

고분자를 이용한 파모티딘 매트릭스 정의 용출에 관한 연구

최건혁* · 한상수 · 손동환† · 김재백
원광대학교 약학대학, *중외제약
(1994년 7월 20일 접수)

Studies on the Dissolution of the Famotidine Matrix Tablets using Polymer.

G.H. Choi*, S.S. Han, D.H. Sohn† and J.B. Kim
College of Pharmacy, Wonkwang University, Iri 570-749.
*Choongwae Pharm. Co. Ltd.
(Received July 20, 1994)

The effect of some formulation variables on the release rate of famotidine, a H₂ receptor antagonist, from cellulose matrices containing hydroxypropylcellulose (HPC) in different ratios and types was investigated. The effects of tablet shape and compression pressure on dissolution rate of famotidine were studied. And the effect of the pH of dissolution media was also studied. Increase in the ratio of polymer to drug decreased the release rate of famotidine. Increase of the polymer viscosity also decreased the release rate. The release rate of famotidine was dependent on the pH of dissolution media. The release rate of drug was not much dependent on the compression pressure but dependent on the tablet shape and/or surface area. Consequently, the release rate of famotidine can be modified by changing the HPC contents, types of polymers with different viscosity grades or using appropriate fillers.

Keywords—Famotidine, Matrix tablet, Release rate, Hydroxypropylcellulose

친수성 매트릭스는 고형제제로부터 약물의 방출을 조절하는 중요한 수단으로 연구되어 왔으며, 이러한 친수성 매트릭스는 1종 이상의 약효성분과 1종 이상의 겔 형성 물질의 혼합물을 정제로 성형하는 것이 일반적이다.¹⁾

친수성 매트릭스 기제로는 메칠셀룰로오스(MC), 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC), 및 카르복시메칠셀룰로오스나트륨(NaCMC) 등이 연구되어 왔으며 이들은 모두 상업적으로 이용 가능하고 또한 FDA에 의하여 안전한 물질로 인정되고 있다.²⁾ 내용제로서 방출제어형인 압축성형된 친수성 매트릭스로부터의 약물 방출에 관한 연구는 방출율에 대한 인자를 중심으로 진행되어왔다. 즉, 고분자 물질의 점도,^{3, 4)} 약물과 고분자 물질의 배합비,^{5, 6)} 타정압력

3, 7, 8) 정제의 모양 및 두께,^{9, 10)} 부형제,¹⁰⁾ 약물의 입자도,^{5, 6)} 정제의 표면적¹¹⁾ 및 계면활성제의 영향¹²⁾ 등에 관한 것이다.

한편 파모티딘은 위산분비 억제효과가 우수한 H₂ 수용체의 길항약으로서¹³⁻¹⁵⁾ 최근에 개발되었으나 경구 흡수율이 약 37%로서 비교적 생체내 이용율이 낮은 것으로 알려져 있으며,¹⁶⁻¹⁸⁾ 특히 파모티딘 40 mg 정제의 1일 1회 경구 투여시 유효혈중농도 유지시간은 8~10시간 정도이다. 이에 본 연구에서는 비 이온성 셀룰로오스 유도체로서 광범위한 pH 영역에서 겔형성이 안정하고 생체에 무해한 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)를 매트릭스 폴리머로 선정하여 파모티딘 매트릭스 정제를 제조하고, HPC의 점도 및 약물과의 배합비, 타정압력, 정제의 외형,

†이 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Table I—Tablets Formulation according to Type of HPC

FORMULA NO.	1	2	3	4
INGREDIENTS				
Famotidine	40	40	40	40
HPC-SL (3.5~5.9 CP*)	120	—	—	—
HPC-L (6~10 CP)	—	120	—	—
HPC-M (150~400 CP)	—	—	120	—
HPC-H (1000~4000 CP)	—	—	—	120
Lactose	131	131	131	131
SiO ₂	3	3	3	3
Mg-Stearate	6	6	6	6
Total Weight	300	300	300	300

*Viscosity : 2% aqueous solution, at 20°C (Tablet : φ 10 mm, lens-faced, hardness 3~5 kg)

부형제의 종류 및 용출용액의 액성등이 파모티딘의 방출 특성에 미치는 영향을 실험하였다.

실험 방법

재료 및 기기

재료인 파모티딘은 중외제약으로부터 제공 받았으며 HPC(Nippon Soda, Japan), 유당(제1수화물, 80 mesh, DMV, Holland), 아비셀(PH 101, Asahi, Japan), Emcompress(Edward Mendell, USA), Na₂PO₄·12H₂O(Junsei, Japan)을 사용하였으며 기타 시약은 특급 또는 일급품을 사용하였다.

기기로는 laboratory hydraulic press(Carver, USA), rotary tablet press(금성기공사), 경도 시험기(Schleuniger, Germany), 마손도 시험기(Erweka, Germany), 자외부 흡수 분광광도계(Hitachi, Japan) 및 용출 시험기(Toyama, Japan)등을 사용하였다.




매트릭스 정제의 제조

파모티딘을 HPC 및 기타 부형제와 여러 비율로 혼합하여 1정의 중량이 300 mg이 되도록 압축 성형하여 정제를 제조하였다. 혼합은 유발 및 유봉을 사용하였으며, 타정은 laboratory hydraulic press 또는 rotary tablet press를 사용하였다. Laboratory hydraulic press 사용시에는 6000 psi의 압력(타정 압력이 용출율에 미치는 영향 연구시에는 5000 및 8000 psi)으로 직경 13 mm의 flat-faced punch를

Table II—Tablet Formulations according to Content of HPC-L

Ingredient	Content of HPC			
	20%	40%	60%	80%
Famotidine	40	40	40	40
HPC-L	60	120	180	240
Lactose	191	131	71	11
SiO ₂	3	3	3	3
Mg-stearate	6	6	6	6
Total Weight (mg)	300	300	300	300

Table III—Formulation and Shapes of Famotidine Matrix Tablet

Matrix	(1) 	(2) 	(3) 
	D : 7.50 mm	D : 9.00 mm	D : 12.90 mm
	H : 6.85 mm	H : 4.20 mm	H : 1.85 mm
Ingredient	S : 249.76 mm ²	S : 245.99 mm ²	S : 336.37 mm ²
Famotidine	40		
HPC-L	180		
Lactose	5		
Mg-Stearate	8		
Total Weight (mg)	300		

이용하여 압축 성형하였으며, rotary tablet press 사용시에는 정제의 경도가 3~5 kg이 되도록 타정력을 조정하여 직경 10 mm의 lens-faced punch로써 타정하여 파모티딘 매트릭스 정제를 제조 하였다.

파모티딘의 용출율에 미치는 여러인자들의 영향

HPC의 점도 및 농도에 따른 영향—HPC의 점도 및 농도가 파모티딘매트릭스 정제의 용출율에 미치는 영향을 알아보기 위하여 점도가 다른 4종의 HPC(HPC-SL, HPC-L, HPC-M, HPC-H) 및 HPC-L를 이용해 Table I 및 II와 같은 조성으로 rotatory tablet press를 이용하여 정제를 제조한 후, 다음과 같은 방법으로 용출실험을 행하였다.

타정 압력에 따른 영향—타정시 압력이 파모티딘 매트릭스 정제의 용출율에 미치는 영향을 조사하기 위하여 1정 300 mg 중 파모티딘, HPC-M 및 유당을 각각 40, 140 및 120 mg씩 함유하는 정제를 laboratory hydraulic press를 사용하여 5000 psi 및 8000 psi의 압력으로 정제를 제조하여 다음과 같은

방법으로 용출시험을 하였다.

정제의 모양에 따른 영향—정제의 모양 및 표면적이 파모티딘 매트릭스 정제의 용출율에 미치는 영향을 조사하기 위하여 Table III과 같은 조성, 모양 및 표면적을 갖는 정제를 laboratory hydraulic press를 사용하여 압축 성형하여 다음과 같은 방법으로 용출시험을 하였다.

부형제의 종류에 따른 영향—부형제의 종류가 파모티딘 매트릭스 정제의 용출패턴에 미치는 영향을 알아보기 위하여 부형제로서 Avicel, Emcompress 및 유당을 달리한 조성(파모티딘 40 mg, HPC-M 140 mg, 부형제 각각 120 mg)을 갖는 정제를 laboratory hydraulic press를 사용하여 제조한 후 다음과 같은 방법으로 용출시험하였다.

용출액의 pH에 따른 영향—용출액의 pH가 매트릭스 정제중 파모티딘의 용출패턴에 미치는 영향을 조사하기 위하여 1정 300 mg중 파모티딘, HPC-L 및 유당이 각각 40, 200 및 60 mg씩 함유하는 정제를 laboratory hydraulic press로 제조한 후 각각 pH 1.5 및 6.5 용출액에서 시험하였다.

용출시험

USP XXII의 제 1법(basket 법)에 준하여 pH 1.5의 용액(0.06N-HCl 용액) 850 ml 중에서 1시간동안 용출하였다. 그 후 Na₃PO₄·12H₂O 11.25 g을 0.06N-HCl 용액에 녹여 전량을 50ml로 한 후 이 알칼리성 용액을 처음 용출용액(0.06N-HCl/850 ml)에 가하여 pH 6.5의 용액 900 ml로 만든 후 이 용출액에서 용출시험을 계속하였다.

온도는 37 ± 0.5°C를 유지하였고, basket의 회전 속도는 50 rpm 또는 100 rpm으로 실험하였다. 검체는 매 시간당 5 ml씩 채취하였으며, 검체 채취후 pH 6.5의 인산염 완충용액(3N-HCl 2 ml에 Na₃PO₄·12H₂O 1.25 g을 녹인후 증류수를 가하여 전량을 100 ml로 함) 5 ml를 다시 보충하였다. 채취한 검체는 여지로 여과한 후 2배로 희석하여 자외부 흡수 분광광도계를 사용하여 268nm에서 흡광도를 측정함으로써 매트릭스 정제로부터의 파모티딘의 용출율을 구하였다. 각 결과는 3회 시험하여 얻은 평균값을 용출율로 하였다.

실험결과 및 고찰

HPC의 점도에 따른 영향

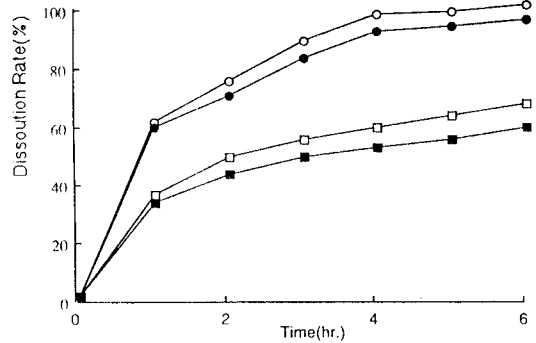


Figure 1—Effect of viscosity of HPC types on the dissolution rate of famotidine matrix at 100 rpm.

Key : ○, HPC-SL; ●, HPC-L; □, HPC-M; ■, HPC-H

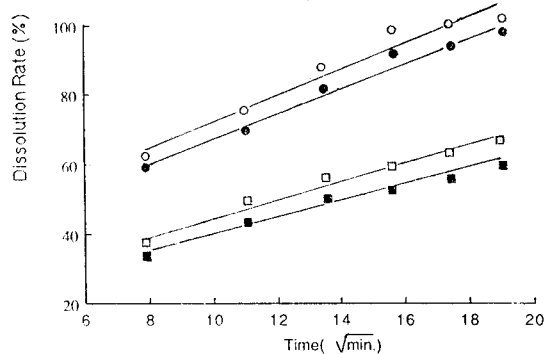


Figure 2—Dissolution rate (%) vs. time (√min) of famotidine matrix with various HPC types according to Higuchi equation (r=0.970 in HPC-SL, r=0.983 in HPC-L, r=0.992 in HPC-M, r=0.993 in HPC-H).

Key : ○, HPC-SL; ●, HPC-L; □, HPC-M; ■, HPC-H

HPC의 점도가 다른 각 정제의 용출실험 결과를 Fig. 1에 나타내었다. 그 결과 점도가 높은 HPC-M과 H type를 사용한 경우에는 점도가 낮은 HPC-SL이나 L type를 사용한 경우보다 용출율이 현저히 감소하였다. 이러한 감소는 매트릭스 정제가 용출액으로부터 수분을 흡수하여 정제 표면에 점도가 다른 하이드로겔을 형성하여 약물을 방출하기 때문으로 사료된다. 그러나 HPC-M과 H의 비교에 있어서는 점도차가 큼에도 불구하고 유사한 용출패턴을 나타내었다. 이는 HPC 매트릭스 정제의 용출기전¹⁹⁾이 정제 내부의 약물로부터 표면의 하이드로겔로 1차 확산된 후 하이드로겔에서 다시 용출액중으로 2차 확산된 바, 이때 폴리머의 점도가 어느 한계를 넘어서면 core와 gel층 간의 농도 구배에

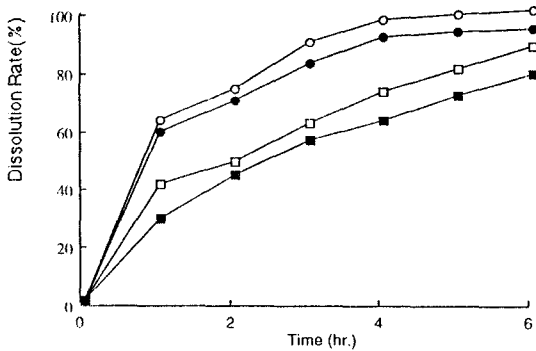


Figure 3—Effect of HPC-L concentration on the dissolution rate of famotidine at 100 rpm.

Key : ○, 20%; ●, 40%; □, 60%; ■, 80%

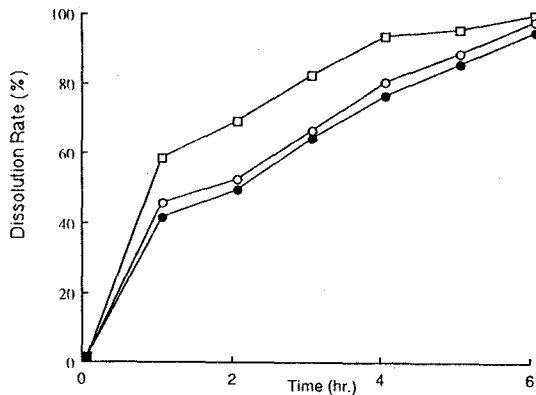


Figure 4—Effect of matrix shape on the dissolution rate of famotidine at 100 rpm.

Key : ○, Matrix shape 1; ●, Matrix shape 2; □, Matrix shape 3

의한 1차 확산속도에 비하여 gel층과 용출액간의 농도구배에 의한 2차 확산속도가 훨씬 크므로 약물 용출 속도는 결국 1차 확산속도에 의존하게 되며, 따라서 HPC의 점도차에는 큰 영향을 받지 않는 것으로 추정된다. Fig. 2는 상기 결과를 Higuchi 식²⁰⁾ \sqrt{t} 에 대하여 도시한 것으로서 HPC를 이용한 파모티딘 매트릭스정제의 용출기전은 Higuchi의 확산 이론에 준하는 것으로 사료된다.

HPC의 농도에 따른 영향

HPC의 농도에 따른 파모티딘 정제의 용출율을 실험한 결과는 Fig. 3과 같다. 그 결과 매트릭스 기체인 HPC의 약물에 대한 비율이 커질수록 약물의 용출율은 감소하였다. 이러한 결과는 HPMC를 이용한 potassium chloride, promethazine HCl의 결

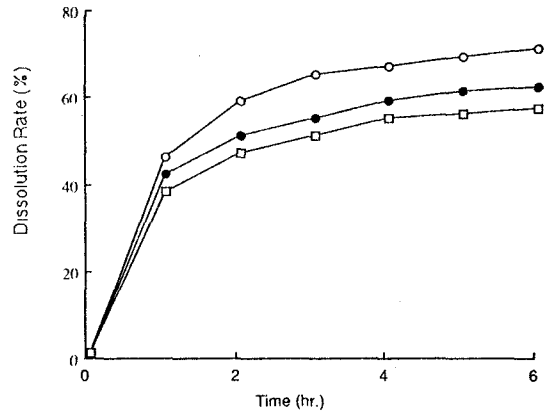


Figure 5—Dissolution profiles of famotidine according to various excipients at 50 rpm.

Key : ○, Lactose; ●, Avicel PH 101; □, Emcompress

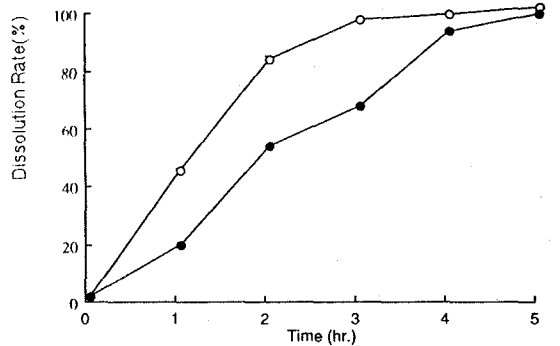


Figure 6—Dissolution profiles of famotidine in pH 1.5 and pH 6.5 dissolution medium gastric juice and intestinal juice at 50 rpm.

Key : ○, pH 1.5 dissolution medium; ●, pH 6.5 dissolution medium

과^{5, 9)} 와 일치하였다.

타정압력에 따른 영향

타정시 압력을 달리하여 제조한 각정제의 용출 실험을 한 결과 유의한 차이가 없었다. 이는 HPC가 수용성 폴리머²¹⁾로서 타정압력에는 커다란 영향을 받지 않았기 때문으로 생각된다.

정제의 모양에 따른 영향

Fig. 4는 정제의 모양에 따른 파모티딘 정제의 용출곡선이다. 이로써 매트릭스 정제의 표면적이 증가할수록 용출율이 증가됨을 알 수 있었는데 이는 약물의 확산속도에 관계되는 하이드로겔 층의 면적이 증가함에 기인하는 것으로 사료된다.

부형제의 종류에 따른 영향

부형제의 종류가 다른 파모티딘 매트릭스 정제의 용출실험 결과는 Fig. 5와 같다. 수용성인 유당은 비수용성인 Avicel이나 Emcompress에 비하여 파모티딘의 용출속도가 약간 빠르며, 비수용성인 Avicel과 Emcompress간에는 용출속도에 있어 유의할 만한 차이가 없었다.

용출액의 pH에 따른 영향

Fig. 6은 파모티딘의 용출에 미치는 용출액 pH의 영향을 실험한 결과이다. 즉, 용출액의 pH가 산성일수록 용출율은 증가하는데 이것은 파모티딘 자체가 난용성, 염기성 약물로서 산성용액 중에서 그 용해도가 증가하기 때문인 것으로 사료된다.

결 론

HPC를 매트릭스 기제로 한 파모티딘 매트릭스 정제로부터의 약물 방출속도는, HPC의 점도와 함량이 증가함에 따라 감소하고, 정제의 표면적이 커질수록 증가하였으며, 수용성 부형제 첨가시에 증가되는 양상을 보여 주었다. 그러나 타정압력은 용출율의 변화에 큰 영향을 미치지 못하였다. 또한 용출액의 액성이 산성일수록 용출율이 증가하였다. 이상의 결과로 부터 파모티딘 매트릭스 정제의 용출에 영향을 미치는 HPC의 종류와 함량 그리고 적절한 부형제를 선택함으로써 약물방출을 쉽게 조절할 수 있을 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) P. Buri and E. Doelker, Formulation of sustained-release tablets : II. Hydrophilic matrices, *Pharm. Acta Helv.*, **55**, 189-197 (1980).
- 2) D.A. Alderman, A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms, *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr.*, **5**, 1-9 (1984).
- 3) M. Nakano, N. Ohmori, A. Ogata, K. Sujimoto, Y. Tobino, R. Iwaoku and K. Juni, Sustained release of theophylline from hydroxypropylcellulose tablets, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 378-380 (1983).
- 4) P.B. Daly, S.S. Davis and J.W. Kennerley, The effect of anionic surfactants on the release of

- chlorpheniramine from a polymer matrix tablet, *Int. J. Pharm.*, **18**, 201-205 (1984).
- 5) J.L. Ford, M.H. Rubinstein and J.E. Hogan, Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices, *Int. J. Pharm.*, **24**, 327-338 (1985).
- 6) J.L. Ford, M.H. Rubinstein and J.E. Hogan, Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose, *Int. J. Pharm.*, **24**, 339-350 (1985).
- 7) H. Lapidus and N.G. Lordi, Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 840-843 (1966).
- 8) H. Lapidus and N.G. Lordi, Drug release from compressed hydrophilic matrices, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1292-1301 (1968).
- 9) J.L. Salomon, P. Vuagnat, E. Doelker and P. Buri, Importance of technology and formulation for the mechanism of continuous liberation of potassium chloride from hydrophilic matrices : 2. Effect of compression force, particle size and density of the tablet, *Pharm. Acta Helv.*, **54**, 86-89 (1979).
- 10) J.L. Ford, M.H. Rubinstein, F. McCaul, J.E. Hogan and P.J. Edgar, Importance of drug type, tablet shape and added dilution on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets, *Int. J. Pharm.*, **40**, 223-234 (1987).
- 11) D.J. Trigger and P.J. Davies, The relationship of theophylline release with tablet surface area and aspect ratio from a new matrix tablet formulation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14**, 2377-2385 (1988).
- 12) L.C. Feely and S.S. Davis, Influence of surfactants on drug release from release from hydroxypropylmethylcellulose matrices, *Int. J. Pharm.*, **41**, 83-90 (1988).
- 13) T. Takagi, M. Takeda, A. Fujihara and Y. Yashima, General pharmacological properties of a new potent H₂ blocker, famotidine (YM-11170), *應用 藥理*, **26**, 599-611 (1983)
- 14) J.L. Smith, M. Gamal, A.N. Chremos and D.Y.

- Graham, Famotidine, a new H₂-receptor antagonist. Effect on parietal, nonparietal and pepsin secretion in man, *Dig. Dis. Sci.*, **30**, 308-312 (1985)
- 15) E.C. Texter, F. Navab, G. Mantell and R. Berman, Maintenance therapy of duodenal ulcer with famotidine : a multicenter United States study, *Am. J. Med.*, **81** (suppl 4B), 25-32 (1986)
 - 16) R. Kawai, H. Imasaki and S. Kawamura, Metabolic fate of famotidine (YM-11170), a new potent H₂-receptor antagonist (1) absorption, distribution, metabolism and excretion in rats, *應用藥理*, **26**, 927-933 (1983).
 - 17) R. Kawai, S. Yamada, S. Kawamura, T. Miwa and M. Miwa, Metabolic fate of famotidine (YM-11170), a new potent H₂-receptor antagonist (2) absorption and excretion in dogs and humans, *應用藥理*, **27**, 73-77 (1984).
 - 18) M. Takada, T. Takagi and H. Maeno, Kinetics of antisecretory action of new H₂-antagonist, YM-11170, in conscious dogs, *Eur. J. Pharm.*, **91**, 371-376 (1983)
 - 19) M. Bamba, F. Puisieux, J.P. Marty and J.T. Carstensen, Release mechanisms in gel forming sustained release preparations, *Int. J. Pharm.*, **2**, 307-315 (1979).
 - 20) S.J. Desai, P. Singh and W.I. Higuchi, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1459-1464 (1965).
 - 21) H.E. Huber and G.L. Christenson, Utilization of hydrophilic gums for the control of drug substance release from tablet formulations. II. Influence of tablet hardness and density on dissolution behavior, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 164-167 (1968).