

흡습성이 개선된 수산나프로닐 함유 속방성 정제의 개발 및 평가

길명철¹, 이계원^{2*}

¹(주)플루토 연구소, ²건양대학교 제약생명공학과

Development and Evaluation of Nafronyl Oxalate containing Immediate Release Tablets with improved Hygroscopicity

Myung-Chul Gil¹, Gye-Won Lee^{2*}

¹R&D Center, PLUTO Inc.

²Department of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang University

요약 흡습성이 강한 주성분을 포함하는 속방성 정제 제조 공정에서 봉해 지연, 좋지 않은 타정성과 안정성 등의 문제가 발생 될 수 있다. 따라서 본 연구에서는 부형제와 봉해제의 물리적 특성(흡습율, 수화력, 부피밀도)을 평가하여 제조 공정상의 장애를 극복할 수 있는 속방성 정제를 개발하고자 하였다. 주성분으로 수산나프로닐을 선정하였다. Crospovidone 과 croscarmellose Na을 26%와 10%를 사용하여 유동성, 타정성, 봉해성이 가장 우수한 처방을 확립하였다. 시험약과 대조약(Dusoril Capsule[®]) 모두 각 용출액에서 30분 이내에 80% 이상 용출되었으며, 각 용출액에서 유사성인자는 동등한 것으로 확인되었다. 개발된 속방성 정제는 6개월 동안 가속조건(40℃, 75 %RH)에서 색깔 변화 없이 97% 이상의 함량을 유지하면서 용출률의 큰 변화가 없이 안정하였다. 이상의 연구 결과를 바탕으로 습식법을 이용하여 흡습성이 강한 수산나프로닐이 부형제와 봉해제의 흡습성에 영향을 받지 않고 타정 장애 없이 의약품 동등성이 확보된 새로운 제형 개발의 가능성을 확인하였다. 또한 흡습성이 있는 약물의 고형 제제의 개발시 부형제와 봉해제의 흡습율, 수화력, 부피밀도와 같은 물리적 특성은 봉해 효율이나 타정 공정상에서의 변수를 예측 평가하는 척도로서 유용할 것으로 기대되어진다.

Abstract Manufacturing immediate-release tablets (IR-T) containing highly hygroscopic active pharmaceutical ingredients (API) is associated with delayed disintegration and poor tableting and stability. This study developed an IR-T that can overcome the barrier in manufacturing by evaluating the physical properties (moisture absorption, hydration capacity, and bulk density) of excipients and disintegrants. Nafronyl oxalate (NF) was selected as the API. A formulation with the best fluidity, tableting properties, and disintegration was established using crospovidone and croscarmellose Na at 26 and 10%. In the test drug and reference (Dusoril Capsule[®]) drugs, more than 80% dissolved within 30 minutes in each medium, with equivalent similarity factors. The developed IR-T was stable under accelerated conditions for six months, maintaining a more than 97% content. In addition, there was no change in color or dissolution rate. This study confirmed the possibility of developing a new formulation in which NF, which is highly hygroscopic, is unaffected by the hygroscopicity of the excipients and disintegrants and ensures equivalence without tableting problems. In addition, when developing hygroscopic drugs, moisture absorption, hydration capacity, and the bulk density of the excipients and disintegrants are expected to be helpful as a standard for predicting and evaluating the disintegration or variables in tableting.

Keywords : Nafronyl Oxalate, Hygroscopicity, Moisture Absorption, Bulk Density, Crospovidone, Croscarmellose Na, Similarity Factors

*Corresponding Author : Gye-Won Lee(Konyang Univ.)

email: pckmon@konyang.ac.kr

Received October 4, 2023

Revised November 2, 2023

Accepted November 3, 2023

Published November 30, 2023

1. 서론

수산나프로닐(Nafronyl oxalate, 2-(diethylamino) ethylenetrahydro- α -(1-nafthylmethyl)-2-furanpropionateester oxalate, C₂₄H₃₃NO₃, 이하 NF)은 흰색의 결정성 가루로서 냄새가 없고 물에 매우 잘 녹는다 [1-3]. Antiserotonin S₂-specific agent로서 뇌혈관과 말초 혈관 내 모두에 영향을 미치므로 만성신부전의 빈혈 치료와 세포 내의 산화 능력과 진경성(antispasmodic)을 강화시키고 말초동맥질환에 의한 간헐성 파행증의 치료에도 효과가 있다[4,5]. 또한 succinc dehydrogenase에서 활동에 의해 글루코스 호기성 대사와 혈액공급을 개선하고 5-hydroxytryptamine 2(이하 5-HT₂) 수용체를 방어함으로써 혈관 내의 허혈성 손상을 방지하고 혈관 내의 상처 부위에서 5-HT₂의 해로운 작용을 억제할 수 있어 혈관확장제로서 다른 약물보다 저혈압이나 혈류량 감소 등의 부작용 없이 효과적으로 사용할 수 있다[6].

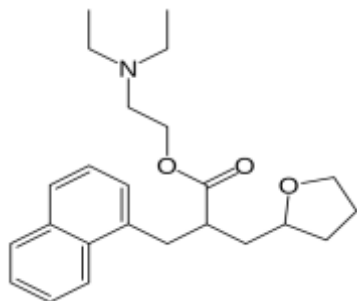


Fig. 1. Structure of Nafronyl Oxalate

시판되고 있는 두소릴 캡슐제[®]은 신속하게 봉해되어 효능을 나타낼 수 있지만 초기에 봉해 지연 현상이 나타날 수 있다. 또한 젤라틴 경질 캡슐은 13~16 %의 수분을 함유하고 있기 때문에 약물을 충전하는 과정에서 피막으로부터 수분이 흡수되어 유효기간이 2년으로 짧다는 단점을 가지고 있다.

따라서 생산 비용을 절감하면서 기존 제제의 단점을 해결하기 위해서는 빠르게 봉해되어 15분 이내에 최대 혈중농도에 도달할 수 있는 속방성 정제로의 개발이 요구되고 있다. 정제의 봉해 속도는 정제의 경도, 부형제, 봉해제, 활택제 뿐만 아니라 부형제의 용해도 및 흡습성의 정도가 봉해 시간에 영향을 끼치는 것으로 보고되고 있다[7,8]. 특히 NF와 같이 흡습성이 강한 주성분을 포함할 경우 정제로의 제형 변경 과정에서 캡핑(Capping),

스티킹(Sticking) 등의 타정 장애 현상과 안정성 저하 등의 문제가 발생할 수 있다. 이로 인해 신속히 봉해될 수 있는 NF 함유 정제를 개발하기 위해서는 흡습성을 차단할 수 있는 부형제와 속봉해제의 조절이 요구된다고 할 수 있다. 봉해제의 흡습성은 정제의 경리적인 흡습률, 경도 및 봉해 시간에 영향을 미치고, 그 정도는 종류와 양에 따라 영향을 받는 것으로 알려져 있다[9,10].

본 연구에서는 부형제와 봉해제의 물리적 특성을 평가하고 혼합비율에 따라 타정에 미치는 영향을 평가하여 타정장애없이 흡습성이 강한 NF를 함유하는 속방성 정제를 개발하고자 하였다. 또한 시판 대조약(두소릴 캡슐제[®])과 용출시험을 통한 의약품 동등성을 평가하여 새로운 제형 제제의 개발 가능성을 확인하고, 봉해효율이나 타정 공정상의 변수를 예측할 수 있는 가이드라인으로서의 가능성을 제시하고자 하였다.

2. 본론

2.1 시약 및 기기

모델 약물로 사용한 수산 나프로닐은 Procos SPA사 (Italy)에서 구입하였다. Lactose는 영신화학(Korea)에서, 히드록시프로필-L(이하 HPC-L)는 Nippon Soda사 (Japan)에서, 저치환 히드록시프로필(이하 L-HPC)는 Shin-Etsu사(Japan)에서, 미결정셀룰로오스(이하 MCC)는 Ming Tai사(Taiwan)에서, crospovidone(이하 CP)은 Basf사(Germany)에서, croscamellose Na(이하 CSM-Na)은 JRS Pharma사(Taiwan)에서, sodium starch glycolate(이하 SSG)는 Anman chemical(China)에서, starch 1500과 opadry[®] II(white 85F18422)는 칼라 콘사(USA)에서, 이산화규소(이하 SiO₂)는 Evonik사 (Germany)에서 그리고 Magnesium stearate(이하 Mg. st)는 덕산과학(Korea)에서 공급받아 사용하였다. 대조약으로는 두소릴 캡슐제[®](알보젠코리아)를 사용하였다. 분석에 사용된 HPLC용 아세트니트릴은 J.T Baker 사(USA)에서 구입하여 사용하였으며, 그 외 기타 시약과 용매는 특급 또는 일급을 사용하였다.

실험에 사용된 기기로는 교반기는 SP131320-33 (Thermo scientific, USA)를, 경도기는 YD-2(명진테크, Korea)를, 원심분리기는 MF80(Hanil, Korea)를, 타정기는 ZPS8(STC, China)를, 분석기기는 Shimadzu 20AD HPLC System(Shimadzu, Japan)을, 그리고 용출시험기는 DT-830(ERWEKA, Germany)를 사용하였다.

2.2 부형제와 봉해제의 물리적 특성

부형제와 봉해제의 흡습율, 수화력 및 부피밀도와 같은 물리적 특성을 확인하였다[5,7].

흡습율은 60 ℃에서 24시간 건조시킨 후, 20 g씩 정밀히 달아 실온(25 ℃, 50 %RH)과 가속(40 ℃, 75 %RH) 조건에서 3일 동안 보관하면서 무게를 달아 측정하였다.

부형제와 봉해제를 각각 2 g씩 바이알에 취해 증류수 40 mL를 넣고 교반한 후, 4,000 rpm에서 15분간 원심 분리하였다. 원심분리 후 상징액을 조심스럽게 제거한 다음 침전물의 무게를 측정하여 수화력을 Eq. (1) 같은 식으로 계산하였다[8].

$$\text{수화력} = \frac{\text{침전물의 무게}}{\text{건조물로서 검체의 무게}} \quad (1)$$

분말용적은 각각 20 g씩 정밀히 달아 100 mL 메스실린더에 가한 다음 20회 진탕한 후, 검체의 부피를 눈금으로 읽어 측정하였다. 분말의 질량을 측정된 분말 용적으로 나누어 부피밀도를 계산하였다.

2.3 수산나프롤을 함유하는 속방성 정제의 제조 및 평가

2.3.1 처방 스크리닝

물리적 특성에 따라 검토되어진 여러 가지 부형제와 봉해제의 종류와 양 그리고 제조방법을 달리하여 Table 1의 처방에 따라 Scheme 1의 방법으로 NF를 함유하는 나정을 제조하였다. 이때 타정 속도와 충전두께는 15와 4.9 mm로 고정하여 기기 조건에 의한 변화를 최소화하여 7~8kg의 경도를 가지도록 타정하였다.

모든 처방은 경도, Hausner ratio, Carr's index, 부피밀도(Bulk density) 및 진밀도(Tapped density) 그리고 봉해시간의 변화여부를 측정하여 재현성을 확인하여 실제 공정에 미치는 영향을 평가하였다. 때 Hausner ratio와 Carr's index 값이 각각 1.25 이상과 23 이상 일 때 유동성이 떨어진다고 평가하였다[11,12].

2.3.2 속방성 정제의 제조

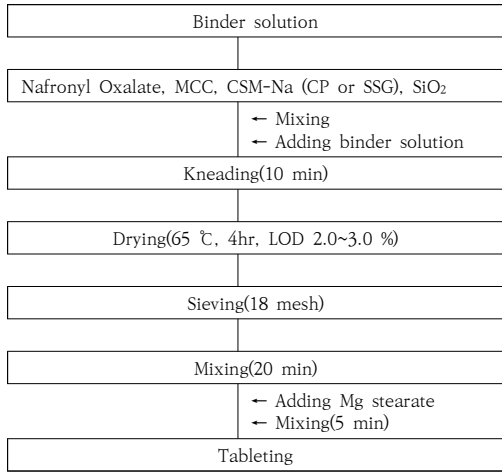
타정 공정에 영향을 미치지 않고 적당한 경도로 타정할 수 있는 처방 9에 따라 습식법으로 NF를 함유하는 나정을 제조하였다. 제조된 나정을 20 % OPADRY II 액으로 전체 중량의 3.33 %로 방습 코팅하여 비교용출과 안정성 시험에 사용하였다. 이때 코팅 조건은 supply와 exhaust air Temp.는 65와 45 ℃, coating bowl speed는 12 rpm, supply와 exhaust fan frequency는 20과 50 Hz이었으며 평균질량은 310 mg, 경도는 8

Table 1. Formulation of nafronyl oxalate tablets

Ingredients	Composition(%)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NF	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33	33.33
CP	-	-	-	3.34	3.34	-	6.67	-	26.00	26.00
HPC-L	3.34	3.34	3.34	-	-	-	-	-	-	-
L-HPC	3.33	3.33	3.33	-	-	-	-	-	-	-
Lactose	58.00	-	18.00	-	-	-	-	-	-	-
MCC	-	58.00	40.00	20.00	40.00	30.00	30.00	30.00	20.00	20.00
CSM-Na	-	-	-	-	-	6.67	-	-	10.00	-
SSG	-	-	-	-	-	-	-	6.67	-	10.00
Starch 1500	-	-	-	40.00	20.00	26.67	26.67	26.67	-	-
SiO ₂	1.00	1.00	1.00	2.33	2.33	2.33	2.33	2.33	8.00	8.00
Mg stearate	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2.67	2.67
Tableting State	A	B	A	C	C	A	B	A	D	B
Hardness(kp)	4	3	5	8	8	8	8	13	6	12
Bulk density(g/mL)	0.57	0.32	0.38	0.46	0.44	0.47	0.47	0.44	0.31	0.45
Tapped density(g/mL)	0.69	0.48	0.62	0.53	0.58	0.66	0.60	0.65	0.42	0.68
Carr's index	27.59	34.48	38.67	13.70	23.53	29.51	22.50	29.64	20.11	32.84
Hausner ratio	1.38	1.50	1.60	1.16	1.31	1.42	1.29	1.50	1.21	1.49
Disintegration time(min)	5.2	4.5	8.7	11.0	11.5	5.2	5.6	11.0	3.5	12.0

A : Adhesion and sticking at initial time, B : Adhesion and sticking at middle time, C : sticking, D : good

kp이상, 마손도는 0.1 % 이하였다.



Scheme 1. Procedure of nafrolyl oxalate tablets by wet granulation method

2.3.3 속방성 정제의 평가

제조된 속방성 정제 20정을 취하여 각각 무게를 측정하여 평균질량과 질량편차를 평가하였다.

함량과 제제균일성 시험은 1정을 취하여 이동상 100 mL에 용해한 후, 0.45 μm 막 여과기를 통과하여 10배 희석하여 HPLC에 직접 주입하여 미리 작성된 검량선식에 대입하여 함유된 NF의 양을 계산하였다. 이때 이동상은 메탄올 : 트리에틸아민 : 인산(72:1:0.6, V/V%), 컬럼은 Eclipse XDB-C18(4.6 × 250 mm, particle size : 5 μm, Agilent, USA), 파장은 282 nm, 유속은 1.5 mL/min 그리고 주입량은 10 μL이었다.

이때 제제균일성 시험은 판정값을 계산하여 15이하면 적합한 것으로 하였다.

2.4 봉해 및 비교용출 시험

봉해 시험은 대한약전 12개정 봉해 시험법에 따라 물을 시험액으로 37±0.2 °C에서 시험기를 1분간 29~32회 왕복시키며 봉해 여부와 시간을 측정하였다. 이 때 잔류물이 유리관 안에 없을 때 봉해가 종료된 것으로 판단하였다.

용출시험은 제조된 시험 정제(처방 9)와 대조약 (두소릴 캡슐제[®])를 이용하여 식품의약품안전처 고시에 따라 용출 시험액(물, 인공위액(pH 1.2), pH 4.0 및 인공장액(pH 6.8)) 900 mL에서 37±0.5 °C, 패들법으로 50 rpm의 조건으로 용출시험을 실시하였다. 즉 일정시간

간격 (5, 10, 15 및 30분)으로 용출액 5 mL를 취하여 0.45 μm 막여과기로 여과한 후, HPLC에 주입하여 함량 시험법의 분석조건과 동일하게 분석하고 미리 작성되어진 검량선 식에 대입하여 용출률을 계산하였다.

각 용출 미디움에서 얻어진 용출시험 결과는 용출률(%), 용출시간 및 용출 유사성으로 확인하였다. 용출 유사성은 Model-independent를 사용하여 유사인자(similarity factor, f_2) value로 평가하였다[13,14]. 이때 유사인자 (f_2)는 Eq. (2)같은 식으로 계산하였다.

$$f_2 = 50 \times \log \left[\left(1 + \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right] \quad (2)$$

여기에서 n은 용출률(%)을 측정하는 시점의 수이고, R_j 와 T_j 는 각각 시점 j에서 대조약과 시험약의 평균 용출률(%)을 나타낸다. 유사성 인자(f_2)의 값이 50 이상이고, 모든 비교 시점에서 두 제제 간의 평균 용출률 차이를 비교할 때 시험약의 평균 용출률이 대조약 평균 용출률의 ± 15 % 이내인 경우 동등한 것으로 판정하였다[15,16].

2.5 안정성 평가

개발된 시험 정제를 고밀도 폴리에틸렌용기에 담은 후, 가속조건(40 °C, 75 %RH)에서 6개월 동안 보관하면서 정해진 기간에 따라 성상 및 함량 변화, 용출률 변화를 평가하여 확인하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 부형제와 봉해제의 물리적 특성

Khan[17]과 Rudnic[18]는 봉해가 잘 이루어지기 위해서는 봉해제 입자가 정제 내의 다공성 네트워크로 물을 빨아들이는 능력 즉 위킹(Wicking) 현상이 중요하다고 보고하였다. 또한 Kornblum[19] 등은 수분 친화력의 척도인 봉해제의 흡습율은 봉해할 때 capillary activity로, 수화력은 팽윤력으로 작용하여 우수한 봉해 효과를 나타낸다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서도 속방성 정제를 개발하기 위해 사용되어지는 여러 가지 부형제와 봉해제의 흡습율, 수화력, 부피 밀도와 같은 물리적 특성을 파악하여 Table 2에 나타내었다. 즉 SSG와 CSM-Na의 흡습율은 실온과 40 °C에서 모두 높아 각각 4.62와 6.92 그리고 4.23과 6.54이었으나 SSG는 수화력이 20.31±0.06 으로 CSM-Na나 CP보다 34배 높아

서 봉해력이 좋을 것으로 기대되어진다. 40 °C에서 SSG와 동일하게 6.92의 높은 흡수율을 나타내는 CP는 실온에서는 거의 흡수되지 않았다. 또한 HPC-L, L-HPC 및 starch 1500은 40 °C와 달리 실온에서는 CP와 유사하게 흡수되지 않았으나 L-HPC는 8.34±0.05 fh 높은 수화력을 나타내었다. Lactose와 MCC는 실온과 40°C에서 어느 정도의 흡수력과 수화력을 나타내었다.

부피밀도는 차이가 없었으나 MCC, CP 및 HPC-L이 각각 0.52, 0.34 및 0.47로서 비교적 낮아 유동성을 개선하여 균일한 충진을 할 수 있는 부형제인 것으로 평가되어졌다. 특히 CP는 흡수율, 수화력 및 부피밀도 모두 적당한 값을 나타내어 유동성과 타정 공정에 중요한 역할을 할 것으로 기대되어진다. 이러한 결과에 따라 본 연구에서는 흡수율과 수화력이 모두 낮아 capillary activity와 팽윤력이 약한 lactose와 MCC는 부형제로, 흡수율이 높은 SSG와 CSM-Na는 봉해제로서 첨가하여 이후 연구를 진행하였다.

Table 2. Physical properties of several diluents and disintegrants (Mean±SD, n=3)

Ingredient	Physical property			
	Moisture absorption (%)		Hydration capacity	Bulk density (g/ml)
	A	B		
Lactose	0.77	2.31	0.08±0.03	0.77±0.03
MCC	1.16	2.31	2.95±0.04	0.52±0.04
HPC-L	0.00	2.66	1.96±0.18	0.47±0.01
L-HPC	0.00	3.09	8.34±0.05	0.57±0.01
SSG	4.62	6.92	20.31±0.06	0.83±0.02
CSM-Na	4.23	6.54	6.62±0.02	0.67±0.00
CP	0.15	6.92	5.02±0.08	0.34±0.02
Starch 1500	0.00	3.23	3.28±0.22	0.81±0.02

A was % weight gain after storage for 3 days in 50 %RH at room temperature

B was % weight gain after storage for 3 days in 70 %RH at 40 °C

3.2 수산나프로닐 함유 나정의 처방 스크리닝

타정공정에 미치는 영향을 평가하기 위하여 직타법과 습식법으로 제조하여 비교하였을 때 직타법은 주성분인 NF의 뭉침성으로 인하여 흐름성이 떨어져 편치에 균일하게 충전되지 않아 낮은 경도를 나타냈으나 습식법은 유동성은 조금 개선되어 경도는 높아졌다. 그러나 두 방법 모두 편치에 달라붙는 접착과 sticking 현상이 관찰되었다. 적당한 유동성과 경도를 얻기 위해서는 직접법 보다는 습식법으로 제조하는 것이 바람직하였으며 타정

장애를 개선하기 위해서는 부형제의 종류와 양을 조절하는 것이 바람직한 것으로 평가되어졌다. 또한 활택제로서 Mg. st 단독으로 사용하는 것보다는 흡착능이 좋은 SiO₂를 혼합 사용하는 것이 유동성 개선에 도움이 많이 되는 것으로 관찰되어졌다.

부형제의 종류와 양을 달리하여 습식법으로 나정을 제조하여 물리적 특성을 평가하여 그 결과를 Table 1에 나타내었다. 즉 실온에서 흡수율과 수화력이 상대적으로 낮았던 HPC-L과 L-HPC가 함유된 처방 1, 2 및 3은 1.4이상으로 유동성이 매우 나빠 5이하의 낮은 경도를 나타냈다. 또한 lactose보다는 MCC를 58 % 함유한 처방 2가 유동성은 나쁘지만 타정장애는 조금 좋아지는 상태 B를 나타내었고 lactose와 MCC를 혼합하여 사용한 처방 3에서는 봉해시간이 8.7분으로 지연되는 것으로 보아 lactose 보다는 MCC가 더 유용한 부형제로 사료된다. 이는 실온에서의 낮은 흡수율과 수화력에 기인한 것으로 사료되어진다.

CP를 3.34 %로 고정하고 MCC와 starch 1500을 1:2와 2:1로 첨가한 처방 4와 5에서 Haunsner ratio와 Carr's index가 각각 1.16과 13.70 그리고 1.31과 23.53으로서 MCC의 양이 감소할수록 유동성이 개선되고 접착 현상은 나타나지 않고 sticking 현상만 나타나는 상태 C로 개선되었으나 봉해 시간이 11.0과 11.5분으로 지연되었다. 이는 Khan[15]의 결과와 동일하게 실온에서의 낮은 흡수율로 인해 정제 내의 다공성 네트워크로 물을 빨아들이는 위킹 현상이 느리게 일어나면서 봉해가 지연될 뿐만 아니라 NF가 흡수한 수분을 전혀 흡수하지 못해 타정 과정에서 스티킹이나 접착현상이 나타나는 것으로 사료되어진다.

봉해제로서 NF가 흡수한 수분을 흡수할 수 있을 정도의 높은 흡수율을 가진 CSM-Na와 SSG를 6.67 % 포함한 처방 6과 8에서는 너무 흡수율이 좋아 NF가 흡수한 수분뿐만 아니라 자체의 수분도 과도하게 흡수하여 유동성이 나빠지면서 타정 초기부터 접착과 스티킹 현상이 나타났다. 또한 CP가 6.67 % 들어간 처방 7에서는 유동성이 개선되어 타정 초기에는 접착과 스티킹 현상이 일어나지 않다가 시간이 지남에 따라 타정장애가 나타났다. 또한 CSM-Na와 CP는 봉해 시간을 5.2분으로 감소시켰으나 수화력이 아주 높았던 SSG는 봉해 시간을 감소시키지 못했다. 이는 너무 수화력이 너무 높으면 정제 내로 수분이 빠르게 확산되면서 팽윤되어 겔화되어 봉해를 방해하고 타정 공정에도 영향을 미치기 때문인 것으로 사료된다. 이는 봉해가 빨리 일어나기 위해서는 capillary

activity와 팽윤력과 관련이 된다는 Kornblum[19] 등의 연구를 뒷받침해주는 결과라 할 수 있다.

CP의 양을 26 %로 증가시키고 CSM-Na와 SSG를 10 % 첨가 하였을 때 SSG에서는 봉해 시간이 12분으로 개선되지 않았으나 CSM-Na에서는 3.5분에 봉해되면서 Haunsner ratio와 Carr's index가 1.21과 20.11로 양호한 유동성을 가지는 정제를 제조할 수 있었다.

이상의 실험결과를 통해 흡습성이 있는 NF와 같은 주성분을 함유하는 고형제제의 제제설계에서는 부형제의 흡습율, 수화력 및 부피밀도와 같은 물리적 특성은 봉해 시간이나 공정상의 변수를 조절할 수 있는 기준의 중요한 평가 척도로서 유용하게 사용할 수 있을 것으로 기대되어진다.

3.3 수산나프로닐 함유하는 속방성 정제의 제조 및 평가

NF 33.33 %, CP 26 %, lactose 20 %, SiO₂ 8 %, Mg. stearate 2.67 % 그리고 MCC 10 %로 하여 습식 법으로 제조하였을 때 평균질량 312.3 ± 1.12 mg과 98.5 %이상의 균일한 함량 그리고 기준이내의 질량편차와 제제균일성을 가지는 유동성과 타정성이 양호한 속방성 정제를 제조할 수 있었다.

3.4 비교용출시험 평가

일반적으로 유사성인자(f_2)는 0에서 100으로 나타내며, 0에 가까워질수록 두 용출 곡선의 유사성은 감소하고 100에 가까워질수록 두 용출 곡선이 완벽히 일치함을 보여주게 된다. 따라서 유사성인자가 클수록 두 용출 곡선의 유사성이 증가 된다. 현실적으로 동일한 제품들을 대상으로 한 실험에서도 유사성인자 수치가 100이 되는 경우는 거의 존재하지 않는다. 이는 배치와 배치 간 또는 로트와 로트 간의 편차가 항상 존재하기 때문이다. 따라서 유사성 인자는 50~100 범위 안의 수치를 나타내면 두 용출곡선은 유사한 것으로 인정된다. 즉, 여러 시점 각각에서 대조약과 시험약의 절대 평균률 차이가 10 % 미만이면 유사성인자 수치는 50이상이 되어 두 제제의 용출곡선이 유사한 것으로 판정된다[20,21].

나정과 코팅정 모두 4가지 용출 시험액에서 30분 이내에 80 % 이상 용출되었으며 코팅에 의해서 용출률은 저해되지 않고 우수한 방출 효과를 나타내었다(Fig. 2). 또한 대조약과 시험 코팅정제의 물, pH 1.2, 4.0 및 6.8 시험액에서 유사성인자(f_2)는 각각 87.5, 84.5, 75.5 및 60.5로서 습식법으로 제조된 NF 함유 속방성 정제는 대조약과 제제학적으로 동등하다는 것을 확인할 수 있었다.

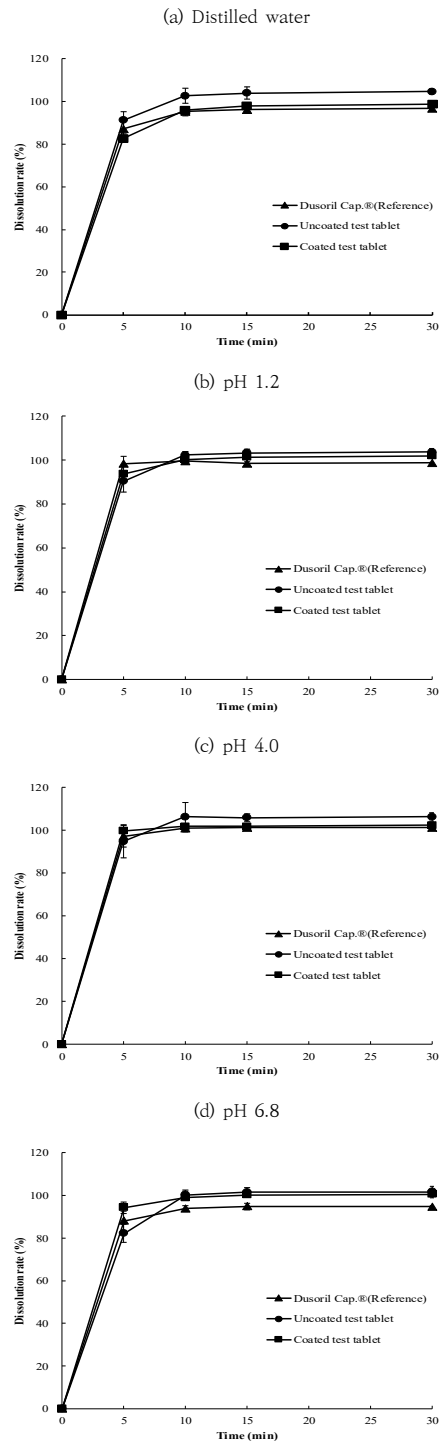


Fig. 2. The dissolution profiles of nafronyl oxalate from uncoated tablet, coated tablet and Duracel® capsule (mean ± SD, n=6).

3.5 안정성 평가

Table 3에서 보는바와 같이 가속조건에서 6개월 동안 보관하였을 때 NF 함유 속방성 정제는 색깔과 용출률의 변화없이 98% 이상 안정하게 유지되었다.

Table 3. The Change of color, content and dissolution rate during 6 month in accelerated condition(40 °C, 75 %RH)

Item	Time(month)		
	0	3	6
Color	No change	No change	No change
Content(%)	100.60	100.90	97.70
Dissolution rate at 30 min(%)	88.90	89.40	93.00

4. 결론

부형제와 봉해제의 물리적 특성(흡습율, 수화력, 부피 밀도), 타정장애 여부, 봉해 및 용출 특성을 확인하여 흡습성이 높은 수산나프로닐을 함유하면서 타정장애가 개선된 속방성 정제를 개발하고자 하였다.

수화력이 높고 실온에서 흡습율이 적은 CP를 26 %로, 수화력 및 흡습율이 좋은 CSM-Na를 10 %로 하여 유동성과 타정성이 양호하게 NF를 함유하는 속방성 정제를 습식법으로 제조할 수 있었다. 시험약과 대조약(두소릴 캡슐제[®])은 물, pH 1.2, 4.0 및 6.8에서 30분 이내에 80 % 이상 용출되었으며, 각 미디움에서 유사성 인자는 각각 87.5, 84.5, 75.5 및 60.5으로 제제학적으로 동등성을 나타내었다. 또한 6개월 동안 가속조건(40 °C, 75 %RH)에서 색깔과 용출률의 변화 없이 97 % 이상으로 안정하였다.

이상의 실험결과를 바탕으로 흡습성이 강한 NF와 같은 흡습성 약물의 고형제 설계는 부형제의 흡습율, 수화력 및 부피밀도와 같은 물리적 특성은 봉해 시간이나 공정상의 변수를 조절할 수 있는 기준의 중요한 평가 척도로서 유용하게 사용할 수 있을 것으로 기대되어진다.

References

[1] European Directorate for the Quality of Medicines. European Pharmacopoeia, 10th ed. European Directorate for the Quality of Medicines: Strasbourg,

France, 2019, pp. 3322-3323.

[2] J. L. Rosenstock, T. M. J. Joab, M. V. DeVita, Y. Yang, P. D. Sharma et al, "Oxalate nephropathy: a review", *Clinical Kidney Journal*, Vol.15, No.2, pp.194-204, 2022.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cki/sfab145>

[3] M. Kus-Slowinska, M. Wrzaskowska, I. Ibragimow, P. I. Czaklosz, A. Olejnik et al, "Solubility, Permeability, and Dissolution Rate of Naftidrofuryl Oxalate Based on BCS Criteria", *Pharmaceutics*, Vol.12, pp1238, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121238>

[4] N. F. Wiernsperger, "Serotonin, 5-HT2 receptors, and their blockade by naftidrofuryl : a targeted therapy of vascular diseases", *J. Cadivasc. Pharmacol.* Vol.23, Suppl.3, S37-43, 1994.

[5] J. Hao, B. Chen, Y. Yao, M. Hossain, T. Nagatomo, H. Yao, L. Kong, H. Sun, "Practical access to four stereoisomers of naftidrofuryl and their binding affinity towards 5-hydroxytryptamine 2A receptor", *Bioorganic Med. Chem. Lett.* Vol.22, pp.3441-3444, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.093>

[6] R. Verheggen, K. Schrör, "Effect of naftidrofuryl on platelet-induced vasospasm in vitro. Role of antiserotonergic actions", *Arzneimittelforschung*, Vol.43, pp.330-334, 1993.

[7] J. H. Kim, S. H. kim, B. J. Cha, J. W. Kwon, "Effect of diluents on disintegration efficiency of disintegrants in enzyme tablets", *Yakhak Hoeji*, Vol.36, No.6, pp.513-517, 1992.

[8] Z. T. Chowhan, "Role of binders in moisture induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution", *J. Pharm. Sci.*, Vol.69, pp.1-4, 1980.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600690102>

[9] S. J. Hwang, G. J. Rhee, U. K. Jee, H. S. Kwak, C.K. Kim, "The effect of disintegrants on the properties of salicylamide tablets", *J. Kor. Pharm. Sci.*, Vol.22, No.1, pp.41-48, 1992.

[10] K. T. Jaiyeoba, O. O. Oladiran, "The effect of lubricants on the properties of chloroquine phosphate tablets", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol.9, pp.267-283, 1983.
DOI: <https://doi.org/10.3109/03639048309048557>

[11] F. Fouladi, S. A. Mortazavi, "Preparation and in-vitro evaluation of gastroretentive bupropion hydrochloride tablets", *Trop. J. Pharm. Res.* Vol.11, No.3, pp.351-359, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v11i3.3>

[12] Y. H. Cho, J. H. Lee, G. Y. Lee, "Development and evaluation of gastro retentive floating matrix tablet containing valsartan solid dispersion", *KSBB Journal* Vol.31, No.4, pp.219-227, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.7841/ksbbj.2016.31.4.219>

[13] P. Costa, J. M. Lobo, "Modeling and comparison of dissolution profiles", *Eur J Pharm Sci* Vol.13, pp.

123-133, 2001.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)

- [14] V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, J. P. Liu, "In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f2", *Pharm Res.*, Vol.15, No.6, pp.889-896, 1998.
DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1011976615750>
- [15] Ministry of Food and Drug Safety, Pharmaceutical Equivalence Study Standards, Notification No. 2023-52, 2023. Available From: <https://www.law.go.kr/행정규칙/의약품동등성시험기준> (accessed Nov. 01, 2023)
- [16] G. W. Lee, H. K. Kim, S. K. Ryu, "Preparation and dissolution characteristics of sustained release pellets containing isosorbide dinitrate", *J. Pharm. Investig.*, Vol.38, No.6, pp.381-385, 2008.
- [17] E. M. Rudnic, C. T. Rhodes, J. F. Bavitz, J. B. Schwartz, "Some effects of relatively low levels of eight tablet disintegrants on a direct compression system", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol.7, No.3, pp. 347-358, 1981.
DOI: <https://doi.org/10.3109/03639048109051950>
- [18] K. A. Khan, D. J. Rooke, "Effect of disintegrant type upon the relationship between compressional pressure and dissolution efficiency", *J. Pharm. Pharmac.*, Vol.28, No.8, pp.633-636, 1976.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb02816.x>
- [19] S. S. Kornblu, S. B. Stoopak, "A new tablet disintegrating agent : Cross-linked polyvinyl- pyrrolidone", *J. Pharm. Sci.*, Vol.62, pp.43-49, 1975.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.2600620107>
- [20] European Medicines Agency (EMA), Guideline on the Investigation of Bioequivalence, 2010.
- [21] U.S. Food and Drug Administration (FDA), Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms FDA-1997-D-0187, 1997.

이 계 원(Gye-Won Lee)

[정회원]



- 1992년 2월 : 충남대학교 약학대학원 약학과 (약학석사)
- 1995년 8월 : 충남대학교 약학대학원 약학과 (약학박사)
- 2002년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약생명공학과 교수

<관심분야>

약물 전달 시스템(DDS), NLC, 약물의 가용화 및 나노제제 기술, Method validation development

길 명 철(Myung-Chul Gil)

[정회원]



- 2013년 2월 : 아주대학교 약학대학원 약학과 (약학석사)
- 2023년 8월 : 아주대학교 약학대학원 약학과 (약학박사)
- 2013년 1월 ~ 2022년 6월 : (주)씨티씨바이오 연구소 선임연구원
- 2022년 11월 ~ 현재 : (주)플루토 연구소 책임연구원/팀장

<관심분야>

약물 전달 시스템(DDS), 난용성 약물의 가용화, 구강붕해필름(ODF), 제형 변경 연구