

Formulation Optimization Study of Carvedilol and Ivabradine Fixed-dose Combination Tablet Using Full-factorial Design

Yu Lim Song¹ and Kang Min Kim^{2*}

¹Department of Pharmacy, Kyungsoong University, Busan 48434, Korea

²Department of Pharmaceutical Science and Technology, Kyungsoong University, Busan 48434, Korea

Received January 4, 2023 /Revised January 31, 2023 /Accepted January 31, 2023

This study was conducted to optimize the formulation conditions of the immediate-release layer of carvedilol in the development of a two-layer tablet formulation for carvedilol and ivabradine. Using a 2^4+3 full-factorial design of experiments, excipients (microcrystalline cellulose, citric acid, and crospovidone) of the carvedilol immediate-release layer (wet granulation part) and process parameters for the tablet compression process (main compression) were optimized, and seven types of each dependent variable (assay, content uniformity, hardness, friability, disintegration, and dissolution [pH 1.2 and 6.8]) were evaluated using design expert software. The analysis of variance results confirmed that the main compression has a significant effect on hardness, friability, and disintegration time and that microcrystalline cellulose has a major effect on friability and dissolution. In addition, it was confirmed that citric acid has a significant effect on friability. Crospovidone affects friability and dissolution. According to the design space from the design of the experiment results, the optimized range is microcrystalline cellulose (~18.0–32.0 mg), citric acid (~0.5–12 mg), and main compression (~615–837 kgf). Consequently, this study confirmed the availability of manufacturing the carvedilol immediate-release layer in which all risk factors evaluated in the initial risk assessment are removed.

Key words : Bi-layer tablet, carvedilol, full-factorial design, ivabradine, two-layer tablet

서 론

이중층 정제는 두 가지 약물을 혼합하여 1차 층은 즉시 방출형, 2차 층은 지속 방출형으로 제형을 설계가 가능하다[15]. 또한 활성성분의 물리화학적 비호환성을 회피하여 병용요법으로 투여하는 약물에 있어 환자의 복약 순응도를 높일 수 있다[14]. 이러한 약제학적 제형 설계는 투여 복잡성 및 부적절한 투여의 위험성을 감소시킬 수 있다[14].

Carvedilol은 β_1 , β_2 , α_1 아드레날린 수용체의 비선택적 길항제로 만성 안정형 협심증, 고혈압에 치료효과를 나타내는 약물이며, β_1 , β_2 -아드레날린 수용체에 노르에피네프린(norepinephrine)이 결합하는 것을 차단하고 더불어 혈관 내 α_1 -아드레날린 수용체에 결합하는 것을 차단함으로써 말초저항을 감소시키고 말초혈류량과 신혈류량을 유

지시켜 혈압 강하 효과를 유발키는 3세대 베타차단제 약물이다[1, 10, 12]. Carvedilol은 경구 투여 시 약 25%의 생체이용률을 가지며 생물학적 반감기는 약 7.06시간이고, 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 1.47시간 인 것으로 보고되어 있다[12]. Ivabradine은 심박조율기에 존재하는 funny channel (If)을 선택적으로 억제하여 심장박동수만 감소시키고 혈압 및 심근 수축력엔 영향을 주지 않는 특징을 가진다[14]. Ivabradine의 생체이용률은 약 40%이며, 생물학적 반감기는 약 2시간, 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 약 1시간인 것으로 보고되어 있다[17]. Ivabradine은 심부전 치료 및 안정형 협심증에서 베타차단제 처방 후에도 유의한 효과가 없을 시 병용 처방되는 약물로 두 약물을 이중층 정제로 개발 시 환자의 복약 순응도를 높일 수 있는 장점이 있다[14].

설계기반 품질고도화(Quality by Design, QbD)는 과학 및 품질 위험 관리에 근거하여 체계적인 제품 개발 및 프로세스 제어에 중점을 둔 시스템 도구이다[5]. International conference on harmonization (ICH)에서 발행한 ICH Q8 (의약품 제제개발, Pharmaceutical), ICH Q9 (의약품 품질 위해 관리, Quality risk management), ICH Q10 (의약품 품질 시스템, Pharmaceutical quality system)은 안정적인 의약품의 제조를 권장하며 QbD의 중요성을 강조한다[16]. QbD를 수행하기 위해서는 사전지식을 기반으로 설정한

*Corresponding author

Tel : +82-51-663-4891, Fax : +82-51-663-4897

E-mail : kimkmks@ks.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

목표 제품 프로파일(Quality Target Product Profile, QTPP) 및 QTPP에 영향을 미치는 중요한 품질 특성(Critical quality attribute, CQA)을 선정해야 한다[18]. 또한 이에 중대한 영향을 미칠 수 있는 물질(Critical material attribute, CMA) 및 공정 변수(Critical process parameter, CPP)를 선정하고 적절한 통계적 도구를 활용하여 각 변수들이 품질에 영향을 줄 수 있는 범위를 확인한 후 설계공간(Design space, DS)을 도출하여 의약품 개발에 있어 완전한 제조공정이 이루어질 수 있는 범위를 확인한다[16, 18].

의약품 제조에 있어 QbD의 접목 필요성은 계속해서 대두되고 있다. 본 연구에서는 협심증 치료 약물로서 처방되는 베타차단제 약물인 carvedilol과 베타차단제를 복용하고 있음에도 유의한 효과를 얻지 못할 경우 병용 투여되는 ivabradine에 대하여 QbD 방식을 접목하여 두 약물을 이중층으로 개발하고 병용 투여 요법에 있어 환자의 복약 순응도를 높이고자 하였다[14, 16]. 선행 연구를 통해 이미 연구된 ivabradine 서방성 제제를 기반으로 한 이중층에서 carvedilol의 속방층 제형 개발을 진행하였고 QbD 시스템을 이용하여 CQA에 영향을 미친다고 판단되는 CMA 및 CPP를 인자(factor)로 선정하였다[7]. 이에 실험 설계법(Design of experiment, DoE)의 통계적 도구인 완전 요인배치법(2^4+3 , full factorial design)을 적용하여 설정된 종속 변수 별 결과 값들을 확인한 후 DS를 도출하여 carvedilol 속방층의 제형을 최적화하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

본 연구에 사용한 carvedilol은 Inist st Co., Ltd. (Yongin, Korea)에서 구매하였으며, ivabradine HCl은 Alembic pharmaceuticals Ltd. (Vadodara, India)에서 구매하였다. Microcrystalline cellulose 101, lactose monohydrate, citric acid, crospovidone, yellow ferric oxide, hydroxypropyl methylcellulose K200M, dicalcium phosphate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate는 ㈜화원약품(Seoul, Korea) 및 MASUNG & Co., Ltd. (Seoul, Korea)에서 구매하였다. Acetonitrile, methanol, 기타 시약 및 용제류는 Merck (Whitehouse station, USA)에서 구매하였다. 분석용 기기는 Agilent 1100 series HPLC system (Agilent Technologies, Santa Clara, USA)으로 검출기는 Agilent 1100 series diode array detector, 컬럼은 Agilent Eclipse XDB-C18 (4.6x150 mm, 5 μ m)를 사용하였다. 정제 제조를 위한 타정기는 Autotab-200TR 이중정 타정기(Ichihashi Seiki Co., Ltd, Kyoto, Japan)를 사용하였다. 비교 용출 시험에 있어 대조약으로는 중근당 딜라트렌정® 25 mg을 사용하였다.

Ivabradine 서방층 제조

Ivabradine 서방층 총 중량은 180 mg이며 결합액으로는 정제수를 사용하였다. Ivabradine HCl (10.78 mg), microcrystalline cellulose (101.82 mg), hydroxypropyl methylcellulose (50.00 mg)을 잘 혼합한 후 물을 이용하여 과립화하고 70°C에서 건조하여 건조 감량이 1.5-2.0%가 되도록 조정한다. 건조된 과립물을 30호 체로 체과하고 dicalcium phosphate (14.70 mg), colloidal silicon dioxide (0.90 mg), magnesium stearate (1.80 mg)을 넣은 후 혼합하여 제조하였다.

Carvedilol 속방층 제조

Carvedilol 속방층 총 중량은 80 mg이며 결합액으로는 citric acid 수용액을 사용하였다. Carvedilol (25.00 mg), yellow ferric oxide (0.08 mg) 및 microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, crospovidone은 DoE 실험점 별 설정된 양을 기반으로 설정하여 먼저 잘 혼합한 후 40호 체로 체과한다. 결합액을 사용하여 과립화 한 후 70°C에서 건조하여 건조 감량이 1.5-2.0%가 되도록 조정한 후 건조된 과립물을 40호 체로 체과하고 crospovidone (4.80 mg), colloidal silicon dioxide (0.80 mg), magnesium stearate (0.40 mg)을 넣은 후 혼합하여 제조하였다.

이층정 복합제 제조

Ivabradine 과립물(180 mg)과 carvedilol 과립물 (80 mg)을 이중정 타정기로 총 중량 260 mg의 6-10 kp의 경도를 갖도록 제조하였다.

위험성 평가(Risk assessment)

초기 위험도 평가를 통해 CQA (함량, 함량 균일성, 경도, 마손도, 방해 시간, 용출률, 불순물)에 대한 제제 조성 및 제조 공정 과정에서 각 요인 별 위험도를 평가하였다. CQA에 영향을 줄 수 있는 요인 선별을 위해 위험 관리 도구 중 Failure Mode Effects Analysis (FMEA)를 이용하였고 위험 수준을 사전 지식 및 연구 경험을 바탕으로 “낮음”, “중간”, “높음”으로 나누어 영향도가 높은 변수를 선별하였다[9].

완전요인배치법(2^4+3 full factorial design)을 이용한 실험설계

Carvedilol 속방층의 제형 개발에 있어 선행 연구를 통한 초기 위해 평가 시 이중정 제형의 CQA에 가장 영향을 미치는 CMA (microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone)과 CPP에 영향을 미치는 공정 변수(main compression)에 따른 carvedilol 속방층 제형에 미치는 영향을 Design expert® software version 13 (Stat-Ease Inc., Minneapolis, USA)을 사용해 2^4+3 완전요인배치법을 적용하여 제

형 개발의 최적조건을 확인하였다[16]. 이때 독립변수 [Factor: microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone, main compression]를 통해 각 수준 [Level: microcrystalline cellulose (16, 24, 32 mg), citric acid (1, 3, 5 mg), crospovidone (1.2, 2.4, 3.6 mg), main compression (600, 800, 1000 kgf)]에서 종속변수[carvedilol 및 ivabradine 이층정 복합제의 경도(목표값: 6-10 Kp), 마손도(목표값: 0.5% 이하), 붕해시간(목표값: 5분 이하), 함량(목표값: 95.0-105.0%), 함량 균일성(목표값: 판정값 5 이하), 비교용출 유사성인자(목표값: pH 1.2, 6.8 용출액 f2값 50 이상)]의 결과를 확인하고자 하였다(Table 1). 16가지의 실험점과 함께 정밀한 통계 분석을 진행하기 위해 중심점을 3회 반복 수행하여 곡률효과 존재 유무까지 확인하여 총 19가지의 조건으로 실험을 진행하였다[16].

Carvedilol 속방층의 함량 시험

함량 분석은 Agilent 1100 series HPLC system을 이용하였고, 컬럼은 Agilent Eclipse XDB-C18 (4.6×150 mm, 5 μm)를 사용하였으며 40°C에서 분석하였다. 이동상은 KH₂PO₄ 완충용액과 Acetonitrile을 65:35(v/v)로 혼합한 용액에 인산을 첨가하여 pH 2.0이 되도록 하였다. 이동상의 유속은 1.5 ml/min, 검출파장은 240 nm이며 분석시료는 20 μl 주입한 후 6분간 모니터링 하였다. 표준품은 25 mg을 정밀하게 달아 100 ml 용량 플라스크에 넣고 희석액 수용액(100% MeOH:1 M HCl = 9:1 용액과 정제수를 9:1로 혼합한 용액, v/v)으로 표지선까지 채운 뒤, 이 액을 50% MeOH 용액으로 20 배 희석한 후 표준액으로 사용하였다. 검액은 이층정 1정을 100 ml 용량 플라스크에 넣고 정제수 10 ml 를 넣어 녹인 후 희석액(100% MeOH : 1 M HCl = 9:1 용액, v/v) 65 ml 를 넣어 30분간 초음파 진탕하고 30분간 shaking 후 희석액으로 표지선 까지 맞춘 뒤, 이

액 4 ml 를 취하여 100 ml 용량 플라스크에 넣고 50% MeOH 용액 85 ml 를 넣은 후 20분간 초음파 진탕하고 50% MeOH 용액으로 표지선까지 채운 후 검액으로 사용하였다.

이층정 복합제의 경도 측정

Carvedilol 및 ivabradine 이층정 복합제의 경도는 경도 측정기(Tablet Tester 8M, Dr. Schleuniger® Pharmatron, Ukraine)를 사용하여 측정하였고 5개의 정제의 경도 평균으로 분석하였다.

이층정 복합제의 마손도 측정

마손도는 마손도 측정기(FR 2000, Copley, UK)를 사용하여 분석하였다. 10 정의 정제를 이용하여 분당 25회전으로 4분간 회전시킨 후 아래의 계산식을 이용하여 마손도를 확인하였고 식은 아래와 같다.

$$\text{마손도}(\%) = (W_1 - W_2) / W_1 \times 100$$

W₁ = 마손도 측정 전 정제의 무게

W₂ = 마손도 측정 후 정제의 무게

이층정 복합제의 붕해 시험

붕해 시험은 disintegration tester (DIT-200, LABFINE, Anyang, Korea)를 사용하여 37±0.5°C의 정제수에서 검체 5정에 대하여 시험하였다.

이층정 복합제의 용출 시험

용출시험은 USP 제2법에 따라 50 rpm, 37±0.5°C에서 60분간 진행하였다. 용출액으로는 pH 1.2 및 6.8 시험액을 사용하였다. 설정된 시간 간격(5, 10, 15, 30, 45, 60 min)에 따라 2 ml씩 샘플링하고 0.2 μm PVDF syringe filter (Hyundai Micro, Korea)로 여과하였다. Carvedilol의 농도

Table 1. Design of the 2⁴+3 full factorial design to study

Factors		Level		
		-1	0	1
CMA	A	Microcrystalline cellulose (mg)		
	B	Citric acid (mg)		
	C	Crospovidone (wet granulation part, mg)		
CPP	D	Main compression (kgf)		
	Response	Goal	Acceptable ranges	
Y ₁	Hardness (kp)	In range	6 ≤ Y ₁ ≤ 10	
Y ₂	Friability (%)	Minimize	Y ₂ ≤ 0.5	
Y ₃	Disintegration of Carvedilol (min)	Minimize	Y ₃ ≤ 5	
Y ₄	Assay of Carvedilol (% w/v)	In range	95.0 ≤ Y ₄ ≤ 105.0	
Y ₅	Uniformity of Dosage Units (%)	Minimize	AV* ≤ 5	
Y ₆	Dissolution similarity of Carvedilol	pH 1.2: f2 ≥ 50 at 15, 30, 45 min. pH 6.8: f2 ≥ 50 at 15, 30, 45, 60 min.	pH 1.2: f2 ≥ 50 at 15, 30, 45 min. pH 6.8: f2 ≥ 50 at 15, 30, 45, 60 min.	

*AV: Acceptance value

는 함량 분석 조건과 동일한 조건으로 분석하였다. 의약품 동등성에 대한 KFDA 기준에 따라 시험약과 대조약의 용출 양상 유사성판정은 유사성 인자(f2)를 사용하여 비교하였고 계산식은 아래와 같다.

$$f2=50 \cdot \log \{ [1+(1/n) \sum_{i=1}^n (R_i-T_i)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

이 식에서 n은 비교 시점의 수이며 R_i는 대조약의 평균 용출률이고, T_i는 시험약의 평균 용출률이다. 본 연구에서 유사성 인자 계산 값이 pH 1.2 및 pH 6.8 용출액에서 50 이상일 경우 시험약과 대조약은 동등하다고 판단하였다 [11].

통계처리

모든 실험은 Design expert® Software Version 13 (Stat-Ease Inc., USA) 통계프로그램을 사용하여 분석하였고 분산분석(Analysis of Variance, ANOVA)을 수행하였다.

결과 및 고찰

Carvedilol 속방층의 위험성 평가

조성 및 공정 내 높은 위험도를 가진 변수를 선별하여 DoE 독립변수로 하였다. 위험도가 “높음”으로 선정된 물질로는 microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone이며, 공정 단계로는 tablet compression 중 main compression 단계를 선정하였고, 그 결과는 Table 2와 같다. 먼저 microcrystalline cellulose는 고분자로서 물을 흡수하면 가라앉는 특성이 있고 이는 주성분 방출에 영향을 주며, citric

acid는 용출액의 pH에 영향을 줄 수 있는 물질로서 확인되었다. 또한, crospovidone은 사용량에 따라 주성분 방출속도에 영향을 줄 수 있는 물질로서 확인되었다. 공정 단계 중 위험도가 “높음” 수준인 tablet compression 단계 내 pre-compression, main compression, feeder paddle rotation speed 중 main compression의 경우 세기에 따라 이층의 정도, 마손도, 봉해 시간, 용출률이 모두 영향을 받을 수 있으므로 위험도가 높다고 판단하여 이를 주요 공정 변수로서 선정하였다[9]. 그 결과는 Table 3 및 Table 4와 같다.

Carvedilol 속방층의 CMA 및 CPP에 대한 DoE 연구

CMA로 선정된 microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone과 CPP로 선정된 main compression에 대하여 DoE를 적용하여 최적의 조건을 확인하였다. 완전요인배치법을 적용하여 각 독립변수(microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone, main compression)에 따른 종속 변수(carvedilol의 함량, 함량 균일성, 정도, 마손도, 봉해, 용출률)의 결과값은 Table 5에 나타났다. Carvedilol 및 ivabradine 이층정 복합제의 마손도는 0.03-0.36%의 범위로 측정되었고 모두 이층정 마손도 기준인 0.5% 이하인 것으로 확인하였다. 함량의 경우 95.51-102.06%로 다양하게 나타났으나 일반적인 의약품 함량 기준인 95-105% 범위 내인 것으로 확인되었다[16]. Table 5의 결과들을 기초로 각 종속 변수 별 독립변수와의 상관관계를 확인할 수 있는 R², 모델의 유의성 판정 인자인 p-value, 반응 모델식이 반응을 설명하는데 있어 모델 적합성 여부를 판단할

Table 2. Initial risk assessment of raw material about carvedilol immediate-release layer

Drug product CQA	Material attribute						
	Microcry-stalline cellulose	Lactose monohy-drate	Citric acid	Crospov-idone	Yellow ferric oxide	Colloidal silicon dioxide	Magne-sium Stearate
Assay	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Content uniformity	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Hardness	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Friability	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Disintegra-tion	Low	Low	Low	High	Low	Low	Low
Dissolution	High	Low	High	High	Low	Low	Low

Table 3. Initial risk assessment of process parameter about carvedilol immediate-release layer

Drug product CQA	Process Parameter				
	Mixing & Wet Granulation	Drying	Screening	Final mixing & Lubricant	Tablet compression
Assay	Low	Low	Low	Low	Medium
Content uniformity	Low	Low	Low	Low	Medium
Hardness	Low	Low	Low	Low	Low
Friability	Low	Low	Low	Low	Low
Disintegration	Low	Low	Low	Low	Low
Dissolution	Low	Low	Low	Low	Low

Table 4. Initial risk assessment of process parameter about tablet compression step

Drug product CQA	Tablet compression		
	Pre-compression	Main-compression	Feeder paddle rotation speed
Assay	Medium	Low	Medium
Content uniformity	Medium	Low	Medium
Hardness	Medium	High	Low
Friability	Medium	High	Low
Disintegration	Medium	High	Low
Dissolution	Medium	High	Low

Table 5. 2⁴+3 full factorial design DoE results for CMA and CPP study of carvedilol

Batch No.	Factors: Material Attribute			Factors: Process Parameter		Responses					
	A: Microcrystalline cellulose 101	B: Citric acid	C: Crospovidone (Wet granulation)	D: Main compression	Y ₁ : Hardness	Y ₂ : Friability	Y ₃ : Disintegration	Y ₄ : Assay	Y ₅ : Uniformity of Dosage	Y ₆ : pH 1.2 dissolution	Y ₇ : pH 6.8 dissolution
	(mg)	(mg)	(mg)	(kgf)	(kp)	(%)	(%)	(%)	(%)	-	-
1	32	1	1.2	600	7.20	0.04	17.5	100.86	6.31	53.95	66.37
2	24	3	2.4	800	8.50	0.11	34.5	101.23	4.12	43.60	68.94
3	32	5	3.6	1000	13.50	0.08	85.0	100.83	5.04	55.05	69.23
4	16	1	3.6	600	6.80	0.07	16.5	98.03	4.24	57.24	58.98
5	16	5	1.2	1000	12.40	0.32	58.0	95.63	2.95	48.18	70.54
6	24	3	2.4	800	9.02	0.21	31.0	101.53	5.12	40.96	74.35
7	32	5	1.2	600	7.30	0.29	28.0	96.44	2.11	46.94	74.60
8	32	1	3.6	1000	13.00	0.07	51.5	96.80	2.04	52.74	70.40
9	24	3	2.4	800	9.00	0.18	25.0	100.50	6.24	41.50	87.04
10	16	5	3.6	600	7.30	0.15	13.0	102.06	4.28	53.67	52.87
11	16	5	1.2	600	7.30	0.29	40.0	101.03	6.05	50.18	50.63
12	32	1	1.2	1000	12.00	0.03	88.5	98.53	4.12	46.40	59.32
13	16	1	3.6	1000	12.40	0.13	23.5	101.88	4.33	62.32	65.11
14	16	5	3.6	1000	11.50	0.03	32.0	95.51	5.31	67.42	50.70
15	32	5	1.2	1000	13.60	0.08	90.0	98.08	4.11	53.55	73.69
16	16	1	1.2	600	6.70	0.36	17.5	97.80	4.56	53.38	57.83
17	32	1	3.6	600	8.20	0.09	13.0	99.14	2.09	58.15	83.25
18	16	1	1.2	1000	10.7	0.08	32.5	98.06	6.06	51.42	54.24
19	32	5	3.6	600	7.40	0.20	11.0	96.79	4.12	51.64	78.98

수 있는 적합성 결여(lack of fit) 검정 결과를 Table 6에 나타냈다[13]. *p*-value의 경우 0.05 미만일 때 통계적인 유의성을 가진다고 판단하였다.

Table 6의 ANOVA 값을 통해 독립변수 중 main compression은 경도($p < 0.0001$), 마손도($p = 0.0037$), 봉해 시간($p = 0.0012$)에 유의한 영향을 주었음을 확인했다. 또한 독립변수 중 microcrystalline cellulose는 마손도($p = 0.0093$), pH 6.8 용출률 f_2 값($p = 0.0016$)에 주요한 영향을 주었음을 확인하였다. Citric acid는 마손도($p = 0.0093$), crospovidone은 마손도($p = 0.0037$), pH 1.2 용출률 f_2 값($p = 0.0015$)에 주요한 영향을 미쳤음을 확인했다.

경도는 Table 6의 ANOVA 값을 통해 main compression ($p < 0.0001$)이 가장 유의한 영향을 주는 인자로 확인되었으며, Fig. 1A와 같이 microcrystalline cellulose에 대해서는

영향이 없으며, main compression이 증가함에 따라 정제 내부 구조가 치밀해지면서 경도가 증가한 것으로 판단된다[4]. 마손도는 Table 6을 통해 microcrystalline cellulose ($p = 0.0093$), citric acid ($p = 0.0079$), crospovidone ($p = 0.0037$), main compression ($p = 0.0037$) 모두 유의미함을 확인하였고, microcrystalline cellulose와 crospovidone의 교호작용 ($p = 0.0037$) 또한 유의한 영향을 미쳤음을 확인할 수 있었다. Fig. 1B의 microcrystalline cellulose와 crospovidone의 등고선도를 통해 microcrystalline cellulose와 crospovidone의 양이 감소할수록 마손도는 증가하고, 그 양이 증가할수록 마손도는 감소하는 경향을 보였다. Kim [6] 등의 봉해제 영향 연구 결과를 토대로 봉해제로 사용된 crospovidone이 습식 과립 공정 중 첨가된 물을 흡수하면서 그 결합력이 약화되는 현상이 나타나 crospovidone의 양이 증

Table 6. ANOVA results of the 2⁴+3 full factorial model

Response	Source	Sum of squares	df ^a	Mean Square	p-value	R ²
Hardness	Model	104.55	1	104.55	< 0.0001	0.9250
	D-Main compression	104.55	1	104.55	< 0.0001	
	Lack of Fit	8.30	14	0.5931	0.1348	
Friability	Model	0.1839	11	0.0167	0.0028	0.9583
	A-Microcrystalline cellulose	0.0189	1	0.0189	0.0093	
	B-Citric acid	0.0203	1	0.0203	0.0079	
	C-Crospovidone (wet granulation part)	0.0281	1	0.0281	0.0037	
	D-Main compression	0.0281	1	0.0281	0.0037	
	AC	0.0281	1	0.0281	0.0037	
	Lack of Fit	0.0027	4	0.0007	0.8837	
Disintegration	Model	5795.02	1	5795.02	0.0012	0.4933
	D-Main compression	5795.02	1	5795.02	0.0012	
	Lack of Fit	5907.09	14	421.94	0.0530	
Assay	Model	43.59	1	43.59	0.0001	0.6170
	ABD	43.59	1	43.59	0.0001	
	Lack of Fit	26.50	14	1.89	0.1365	
Content uniformity	Model	22.32	4	5.58	0.0013	0.7264
	A-Microcrystalline cellulose	3.84	1	3.84	0.0299	
	BC	8.82	1	8.82	0.0027	
	Lack of Fit	6.16	11	0.5598	0.8196	
pH 1.2 dissolution	Model	286.55	3	95.52	0.0023	0.6334
	C-Crospovidone (wet granulation part)	183.81	1	183.81	0.0015	
	Lack of Fit	161.98	12	13.50	0.1327	
pH 6.8 dissolution	Model	825.70	1	825.70	0.0016	0.4741
	A-Microcrystalline cellulose	825.70	1	825.70	0.0016	
	Lack of Fit	743.26	14	53.09	0.7682	

*df: degree of freedom

가할수록 마손도가 감소하는 경향을 나타냈으며, 본 연구에서도 마찬가지로 봉해제의 양이 결합력 약화에 영향을 주고 이것이 정제 내 결합력을 약화하였음을 한 번 더 시사한다. 봉해 시간은 Table 6에서 main compression ($p=0.0012$)이 가장 유의한 영향을 주는 인자로 확인되었으며, Fig. 1C와 같이 microcrystalline cellulose의 증감은 큰 영향이 없었으며 main compression이 증가할수록 증가하는 경향을 나타냈다. Jang [4]의 정제 압축력과 봉해 시간 영향 평가 연구를 토대로 정제의 압축력은 곧 정제 내 공기층 형성에 영향을 주는데, 타정 압력이 높아질수록 정제 내부 구조가 치밀해지며 이로 인해 정제 내 물 침투속도가 느려지는 현상이 발생하며 본 연구에서도 같은 현상으로 main compression이 증가할수록 봉해 시간이 증가하는 경향이 나타난 것으로 판단되며 타정 압력의 크기가 물 침투 속도를 늦춘다는 결과와 일치함을 확인하였다. 함량 및 함량 균일성은 Table 6의 ANOVA 분석에서 microcrystalline cellulose, citric acid, main compression의 교호작용($p=0.0001$)이 함량에 영향을 미치고, microcrystalline cellulose ($p=0.0299$) 및 citric acid와 crospovidone의 교호작용

이($p=0.0027$)가 함량균일성에 유의한 영향이 있음을 확인되었으나 결과값이 대부분 기준 이내이므로 Fig. 1D, Fig. 1E와 같이 독립변수의 수준 변화가 함량 결과에 영향을 주지 않는 것을 확인하였다. Table 6에서 pH 1.2 용출액의 f2값은 crospovidone ($p=0.0015$)이 가장 유의한 영향을 미쳤으며 citric acid와 main compression의 교호작용($p=0.0376$) 또한 어느 정도 유의한 영향력이 있음을 확인하였다. Fig. 1F를 통해 crospovidone의 양이 증가하고 microcrystalline cellulose의 양이 감소할수록 f2 값이 증가하는 경향 또한 확인하였다. 이 결과는 Hamed [2] 등의 주성분의 특성 연구 결과와 일치하게, pH 1.2에서는 산성 조건에서 용해도가 높은 주성분의 특성 상 봉해제의 비율이 높아질수록 주성분의 용출률이 높아지는 것에 따라, 본 연구에서도 pH 1.2 용출액에서 crospovidone의 수준이 높아질수록 주성분의 용출률이 높아지면서 산성조건에서 용해도가 증가되어 f2값이 증가한 것임을 시사한다. pH 6.8 용출액에서의 f2값은 microcrystalline cellulose ($p=0.0016$)가 가장 큰 영향을 미쳤으며 Fig. 1G를 통해 citric acid의 증감과는 상관없이 microcrystalline cellulose의 사용량이

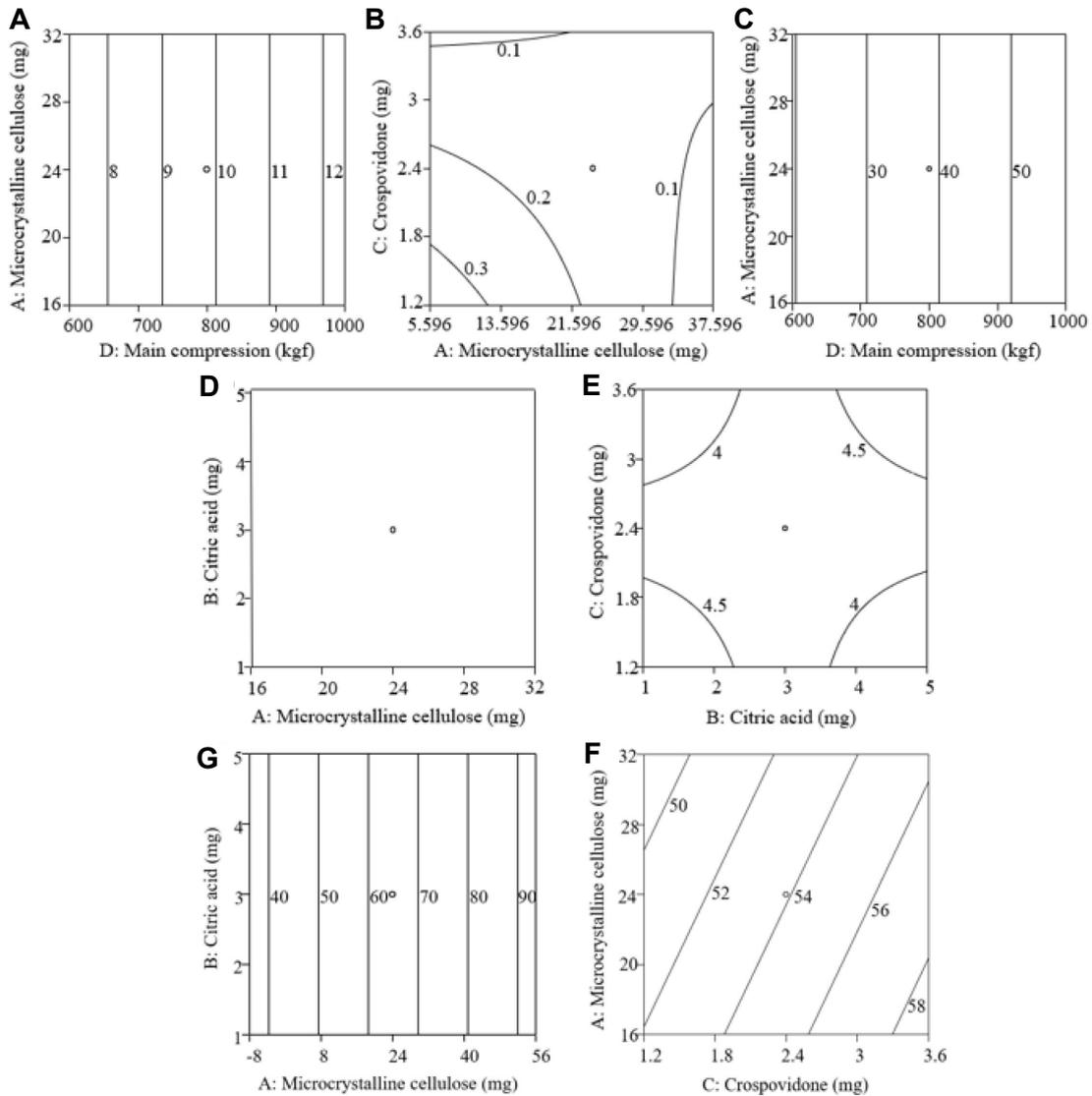


Fig. 1. Effect of reciprocal interaction of response (A) Hardness (kgf), (B) Friability (%), (C) Disintegration (time), (D) Assay (%), (E) Uniformity of dosage (%), (F) pH 1.2 dissolution (f2), (G) pH 6.8 dissolution (f2) for factors (microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone, main compression). ○; center points (n=3). This shows the influence of the dependent variable according to the level of each independent variable in a graph.

증가함에 따라 증가하는 경향을 나타냈다. Table 6을 통해 *p*-value가 0.05보다 작은 경우 유의하지 않은 모델로 판정하는 적합성 결여의 *p*-value는 모든 반응모델에서 유의수준 이상을 나타내어 예측에 사용된 모든 모델은 적합하다는 것을 알 수 있다[16]. 또한 다항식 모델에 있어 R²값이 경도(R²=0.9250)와 마손도(R²=0.9538)에서 모두 높게 나타났으므로 두 모델 모두 독립 변수와 종속 변수 간 관계성이 적합하다고 판단된다. 일반적으로 R²값이 0.7 이상일 경우 해당 모델이 적합하다고 판단하기 때문에 함량 균일성(R²=0.7264) 역시 변수들 간 관계성을 충분히 설명하는 모델이라고 판단할 수 있다[3]. 붕해 시간(R²=0.4933), 함량(R²=0.6170), pH 1.2 f2 값(R²=0.6334), pH 6.8 f2값(R²=

0.4741)은 R²값이 0.7 이하로, 변수 간 상관성이 데이터 대비 조금 차이가 있을 수 있음을 의미한다.

이층정 복합제의 CMA 및 CPP 최적화

Table 6에 대한 등고선도를 통해 독립변수인 microcrystalline cellulose과 citric acid의 사용량 변화에 따라 종속변수인 마손도 및 pH 6.8의 f2 값이 증가하는 것을 확인하였으며 함량, 함량 균일성에서 교호작용에 의해 유의한 영향을 주는 것을 확인하였다. 상관성 분석을 통해 두 요인을 만족하는 최적의 범위를 설정하였다. 종속변수 설정 기준에 적합하도록 하여 겹치는 지점을 표시하고 Fig. 2와 같이 DS를 도출하여 확인하였다. 그 결과 종속변수에 대

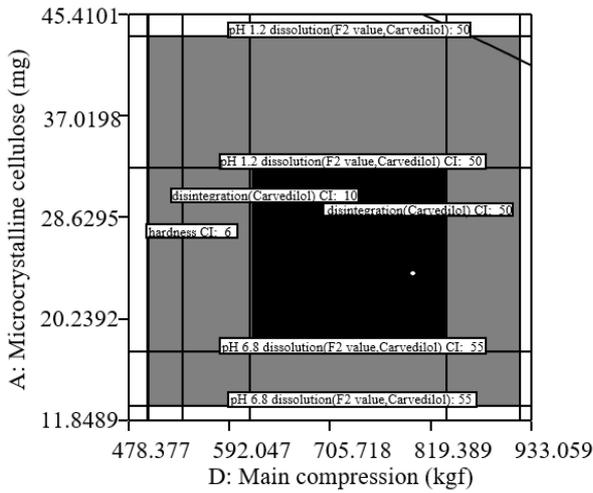


Fig. 2. Design space for carvedilol critical process parameters depending on main compression and microcrystalline cellulose. o; center points (n=3). The dark rectangle means a stable range that can satisfy all the criteria set within the optimized independent variable range.

해 독립변수 두 요인이 만족하는 사용량 범위는 microcrystalline cellulose가 약 18.0-32.0 mg, 추가적으로 독립변수를 citric acid 및 main compression으로 설정하였을 때 도출된 DS에서는 citric acid가 약 0.5-12.0 mg로 확인되었다.

독립변수인 main compression은 경도, 봉해시간에 영향을 미친다는 연구 결과가 존재하며, Table 6에 대한 등고선도를 통해 그 수준이 증가할수록 종속 변수인 경도, 봉해시간이 수준에 따라 증가하고, main compression 수준이 감소할수록 경도, 봉해시간이 같이 감소함을 확인하였다 [4]. 이 중 CMA에서 가장 영향이 큰 microcrystalline cellulose과의 상관성 분석을 통해 이층정 복합제 제조에 있어 최적의 범위를 설정하였다. 이층정 복합제의 종속변수 설정 기준에 적합하도록 하여 겹치는 지점을 표시하였고 이를 Fig. 2로 나타냈다. 그 결과 종속변수에 대해 main compression이 만족하는 사용량 범위는 약 615-837 kgf로 확인되었다. 조사된 변수들의 최적 범위를 통해 carvedilol 속방층 제조에 있어 조성 및 공정 수준을 최적화하였고 DoE를 통해 얻은 결과를 토대로 carvedilol 속방층을 제조함으로써 모든 위험 요인이 제거되었음을 확인하였다. 따라서, 초기 위험평가에서 평가된 위험성에 대해 “높음”으로 평가된 변수들에 있어 모두 그 위험성이 “낮음”으로 저감되었음을 확인하였다[8].

본 연구에서는 ivabradine 서방층 및 carvedilol 속방층의 이층정 복합제 제조에 있어 carvedilol 층의 종속변수(경도, 마손도, 봉해 시간, 함량, 함량균일성, 용출률)에 영향을 줄 수 있는 microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone, main compression 변수를 선정하여 2⁴+3 완전요인 배치법을 통해 최적의 조건을 설정하고자 하였다. 총 3개

의 수준에서 중심점 3회 포함 19가지의 조건으로 이층정 복합제를 제조하여 각 조건 별 종속변수에 대한 결과를 확인하였다. 2⁴+3 완전요인배치법을 통한 실험 결과를 토대로 DS의 중앙점을 최적의 값으로 확인하였으며 따라서 도출된 최적의 microcrystalline cellulose 양은 약 25.17 mg, citric acid 양은 약 3.10 mg으로 확인되었고 main compression은 약 780 kgf로 확인하였다. 본 연구는 실험실 규모의 QbD로써 carvedilol 속방층의 CMA 및 CPP에 대한 경향성을 확인하여 최적화된 carvedilol 속방층 제형을 확인하였다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Brunner, M., Faber, T., Greve, B., Keck, A., Schnabel, P., Jeron, A., Meinertz, T., Just, H. and Zehender, M., 2000. Usefulness of carvedilol in unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* **85**, 1173-1178.
2. Hamed, R., Awadallah, A., Sunoqrot, S., Tarawneh, O., Nazzal, S., Baraghtli, T. A., Sayyas, J. A. and Abbas, A. 2016. pH-dependent solubility and dissolution behavior of carvedilol-case example of a weakly basic BCS class II drug. *AAPS PharmSciTech* **17**, 418-426.
3. Han, Y. S., Jeong, J. H., Lee, S. H. and Shin, S. M. 2021. Study on the parameter optimization of the heat treatment process using the design of experiment (DoE). *J. Comput. Des. Eng.* **26**, 273-284.
4. Jang, J. S. 2006. Development of fast dissolving tablet using extract of oriental herbal medicine, Master. dissertation, Chosun University, Gwangju, Korea.
5. Kim, H. A., Lee, S. H., Park, Y. J. and Kim, J. E. 2021. Analysis of perception and status survey on the introduction of QbD system by pharmaceutical companies in Korea. *Yakhak Hoeji* **65**, 301-312.
6. Kim, H. I. and Song, S. H. 2022. Development and optimization of an immediate-release lafutidine tablet formulation using combinatorial response surface methodology. *J. Acad.-Ind. Technol.* **23**, 660-669.
7. Kim, M. J. 2021. QbD approach to development of ivabradine sustained-release tablet. Master. dissertation, Kyung-sung University, Busan, Korea.
8. Kim, K. M. 2019. Tablet compression optimization of pravastatin tablets using response surface methodology with the box-behnken design. *Lat. Am. J. Pharm.* **38**, 2177-2184.
9. Kim, K. M. and Kang, J. S. 2017. Design of experiments for coating process of valsartan and pravastatin fixed-dose combination tablet. *Indian J. Pharm. Educ. Res.* **51**, 128-135.
10. Lahiri, A., Rodrigues, E. A., AK-Khawaja, I., Raftery, E.

- B. and Hinge, D. 1987. Effects of a new vasodilating beta-blocking drug, carvedilol, on left ventricular function in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* **59**, 769-774.
11. Ministry of food and drug safety. 2019. Standard on pharmaceutical equivalence study [Attachment 6] Comparison of similarity factors and dissolution rate, *The Korea food and drug administration notification*, **2019-141**, Korea.
 12. Neugebauer, G., Akpan, W., Von Moellendorff, E., Neubert, P. and Reiff, K. 1987. Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10**, S85-88.
 13. Park, H. E. and Row, K. H. 2013. Optimization of synthesis condition of monolithic sorbent using response surface methodology. *Appl. Chem. Eng.* **24**, 299-304.
 14. Park, J. J. and Choi, D. J. 2015. Treatment of heart failure with reduced ejection fraction: current update. *J. Kor. Med. Sci.* **88**, 127-134.
 15. Patel, D. M., Trivedi, R. and Patel, H. 2021. Formulation and evaluation of bi-layer tablets of ketorolac tromethamine. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **11**, 36-41.
 16. Pyo, J. S., Kim, H. J., Yoon, S. H., Park, J. K. and Kim, K. M. 2022. A Study of optimal lotion manufacturing process containing *Angelica gigas* Nakai extracts by utilizing experimental design and design space convergence analysis. *J. Converg. Inf. Technol.* **12**, 132-140.
 17. Tubati, V. P. 2016. Formulation development and statistical optimization of ivabradine hydrochloride floating pulsatile microspheres using response surface methodology. *Asian J. Pharm.* **10**, S110.
 18. Won, D. H., Park, H. J., Ha, E. S., Kim, H. H., Jang, S. W. and Kim, M. S. 2021. Optimization of bilayer tablet manufacturing process for fixed dose combination of sustained release high-dose drug and immediate release low-dose drug based on quality by design (QbD). *Int. J. Pharm.* **605**, 120838.

초록 : 완전요인배치법을 이용한 carvedilol 및 ivabradine 이층정 복합제 내 carvedilol 속방층 제형 최적화 연구

송유림¹ · 김강민^{2*}

(¹경성대학교 약학과, ²경성대학교 제약공학과)

본 연구는 carvedilol과 ivabradine의 이층정 제형 개발에 있어 carvedilol 속방층의 제형조건을 최적화하기 위해 수행되었다. Full-factorial design of experiments를 사용하여 carvedilol 속방층(wet granulation part)의 첨가제(microcrystalline cellulose, citric acid, crospovidone) 및 타정 시 공정변수(main compression)를 확인하였고 각 독립변수에 대한 7가지 종속변수(함량, 함량 균일성, 경도, 마손도, 붕해, 용출(pH 1.2 및 6.8))를 design expert software를 사용하여 평가하였다. Design of experiments (DoE) 실험에서 도출된 Analysis of Variance (ANOVA) 결과를 통해 main compression은 경도, 마손도, 붕해 시간에 유의한 영향을 주었고, microcrystalline cellulose는 마손도, 용출에 주요한 영향을 주었음을 확인하였다. 또한, citric acid는 마손도, crospovidone은 마손도, 용출에 주요한 영향을 주었음을 확인하였다. DoE실험 결과를 종합하여 최종적으로 도출된 설계공간에 따라 microcrystalline cellulose (약 18.0-32.0 mg), citric acid (약 0.5-12.0 mg), main compression (약 615-837 kgf)의 최적의 범위 내에서 초기 위험평가에서 평가된 모든 위험요인이 제거된 carvedilol 속방층의 최적 제조 범위를 확인하였다.