

로라타딘을 함유한 서방성 정제의 제제설계 및 평가

김연호, 김도훈, 성지예, 안하님, 김영일[†]
건양대학교 제약생명공학과
khc369898@gmail.com

Formulation design and evaluation of sustained-release tablets containing loratadine

Yeon-Ho Kim, Do-Hun Kim, Ji-Ye Seong, Ha-Nim An, Young-Il Kim[†]
Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang Univ.

로라타딘은 알레르기 치료에 주로 사용되는 약이다. 서방성 제제는 일반 알약에 비해 몸에 흡수되는 속도가 느려 약효가 오래 지속된다는 장점이 있다. 이 연구에서는 로라타딘의 약물 효과가 체내에서 지속될 수 있도록 서방성 제제로 개발했다. 본 연구에서는 Eudragit RS, RL의 비율에 따른 용출 양상을 비교하고자 한다. 모든 처방의 중량편차가 $\pm 5\%$ 이내인 것으로 확인되고 경도시험 결과 2:2 처방을 제외한 모든 처방이 4~10kgf 이내, 모든 처방이 마손도 1.0% 이내인 것으로 확인했다. 함량 평가에서, 모든 처방이 함량 기준이 95.0%~105.0%에 포함된 것으로 확인했다. 용출시험의 경우 30분, 240분, 480분, 720분, 1080분, 1440분 단위로 측정하였다. 실험 결과, 처방 A가 가장 좋은 것으로 판명되었다.

1. 서론

히스타민은 체내 비만 세포 및 호염기구에서 주로 분비되는 혈관 작용 아민(vasoactive amines)으로, 히스타민 수용체를 통하여 소양감, 통증, 혈관 확장, 저혈압, 홍조, 기관지 수축, 기침 등의 증상을 일으킨다.¹⁾ 히스타민 수용체는 기능에 따라 H1, H2, H3, H4 4가지로 분류되는데, H1 수용체는 주로 알레르기 질환의 증상을 일으키며 H2 수용체는 위산 분비를 증가시키고 H3 및 H4 수용체는 소양감을 일으키고 비충혈을 일으킨다.

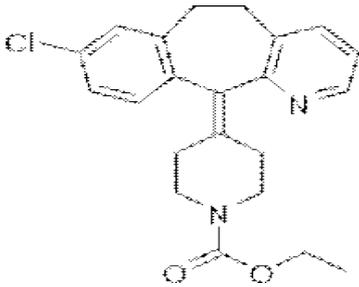
항히스타민제는 히스타민이 H1에 결합하는 것을 저해하여 작용하는 것으로 알레르기성 비염 및 만성 두드러기로 인한 증상 완화를 위한 1차 요법으로 사용되며²⁾, 현재 40여종이 개발되어 있으며 알레르기 질환의 치료 약물로 널리 사용되고 있다. 화학구조에 따라 Alkylamine, Piperazine, Piperidine, Ethanolamine, Ethylenediamine, Phenothiazine의 6군으로 구분하고 뇌혈관 장벽(blood brain barrier)의 투과 정도에 따라 1세대와 2세대로 분류한다.²⁾

1세대(비 선택적 항히스타민제) 항히스타민제는 지질 친화성이 높아 뇌혈관 장벽을 통과하므로 졸음을 유발하기 쉽고 항콜린 부작용도 큰 편이다. 2세대(말초 선택적 항히스타민제) 항히스타민제의 경우 1세대 항히스타민제에 비해 중추신경 억제와 항콜린 부작용이 덜해 졸음과 진정과 같은 부작용이 적은 편이다.

로라타딘(Loratadine)은 2세대 항히스타민제로, 말초 히스타민 H1 수용체에 대해 높은 선택성을 가진 지속성 항히스타민제이다.³⁾ 히스타민이 H1 수용체와 결합하지 못하게 함으로써 알레르기 증상을 억제하는 기능을 한다. 그렇기 때문에 주로 알레르기성 비염, 만성 두드러기 치료 증상 완화를 목적으로 사용된다. 적정 복용량은 성인 및 체중 30kg 이상 어린이 경우 1일 1회 10mg, 2~12세 체중 30kg 미만 소아 1일 1회 5mg로 1일 1회만 복용해도 되고 약효의 지속력이 길다는 장점이 있다.

서방성 정제(Extended-release tablets)란 지연 방출을 통해 장시간동안 함유된 약물이 천천히 방출되도록 특수 설계되어진 정제를 뜻한다.⁴⁾ 일반 제형의 정제에 비해 복용횟수가 적고 약물의 혈중 농도가 일정하게 오랜 시간동안 지속될 수 있다는 장점

을 가지고 있다. 위에서 언급한 증상들의 경우 약물의 혈중 농도가 떨어지게 되면 다시 증상이 발현한다는 문제가 있는데, 그때마다 매번 약을 복용하는 것은 쉽지 않다. 이러한 문제를 해결하기 위해 경구 복용하는 정제를 서방성 정제로 바꾸어 약물의 복용 횟수를 감소시키고 지속시간을 늘리고자 하였다.



[그림 1] Chemical Structure of Loratadine

2. 기기 및 시약

2.1 기기

본 실험을 위하여 Balance(FX-300i, AND), 이동식 타정기(ENERPAC, KOREA), 마손도 측정기(FT-1020, USA), 경도측정기(FUJIW ARA, JAPAN), 용출기(DS 8000, LABINDIA), UV-Vible spectrophotometer (UV-1280, SHIMADZU), 교반기(MSH-20D, WiseStir)를 사용하였다.

2.2 시약

정제 제조에 사용한 시약으로는 Loratadine, Hydroxypropyl Cellulose(Wako), EUDRAGIT RS PO(EVONIK, Germany), EUDRAGIT RL PO(EVONIK, Germany), Polyvinylpyrrolidone(ACROS), Avicel(SIGMA-ALDRICH), Silicon dioxide(EVONIK), Magnesium Stearate(Merck)과 용출액으로 Sodium Hydroxide(OCI company, KOREA), Potassium Phosphate monobasic(DUKSAN), Hexadecyl trimethyl-ammonium bromide(FLUKA, DENMARK)를 사용하였다.

3. 실험 방법

3.1 정제의 제조

Loratadine을 함유하는 서방성 정제는 Table I의 처방에 따라 직타법으로 제조하였다. 고분자 결합제로서 HPC를, 서방화제로 Eudragit RS · RL을, 부형제로서 Avicel 101을 사용하였으며 결합제로 PVP k-30, 고결방지제로 Silica, 활택제로 Mg.st를 사용하였다. A~E처방은 각각 Eudragit RS

: Eudragit RL 비율을 4:0, 3:1, 2:2, 1:3, 0:4로 하여 정제를 제조하였다.

3.2 마손도 시험

정제 10정을 취하여 질량을 측정 후 마손도 측정기에 넣고 150rpm으로 100counts 실시하였고, 다음의 식을 이용하여 마손도를 구하였다.

$$\text{마손도 (\%)} = \frac{\text{시험전질량} - \text{시험후질량}}{\text{시험전질량}} \times 100$$

3.3 경도 시험

경도계를 이용해 정제가 깨진 순간의 눈금을 읽어 경도를 확인하였다

3.4 중량편차

일정한 개수의 검체의 중량을 정밀하게 달아 평균 중량을 계산하고, 이 값과 개개의 중량과의 편차를 비교하여 각 검체의 중량이 균일한가를 판정하였다

3.5 함량평가

제조한 정제 3정을 유발, 유봉으로 뺀 후, 전자저울로 400mg을 측량 후 300mL 에탄올에 용해하여 standard 용액을 제조하였다. 이후 제조한 standard 용액을 0.45µm 멤브레인 필터로 여과 후 함량평가를 해보았다

3.6 용출시험

용출시험은 처방 A, B, C, D, E 및 대조약을 취하여 용출액 pH 6.8 인산염 완충액 900ml에 양이온 계면활성제 CTAB를 1% 첨가 후 대한 약전 10개정 의 용출시험법 중 제 2법(Paddle법)에 따라 37.5°C에서 100rpm으로 실시하였다. 일정한 시간 간격(30, 240, 480, 720, 1080, 1440분)에 따라 시료를 5ml씩 채취하였다. 채취한 액을 0.45µm 멤브레인 필터로 여과한 후 UV/Vis를 이용하여 최대흡수파장인 245nm에서 흡광도를 측정하였다.

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

Loratadine 검량선과 다음의 식을 이용하여 검출한계와 정량한계를 구하였다.

$$\text{LOD} = 3.3 \times (\sigma/s)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times (\sigma/s)$$

4. 결과 및 고찰

4.1 마손도 시험

각 처방 별 마손도를 측정된 결과를 [표 1]에 나타내었다. 마손도 측정기를 이용하여 각 처방 별로 제조한 서방정의 마손도를 측정하였다. 모든 처방에서 평균 질량감소가 1.0% 이내를 만족하였으므로 모든 처방이 정제로서 적합하다고 판단하였다.

[표 1] Friability of sustained-release for Loratadine.

Formulation	Tablets weight (g)	Loss weight (g)	Friability(%)
A	3.990	3.982	0.20
B	4.000	3.995	0.12
C	3.994	3.985	0.22
D	4.001	3.990	0.27
E	3.978	3.970	0.20

4.2 경도 시험

각 처방 별 경도를 측정 후 그 값을 [표 2]에 나타내었다. A, D, E 처방의 경도가 경구투여제로서 적합한 경도인 4~10 kgf를 만족하여 기준에 적합하다고 판단했고 그 기준에 들지 않는 C를 적합하지 않다고 판단하였다.

[표 2] Hardness of sustained-release for Loratadine.

Formulation	Hardness(kgf)
A	4.33±0.67
B	4.67±1.33
C	3.66±0.32
D	4.17±0.83
E	4.33±0.67

4.3 중량편차

각 처방 별 중량편차를 측정된 결과를 [표 3]에 나타내었다. 각 처방에 따라 10정씩 제조하여 중량을 측정 후 그 평균 값과 표준편차를 구하고 그 결과값이 편차 ±5% 이내에 들어 적합하다고 판단하였다.

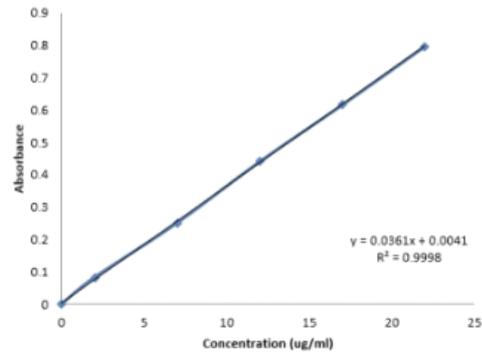
[표 3] Weight variation of sustained-release for Loratadine.

Formulation	Weight Variation(g)
A	0.3996±0.001
B	0.3969±0.009
C	0.3972±0.01
D	0.401±0.02
E	0.3989±0.008

4.4 함량평가

UV/vis를 이용하여 측정된 흡광도를 검량선 식인 $y=0.0361x+0.0041$ 에 대입하여 나온 결과를 [표 4]에 나타내었다.

각 처방에서 함량 기준인 95.0% ~ 105.0%에 포함되었으므로 적합하다고 판정하였다.



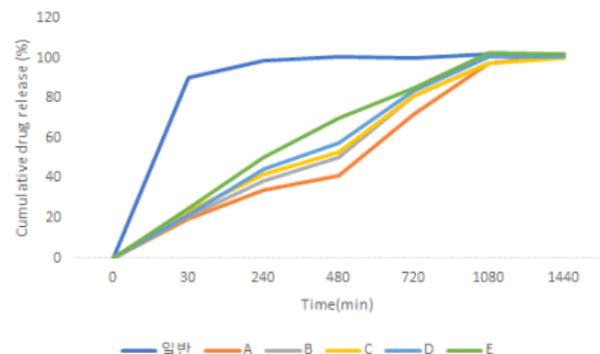
[그림 2] Calibration curve of Loratadine.

[표 4] Contents of sustained-release for Loratadine.

Formulation	Contents(%)
A	100.80±2.12
B	101.42±2.56
C	99.16±0.28
D	100.04±1.67
E	102.18±2.42

4.5 용출시험

Loratadine을 함유한 서방정의 용출시험 결과를 그래프로 나타내었다.



[그림 3] Dissolution profiles of Loratadine

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

검출한계와 정량한계를 구하여 [표 5]에 나타내었다.

[표 5] LOD, LOQ of sustained-release for Loratadine

SE of intercept	0.003499955
SD of intercept	0.005243104
LOD	0.788935922
LOQ	2.390714917

5. 결 론

본 연구는 효과가 지속되는 알레르기 약의 개발을 위해 Loratadine을 이용하여 정제를 제조하였으며, 서방성 제형을 선택하여 각 처방 별 용출 양상 비교와 물리적 평가를 통해 최적의 제형을 확인하고자 하였다. 정제의 물리적 평가와 용출시험을 진행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 각 처방 별 각각 10정을 대상으로 질량편차 시험을 진행한 결과, 각 처방 별 큰 차이는 없었으며 편차 5% 이내에 드는 것을 확인하였다. 이를 통해 제조된 정제의 질량이 균 일하다고 판단하였다.
2. 각 처방 별 10정을 대상으로 마손도를 측정된 결과 모든 처방의 평균 질량 감소가 1.0% 미만인 것을 확인하였다.
3. 각 처방 별 3정을 대상으로 경도를 측정된 결과 C를 제외한 처방들이 4~10kgf 내에 드는 것을 확인하였다.
4. 각 처방을 대상으로 함량평가를 진행한 결과 각 처방에서 함량 기준인 95.0% ~ 105.0%에 포함되는 것을 확인하였다.
5. 각 처방을 대상으로 용출시험을 진행한 결과 본래 목표한 대로 일반정은 초반 용출률이 높고 서방정들은 후반 용출률이 높게 나오는 것을 확인하였다.

위의 내용을 바탕으로 서방정을 만들었다고 판단하였으며 A처방이 서방정에 더욱 적합하다고 판단하였다. 그 이유는 물리적 평가는 경도에서 C를 제외한 처방들이, 마손도에서는 모든 처방이 우수하게 나왔으며 용출 양상이 목표한 대로 나왔기 때문이다. 이에 본 연구는 Loratadine을 함유한 서방성 제제로서 A 처방이 가장 우수하다고 판단하였다.

6. 참 고 문 헌

- [1] 김영옥, 이재천, “다양한 항히스타민제에 대한 교차 과민반응”, 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실, 2;134-137, 5월, 2014년
- [2] Singh Pooja, Bajpai Meenakshi, Srivatava Shruti, “Physicochemical Characterization and Dissolution Enhancement of Loratadine-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin Binary Systems”, College of Pharmaceutical Sciences, Raj Kumar Goel Institute of Technology and Management, 5;1170-1175, 2011
- [3] Malini Haria, Andrew Fitton & David H.peters, “Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders”, Drug Evaluation, 48;617-637, Nov, 2012
- [4] 박시전(Ji Seon Park), 서희 (Hui Seo), 김병진(Byung Jin Kim), 정상영(Sang Young Jeong), 신병철(Byung

Cheol Shin), 옥순홍(Sun Hong Yuk), 황성주(Sung Joo Hwang), 조선행 (Sun Hang Cho), “인다과마이드가 함유된 서방형 과립의 제조 및 용출 특성”, Journal of Pharmaceutical Investigation, 38(2), 5;105-110, 2008

[5] Sung-Hyun Park 1, Hoo-Kyun Choi, “The effect of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs”, 6;35-41, sep, 2006

[6] O Letari 1, A Miozzo, G Folco, P A Belloni, A Sala, G E Rovati, S Nicosia, “Effects of loratadine on cytosolic Ca²⁺ levels and leukotriene release: novel mechanisms of action independent of the anti-histamine activity”, 266(3), 219-27, Feb, 1994

[7] M. Zahirul I. Khan, Dragica Rausl, Ruzica Zanoski, Snjezana Zidar, “Classification of Loratadine Based on the Biopharmaceutics Drug Classification Concept and Possible in Vitro-in Vivo Correlation”, Biological & Pharmaceutical Bulletin, 27(10):1630-5, Nov, 2004

[8] S.B. GANORKAR*, A.A. RATHI, A.R. KONDALAKAR and Y.N. JOSHI, “Spectrophotometric Determination of Loratadine in Bulk and Pharmaceutical Formulations”, Asian Journal of Chemistry, 23(8), 2;3350-3352, Apr, 2011

[9] Rahmouni M., LenaertsV., MassuelleD., Doelker E., M.Johnson and Leroux J.C, “Characterization of binary mixtures consisting of cross-linked high amylose starch and hydroxypropylmethylcellulose used in the preparation of controlled release tablets”, Pharmaceutical Development and Technology, 13;335-348. Sep, 2003

[10] Suresh Bandari, Subash Jadav, Basanth Babu Eedara, Rajeshri Dhurke & Raju Jukanti, “Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Loratadine with Gelucire”, Journal of Pharmaceutical Innovation, 8;141-149, 2014

[11] 김행자, 이승진, “서방정으로부터의 약물 용출에 대한 고분자-약물 상호작용의 영향”, Journal of Korean pharmaceutical sciences, 26(2), 5;131-136, May, 1996

[12] 이진교(Jin Kyo Lee), 양성운(Sung Woon Yang), 이봉상(Bong Sang Lee), 전홍렬(Hong Ryeol Jeon), 이재휘 Jae Hwi Lee), 최영욱(Young Wook Choi), “친수성고분자 및 비이온성 계면활성제를 이용한 펠로디핀 서방정제의 설계”, Journal of Pharmaceutical Investigation, 36(4), 5;271-276, Aug, 2006