

## 造血劑製造에 관한 研究 III\*

持効性劑型化에 對하여

羅 雲 龍\*\*

(Received May 21, 1971)

Woon Lyong Lah: Studies on the Preparation of Ferruginous Hematinics. III. A Study on the Preparation of Sustained-Release Formed Ferruginous Hematinics.

In order to compare the iron concentrations of the marketed ferruginous hematinics with the sustained-release dosage forms and to prepare the good hematinic which can be absorbed effectively without forming "iron block" in the gastrointestinal tract, gelatinized micropellets containing medicament were prepared and hardened in 10% formalin-isopropanol in the time of 72 hours. These micropellets were digested with artificial gastric juice and plotted a curve of released iron concentration. As a result, it is found that gelatinized micropellets sustained-release dosage form is an excellent ferruginous hematinic and it is shown that several marketed preparations can be improved in their hematinic actions by forming the sustained-release dosage.

腸內에서의 鐵濃度가 過多하여짐으로서 惹起되는 所謂 iron block(mucosal block)을 形成함이 없이 効率的으로 吸收될 수 있는 鐵製造血劑를 持効性 劑型으로 만드는 것에 對하여서는 前報<sup>1)</sup>에서 報告한바 있다.

持効性 藥劑에 對하여서는 Blythe<sup>2)</sup> 및 Nelson<sup>3)</sup> 등이 그 理論을 發表한바 있으며 Carallito 등<sup>4)</sup>에 의한 codeine, atropine, morphine 등의 alkaloid를 tannic acid와 結合시킨 tannate를徐徐히 加水分解시켜 alkaloid를 放出시킴으로서 持効性을 期하려는 研究, Hermelin<sup>5)</sup>에 의한 二重錠劑型의 持効性藥劑 및 Robinson<sup>6)</sup>에 의한 噴霧乾燥에 依하여 藥品의 微細한 粒子表面에 不溶性物質을 被覆하는 方法 등의 여러가지 研究와 考案이 있다.

특히 Tanaka 등<sup>7)</sup>이 sulfanilamide와 riboflavin을 gelatin 등으로 處理하여 持効性 劑型을 만든바 있음으로 前報에서는 造血劑로 使用되는 鐵化合物을 含有하는 gelatin micropellet를 만들어 一定期間 硬化시킨 것을 人工胃液中에서 消化시켜 鐵量을 測定<sup>8)</sup>하고 硬化時間과 放出量과의 關係, 持効性 劑型化한 것과 하지 않은 對照群과의 比較 등을 實驗하여 iron block를 일으키지 않는 鐵製 造血劑의 開拓可能性을 把握하였으나 이는 어디까지나 純粹한

\* 第二報, 本誌 8, 89 (1964), 本研究는 1971年度 文敎部 研究 助成費에 依하여 이루어졌음.

\*\* College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.

鐵化合物을 含有하는 것에만 局限되었을 뿐 其他成分은 含有하는 鐵製造血劑를 選擇하여 各製劑中에 含有한 바 없음으로 國內에서 市販되고 있는 數種의 鐵製造血劑를 擇하여 各製劑中에 含有되어 있는 鐵量을 測定하고 또 各製劑에 對하여 著者의 方法에 依하여 持効性劑型化한 前술의 人工胃液中에서의 鐵容出曲線을 作成하여 持効性劑型化한 것과 對照群과를 比較檢討한 結果若干의 知見을 얻었기에 報告코자 한다.

### 實驗 方法

**試料**—Ferrous glutamate, ferrous fumarate, ferric pyrophosphate soluble, ferrous gluconate, ferrous sulfate, ferric glycerophosphate, ferric ammonium citrate, and ferric hypophosphite.

**對照品の 製造**—上記 各試料를 藥典에 準하여 錠劑化하였다.

**試料 micropellet의 製造**—Wurester process<sup>9)</sup>에 依하여 coating 하는 方法도 있으나 著者는 前報에 準하여 製造하였다. 卽 250ml의 beaker中에 gelatin powder 3g을 取하고 10g의 물을 加해서 膨潤시키고 여기에 微細하게 粉碎한(徑 50 $\mu$ 以下) 試料 各 2g을 加하고 steam bath에서 溶解시켜 잘 混和하여 完全히 sol狀態로 만든다. 여기에 50~60°로 豫熱한 liquid paraffin 30g을 加하고 水浴上에서 50~60°를 維持하면서 攪拌기로 約 5分間 攪拌하여 sol狀의 pellet를 만든다. 이 pellet를 繼續해서 攪拌하면서 5°以下의 ice bath에 옮겨 pellet가 完全히 gel狀이 될 때까지 攪拌을 繼續한다. 完全한 gel이 된 것에 5°程度의 isopropanol 15g을 加해서 ice bath에서 約 5分間 攪拌하여 脫水하고 pellet를 分離한다. 分離한 pellet를 다시 適當量의 isopropanol로 二回 程度 攪拌, 洗滌, 分離하여 常溫에서 通風乾燥시킨다.

이렇게 해서 얻은 pellet中에서 4호篩는 通過하고 6호篩를 通過하지 못하는 micropellet (20mesh~100mesh)를 取해서 1%當 10% formalin-isopropanol 10ml의 ratio로 浸漬시켜 2~5°의 refrigerator에서 72hrs 硬化시킨 것을 試料로 하였다.

**鐵의 溶解試驗**—各各의 試料 1回使用量을 人工胃液中에서 消化시켜 溶存鐵濃度曲線을 作成하였다. 卽 制酸劑의 動的 制酸度 測定方法인 Johnson and Duncan氏法<sup>10)</sup>의 變法인 洪<sup>11)</sup>의 方法으로 37°의 恒溫을 維持하는 人工胃液 200ml에 micropellet 1g(1回使用量에 該當)을 加하고 때때로 攪拌하면서 5分마다 內容物 20ml을 pipette로 取하고 人工胃液 20ml을 補充하였다.

**鐵 定 量**—上記 經時的으로 取한 20ml의 人工胃液中의 溶存鐵量의 定量은 위산 5ml의 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 加하여 煮沸, 鐵을 酸化시켜 常溫으로 冷却後 glycin少量을 加하여 溶解시키고 約 40°로 加溫하여 2% Tiron soln 2ml을 加하고 1/50M E.D.T.A.soln으로 靑色이 消失되고 黃色이 될 때를 終末點으로 滴定하여 鐵을 定량하였다. (1/50M E.D.T.A.soln. 1ml = 1.117mg Fe)

### 實驗 結果

人工胃液中에서의 經時的 溶存 鐵量測定하여 持効性 劑型化 한 것과 對照群과의 鐵用出量을 比較한 結果는 Fig.1과 같다.

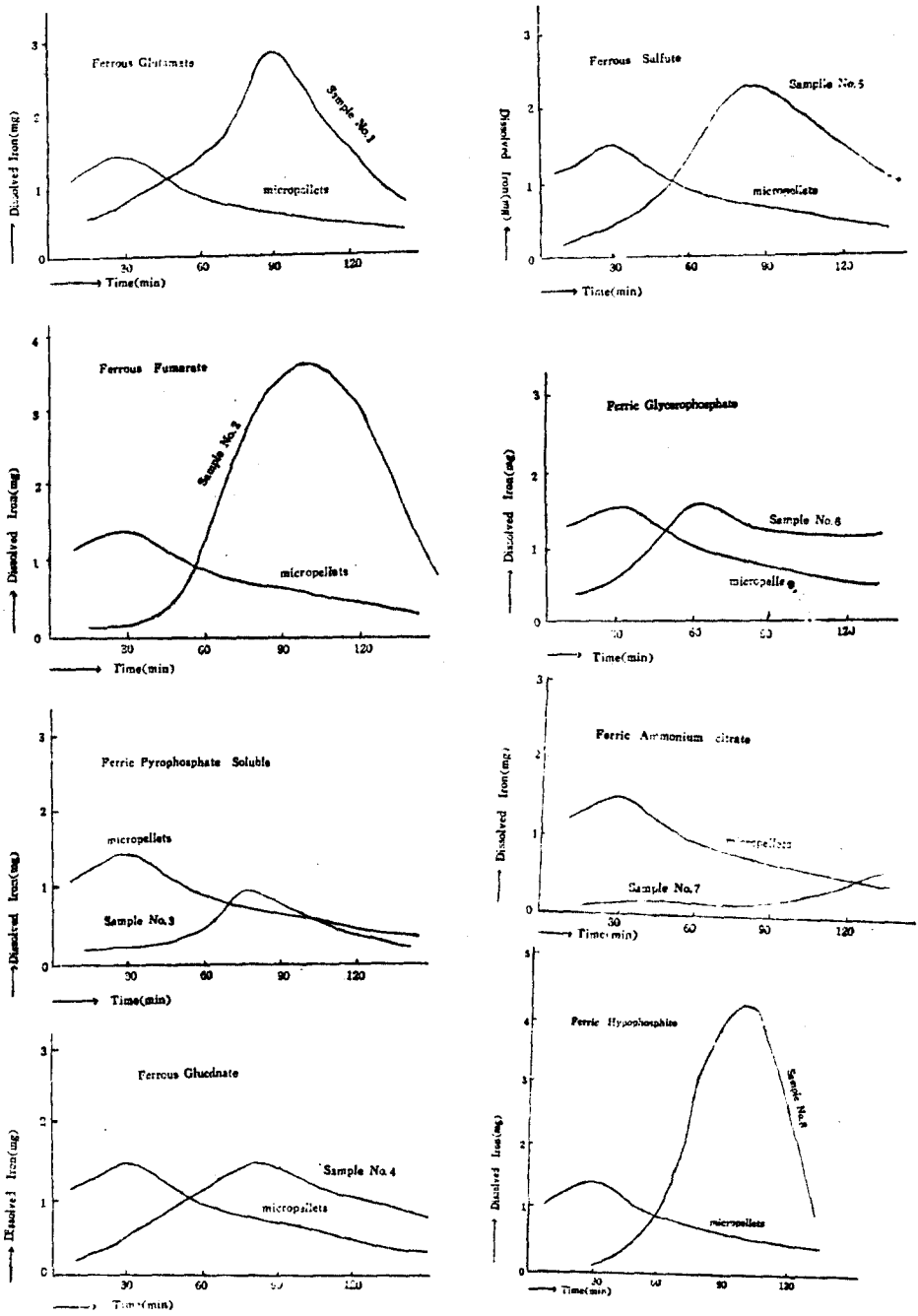


Fig. 1 Iron release from the ferruginous hematinics and the sustained-release dosage form.

### 考 察

各 試料을 通하여 持効性 劑型化한 것은 어느 것이나 거의 一律的으로 鐵溶出量이 顯著히 緩慢한 曲線을 持續하고 있음을 알았다.

Gluconate와 sulfate는 持効性 劑型化한지 않은 것이라도 比較的 緩慢하게 鐵溶出 曲線을 維持하였으며 glutamate, fumarate, hypophosphite에 있어서는 急激한 變化를 나타내었다.

Ammonium citrate는 鐵溶出量이 너무 적음을 알수있으나 ferric pyrophosphate soluble은 다른 試料에 比하여 比較的 좋은 持續性을 나타내고 있다.

### 結 論

以上과 같은 考察로서 鐵製造血劑는 持効性 劑型化함으로서 體內에 吸收된 後 緩慢한 鐵溶出을 維持할 수 있어 胃腸粘膜에서 iron block를 形成함이 없이 造血作用을 나타내는 製品을 製造할 수 있음을 確認하였으며 劑型化하지 않은 造血劑中 몇가지 優秀한 製品을 가려낼 수 있었다.

그러나 本研究은 어디까지나 *in vitro*에서의 實驗이며 앞으로 여기에 대한 生體內 및 臨床實驗을 實施하여 더 徹底한 究明을 期하고자 한다.

끝으로 本研究遂行에 있어 實驗에 積極 協力하여 준 서울大學校藥學大學 藥品物理化學教室 金良培 碩士에게 謝意를 表하는 바이다.

### 文 獻

1. Y.B.Kim and M.W.Hong, *This Journal*, 8, 89 (1964)
2. R.H.Blytte, *Drug Standards*, 26, 1 (1958)
3. E.Nelson, *J.Am. Pharm. Assoc.*, 46, 572 (1957)
4. C.J.Carallito and R.Jowell, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 47, 165 (1958)
5. V.M.Hermeline, *U.S.Pat.* 2,736,682 (Feb. 1956)
6. M.J.Robinson, *U.S.Pat.* 2,805,977 (Sept. 1957)
7. N.Tanake, *J.Pharm. Sci.*, 52, 664 (1963)
8. M.W.Hong, *J.Nuclear Sci. Korea*, 2, 126 (1962)
9. J.H.Wood and J.Syarto, *J.Pharm. Sci.*, 53, 877 (1964)
10. E.H.Johnson and J.Duncan, *Quart. J.Pharm. Pharmacol.*, 18, 251 (1945)