약제학회지(1992), 제22권 제3호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 22, No. 3, 205-210(1992)

피막법에 의한 경구투여용 제어방출제제의 개발-III
— 테오필린함유 제어방출제제의 제조 및 사람의 타액중 농도로부터의 평가 —

심창구† · 김종국 · 이민화 · 김신근
서울대학교 약학대학
(1992년 6월 10일 접수)

Development of Controlled Release Oral Drug Delivery System by Membrane-Coating Method-III
— Preparation of Theophylline Tablets and Pharmacokinetic Evaluation in Man —

Chang-Koo Shim†, Chong-Kook Kim, Min-Hwa Lee and Shin-Keun Kim
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
(Received June 10, 1992)

In order to develop a controlled-release oral drug delivery system (DDS) of theophylline (TP), microporous membrane-coated tablets were prepared and evaluated *in vitro* and *in vivo*. Rapidly water-soluble core tablets of TP (300 mg) were prepared by wet granulation and compression technique. Then the core tablets were spray-coated with polyvinylchloride (PVC) in which micronized sucrose particles were dispersed. Effect of formula compositions of coating suspensions on the pharmaceutical characteristics such as membrane strength and dissolution was investigated *in vitro*. The membranes remained unbroken in pH 1.2 buffer at 37℃ at least for 2 hours after the disintergration test. TP was released from the coated-released tablets at a zero-order rate over 8 hours. The release at pH 1.2 and 4.0 was similar in rate but a little more rapid than that at pH 6.8. The coated tablets were administered to three healthy male volunteers and their saliva profiles of TP were compared with those from the commercial sustained release TP tablets such as Slo-bid and Asconthin. Saliva TP concentrations from the coated tablets were successfully sustained over 48 hours after the dosing and were comparable to those of the commercial sustained-release tablets. The membrane-coating technique is very simple and does not need any sophisticated equipments. In this respect, the membrane-coated tablets may be superior to the commercial sustained-release tablets and this technique is worth adopting by the pharmaceutical industries.

Keywords—oral drug delivery system, controlled release, membrane-coated tablets, theophylline, polyvinyl chloride, sugar particle, microporous membrane, zero-order release, saliva concentration, pharmacokinetics.

경구투여는 약물을 순환혈중으로 보내는 여러가지 투여경로 중에서 가장 편리하고 안전한 방법이다. 그러나 경구투여를 정맥주사와 같은 투여방법과 비교하면 나름대로의 단점도 갖고 있다. 예컨대, 1) 약물의 용출이나 위장관 흡수가 위장관 부위에 따라 차이나는 pH에 의해 영향받는 경우에는 약물의 흡수가 일정하기 어렵고, 2) 약물이 위장관 내에서 분해되거나 초회통과효과를 받기쉽고, 3) 약물의 흡수가 식사의 영향을 받으며, 4) 제제가 흡수부위를 지나는 동안에 약물의 용출이 다 일어나지 않을 경우에는 생체내이용률이 낮아진다는 점 등이 그 예이다. 때문에 유효혈중농도를 충분시간 동안 유

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

지시켜줄 수 있는 경구용 제어방출 제제를 개발하는 일은 의외로 쉽지 않다.

경구용 DDS에 대해서는 저자 등[1-7]을 비롯한 많은 연구자의 보고가 있다. 이 중에서 다공성 막으로 나정을 코팅하여 방출을 제어하는 방법[6-8]은 그 간편성과 효율성 때문에 특히 관심을 모으고 있는 방법이다. 저자 등은 이미 이 방법을 써서 아세트아미노펜의 제어방출 정제의 개발에 관하여 보고[6,7]한 바 있다. 이 방법의 요점은 속용성 핵정을 제조한 후 이를 다공성 피막으로 코팅하는 것이다. 다공성 피막은 물에 잘 녹는 입자(백당,[9] 탄산칼슘 또는 인산칼슘[8])를 막물질(PVC,[9,10], styrene-butadiene latex[8])에 분산시킨 후 핵정에 분무 코팅하여 형성시키는 것이 보통이다.

이 연구에서는 정제 피막기술을 이용하여 테오필린의 제어방출 제제를 제조하여 *in vitro* 및 *in vivo*에서 평가하였다. 테오필린은 천식이나 장해성 기관지 질환에 널리 이용되고 있으나, 유효혈중농도 범위가 좁고,[11] 혈중농도 반감기가 특히 어린이[12]에 있어서 짧기 때문에 지속성제제의 개발이 요구되고 있는 약물로, 실제로 시중에 이미 여러가지 지속성 제제가 판매되고 있다. 그러나 이들 시판제제들은 대개 복잡한 처방이나, 고도의 기술 또는 고가의 제조설비를 필요로 하고 있기 때문에 좀더 간편한 기술로 이들 시판품과 동등 또는 그 이상의 품질을 갖는 제제를 제조하는 것은 의미깊은 일로 생각되었다. 이 연구에서는 이와 같은 점에 주목하면서 테오필린의 제어방출성 피막정을 제조하고 평가하였다.

실험 방법

시약, 기기 및 기구

시약 및 재료로는 테오필린(theophylline ; Merck), 유당(lactose, DMV Veghel), hydroxy propyl cellulose(Shin-Etsu Chem. Co.), Tween 80(Nippon Oil & Fats Co.), Primojel(Generichem), 스테아린산마그네슘(화덕화학), 탈크(화덕화학), polyvinylchloride(PVC ; Wako Pure Chem. Co.), 폴리에틸렌글리콜 6,000(PEG 6,000 ; Nippon Oil & Fats Co.), 백당(삼양사), 메틸에틸케톤(Merck) 등을 사용하였다.

Table I—*Formula of Core Tablets of Theophylline (3,000 tablets)*

Theophylline	900.0g
Lactose	350.4g
HPC	18.0g
Primojel	9.6g
Tween 80	6.0g
Mg-stearate	3.0g
Talc	3.0g
Total	1,290g

기기 및 기구로는 진동과립기(oscillatory granulator AR-400 ; Erweka Apparatebau G.m.b.H.), 진공건조기(vacuum dryer VWR 430 ; VWR Science), 함습도시험기(moisture tester F-1A ; Kett Electric Lab.), 타정기(F-3 ; Manesty), 붕해도시험기(DT-4 ; 화인기기), 정제경도시험기(Schleuniger), 용출시험기 276-A ; Hanson Research), 정제 마손도시험기 FAT-1, 화인기기), 젯트밀(JMRS-80 ; Fryma-Maschinen AG), 호모믹서(Model A, Tokushu Kikai Kogyo Co.) 및 hot plate stirrer 등을 사용하였다.

핵정의 제조

Table I의 처방에 따라 테오필린(100메쉬 이하)에 유당(200메쉬 이하)을 섞어 비닐 백 속에 넣고 흔들어 혼합한 후, 필요량의 Tween 80이 녹아있는 10%(w/v) HPC 수용액을 넣어 연합하였다. 이를 진동과립기(16메쉬)에서 과립으로 만든 후 과립의 함습도가 0.5% 이하가 될 때까지 50℃ 진공건조기에서 건조하였다. 건조된 과립을 20메쉬 체로 정립하고 붕해제인 Primojel, 스테아린산 마그네슘, 탈크 등을 혼합한 후 타정기를 써서 직경 10.0 mm, 두께 5.0 mm이고 위 아래가 둥근 핵정을 타정하였다.

이렇게 만들어진 핵정 1정은 중량이 429.1± 10.0 mg. 테오필린 함량이 296.2± 8.5 mg, 경도는 9.8± 2.4 Kp, 붕해시간은 10분 이내, 마손도는 0.5% 이내, 두께는 5.0 mm이었다.

다공성필름코팅

먼저 시판 백당을 젯트밀을 써서 4회 반복분쇄(노즐 높이 : 10)하여 입자크기를 10마이크로메터가 되게한 후 이 백당과 PVC, PEG 6,000 등을 Table II의 처방에 따라 혼합하여 다공성 막 형성을 위한

Table II—*Compositions of Coating Suspensions*

No.	I	II	III	IV
PVC (g)	10.8	6.75	6.75	5.4
Sucrose (g)	18.0	22.5	22.5	24.0
PEG 6000 (g)	1.2	0.75	0.75	0.6
Methyl ethyl ketone (ml)	200	200	200	200
Coat weight per table (mg)	20	20	15	20

Expressed as amount needed to coat core tablets of 500g

코팅액을 조제하였다. 코팅액은 PVC(n=1,100)와 PEG 6,000을 methyl ethyl ketone 용매에 넣고 hot plate stirrer 위에서 60℃ 에서 가온교반하여 완전히 용해시킨 다음에 미세화한 백당을 넣고 호모게나이즈하여 현탁시켜 제조하였다. 다음 앞에서 타정한 핵정 100정을 batch size 100정인 코팅팬에 넣고 20 rpm으로 회전시키면서 이 코팅액을 반복적으로 분무, 건조시켜 코팅은 처방 I-III에 대해서 각각 코팅층의 무게가 1정당 약 15 또는 20 mg이 되도록 서로 다른 두께로 시행하였다.

필름코팅정의 *in vitro* 제제특성평가

필름코팅 정제의 막의 물리적 안정성을 평가하기 위하여 이 정제 10정을 대한약전 제5개정의 붕해도 시험법에 따라 붕해도 시험기에 넣고 37℃ 에서 2시간 동안 붕해시험을 한 후 정제의 막이 온전한가 여부를 봄으로써 막의 안정성을 평가하였다. 또 이 정제의 붕해도 및 약물용출시험(pH 1.2, 4.0, 6.8)은 각각 동 약전의 해당시험법에 준하였다. 단 용출시험시 용출액을 취하는 부위는 0.22 μm의 멤브레인 필터가 장착된 것을 사용하였다. 이 때 용출된 테오필린은 272 nm에서의 흡광광도를 측정하여 정량하였다.

필름코팅정의 사람에서의 *in vivo* 평가

상기 제제학적 평가결과로부터 코팅액 처방 No. III으로 코팅하여 제조한 필름코팅정(coat weight 15 mg, 테오필린 함량 이론치 300 mg)을 선택하여 *in vivo* 특성평가를 하였다. 한편 이와 비교할 정제로는 시판 지속성 테오필린 정제인 William H. Rorer사의 Slo-bid정(테오필린 함량 200 mg)과 현대약품의 아스콘틴정(테오필린함량 225 mg)을 선택하였다. 이 정제들을 복용할 지원자로서는 3명의 건강한 성인 남자(A : 25세, 68 kg, 172 cm ; B : 26세, 58 kg, 170 cm ; C : 26세, 57 kg, 165 cm)를 택하였다. 이들에게 실험의 내용에 관하여 설명을 하여 서면동의를 얻은 후, 하룻밤 동안 절식시키고 다음날 아침 8시에 상기 정제 1정을 냉수 200 ml로 복용케하였다. 약물 복용 4시간이 지난 시점부터는 음식물 섭취를 평소와 같게 자유롭게 허용하였으나 4시간 동안은 일체의 음식물 섭취를 금지하였다.

정제투여 후 혈중 테오필린 농도의 모니터링은 경시적으로 타액을 샘플링하여 타액중 약물농도를 정량하는 간이법을 택하였다. 이는 테오필린의 경우, 타액 중 농도는 혈장중 농도와 거의 같음이 당 연구실에서 재차 확인된 바[13] 있기 때문이다. 타액의 채취 및 타액중의 테오필린 정량은 정과 심의 전보[14]에 준하였다.

필름 코팅정의 투여 실험을 한 뒤 1주일 간격으로 Slo-bid 정과 아스콘틴 정을 동일한 방법으로 투여하여 실험하였다.

약물체내속도론 파라메타는 실측치로부터 각인의 C_{max}와 T_{max}를 읽었으며, 무한대 시간까지의 AUC는 trapezoidal rule로부터, 또 *in vivo* 지속성의 지표인 평균타액중 체류시간(MRT)는 상법에 따라 AUMC/AUC로부터 계산하였다.

결과 및 고찰

필름코팅정의 *in vitro* 제제특성(막의 안정성, 핵정의 붕해성, 약물의 방출)

Table I 처방에 따라 제조한 핵정은 약전의 붕해시험법에 따라 시험할 때 모두 5분이내에 붕해되는 양호한 붕해특성을 보였다. 이 핵정을 Table II의 처방으로 필름코팅을 할 때, 제조공정상 특별히 문제가 되는 점은 발견되지 않았다. 또 이 필름코팅 정제는 어떤 것이건 상술한 막안정성 시험 후 막이 찢어져 있거나 안의 약물이 새어나오는 틈이 생기거나 하는 일이 없이 매우 안정하였다. 4가지 처방의 필름 코팅을 한 정제로부터의 약물 용출시험 결과는 *Fig. 1*과 같다. *Fig. 1*은 pH 1.2, pH 4.0 및 pH 6.8에서 시험한 결과이다. 이 그림들은 코팅액의 처방이나 coat weight에 따라 용출속도에 차이가 나기는 하지만, 어느 것이나 0차 방출양상을 보여주고 있다. 방출속도는 코팅의 무게가 적을수록, 또 막중 백당의 함량이 많을수록 커지는 양상을 보였다. 이와 같은

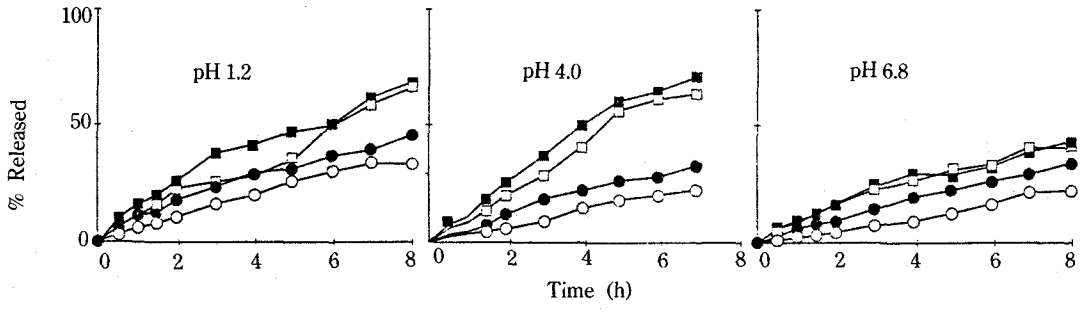

Figure 1—Dissolution of theophylline from the membrane-coated tablets coated with suspensions of various formula in Table II at pH 1.2, 4.0 and 6.8.
Key; ○: Formula No.I, ●: Formula No.II, □: Formula No.III, ■: Formula No.IV.

결과는 저자 등이 아세트아미노펜의 필름코팅정을 제조하여 시험한 결과[6]와 일치하였다.

테오필린의 방출속도에 미치는 pH의 영향

Fig. 2는 Fig. 1의 각직선의 기울기(즉 0차방출속도)를 pH에 대해 플롯트한 결과이다. 이로부터 테오필린의 방출속도는 용출액의 pH 변화에 그다지 민감하지 않음을 알 수 있었다. pH가 산성용액에서 방출속도가 다소 높은 것은 테오필린이 염기로서 산성에서의 용해도가 중성이나 알칼리성에서보다 높은 데에 기인하는 것으로 생각되었다. 이상의 결과들을 전보[6]에 비추어서 생각해 볼때, PVC 필름 중에 분산되어 있던 백당 입자가 먼저 녹아나와 생긴 세공을 통해 테오필린이 방출되는 것으로 생각되었다. 요컨대 멤브레인 코팅법은 테오필린의 0차방출 기법으로 만족할만한 효과를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

***In vivo* 타액중 농도추이로부터의 평가**

코팅액 No.III으로 코팅한 정제를 상술한 방법에 따라 건강한 남자 3인에게 복용시킨 후의 타액중 테오필린 농도추이는 Fig. 3, 4와 같다. Fig. 3은 개개인의 타액 중 농도추이이고, Fig. 4는 3인의 평균치를 시판 지속성 정제 두 가지와 비교한 결과이다. 각 개인의 타액중 농도추이는 2-3개의 다중피크를 보였다. 본 연구에서 제조한 정제의 경우 대체로 첫번째 피크(T_{max} 1)는 투여 후 4-8시간 이내에 나타났고 두번째 피크(T_{max} 2)는 12시간 후에 나타났으며 첫번째 피크의 높이(C_{max} 1)가 두번째 피크(C_{max} 2)보다 높았다. 이와 같은 다중 피크현상은 경구투여된 약물에 대해 종종 보고되고 있는 현상으로 많은

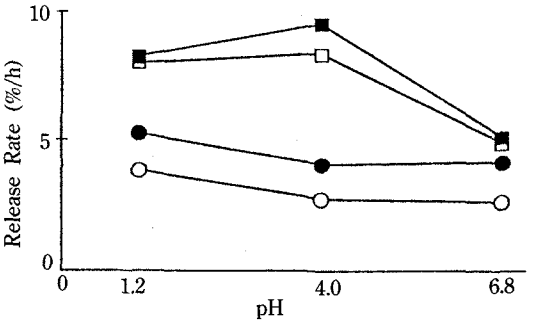

Figure 2—Effect of pH of the dissolution medium on the zero-order release rate (%/h) of theophylline from the membrane-coated tablets. For symbols, see Fig. 1.

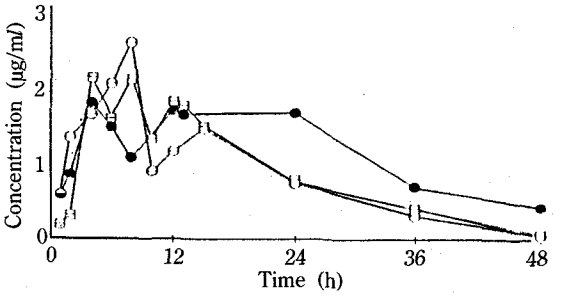

Figure 3—Saliva theophylline profiles after oral administration of the membrane-coated tablet coated with Formula No.III in male healthy fasted subjects.
Key; ○: Subject A (25 yr, 68 kg, 172 cm), ●: Subject B (26 yr, 58 kg, 170 cm), □: Subject C (26 yr, 57 kg, 165 cm).

연구[15]에도 불구하고 그 정확한 기전은 아직 규명되지 않았다.

Fig. 4에서 보듯, 본 연구에서 제조한 정제 투여

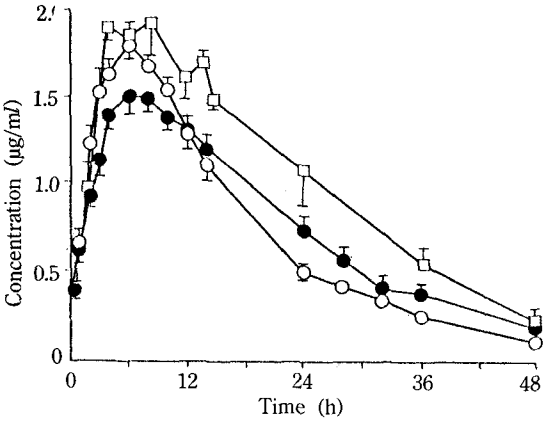

Figure 4—Mean saliva concentration profiles of theophylline after oral administration of the membrane-coated tablets coated with Formula III suspension (□) and commercial controlled release tablets, Slo-bid tablets (●) and Asconthin tablets (○) to the three subjects.

후의 타액중 농도 추이는 시판 Slo-bid 정이나 아스콘틴 정에 비해 약간 높은 농도추이를 나타냈으며 투여 후 48시간까지 테오필린을 정량할 수 있었다. 이로부터 구한 AUC는 50.2± 13.6 h/ml이었으며 MRT는 21.0± 7.0h이었다. 시판 지속성 제제인 Slo-bid와 아스콘틴의 MRT는 각각 17.7± 1.0h과 14.9± 0.8h이었고 시판 속용정의 MRT는 12시간[14]이었다. 그러나 속용정을 제외한 3 지속성제제간의 AUC와 MRT차는 유의성있는 것은 아니었다.

In vivo 실험의 결과로부터 본 연구에서 제조한 정제는 유명한 지속성제제인 Slo-bid 등에 비해 동등 또는 그 이상의 지속성을 나타냄을 알았다. 이 정제의 제조공정에 특수한 장비나 시설이 필요하지 않은 점, *in vitro*에서 필름이 찢어지지 않고 안정하다는 점, 타액중 농도 즉 혈장중 농도의 지속성이 양호하다는 점 등을 종합하여 볼 때, 이 필름코팅 기술은 제어방출성 경구투여용 정제를 제조하는 데에 간편히 이용할 수 있는 매우 유용한 기술이라고 생각되었다.

감사의 말씀

이 연구는 과학재단의 목적기초연구비(1987-1989)에 의해 수행되었다.

문 헌

1) C.K. Shim and K. Park, Examination of drug release from enzyme-digestible swelling hydrogels, *Proceedings of 16th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, p.219 (1989).
2) C.K. Shim, K.R. Kamath, W.S.W. Shalaby and K. Park, Swelling and drug release properties of enzyme-digestible PVP hydrogels, *Pharm, Res.*, **6**, s-134 (1989).
3) H.J. Lee, M.H. Lee and S.K. Kim, Preparation and evaluation of ethylcellulose microcapsules of indomethacin, *Arch. Pharm. Res.* **7**, 33 (1984).
4) C.H. Kim, C.K. Shim, M.H. Lee and S.K. Kim, Preparation of furosemide retard tablets using hydroxyethylcellulose as matrix forming material, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**, 47 (1987).
5) J.M. Yu, C.K. Shim, M.H. Lee and S.K. Kim, Dissolution of chlorpheniramine maleate from sustained-release tablets containing CPM in the coated film layer, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 89 (1990).
6) C.K. Shim, K.M. Kim, Y.I. Kim and C.K. Kim, Development of controlled release oral drug delivery system by membrane-coating method-I: preparation and pharmaceutical evaluation of controlled release acetaminophen tablets-, *Arch. Pharm. Res.*, **13**, 151 (1990).
7) C.K. Shim, M.A. Kim, M.H. Lee and S.K. Kim, Development of controlled release oral drug delivery system by membrane-coating method-II: correlation between acetaminophen concentration in plasma and saliva samples of man, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 29 (1990).
8) R. Bodmeier and O. Paeratakul, Microporous membrane-coated tablet prepared with aqueous latexes, *Proceedings of the 16th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, p.68 (1989).
9) G. Kallstrand and B. Ekman, membrane-coated tablets: a system for the controlled release of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 772 (1983).
10) C.F. Lerk, Preparation in solid form with controlled constant active substance delivery, *Ger.*

Offen., **2,350**, 193 (1974).
11) P.A. Mitenko and R.I. Ogilvie, Rational intravenous doses of theophylline, *N Eng. J. Med.*, **289**, 600 (1973).
12) D.E. Zaske, K.W. Mitler, E.M. Strem, S. Austrian and P.B. Johnson, Oral aminophylline therapy: increased dosage requirements in children, *J. Am. Med. Assoc.*, **237**, 453 (1977).
13) K.H. Park, H.T. Shin, J.S. Choi, W. Kim and K.I. Kim, Theophylline pharmacokinetics in healthy Korean, *Abstracts*, 35th Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea; Seoul, Korea, October, 1986; p.143.
14) B.H. Chung and C.K. Shim, Dissolution of theophylline from sustained-release dosage forms and correlation with saliva bioavailability parameters, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 784 (1987).
15) C.K. Shim and H.W. Lee, Mechanism of multiple peak phenomenon in the plasma profile of drugs following oral administration, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **21**, 201 (1991).