지속성 코팅 기제(XTEND NUTRA 4T) 자료집

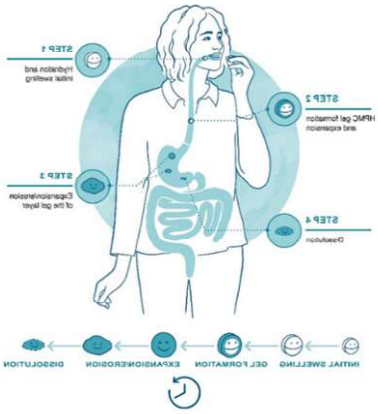
1. 지속성 제형이란?

- 일반적인 제품보다 천천히 붕해되는 특성을 가진 제품을 말함

- 수용성 비타민(VIT C, B 군)만 허가

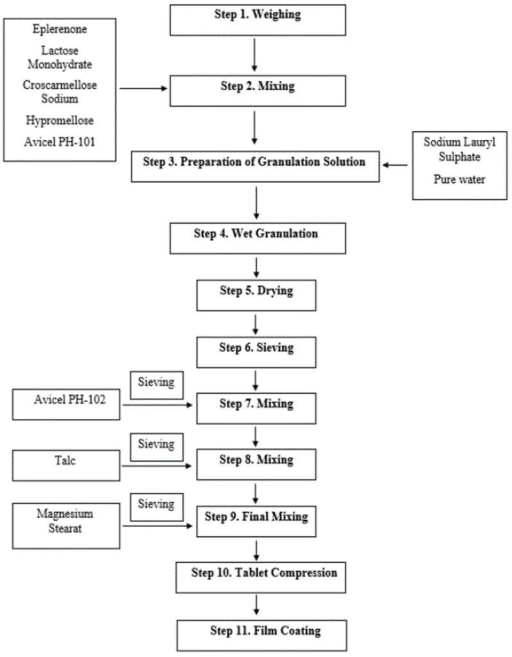
- 붕해의 특성에 따른 제품 제조 가능 및 소비자의

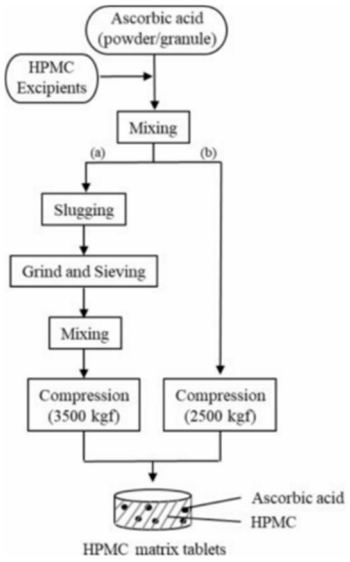
  섭취횟수 감소로 편의성 증가



2. 제조 방법

- 직타, 습식과립, 건식과립 총 세가지로 진행 가능하며, 제조공정은 아래와 같다.





Scheme 1. Flow chart for the manufacture of HPMC matrix tablets. (a) and (b) denote the dry granulation and direct compression methods, respectively.

출처) 논문 ISSN 2234-8077

1) 습식과립법(Wet-Granulation)

Wet granulation
Machine: High shear mixer Vertical granulator FM-VG-15 (Powrex)
Charge: 300 g
Agitation (blade/chopper): 600/1000 min^{-1}
Kneading liquid: 80% ethanol, 180 g

Powder properties of granule
Bulk density: 0.35 g/mL
Tapped density: 0.48 g/mL
Average particle size: 122 μm

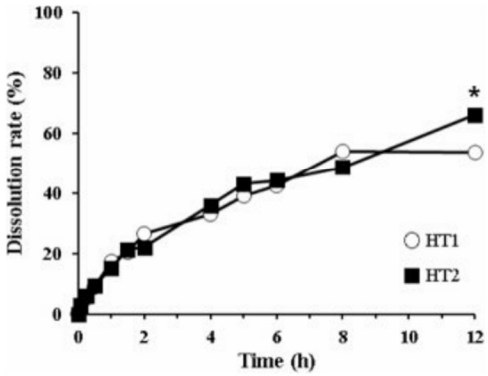
2) 직타법(Direct-Compression) & 건식과립법(Dry-Granulation)

3. 지속성 정제 Formulation 예시 및 용출 결과 예시

Table 1. Composition of HTs by Dry Granulation Method

(Unit : mg)

Component	HT1	HT2
API		
AA powder	1000.0	1000.0
Sustained release agent		
HPMC 2208 (4000 cps)	-	200.0
HPMC 2208 (100000 cps)	200.0	-
Diluent		
SMCC90	70.0	70.0
Lubricant		
Mg. stearate (internal)	10.0	10.0
Mg. stearate (external)	20.0	20.0
Glyceryl behenate	30.0	30.0
Total	1330.0	1330.0



첨부.1-1 주성분 VIT C에 HPMC(SE TYLOSE 社 TYLOPUR NE-4000&100000) 사용 첨부.1-2 용출 프로파일 출처) 논문 ISSN 2234-8077

✓ 모든 조건 중 유일한 HT1과 HT2 차이로는 HPMC 점도 값의 차이를 두었다. 용출 프로파일을 확인하게 되면, 8시간까지는 비슷한 용출 양상을 띄우나, 8시간 이후부터 HT2의 용출량이 8시간 이전과는 다르게 용출량이 증가된 것을 볼 수 있다. 이에 반해 HT1의 경우 오히려 상반되게 용출량이 일정 또는 감소하는 추세로 변한 것을 확인 할 수 있다.

✓ 지속성 정제 특성상 일정량이 고르게 방출되는 특성을 가져야 하며, 상기 결과를 보았을 때는 HT2의 결론이 지속성 정제에 적합하다는 것을 알 수 있다.

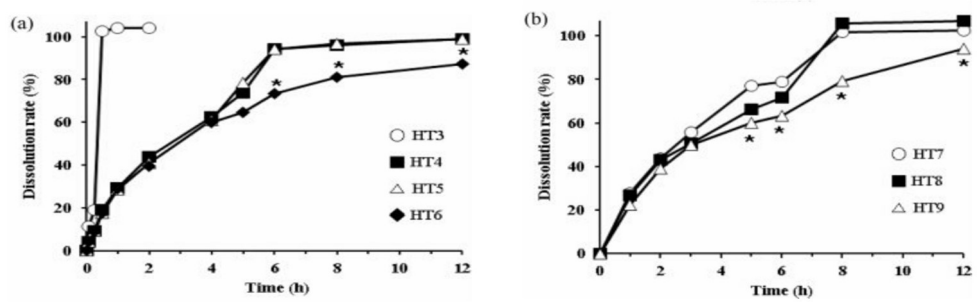
Table 2. Composition of HTs by Direct Compression Method

(Unit : mg)

Component	HT3	HT4	HT5	HT6	HT7	HT8	HT9
API							
AA granule[a]	1030.9	1030.9	1030.9	1030.9	1340.2	1340.2	1340.2
Sustained release agent							
HPMC 2208 (750 cps)	-	200.0	-	-	-	-	-
HPMC 2208 (1500 cps)	-	-	200.0	-	-	-	-
HPMC 2208 (4000 cps)	-	-	-	200.0	160.0	200.0	240.0
Diluent							
SMCC90	279.1	79.1	79.1	79.1	79.8	79.8	79.8
Lubricant							
Aerosil 200	-	-	-	-	3.0	3.0	3.0
Mg. stearate	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Total	1330.0	1330.0	1330.0	1330.0	1600.0	1640.0	1680.0

[a]Direct compressible AA; HPMC-coated (3%).

첨부.2-1 주성분 VIT C에 HPMC (SE TYLOSE 社 TYLOPUR NE-750,1500,4000) 사용



첨부.2-2 용출 프로파일 출처) 논문 ISSN 2234-8077

✓ 7가지 다른 조건(HPMC 미투여, 750cps, 1500cps, 4000cps)으로 용출 시 결과 값이다. HT3의 경우 고점도 HPMC가 처방되지 않아 단시간에 100%의 용출율을 보였으며, HT4~5의 경우 HT6에 반하여 저점도 HPMC로 6시간 기준으로 급격한 용출량을 보여주기 시작하였다.

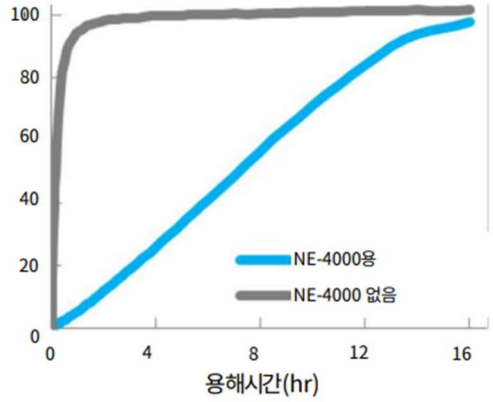
✓ HT7~8의 경우 HPMC 4000cps의 처방양을 달리한 조건이다. HT7을 순서로 전체 중량 대비 약 10%,12%,14%의 처방하였으며, 결과값과 같이 가장 처방이 많은 HT9의 경우 용출율이 눈에 띄게 낮은 것을 확인할 수 있다. 이를 통하여 HPMC 처방양이 지속성 제형을 제조하는데 있어 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다.

HPMC and EC were supplied by Shin-Etsu Chemical Co.
(Chiyoda-ku, Tokyo, Japan).

✓ 상기 용출관련 자료의 경우 HPMC는 Shin-Etsu 社의 독일 지사인 SE TYLOSE GMBH 社의 TYLOPUR NE-4000과 90SH-100000을 사용한 것으로 논문 자료가 작성되었다.

원료	처방량(mg,%)	
기능성 원료(VIT B2)	50.0mg(16.7%)	
유당	188.5mg(62.8%)	
TYLOPUR NE-4000	60.0mg(20.0%)	
St.Mg	1.5mg(0.5%)	- Vit B2 용해도 50 0μg/Ml 사전에 SE-06을 이용하여 유동층 과립기로 과립
총 량	300.0mg/정	

첨부. 3-1 Shin-Etsu 社 실험 처방



첨부. 3-2 용출 프로파일

✓ 상기 결과와 같이 고점도 HPMC의 유무에 따른 지속성 정제의 용출 양상을 나타내고 있다. 고점도 HPMC가 있는 경우 일정한 양의 기능성 원료가 방출되고 있으나, 고점도 HPMC 미 사용된 경우 단시간에 전량이 방출되는 것을 확인 할 수 있다.

4. 고점도 HPMC 스펙

Identification A. — E.*1	Conforms	
Viscosity (mPa·s)*1	See table below	
pH*1	5.0 — 8.0	
Appearance of solution*2	Conforms	
Loss on drying*1	Not more than 5.0%	
Residue on ignition*1	Not more than 1.5%	
Heavy metals*1	Not more than 20 ppm	
Methoxy contents*1	19.0 — 24.0%	22.0 — 24.0%
Hydroxypropoxy contents*1	4.0 — 12.0%	8.0 — 12.0%
Residual solvents*3	Conforms	
Particle size	—*4	150 μm on Not more than 5.0%

✓ HPMC 4000cps의 경우 점도 기준은 3000 ~ 5600cps 사이로 기준 규격이 잡혀있으며, 100000의 경우 75000 ~ 140000cps이다. 점도값을 측정하는 조건으로는 20℃ 온도 조건에서 2 wt % 수용액을 기준으로 한다.

✓ 해당 제품의 경우 가장 적합한 용해 온도는 37 ℃이다.