

## 이온교환수지를 이용한 피라세탐의 *in vitro* 방출조절

황영숙 · 이경태 · 서성훈<sup>†</sup>

경희대학교 약학대학  
(1999년 5월 3일 접수)

### *In Vitro* Controlled Release of Piracetam with Coated Ion-Exchange Resin

Young-Sook Hwang, Kyung-Tae Lee and Seong-Hoon Seo<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea  
(Received May 3, 1999)

**ABSTRACT**—The sustained release of piracetam by complexation with ion exchange resin was prepared. The complex was coated with Eudragit RS100 and their releases *in vitro* were conducted with various different kinds of medium solution. Dissolution rate increased as ionic strength, acidity and drug concentrations increased and reached its maximal plateau concentration within 5 min. Based on these data, The controlled release of piracetam using ion-exchange piracetam complex coated with Eudragit RS100 could be available.

**Keywords**—Ion-exchange resin, Piracetam, Eudragit RS100, Sustained release

약제학적인 측면에서는 이온교환수지가 정제의 붕해제로 개발되어 사용되고 있고, 약물과 이온교환수지와의 복합체를 이용하여 약물의 불쾌한 맛을 개선하기 위하여 이용되고 있으며, 최근에는 서방출성 액제류의 약물수용체로서 주목을 받고 있다. 1950년대 Chauldry와 Sounders<sup>1)</sup> 등이 quinine-양이온교환수지 복합체를 제조하여 약물의 방출을 지연시켜 약효의 작용시간을 연장할 수 있다는 사실을 발견한 이래, 서방출성제제 특히 액제류의 서방출성 제제의 개발에 관하여 많은 연구<sup>2,3)</sup>가 진행되었으며 복합체만으로는 방출제어성이 약하여 방출제어형제제 개발에 한계점이 나타났다. 여기에 방출제어성을 보다 향상시킬 목적으로 약물-수지복합체를 고분자물질로 microencapsulation하여, 소기의 목적을 어느 정도 달성할 수 있음이 보고되었다.<sup>4)</sup>

이온교환수지를 이용한 제제에서 약물은 이온교환수지와 화학적으로 결합하여 불잡혀 있는 상태이므로 단순확산에 의해서만 수지를 빠져 나갈 수 없고, 체내에 투여되었을 때에 위액 혹은 장액 중의 양이온( $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ )이나 음이온( $Cl^-$  등)과 수지에 결합한 이온성 약물과의 교환에 의해서 방출이 이루어진다. 이온교환수지를 이용한 경구 투여법은 그 제조법이 간단하여 약물과 이온교환수지 복합체를 만들기가 쉽고, 이 복합체를 다양한 제형으로 제형화 할 수가 있다는 점

에서 고무적이다.

피라세탐(PA)은 (2-oxo-1-pyrrolidine acetate)  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA) 유도체 중 물 한분자가 탈수되어 환을 이루는 저분자량(m.w. 142.15)의 물질로 수용성이면서도 혈액의 관문을 쉽게 통과하므로 경구나 정맥으로 투여되어지는 혈류 개선 작용이 있는 화합물로서 사용되고 있으나 작용기전은 명확히 알려지지 않는 것이다.<sup>5,6)</sup>

이에 저자들은 경구 복용이 가능하고 소화액과의 이온교환에 의해 능동적으로 약물을 방출시킬 수 있는 뇌 순환 개선 약제를 개발하기 위해 피라세탐을 주약으로 매트릭스로는 이온교환수지를 도입하고 방출제어의 정도를 관측하기 위해 eudragit를 제피하여 *in vitro*에서 시험한 바 그 결과를 보고하고자 한다.

### 실험방법

#### 기기 및 시약

약물로서 피라세탐과 Amberlite CG-120은 미국 Sigma에서, Eudragit RS100은 독일의 Rohm Pharma 사로부터 polyisobutylene을 methylenechloride와 Tween 20는 미국의 Aldrich사에서 구입하여 사용하였다. 그외의 분석용 시약은 분석용 특급 시약을 사용하였다.

용출시험기(제일상사)와 분광광도계(U-3210, HITACH, Japan)을 사용하였다.

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

### 수지의 전처리

이온교환수지인 Amberlite CG-120 100 g을 취하여 탈이온수 1000 ml로 약 500 rpm 속도의 교반기에서 3회 세척하여 경사여과한 후 95% 메탄올 1000 ml로 2회 세척한 후 여과하였으며, 연속하여 탈이온수 1000 ml로 세척 여과하였으며 각 단계는 5시간씩 충분히 세척되도록 하였다. 연속하여 2N 염산 200 ml로 500 rpm의 교반속도로 5시간 처리한 후 탈이온수 500 ml로 2회 교반, 세척 및 경사여과하였으며, 2N 수산화나트륨 200 ml의 강알칼리로 강산과 같은 방법으로 처리한 후 탈이온수 500 ml로 2회 세척하였다. 강산 및 강알칼리 처리를 반복한 후 탈이온수 100 ml로 3회 세척, 여과한 후 40°C에서 항량으로 건조한 상태의 수지를 얻었다.

### 약물-수지 복합체의 제조

약물-수지 복합체의 제조는 Keating의 batch process<sup>7)</sup>에 따라 행하였다. 정제된 건조 상태의 수지 10 g을 삼각 플라스크에 취하여 탈이온수 100 ml를 넣고 300 rpm의 속도로 30분간 교반한 다음 피라세탐 일정량을 넣고 500 rpm으로 교반하면서 일정 시간마다 상층액 일정량을 취하여 여과하고 탈이온수로 희석하여 파장 208 nm에서 흡광도를 측정하여 이온 결합에 의한 약물-수지 복합체가 일정하게 형성되었을 때 교반을 멈추었다. 상층액을 여과한 후 탈이온수로 유리약물이 없도록 충분히 세척하고 복합체를 건조기에서 40°C로 항량이 되도록 건조하였다.

### 제피된 약물-수지 복합체의 제조

Polyisobutylene(mw=380,000)을 methylenechloride와 n-hexane의 혼합 용매(1:1)에 3% 농도로 녹인 뒤 용액 50 ml에 Eudragit®RS100 1 g을 500 rpm의 교반 속도로 30분간 교반하여 완전히 녹인 후 약물-수지 복합체 9 g을 넣고 약 10분간 교반한다. 다음에 3% polyisobutylene 용액 100 ml를 비용매로서 서서히 가하여 Eudragit®RS100의 용해도를 감소시키면서 30분간 70 rpm으로 교반 하였다. n-Hexane 100 ml를 추가하여 10분간 혼합한 후 경사하여 여과하고 n-hexane 100 ml씩 3회 교반, 세척을 반복한 후 여과하여 40°C 건조기에서 항량이 되도록 건조한 후 50 호체(300 μm)를 통과하여 10%의 제피된 복합체를 제조하였다.

### 용출시험

용출시험방법은 대한약전 제 7개정 용출시험법 제 2법(Paddle법)에 따라 평가하였으며 회전 속도는 100 rpm 온도는 36.5-37.5°C, 용매의 용량은 500 ml로 하였다. 이온 강

도의 조절을 위해 염화 나트륨을 사용하였으며 제피된 복합체의 용출시에는 2 ml 탈이온수 용액으로 준비된 1% Tween 20으로 충분히 습윤시킨 후 용기에 옮기고 용출을 하였다.

이온 강도에 따른 용출시험은 약물-수지복합체(1:1, 1:2, 1:5, 1:10)와 eudragit 제피율이 10%일때 인공 위액과 인공 장액에서 이온 강도를 각각 0.1, 0.2, 0.3으로 할 때 용출되는 정도를 측정하였다.

## 결과 및 고찰

### 약물-수지 복합체 및 제피된 약물-수지 복합체 내의 약물 함량

0.1 μg/ml-100 μg/ml의 6가지 표준액 농도의 피라세탐 수용액을 파장 208 nm에서 측정하여  $Y=0.0228X+0.018$ 의 검량선을 얻었다. 이 약물의 최대 흡수 파장은 198 nm이나 다른 혼재물의 영향을 줄이기 위해 208 nm에서 측정하여 보정하였다.<sup>8,9)</sup>

수지 복합체의 1:1, 1:2, 1:5 및 1:10의 결합에서 피라세탐 약물함량은 각각 36%, 28%, 21%, 9%이었으며 Eudragit 10%로 제피시키면 각각 27%, 20%, 16%, 6%를 나타내었다. 10% 제피에 의해 함유량이 감소하고 약물-수지 비율중 약물량이 많을수록 함량 또한 증가함을 확인하였다.

### 이온 강도가 피라세탐의 용출에 미치는 영향

피라세탐 100 mg을 취하여 탈이온수, pH 1.2의 묽은 염산액, 그리고 이 묽은 염산액의 이온 강도를 0.1, 0.2, 0.3으로 각각 맞춘 용액에 이 약물을 넣어 2시간 동안 용출시험한 결과 각각의 용출용액에서 피라세탐은 5분내 거의 대부분 용출되었으며 이온 강도 영향이 없음을 보여주었다.

### 피라세탐과 수지의 물리적 혼합물의 약물용출

피라세탐 100 mg과 수지를 일정한 비율(1:1, 1:2, 1:3, 1:4)로 물리적으로 혼합한 것을 탈이온수, pH 1.2 인공 위액 및 pH 6.8의 인공 장액에서의 경시적인 약물 용출시험 결과를 Figure 1에 나타내었다. 피라세탐 단독의 경우 5분 이내에 대부분 용출되었으나 수지와 혼합물은 피라세탐 단독의 용출에 비해 13.4-41.2%의 용출에 불과하였으며, 수지의 양이 증가할수록 용출의 지연은 현저하였다. 물리적 혼합물의 물 용액에서의 용출 지연 효과는 피라세탐이 물에 녹는 순간에 일부 수지와 결합하는 것에 기인하는 것으로 추정되며 수지와 단순 혼합물에서도 50% 이하의 용출 지연

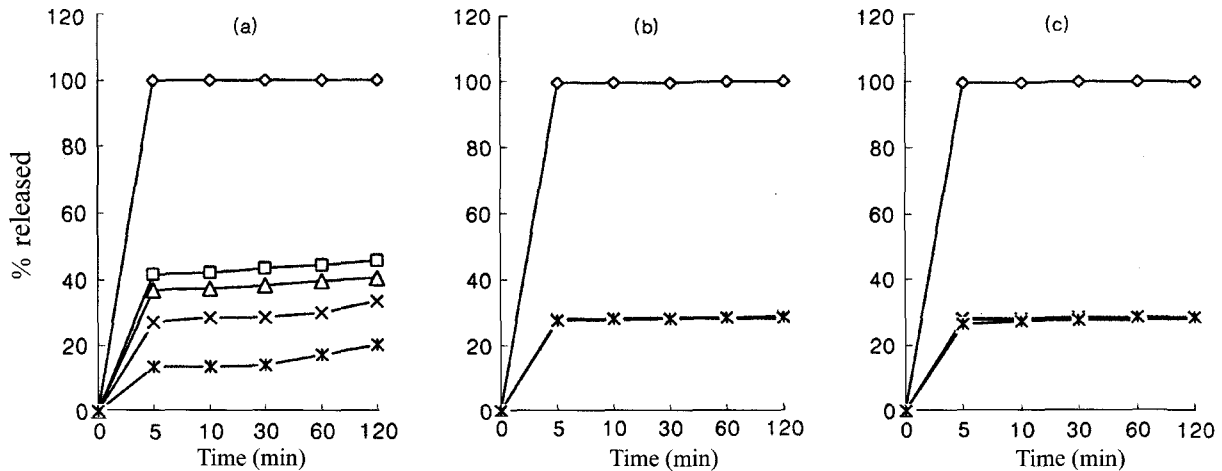


Figure 1-Dissolution profiles of piracetam-resin physical mixture in various dissolution media (n=3). Key : ◇ ; piractam, □ ; complex(1 : 1), △ ; complex(1 : 2), × ; complex(1 : 5), \* ; complex(1 : 10), (a) : DDW, (b) : pH 1.2, (c) : pH=6.8.

을 확인하였다.

pH 1.2의 염산 위액에서의 피라세탐-수지의 물리적 혼합물의 용출은 피라세탐 단독에 비하여 2시간 내에서 모두 약 27%의 용출을 보였으며 혼합물의 중량비 사이의 용출 차이는 거의 없었다. 수지와와의 혼합물은 혼합비의 영향이 없었으며 탈이온수와 pH 1.2 위액 사이의 중량비에 따른 용출을 비교하면, 1:1과 1:2 혼합비에서는 탈이온수에서의 용출이 다소 높았으나 1:5 및 1:10에서 수지 함량이 많을수록 위액에서의 용출이 높았다.

피라세탐과 수지와와의 물리적 혼합물의 pH 6.8의 인산염 완충액에서의 용출을 나타낸 결과 피라세탐 단독에 비하여 수지와와의 혼합물은 5분에 26.7%, 30분과 2시간에서 약 28.0%의 용출을 나타내어 pH 1.2 묽은 염산액에서와 같이 혼합비와 거의 무관하게 일정한 용출을 보였다.

약물-수지 복합체의 용출

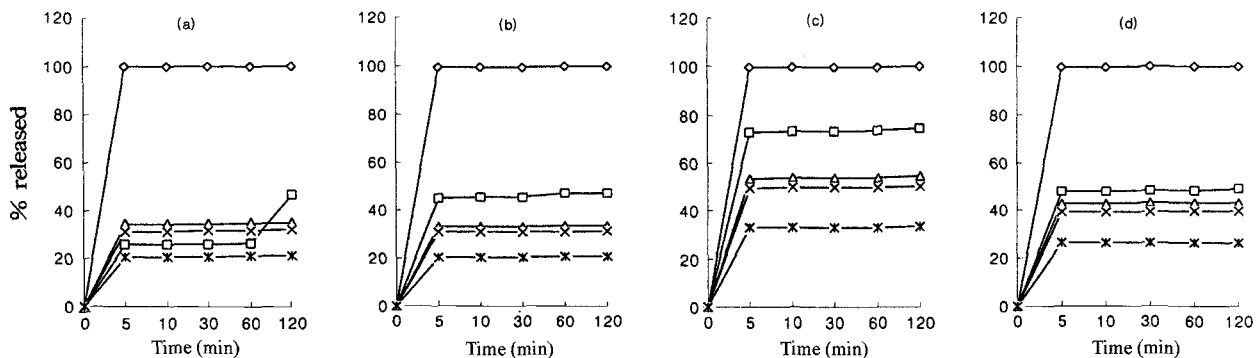


Figure 2-Dissolution profiles of piracetam-resin complex in pH 1.2 dissolution media (n=3). Key : ◇ ; piractam, □ ; complex( 1 : 1), △ ; complex(1 : 2), × ; complex(1 : 5), \* ; complex(1 : 10), (a) : control, (b) : μ=0.1, (c) : μ=0.2, (d) : μ=0.3.

제피되지 않은 각 복합체를 pH 1.2의 묽은 염산액과 이액의 이온 강도를 각각 0.1, 0.2, 및 0.3으로 조절한 후 용출시험을 실시하였다(Figure 2). 초기 5분까지는 약물과 수지 복합체에서 약물 용출이 증가하여 10분내에 정상상태를 유지하였다. 이는 약물이 용출액과 급격하게 접촉하면서 대량의 약물을 한꺼번에 방출시킨 뒤, 어느 정도의 시간이 지나면 용출액과 약물-수지 복합체간의 약물 농도가 평형을 이룰 때까지 지속적으로 약물이 방출되는 것으로 추정된다. 단지 복합체에 결합된 약물량에 의한 차이로 인해 평형에 도달하는 시간은 유사하나, 수지량이 많은 1:10에서의 용출 지연이 다소 컸다. 즉, 약물 보유량이 높을수록 고농도의 평형에 도달한다.

이온교환수지의 용출에서 이온 강도는 평가하는 지표로서 매우 중요하다. 이온 강도가 0.1인 경우(Figure 2b) 피라세탐의 단독용출에 비하여 약물과 수지의 복합물인 1:1, 1:2, 1:5 및 1:10에서 각각 45.4%, 33.3%, 31.2%, 20.4%로서

초기 5분을 지나면서 거의 정상상태를 이루고 있으며 이온 강도를 조절하지 않은 pH 1.2인 용출 용매에서 혼합비간의 차이가 현저히 증가하였다.

즉 이온 강도가 조금만 증가해도 입체적 공간에서 충돌 하에서 이온의 수효는 증가하게 된다. 이로 인해 평형에 도달 하는 시간에 있어서는 크게 차이가 없으나 약물 보유량에 따라 활동성 이온에 의한 이온 교환이 증가하고 이로 인해 평형농도 또한 증가하게 된다.

이온 강도 0.2에서 피라세탐의 용출거동은 (Figure 2c) 피라세탐 단독의 용출에 비하여 1:1, 1:2, 1:5 및 1:10에서 73.1%, 53.5%, 49.6%, 33.1%로서 용출초기에는 정상상태를 유지하고 있으며 혼합비간에는 1:1에서부터 각각 20%, 4%, 16%의 용출차이를 나타냄으로써 혼합비간의 차이가 이온 강도 0.1에 비해서 현저히 증가하고 있음을 보여 주고 있다. 이온 강도 0.3에서 피라세탐의 용출거동에서 (Figure 2d) 피라세탐 단독 용출에 비하여 수지와의 복합체는 1:1, 1:2, 1:5, 1:10 5분에서 각각 47.9%, 42.9%, 39.47%, 26.3%의 용출율을 보였다. 또한 수지량이 많을 수록 용출지연이 있었으며 이온 강도에 대한 영향은 혼합비에 따라서 5-13% 차이를 나타내었다.

pH 1.2 인공 위액에서 이온 강도에 따른 용출율의 비교에서 이온 강도가 0.2에서는 이온 강도가 증가할수록 용출이 증가하였으나 이온 강도가 0.3에서는 이온 강도에 의한 용출율의 감소를 확인하였으며 약물보유량이 클수록 용출량은 증가하며 정상상태에 이르는 농도도 증가하였다.

pH 6.8의 인공 장액에서 수지와 복합물의 용출은 피라세탐 단독에 비하여 1:1, 1:2, 1:5, 1:10의 혼합비에서 5%이하로서 용출율이 매우 저조함을 보였으며 이온 강도를 크게 하더라도 용출율에 대한 영향은 거의 없었다(결과는 제시하지 않음). 인공 장액에서 낮은 농도의 용출을 나타내는 것에는 두가지의 가능성을 제시하고 있다. 우선, 수지에 보유된 약물이 일단 방출액에 닿자마자 좀 다른 물질로, 구체적으로 순수 약물과는 약간 다른 흡광도를 지니게 되어 측정이 곤란해지는 경우이며 두 번째로는 pH 6.8에서는 약물 방출이 거의 일어나지 않는 경우 즉 이온과 충돌할 약물이 이런 pH에서 불활성인 상태로 수지 내부에 단단하게 결합되어 있으리라는 가능성이 제시될 수 있다.

**Eudragit로 코팅한 복합체의 용출**

탈이온수를 용출용매로 eudragit 코팅 복합체에서의 약물

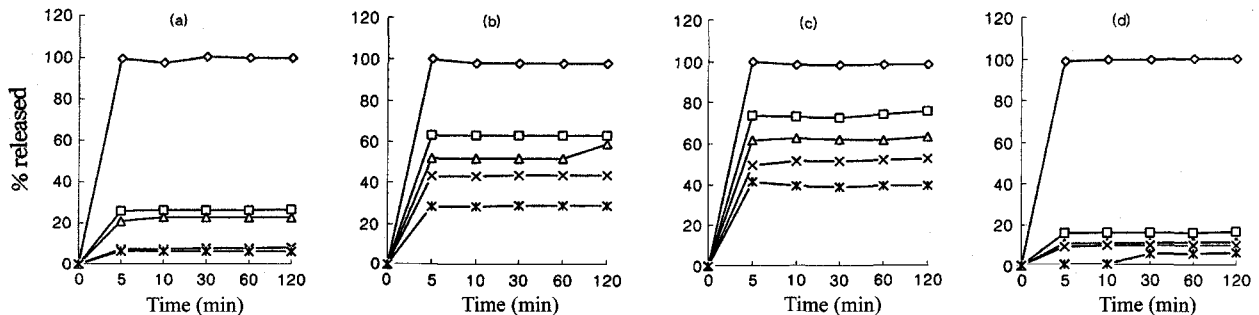


Figure 3-Dissolution profiles of coated piracetam-resin complex in pH 1.2 dissolution media (n=3). Key: ◇ ; piracetam, □ ; complex(1 : 1), △ ; complex(1 : 2), × ; complex(1 : 5), \* ; complex(1 : 10), (a) : control, (b) :  $\mu=0.1$ , (c) :  $\mu=0.2$ , (d) :  $\mu=0.3$ .

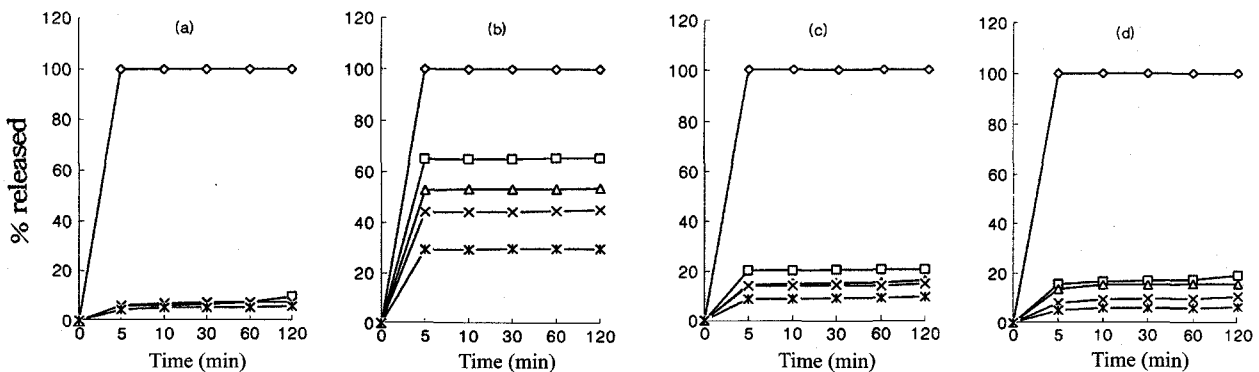


Figure 4-Dissolution profiles of coated piracetam-resin complex in pH 6.8 dissolution media (n=3). Key: ◇ ; Piracetam, □ ; complex(1 : 1), △ ; complex(1 : 2), × ; complex(1 : 5), \* ; complex(1 : 10), (a) : control, (b) :  $\mu=0.1$ , (c) :  $\mu=0.2$ , (d) :  $\mu=0.3$ .

용출은  $0.037-0.1 \times 10^{-5} M$ 로써 매우 소량이 방출되었으며 탈이온수는 자체적으로 활동 이온이 없으므로 용출율이 매우 저조한 것으로 추정되었다.

pH 1.2 묽은 염산액에서 제피한 복합체는 제피하지 않은 피라세탐 단독과 수지와 복합체의 용출거동과의 비교에서 최고농도 도달 시간은 5분 내로서 매우 유사한 용출거동을 나타내고 있다. 이온 강도가 0.1과 0.2에서 2시간 내에서 각각 29.0-63.0%와 41.1-75.4%의 용출율을 나타내었으며 이온 강도가 0.3인 경우 용출율이 현저히 저하되었으며 피라세탐 단독보다 용출율이 저하됨을 확인하였다 (Figure 3).

pH 6.8 인공 장액에서 eudragit 제피 복합체의 용출 거동은 이온 강도가 0.1에서 피라세탐 단독 용출에 비하여 제피수지복합체는 2시간 내에 25.7-65.7%의 용출율을 나타내어 비교적 높은 용출율을 보이고 있으나 이온 강도가 0.2 및 0.3인 경우에는 각각 8.6-20.7%와 5.6-19.1%로써 이온 강도의 증가에 따라 오히려 용출율이 저하되었다 (Figure 4). 따라서 pH 6.8에서 eudragit 코팅한 복합체는 이온 강도에 따라서 오히려 용출저하를 보였다.

## 결 론

1. 피라세탐과 수지의 물리적 혼합물은 pH 1.2의 인공위액에서 약물 용출의 지연을 보였으며 혼합비간의 차이는 없었다.

2. 피라세탐과 수지와 복합체에서는 이온 강도가 0.1과 0.2에서는 이온 강도의 증가에 따른 주약의 용출은 증가되었으며 이온 강도 0.3에서는 감소시켰다.

3. Eudragit으로 제피한 수지와 복합체는 pH 1.2의 인공위액에서는 이온 강도에 의한 용출이 증가 하였으나 이온 강도 0.3에서는 피라세탐 단독에서에 비해 감소함을 보였다.

4. pH 6.8의 인공 장액에서는 피라세탐에 비해 피라세탐과 수지 복합체 및 제피한 이온교환수지 복합체는 매우 낮은 용출율을 보였다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1997년도 경희대학교 교내연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) N. C. Chaudry and L. Sounders, Sustained release of drugs from ion exchange resins, *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 975-986 (1956).
- 2) P. Gyselcnck, R. Vanseveren, P. Braeckman and E. Schacht, Drug-polymer combinations. The preparation of sustained release drugs by combination with ion exchanging resins, *Pharmazie*, **36**, 769-772 (1981).
- 3) P. Gyselcnck, R. Vanseveren, P. Braeckman and E. Schacht, Drug-polymer combinations. Evaluation of some mathematic approaches to drug release from resinsates, *Pharmazie*, **36**, 190-192 (1982).
- 4) 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**, 643-646 (1985).
- 5) B. Crosile, M. Trillet, J. Fondarai, B. Laurent, F. Mauguier and M. Billardon, Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease, *Neurology*, **43**, 301-305 (1993).
- 6) W. D. Heiss, I. Hebold, P. Klinkhammer, P. Ziffling, B. Szelies and K. Herholz, Effects of piracetam on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography, *J. Cereb. Blood flow Metab.*, **8**, 613-617 (1988).
- 7) J. W. Keathing., Pharmaceutical preparations comprising cation exchange resin adsorption compounds and treatment therewith, US Patent, 2,990,332 (1961).
- 8) R. M. Nabandian, M. F. Kubicek, W. J. O'Brien, B. Nicholas, R. L. Henry, G. A. Willams, A. L. Goldman, D. Adams and C. M. Teng, Liquid-chromatographic quantification of piracetam, *Clin. Chem.*, **29**, 664-666 (1983).
- 9) T. Alwbic-Kolbah and S. HirsI-Starcevic, Determination of piracetam in serum by gas chromatography, *J. Chroatogra.*, **526**, 556-561 (1990).