

# 만성부비동염 환자를 위한 레보세티리진과 디클로페낙 함유 이중정의 개발 및 평가

하채현, 윤서림, 최성업\*  
청주대학교 제약공학과  
e-mail:pxchoi@gmail.com

## Formulation and Evaluation of Levocetirizine and Diclofenac Bilayer Tablet for Chronic rhinosinusitis

Chae-Hyeon Ha, Seo-Rim Yoon, Sung-Up Choi\*  
Dept. of Pharmaceutical Engineering, Cheongju Univ.

### 요약

본 연구에서는 항히스타민제인 레보세티리진 염산염과 프로스타글란딘 억제 작용을 하는 디클로페낙 나트륨의 이중정을 제조한 후 평가하였다. 정제는 레보세티리진 염산염은 혼합물을, 디클로페낙 나트륨은 과립물을 제조하여 타정하였다. 이후 이중정의 물리적 특성과 용출률을 평가하였다. 정제의 마순도와 용출률을 고려해 보았을 때 디클로페낙 나트륨의 과립물에서 HPMC 2910 4000 cps와 HPMC 2910 10000 cps의 함량은 각 약 18%, 27%가 적절하였다. 따라서 해당 제제를 최종 조성으로 선정하였고, 추후 대조약과 비교용출시험을 진행해 볼 예정이다.

### Abstract

In this study, a bilayer tablet containing levocetirizine hydrochloride, an antihistamine, and diclofenac sodium, a prostaglandin inhibitor, were prepared and evaluated. Levocetirizine hydrochloride was formulated as a mixture, while diclofenac sodium was formulated as granules for compression. The physical properties of the bilayer tablets and the drug release rates were evaluated. Considering the compressibility and drug release rates, it was found that the appropriate concentrations of HPMC 2910 4000 cps and HPMC 2910 10000 cps in the granules of diclofenac sodium were approximately 18% and 27%, respectively. Therefore, these formulations were selected as the final compositions, and further comparative release tests with a reference product are planned for future studies.

## 1. 서론

만성 부비동염을 가진 환자의 경우 만성적인 염증으로 인해 부비동에 압력이 가해지게 되고 이로 인해 안면 통증을 가질 수 있으며 코 주위 및 이마, 눈 주위, 아래턱 등의 부위에서 통증이 느껴질 수 있다.<sup>[1]</sup> 이러한 비점막의 염증성 질환 증상과 통증은 일상생활에서의 활동을 제한하고, 수면에 영향을 줄 수 있으며, 삶의 질을 저하시킬 수 있다. 즉 수면 품질, 학교 및 직장에서의 업무수행 능력, 소아의 경우 성장 및 발달 등을 떨어뜨리고 사회 경제적 비용의 손실을 초래하게 된다.<sup>[2]</sup> 따라서 만성 비염 및 만성 부비동염의 치료는 환자의 건강하고 높은 삶의 질 추구의 측면을 고려해 볼 때 매우 중요하다고 할 수 있다.

레보세티리진 염산염(Levocetirizine Hydrochloride, LVC)은 S-이성질체와 R-이성질체가 혼합된 세티리진 염산염

(Cetirizine Hydrochloride)에서 R-이성질체만 분리된 것으로 히스타민 1(H1) 수용체만을 억제하는 효능이 있어 이비인후의 H1 수용체의 활성화를 방지함으로써 만성 알레르기성 비염에 효과적인 약물이다.<sup>[3,4,5]</sup>

디클로페낙 나트륨(Diclofenac sodium, DCS)은 페닐아세트산 유도체 및 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)이다. NSAIDs는 프로스타글란딘(Prostaglandin, PG) 생성을 담당하는 효소인 사이클로옥시게나제 COX-1 및 COX-2를 억제함으로써 통증 및 염증을 완화하는 작용을 한다.<sup>[6]</sup>

본 연구에서는 만성 비염 및 만성 부비동염의 염증 완화를 위한 LVC와 안면 통증 완화를 위한 DCS 두 약물의 이중정을 개발하고자 한다. LVC는 빠른 효과를 나타내기 위한 속방 제형으로 DCS는 복용 횟수를 줄인 서방 제형으로 만들어 만성 비염 및 만성 부비동염 환자의 일일 복용 횟수를 1회로 줄여 복용순응도를 향상시키고자 하였다.

## 2. 실험 방법

### 2.1 시약 및 기기

본 연구에서 사용한 Levocetirizine hydrochloride는 HL Genomics(Gyeonggi-do, South Korea), Diclofenac sodium 원료는 Huons(Gyeonggi-do, South Korea)에서 공급 받아 사용하였다. 이외에도 미결정셀룰로오스 102, 만니톨 100 SD, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 4,000 cps와 10,000 cps, 경질무수이산화규소, 마그네슘 스테아레이트 등을 제제에 사용하였고, 기타 시약 및 용매류는 모두 시판 시약급을 사용하였다. HPLC 분석 장비는 Ultimate 3000 HPLC(Thermo Fisher Scientific, MA, USA)를 선택하였으며, UV/Vis 분광광도계는 Analytik Jena(Germany)의 Specord-200-plus 모델을 사용하였으며, 용출시험기는 Hanson의 Elite 8™ Dissolution Tester를 사용하였다. 정제 제조는 8 mm 원형편치를 사용하여 Ichihashi Seiki사(Kyoto, Japan)의 타정기(Handtap 200)를 이용하여 성형하였다.

### 2.2 HPLC 분석 조건

레보세티리진 염산염과 디클로페낙 나트륨을 칭량하여 희석액으로는 LVC의 경우 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 용출액을, DCS의 경우 pH 1.2와 pH 4.0에 Tween 80을 첨가한 용출액과, pH 6.8 용출액을 사용했다. UV-Vis 분광광도계로 확인한 각 약물의 흡수 극대파장을 분석 파장으로 하였다. HPLC 분석용 칼럼은 C18(Aegispak, 4.6×250, 5 μm, Young Jin Biochrom)을 이용하였고, 유속 1.0 mL/min, 칼럼 온도 25±2℃, 주입량은 20 μL로 하여 상기 HPLC 시스템을 이용하여 밸리테이션을 진행하였다. [7,8,9] 모든 실험은 3회 반복하여 Mean ± SD로 표현하였다.

### 2.3 레보세티리진 염산염과 디클로페낙 나트륨 함유 이층정의 제조 및 평가

이층정의 제조: LVC와 DCS 이층정을 제조하기 위해 LVC, DCS 해당량이 정제 1정에 함유되도록 LVC의 경우 직접 혼합하고, DCS의 경우 습식 과립법을 사용하여 HPMC의 총 함량이 약 27%인 조성을 A, 45%인 조성을 B로 하였다. 최종 혼합물과 과립물은 각각 칭량하여 LVC와 DCS 순으로 타정하였다.

질량, 두께 및 경도 측정: 선정된 조성별로 만들어진

정제 중 무작위로 선택된 정제를 이용하여 정제의 평균 질량 (n=6)을 측정 한 후, 버니어 캘리퍼스를 사용하여 정제의 두께를 측정하였다. 두께를 측정한 정제는 경도 측정기 (TH-2 Tablet hardness tester, Optech, Canada)를 이용하여 경도 값을 측정하였다.

마손도 측정: 대한약전 일반 정보의 정제 마손도 시험법 항에 따라 마손도 측정기(CS-4 Tablet Friability Tester, Minhua Pharmaceutical Machinery, Shanghai, China)를 이용하여 진행하여 정제가 4분간 100회 낙하하도록 설정된 기기에 정제를 넣고 자유낙하를 마친 후 마손된 정제의 질량을 측정하고, 아래의 마손도 계산식에 따라 값을 구하였다.

$$\text{마손도}(\%) = \frac{(W_0 - W_t)}{W_0} \times 100(\%)$$

$W_0$  = 마손도 측정 전 정제의 무게

$W_t$  = 마손도 측정 후 정제의 무게

용출시험: 선정된 조성별로 만들어진 정제 중 무작위로 선별된 6정의 정제를 이용하여 각 정제의 질량을 측정 한 후 용출시험을 진행하였다. 용출시험의 경우 대한약전 용출시험 제 2법 (패들법)으로 시험하였다. 용출액 부피는 900 mL, 온도는 37±0.5℃, 샘플 채취 부피는 5 mL, 패들 회전 속도는 50 rpm으로 용출을 진행하였다. 채취한 용출 샘플은 필터로 여과하여 바이알에 담아 HPLC 분석을 진행하였다.

## 3. 연구결과

### 3.1 HPLC 분석법

LVC와 DCS를 주성분으로 하는 이층정의 개발 연구 진행을 위해 HPLC를 이용한 두 약물 각각의 분석법을 설정하였다. 두 약물의 자외선 영역에서의 최대 흡수 파장을 찾기 위해 UV-VIS 분광광도계를 이용하여 흡광도 값을 측정한 결과, 각각 232 nm, 284 nm가 나와 두 파장을 분석 파장으로 선정했다. 이후 상기 HPLC 시스템을 이용하여 밸리테이션을 진행한 결과 전 항목에서 모두 적합 판정이 나왔다.

### 3.2 레보세티리진 염산염과 디클로페낙 나트륨 함유 이층정의 제조 및 평가

레보세티리진 염산염과 디클로페낙 나트륨 함유 이층정을 제조(A, B)한 후 정제 평가를 위한 방법으로 평균 질량, 두께, 경도, 마손도를 측정하여 Table 1에 정리하였다. 경도 값이 높은 B의 평균 경도는  $48.67 \pm 2.31\text{N}$ 이었으며, 마손도는 0.45%였다. B의 경우 A의 조성에서 HPMC 함량을 늘렸고, A와 B를 비교해 보았을 때 상대적으로 B에서의 경도가 높고, 마손도가 더 낮음을 확인할 수 있었다. 마손도 평가 결과 모두 1% 이하의 양호한 마손도 값을 나타내었다. 따라서 두 조성 모두 정제의 용출 시험을 진행하였다.

### 3.3 용출시험

A, B 정제의 용출 시험을 진행하여 목표로 하는 LVC와 DCS 이층정에 적합한 조성을 선정하고자 하였다. A 정제의 조성과 B 정제의 조성에서는 LVC 혼합물의 조성은 동일하고 DCS 과립물의 조성은 타정압에서의 차이를 두었다. 용출 시험의 경우 두 약물을 각각 분석하였고, DCS의 용해도에 의해 DCS의 경우 pH 1.2, 4.0 용출액에서만 가용화제를 첨가하여 용출 시험을 진행하였기에 두 약물은 pH 1.2, 4.0, 6.8 용출액에서 각각 용출을 진행하였다. LVC의 경우 전체적으로 비슷한 최종 용출률을 보여주었지만 모든 pH 범위에서 A보다 B에서 초반 시간대부터 더 높은 용출률이 나타났다. DCS의 경우 pH 1.2에서 3시간대 용출률이 A의 경우  $14.31 \pm 2.58\%$ , B의 경우  $3.56 \pm 0.55\%$ 가 나왔고, pH 4.0에서 6시간대 용출률이 A의 경우  $19.80 \pm 3.65\%$ , B의 경우  $8.56 \pm 1.48\%$ 가 나왔다. pH 6.8에서는 24시간 용출 결과 약물이 100% 모두 방출된 것을 확인할 수 있었다. 또한 DCS의 경우 용출액의 모든 pH 범위에서 HPMC 함량을 늘렸을 때인 B가 HPMC 함량을 늘리지 않았을 때인 A보다 더 낮은 용출률을 보여주었

다. 친천히 방출되는 서방형을 목표로 하여 제조를 진행하였기에 초반 시간대인 pH 1.2에서 더 낮은 약물의 용출을 보여준 B를 최종 조성으로 선정하였다.

## 4. 고찰 및 결론

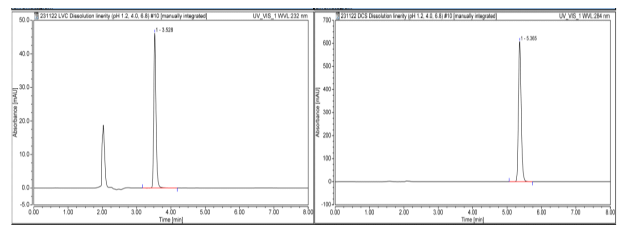
본 연구에서는 레보세티리진 염산염과 디클로페낙 나트륨을 이용하여 통증을 동반한 만성 부비동염 환자들에게 도움이 되는 두 약물의 이층정을 개발하기 위해 각 약물의 분석법을 설정하고 약물의 혼합물과 과립물을 이용해 정제를 타정하고 정제 물성을 비교 평가하여 조건에 적합한 최종 정제 조성을 선정하였다. 본 이층정의 경우 환자의 복약순응도를 높일 수 있을 것으로 기대되며, 실제 상품화를 위해서는 추후 대조약과의 비교 용출 결과가 필요할 것으로 판단된다.

Formulation	Mean weight (mg)	Thickness (mm)	Hardness (N)	Friability (%)
A	$252.35 \pm 0.02$	$4.64 \pm 0.35$	$45.67 \pm 1.15$	0.29
B	$254.11 \pm 1.29$	$4.60 \pm 0.01$	$48.67 \pm 2.31$	0.45

Table 1. Results of tablet mean weight, Thickness, Hardness, Friability of evaluated formulations.

(A) (B)

Fig. 1. HPLC chromatogram of Levocetirizine(A) and HPLC chart



of Diclofenac sodium(B).

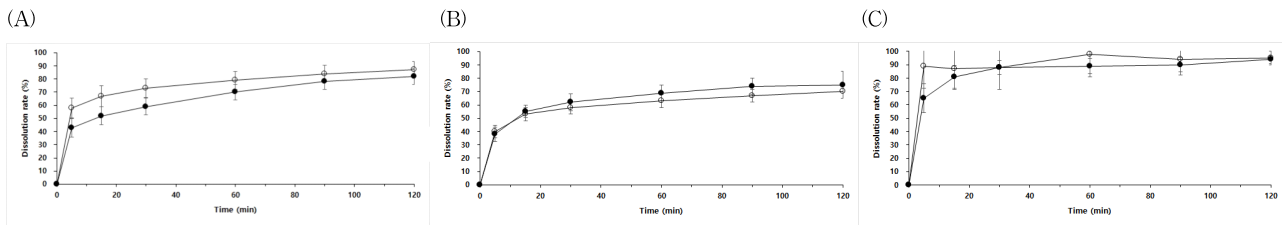


Fig. 2. Release profiles of Levocetirizine Hydrochloride from the A and the B.

(A) in pH 1.2 (B) in pH 4.0 (C) in pH 6.8. Mean values ( $\pm$ SD.) for each rates were represented on the graph (●: Formulation A, ○: Formulation B; n=6, mean $\pm$ SD).

(A) (B) (C)

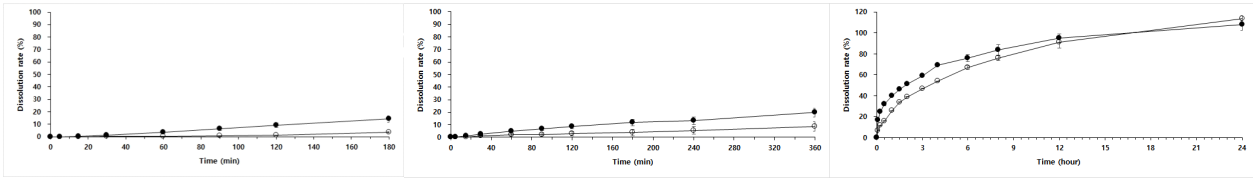


Fig. 3. Release profiles of Diclofenac sodium from the A and the B.

(A) in pH 1.2 with Tween 80 (B) in pH 4.0 with Tween 80 (C) in pH 6.8. Mean values ( $\pm$ SD.) for each rates were represented on the graph (●: Formulation A, ○: Formulation B; n=6, mean $\pm$ SD).

## 참고문헌

- [1] A. R. Sedaghat, "Chronic rhinosinusitis", *American Family Physician* Vol.96, No.8, pp. 500-506, October, 2017
- [2] K. A. Smith, S. Ashby, R. R. Orlandi, G. Oakley, J. A. Alt, "The price of pain in chronic rhinosinusitis", In *International forum of allergy & rhinology*, Vol.8, No.8, pp. 907-912, August, 2018
- [3] G. M. Walsh, "A review of the role of levocetirizine as an effective therapy for allergic disease", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, Vol.9, No.5, pp. 859-867, March, 2008
- [4] M. Jorissen, B. Bertrand, B. Stiels, K. Vandenbulcke, "Levocetirizine as treatment for symptoms of seasonal allergic rhinitis", *B-ENT Journal*, Vol.2, p.55-62
- [5] G. M. Walsh, "The anti-inflammatory effects of levocetirizine—are they clinically relevant or just an interesting additional effect?", *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, Vol.5, No.1, pp.14-18, December, 2009
- [6] M. Ulubay, K. K. Yurt, A. A. Kaplan, M. K. Atilla, "The use of diclofenac sodium in urological practice: a structural and neurochemical based review", *Journal of Chemical Neuroanatomy*, Vol.87, pp. 32-36, January, 2018
- [7] R. Mayee, S. Rawat, A. Thosar, K. Atre, P. Mane, "Development and Validation of HPLC Method for Determination of Diclofenac Sodium by Tape Stripping Method", *Asian Journal of Pharmaceutical & Biological Research*, Vol.1, No.3, September, 2011
- [8] R. Vijayalakshmi, P. T. V. Padma, P. Sandya, V. S.
- [9] J. M. Reddy, M. R. Jeyaprakash, K. Madhuri, S. N. Meyyanathan, K. Elango, "A sensitive RP-HPLC method for simultaneous estimation of diethylcarbamazine and levocetirizine in tablet formulation", *Indian journal of pharmaceutical sciences*, Vol.73, No.3, pp. 320-323, May, 2011

H. Naveena, M. D. Dhanaraju, "Application of