 과정을 통해 코팅층의 표면이 상대적으로 거칠게 나타났으며 재결정된 HPMC로 인해 코팅층의 유연성 역시 감소된 것으로 확인되어 최종처방으로 F8-C4을 선정하게 되었다.

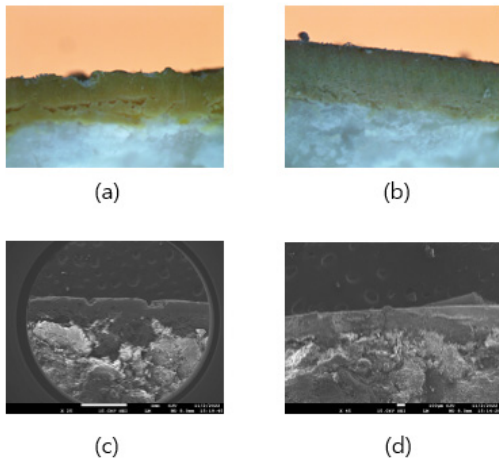


Fig. 8. Polarizing microscopy(PM) and field emission scanning electron microscopy(FE-SEM) images for the cross-section of coated tablets(a:F8-C3 PM, b: F8-C4 PM, c: F8-C3 FE-SEM, d: F8-C4 FE-SEM).

아토르바스타틴이 코팅된 최종처방인 F8-C4에 대한 용출시험은 코팅층에 존재하는 아토르바스타틴에 대한 용출평가와 페노피브레이트를 함유하는 core 정제의 코팅층으로 인한 용출률 변화를 대조약과의 유사성인자(f2 value)를 기준으로 동등성 여부를 평가하여 진행하였다. 다음 계산식(2)에서 n은 비교시점의 수이고 Rt는 대조약의 평균용출률, Tt는 시험약의 평균용출률이다.

유사성인자 (f2 value) =

$$50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right)^{-0.5} \cdot 100 \right] \right\} \quad (2)$$

Fig. 9는 최종처방인 F8-C4와 대조약의 약물방출속도의 동등성을 평가하기 위해 용출양상을 비교한 결과이다. 코팅층에 존재하는 주성분인 아토르바스타틴의 경우 약물의 약동력학적 특징이 빠르게 흡수되어 최대 혈중농

도에 도달하는 시간이 약 1시간이며 약물의 반감기가 약 14시간으로 오랜 시간 혈중농도를 유지하는 특성[17]을 가지기 때문에 코팅층에 함유됨으로서 상대적으로 빨리 방출되는 것으로 확인되었으며 이는 대조약과의 용출양상의 동등성 평가에 있어서 대조약에 비해 다소 빠르지만 동등성 기준인 f2 value가 57.6으로 식품의약품안전처 의약품동등성 기준인 50보다 높게 나타나 동등함을 입증하였다. 또한 페노피브레이트의 경우에도 유사성인자에 따라 평가한 결과 79.9로 그림에 나타난 바와 같이 매우 유사한 용출양상을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 이는 코팅 전 F8 처방에서의 초반 용출속도가 대조약 대비 다소 높았던 부분이 주성분 코팅공정을 거치면서 코어 정제의 약물방출시간이 코팅층의 용출시간 만큼 지연됨으로 인해 더욱 대조약과의 용출양상이 동등하게 나타난 것으로 확인되어 최종처방이 함유하는 두 가지 주성분 모두 대조약과의 의약품 동등성을 입증할 수 있었다.

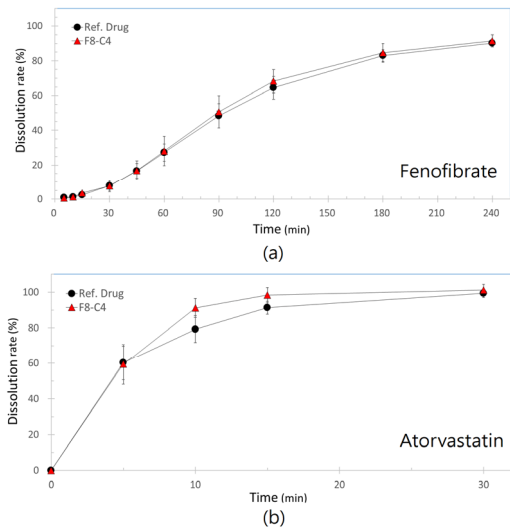


Fig. 9. Comparison of dissolution profile between F8-C4 formulation and reference drug(a: fenofibrate, b: atorvastatin)

4. 결론

본 연구에서는 빠르게 방출되어 유효혈중 농도에 도달해야 하는 아토르바스타틴과 일일 1회 복용이 가능한 페노피브레이트를 함유하는 복합제형을 개발하기 위해 주성분 코팅기술을 사용하였다. 난용성 약물인 페노피브레이트의 적절한 방출양상을 확보하기 위해 알카리화제인

탄산수소나트륨의 첨가를 통해 약물의 방출속도를 개선할 수 있었으며 미세한 방출조절을 위해 결합제인 HPMC의 증감을 통해 목표로 하는 대조약과의 동등성을 확보할 수 있었다. 빠른 흡수가 요구되는 아토르바스타틴의 경우 코팅층에 주성분을 첨가하는 방식으로 약물의 방출속도 조절은 상대적으로 쉽게 확보할 수 있었으나 코팅층 내의 주성분의 높은 비율로 인한 코팅층 표면의 성상 개선을 위해 코팅용매를 80% 에탄올로 설정하였고, 함량균일성의 확보를 위해 코팅용매의 양을 증량하여 코팅공정을 진행한 결과 코팅층의 성상과 코팅층의 주성분 함량균일성을 확보할 수 있었다. 주성분의 코팅공정은 두 가지 성분이 요구하는 서로 다른 방출속도를 위한 기존의 다층정 기술을 대체할 수 있는 좋은 방법으로 새로운 제조설비의 투자비용을 절감하고 기존의 제조설비를 통해 새로운 제형의 개발이 가능할 것으로 사료되며 다층정 제조공정의 공정 손실 등에 대한 대안으로 활용이 가능할 것으로 기대된다.

References

- W. Rosamond, K. Flegal, K. Furi, A. Go, K. Greenlund, et al., "Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee". *Circulation*, Vol.117, No.4, pp.e25-146, Jan. 2008. DOI: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998>
- S. M. Grundy, J. I. Cleeman, C. N. Merz, H. H. Brewer Jr, L. T. Clark, et al., "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines", *Circulation*, Vol.110, No.2, pp.227-239, July 2004. DOI: <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E>
- G. Fernandez, E. S. Spatz, C. Jablecki, P. S. Phillips, "Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials", *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Vol.78, No.6, pp.393-403, June 2011. DOI: <http://doi.org/10.3949/ccim.78a.10073>
- M. H. Davidson, K. C. Maki, T. A. Pearson, R. C. Pasternak, P. C. Deedwania, et al., "Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations", *American Journal of Cardiology*, Vol.96, No.4, pp.556-563, April 2005. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.amicard.2005.04.019>
- P. B. DeGuzman, K. O. Akosah, A. G. Simpson, K. E. Barbieri, G. C. Megginson, et al., "Sub-optimal achievement of guideline-derived lipid goals in management of diabetes patients with atherosclerotic cardiovascular disease, despite high use of evidence-based therapies", *Diabetes and Vascular Disease Research*, Vol.9, No.2, pp.138-145, Jan. 2012. DOI: <http://doi.org/10.1177/1479164111431471>
- A. Saurav, M. Kaushik, S. M. Mohiuddin, "Fenofibric acid for hyperlipidemia", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, Vol.13, No.5, pp.717-722, Apr. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.658774>
- C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney, L. Blackwell, G. Buck, et al., "Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins", *Lancet*, Vol.366, No.9493, pp.1267-1278, Oct. 2005. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1)
- P. M. Kearney, L. Blackwell, R. Collins, A. Keech, J. Simes, et al., "Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis", *Lancet*, Vol.371, No.9607, pp.117-125, Jan. 2008. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)
- P. P. Toth, D. Potter, E. E. Ming, "Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006", *Journal of Clinical Lipidology*, Vol.6, No.4, pp.325-330, July-Aug., 2012. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacl.2012.05.002>
- V. G. Athyros, A. A. Papageorgiou, V. V. Athyrou, D. S. Dimitriadis, A. G. Kontopoulos, "Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia", *Diabetes Care*, Vol.25, No.7, pp.1198-1202, July 2002. DOI: <http://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1198>
- K. K. Koh, M. J. Quon, S. H. Han, W. J. Chung, J. Y. Ahn, et al., "Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia", *Journal of the American College of Cardiology*, Vol.45, No.10, pp.1649-1653, May 2005. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.052>
- H. M. Davidson, M. W. Rooney, J. Drucker, H. E. Griffin, et al., "Efficacy and tolerability of atorvastatin /fenofibrate fixed-dose combination tablet compared with atorvastatin and fenofibrate monotherapies in patients with dyslipidemia: A 12-week, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study", *Clinical Therapeutics*, Vol.31, No.12, pp.2824-2838, Dec. 2009. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.12.007>
- Y. M. Liu, H. H. Pu, G. Y. Liu, J. Y. Jia, et al., "Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two different atorvastatin calcium 10-mg tablets: a single-dose, randomized-sequence, open-label, two-period crossover study in healthy fasted Chinese adult males", *Clinical Therapeutics*, Vol.32, No.7,

pp.1396-1407, July 2010.

DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.07.004>

- [14] Pfizer Inc., "Lipitor®, Atorvastatin Calcium Full Prescribing Information", 2009.
- [15] G. M. Keating, K. F. Croom, "Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus", *Drugs* Vol.67, pp.121-153, 2007.
DOI: <http://doi.org/10.2165/00003495-200767010-00013>
- [16] A. Hanafy, H. Spahn-Langguth, G. Vergnault, P. Grenier, M. Tubic Grozdanis, et al., "Pharmacokinetic evaluation of oral fenofibrate nanosuspensions and SLN in comparison to conventional suspensions of micronized drug", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol.59, No.6, pp.419-426, July 2007.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.addr.2007.04.005>
- [17] D. N. Kiortsis, H. Millionis, E. Bairaktari, M. S. Elisaf, "Efficacy of combination of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidemia", *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol.56, pp.631-635, Oct. 2000.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s002280000213>
- [18] G. Yadav, M. Bansal, N. Thakur, Sargam, P. KHare, "Multilayer tablets and their drug release kinetic models for oral controlled drug release system", *Middle-East Journal of Scientific Research*, Vol.16, No.6, pp. 782-795, 2013.
[https://www.idosi.org/mejsr/mejsr16\(6\)13/7.pdf](https://www.idosi.org/mejsr/mejsr16(6)13/7.pdf)
- [19] M. S. Anuar, P. J. Briscoe, "Interfacial elastic relaxation during the ejection of bilayered tablets", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.387, No.1-2, pp.42-47, March 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.11.031>
- [20] F. Jason, A. Abebe, R. Keluskar, K. martin, A. Majumdar, N. Kottala, H. Stamato, "Axial strength test for round flat faced vs. capsule shaped bilayer tablets", *Pharmaceutical Development and Technology*, Vol.20, No.2, pp.139-145, Nov. 2013.
DOI: <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.852570>
- [21] N. Kottala, A. Abebe, O. Sprockel, F. Nikfar, A. Cuitino, "Influence of compaction properties and interfacial topography on the performance of bilayer tablets", *International Journal of Pharmaceutics*, vol.436, No.1-2, pp. 171-178, Oct. 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.05.026>

이 성 훈(Sung-Hoon Lee)

[정회원]



- 2000년 8월 : 경희대학교 화학공학과 (공학사)
- 2002년 8월 : 경희대학교 화학공학과 (공학석사)
- 2014년 8월 : 성균관대학교 약학대학 (약학박사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 청주대학교 부교수

<관심분야>

약물전달시스템, 개량신약개발, 의약품분석