

## Ad - Ion 플랫폼 기반 맛 차폐 FDC의 개발

이소연\*, 송예나\*, 배대원\*, 나서윤\*, 조성완\*

\*건양대학교 제약생명공학과

e-mail:dlthdus951753@naver.com

### Development of taste-masking FDC on the Ad - Ion platform

So-Yeon Lee\*, Ye-na Song\*, Dae-Won Bae\*, Seo-Yoon Na\*, Seong-Wan Cho\*

\*Dept. of Pharmaceutics & Biotechnology, Konyang Univ.

#### 요약

주의력결핍과잉행동장애(ADHD)는 지속적인 양상의 부주의 및 과잉행동과 충동성을 특징으로 하는 신경 발달 질환으로 삶의 여러 영역에서 어려움을 초래할 수 있다. 또한, ADHD의 발병률이 증가하면서 이에 따라 ADHD의 치료약물에 대한 연구 또한 급증하고 있다. 현재 ADHD의 치료제로 주의 집중력을 조절하는 신경전달 물질을 증가시키는 치료 약물이 사용되며 그 중에서도 안전하고 효과가 입증된 Atomoxetine의 사용이 주목받고 있다. 하지만 Atomoxetine 원료의 강한 쓴 맛 때문에 성인과 아동 모두 복용이 어려워 환자들의 수용성과 복용순응도가 떨어지고 그에 따른 효능도 저하된다. 따라서 상기와 같은 문제점을 해결하고자 IRP 69(88)와  $\beta$  cyclodextrin을 이용해 Atomoxetine의 물리화학적 특성을 바꿔 약물과의 복합체를 형성해 불쾌한 맛을 개선하고 복용순응도를 향상시킬 수 있도록 Ad-Ion 플랫폼과 FDC 기술을 접목시켜 각 속방형과 서방형의 성질을 가지는 유핵정으로 약물의 방출을 조절해 높은 복용순응도와 치료의 효과를 극대화시킬 수 있는 것을 목표로 가지며 기존 ADHD 치료제의 복용이 어려운 환자들에게 보다 나은 약의 복용을 제공하는 것에 목적을 두고 연구를 진행하였다.

#### 1. 서론

ADHD의 발병률<sup>[1]</sup>은 2021년에 2017년 대비 92.9%가 증가하였고, 연평균 증가율은 17.8%로 점차 증가하는 추세를 보이고 있다. 이에 따라 ADHD에 대한 관심이 증대되는 만큼 ADHD의 치료 약물에 대한 연구<sup>[2]</sup> 또한 급증하고 있다. 그 중, 아토목세틴<sup>[3]</sup>은 ADHD 치료에 대한 FDA 승인을 받은 최초의 비각성제로 ADHD 증상에 효과적으로 작용할 수 있지만 Atomoxetine 원료의 강한 쓴맛 때문에 성인과 아동 모두 복용이 어려워 환자들의 수용성과 복용순응도가 떨어져 그에 따른 효능도 저하된다. 따라서 상기와 같은 문제점을 해결하고자 IRP 88(69)<sup>[4]</sup>과  $\beta$  Cyclodextrin을 이용한 맛 차폐 Ad-Ion 플랫폼 기술을 활용한 Atomoxetine 특유의 쓴맛을 차폐하고자 한다.

더불어 고정 용량 복합체인 FDC(Fixed dose combination) 기술<sup>[5]</sup> 접목하여 약물이 단계적으로 방출할 수 있도록 외층부가 내핵을 감싸는 구조인 유핵정으로 제조하고자 한다

본 연구는 IRP 88(69)과  $\beta$  Cyclodextrin을 이용해 Atomo

xetine의 강한 쓴맛을 차폐시키고 각 속방형과 서방형의 성질을 가지는 유핵정으로 약물의 방출을 조절해 높은 복용순응도와 치료의 효과를 극대화시킬 수 있는 것을 목표로 가지며 기존 ADHD 치료제의 복용이 어려운 환자들에게 보다 나은 약의 복용을 제공하는 것에 목적을 두고 연구를 진행하였다.

#### 2. 본론

##### 2.1 Atomoxetine HCl 수지복합체 제조

양이온 교환 수지인 IRP 69와 IRP 88은 그 용매로써 3차 증류수,  $\beta$ -Cyclodextrin은 메탄올을 이용하였다. 용매 600 mL에 Atomoxetine HCl 40 mg을 녹이고 이온 교환 수지를 첨가하였다. IRP 69와 IRP 88은 40 mg,  $\beta$ -Cyclodextrin은 200 mg 첨가하였다. 용출시험기 제 2법인 Paddle법을 이용해 30.0 $\pm$ 0.5  $^{\circ}$ C로 유지한 후, 50 rpm 교반하였다. 교반을 24시간 진행하여 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24시간마다 상층부액을 뽑아 HPLC(DGU-20A5, SHIMADZU, JAPAN)분석으로 각 수지에 결합된 약물의 포집 양상을 확인하였다. 이를 표 1에 나타내었

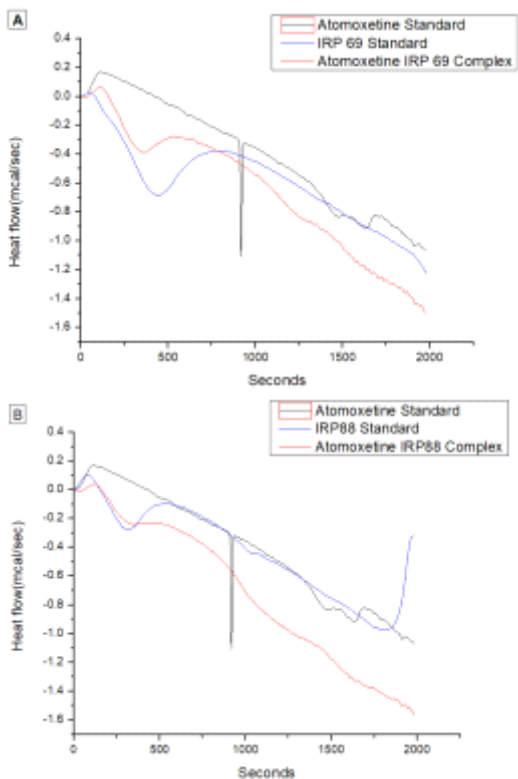
다. IRP 88의 Atomoxetine 이행률이 최대인 4시간을 기준으로 설정하고 포접을 진행하였다. 용액을 감압여과하여 얻은 복합체를 세척한 후 60°C에서 1시간 건조하여 분말 상의 수지복합체를 수득하였다.

[표 1] Transition rate from Atomoxetine to Ion Exchange Resin(%).

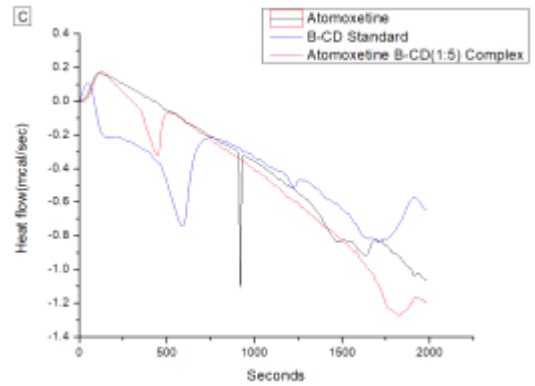
Time(h)	IRP 69	IRP 88
1	27.24	60.15
2	35.21	72.29
3	43.05	78.87
4	47.92	85.75
6	53.43	83.87
8	57.84	81.88
12	61.96	79.08
24	64.35	78.85

### 2.2 Differential Scanning Calorimetry(DSC)

시차주사열측정기(DSCN-650, SCINCO, KOREA)를 사용하여 Atomoxetine standard, IRP 69 standard, IRP 88 standard, β-CD standard와 ATX-IRP 69 수지복합체, ATX-IRP 88 수지복합체, ATX-β-CD 수지복합체를 10 °C/min으로 가열하였고 그 결과는 그림 1에 나타내었다.



[그림 1] DSC thermogram for Ion Exchange Resin. (A)IRP69, (B)IRP88,



(C)β-CD.

Atomoxetine은 903초-938초에서 급격한 흡열피크를 나타냈다. IRP69, IRP88, β-CD 세 가지 이온수지 복합체 모두 900 초 부근에서 흡열반응(Heat flow의 감소)을 보이지 않았으며 standard에 비해 complex에서 넓은 피크를 보여 ATX의 포접이 진행되었다고 판단하였다.

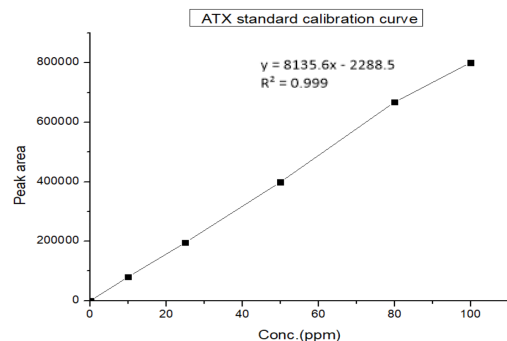
### 2.3 HPLC 분석조건

HPLC(DGU-20A5, SHIMADZU, JAPAN) 분석 조건은 다음과 같다. C<sub>18</sub> column(Phenomenex, KINETEX, Netherlands)을 이용하였다. 이동상은 HPLC grade인 acetonitrile, methanol, 0.032 M ammonium acetate를 55:5:40으로 제조하였고 유속은 0.8 mL/min으로 하였다. 최대 275 nm 파장에서 Cell T temperature는 30 °C, inject volume은 20 μl로 하였다. 모든 샘플은 0.22 μm membrane filter(ProMax, Syringe Filter)로 필터링하여 분석하였다.

### 2.4 분석법 밸리테이션

#### 직선성

각 농도별로 단계적으로 조제한 표준용액을 HPLC로 분석하여 피크 면적비에 대한 농도비의 관계를 표시하는 표준검량선을 작성하였다. Atomoxetine의 농도 대비 크로마토그램의 피크 면적을 변수로 하여 검량선 및 상관계수( $R^2$ )를 통해 직선성을 확인한 결과 10-100 mg/L의 농도범위에서 3회 분석한 검량선의 상관계수는 0.999 이상의 높은 직선성을 보였으며 이를 그림 2에 나타내었다.



[그림 2] Calibration curve of Atomoxetine in standard

solution.

정밀성

반복 정밀성을 통해 확인하였으며, 조제한 시험용액을 6회 반복하여 분석한 결과, 평균 86.9±1.5 %를 나타내었고 상대표준편차(relative standard deviation, RSD)는 1.7 %로 나타났다. RSD 값이 2 % 이하이므로 정밀성이 높다고 판단했다.

[표 1] Evaluation of precision for the determination of Atomoxetine.

Repetition	Peak Area	Conc.(mg/L)
1	725149.3	89.4
2	693775.2	85.6
3	708516.3	87.4
4	697655.7	86.0
5	689096.8	85.0
6	712623.7	87.9
Mean	86.9	
SD	1.51	
RSD(%)	1.74	

검출한계 및 정량한계

검출한계에 근접한 분석대상물질을 함유하는 검체를 가지고 작성된 검량선에 근거하여 회귀직선에서 y 절편의 표준편차  $\sigma$  로 사용하였다. 검량선을 통해 도출된 검출한계는 3.0 mg/L. 정량한계는 9.2 mg/L로 확인하였다.

2.5 정제의 처방

유핵정 제조를 위한 외층부의 속방성 과립과 내핵의 서방성 과립의 처방은 다음과 같다. 내핵의 서방성 과립은 ADHD 치료제인 Atomoxetine을 주성분으로 양이온교환수지인 IRP 69와 IRP 88과 포접시켰다.

외층부의 속방성 과립은 ADHD 치료제인 Atomoxetine을 주성분으로 수용성  $\beta$ -Cyclodextrin과 포접시켰다.

유핵정은 외층부 속방성 과립 500 mg, 내핵 서방성의 과립 100 mg 비율로 타정하여 내핵과 외층부를 포함한 복합제제의 총 중량은 600 mg이 되도록 제조하였다.

[표 2] Prescription for Core Tablet Extended-Release Granules.

Ingredients(100mg)	A	B
Atomoxetine HCl	40	40
Ion exchange 69	40	0
Ion exchange 88	0	40
Lactose	20	20
MCC	30	30
PVP K-30	5	5
Mg.st	5	5

[표 3] Prescription for Outer Tablet Immediate-Release Granules.

Ingredients(500mg)	A
Atomoxetine HCl	40
$\beta$ -Cyclodextrin	40
Mannitol	405
Crospovidone	25
PVP K-30	25
Mg.st	5

2.6 정제의 평가

대한민국약전 12개정을 토대로 중량편차, 마손도 시험, 경도 시험, 용출 시험을 실시하였다.

중량편차

내핵정 10정을 무작위로 선정해 진행한 중량편차 측정 결과를 표 5에 나타내었다. 모든 처방이 허용범위  $\pm 10\%$  이내에 들어 적합하다고 판단하였다.

[표 5] Results of Uniformity of Dosage Units.

Formulation	Average value(mg)	S.D	Acceptance value(%)
A	588.8	16.9	2.9

마손도 시험

마손도 측정기를 이용하여 제조한 코팅정제의 마손도를 측정 한 결과를 표 6에 나타내었다. 모든 처방에서 질량 감소가 1.0 % 이내를 만족하여 위 처방이 기준에 적합한 것으로 판단 하였다.

[표 6] Results of Friability Test.

Formulation	Tablet weight (g)	Loss weight (g)	Friability(%)
A	7.56	7.53	0.4

경도 시험

각 처방에서 3정을 무작위로 선택하여 경도를 측정 한 결과

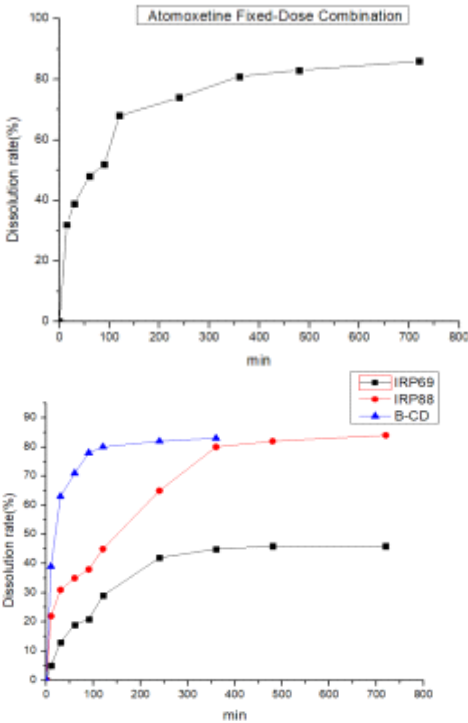
를 표 7에 나타내었다. 시험 결과 각 정제의 경도가 5~10 kgf 사이에 포함되어 적합한 것으로 판단하였다.

[표 7] Results of Hardness Test.

Formulation	Hardness(kgf)
A	11.92±0.36

*In vitro* 용출 시험

대한민국약전 12개정 용출시험법 중 제 2법(Paddle 법)에 따라 5 mL씩 시험액을 채취하였으며 판정법에 따라 용출되는 양상을 확인해 그림 3에 나타내었다. 주원료인 Atomoxetine과 IRP 69를 흡착시켜 정제의 내층부인 서방형은 용출률이 80 % 이하로 목표했던 용출률을 달성하지 못하였다. 하지만 IRP 88의 경우 12시간 내외 80 % 이상의 용출률을 달성하였다. Atomoxetine에 β Cyclodextrin이 포접된 정제의 외층부인 속방형의 경우, 2시간 내외 80 % 이상의 용출률을 달성하였다.



[그림 3] Dissolution rate of Atomoxetine Fixed-Dose Combination and tablets containing each resin.

3. 결론

결론적으로 본 연구에서는 IRP 88과 β Cyclodextrin이 Atomoxetine에 흡착 및 포접되는 양상을 HPLC를 통해 확인하였고, 함량평가 및 관능평가를 통해 Atomoxetine 원료의 쓴맛이 효과적으로 차폐되어 지속적인 복용의 어려움으로 약효가 감소되는 환자의 치료에 긍정적인 영향을 기대할 수 있을 것으로 예상된다. 또한, 본 연구에서 제조한 FDC 형태의

제형은 약물의 방출을 정밀하게 조절함으로써 투여 빈도를 줄임과 동시에 즉각적인 효과와 약효의 꾸준한 지속성을 통해 높은 복약순응도와 치료 효과를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- [1] Interpersonal difficulties if left untreated into adulthood Attention and behavioral disorders (ADHD), up 92.9 % from 2017, National Health Insurance, (2023).
- [2] Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drugs Market by Product and Geography - Forecast and Analysis 2021-2025, Technavio, (2022).
- [3] Shuying Li, Ying Zhang, Abdur Rauf Khan, Shuwang He , Yingxin Wang, Jiangkang Xu, Guangxi Zhai, Quantitative prediction of the bitterness of atomoxetine hydr ochloride and taste-masked using hydroxypropyl-Cyclo dextrin: A biosensor evaluation and interaction study, A sian Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 15, Issue 4, 492-505, (2020).
- [4] Baher A. Daihom, Ehab R. Bendas, Magdy I. Mohamed, Alia A. Badawi, Domperidone resinate complex as new formulation for gastroretentive drug delivery, Journal of Drug Delivery Science and Technology , 58, (2020).
- [5] Choi, Lee, Nam, Jeong, Use of SGLT2 inhibitor/metform in fixed dose combination in Korea, Korean J Clin Pharm, Vol. 32, No. 1, 13-19, (2022).