

속방성 과립과 서방성 과립을 이용한 이중정과 이중방출정의 용출 양상 비교

천유진, 최예린, 배유라, 안하님, 김영일[†]

건양대학교 제약생명공학과

e-mail:dhgn922@gmail.com

Comparison of The Elution Patterns of Two-layer Tablets and Dual-release Tablets using Immediate-release and Extended-release Granules

Yu-Jin Cheon, Ye-Rin Choi, Yu-Ra Bae, Ha-Nim An, Young-Il Kim[†]
Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang Univ.

요약

본 논문에서는 아세트아미노펜과 슈도에페드린 HCl을 이용한 속방성 및 서방성 과립을 이용하여 이중정과 이중방출정제 각각의 용출패턴을 비교 분석하였다. 그 결과, 이중정이 속방성 및 서방성의 방출 효과를 내는데 더 적합했으며, 속방성의 아세트아미노펜과 서방성의 슈도에페드린 HCl을 함유한 이중정이 이중방출정보다 훨씬 더 빠르고 오래 지속되는 작용을 제공할 수 있었다. 이를 통해 아세트아미노펜과 슈도에페드린 HCl의 복합제 제조 시, 이중정이 더욱 효과적으로 작용할 수 있을 것으로 사료된다.

1. 서론

속방정과 서방정의 장점을 살려 이중정과 이중방출정을 제조할 수 있는데, 이중정이란 1회 복용으로 2가지 효능을 낼 수 있는 제형이다. 일반적으로 같은 성분을 이용하여 방출 속도를 달리하여 만들거나 서로 다른 성분을 이용해 만들기도 한다.

이중방출정이란 속방 및 서방의 특징을 모두 나타내며 시간에 따라 반응의 양상이 다르게 나타나는 제형이다.¹⁾

현재 시판되는 acetaminophen을 이용한 정제의 경우, 해열진통효과를 극대화하기 위한 속방정의 형태가 대부분이다.²⁾ 일부에서는 해열진통효과를 오랜시간 지속시키기 위해 서방정의 형태로 제조하기도 하지만, 약물의 과다복용을 막기 위해 사용이 제한되고 있다.³⁾ 특히 acetaminophen의 경우, 과다복용할 경우 심각한 간 손상을 초래하기 때문에 복용 간격을 표시하는 등의 주의가 필요하다.⁶⁾

Pseudoephedrine HCl은 비염, 인후염 및 공동의 울혈, 출혈 및 막힘 등의 치료에 쓰이는 약물로, 대

부분 항히스타민제와 함께 사용된다. Pseudoephedrine HCl의 경우, 반감기가 짧아 자주 복용해야 하는 번거로움이 있으며 반복 복용으로 인한 혈중농도의 상승 등으로 인한 부작용이 있다.⁴⁾ 따라서 현재 시판되는 의약품의 경우, 복용의 편리성을 증가시키고 약효를 장시간 유지할 수 있는 서방정의 형태로 보급되고 있다.⁵⁾

본 연구에서는 acetaminophen과 pseudoephedrine HCl을 이용한 속방성 과립과 서방성 과립을 제조하고, 이를 이중정(Two-layer tablets)과 이중방출정(Dual-release tablets)으로 하여 각각의 용출 양상을 비교한뒤, 효과적인 감기치료를 위한 최적 제형을 연구하였다.

2. 기기 및 시약

2.1 기기

실험을 위하여 타정기(HANDTAB-200, ICHIHA CHI SEUK, JAPAN), 온도계(MHT-20, THERMONIK, JAPAN), 마손도 측정기(FT 1020, LABINDI

A, KOREA), 용출시험기(DS-8000, LABINDIA, KOREA), HPLC(Alliance e2695, WATERS, USA)등을 사용하였다.

2.2 시약

연구를 위하여 Acetaminophen(이하 AAP)(Mallinckrodt, USA), Pseudoephedrine HCl(SIGMA-ALDRICH, USA), Starch corn(DUKSAN, KOREA), Crospovidone(SIGMA-ALDRICH, USA), HPMC 2208(HWAWON, KOREA)을 사용하였고 기타 시약은 일급 혹은 이 이상의 제품을 사용하였다.

3. 실험 방법

3.1 이층정 및 이중방출정의 제조

[표 1] 속방성 과립 및 서방성 과립 처방

Immediate-release granules		Extended-release granules	
Acetaminophe(mg)	200	Pseudoephedrine HCl(mg)	75
Starch corn(mg)	33.75	HPMC 2208(mg)	30
Crospovidone(mg)	5	Eudragit RS(mg)	7.5
PVP k-30(mg)	10	Avicel 101(mg)	30
Mg.St(mg)	1.25	PVP k-30(mg)	6.75
D.W(ml)	2	Mg.St(mg)	0.75
EtOH(ml)	2	D.W(ml)	2

이층정 및 이중방출정을 위한 속방성 과립과 서방성 과립의 처방은 다음과 같다.

속방성 과립은 AAP를 주성분으로 하여 제조하였다. 부형제로 Starch corn, 붕해제로 Crospovidone, 결합제로 PVP k-30, 활택제로 Mg.St를 선택하였으며 각 성분들을 녹이고, 성분들 사이의 결합력 증가를 위해 물과 에탄올을 추가하였다.

서방성 과립은 Pseudoephedrine HCl을 주성분으로 하여 제조하였다. 결합제로 HPMC 2208과 PVP k-30, 서방성 기제로 Eudragit RS, 부형제로 Avicel 101, 활택제로 Mg.St를 선택하였으며 각 성분들을 녹이고, 성분들 사이의 결합력 증가를 위해 물을 추가하였다.

이층정은 속방부 과립 250mg, 서방부 과립 150m

g의 비율로 타정하였고, 이중방출정은 속방부 과립과 서방부 과립을 혼합하여 정제가 400mg이 되도록 타정하였다.

3.2 질량편차

질량편차시험법은 개개 제제 간의 주성분 함량의 균일한 정도를 추정하는 시험법이다. 각 처방의 정제 10정을 취하여 각 질량을 측정하고 그 평균 질량을 확인하였다.

3.3 경도시험

정제의 경도는 경도계를 이용해 정제가 깨지는 순간의 눈금을 읽어 측정하였다.

3.4 마손도 시험

마손도 측정기에 넣고 150rpm으로 150counts 실시하여 각각의 질량감소와 평균질량감소가 1.0% 미만일 때 적합하다고 판단하였다.

3.5 용출시험

용출시험은 대한민국약전 12개정의 용출시험법 기준 제2법(패들법)으로 시험하였다. AAP는 C₁₈ 4.6×150mm(5μm) 칼럼을 사용하여 Water : Methanol = 6 : 4를 이동상으로 하였고, Pseudoephedrine HCl은 C₁₈ 4.6×150mm(5μm)과 Water : Methanol = 1 : 1 (ortho-phosphoric acid, pH =4)를 각각 사용하였다.

4. 결과 및 고찰

4.1 질량편차

이층정 및 이중방출정 처방들 간의 질량편차는 차이가 거의 없었으며 편차가 5% 이내에 들어 기준에 적합하다고 판단하였다.

[표 2] 이층정 및 이중방출정의 질량편차(Mean±SD, n=3)

Sample	Weight variation(g)
Two-layer tablets	0.398±0.003

Dual-release tablets	0.400±0.002
----------------------	-------------

4.2 경도시험

각 처방 별 경도가 5.07~6.01kgf 정도로 정제의 조건에 적합하였으며, 이층정이 이중방출정보다 더 높은 경도를 보였다.

[표 3] 이층정 및 이중방출정의 경도(Mean±SD, n=3)

Sample	Hardness(kgf)
Two-layer tablets	5.93±0.08
Dual-release tablets	5.13±0.06

4.3 마손도시험

각 처방 간의 정제의 마손도 시험결과 모두 평균 질량감소가 1.0% 미만으로 정제로서 적합하다고 판단했으며, 이층정에서의 평균질량감소가 더 낮은 것을 확인하였다.

[표 4] 이층정 및 이중방출정의 마손도(Mean±SD, n=3)

Sample	Friability(%)
Two-layer tablets	0.46±0.11
Dual-release tablets	0.57±0.10

4.4 용출시험

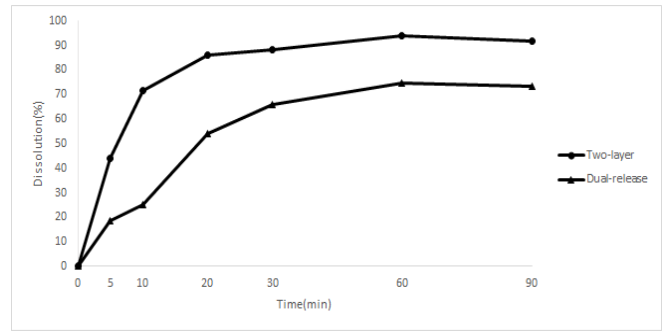
AAP와 Pseudoephedrine HCl을 함유한 이층정과 이중방출정의 용출시험 결과를 [그림 1]에 나타내었다.

먼저, AAP는 이층정에서 30분 이내 80%의 용출률을 달성하였고, 이중방출정은 90분이 지나도 80% 용출률을 달성하지 못했다.

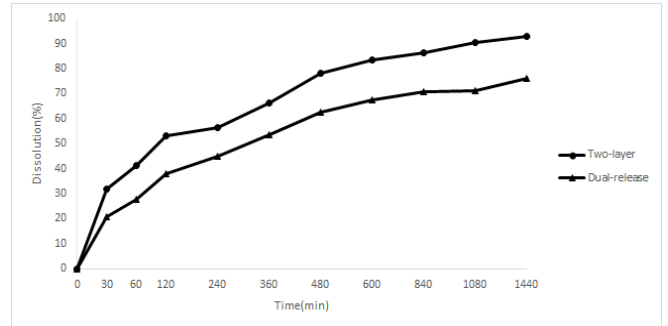
Pseudoephedrine HCl의 경우, 이층정에서 2시간 이내 30%, 8시간 이내 60%, 12시간 이내 80%의 용출률을 달성하였다. 이중방출정의 경우, 12시간이 지나도 80%의 용출률을 달성하지 못했고, 전체적인 용출률 또한 이층정에 비해 낮은 것을 확인하였다.

5. 결론

아세트아미노펜과 슈도에페드린 HCl을 함유한 이층정과 이중방출정을 제조하고 평가한 결과 다음과



[그림 1] AAP의 이층정 및 이중방출정의 용출 양상



[그림 2] Pseudoephedrine HCl의 이층정 및 이중방출정의 용출 양상

같은 결론을 얻었다.

1. 이층정과 이중방출정 각각 10정을 대상으로 질량 편차 시험을 진행한 결과, 이층정과 이중방출정 사이의 큰 차이는 없었다.
2. 경도를 측정한 결과, 각 처방별로 5.07~6.01kgf의 경도를 보였으며, 이층정이 이중방출정보다 더 높은 경도가 나타났다.
3. 마손도를 측정한 결과, 각 처방 모두 평균 질량 감소가 1.0% 미만이었으며, 이층정이 이중방출정보다 더 낮은 질량감소를 보였다.
4. 용출시험을 한 결과, 이층정에서 본래 목표로 했던 속방부 2시간 이내 30%, 서방부는 2시간 이내 30%, 8시간 이내 60%, 12시간 이내 80% 이상의 용출률을 달성하였다.

따라서, AAP와 Pseudoephedrine HCl의 복합제를 제조 시 이층정의 형태가 더욱 효과적으로 작용할 수 있을 것이라고 사료된다.

6. 참고 문헌

- [1] 이계원, 조영호, 김철아, 김진상, 유대곤, 허수현, "HPMC를 이용한 아세트아미노펜 서방성

- 매트릭스 정제의 설계 및 용출 특성”, 한국콘텐츠학회지, 제 10권 2호, pp.17-24, 2월, 2010년
- [2] 조영호, 이계원, “텍시부프로펜 서방형 다중층 펠렛 및 정제의 용출 특성 및 평가”, 한국콘텐츠학회지, 제 12권 3호, pp.26-32, 3월, 2012년
- [3] 김정수, 김동우, 이계원, 지용길, “유드라짓과 알긴산 나트륨 매트릭스를 이용한 4-Aminopyridine의 서방성 제제설계, 약제학회지, 제 35권 6호, pp. 453-454, 11월, 2005년
- [4] 한국신약개발연구조합, “항히스타민제를 함유하는 슈도에페드린의 경구용 서방출성 제제개발, 보건복지부, pp.5-9, 5월, 2000년
- [5] 신현중, “Acetaminophen 속용정의 제제개발 연구”, 한국응용약물학회, pp.20-22, 4월, 2000년
- [6] 강현아, 김동호, 박선애, 윤화, 김경란, 박은자, 조혜영, “타이레놀이알서방정(아세트아미노펜 650mg)에 대한 타이리콜이알정의 생물학적동등성”, 약제학회지, 제36권 3호, pp.201-202, 5월, 2006년