

## 콜린알포세레이트 고형 제제의 안정성 개선 연구

류재국  
동남보건대학교 식품제약과

### A Study on Improving the Stability of Choline Alfoscerate Solid Formulations

Jae-Kuk Ryu  
Department of Food and Pharmaceutical Science, Dongnam Health University

**요약** 이 연구의 목적은 저장 안정성이 개선되고 경구 투여가 용이한 콜린알포세레이트(GPC) 제제를 개발하는 것이었다. 제조 과정에서 방습 환경을 제공할 수 있는 형태의 GPC를 이용하여 GPC 함유 약제학적 조성물을 개발하였다. 균일한 코팅, 우수한 방습 기능 및 적절한 용출률을 확보할 수 있는 코팅제를 선택하여 사용하면, 보관 안정성이 크게 향상되었으며 적절한 용출률을 확보하였다. 본 제제는 고체 분말 형태의 GPC와 GPC 코팅 입자 및 GPC의 표면에 형성된 코팅층을 포함하며, 코팅제는 메틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 또는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트를 이용하였다. 본 연구에서는 제조 과정에서 방습 환경을 제공할 수 있는 고체 분말 형태인 GPC 무수물을 사용하였다. 본 제제는 기존 제제에 비해 크기를 줄일 수 있어 장기간 사용이 요구되는 고령자의 복용 편의성을 크게 향상시킬 수 있는 GPC를 함유하는 약학 조성물을 제공할 수 있다. 본 연구의 약제학적 조성물은 GPC의 높은 흡습성 및 조해성으로 인해 저장안정성 문제를 해결할 수 없는 기존 제제의 문제점을 해결할 수 있는 제제로서 이 분야에서 매우 유용할 것이다.

**Abstract** This study was undertaken to develop choline alfoscerate (GPC) preparations with greatly improved storage stability and ease of oral administration. A GPC formulation capable of providing a moisture-proof environment during manufacture was used to develop the GPC-containing pharmaceutical composition. The new product had significantly improved storage stability. An optimum dissolution rate was obtained by selecting and using a coating material capable of ensuring a homogeneous coating, imparting excellent moisture-proofing function and an appropriate dissolution rate. These preparations include GPC-coated particles comprising GPC in the form of solid powder, and a coating layer formed on the surface of GPC comprising methyl methacrylate, butyl methacrylate and dimethylaminoethyl methacrylate. In addition, since the present preparations are of reduced size as compared to conventional formulations, it is possible to provide a convenient GPC-containing pharmaceutical preparation which can greatly improve long-term oral administration of the drug for the elderly.

**Keywords** : Choline Alfoscerate, Stability, Dissolution Test, Moisture-Proof, Coating

---

\*Corresponding Author : Jae-Kuk Ryu(Dongnam Health Univ.)

email: jkrmoon@daum.net

Received October 5, 2021

Accepted February 4, 2022

Revised November 22, 2021

Published February 28, 2022

## 1. 서론

콜린알포세레이트라고도 불리는 글리세릴포스포콜린(L- $\alpha$ -glycerylphosphorylcholine, GPC)은 천연 콜린 화합물이자 부교감신경 유사 아세틸콜린 전구체이다 [1,2]. GPC의 화학적 구조를 Fig. 1에 나타내었다. GPC는 뇌에서 아세틸콜린을 생성하는 중요한 화합물로 신체의 세포에 자연적으로 존재하나 노화에 따라 감소하여 지각 감소, 혈관성 치매, 알츠하이머 병 및 뇌의 신경 퇴행성 변화 등이 발생한다[3-5]. 포스파티딜콜린은 아세틸콜린 합성을 강화하는 것으로 제안되었다[1]. 포스파티딜콜린은 항산화 특성과 미세아교세포 활성 조절 능력으로 인해 말초 신경병증 및 뇌 손상 환자에서 치료 가능성이 있는 물질이다[6]. 포스파티딜콜린의 진통 효과는 무스카린 수용체의 자극에 의해 유도되고 항신경병증 효과는 니코틴 수용체의 자극을 통해 매개된다[7].

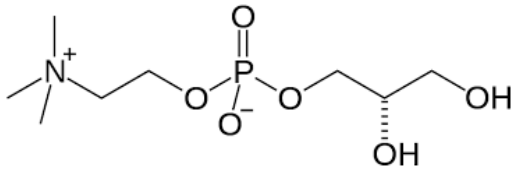


Fig. 1. Chemical structure of GPC

GPC는 지각 개선 및 뇌 기능 개선 및 치료에 효과적이다[4]. 특히, GPC는 기억상실, 착란, 방향감각 상실, 불안, 과민성, 감정변화, 유사우울증 등의 노인성 인지장애를 포함하는 뇌혈관 손상으로 인한 이차 증상 및 퇴행성 뇌증후군의 치료에 사용되는 약물이다[1,8]. 최근에 GPC는 건성 각결막염의 증상을 개선할 수 있다고 보고되기도 하였다[9].

GPC의 제형 개발에 대한 연구는 각각 동일한 제형의 연질캡슐[10], 활성 성분을 흡착하여 분말화[11] 또는 활성 성분을 액상에서 고형화[12]로 개발되었다. 주로 시판되는 액상 GPC 제제는 연질캡슐에 GPC를 주성분으로 함유하고 있어 몇 가지 문제점이 있다. 연질캡슐 제제는 연하능력이 좋지 않은 고령자에게 불편하다[11,12]. 정제 제형으로 개발하기 위해서는 응고 또는 고형화를 위한 선택적 흡착제 외에 부형제 및 봉해에 대한 최적화 연구가 필요하였다[13-16]. GPC를 규산칼슘에 흡착하여 부형제와 함께 타정화 후, 압축된 정제를 코팅하는 방법이 보고되었다[17]. 그러나 이 기술 역시 정제 보관 중 수분 침투에 의한 품질 저하를 효과적으로 억제하지 못

하고, 크기가 커서 노인이 복용하기 어려운 단점이 있는 것으로 알려져 있다. GPC는 흡습성이 높기 때문에 제조 과정에서 습한 공기에 노출되면 분말이 끈적거리게 될 수 있다[18].

따라서, 본 연구에서는 GPC를 제조과정에서 방습환경을 제공할 수 있는 형태로 사용하고 균질한 코팅을 확보할 수 있는 코팅제를 사용할 때, 방습기능이 우수한 GPC를 함유하는 약제학적 조성물의 적절한 용출률이 확보되었다. 또한, 본 제제는 GPC를 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는데, 이는 기존 제제에 비해 조성물의 크기를 줄여, 장기간 복용이 필요한 노인의 복용 편의성을 개선할 수 있을 것으로 기대된다.

## 2. 실험방법

### 2.1 시약 및 기기

GPC는 성이바이오주식회사(Seoul, Korea)에서 제공받았다. Millex-JG 0.2  $\mu$ m PVDF 필터(Millipore Corp., Bedford, MA, U.S.A.)를 이동상의 여과에 사용했다. HPLC 분석에 사용된 물은 Merck(Darmstadt, Germany)에서 구입했다. 메틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 및 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트는 Evonik(Darmstadt, Germany)에서 구입했다. HPLC 시스템은 HPLC-20A 시리즈(Shimadzu, Kyoto, Japan)이고 검출기는 RID-10A(Shimadzu, Kyoto, Japan)였다. 분석시 사용한 다른 모든 화학 물질은 분석 등급이었고, 추가 정제 없이 사용되었다.

### 2.2 GPC 코팅입자의 제조

#### 2.2.1 코팅입자 #1

메타아크릴산 공중합체(Eudragit EPO) 150 g, 트리 에틸시트레이트(Triethylcitrate) 29 g 및 Talc 75 g을 아세톤 3,500 g에 분산시켜 코팅액을 제조하였다.

GPC 무수물 분말 1,500 g을 유동층 파립기에 넣고 입자 온도가 29.2  $^{\circ}$ C에 도달했을 때, 상기에서 제조한 코팅액을 분사하여 피막화된 입자를 제조하였다.

#### 2.2.2 코팅입자 #2

메타아크릴산 공중합체(Eudragit EPO) 225 g, 소듐 라우릴 설페이트 22 g 및 Talc 112 g을 정제수 2,236 g에 분산시켜 코팅액을 제조하였다.

GPC 무수물 1,500 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 29.7 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 코팅액을 분사하여 피막화된 입자를 제조하였다.

### 2.2.3 코팅입자 #3

GPC 무수물 150 g을 정제수 170 g 과 에탄올 680 g의 혼합용매에 분산시켜 결합액을 제조하였다.

GPC 무수물 1,850 g을 유동층 과립기에 넣고, 입자 48.3 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 결합액을 분사하여 과립을 제조하였다.

메타아크릴산 공중합체(Eudragit EPO) 150 g, 트리 에틸시트레이트 29 g 및 Talc 75 g을 아세톤 3,500 g에 분산시켜 코팅액을 제조하였다.

상기 에서 제조된 GPC 과립 1,500 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 29.2 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 코팅 액을 분사하여 피막화된 입자를 제조하였다.

### 2.2.4 코팅입자 #4

GPC 무수물 150 g을 정제수 800 g에 분산시켜 결합액을 제조하였다.

GPC 무수물 1,850 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 44.5 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 결합액을 분사하여 과립을 제조하였다.

메타아크릴산 공중합체(Eudragit EPO) 225 g, 소듐 라우릴 설페이트 22 g 및 Talc 112 g 을 정제수 2,236 g에 분산시켜 코팅액을 제조하였다.

상기에서 제조된 GPC 과립 1,500 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 29.7 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 코팅 액을 분사하여 피막화된 입자를 제조하였다.

### 2.2.5 코팅입자 #5

GPC 무수물 150 g을 정제수 800 g에 분산시켜 결합액을 제조하였다.

GPC 무수물 1,850 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 44.5 °C 에 도달했을 때, 상기 에서 제조한 결합액을 분사하여 과립을 제조하였다.

메타아크릴산 공중합체(Eudragit EPO) 225g, 소듐 라우릴 설페이트 22 g 및 Talc 112 g 을 정제수 2,236 g에 분산시켜 코팅액을 제조하였다.

상기에서 제조된 GPC 과립 1,500 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 29.7 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 코팅 액을 분사하여 피막화된 입자를 제조하였다.

### 2.2.6 코팅입자 #6

GPC 일수화물(수분 7.0 %) 150 g을 정제수 170 g 과 에탄올 680 g의 혼합용매에 분산시켜 결합액을 제조하였다.

GPC 일수화물(수분 7.0 %) 1,850 g을 유동층 과립기에 넣고, 입자 온도가 48.3 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 결합액을 분사하여 과립을 제조하였다.

평균입도가 19.45 μm인 메타아크릴산 공중합체(Eudragit E100) 50.0 g, 소듐 라우릴 설페이트 5.0 g 및 스테아린산 7.5 g을 아세톤/에탄올 혼합용매 450 g 에 분산시켜 코팅액을 제조하였다.

상기에서 제조된 GPC 과립 1,500 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 29.2 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 코팅액을 분사하여 피막화된 입자를 제조하였다.

### 2.2.7 코팅입자 #7

GPC 무수물 150 g을 정제수 170 g 과 에탄올 680 g의 혼합용매에 분산시켜 결합액을 제조하였다.

GPC 무수물 1,850 g을 유동층 과립기에 넣고, 입자 온도가 48.3 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 결합액을 분사하여 과립을 제조하였다.

평균입도가 19.45 μm인 메타아크릴산 공중합체(Eudragit E100) 50.0 g, 소듐 라우릴 설페이트 5.0 g 및 스테아린산 7.5 g을 아세톤/에탄올 혼합용매 450 g 에 분산시켜 코팅액을 제조하였다.

상기에서 제조된 GPC 과립 1,500 g을 유동층 과립기에 넣고 입자 온도가 29.2 °C 에 도달했을 때, 상기에서 제조한 코팅액을 분사하여 피막화된 입자를 제조하였다.

## 2.3 GPC 정제의 제조

GPC 코팅입자 #1~#7, 무수인산수소칼슘 및 크로스 포비돈을 함께 혼합하였다(Table 1). 상기 혼합물을 스테아린산 마그네슘으로 윤활시킨 후 타정하여 정제를 제조하였다.

## 2.4 용출시험

USP 28 방법(장치 2)에 따라 용출 연구를 수행했다. 용출액으로 900 mL의 물을 사용하였다. 교반 속도는 50 rpm이었고, 용출액의 온도는 37 ± 0.5 °C로 유지되었다[19]. 용출 시험은 싱커를 사용하여 수행하였다. 각 샘플링 시간(30분 및 60분)에서 3 mL의 용해 매질을 빼내고 0.45 μm 필터를 통해 여과하고 HPLC로 분석하였다.

Table 1. Preparation of GPC tablets

Formulation No.	5	6	7	8	9	10	11
Coating #1	450	-	-	-	-	-	-
Coating #2	-	450	-	-	-	-	-
Coating #3	-	-	450	-	-	-	-
Coating #4	-	-	-	450	-	-	-
Coating #5	-	-	-	-	450	-	-
Coating #6	-	-	-	-	-	450	-
Coating #7	-	-	-	-	-	-	450
Anhydrous calcium hydrogen phosphate	50	50	50	50	50	50	50
Crospovidone	25	25	25	25	25	25	25
Magnesium stearate	5	5	5	5	5	5	5
Total	530	530	530	530	530	530	530

5 μm 입자로 채워진 Zorbax NH2 칼럼(250 x 4.6 mm i.d.)(Agilent, Santa Clara, CA, USA)을 사용하여 분리를 수행했다. 이동상은 증류수와 아세트니트릴 (40:60, v/v)로 이루어졌으며, 유속은 1.5 mL/min이었다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1 제조 과정에서 각 단계의 입도 측정 결과

GPC 코팅입자 제조 과정에서 각 단계의 입도를 측정 하였으며, 결과는 Table 2와 같다.

Table 2. Particle size at each stage of the manufacturing process

Particle size (μm)		D10	D50	D90
Coating #3	GPC	42.52	145.67	241.19
	Granule	99.30	229.92	329.84
	Coated granule	141.59	284.18	385.18
Coating #4	GPC	42.52	145.67	241.19
	Granule	97.00	205.14	288.51
	Coated granule	153.04	269.44	346.48
Coating #5	GPC	42.52	145.67	241.19
	Granule	100.76	248.70	342.54
	Coated granule	151.60	292.49	389.98

#### 3.2 코팅 과립물의 방습성 평가

제조된 과립물의 방습성을 평가하기 위하여, 상기 코팅입자 #3에서 제조된 과립물과 코팅입자 #6, #7에서 제조된 과립물을 25 °C, 60 % RH의 조건(25 ± 2 °C,

60 ± 5 %)에서 300분 동안 보관하면서, 0분, 30분, 60분, 120분, 및 300분에서 흡습에 따르는 과립물의 상태를 비교하였다(Fig. 2).

코팅입자 #3의 코팅 과립은 300분이 경과한 후에도 인습에 의한 조해성이 거의 관찰되지 않았다. 반면, 코팅입자 #6, #7의 경우는 30분 경과시점부터 인습에 의한 조해성이 나타나기 시작하여, 300분 시점에서는 조해성에 의해 현저히 녹은 상태를 보였다.

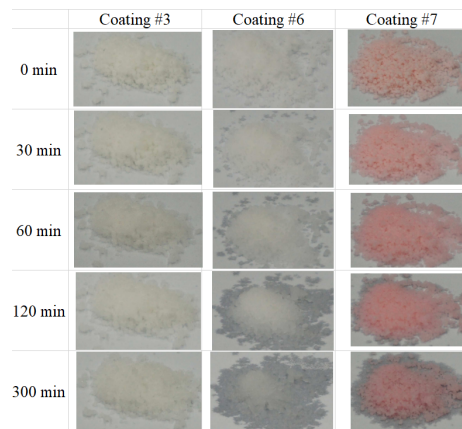


Fig. 2. Evaluation of moisture resistance of coatings

#### 3.3 정제의 용출률 평가

GPC 정제 처방 5 내지 11에서 제조된 정제의 용출률을 분당 50회전의 용출시험 제2법(패들법)에 따른 방법으로 측정하였으며, Table 3과 같다. 처방 번호 5 내지 9에서, 30분에 80 % 이상이 용출되었고, 60분에는 거의 100 % 용출되었다. 이 결과는 이전 연구[17]에서 보고된 정제의 용출률과 유사하여, 목적인 용출률에 도

달하였다. 처방 번호 10과 11에서는 30분에 50 % 미만 이 용출되고, 60분에도 70 % 미만이 용출되어 목적인 용출률 보다 낮았다. 메타아크릴산 공중합체(Eudragit EPO)를 사용한 처방 번호 5 내지 9 와 달리, 메타아크릴산 공중합체(Eudragit E100)를 사용한 경우, 용출시험 시에 약물이 코팅층을 통과하여 용출되는데 시간이 더 많이 소요됨을 알 수 있다. GPC 일수화물을 사용한 코팅입자 #6을 이용한 처방번호 10 과 GPC 무수물을 사용한 코팅입자 #7을 이용한 처방번호 11에서 이런 현상이 공통적으로 나타났다.

Table 3. Results of dissolution test (%)

Formulation No.	5	6	7	8	9	10	11
30 min	85.9	81.0	86.3	82.3	85.2	45.1	47.3
60 min	101.3	100.9	102.4	100.5	100.2	65.3	67.2

#### 4. 결론

본 연구에서는 고체 분말 형태의 GPC 와 GPC 약물 코팅입자 및 GPC의 표면에 형성된 코팅층을 포함하며, 코팅제는 메틸 메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트 또는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트를 이용하였다. 본 연구의 약제학적 조성물은 GPC 의 높은 흡습성 및 조해성으로 인해 저장안정성 문제를 해결할 수 없는 기존 제제의 문제점을 해결할 수 있는 제제로서 이 분야에서 매우 유용할 것이다.

특히, 본 연구에서는 제조 과정에서 방습 환경을 제공할 수 있는 고체 분말 형태인 GPC 무수물을 사용하였다. 균일한 코팅, 우수한 방습 기능 및 적절한 용출률을 확보할 수 있는 코팅제를 선택함으로써 저장 안정성이 크게 향상되고 적절한 용출률을 확보하는 우수한 제형을 제공할 수 있을 것으로 예상된다.

#### References

[1] L. Parnetti, F. Mignini, D. Tomassoni, E. Traini, F. Amenta, "Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation?", *J Neuro Sci*, Vol. 257, No.1-2, pp.264-269, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.043>

[2] S. K. Tayebati, F. Amenta, "Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways", *Clin Chem Lab Med*, Vol.51, No.3, pp.513-521, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0559>

[3] C. Z. Gui, L. Y. Ran, J. P. Li, Z. Z. Guan, "Changes of learning and memory ability and brain nicotinic receptors of rat off spring with coal burning fluorosis", *Neurotoxicol Teratol*, Vol. 32, No.5, pp.536-541, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2010.03.010>

[4] E. I. Hoff, R. J. van Oostenbrugge, W. M. Otte, K. van der Marel, H. W. Steinbusch, R. M. Dijkhuizen, "Pharmacological magnetic resonance imaging of muscarinic acetylcholine receptor activation in rat brain", *Neuropharmacology*, Vol.58, No.8, pp.1252-1257, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.03.007>

[5] P. M. Kidd, "Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention", *Altern Med Rev*, Vol.13, No.2, pp.85-115, 2008.

[6] G. J. Song, K. Suk, "Pharmacological Modulation of Functional Phenotypes of Microglia in Neurodegenerative Diseases", *Front Aging Neurosci*, Vol.9, No.139, pp.1-10, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00139>

[7] A. Bartolini, L. Di Cesare Mannelli, C. Ghelardini, "Analgesic and antineuropathic drugs acting through central cholinergic mechanisms", *Recent Pat CNS Drug Discov*, Vol.6, No.2, pp.119-140, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2174/157488911795933901>

[8] I. Phillips, J. Douglas, "Treatment of neurological conditions by the co-administration of aniracetam and l-alpha glycerylphosphorylcholine", *US Patent 20090176740*, 2009.

[9] J. J. Choi, J. S. Hwang, Y. J. Shin YJ, "Effect of Oral Choline Alfoscerate on Patients with Keratoconjunctivitis Sicca", *Nutrients*, Vol.12, No.5, pp.1526, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051526>

[10] H. A. Kang, S. M. Kim, S. R. Kang, M. S. Kang, S. N. Lee, I. H. Kwon, H. D. Yoo, Y. G. Kim, Y. B. Lee, "Bioequivalence of Cholicerin Soft Capsule to Gliatilin Soft Capsule (Choline Alfoscerate 400 mg)", *J Kor Pharm Sci*, Vol. 40, No.2, pp.109-115, 2010.

[11] S. J. Park, B. S. Lee, D. W. Kwon, H. R. Jeon, "Pharmaceutical preparation containing choline alfoscerate", *KR 10-2009-0088564*, 2009.

[12] S. J. Lee, K. Y. Jang, J. S. Ahn, J. M. Cho, K. E. Knag, D. S. Nam, H. J. Lee, "Sustained-release pharmaceutical composition comprising choline alfoscerate or pharmaceutically acceptable salt thereof and method for manufacturing the same", *Korean Patent*, 10-2011-0069969, 2011.

- [13] B. Chen, Z. Wang, G. Quan, X. Peng, X. Pan, R. Wang, Y. Xu, G. Li, C. Wu, "In vitro and in vivo evaluation of ordered mesoporous silica as a novel adsorbent in liquisolid formulation", *Int J Nanomedicine*, Vol.7, pp.199-209, 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S26763>
- [14] C. M. Hentzschel, M. Alnaief, I. Smirnova, A. Sakmann, C. S. Leopold, "Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts", *Eur J Pharm Biopharm*, Vol.80, No.1, pp.130-135, 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eipb.2011.08.001>
- [15] C. M. Hentzschel, M. Alnaief, I. Smirnova, A. Sakmann, C. S. Leopold, "Tableting properties of silica aerogel and other silicates", *Drug Dev Ind Pharm*, Vol.38, No.4, pp.462-467, 2012.  
DOI: <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.611806>
- [16] C. M. Hentzschel, A. Sakmann, C. S. Leopold, "Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts", *Drug Dev Ind Pharm*, Vol.37, No.10, pp.1200-1207, 2011.  
DOI: <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.564184>
- [17] S. U. Choi, S. W. Cho, "Formulation of liquid choline alfoscerate as a solid dosage Form", *J Korea Acad Industr Coop Soc*, Vol.14, No.12, pp.6324-6329, 2013.  
DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2013.14.12.6324>
- [18] M. H. Min, J. H. Park, J. H. Hur, H. C. Shin, Y. Cho, D. D. Kim, "Formulation and bioequivalence studies of choline alfoscerate tablet comparing with soft gelatin capsule in healthy male volunteers", *Drug Des Devel Ther*, Vol.13, pp.1049-1058, 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S193424>

류 재 국(Jae-Kuk Ryu)

[정회원]



- 1995년 2월 : 영남대학교 제약학과 (약학사)
- 1997년 8월 : 영남대학교 약학과 (약학석사)
- 2006년 8월 : 성균관대학교 제약학과 (약학박사)
- 1997년 7월 ~ 2012년 2월 : 한미약품 제제분석팀 팀장
- 2017년 3월 ~ 현재 : 동남보건대학교 식품제약과 조교수

<관심분야>

의약품분석, 약물전달체, 서방성제제