

# 이토프리드 염산염을 함유한 속효성과 지속성을 갖는 이중정제의 제조 및 평가

김수연, 이나은, 박민서, 황나현, 김영일<sup>†</sup>  
건양대학교 제약생명공학과  
e-mail: kim01@konyang.ac.kr

## Preparation and evaluation of Double-layered tablets with fast-acting and long-acting tablets containing Itopride Hydrochloride

Su-Yeon Kim, Na-Eun Lee, Min-Seo Park, Na-Hyeon Hwang, Young-Il Kim<sup>†</sup>  
Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang Univ.

### 요 약

이토프리드 염산염 약효의 24 시간 지속을 위하여 속효성과 지속성을 동시에 갖는 이중정제를 제조하고 평가하였다. 속방형으로는 붕해제의 함량을 달리 한 처방, 서방형으로는 붕해제와 서방화제의 함량을 다르게 한 처방으로 이중정제를 제조하고 용출양상을 비교평가 하였다. 제조한 정제는 모든 처방에서 중량편차시험, 함량평가 및 경도시험에서 약전 규정에 적합하였으며, 마손도의 경우 일부 처방에서 부적합 하였다. 용출시험의 경우 속방형은 starch가 2%인 처방에서 적합하였으며, 서방형에서는 starch 12.0mg 및 HPMC 35.0mg인 처방에서 적합하였다. 이중정에서는 60분 후 30.5%, 600분 후 65.8%의 용출양상을 보여 속방층에 starch가 2% 및 서방층에 starch 12.0mg와 HPMC 35.0mg인 처방의 이중정이 지속적인 약물 방출에 적합하였다.

### 1. 서론

기능성 소화불량증이란 소화성궤양, 위식도 역류성 질환 등의 상복부 위장증상을 말하며 기질적인 원인이 없는 혼한 질환으로,<sup>1)</sup> 궤양형 소화불량증, 운동 이상형 소화불량증과 비특이형 소화불량증 등의 아형으로 분류된다. 기능성 소화불량증은 대부분 증상이 호전과 악화를 반복하고 음식, 스트레스 등에 의해 변화가 심하므로 어떠한 치료가 의미 있는지 판단하기 어려운 점이 있다. 그러나 운동 이상형 소화불량증 환자의 경우, 발병 기전중 위장관 운동의 이상이 대두되는바, 위장 운동 촉진제를 사용한 치료가 이루어지고 있다.<sup>2)</sup>

위장 운동 촉진제는 위장관 근육의 수축을 조절하고 증폭시킴으로써 위장관의 운동성을 증진하고 내용물의 통과 시간을 단축하는 약제를 말한다. 위장 운동 촉진제는 위장관 평활근에서 아세틸콜린의 효과를 증대시키거나, 도파민을 길항하는 베타네콜(bethanechol), 메토클로프라미드(metoclopramide), 돔페리돈(domperidone), 시사프라이드(cisapride)가 있다. 그러나 시사프라이드를 제외한 약물들의 문제점이 제기되어 임상적 사용이 제한되어 왔고, 시사프라이드 또한 부정맥 유발의 안정성 문제로 국내외에서 사용이 제한되는 등 위장 운동 촉진제로 개발된 약제들이 다양한 부작용을 가졌다는 것

이 알려졌다.<sup>3)</sup> 따라서 모사프리드, 이토프리드 등의 새로운 약물이 주로 사용되고 있다.

이토프리드 염산염(Itopride Hydrochloride)은 도파민 D2 수용체 길항작용과 아세틸콜린 에스터라아제(acetylcholine esterase) 저해작용을 병행하는 새로운 형태의 위장 운동 촉진제로 시사프리드(cisapride)와 동등하게 기능성 소화 불량증 치료에 쓰이는 약물이다. 이러한 이토프리드 염산염은 유즙분비, 여성형유방 등과 같은 부작용이 현저히 낮으므로 장기 복용이 가능하다.<sup>4)</sup> 이토프리드 염산염의 최고 혈중 농도에 도달하는 시간은 0.5~1.5시간이고 지속시간은 약 12시간이다. 그러나 유효성분의 80%는 소변으로 배출되어 반감기는 약 6시간 정도이다. 짧은 반감기와 잦은 증상의 발생으로 인하여 일반적으로 1일 3회, 주기적인 복용을 해야 하므로 장기 복용이 필요한 환자의 복용순응도가 낮은 문제가 있다. 이와 같은 문제점은 신속한 약리 활성 발현과 24시간의 약리 활성 지속을 동시에 충족시켜, 복용순응도를 높이고 속효성과 지속성을 갖는 제제인 서방성 이중정제를 이용하여 해결할 수 있다.<sup>5)</sup>

이중정제란 1회 복용으로 2가지 효능을 낼 수 있는 제형을 말하는데 일반적으로 같은 성분을 이용하여 방출 속도를 달리하거나 서로 다른 성분을 이용해 만들기도 한다. 같은 성분을 이용하여 방출 속도를 달리하는 경우, 약의 빠른 붕해가

일어나 약효가 빠른 속도로 발현되는 속방층과 약물이 일정한 속도로 장시간 방출되어 24시간 동안 방출되는 서방층으로 이루어져 있으며 짧은 반감기와 낮은 복약순응도의 문제를 해결할 수 있다.<sup>6)</sup>

따라서 본 연구는 복약지도와 복약순응도를 높일 수 있도록 60분 이내에 약효발현이 가능한 속방층과 24시간 동안의 약리활성이 지속되는 서방층으로 이루어진 이토프리드 염산염 이층정제를 붕해제와 방출 조절제의 비율을 조절하여 1일 1회 복용이 가능하도록 하고자 한다.

## 2. 기기 및 시약

### 2.1 기기

본 실험을 위하여 타정기(ENERPAC, KOREA), 마손도 측정기(FT-1020, USA), 경도측정기(FUJIW ARA, JAPAN), 용출기(DS 8000, LABINDIA), UV-Vible spectrophotometer (UV-1280, SHIMADZU)를 사용하였다.

### 2.2 시약

정제 제조를 위하여 Itopride HCl(SYMED), Starch,corn(S AMCHUN), Lactose monohydrate(SAMCHUN), Kollidon<sup>®</sup> CL(D-BASF), Carboxymethyl Cellulose Sodium(S.P.C.GR Reagent), Magnesium stearate(SAMCHUN), Hydroxypropyl 1 methyl cellulose 2208(WHAWON)등의 시약을 사용하였다.

## 3. 실험방법

### 3.1 정제의 제조

Itopride HCl을 함유하는 이층정의 속·서방층은 각각 [표 1] 과 [표 2]의 처방에 따라 제조하였다. 부형제로서 Lactose, 결합제로서 carboxymethyl cellulose sodium, 붕해제로서 starch, corn과 Kollidon<sup>®</sup> CL, 방출조절제로 HPMC 2208(WHAWON)을, 활택제로 Mg.st를 사용하였다. 속방층은 Kollidon<sup>®</sup> CL의 함량을 각 2, 3 및 4%로 각각 제조하여 용출시험을 진행해본 결과[그림 2], 2%인 처방이 적합하다고 판단하여 속방층은 [표 1]로 선정하였다.

### 3.2 중량편차

각 처방 당 검체 20개의 중량을 정밀하게 달아 중량의 평균값을 계산하고, 개개의 중량과의 편차를 비교해 검체 간 중량의 균일성을 판정하였다.

[표 1] Formulation of Immediate release layer

Contents (mg)	Formulation
Itopride HCl	50.0
LH	139.0
Kollidon CL	4.0
CMC Na	6.0
Mg.st	1.0
Ethanol (mL)	q.s
Total	200.0

[표 2] Formulation of Sustained release layer

Formulation (mg)	A	B	C	D	E	F
Itopride HCl	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
LH	146.5	141.5	136.5	128.5	123.5	118.5
Starch .corn	12.0	12.0	12.0	30.0	30.0	30.0
CMC Na	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
HPMC 2208	30.0	35.0	40.0	30.0	35.0	40.0
Mg.st	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Ethanol (mL)	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
Total	300.0					

### 3.3 마손도 시험

500mg에 달하는 정제를 취하여 총질량을 측정 후 마손도 측정기에서 25rpm으로 100 count로 하였다. 시험이 끝난 검체의 질량을 측정해 아래 식으로 마손도를 구하였다.

$$\text{마손도 (\%)} = \frac{\text{시험 전 질량} - \text{시험 후 질량}}{\text{시험 전 질량}} \times 100$$

### 3.4 경도 시험

경도계를 이용하여 정제가 터지거나 금이 간 순간은 경도로 판정하였다.

### 3.5 함량평가

제조한 정제 20정을 유봉·유발을 이용해 뺀 후, 분석저울로 500mg을 정밀히 달아 증류수에 용해하여 1.0L가 되도록 한 standard 용액을 제조하였다. 이후 이를 10배 희석한 sample을 0.45 $\mu$ m 멤브레인 필터로 여과 후 UV-vis를 이용하여 함량을 구하였다.

### 3.6 용출시험

처방 A-F의 정제를 취하여 pH 1.2 용출액 900mL에 가해, 대한 약전의 용출시험법 중 제 2법(Paddle 법)에 따라 37.5°C에서 50rpm으로 실시하였다. 일정 시간(5, 15, 30, 45, 60, 90, 180, 300, 420, 600, 720, 900, 1080 및 1440분)에 따라 검액을 5mL씩 채취하였다.

채취한 검액은 0.45µm 멤브레인 필터로 여과 후 UV-vis를 이용하여 258nm에서 흡광도를 측정하였다.

### 3.7 검출한계(Limit of Detection)와 정량한계(Limit of Quantification)

Itopride HCl 검량선 식을 다음에 대입하여 검출한계와 정량한계를 구하였다.

$$LOD=3.3 \times (\sigma/s)$$

$$LOQ=10 \times (\sigma/s)$$

## 4. 결과 및 고찰

### 4.1 중량편차

각 처방 당 중량편차를 측정된 결과를 [표 3]에 나타내었다. 각 처방에서 검체 20개에 대한 중량 측정 후, 평균값과 표준편차를 구해 결과값이 편차 ± 5% 이내에 들어가 적합한 것으로 판단하였다.

[표 3] Weight variation of Double-layered tablets for Itopride-HCl.

Formulation	Weight Variation(g) ±S.D
A	0.4976 ± 0.002
B	0.4972 ± 0.003
C	0.4976 ± 0.002
D	0.4948 ± 0.002
E	0.4948 ± 0.002
F	0.4973 ± 0.002

### 4.2 마손도 시험

각 처방에 대한 마손도 측정 후, 그 결과를 [표 4]에 나타내었다. 각 처방에서 검체 13정에 대한 마손도를 측정하였다. A, B, C, F 처방에서 평균 질량 감소가 1.0% 이내를 만족하여 위 처방이 기준에 적합한 것으로 판단하였다.

[표 4] Friability of Double-layered tablets for Itopride-HCl.

Formulation	Tablets weight (g)	Loss weight (g)	Friability (%)
A	6.45	6.418	0.50
B	6.453	6.391	0.96
C	6.455	6.421	0.53
D	6.443	6.323	1.86
E	6.406	6.161	3.82
F	6.45	6.402	0.74

### 4.3 경도 시험

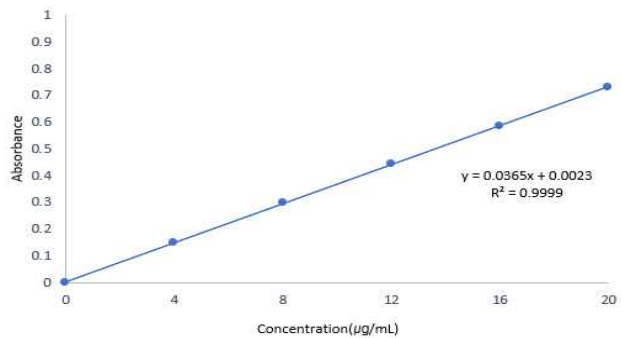
각 처방 당 경도를 측정된 결과를 [표 5]에 나타내었다. 모든 처방에서 4~10kgf를 만족하여, 모든 처방이 기준에 적합한 것으로 판단하였다.

[표 5] Hardness of Double-layered tablets for Itopride-HCl.

Formulation	Hardness(kgf) ±S.D
A	4.5 ± 0.5
B	4.07 ± 0.115
C	6.17 ± 0.289
D	4.67 ± 0.569
E	4.77 ± 0.795
F	4.33 ± 0.551

### 4.4 함량평가

각 처방의 함량을 구한 결과값을 [그림 1]에 나타내었다. 검량선 식  $y=0.0365x + 0.0023$ 에 UV-vis로 구한 검체의 흡광도 값을 대입하여 구했다. 모든 처방에서 95.0~105.0%에 들어, 모든 처방이 기준에 적합한 것으로 판단하였다.

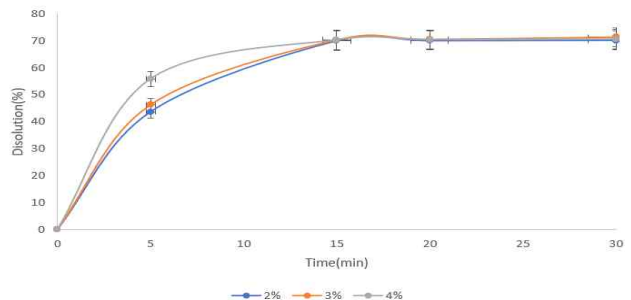


[그림 1] Calibration curve of Itopride-HCl

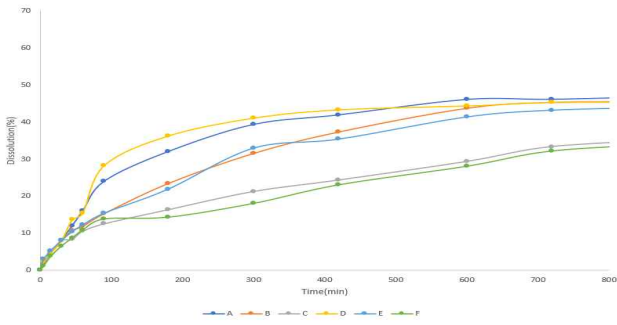
### 4.5 용출시험

각 A-F 처방의 서방정의 용출시험 결과를 그래프로 [그림 3]로 나타내었다.

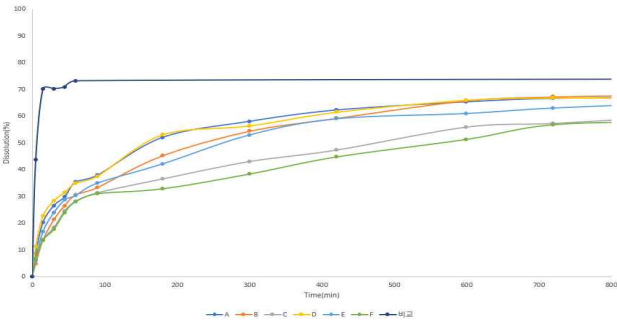
시판되는 이토프리드 염산염 일반정제를 유사하게 만들어 24시간 용출시험을 진행한 비교군을 포함한 이층정제의 용출 시험 결과를 그래프로 [그림 4]로 나타내었다.



[그림 2] Dissolution of Immediate release layer with different ratio of Kollidion® CL



[그림 3] Dissolution of Sustained release layer



[그림 4] Dissolution of Double-layered tablets

#### 4.6 검출한계(Limit of Detection)와 정량한계(Limit of Quantification)

검출한계와 정량한계를 구하여 [표 6]에 나타내었다.

[표 6] LOD, LOQ of Double-layered tablets for Itopride-HCl

LOD	0.11292329
LOQ	0.34219178

### 5. 결론

본 연구는 24시간 동안 약리 활성이 지속되도록 하기 위한 Itopride HCl 함유 이층정제를 제조하였으며, 서방층의 붕해제와 방출조절제 함량을 조절하여 최적 처방을 찾고자 하였다. 정제를 제조해 품질 평가시험을 진행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 모든 처방이 편차 5% 내에 들어 중량이 균일하다고 판단하였다.
2. 마손도 시험의 결과 D, E를 제외한 처방에서 평균 질량 감소가 1.0% 미만인 것을 확인하였다.
3. 경도 시험에서 모든 처방이 4~10kgf 내에 드는 것을 확인하였다.
4. 각 처방에서 진행한 함량평가의 결과, 모든 처방이 함량 기준인 95.0%~105.0% 내에 드는 것을 확인하였다.
5. 용출시험을 진행한 결과 본래 목표한 이층정제의 용출 양상을 나타낸 것을 확인하였다.
6. 서방층의 용출시험 결과, 방출조절제로 사용한 HPMC 함

량이 증가할수록 초기 약물 방출 속도가 늦춰짐을 확인했으며, 붕해제는 용출에 큰 영향을 주지 않았다.

위 내용을 바탕으로 마손도에서 기준치를 벗어난 D, E 처방을 제외한 A, B, C, F의 처방에서 용출 양상을 비교하였을 때, 1440분에서 C와 F의 용출률은 각각 60.8%, 59.4%로 목표치에 도달하지 못하였으며, A는 용출이 빠르게 진행되어 400분 때에 용출이 종료되는 양상을 보였다. B의 경우 60분에 30.5%, 1440분에 71.2%가 용출되어 24시간 지속 용출이 가장 우수하게 나타나 이를 최종처방으로 하였다.

이 결과, 복약순도를 향상시킬 수 있는 1일 1회 복용이 가능한 이층정을 제조하였음을 확인하여 초기 유효성분의 과다 방출로 인한 오심, 구토 등과 같은 부작용을 방지할 수 있을 것이라 사료된다.

### 6. 참고문헌

- 1) 신철민, 허규찬, “기능성 소화불량증의 진단 및 치료”, 대한의사협회지, pp.311-318, 4월, 2016년
- 2) 오정환, 권중구, “기능성 소화불량증”, 대한소화기학회, pp.77-83, 2월, 2019년
- 3) 한요셉, 장영운, 장린, “운동 이상형 기능성 소화불량증 환자에서 말레인산 돤펀리돈과 염산 이도프라이드의 효과 비교 연구”, 대한소화기학회지, pp.284-289, 10월, 2003년
- 4) 한태희, “이도프라이드 염산염(Iyopride hydrochloride)의 변형 방출제어 경구제”, 중앙대학교, pp.1-36, 2월, 2012년
- 5) 정수영, “HPMC 기반의 방출 제어 정제에서 이도프라이드염산염 방출에 대한 키토산의 영향”, 중앙대학교, pp.1-33, 2월, 2013년
- 6) 이오영, “위장관 운동 조절 약물”, 대한의사협회지, pp.920-927, 2009년
- 7) 최석채, 김태현, 김희식, 임종주, 손영우, 유교상, 염주진, 김용성, 김상욱, 서검석, 나용호, “위식도 역류질환에서 이도프라이드(Itopride)의 유효성 연구”, 대한소화관운동학회지, pp.6-11, 5월, 2003년
- 8) 서정국, 정기욱, “위장운동촉진제(Prokinetics)의 효능과 부작용”, 대한내과학회지, 제 96권 6호, pp.479-483, 8월, 2021년
- 9) 최연웅, 민병구, 조상민, 기도형, 최은정, 조아라, 조문경, “1일 1회 경구투여하는 이도프라이드 염산염 함유 서방제제”, 대한민국특허청, pp.1-13, 12월, 2020년
- 10) 최연웅, 조상민, 기도형, 최은정, 조아라, 조문경, “신규한 용출 파라미터를 이용한 이도프드 함유 서방제제”, 대한민국특허청, pp.1-16, 1월, 2021년