

제 목	새로운quinolone계 항균제의 경구용제제화 연구
연구자	이규현 ^o , 윤두선, 홍종호, 홍지용, 심영기, 전인구*
소 속	(주) 중의제약 종합연구소, * 동덕여자대학교 약학대학
내 용	<p>목·적 기존 quinolone계 항균제보다 그람양성균 및 혐기성균에 대한 항균력이 증대되고, 부작용을 개선시킨 새로운 fluoroquinolone계 항균제인 Q-35의 경구용 제제 개발을 위해 예비제제설계, 처방의 최적화 연구, 안정성 시험, 대량생산 연구를 실시하였다.</p> <p>방 법 1. 예비 제제 설계 : Q-35의 다형을 규명하기 위해 열분석을 행하였으며, 각각의 다형에 대하여 상대습도에 따른 흡습성 시험, 용출 시험을 통해 제제화에 유리한 다형을 선정하였다. 또한 분쇄, 제립 및 타정에 의한 다형의 전환 여부를 관찰하였다. 한편, Q-35의 물, 에탄올, 메탄올에 대한 용해도 및 pH에 따른 용해도를 측정하였다. 2. 처방의 최적화 연구 : 통상의 부형제, 봉해제 및 유기산과의 적층 시험, 배합 시험을 60℃ · 75% RH에서 5일간 실시하여 각종 첨가제와의 배합변화를 관찰하였다. 이에 선정된 부형제의 표준 처방 혼합물에 Q-35원료를 각각 20, 40, 60, 80% 첨가하여 직경 10mm의 평형 펀치를 이용해 1ton의 압력으로 300mg/T이 되도록 타정하고 경도 및 봉해도를 측정하였다. 습식 과립압축법에 따라 정제를 제조한 후 백색 필름코팅을 한 정제에 대하여 제 1액을 시험액으로 봉해 및 용출 시험을 실시하였다. 3. 안정성 시험 : Q-35정제에 대하여 40℃, 40℃ · 75%RH에서 각각 6개월, 60℃에서 3개월간 보존한 후 성장, 확인, 용출, 순도 및 함량 시험을 실시하였다. 4. 대량생산 연구 : 혼합, 연합, 제립, 건조, 정립, 타정 및 코팅 공정의 조건을 설정하였다.</p> <p>결과 및 고찰 열분석 (DSC, TG/DTA)을 통해 Q-35는 A, B, C의 세가지 다형이 존재함을 알 수 있었으며 이중 상대습도에 따른 흡습성의 변화가 적고, 가습에 의해 다형전환이 일어나지 않는 C형이 제제에 유리하다고 사료된다. 또한 C형은 분쇄, 연합 및 타정에 의한 다형의 전환이 없었다. Q-35의 용해도는 물, 메탄올, 에탄올에 각각 0.30, 3.55, 6.31mg/ml 이었으며 pH 5이상에서는 급격히 용해도가 감소하고 산성에서는 용해도가 크게 증가하는 양상을 나타냈다. 적층 시험, 배합 시험을 통해 선정한 부형제의 표준 처방 혼합물로 정제를 제조한 결과 Q-35의 성형성은 양호하였고 Q-35의 함량이 증가함에 따라 봉해시간이 다소 지연됨을 알 수 있었다. 그러나 Q-35원료는 유동성이 적어 직타법이 적합하지 않았으며, 습식 과립압축법에 따라 제조한 정제의 봉해시간은 5-9분, 15분 후 용출은 91.1±5.0% 이었다. Q-35정제를 40℃, 40℃ · 75%RH에서 6개월, 60℃에서 3개월 보존 후 함량을 측정할 결과 각각 100.0, 98.7, 98.9%이었으며 그밖의 항목에서도 안정한 결과를 얻어 Q-35정제는 온도 및 습도에 안정한 것으로 사료된다. 대량생산 연구결과 Q-35의 결정수가 이탈되지 않도록 건조, 코팅 공정 중 정제의 온도를 50℃ 이하로 유지시켰다.</p>