

Amlodipine&Fimasartan을 함유한 내핵정 (Tab-in-Tab)의 제조 및 평가

이유진, 황민지, 박혜진, 한유진, 김영일[†]

건양대학교 제약생명공학과

e-mail : kim01@konyang.ac.kr

Preparation and Evaluation of Tab-in-Tab containing Amlodipine & Fimasartan

Yu-Jin Lee, Min-Ji Hwang, Hye-Jin Park, Yu-Jin Han, Young-Il Kim[†]
Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang Univ.

요약

본 연구에서는 amlodipine besylate와 fimasartan potassium trihydrate를 함유한 즉시방출 및 지속방출 내핵정을 함유한 정제를 제조하고 평가하였다. 제조된 정제는 질량편차시험, 경도시험 및 마손도시험에서 모두 규정에 적합하였다. 용출시험의 경우 fimasartan을 함유한 외핵의 속방부는 Avicel의 양을 달리하여 용출양상을 비교하였는데 30분에서 80% 이상 용출률을 나타냈으며, amlodipine의 경우, 내핵의 서방부는 12시간 내외 80% 이상 용출률을 나타내어 최적의 용출양상을 나타내었다. 제조된 내핵정은 고혈압 환자의 복용순응도를 높이고 부작용을 줄일 수 있고 효과적인 약물 전달 시스템으로 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

1. 서론

고혈압이란 혈압이 정상범위보다 높은 질환을 의미한다. 정상 혈압은 수축 시 100~140mmHg, 이완 시 60~90mmHg이며 고혈압일 경우에는 140/90mmHg일 경우를 말한다.¹⁾

시중에 판매되고 있는 고혈압 치료제는 대부분 2가지 이상의 약물을 동시에 처방하고 있으며,²⁾ 이러한 시장상황을 고려하여, 최근 제약업계에서는 약물 복용의 편의성 개선을 위한 동반질환 복합제와 효과 증강을 위해 다른 작용 기전 성분의 복합제 개발에 높은 관심을 가지고 있다.

병합요법이 추천되는 약물의 조합 중 CCB와 ARB의 조합이 대다수 차지하는데, CCB는 동맥을 확장시켜 RAAS를 활성화시켜 혈압을 강하시키는 반면 말초 혈관 부종의 부작용이 있고, 이러한 부작용을 ARB가 RAAS를 차단하면서 전반적으로 혈관을 확장시켜주기 때문에 이 두 제제를 병합할 경우에 혈압강하 효과는 증가하고 정맥부종의 부작용은 감소시킬 수 있으며,^{3,4)} 궁극적으로는 고혈압 환자에서 심혈관질환의 이환율 및 사망률을 감소시키는 장점을 가지는 것으로 나타나 ARB/CCB 조합이 다른 조합에 비해 그 효과가 더욱 우수한 것으로 보인다.

CCB 계열 중 아로디핀 베실산염(amlodipine besylate)은⁵⁾ 30~50시간으로 반감기가 길며,⁶⁾ 평활근에 직접적으로 작용하여⁷⁾ 말초 동맥 이완을 야기하고 혈압을 감소시킨다.⁸⁾ ARB계열의 피마사르탄칼륨(fimasartan potassium trihydrate)은 단회투여에 적합하며⁹⁾ 다른 ARB계열의 약물과 비교하였을 때 약의 발효가 더욱 빠르고 지속성이 강하여 고혈압치료의 약물로 적합하다고 판단된다.^{10,11)}

내핵정은 외층부가 내핵을 감싸는 구조로 약물이 단계적 방출을 할 수 있도록 한다. 두 성분을 약간의 시간차를 두고 흡수되는 내핵정의 약물전달기술을 통해 서로 길항 작용하는 것을 막아주며 우수한 치료효과 및 예방효과를 나타낼 것이라고 사료된다.^{12,13)}

이에 본 연구에서는 복용순응도를 높이면서 부작용을 줄일 수 있고, 방출속도를 조절하여 고혈압 환자의 치료효과를 극대화하여 아로디핀 베실산염을 유효성분으로 포함하는 내핵, 피마사르탄칼륨을 유효성분으로 포함하는 외층부로 이루어진 내핵정 정제를 제조하는 것을 목적으로 하였다.

2. 기기 및 시약

2.1 기기

분석저울(FX-300i, AND, JAPAN), 이동식 타정기(HANDTAB-200, ICHIHACHI SEUK, JAPAN), 경도계(MHT-20, THERMONIK, JAPAN), 마손도 측정기(FT 1020, LABINDIA, KOREA), 용출기(DS-8000, LABINDIA, KOREA), HPLC(Alliance e2695, WATERS, USA)를 사용하였다.

2.2 시약

Amlodipine Besylate(HWAWON, KOREA), Fimasartan potassium trihydrate(HWAWON, KOREA), Starch corn(SAMCHUN, KOREA), Lactose(SAMCHUN, KOREA), HPMC 2208(HWAWON, KOREA), L-HPC(HWAWON, KOREA), Avicel 101(SIGMA-ALDRICH, USA), Kollidon 30(CTCBIO, KOREA), Polyvinylpyrrolidone(이하 PVP k-30)(SAMCHUN, KOREA), Magnesium stearate(이하 Mg.st)(SAMCHUN, KOREA)를 사용하였고 기타 시약은 일급 혹은 특급 이상의 제품을 사용하였다.

3. 실험 방법

3.1 내핵정의 제조

내핵정 제조를 위한 외층부의 속방성 과립과 내핵의 서방성 과립의 처방은 다음과 같다.

내핵의 서방성 과립은 amlodipine을 주성분으로 하여 제조하였다. 부형제로 starch corn, lactose, 서방성 기제로 HPMC 2208, 결합제로 PVP k-30, 활택제로 Mg.St를 선택하였으며 각 성분들을 녹이고, 성분들 사이의 결합력 증가를 위해 L-HPC paste를 추가하였다.

외층부의 속방성 과립은 fimasartan을 주성분으로 하여 제조하였다. 부형제로 starch corn, lactose, 붕해제로 Avicel PH 101, 결합제로 PVP k-30, Kollidon 30, L-HPC 활택제로 Mg.St를 선택하였으며 각 성분들을 녹이고, 성분들 사이의 결합력 증가를 위해 L-HPC paste를 추가하였다.

내핵정은 외층부 속방성 과립 500mg, 내핵 서방성의 과립 200mg의 비율로 타정하여 내핵과 외층부를 포함한 복합체제의 총 중량은 700mg이 되도록

타정하였다.

[표 1] Amlodipine Besylate 서방성 과립 처방

Immediate-release granules	
Amlodipine (mg)	5.0
HPMC 2208 (mg)	10.0
PVP k-30 (mg)	13.0
Starch corn (mg)	129.0
Lactose (mg)	43.0
Mg.St (mg)	0.3
L-HPC paste (mℓ)	2

[표 2] Fimasartan potassium trihydrate 속방성 과립 처방

Immediate-release granules				
	A	B	C	D
fimasartan (mg)	60.0	60.0	60.0	60.0
Avicel 101 (mg)	35.0	45.0	55.0	65.0
L-HPC (mg)	30.0	30.0	30.0	30.0
PVP k-30 (mg)	30.0	30.0	30.0	30.0
Kollidon 30 (mg)	10.0	10.0	10.0	10.0
Starch corn (mg)	165.0	160.0	155.0	150.0
Lactose (mg)	165.0	160.0	155.0	150.0
Mg.St (mg)	3.0	3.0	3.0	3.0
L-HPC paste (mℓ)	2	2	2	2

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

경도 시험법은 정제가 경구 투여제로 적당하고 물리적인 강도를 가지고 있는지 추정하는 시험법이다. 정제의 경도는 경도계를 이용해 정제가 깨지는 순간의 눈금을 읽어 경도를 확인하고 물리적 강도의 적합여부를 판단하였다.

3.4 마손도 시험

마손도 시험법은 정제의 경도 등 물리적 강도를 측정하는 시험법이다. 10정을 취하여 마손도 측정기에 넣고 100rpm으로 100counts 실시하여 각각의 질량감소와 평균질량감소가 1.0% 미만일 때 적합하다고 판단하였다.

3.5 함량평가

Amlodipine & Fimasartan 1회 복용량인 5mg 및 60mg의 정제를 30정 취하여 제분하여 700mg가 들어간 정제를 메탄올로 녹여 100ml로 한 액을 검액으로 하였다. 제조한 검액을 HPLC를 이용해 최대흡수 파장인 237nm에서 분석하였다.

3.6 용출시험

용출시험은 대한약전 12개정의 용출시험법 기준 제2법(패들법)으로 시험하여 HPLC로 분석하여 용출률을 계산하였다. Amlodipine과 Fimasartan은 C₁₈ 4.6×150mm(5μm) 칼럼을 사용하여 0.02M monopotassium phosphate buffer(pH 2.2) : Acetonitrile = 50 : 50를 이동상으로 하였다.

4. 결과 및 고찰

4.1 질량편차

각 처방들 간의 질량편차는 차이가 거의 없었으며 편차가 5% 이내에 들어 기준에 적합하였다.

[표 3] 내핵정의 질량편차(Mean±SD, n=10)

Sample	Weight variation (mg)
A	700.8±0.002
B	701.9±0.003
C	704.4±0.002
D	701.4±0.002

4.2 경도시험

각 처방 별 경도가 경구투여제로 적합한 경도인 4~10kgf를 만족하여 모든 처방이 정제의 조건에 적합하였다.

[표 3] 내핵정의 경도(Mean±SD, n=3)

Sample	Hardness (kgf)
A	6.38±0.49
B	6.55±0.44
C	8.63±0.52
D	5.63±0.40

4.3 마손도시험

각 처방 간의 정제의 마손도 시험결과 모두 평균 질량감소가 1.0% 미만으로 정제로서 적합하다고 판단했으며, 모든 처방이 정제로서 적합하였다.

[표 4] 내핵정의 마손도(Mean, n=10)

Sample	Tablets weight (g)	Loss weight (g)	Friability (g)
A	7.023	7.014	0.13
B	7.053	7.045	0.11
C	7.011	7.003	0.11
D	7.015	7.001	0.20

4.4 함량평가

모든 처방에서 Amlodipine과 Fimasartan의 함량이 95.0~105.0%의 범위 내에 들어 우수한 함량 균일성을 나타내었다.

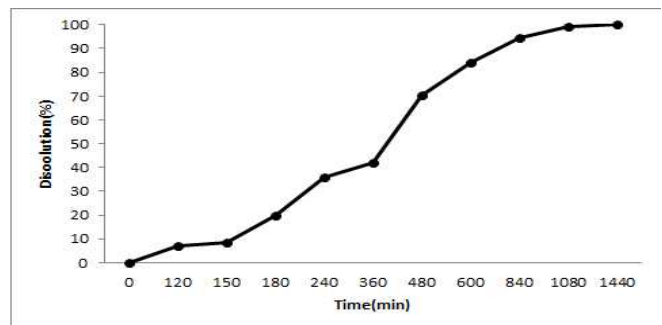
[표 5] amlodipine과 fimasartan의 함량평가(Mean±SD, n=3)

Sample	amlodipine (%)	fimasartan (%)
A	103.8±0.92	102.8±1.08
B	99.9±1.09	99.5±1.02
C	103.3±1.06	104.5±0.05
D	103.8±0.08	101.9±0.26

4.5 용출시험

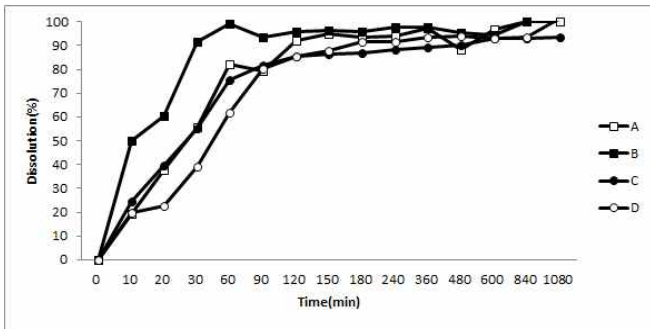
Amlodipine과 Fimasartan을 함유한 내핵정의 용출시험 결과를 [그림 1,2]에 나타내었다.

먼저, Amlodipine은 내핵정에서 12시간 내외 80% 이상 용출률을 달성하였고, Fimasartan의 경우, B처방이 내핵정에서 30분 내외 80% 용출률을 달성하였고, A,C,D는 목표했던 용출률을 달성하지 못하였다.



[그림 1] amlodipine의 내핵정 용출 양상

[그림 2] fimasartan의 내핵정 비교 용출 양상



5. 결 론

Amlodipine&Fimasartan를 함유한 내핵정을 제조하고 제형평가 및 용출시험을 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 질량편차 시험을 진행한 결과, 처방 별 큰 차이는 없었으며 편차 5% 이내에 드는 것을 확인하였다. 이를 통해 제조된 정제 내에 함량이 균일하였다.
2. 경도를 측정된 결과, 각 처방별로 5.63~8.63kgf의 경도를 보였으며 규정에 적합하였다.
3. 마손도를 측정된 결과, 각 처방 모두 평균 질량감소가 1.0% 미만으로 적합하였다.
4. 각 처방별로 amlodipine과 fimasartan의 함량을 측정된 결과, 처방 모두 95.0~105.0%의 함량 범위 내에 들어 우수한 함량 균일성을 나타내었다.
5. 내핵정을 대상으로 용출시험을 한 결과, 내핵정에서 본래 목표로 했던 외핵부는 B처방을 통해 30분 내외 80% 이상 용출, 내핵부는 12시간 내외 80% 이상 용출률을 달성하였다.

위의 내용을 바탕으로 처방 B가 사용성과 안정성이 뛰어나 제제 가능성이 높다고 사료된다. 이에 본 연구의 아로디핀 베실산염을 유효성분으로 포함하는 내핵, 피마사르탄칼륨을 유효성분으로 포함하는 외층부로 이루어진 내핵정 정제는 효과적인 약물전달 시스템으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

6. 참 고 문 헌

[1] 박희숙, “고혈압 치료에 있어 Amlodipine 단일요법과Amlodipine/Angiotensin Receptor Blocker (ARB) 병용요법의 유효성과 안전성 비교를 위한 체계적 문헌고찰”, 가톨릭대학교 보건대학원,

pp. 4-8, 2011년

[2] 송영천, “고혈압 약제의 병합요법”, 약학정보원 학술자문위원, pp. 3

[3] “고혈압 치료제의 약물 타겟 동향”, 약학정보원 학술정보센터, pp. 2-3

[4] 김재환, “심바스타틴과 아로디핀으로 구성된 XC 기능성 복합 신약 개발”, 한올바이오파마, pp. 18-22 (2011)

[5] 정현근, 이종권, “텔미사르탄과 아로디핀을 포함하는 단층 복합정제 및 이의 제조방법”, 대한민국특허청, pp. 4-5 (2016)

[6] 전지영, 김정률, 정재용, 오달석, 조주연, 유경상, 장인진, 신상구, “아로디핀산 아로디핀 및 베실산 아로디핀의 약동학/약력학적 특성에 관한 비교 연구”, 서울대학교, pp. 107-108 (2006).

[7] 정상영, 안기영, 안건석, 길영식, 황성주, “이온교환수지를 이용한 새로운 아로디핀 복합체 개발”, 한국약제학회, pp.9 (2008)

[8] 최주환, “텔미사르탄 및 아로디핀베실산염 복합정제 개발에 대한 연구”, 건양대학교 일반대학원, pp.1-8 (2019)

[9] 명제혁,남경완, “약제학적 복합제제”, 대한민국특허청, pp. 4-6, 3월, 2014년.

[10] 박중산, “궤에 대한 새로운 고혈압약인 피마사르탄의 모성-유방 기질, 유선 배설 및 약물 동태”, 대구가톨릭대학교 대학원, pp.1-5, 2월, 2014년

[11] 신동철,김명식,황용연, “피마살탄을 포함하는 약학적 조성물”, 대한민국특허청, pp.4, 11월, 2017년

[12] 김성욱,전성수, “시간차 투약 원리를 이용한 심혈관계 질환 치료용 복합제제”, 대한민국특허청, pp.5-9, 10월, 2017년

[13] 가와노 데즈야,미마 야스시,이시이 유미코, “유핵정”, 대한민국특허청, pp.8, 10월, 2014년