

## 양이온교환수지복합체에 의한 페닐프로판올아민염산염의 제조 및 평가

김인규 · 이경태\* · 서성훈\*<sup>†</sup> · 김종국\*\* · 김동현\* · 노영수\*  
식품의약품안전청, \*경희대학교 약학대학동서약학연구소, \*\*서울대학교 약학대학  
(1999년 8월 19일 접수)

### Preparation and Evaluation of Phenylpropanolamine HCl by Complexation with Cation Exchange Resin

In-Kyu Kim, Kyung-Tae Lee\*, Seong-Hoon Seo\*<sup>†</sup>, Chong-Kook Kim\*\*,  
Dong-Hyun Kim\* and Young-Soo Rho\*

Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-704, Korea  
\*College of Pharmacy and Kyunghee East-Weat Pharmaceutical Research institute,  
Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea  
\*\*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea  
(Received August 19, 1999)

**ABSTRACT**—This study was prepared to develop the sustained release dosage form of phenylpropanolamine hydrochloride (PPA) by complexation with cation exchange resin(CER). The PPA-CER complex was confirmed by differential scanning calorimetry(DSC) thermogram, indicating a relative shift of an endometric peak of PPA to higher temperature. The loading efficiency was increased as the amount of PPA was increased as well as the time of fractional exchange was advanced as the temperatures were increased. Loading efficiency, fractional exchange, reaction rate constant and activation energy were highly dependent on the temperature and drug : resin ratio. The optimal ratio of PPA and resin was estimated to be 10:10 for the sustained release.

**Keywords**—Cation-exchange resin, Phenylpropanolamine HCl, Sustained release, Differential scanning calorimetry thermogram

경구 투여방법은 약물을 투여하는 가장 안전하고도 편리하며 유효한 경로이며, 제어방출형제제나 지속성방출제제는 장시간 혈중농도를 일정하게 유지시키는 데 간단하고도 용이하다. 일반적으로 경구를 통한 제어방출형제제나 지속성제제의 제법 약물의 입자도나 부형제등을 변형하는 방법, 약물을 기질에 분산시키는 방법, 약물이나 정제같은 제형자체를 코팅하는 방법, 약물을 이온교환수지(ion exchange resin : IER)와 같은 물질과 결합을 시키는 방법등이 있으며, 실제 의약품 제조하는 단계에서는 여러 방법을 적절히 상호 응용할 수도 있다.<sup>1-8)</sup>

약제학적인 측면에서 이온교환수지는 정제의 붕해제나,<sup>3)</sup> 약물과의 복합체 형성에 의한 약물의 불쾌한 맛을 개선하거나,<sup>4,5)</sup> 최근에는 서방출성 액제류의 약물수용체로서 주목을 받고 있다.<sup>5)</sup> 방출제어성을 보다 향상시킬 목적으로 약물-수지복합체를 고분자물질로 microencapsulation하는 방법이 보

고되었으나<sup>6-8)</sup> 이온교환수지는 수분을 흡수하면 팽윤하는 성질이 있으므로, 수용액 중에서 약물이 방출될 때 microcapsule내의 복합체가 팽윤되어 피막물질이 파괴됨으로써 방출 제어성이 저하되는 문제점이 있다. 1980년 미국 Pennwalt사의 Raghunathan등은 약물-수지복합체를 PEG4000으로 전처리한 후 ethylcellulose로 microencapsulation 함으로서, 수용액 중에서 약물이 방출될 때에도 피막물질이 파괴되지 않고 방출제어성이 우수한 system(Pennkinetic™ system)을 개발하여 제품을 시판하는데 성공하였다.<sup>9,10)</sup>

김 등은<sup>11)</sup> 지속성소아용액상제제를 개발하고자 브롬화수소산 텍스트로메트로판-이온교환수지(Amberlite CG 120)복합체를 만들고, 비용매첨가법에 의해 Eudragit RS로 코팅하여 pH, 용출용매의 이온강도, 약물/수지의 비가 용출률에 미치는 영향과 코팅하지 않은 복합체 및 Eudragit RS로 9.5% 및 18.5%로 코팅한 복합체의 용출률을 보고하였다.

페닐프로판올아민염산염(PPA)은 미국약전 및 영국약전 등<sup>12-13)</sup>에 수재되어 있는 의약품으로, 감기에 따른 비점막 및 비강의 충혈 완화 부비강염, 비염, 고초열 및 식욕억제

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)961-0371, E-mail : seong@nms.kyunghee.ac.kr

제로 쓰이고 있는 4급암모늄염으로 반감기가 3.0~4.4 hours, 분포용적이 4.5 L/Kg, pKa가 9.1인 페닐프로판올아민은 약리학적으로 ephedrine과 유사한 합성부교감신경흥분제이다.

본 연구에서는 페닐프로판올아민염산염을 양이온교환수지와 복합체를 만들고 열시차 분석법으로 복합체형성을 확인하였으며, 약물과 양이온교환수지의 결합비율을 최적화하기 위해 온도와 약물농도의 비율을 달리하여 이온교환분율, 반응속도상수 및 활성화에너지 수치를 비교 평가함으로써 양이온 교환수지복합체에 페닐프로판올아민염산염의 제어방출형 제제를 제조하고자 하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

Phenylpropanolamine HCl(PPA)은 Sigma Chemical Co. (USA), Amberlite IRP 69는 Rohm and Haas Co.(Germany), methylene chloride는 Wako Co.(Japan), trifluoroacetic anhydride는 Janssen Chimica(Belgie)에서 각각 구입하여 사용하였으며 기타 시약류는 시판 특급품을 사용하였다. 기기로는 시차열분석기(differential scanning calorimeter, Du Pont), spectrophotometer(Milton Roy), 약전체(청계상공사) 등을 사용하였다.

### 약물-수지복합체의 제조

강산성이온교환수지인 Amberlite IRP를 이용한 수지의 전처리는 전보<sup>14)</sup>에 따랐으며 약물수지복합체의 제조는 Keating의 batch process<sup>15)</sup>에 따라 행하였다. 나트륨염상태의 수지 10 g을 삼각플라스크에 취하여 탈이온수 100 ml를 넣고 300 rpm으로 30분간 교반한 다음, PPA 일정량을 넣고 500 rpm의 속도로 교반하면서 일정시간 마다 상층부액 일정량을 취하여 여과하고 탈이온수로 희석하여 파장 257 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이온결합에 의한 약물-수지복합체 형성과정은 이온교환율과 반응속도등을 사용하여 측정하였으며, 흡광도가 일정하게 되었을 때 교반을 멈추고 여과하였다. 탈이온수로 유리약물이 없도록 충분히 세척하고 복합체를 건조기에서 50°C에서 항량이 되도록 건조하였다.

### 약물 함유 효율에 대한 농도의 영향

약물 함유 효율에 대한 농도의 영향을 조사하기 위하여 나트륨염상태의 수지 10 g에 PPA의 양을 2.5 g, 5 g, 7.5 g 및 10 g으로 변화시키며 가하여 결합효율 및 결합량등을 관찰하였다.

### 약물 함유 효율에 대한 온도의 영향

약물 함유 효율에 대한 온도의 영향을 조사하기 위하여 수지와 약물의 복합체 제조시에 용매의 온도를 20, 30, 40 및 50°C로 조정하여 온도의 변화에 따른 결합효율 및 결합량 등을 관찰하였다.

### 시차열분석법(DSC)에 의한 확인

PPA, Amberlite IRP 69, 약물-수지(10:10)의 물리적혼합물과 이온결합복합체(10:10)를 검체로 하여, 시차열분석기에 의하여 온도변화 양상을 시험하였다.

### 약물-수지복합체 중의 약물함량

PPA 일정량을 취하여 0.1 N 염산액을 넣어 녹이고 ml당 0.1, 0.3, 0.5, 0.7 및 0.9 mg함유하는 표준액을 만들어, 파장 257 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 작성하였다. 검액은 약물-수지복합체 100 mg을 취하여 0.1 N 염산액 50 ml를 넣어 충분히 진탕하여 여과하고 다시 용제 40 ml를 넣어 추출하고 여과, 세척하고 용제를 넣어 100 ml로 하여 검량곡선에 따라 정량하였다.

## 결과 및 고찰

### 약물-수지복합체 제조

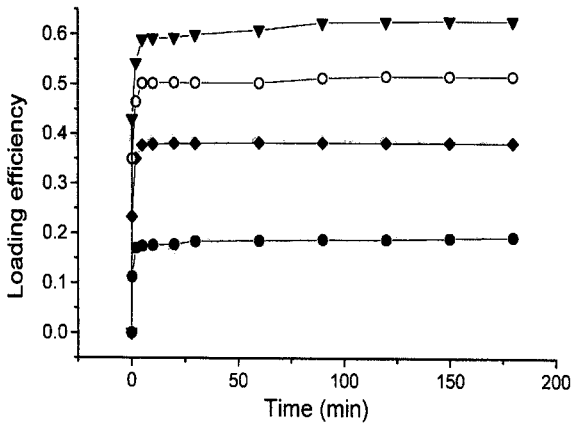
약물수지복합체는 Keating의 batch process<sup>15)</sup>에 의하여 제조하였으며, 무한시간에서의 약물교환량( $Q_{\infty}$ )에 대한 일정시간( $t$ )에서의 약물교환량( $Q_t$ )의 비(比)인 이온교환분율( $F$ )은 수지입자가 균일한 구형이고, 유일한 유속과정이 입자분산 일 때 결과는 Boyed등의 식<sup>16)</sup>에 따라 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$F = \frac{Q_t}{Q_{\infty}} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\exp(-n^2 Bt)}{n^2}$$

여기서  $n$ 은 정수이고, 속도상수인  $B$ 는  $B = \pi D/r^2$ 이고,  $D$ 는 이온교환과정의 유효분산계수이며,  $r$ 은 수지의 평균입자반경이다. 실험시의 속도상수를 구하기 위하여 입자분산등식<sup>17)</sup>에서 해당되는 이론치  $Bt$ 와 실험치로부터  $F$ 값을 구하였다.

### 약물함유효율에 대한 농도의 영향

Figure 1은 강산성이온교환수지 10 g에 각 약물 2.5 g, 5 g, 7.5 g, 10 g을 결합시킬 때 3시간까지 반응액의 농도를 측정하여 상대적으로 수지 g당 결합한 약물의 g수를 계산한 것으로 모든 비율의 결합체에서 10분 이내에 모두 이온교환결합이 진행된 것을 보여주고 있다. 약물과 수지의 비 2.5:10, 5:10, 7.5:10 및 10:10에서 각각 0.193, 0.383, 0.518,

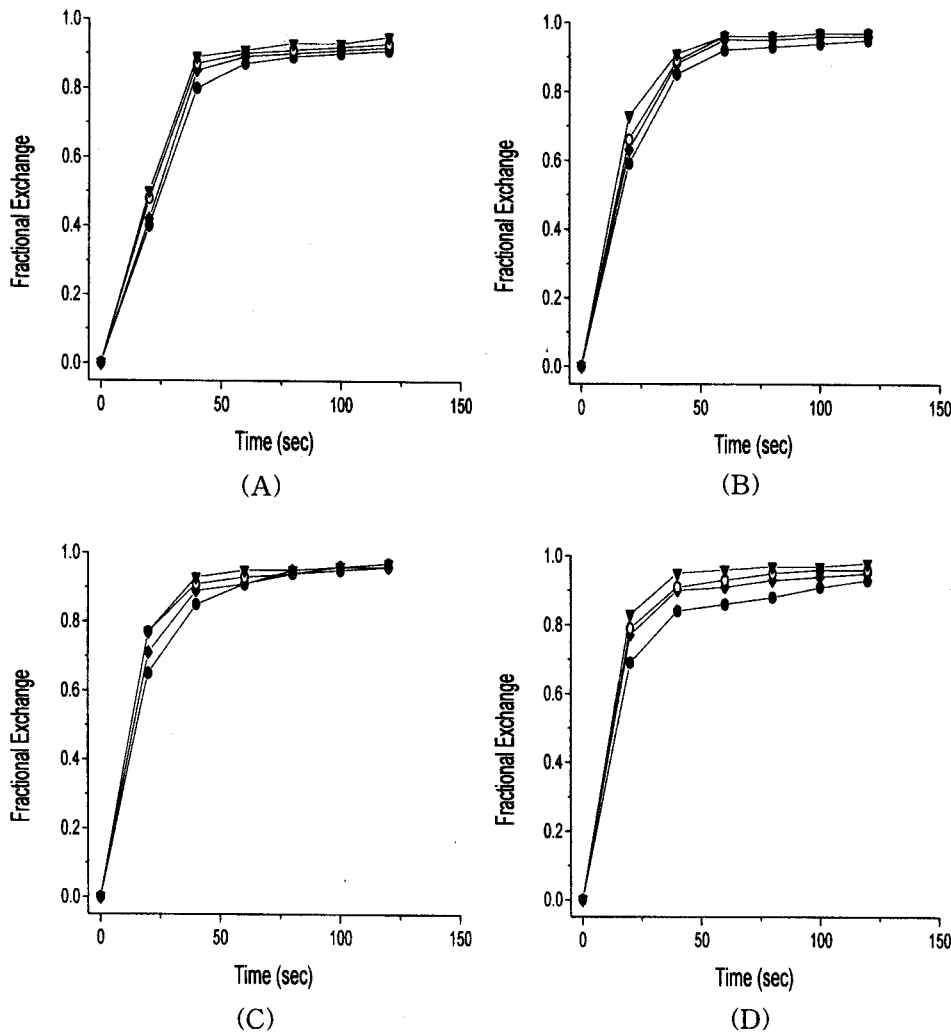


**Figure 1**—Effect of PPA concentrations on the loading efficiency of PPA per resin. The resin(10 g) was complexed with 2.5 g, 5.0 g, 7.5 g and 10 g of PPA, respectively. Key : (○); Complex(2.5:10), (●); Complex(5.0:10), (▽); Complex(7.5:10), (▼); Complex(10:10).

0.629의 약물함유효율을 보임으로서 PPA 농도가 높아짐에 따라 약물함유효율이 증가함을 보였다.

**약물 함유효율에 대한 온도의 영향**

Figure 2는 복합체 제조시 약물과 수지의 비 2.5:10, 5:10, 7.5:10 및 10:10에서 약물함유효율에 대한 온도의 영향을 고찰한 그림이다. 이온교환분율(Fractional Exchange)은 온도가 상승함에 따라 초기에 반응속도가 빨라짐을 보여주고 있다. 이온교환분율은 무한시간에서의 결합율( $Q_{\infty}$ )에 대한 일정시간에서의 결합율( $Q_t$ )의 비로서  $F=Q_t/Q_{\infty}$ 임을 의미한다. 약물과 수지의 비 2.5:10과 5:10에서(Figure 2A, Figure 2B) 온도가 각각 20, 30, 40 및 50°C일 때 교환분율 0.9에 도달하는 시간은 각각 100초, 80초, 60초 및 50초와 60초, 50초, 40초 및 30초로 온도가 높을수록 감소하였다.



**Figure 2**—Effect of temperatures on the fractional exchange in preparing the PPA-resin complexes at various ratios of PPA and resin concentrations. Key : (○); Complex at 20°C, (●); Complex at 30°C, (▽); Complex at 40°C, (▼); Complex at 50°C, (A); Complex(2.5 : 10), (B); Complex(5 : 10), (C); Complex(7.5 : 10), (D); Complex(10 : 10).

으며 각각 약 50초 이내에 모두 평형상태에 도달하였다. 약물과 수지의 비 7.5:10과 10:10(Figure 2C, 2D)의 온도에 따른 교환분을 0.9에 도달하는 시간은 약 60초, 50초, 40초 및 30초와 90초, 40초, 30초 및 30초이었으며 평형상태는 60초 이내와 2분 이내에 각각 거의 도달하였다.

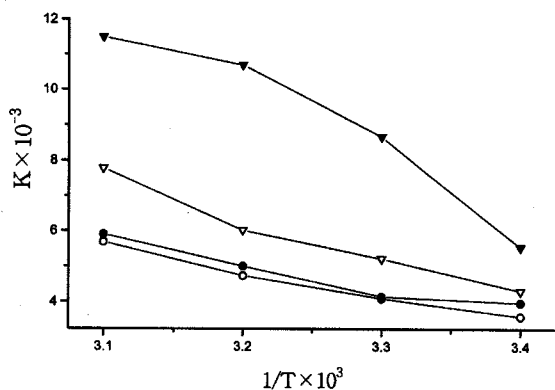
Figure 2에서 구한 이온교환분율(F)을 입자분산등식표<sup>17)</sup>에 따라 Bt값을 구하고 온도(t)에 따른 최소자승법에 의한 B의 실제값인 약물-수지복합체의 반응속도상수(K)를 나타냈다(Table I). 약물:수지비와 온도에 따라 상승하였으며 2.5:10인 경우 20°C에서 50°C까지  $3.60 \times 10^{-3}$ 에서  $5.68 \times 10^{-3}$ 까지 상승하였고, 5:10, 7.5:10, 10:10인 경우 각각  $3.98 \times 10^{-3} \sim 5.90 \times 10^{-3}$ ,  $4.31 \times 10^{-3} \sim 7.79 \times 10^{-3}$ ,  $5.55 \times 10^{-3} \sim 11.5 \times 10^{-3}$ 까지 증가하였다. 한편 절대온도의 역수에 대한 로그함수의 반응속도상수를 Figure 3에 나타내었다. Table I과 Figure 3에서 활성화에너지(activation energy ; Ea) 값을 구하고자 Arrhenius식인  $\log K = \log A - E_a / 2.303R \times 1/T$ 을 이용하여 각 약물:수지 비례 즉, 2.5:10, 5:10, 7.5:10 및 10:10에서의 활성화에너지값을 구한 결과 각각 2.8, 3.2, 3.3 및 4.5 Kcal/mol을 나타내었다. 즉 약물 농도가 높아질수록 활성화에너지는 점차 증가하였다.

**약물-수지복합체의 시차열분석**

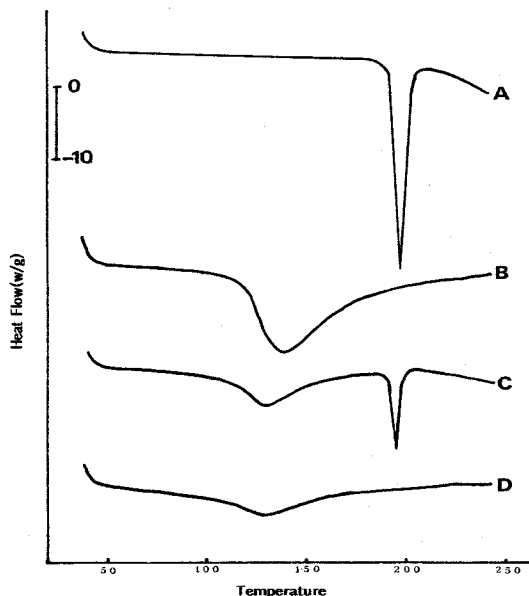
Figure 4는 약물수지복합체와 약물의 시차열 분석 DSC를

**Table I—The reaction rate constant of drug-resin complex**

T(°C)	Reaction rate constant(K)			
	2.5:10	5.0:10	7.5:10	10:10
20	$3.60 \times 10^{-3}$	$3.98 \times 10^{-3}$	$4.31 \times 10^{-3}$	$5.55 \times 10^{-3}$
30	$4.10 \times 10^{-3}$	$4.15 \times 10^{-3}$	$5.22 \times 10^{-3}$	$8.68 \times 10^{-3}$
40	$4.73 \times 10^{-3}$	$5.00 \times 10^{-3}$	$6.02 \times 10^{-3}$	$10.7 \times 10^{-3}$
50	$5.68 \times 10^{-3}$	$5.90 \times 10^{-3}$	$7.79 \times 10^{-3}$	$11.5 \times 10^{-3}$



**Figure 3—A plot of logarithmic reaction rate constant against 1/T for preparing drug-resin complex. Key : (○); Complex(2.5:10), (●); Complex(5.0:10), (▽); Complex(7.5:10), (▼); Complex(10:10).**



**Figure 4—Differential scanning calorimetry thermograms of raw materials and complex(10:10). Key : (A); PPA, (B); resin, (C); Physical mixture of PPA and resin(10:10), (D); Complex of PPA and resin(10:10).**

나타낸 그림이다. 시차열 분석에서 PPA의 peak는 195°C였으며 수지인 Amberlite IRP 69의 peak는 132°C, 약물-수지의 물리적 혼합물(10:10)에서는 PPA peak인 195°C와 수지의 132°C부근 모두에서 peak가 나타났으나, 약물-수지복합체(10:10)의 thermogram에서는 132°C부근에서 peak가 확인되었으나 약물인 PPA의 peak는 나타나지 않음으로서 이온결합이 되었음을 확인할 수 있었다 (Figure 4).

**약물-수지복합체 및 제피된 복합체중의 약물함량**

조제된 표준액을 가지고 검량곡선을 작성할 때 0.1 mg/ml 0.9 mg/ml의 농도에서  $y=0.975 \times \text{인}$  1차 방정식이 성립하였으며, 약물-수지복합체의 함량분석을 할 때 약물수지의 비 2.5:10, 5:10, 7.5:10 및 10:10에서 이론상 함유량 20%, 33.3%, 42.9% 및 50.0%에 비해 다소 낮은 20%, 31.7%, 37.6% 및 41.1%를 나타내었다(Table II). 이는 거대분자인 양이온교환수지에 이온결합하는 PPA는, PPA가 증가되었을 때 수지표면에 경쟁적으로 결합하면서 손실율이 증가함으로써 그 함유량이 점차 감소하는 것으로 보여진다.

**Table II—The content of PPA in PPA-resin complexes**

		Ratio(Drug:Resin)			
		2.5:10	5.0:10	7.5:10	10:10
Uncoated	Theoretical amount	20.0	33.3	42.9	50.0
	Complex	Found amount	20.2	31.7	37.6

### 약물-수지복합체의 입도분석

이온교환수지의 입도는 200호 이상이 49.0%, 140 200호가 49%, 140호 이하가 2.0%이었으며, 각각의 약물-수지복합체 (2.5:10, 5:10, 7.5:10 및 10:10)의 경우에도 입도의 변동이 없이 이온교환수지 자체와 일치하였다. 이는 미세한 PPA입자가 거대분자인 수지에 이온 결합할 때 수지크기에 약물자체가 영향을 주지 않음을 알 수 있었다. 그러나 고분자물질로 약물수지복합체를 코팅할 경우 크기가 변화되는 모양을 관찰하고자 하였다.

### 결 론

페닐프로판올아민염산염을 양이온교환수지와 복합체를 만든 후 열시차 분석법으로 확인하였으며, 약물과 양이온교환수지의 결합비율을 최적화하기 위해 온도와 약물농도의 비율을 달리하여 이온교환분율, 반응속도상수 및 활성화에너지 수치로서 평가한 결과는 다음과 같다.

1. 수지인 Amberlite IRP 69 10 g에 페닐프로판올아민염산염 2.5 g, 5 g, 7.5 g 및 10 g 각각이 10분 이내에 신속하게 결합하였다.
2. 약물-수지복합체 함량분석결과 2.5:10, 5:10, 7.5:10, 10:10의 것이 각각 20%, 31.7%, 37.6% 및 41.1%으로 약물-수지비율 중 약물량이 많을수록 약물함량이 증가하였으나 상대적으로 손실율도 점차 증가되었다.
3. 입도시험의 결과 수지단독과 코팅후의 약물-수지복합체는(2.5:10, 5:10, 7.5:10, 10:10) 입도의 차이가 없이 200호 이상이 49.0%, 140~200호가 49%, 140호 이하가 2.0%이었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 1997년도 경희대학교 부설 "경희동서약학연구소" 지원연구비에 의해 수행된 것으로 이에 감사를 드립니다.

### 문 헌

- 1) 심창구, 약물송달학, 한림원, 서울, pp. 147-168 (1993).
- 2) J.R. Robinson and V.H. Lee, Fundamentals and Applications 2nd ed: In *Controlled Drug Delivery*, M. Dekker (Ed.), INC Press, New York, U.S.A., pp. 412-415 (1987).
- 3) C.V. Westfield and W. Robert, Tablet disintegrant, *US Pat.*, 3,091,574 (1963).
- 4) B. Saul and S.D. Paul, Chewable tablets including coated particles of pseudoephedrine-weak cation exchange resin, *US Pat.*, 3,594,470 (1971).
- 5) S. Borodkin and D.P. Sundberg, Polycarboxylic acid IER adsorbates for taste coverage in chewable tablets, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1523-1527 (1971).
- 6) R.T. Kubacka, Review on ion exchange resins, *U.S. Pharmacist*, **15**, 36-41 (1984).
- 7) S. Motycka, C.J.L. Newth and J.G. Nairn, Preparation and evaluation of microencapsulated and coated ion-exchange resin beads containing theophylline, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 643-6460 (1985).
- 8) A.S. Geneidi and H. Hamacher, Sustained release of chlorpheniramine from macroporous KY-23 ion exchange resin beads, *Pharm. Ind.*, **42**, 198-202 (1980).
- 9) Y. Raghunathan, L. Amsel, O. Hinsvark and W. Bryant, Sustained release drug delivery system I. Coated ion exchange resin system for phenylpropanolamine and other drugs, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 379-384 (1981).
- 10) L.P. Amsel, O.N. Hinsvark, K. Rotenberg and J.L. Sheumaker, Recent advances in sustained-release technology using ion-exchange polymers, *Polym. Mater. Sci.*, **50**, 32-46 (1984).
- 11) C.K. Kim, S.W. Hwang, S.J. Hwang and W.L. Lah, Development of sustained release microcapsule containing ion exchange resin-dextrometorphane hydrobromide complex, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **19**, 99-107 (1989).
- 12) A. R. Gennaro, *Remington's Pharmaceutical sciences 15th Ed.* Mack Publishing Co, Easton Pa, pp. 820-822(1975)
- 13) A.G. Gilman and L.S. Goodman, T.W. Rall and F. Murad, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th Ed.*, pp. 222-225 (1996).
- 14) 황영숙, 이경태, 서성훈, 이온교환수지를 이용한 피라세탐의 *in vitro* 방출조질, 약제학회지, **29**, 105-110 (1999).
- 15) J. W. Keating, Pharmaceutical preparations comprising cation exchange resin adsorption compounds and treatment therewith, *US Pat.*, 2,990,332 (1961).
- 16) G.E. Boyd, A.W. Adamson and L.S. Myers, The exchange adsorption of ions from aqueous solutions by organic zolite II Kineics, *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 2836-2848 (1947).
- 17) D. Reichenberg, Properties of ion-exchange resins in relation to their structure III. Kinetics of exchange, *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 589-597 (1953).