

히드록시프로필메틸셀룰로오스를 이용한 매트릭스형 서방성 제제개발*

小久保宏恭

(일본) 信越化学工業株式会社 合成技術研究所

Application of Hydroxypropyl Methylcellulose to Sustained Release Dosage Forms*

Yiroyasu Kokubo

Naoestu Research Lab., Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

서방성 제제에 관해서는 많은 연구가 있고 시판되고 있는 제제도 있다. 이번에 소개하는 매트릭스형의 서방성은 이미 시판 제제로서의 실적이 있는 것이며 앞으로 서방성 정제의 중심적인 존재가 될 것으로 생각된다.

Fig. 1은 USP XXI에 유일하게 수재된 서방성 제제인 diazepam extended-release capsule의 용출규정을 나타낸 것이다. 이에서 보는 바와 같이 각 시간마다 용출량의 규정이 설정되어 있다. 일본에서도 1988년 4월에 후생성으로부터 「서방성 제제의 guideline」이 공포되어 있고 USP에서와 같은 내용으로 되어 있다. guideline에는 *vivo*에서와 대응되는 것으로 각 시간마다의 용출량, 시험액의 pH, 특히 교반강도를 변화시킨 시험을 할 것이 정하여져 있다.

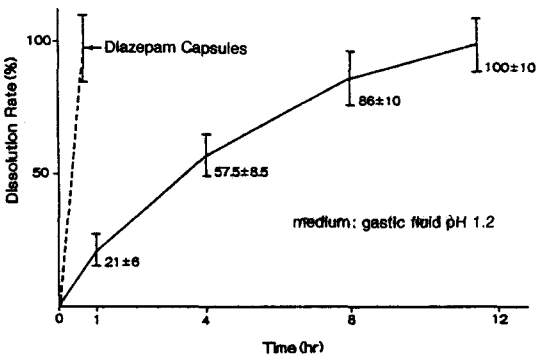


Figure 1 — Diazepam Extended-Release Capsules (USP-XXI 1985)

Table I—Various Types of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) in Sustained Release Dosage Forms

- | | |
|----|---|
| 1. | Combination of rapid release particles and slow release particles (Granules) |
| 2. | Matrix (Tablet) <ul style="list-style-type: none"> 1) Wax : diffusion by capillary phenomena 2) Water soluble polymer : hydro-gel formation |
| 3. | Osmotic Pump |

경우투여되는 서방성 제제를 분류한 것이 Table I이다. 분류방법은 몇가지가 있지만 본문에서는 크게 세가지로 분류하였다. 첫째는 과립제로 속용부와 서방부를 조합시킨 것이며 서방부에는 에칠셀룰로오스(EC) 또는 장용 코팅을 시행한 것이 사용된다. 두번째는 매트릭스 형으로 이 형에는 왁스를 사용한 것과 수용성 고분자를 사용한 것의 두가지로 나누어 진다. 왁스를 사용한 것에서는 약물은 미세말의 왁스를 압축성형 함으로써 형성되는 모세관을 통한 확산으로 방출이 제어된다. 수용성 고분자를 사용한 것에서는 약물은 물에 접촉하였을 때에 형성되는 겔층을 통한 확산에 의해 방출이 제어된다. 이번에 소개하는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)를 사용한 매트릭스형의 서방성은 이 형에 속한다. 세번째는 침투압 펌프를 이용한 것으로 이 방법에는 Alza사의 OROS 시스템이 있다.

*제제 세미나(1988년 5월 20일, 힐튼호텔)에서 발표된 내용의 일부임.

Table II—The Mechanism by which the Drug is Released from the HPMC Matrix

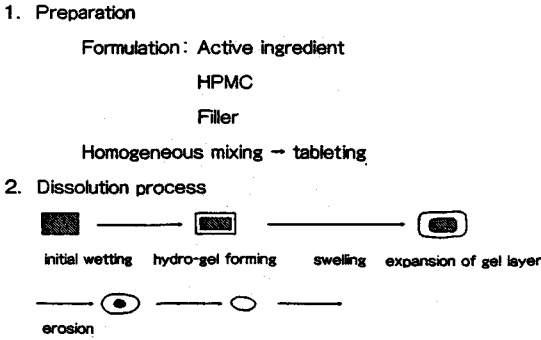


Table III—Factors Affecting the Drug Release in the HPMC Matrix

Solubility of drug	Solubility in water and pH dependency
Properties of HPMC	Types of HPMC (degree of substitution) Viscosity of HPMC(molecular weight) Particle size
Formulation	Binder content
Preparation	Tablet size and shape Compression force Surface treatment(coating , polishing)

다음에 HPMC를 이용한 매트릭스 형의 서방정의 조제, 용출과정에 관하여 설명하면 Table II에서와 같이 먼저 약물과 HPMC 및 부형제를 균일하게 혼합하고 타정한다. 균일한 혼합이 용출의 편차를 억제하기 위한 중요한 인자이다. 용출과정은 최초로 정제가 용출액에 습윤되어 표면에 겔층이 형성된다. 다음에 정제의 표면에 팽윤이 일어나고 겔층은 내부로 확대한다. 더욱 겔층이 표면으로부터 용해되어 나가 최종적으로 정제는 완전히 용해해 버린다. 이러한 각 과정에서 약물이 용출하게 되는 것이다.

HPMC 매트릭스형의 서방정의 용출에 영향을 미치는 인자를 분류한 것이 Table III이다. 첫번째는 적용하는 약물의 용해성이다. 약물의 용해성이 HPMC 매트릭스형 서방정에 적합한가의 여부를 결정하는 중요한 인자가 된다. 두번째는 HPMC의 특성이다. HPMC의 품종(이것은 도입되는 치환기의 종류와 양으로 결정된다), HPMC의 점도(이것은 중합도를 반영한다), 전식으로 혼합 타정

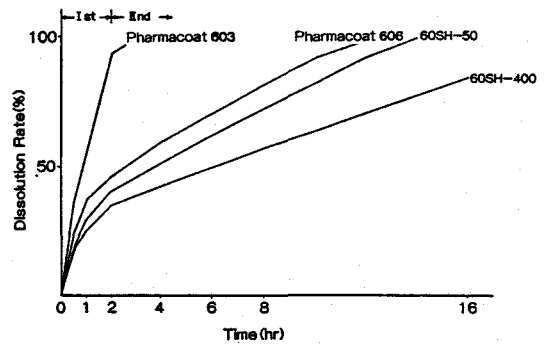


Figure 2—Effect of HPMC Viscosity on Dissolution Properties of Chlorpheniramine Maleate Tablets

하는 경우는 HPMC의 입자경도 중요한 인자이다. 세번째는 처방으로 약물과 HPMC의 배합비를 고려하지 않으면 안된다. 네번째는 그 밖의 것으로 정제의 크기와 형상이 영향을 준다. 타정압에 의해서도 용출이 변화된다. 정제의 표면처리, 코팅, 시광 등에 의해서도 용출이 변화된다. 본문에서는 주로 첫번째 및 두번째 항목에 관하여 검토한 사례를 소개하고자 한다. 약물로서 물에 대한 용해성이 높은 말레인산클로르페니라민 (CPM)과 물에 대한 용해성이 작은 살리실아미드를 모델약물로 하여 검토하였다.

말레인산클로르페니라민정

처방은 약물과 HPMC와의 단순한 혼합계로서 CPM 20mg과 HPMC 380mg이며 1정 400mg으로 타정하였다. 타정은 단발형 정제성형기를 사용하여 직경 10mm의 평형 punch로, 100kg/cm² 및 30초의 조건으로 압축성형하였다. 용출시험은 paddle법에 준하여 회전수 100rpm, 시험액으로 제1액(pH 1.2) 및 제2액(pH 6.8)을 각각 500ml씩 사용하고 제1액에서 시험 개시후 2시간에 제2액으로 교환하였다. 정량은 CPM의 흡수극대파장인 262nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

Fig. 2는 HPMC로서 Pharmacoat 603, 606, 60SH-50, 60SH-400을 사용한 제제의 용출곡선을 나타낸다. 이 4종은 치환도가 동일하고 점도가 다른 품종이다. 점도는 P-603이 가장 낮고 60SH-400이 고점도의 type이다. 그림에서 알 수 있듯이 점도가 높아질수록 용출속도는 지연된다. 또 동일 점도이고 치환도가 다른 4종류의 HPMC를

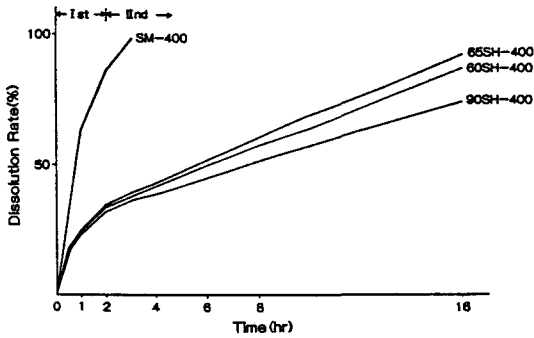


Figure 3—Effect of Substitution on Dissolution Properties of Chlorpheniramine Maleate Tablets

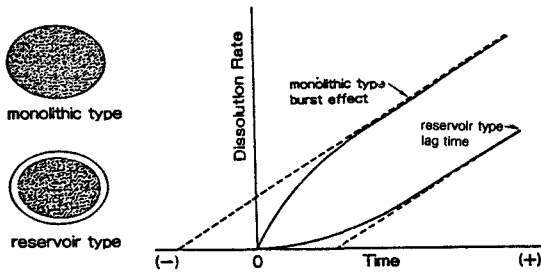


Figure 4—The Mechanism by which the Drug is Released from the HPMC Sustained Release Tablet (1)

사용한 제제의 시험결과를 Fig. 3에 나타낸다. SM-400 즉 메칠셀룰로오스(MC)는 다른 HPMC와는 다른 용출거동을 나타내었다. MC를 사용한 정제에서는 부분적으로 붕해가 일어났고 용출속도도 빠른 것으로 나타났다. CPM은 시험 개시 직후의 용출속도가 크고 그 후에는 일정한 속도로 되고 있다. 이것은 CPM의 물에 대한 용해성이 높기 때문에 안정한 겔층이 형성될 때까지 겔층에 함유되어 있는 과잉의 약물이 용출되기 때문으로 생각된다. 이 CPM정의 용출액 중에서의 변화를 현미경 사진으로 관찰한 바로도 정제표면에 겔층이 형성되어 있는 것은 알 수 있었다.

Fig. 4는 물에 대한 용해성이 높은 약물의 용출 거동에 관하여 고찰한 것이다. 서방정의 방출제어는 균일한 조성으로 조절하는 monolithic형과 조절을 위한 막을 갖는 reservoir형의 2가지로 분류된다. HPMC를 이용한 매트릭스 형의 서방정은 monolithic형에 속한다. 이 형의 특징은 용출초기에 안정한 겔층(농도구배를 만든 확산층)이 형성될 때까지는 과잉의 약물이 방출되는 burst 효과가 인정된다는 점이다. reservoir형에서는 반대로

In the Case of a High Solubility Drug

An application of a theory of diffusion

— T. Higuchi et al. J. Pharm. Sci. 50, 874(1961)

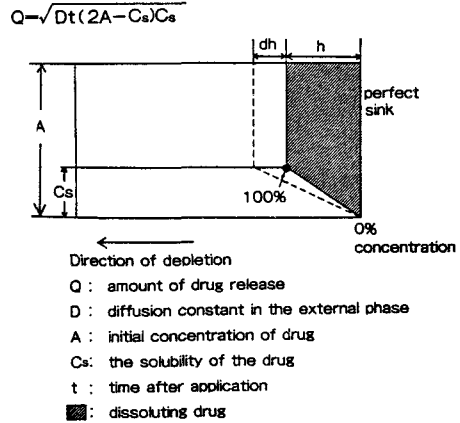


Figure 5—The Mechanism by which the Drug is Released from the HPMC Sustained Release Tablet

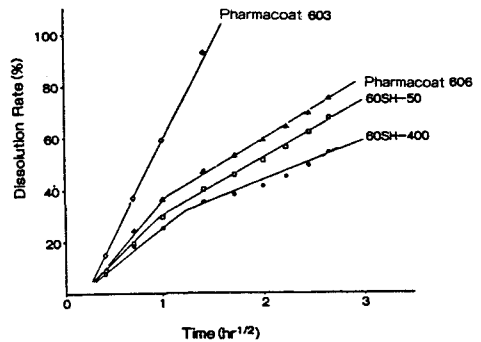


Figure 6—Dissolution Properties of Chlorpheniramine Maleate Tablets

막층을 확산하기 때문에 용출에 lag time이 존재한다.

수용성이 높은 약물의 겔층 속에서의 확산에 관해서는 Higuchi의 연고기제 중에서의 확산이론이 적용될 수 있다는 것이 알려져 있다. 용출량은 Fig. 5에서와 같은 식으로 표시된다. 이 식을 모식적으로 표시한 것이 이 그림이며 흰 부분은 용출된 약물이 직접 확산하는 정제표면에 상당한다. 또 사선친 부분은 겔층에 상당하여 직선적인 농도구배가 이루어져 있다고 가정되어 있다. Higuchi 식의 적용에 있어서 용출량 Q와 적용 후의 시간 t의 평방근이 비례관계에 있다는 것을 알 수 있다.

Fig. 6은 앞의 CPM정의 용출시험 결과에 관하여 횡축에 시간의 평방근을 취하여 Higuchi 식에

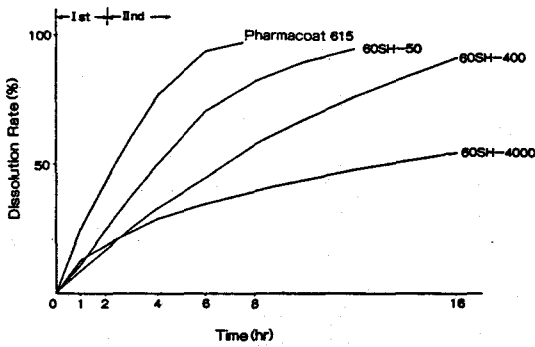


Figure 7—Dissolution Properties of Salicylamide Tablets

따라 플로트한 것이다. 플로트는 굴곡된 직선으로 되어 있지만 이것은 초기에 정제의 팽윤이 일어났기 때문으로 생각된다. 이와 같이 Higuchi 식을 적용함으로써 서방정의 용출거동이 추정될 수 있다.

살리실아미드정

다음에는 물에 대한 용해성이 비교적 작은 살리실아미드(SA)정에 관하여 소개한다. 처방은 SA 300mg과 HPMC 100mg으로 1정의 무게를 400mg으로 하였다. 타정은 CPM정에서와 마찬가지로 단발형 정제성형기로 행하였다. 용출시험은 시험액으로서 제 1액 및 제 2액을 각각 900 ml씩 사용하였으며 처음 2시간은 제 1액으로, 그 이후는 제 2액으로 교환하였고 100 rpm에서 paddle법으로 시행하였다. 정량은 SA의 극대흡수 파장인 300 nm에서 측정하여 정량하였다.

Fig. 7은 HPMC와 Pharmacoat 616, 60SH-50, 60SH-400 및 60SH-4000의 4종의 결합제를 써서 만든 정제의 용출시험 결과이다. CPM정과 마찬가지로 점도의 영향을 본 것이지만 SA정의 경우도 점도가 높을수록 용출속도가 지연되었다. 또 물에 대한 용해성이 작다는 점에서 CPM정에 비하여 burst 효과는 적고 보다 0차에 가까운 양호한 용출특성이 얻어졌다.

또한 같은 점도에서 치환기가 다른 4종류의 HPMC를 이용한 SA정의 용출시험 결과가 Fig. 8이다. CPM정에서와 같이 MC는 겔층의 형성이 느리고 붕해되었지만 HPMC에 관해서도 65SH type에서는 초기에 정제의 부분적인 붕해가 일어났다. 이 중에서는 60SH type이 겔층의 형성이

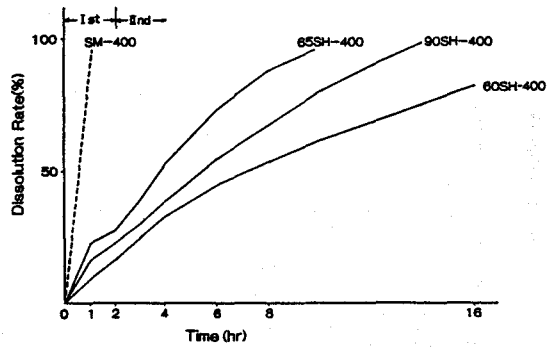


Figure 8—Effect of Substitution on Dissolution Properties of Salicylamide Tablets

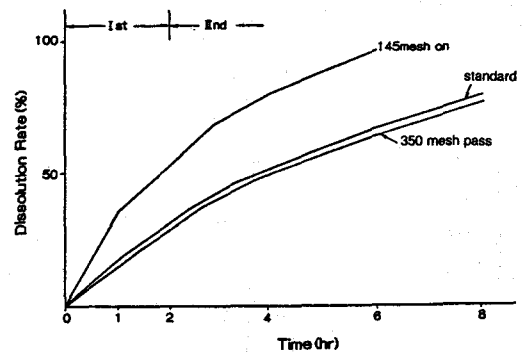


Figure 9—Effect of Particle Size of HPMC 60SM-50 on Dissolution Properties of Salicylamide Tablets

보다 더 빠르기 때문에 정제의 부분적인 붕해가 없고 양호한 용출특성이 얻어졌다. 또 SA정의 용출액 중에서의 변화를 현미경 사진으로 관찰하였을 때 용출개시와 함께 정제가 침식되어 있었다.

이미 기술한 HPMC중 입자경이 다른 60SH-50을 사용한 SA 서방정에 관하여 HPMC의 입자경과 용출과의 관계를 검토하였다. 그 결과는 Fig. 9와 같다. standard로 표시된 것은 시판 60SH-50을 그대로 사용한 것이며 350 mesh pass로 표시된 것은 체로 분급하여 350 mesh체를 통과한 부분만을 사용한 것이다. 또 145 mesh on으로 표시된 것은 145 mesh체 위에 남는 것만을 쓴 것이다. 이와 같이 입경이 큰 부분만을 사용한 것에서는 입자가 크기 때문에 HPMC가 물에 녹아 겔로 되고 그 겔이 정제 전체로 확대해 가는 데에 시간이 걸린다. 이 때문에 용출시험 초기에 정제가 부분적으로 붕해해버린 것이다.

HPMC의 용해 특성

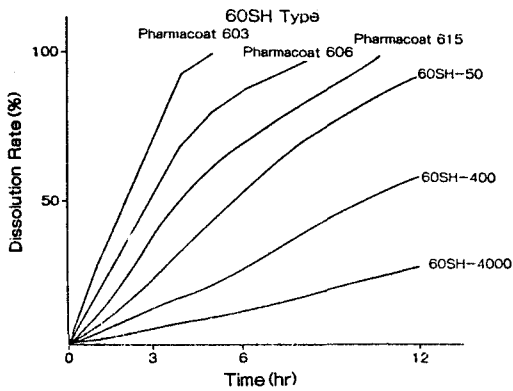


Figure 10—Effect of HPMC Viscosity on Dissolution Properties of HPMC Tablets

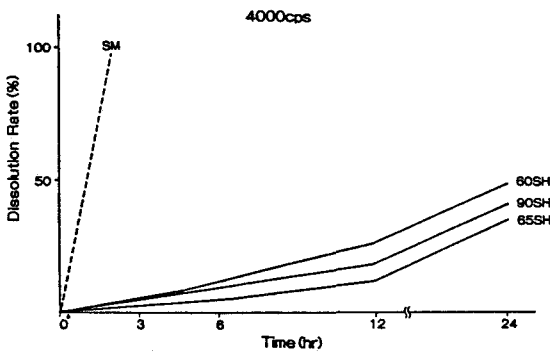


Figure 11—Effect of Substitution on Dissolution Properties of HPMC Tablets (2)

HPMC의 특성에 관하여 검토하기 위해 먼저 HPMC 자체의 용해성에 관하여 시험하였다. HPMC를 단독으로 1정의 무게가 1g이 되도록 타정하고 용출시험법에 준하여 용해속도를 측정하였다. 직경 16mm의 평형 punch로 단발형 정제성형기로 타정하고 정제 2정을 정제수 500ml에 넣고 100rpm에서 paddle법으로 용출시험을 행하면서 일정시간마다 시험액 10ml/씩을 취하여 증발건고하고 잔류물의 무게를 달아 HPMC의 용출량으로 하였다.

점도의 영향—Fig. 10은 Pharmacoat와 동일한 치환기를 갖는 60SH type의 용해속도를 나타낸 것이다. 이에서 보는 것과 같이 저점도 type은 용해가 빠르고 고점도 type이 될수록 용해가 느리다. 60SH-50에서는 약 12시간에 용해되었다.

치환도의 영향—또 동일 점도(4000 cps)의 HPMC와 MC를 비교한 결과가 Fig. 11이다.

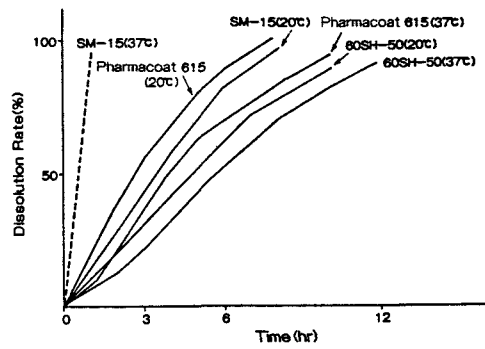


Figure 12—Dissolution Properties of HPMC Tablets

Table IV—Properties of Hydro-gel

Hydro-gel Formulation :	HPMC or MC	10%
	Water	90%
	Total	100%
Types of HPMC, MC :	400cps (2% aq. soln. at 20°C)	

Type	Substitution MeO HPO	Penetration rate of the glass rod at 37°C	Extraction of glass rod
SM	29.0%	< 0.005cm/sec	
65SH	28.1% 5.6%	0.38cm/sec	
90SH	23.4% 7.1%	0.60cm/sec	
60SH	28.8% 9.1%	2.50cm/sec	

MC는 이 조건하에서 용해하여 겔층을 형성하기 이전에 붕해·분산되었는데 이 현상은 매트릭스형의 경우와 같은 것이었다. HPMC 단독에서는 60SH type의 용해속도가 다른 HPMC보다 빠른 것을 알 수 있다.

온도의 영향—HPMC와 MC의 용해에 대한 온도의 영향을 본 것이 Fig. 12이다. 겔화온도가 낮으며, 37°C에서는 용해에 시간이 걸리고, 붕해해버리는 MC도 20°C에서는 60SH type과 같은 거동을 나타낸다는 것을 알았다.

메트릭스 정의 겔 특성—매트릭스 정에서 형성되는 겔의 특성을 검토하기 위하여 2% 수용액의 점도가 같고 치환기가 다른 HPMC와 MC에 관하여 시험하였다. 시험은 형성되는 겔층에 상당하는 10%의 고농도 용액의 특성을 조사한 것으로 냉각용해한 용액을 37°C로 가온하고 유리봉의 침입에 관하여 검토하였다. 그 결과는 Table IV와 같다. MC는 강고한 겔을 만들었기 때문에 침입이 느리고 HPMC는 65SH < 90SH < 60SH의 순으로

Table V—Conditions for Formulation, Tableting and Dissolution Test

Formulation :	Salicylamide	75%
	60SH-50	25%
	Total	100%
Tableting :	Single punch tableting machine (Okadaseiko, KT-2)	
	Same proportion of tablet volume and weight*	
	13mm ϕ 15mmR	837mg
	9mm ϕ 10mmR	280mg
	7mm ϕ 8mmR	132mg
	5mm ϕ 6mmR	48mg
Dissolution test :	JP-XI, Paddle method, 100rpm, 1 tablet	
	1st fluid (pH 1.2), 2nd fluid (pH 6.8)	
900ml each	

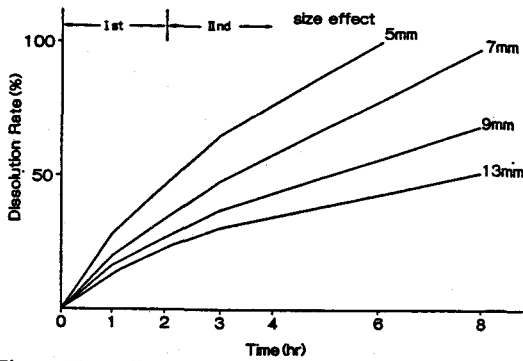


Figure 13—Effect of Tablet Size on Dissolution Properties of Salicylamide Tablets (4)

침입속도가 증가하였다. 이는 HPMC에 도입되는 히드록시프로필기 (HPO기)에 의해서 겔에 유연성이 부여되어 있기 때문으로 생각된다. 또 유리분을 빼내면 SM 및 65SH는 침입공이 남고 90SH 및 60SH에서는 겔이 부드러워지기 때문에 구멍의 자리는 남아 있지 않았다. 이상을 종합하면 매트릭스형 서방정에는 겔 형성이 빠르고 부드러운 60SH 및 90SH type이 적합하다고 생각된다.

정제 크기의 영향

정제의 크기가 용출에 미치는 영향을 검토하였다. 처방, 제정법 및 용출시험 조건은 Table V와 같다. 처방은 SA 75%와 60SH-50 25%로 된 것으로 앞의 SA정과 동일한 조성으로 하였다. 타정은 단발타정기로 정제 직경(체적)과 중량이 일정한 비율로 되도록 타정하였다. 용출시험은 paddle 방법으로 행하였다.

얻어진 정제에 대해 용출시험을 행한 결과는 Fig. 13과 같다. 정제에 함유된 SA의 용출량을 중축에 %로 플로트하였는데 용출량의 절대값은 정

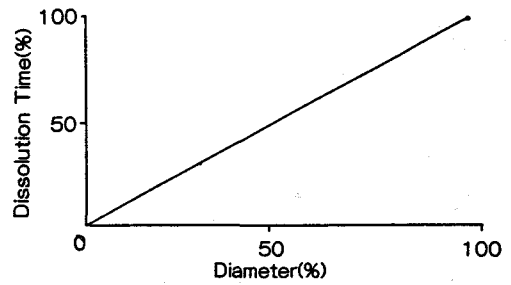


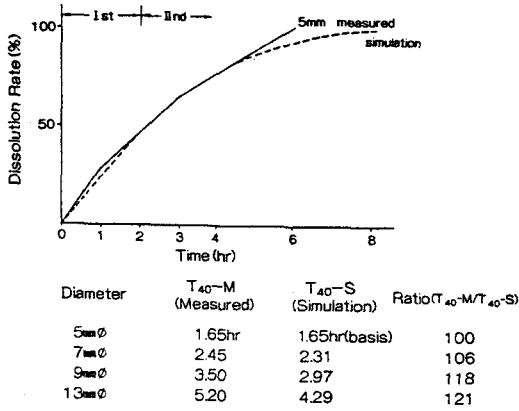
Figure 14—The Mechanism by which the Drug is Released from the HPMC Sustained Released Tablet

In the case of a low solubility drug Assumption of the Simulation: 1. Dissolution rate per area unit is constant. 2. The tablet shape is spherical. 3. There is no diffusion layer around the tablet's surface. Result: Dissolution time is directly proportional to the tablet diameter.

제 직경이 큰 정제일수록 커지고 있다. 그림에서 보여 주는 바와 같이 정제 직경이 작을수록 용출속도가 빨라지고 있다. 이것은 소형 정제에서는 중량에 대하여 표면적이 커지고 있기 때문으로 생각된다.

Fig. 14는 수용성이 작은 약물의 용출거동에 관하여 정리한 결과이다. 물에 대한 용해성이 작은 약물의 경우를 이미 기술한 용해성이 큰 약물과 비교하면 형성되는 겔층은 얇고 겔층을 통하여 확산하는 것보다도 물론 정제 자체의 용해속도가 용출속도에 영향을 미친다. 이러한 사실을 확인하기 위하여 personal computer에 의한 simulation을 행하였다. simulation은 다음의 3가지 가정에 기초하였다. 첫째, 정제 조성이 같으면 단위 표면적당의 용출속도는 일정하다. 둘째, 정제의 형상은 구형과 근사하다. 셋째, 정제표면에 있어서는 확산층은 존재하지 않는다. 이러한 가정 위에 정제의 직경을 변화시켜 100% 용출에 요하는 시간과의 관계를 조사하면 100% 용출에 요하는 시간과 정제 직경은 비례관계에 있다는 것을 알 수 있다. 따라서 이 결과를 적용하면 같은 조성에서 정제 직경을 1/2로 했을 때는 정제의 용해 또는 약물의 용출에 요하는 시간도 1/2이 된다.

위의 simulation에 의해 얻은 용출곡선과 실제의 용출곡선을 대응시켜 본 결과가 Fig. 15이지만, 이와 같이 용출량이 90% 근처까지는 매우 잘 일치되고 있다. 90% 이후의 편차는 정제의 직경이 작아지고 교반의 영향을 받기 때문으로 생각된다.



T₄₀-S: Calculated by the direct proportional relationship between the dissolution time and tablet diameter.

Figure 15—Comparison of Measured and Simulated Dissolution Curves.

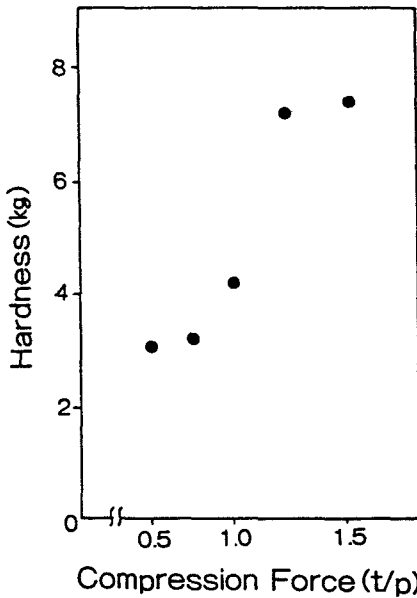


Figure 16—Relation between Compression Force and Tablet Hardness

이 그림의 아래에 게재된 것은 정제의 직경별로 얻은 시험결과에 simulation한 결과를 적용시켜 본 것이다. 40% 용출시간에 관하여 실측치와 simulation치를 보면 정제의 직경이 근접된 경우에는 양호한 대응관계가 보여진다. 따라서 이 관계를 사용하면 하나의 처방에서 1종의 타정, 용출 시험을 함으로써 동일 처방의 직경이 다른 정제의 용출거동을 추정할 수 있다.

타정 압력의 영향

Table VI—Tableting Condition

Formulation : Salicylamide 148mg	
60SH-50	49mg
Mg-Stearate	3mg
<hr/>	
Total	200mg

Machine : Rotary tableting machine

(Hatatekkosho, HT-P18)

8mm ϕ , 9mmR, 200mg/T

Compression Force : 1st pressure 2nd $\times 1/3$

2nd pressure 0.5~1.5ton/punch

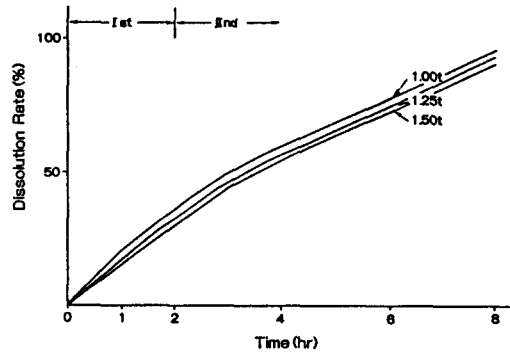


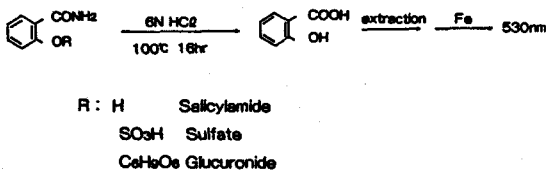
Figure 17—Effect of Compression Force on Dissolution Properties of Salicylamide Tablets

타정압이 용출속도에 미치는 영향을 검토하기 위하여 Table IV에서와 같은 조건에서 타정하였으며 얻어진 정제의 타정압과 경도와와의 관계는 Fig. 16과 같다. 타정은 회전식 타정기를 써서 연속 타정하기 위해 활제로서 스테아린산마그네슘을 첨가하였다. 타정압은 0.5~1.5t/p의 범위로 하였고 1.0t/p보다 높은 타정압에서 양호한 경도를 보여 주었다. 타정압 1.0, 1.25 및 1.5t/p에서 타정한 3종의 SA정에 대한 용출시험 결과를 보면 Fig. 17에서와 같이 타정압의 영향은 거의 없는 것으로 나타났다.

흡수실험

SA 서방정을 사람에게 투여하였을 때의 결과를 보고하고자 한다. SA는 소화관으로부터의 흡수가 양호하고 또 흡수속도, 배설속도 모두 빠른 약물이므로 요중 배설물을 측정함으로써 혈중농도의 추이를 알 수 있다.

요중 살리실아미드 정량—Scheme 1은 SA의



Scheme 1—Analytical Principle for Salicylamide in Urine.

Table VII—Sample and Methods of Administration

A: Salicylamide granules		B: HPMC-Salicylamide tablet	
Salicylamide	300mg	Salicylamide	300mg
Lactose+Ingredient	325mg	60SH-50	100mg
Total	625mg	Total	400mg
C: HPMC-Salicylamide tablet			
Salicylamide	300mg		
90SH-100	100mg		
Total	400mg		

Volunteer 3 healthy male volunteers

Method of Administration
 with 100ml of water after a light meal
 with 50ml of water at each sampling time.

노중 배설물의 정량방법을 나타낸 것이다. SA는 미변화체, 황산 포함체, 글루쿠론산 포함체의 3종 대사물이 알려져 있다. 요중의 이들 혼합물을 6N 염산으로 처리하여 살리실산으로 하고 이를 추출하여 Fe 시약으로 발색시킨 다음 미색 정량하였다.

시료 및 투여—투여된 SA정의 처방과 투여방법을 Table VII에 나타내었다. 투여는 처방 B의 60SH-50을 이용한 서방정으로 행하고 대조로서 SA로서 300mg에 해당하는 SA과립(처방 A)을 투여하였다. 또 서방정의 비료 예로서 90SH-100(처방 C)을 사용하여 시험하였다. 지원자는 3명의 건강한 남자이며 식사를 가볍게 한 후 물 100ml와 함께 투여하고 그 후는 요의 채취시마다 물 50ml씩을 복용시켰다.

시료의 용출특성—투여에 사용한 서방정에 관하여 일본 후생성의 guideline에 따라 소화관내의 물리적 효과를 고려하여 paddle의 회전수를 변화시켜 행한 용출시험 결과를 Fig. 18에 나타내었다. paddle의 회전속도가 빨라질수록 용출속도도 빨라지고 있다. 실선으로 표시한 60SH-50과 비교하면

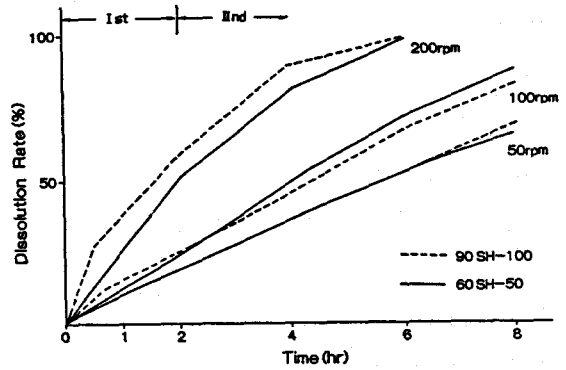


Figure 18—Effect of Paddle Rotation Dissolution Properties of Salicylamide Tablets

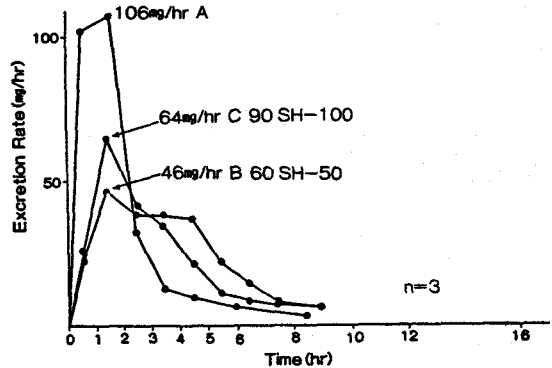


Figure 19—Excretion Rate of Salicylamide in Urine

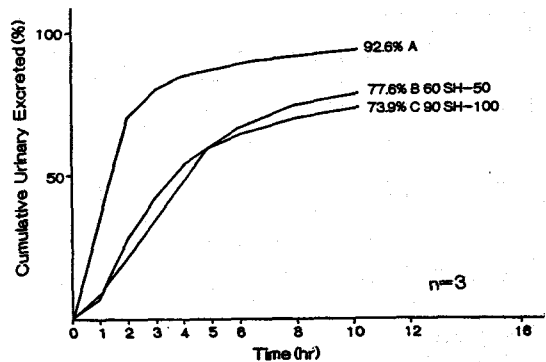


Figure 20—Cumulative Urinary Excretion of Salicylamide

90SH-100에서는 paddle 회전수의 영향이 그다지 크지 않다. 서방정 제제로서는 paddle의 회전수 등의 물리적 교반의 영향을 가급적 받지 않는 것이 바람직하며 이러한 점에서 60SH-50을 이용한 SA 서방정 쪽이 양호한 제제라고 할 수 있다.

살리실아미드의 요중배설—Fig. 19에 SA의 요중

배설속도를 나타낸다. 과립제에서는 1시간에 피이크에 도달하고, 60SH-50에서는 마름모꼴을 그려 양호한 서방화가 달성되어 있다. 이것에 대하여 90SH-100에서는 초기에 정제의 부분적 붕해에 기인한다고 생각되는 피이크가 나타났다. Fig. 18에서와 같이 90SH-100에서는 회전수의 영향이 크고 이러한 제제에서는 생체 내에서의 변동도 커질 것으로 생각된다. Fig. 20은 SA의 누적요중배설량을 나타낸 곡선이다. 과립제에서는 10시간에 90% 이상의 회수율이 얻어졌지만 서방정에서는 어느것도 70~80%의 회수율을 보여 주었다. 이는 서방정의 경우 10시간으로는 회수시간이 짧아 적절하지 않았으며, 적절한 시간 예를 들면 24시간까지 회수를 하면 90% 정도의 회수율이 얻어질 것으로 생각된다. 또 이 누적배설곡선은 앞서 보여준 용출곡선과 잘 일치되고 있어 *vitro*에서의 거동이 *vivo*에 반영된 것으로 말할 수 있다.

결 론

이상을 종합한 결론은 다음과 같다.

1. HPMC를 이용한 매트릭스 형의 서방정에는 60SH 또는 90SH type이 겔 形成性 면에서 적절하다.
2. 약물의 방출은 HPMC의 점도(중합도), 서방정의 처방(조성), 정제의 크기 등에 의해 임의로 조절할 수 있다.
3. 이와 같은 형의 서방화는 물에 대한 용해성이 작은 약물이 적절하다. 용해성이 큰 약물에서는 방출제어가 겔층중의 확산에 의하기 때문에 burst 효과가 인정된다. 이미 기술한 말레인산클로르페니라민이 이에 해당한다. 용해성이 작은 약물에서는 정제 자체의 용해가 용출속도를 지배하기 때문에 보다 0차에 가까운 방출특성을 갖는다. 이미 기술한 살리실아미드가 이에 해당한다.
4. 사람에의 적용에 관해서는 시판제제에서의 실적이 쌓여지고 있어 이 점에 관해서도 문제점이 별로 없다고 생각된다.

Appendix I—Grades of Metolose

Metolose is available in the following four types, each type having 17 standard grades of different viscosity (polymerization degree).

Item Type	Methoxy Groups (%)	Hydroxypropoxy Groups (%)	Degree of Substitution (D.S.)	Grade Viscosity (2%, 20°C)	Thermo- Gelation Temperature (2%)	References for the Selection of Grades (Special Properties of Each Factor)
SM	27.5~31.5	—	1.79~1.83	15, 25, 100 400, 1500 4000, 8000	Approx. 52°C	High water-retaining property High visco-elasticity High thermostability
60SH Pharmacoat 603, 606, 615	28~30	7~12	1.86~1.190	50 4000 3, 6, 15	Approx. 60°C	Readily soluble in organic solvents Good plasticity Excellent film formation
65SH	27~29	4~7.5	1.71~1.81	50, 400 1500, 4000	Approx. 65°C	High solubility in other substances High emulsion stability
90SH	19~24	4~12	1.36~1.42	100, 4000 15000, 30000	Approx. 85°C	High thermogelation temperature Excellent lubricating property of aqueous solution