

카르베딜롤을 함유하는 경구제어 방출형 제제의 제조 및 용출특성

최원식^{1*}, 김용남¹, 남석우¹, 양진아¹
¹순천향대학교 유전공학과

Preparation and Dissolution Properties of Oral Controlled Release Formulation Containing Carvedilol

Won-Sik Choi^{1*}, Yong-Nam Kim¹, Seok-Woo Nam¹ and Jin-Ah Yang¹

¹Department of Biotechnology, Soonchunhyang University

요 약 고혈압 치료제인 카르베딜롤을 모델약물로 하여 새로운 서방성 방출 제어형 매트릭스 정제를 제조하기 위하여 소수성 서방성 부형제인 Compritol 888 ATO와 친수성 고분자인 hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) 또는 polyethylene oxide (PEO)를 이용하여 방출 제어형 매트릭스 정제를 제조하였다. 카르베딜롤 방출 제어형 매트릭스 정제의 제조 시 Compritol 888 ATO의 비율과 친수성 고분자의 종류 및 비율, hot melt coating coagglutination (HMCC) process의 적용 유무에 따른 카르베딜롤의 방출 양상을 위하여 용출시험기를 사용하여 pH 1.2의 인공위액과 pH 6.8의 인공장액에서 24시간 동안 37℃, 50 rpm으로 용출시험을 실시하였다. 그 결과, HMCC process를 적용한 모든 제제가 약물의 방출 제어에 매우 효과적인 것을 확인하였다. 또한 소수성 서방성 부형제인 Compritol 888 ATO의 비율에 따라 약물의 방출 양상 및 시간이 기존 일반정제에 비하여 약 95%의 용출률을 나타내었으며 24시간까지 지연됨을 확인할 수 있었다.

Abstract We prepared sustained release matrix system which contains carvedilol with Compritol 888 ATO used as lipophilic sustained release excipient and hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) or polyethylene oxide (PEO) used as hydrophilic sustained release polymer. Wet granulation compressed method was used for preparing carvedilol sustained release matrix tablets. When carvedilol sustained release matrix tablets were prepared, we evaluated the drug release kinetics which is affected by Compritol 888 ATO ratio, a kind of hydrophilic polymer (HPMC, PEO) and hot melt coating coagglutination (HMCC) process was done. The drug release kinetics was measured for 24 hours in pH 1.2 simulated gastric fluid and pH 6.8 simulated intestinal fluid, using a dissolution tester at 37.5℃ in 50 rpm. Dissolution rate of controlled release matrix tablets of carvedilol was evaluated by paddle method. We confirmed that HMCC process was very effective to controlled release of drugs. The rate of Compritol 888 ATO, as a lipidic material, can control the drug release pattern about the elution rate of 95% and 24 hours delay than that of the normal tablet.

Key Words : carvedilol, sustained release matrix system, Compritol 888 ATO, hydrophilic sustained release polymer, hot melt coating coagglutination (HMCC) process

1. 서론

카르베딜롤은 β_1 , β_2 -아드레날린 수용체에 노르에피네프린

이 결합하는 것을 차단하는 β -차단작용과 더불어 혈관의 α_1 -아드레날린 수용체에 결합하는 것을 차단하는 α -차단작용을 동시에 발현함으로써 말초저항을 감소시키고

*교신저자 : 최원식(wschoi@sch.ac.kr)

접수일 10년 04월 22일

수정일 (1차 10년 06월 14일, 2차 10년 06월 21일)

게재확정일 10년 07월 06일

말초혈류량과 신혈류량을 유지시켜 혈압 강하 효과가 우수하다. 단일 제제가 갖는 제반 부작용들을 상쇄시켜주므로 본태성 고혈압 뿐만 아니라 만성 안정형 협심증에도 치료 효과를 나타내는 제제이다[1,2]. 카르베딜롤 경구투여 시의 생체이용률은 약 25%이고 최고 혈청 농도에 도달하는 시간은 1.47시간이며 생물학적 반감기는 약 7.06시간으로 보고되어 있다[1,3,4]. 특히 카르베딜롤은 비선택적인 β -아드레날린 수용체의 차단제(β -blocker)로서 1997년 5월 아드레날린 수용체 차단(adrenoreceptor blocking) 약물로는 증후성 심부전(symptomatic heart disease)에 처음으로 사용된 약물이다. 또한 내인성 교감 신경 흥분작용(intrinsic sympathomimetic activity : ISA)이 없어서 기립성 저혈압의 부작용 빈도가 낮고 최근까지도 울혈성 심부전에 관한 임상실험 보고가 이어지고 있으며[5,6], α -차단작용 효과도 지니고 있기 때문에 체위성 저혈압의 빈도가 낮은 편이다[7-10]. 카르베딜롤의 방출제어형 서방성 약물전달시스템은 고혈압 등으로 대표되는 만성질환 환자들에게 1회 복용으로 일정 시간 동안 유효혈중농도의 유지를 통하여 부작용을 경감할 수 있고, 규정된 시간 안에 약물을 반복하여 복용해야 하는 불편함을 해소할 수 있는 약물전달시스템이다. 본 연구에서는 카르베딜롤 매트릭스 방출제어 서방성 약물전달시스템을 개발하기 위하여 소수성 고분자인 Compritol 888 ATO, 친수성 고분자 hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC)와 polyethylene oxide (PEO) 등을 사용하고, hot melt coating coagglutination (HMCC) process를 적용하여 새로운 서방성 제제의 개발 가능성을 확인하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 시약

본 연구에 사용한 카르베딜롤은 국산약품, Compritol 888 ATO와 lactose hydrate는 마성상사, hydroxypropyl methyl cellulose는 Shinetsu사, polyethylene oxide는 Colorcon사, magnesium stearate는 화일약품, phosphoric acid, monopotassium phosphate는 Sigma Aldrich사, ethyl alcohol은 J.T Baker사의 제품을 사용하였고, 카르베딜롤 25 mg 일반정제는 (주)종근당의 딜라트렌정 25 mg 제품을 구입하여 사용하였다.

2.2 실험 기기

건조 감량 측정은 Mettler Toledo사의 HG-53 Halogen moisture analyzer, 매트릭스 정제의 타정은 Liaoyang

pharmaceutical사의 ZP-8 Rotary tablet press, 정제의 경도 측정과 마손도 측정은 Pharmates사의 PTB-411과 PTE-E, 용출시험은 Vankel사의 VK-7000, HPLC는 Agilent사의 Agilent 1100 HPLC System(G1311A Quat. Pump, G1316A Column oven, G1314A UV Detector)를 사용하였다.

2.3 카르베딜롤 방출제어 매트릭스 정제의 제제설계

시판되는 일반정제의 1회 복용량은 12.5~25 mg이고, 증상에 따라 1일 1회 또는 2회 복용하는 것으로 되어 있다. 따라서, 1일 최대 복용량을 50 mg으로 설정하였다. 왁스타입의 소수성 물질을 기반으로 친수성 물질을 배합함으로써 24시간 동안 안정적인 방출양상을 가지는 매트릭스 정제를 제조하기 위하여 소수성 물질을 골격형성 및 방출제어 부형제로 선정하고 친수성 고분자 등을 배합하여 정제를 제조하였다. 여러 번의 실험을 실시하여 주성분과 부형제들의 비율을 표 1과 같이 결정하였다. 일반적으로 하이드로겔 방출제어 매트릭스 정제를 제조하는 경우 분자량이 크고 점도가 100,000 cps 이상 되는 HPMC와 PEO 등의 친수성 고분자가 사용된다[11-14]. 여기에 카르베딜롤 방출제어 매트릭스 정제의 성형을 도와주는 결합제와 매트릭스 정제의 초기 방출의 제어 역할을 하는 HPMC 또는 PEO의 최적 사용량을 결정하기 위하여 부형제 제조사에서 제시하는 자료를 참고로 사용량을 10, 20, 30과 40%의 비율로 하였고, 골격형성 부형제로 사용된 Compritol 888 ATO는 28%, 정제의 중량을 조절하기 위한 적량의 lactose와 magnesium stearate는 2%로 고정하였다. 용출시험을 통하여 최적의 첨가비율을 30%로 하였고 매트릭스 정제에 HPMC와 PEO를 함께 사용하였을 경우 두 고분자 사이의 물리적 특성 차이로 고분자의 팽윤이 급격히 일어나 매트릭스 정제의 표면에 균열이 발생하여 약물의 초기 방출이 급격히 상승하는 등 약물방출이 전혀 제어되지 않아 혼합사용은 배제하였다. 정제의 중량은 일반적으로 중량이 적을수록 경구투여 시 환자가 복용하기에 용이하다. 따라서 기존 서방성 제제들의 중량(500~1000 mg)보다 적고, 카르베딜롤의 제어방출에 충분한 효과를 나타낼 수 있는 최소, 최적의 중량인 160 mg으로 설정하였다.

[표 1] 카르베딜롤 방출제어 매트릭스 정제의 구성

Ingredients	Formulation (mg)			
	A group		B group	
	A1	A2	B1	B2
Carvedilol	50.0	50.0	50.0	50.0
Lactose	17.0	17.0	2.0	2.0
Compritrol 888 ATO	45.0	45.0	60.0	60.0
HPMC (Metolose SR 90SH)	45.0	-	45.0	-
PEO (Polyox, WSR 303)	-	45.0	-	45.0
Magnesium stearate	3.0	3.0	3.0	3.0
Total	160.0	160.0	160.0	160.0

2.4 방출제어 매트릭스 과립 및 정제의 제조

카르베딜롤 방출제어 매트릭스 과립의 제조는 표 1의 구성에 따라 습식 과립법으로 제조하였으며, 결합액으로는 무수 에탄올을 사용하였다. A그룹(A1, A2)의 정제는 소수성 부형제(lipidic material)인 Compritol 888 ATO의 사용량을 45 mg(28%)으로 고정하고 카르베딜롤을 넣어 잘 혼합하였다. A1정제에는 HPMC 45 mg(28%)과 lactose 17 mg(11%)을, A2 정제에는 PEO(5000K) 45 mg(28%)과 lactose 17 mg(11%)을 가하여 하이스피드믹서에서 에탄올을 사용하여 균질하게 혼합하여 과립한 후 40~45℃에서 4시간 동안 건조하여 건조감량이 1~3%가 되도록 조정하였다. 건조된 과립물을 20호체로 체과하여 magnesium stearate 3.0 mg(2%)를 넣어 혼합한 뒤 타정하여 정제의 경도가 5~6 Kp이 되도록 방출제어 매트릭스 정제를 제조하였다. B 그룹(B1, B2)은 Compritol 888 ATO의 사용량을 60 mg(38%)로 고정하고 여기에 카르베딜롤을 넣어 잘 혼합하여 B1정제에는 HPMC를 45 mg(28%)과 lactose 2 mg(1%)을, B2정제에는 PEO(5000K) 45 mg(28%)과 lactose 2 mg(1%)을 넣은 후 A1과 A2 정제와 같은 방법으로 제조하였다.

2.5 방출제어형 매트릭스 정제의 경도 측정

방출제어형 매트릭스 정제를 타정 한 후 20정을 취하여 PTB-411 경도측정기(Pharmatest, 독일)를 사용하여 경도를 측정하였고, 따로 65℃와 75℃에서 3시간동안 방치하여 제조된 정제를 각 20정씩 취하여 측정하였다.

2.6 방출제어형 매트릭스 정제의 함량시험

방출제어형 매트릭스 정제로 제조된 카르베딜롤의 함량은 대한 약전의 일반정제 함량시험법을 이용하였다. 먼저 0.1 M 인산용액에 0.1 M 인산이수소칼륨 용액을 가하여 pH 2.0으로 조제한 인산완충용액과 메탄올을 50:50의 비율로 HPLC 분석용 이동상을 제조하였다. 따로 카르베딜롤 표준물질 50 mg을 정밀하게 취하여 이동상으로 용해하여 50 mL가 되도록 표준액을 제조하였다. 표 1의 조성으로 제조한 각각의 정제를 분말로 만든 후 카르베딜롤 50 mg 해당량을 취하여 50 mL 메스플라스크에 넣고 이동상을 넣은 후 초음파 진탕기에서 20분간 진탕하고 20분간 교반한 후 이 액을 여과하여 검액으로 사용하였다.

2.7 용출시험

방출제어 매트릭스 정제의 용출시험은 대한 약전 용출시험법 제 2법(paddle method, 50 rpm, 37±0.5℃)에 준하여 실시하였다. 인공위액(pH 1.2)과 인공장액(pH 6.8)에서 용출시험을 실시하였으며, 용출액 900 mL을 사용하여 제조별로 4개의 검체를 이용하여 용출시험을 실시하였다. 검액은 미리 정해진 시간에 5 mL씩을 취하고 동량의 용출액으로 보충하였다. 채취한 검액은 0.45 µm membrane filter로 여과하여 285 nm에서 측정하였다. 본 연구의 모든 실험은 3회 반복 실험하였다. 실험의 데이터 처리는 mean ± S.E.M으로 나타내었으며, Windows statistical package, version 10.0 SPSS 통계처리 프로그램을 이용하여 one way ANOVA test 후 Dunnet's t-test 하여 p<0.05에서 유의성을 검증하였다.

3. 결과

3.1 방출제어형 매트릭스 정제의 경도

HMCC process에 의한 방출제어 효과를 비교 검증하기 위하여 상온에서 방치한 정제와 65℃ 또는 75℃에서 HMCC process를 거친 방출제어형 매트릭스 정제의 경도를 측정한 결과 표 2과 같이 평균 5.6 Kp, 15.9 Kp과 16.1 Kp였다. 65℃ 또는 75℃에서 처리한 정제가 상온에서 제조한 정제보다 10 Kp이상 차이를 나타내었다. 또한 65℃와 75℃에서 처리한 정제의 경도는 0.2 Kp 정도의 편차로 거의 일정하게 나타났다. HMCC process를 거친 정제의 경우 HMCC process를 거치지 않은 정제보다 경도가 높았으며, 65℃이상의 온도에서는 경도의 상승효과가 거의 일정한 것으로 나타났다.

[표 2] 카르베딜롤 매트릭스 정제의 정도

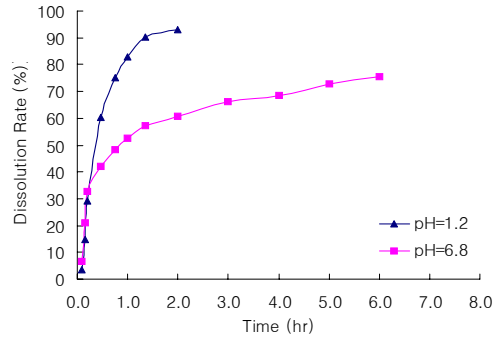
No.	Room Temp.(KP)	65°C(KP)	75°C(KP)
1	5.9	15.6	15.9
2	5.0	15.3	16.0
3	5.6	16.2	16.3
4	4.9	16.5	16.3
5	6.2	16.5	15.6
6	6.1	15.6	15.8
7	5.7	15.9	16.0
8	5.8	15.8	16.3
9	5.5	16.2	15.9
10	5.3	16.3	15.7
11	5.6	15.9	16.8
12	6.0	15.7	16.5
13	5.9	15.5	16.4
14	5.6	15.9	16.3
15	5.8	16.0	16.6
16	5.5	16.0	16.2
17	5.2	16.4	16.1
18	5.1	16.5	16.2
19	5.8	16.2	16.0
20	5.3	15.8	16.0
Average	5.6	15.9	16.1

3.2 방출제어형 매트릭스 정제의 함량

A1, A2, B1과 B2 제형에서 카르베딜롤의 함량 분포는 99.8%~101.3%를 나타내었다. 미국약전(USP)의 함량균일성에 대해 명시된 값은, 정제의 경우 $RSD \leq 6.0\%$, $85.0\% \leq \bar{X} \leq 115.0\%$ 이다. 이 실험에서 함량균일성 측정 결과 각각의 제형에 대한 상대표준편차(RSD)는 0.3%, 함량균일성(\bar{X})는 100.4%를 나타내었다.

3.3 카르베딜롤 일반정제의 용출평가

카르베딜롤 방출제어 매트릭스 정제들과 시판되는 일반 정제(카르베딜롤 25 mg 함유)와의 비교를 위해 pH 1.2와 pH 6.8 용출액에서 용출시험을 실시하였다. 그 결과 그림 1과 같이 시판되는 정제는 pH 1.2에서 90분 이내 90%이상, pH 6.8에서 6시간에 75% 정도가 용출 되었다.



[그림 1] pH 1.2 인공위액과 pH 6.8 인공장액에서 시판되는 정제 25 mg으로부터의 카르베딜롤 용출률.

3.4 방출제어형 매트릭스 정제의 용출평가

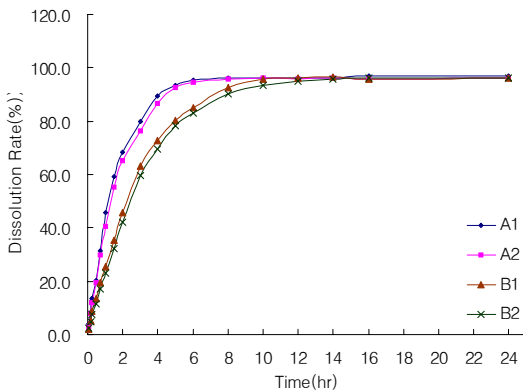
3.4.1 HMCC process를 미적용한 방출제어형 매트릭스 정제의 용출거동

그림 2과 그림 3에서 65°C에서의 용출실험은 pH 1.2 용출액에서 A1 제제는 1시간 45.6%, 4시간 89.3%와 6시간 95.3% 였으며 그 이후에는 95.3%로 일정하게 유지되었다. A2 제제는 1시간 40.5%, 4시간 86.8%와 6시간 94.5% 였으며 그 후 용출률이 일정하게 유지되었다. B1 제제는 1시간 25.6%, 4시간 72.9%와 6시간 85.1% 였으며 그 이후에는 95.3%로 일정하게 유지되었다. B2 제제는 1시간 23.1%, 4시간 69.4%와 6시간 82.9%를 나타내었다. 또한, pH 6.8에서 A1 제제는 1시간 35.8%, 6시간 68.6%, 14시간 82.9%와 24시간 83.2%, A2 제제는 1시간 31.8%, 6시간 64.7%, 14시간 79.8%와 24시간 82.1%, B1 제제는 1시간 21.6%, 6시간 56.4%, 14시간 75.5%와 24시간 79.5%, B2 제제는 1시간 15.9%, 6시간 51.5%, 14시간 72.1%와 24시간 78.5%의 용출률을 나타내었다. 상기의 결과, pH 1.2 용출액 A그룹에서 A1과 A2 제제의 용출률이 비슷하였고, B그룹에서 B1과 B2 제제의 용출률이 유사하였으나 A그룹과 B그룹 제제 사이에서의 용출률은 2시간부터 차이가 나기 시작하여 최대 15% 정도의 용출률 차이를 보였으며 이후 8시간이 지나면서 두 제제 사이의 용출률 편차가 5% 이내로 줄어들었다. pH 6.8 용출액에서도 초반에는 A와 B그룹 제제들의 용출률이 5% 이내의 편차와 유사한 용출패턴을 나타내었으나, 중반으로 갈수록 크게 벌어져 최대 15% 정도의 편차를 나타내었고 12시간 이후로 용출편차가 감소하였다. A와 B그룹 사이의 용출률을 비교한 결과, 동일한 그룹 내에서는 용출률의 편차가 크지 않고 서로 비슷한 용출패턴을 보였다. A와 B그룹 사이의 용출률을 비교해본 결과 pH 1.2와 6.8 용출액 모두에서 A보다 B그룹이 10~20% 정도 약물 방

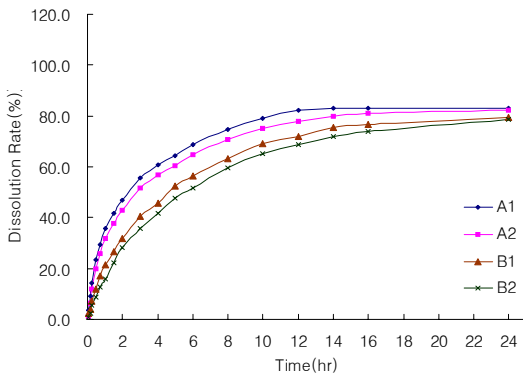
출이 제어되었으나 전체적인 방출제어 시간은 각각 6시간과 10시간 정도였다.

3.4.2 HMCC process를 이용한 방출제어형 매트릭스 정제의 용출거동

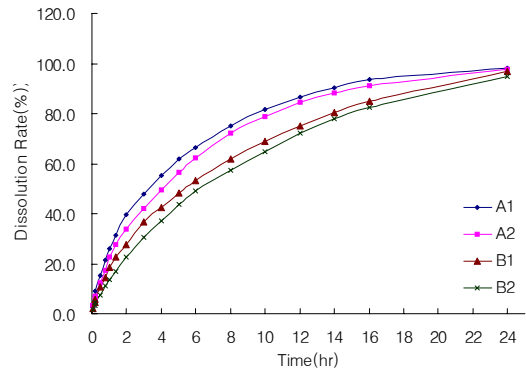
표 1의 조성에 따라 제조된 A1, A2, B1과 B2 4종의 HMCC process에 따라 각 65°C와 75°C로 조정된 건조 오븐에서 3시간 동안 방치한 후 실온으로 식혀 pH 1.2와 6.8 용출액에서 24시간 동안 용출을 실시하여 HMCC process가 카르베딜롤 방출제어에 미치는 영향을 비교한 결과를 그림 4, 그림 5, 그림 6과 그림 7에 나타내었다. 용출결과는 HMCC process를 적용한 제제에서 약물의 방출제어 효과가 적용하지 않은 제제에서 보다 크게 나타났으며 65°C와 75°C에서 각각 HMCC process를 수행한 제제 사이에는 방출제어 효과가 크게는 4~5% 정도의 차이를 나타내었다.



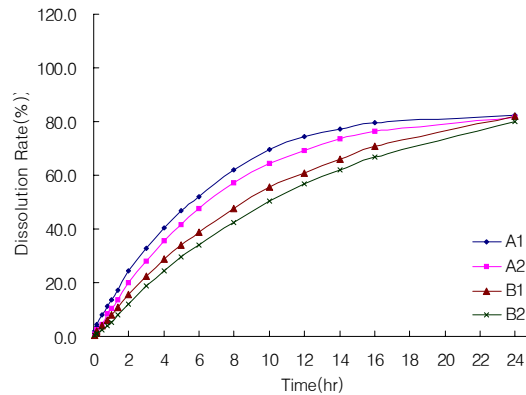
[그림 2] pH 1.2 인공위액에서 A1, A2와 B1, B2를 나타낸 HMCC과정이 없는 카르베딜롤 매트릭스 정제의 용출.



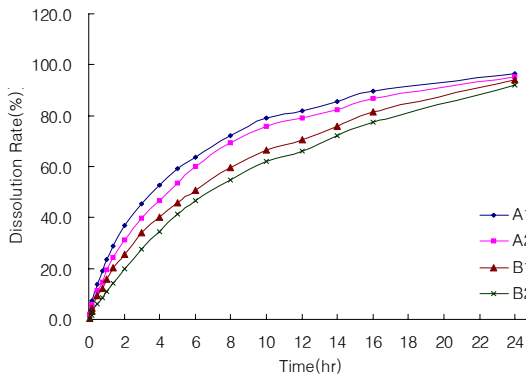
[그림 3] pH 6.8 인공장액에서 A1, A2와 B1, B2를 나타낸 HMCC과정이 없는 카르베딜롤 매트릭스 정제의 용출.



[그림 4] pH 1.2 인공위액에서 A1, A2와 B1, B2를 나타낸 HMCC과정(65°C)을 수행한 카르베딜롤 매트릭스 정제의 용출.

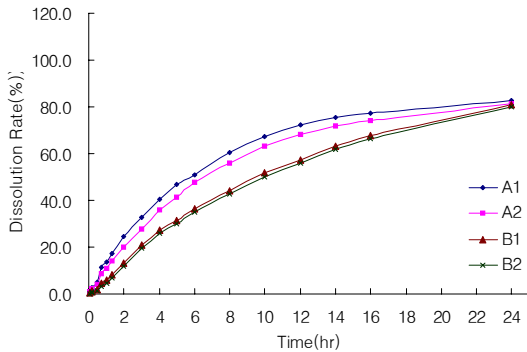


[그림 5] pH 6.8 인공장액에서 A1, A2와 B1, B2를 나타낸 HMCC과정(65°C)을 수행한 카르베딜롤 매트릭스 정제의 용출.



[그림 6] pH 1.2 인공위액에서 A1, A2와 B1, B2를 나타낸 HMCC과정(75°C)을 수행한 카르베딜롤 매트릭스 정제의 용출.

4. 고찰



[그림 7] pH 6.8 인공장액에서 A1, A2와 B1, B2를 나타낸 HMCC과정(75℃)을 수행한 카르베딜롤 매트릭스 정제의 용출.

그림 6과 그림 7에서 보는 바와 같이 75℃의 pH 1.2 용출액에서 A1 제제는 1시간 23.5%, 6시간 63.6%, 14시간 85.7%와 24시간 96.4%를, A2 제제는 1시간 19.6%, 6시간 59.9%, 14시간 82.5%와 24시간 95.2%의 용출률을 나타내었다. B1 제제는 1시간 15.9%, 6시간 50.8%, 14시간 75.9%와 24시간 94.2%를, B2 제제는 1시간 11.1%, 6시간 46.5%, 14시간 72.1%와 24시간 91.9%의 용출률을 나타내었다. pH 6.8 용출액에서는 A1 제제가 1시간 13.7%, 6시간 50.9%, 14시간 75.3%와 24시간 82.5%를, A2 제제에서는 1시간 10.9%, 6시간 47.6%, 14시간 71.7%와 24시간 81.2%의 용출률을 보였다. B1 제제에서는 1시간 5.8%, 6시간 36.3%, 14시간 63.3%와 24시간 80.7%를, B2 제제에서는 1시간 4.5%, 6시간 34.9%, 14시간 61.9%와 24시간 80.2%의 용출률을 나타내었다. 이상의 결과 HMCC process의 적용온도인 65℃와 75℃에서의 용출률 차이는 4~5% 정도이므로 약물의 방출제어 효과는 거의 유사하였다. 약물 방출률이 24시간 후에도 100%에 도달하지 못하는 것은 카르베딜롤이 난용성 약물로서 pH에 따른 약물의 용해도가 크게 차이가 있어 이러한 차이가 있는 것으로 사료된다. 동일한 그룹인 A그룹 내의 A1과 A2의 약물 용출패턴은 거의 유사하여 방출제어 부형제 중 수용성 고분자로 사용된 HPMC 및 PEO의 약물방출제어 효과에 거의 차이가 없는 것으로 확인할 수 있었다. 그러나 A와 B그룹 사이의 용출률 차이는 10~14% 정도로 크게 나타나는 것은 소수성 부형제인 Compritol 888 ATO의 양에 따라 차이가 있음을 확인할 수 있었다.

Neugebauer 등에 의하면 카르베딜롤은 생체 이용률이 약 25%이고 최고 혈청농도에 도달하는 시간은 1.47시간이며 반감기는 7.06시간으로 보고되어 있다[4]. 본 연구에서는 Compritol 888 ATO와 같은 glyceride base의 왁스타입인 소수성 물질을 이용하여 약물의 초기 방출을 제어하는 친수성 고분자와 조합하였다. 또한, 매트릭스 정제를 제조하는 공정을 통하여 카르베딜롤을 함유하는 방출제어형 매트릭스 정제를 제조하여 효과적으로 약물의 초기 방출 및 24시간 일정하게 약물을 방출하는 방출제어형의 개발 가능성을 알아보고자 하였다. 이를 위하여 소수성물질인 Compritol 888 ATO와 카르베딜롤 그리고 친수성 부형제를 함께 혼합하여 매트릭스 정제를 타정하고 HMCC process를 통하여 4종의 방출제어형 매트릭스 정제를 제조하였다. 시판 중인 딜라트렌정 20 mg 정제와 함께 *in vitro* 용출실험을 통하여 방출제어형 매트릭스 정제에서의 약물의 방출양상 및 HMCC process의 효과를 평가 하였다. 그림 1에서 시판 중인 딜라트렌정 25 mg의 *in vitro* 용출시험결과로 어떠한 약물방출제어 없이 정제가 용출액 안에서 붕괴됨에 따라 약물이 방출되고 있음을 확인할 수 있었다. pH 1.2에서 2시간 내에 약 92%가, pH 6.8에서 6시간에 75%정도 용출되는 것은 약물의 난용성 때문에 지연되고 있는 것으로 사료된다. 표 1의 동일한 조성을 가진 4종의 매트릭스 정제에서 HMCC process의 적용 여부에 따라 약물방출제어 효과에 대하여 큰 차이를 나타내는 것을 확인하였다. HMCC process를 적용하지 않은 4종의 제제는 용출액의 pH에 따라 약물방출 시간이 pH 1.2에서 6시간과 pH 6.8에서 10시간을 나타내었고 시판되는 정제와 비교하였을 때 조금 더 방출제어 된 것을 확인할 수 있었다. 이는 표 1에서 처방 설계 조성으로 과립을 형성하여 타정하는 것만으로는 소수성 방출제어 부형제인 Compritol 888 ATO의 주성분 및 부형제를 감싸주는 효과(layering effect)와 왁스타입의 부형제가 용융되면서 정제의 공극을 채우는 효과가 약하므로 약물방출제어의 효능이 떨어진 것으로 사료된다. HMCC process를 적용한 4종의 제제는 모두 24시간 동안 일정한 약물의 방출 양상을 나타내었다. 또한, Compritol 888 ATO의 사용량에 따라 4~5% 정도의 약물방출 양상의 차이를 보였으나 24시간 동안의 약물의 방출양상은 거의 유사하였다. 이와 같은 결과는 Compritol 888 ATO와 같은 왁스타입의 소수성 물질을 기반으로 하는 매트릭스 정제가 Compritol 888 ATO의 사용량에 따라 주성분에 대해 감싸주는 효과(layering effect)의 차이로 사료된다.

5. 결론

현재 시판되고 있는 카르베딜롤의 결점을 보완한 방출 제어형 매트릭스 정제를 제조함에 있어 왁스타입의 소수성 부형제인 Compritol 888 ATO를 사용하고, HMCC process를 적용할 경우 효과적인 방출제어형 매트릭스 정제를 제조할 수 있을 것으로 사료되며, 고혈압 및 만성협심증의 1차 치료제인 카르베딜롤의 방출제어형 매트릭스 정제를 제조하는 새로운 제형을 제시하였다.

참고 문헌

- [1] S. M. Kim, S. B. Shin, J. H. Kim, I. H. Kown, Y. H. Kim, S. N. Lee, H. Y. Cho and Y.B. Lee, Bioequivalence of Cadilan Tablet 12.5 mg to Dilatrend Tablet 12.5 mg(Carvedilol 12.5 mg), J. Kor, Pharm. Sci, Vol.38, No. 6, pp. 413-419, 2008.
- [2] J. J. McPhillips, G. T. Schwerner, D. I. Scott, M. Zinny and K. Patterson, Effects of carvedilol on blood pressure in patients with mild to moderate hypertension, *Drugs*, Vol. 36, pp. 82-91, 1988.
- [3] G. Neugebauer, W. Akpan, E. V. Mollendorff, P. Neuber and K. Reiff, Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in human, *J. Cardiovas. Pharmacol*, Vol. 10, pp. S85-S88, 1987.
- [4] G. Neugebauer, M. Gabor and K. Reiff, Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol in patient with liver cirrhosis, *Drugs*, Vol. 36, pp. 148-154, 1988.
- [5] Jay N. Cohn, Michael B. Fowler, Michael R. Bristow, Wilson S. Colucci, Edward M. Gilbert, Vithal Kinhal, Steven K. Krueger, Thierry Lejemtel, Kenneth A. Narahara, Milton Packer, Sarah T. Young, Terry L. Holcslaw, Mary Ann Lukas and For The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group, Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure, *Journal of Cardiac Failure*, Vol. 3, 1997.
- [6] Y. J. Choi, M. M. Lee, S. J. Choe, H. S. Choi, M. Y. Lee, I. H. Chae, H. S. Kim, D. W. Sohn, C. H. Kim, B. H. Oh, Y. B. Park, Y. S. Choi, Y. W. Lee, and H. J. Lee, A Randomized, Double-Blind Clinical Trial to Determine the Efficacy of Carvedilol vs. Atenolol in Patients with Stage 1 to 2 Essential Hypertension, *The Korean Journal of circulation*, Vol. 28, No. 3, 1998.
- [7] James E. Udelson, Susan J. Pressler, Jonathan Sackner-Bernstein, Joseph Massaro, Paul Ordroneau, Mary Ann Lukas, Paul J. Hauptman and The Investigators, Adherence With Once Daily Versus Twice Daily Carvedilol in Patients With Heart Failure: The Compliance and Quality of Life Study Comparing Once-Daily Controlled-Release Carvedilol CR and Twice-Daily Immediate-Release Carvedilol IR in Patients With Heart Failure (CASPER) Trial, *Journal of Cardiac Failure*, Vol. 15, No. 5, pp. 385-393, 2009.
- [8] Linda S. Henderson, David M. Tenero, Charlotte A. Baidoo, Andrea M. Campanile, Angela H. Harter, Duane Boyle and Theodore M. Danoff, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Controlled-Release Carvedilol and Immediate-Release Carvedilol at Steady State in Patients with Hypertension, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 98, No. 7, pp. 17-26, 2006.
- [9] James E. Udelson, Susan J. Pressler, Jonathan Sackner-Bernstein, Mary Ann Lukas, Paul A. Ordroneau, Joseph Massaro and Paul Hauptman, Compliance with Once Daily Controlled Release vs Twice Daily Immediate Release Carvedilol in Patients with Heart Failure: The CASPER Trial, *Journal of Cardiac Failure*, Vol. 13, No. 6, pp. S135, 2007.
- [10] 손은수, R&D 동향분석보고서, pp. 2-3, 약물방출제어시스템 개발동향, 한국과학기술정보연구원, 2004.
- [11] J. Siepmann and N. A. Peppas, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 48, No. 2-3, 11. pp. 139-157, 2001.
- [12] Mario Grassi, Lucia Zema, Maria Edvige Sangalli, Alessandra Maroni, Ferdinando Giordano, and Andrea Gazzaniga, Modeling of drug release from partially coated matrices made of a high viscosity HPMC, *Int J Pharm*, Vol. 276, No. 1-2, 19, pp. 107-114, 2004.
- [13] You Han Bae and Sung Wan Kim. Hydrogel delivery systems based on polymer blends, block co-polymers or interpenetrating networks, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 11, No. 1-2, 109-135, 1993.
- [14] Tetsuya Ozeki, Hiroshi Yuasa, and Yoshio Kanaya, Mechanism of medicine release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interpolymer complex and pH effect on medicine release, *Int J Pharm*, Vol. 171, No. 1, 30, pp. 123-132, 1998.

최 원 식(Won-Sik Choi)

[정회원]



- 1974년 2월 : 고려대학교 화학과 (이학사)
- 1977년 2월 : 고려대학교 화학과 (이학석사)
- 1985년 2월 : 고려대학교 화학과 (이학박사)
- 1982년 3월 ~ 1989년 2월 : 강릉대학교 화학과 교수
- 1989년 3월 ~ 현재 : 순천향대학교 생명공학과 교수

<관심분야>

유기화학, 유기합성, 천연물화학

양 진 아(Jin-Ah Yang)

[준회원]



- 2009년 2월 : 순천향대학교 유전공학과(이학사)
- 2009년 3월 ~ 현재 : 순천향대학교 유전공학과(석사과정)

<관심분야>

유기화학, 유기합성, 천연물화학

김 용 남(Yong-Nam Kim)

[정회원]



- 1994년 2월 : 순천향대학교 생물학과 (이학사)
- 2010년 2월 : 순천향대학교 유전공학과 (이학석사)

<관심분야>

약제학, 천연물화학, 유기화학

남 석 우(Seok-Woo Nam)

[정회원]



- 2007년 2월 : 순천향대학교 유전공학과(이학사)
- 2009년 2월 : 순천향대학교 유전공학과(이학석사)
- 2009년 3월 ~ 현재 : 순천향대학교 유전공학과(박사과정)

<관심분야>

유기화학, 유기합성, 천연물화학