

서방출성 플루르비프로펜 정제의 제제설계

이상철 · 박은석 · 지상철*

성균관대학교 약학대학

(Received March 16, 1995)

Formulation of Sustained-Release Tablets of Flurbiprofen

Sang-Cheol Lee, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Kyunggi-Do 440-746 Korea

Abstract—Flurbiprofen, one of potent nonsteroidal antiinflammatory drugs, has several systemic side effects due to dose dumping effect following oral administration of its conventional solid dosage forms. To reduce these side effects and to sustain therapeutic concentration of the drug, matrix tablets of flurbiprofen were prepared and evaluated for sustained release from the tablets. The matrix tablets of flurbiprofen were prepared with Eudragit, Pluronic, (anhydrous) lactose and colloidal silicon dioxide employing two different preparation methods, wet granulation and direct compression. The dissolution rates of the tablets were evaluated using KP 2 method. Formulation factors that affected dissolution rates of flurbiprofen were the type and content of Eudragit, the type and content of Pluronic, and the tablet preparation method. Several formulations of the matrix tablets showed dissolution patterns close to the simulated profile using pharmacokinetic parameters of flurbiprofen.

Keywords □ Flurbiprofen, Matrix tablet, Dissolution, Eudragit, Pluronic

강력한 비스테로이드성 소염진통제중의 하나인 플루르비프로펜은 아라키돈산을 플로스타글란딘으로 전환하는데 촉매역할을 하는 cyclooxygenase를 저해함으로써 플로스타글란딘의 생합성을 억제하여 류마티스 관절염 및 그 관련 질환의 치료에 널리 사용되어져 왔다.^{1, 3)} 플루르비프로펜을 통상의 경구투여 제제로 인체에 투여하면 최고혈중농도 도달시간은 평균 1.7시간이며 체내 소실반감기는 3~4시간으로 비교적 짧아 1일 3회 또는 4회 투여한다.^{4,5)} 또한 플루르비프로펜은 경구투여시 약효가 강력한 만큼 그에 비례하여 부작용을 나타내는데^{6,7)} 이는 주로 약물 투여후 나타나는 높은 혈중 농도에 기인한다. 본 연구에서는 이러한 플루르비프로펜의 전신적인 부작용을 줄이고 환자의 순응도를 높이기 위해 플루르비프로펜을 서방출성 제형으로 제제화하였다.

서방출성 제형은 치료 효과적인 면에서의 여러가지

장점을 가지고 있다. 위장관내 흡수가 빠른 약물의 투여 후에 나타나는 높은 혈중농도를 서방출성 형태로 제제화함으로써 상당히 줄일 수 있기 때문에 전신적인 부작용의 발현을 그만큼 없앨 수 있다. 또한 약물의 투여빈도를 줄이므로써 환자 순응도가 개선되어질 뿐 아니라 약물의 투여가 용이해진다. 그리고 제형으로부터 약물을 서서히 방출하므로써 고른 혈중농도가 유지되어 기존 제제의 반복투여에 의한 혈중농도의 진폭이 줄어들게 되므로 특히 약효가 강력한 약물에 대해서 안전성이 넓어진다.

약물을 서방출성 제형으로 만드는 방법에는 여러 가지가 있으나 본 연구에서는 서방출성 제형중에서 제조가 가장 간편한 제형으로 알려져 있는 매트릭스 정제를 이용하였다. 고가의 기계 또는 복잡한 공정이 필요하거나 실험실적으로만 가능한 다른 서방출성 제형과는 달리 매트릭스 정제는 통상의 제제기술 및 제조장비로 제조할 수 있기 때문에 제약산업체에서 주로 사용되는 서방출성 제형이다. 매트릭스 정제의

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

제조에는 retardant와 channeling agent를 주된 부형제로 사용하여 정제로부터의 약물 방출을 조절한다. 플루르비프로펜을 매트릭스 정제로 서방출화시킨 보고가 있기는 하나¹⁰⁾ channeling agent로 사용된 물질들이 이온성 계면활성제로서 경구용 제형에 적당하지 않은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 retardant로서 Eudragit를 사용하고 channeling agent로서 플루로닉을 사용하여 이들이 약물의 방출에 미치는 영향을 검토하고 최종적으로는 24시간동안 약효를 지속시키는 매트릭스 정제를 제조하였다. 플루로닉은 이제까지 매트릭스 정제의 channeling agent로는 사용되지 않았으나 이 부형제는 독성과 자극이 거의 없고 다른 성분들과 좋은 compatibility가 있으며 종류에 따라 다양한 특성을 가지고 있으며¹¹⁾ 습윤제로 널리 사용되어온 비이온성 계면활성제이기 때문에 매트릭스 정제에서 channeling agent로 적당한 부형제로 사료되어 그 사용 가능성을 검토하였다.

실험방법

시약—다음의 시약들은 구입 후 더 이상 정제하지 않고 그대로 사용하였다: 플루르비프로펜(Sigma Chemical Co., U.S.A.), Eudragit RL, RS(Röhm Pharma Co., Germany), 유당, 무수유당(DMV, Holland), 실리카(colloidal silicon dioxide, Degussa Inc., U.S.A.), 플루로닉 F-68, F-108, F-127(BASF Wyandotte Corp., Germany), 폴리소르베이트 80, 디클로로메탄, 일인산나트륨, 수산화나트륨(Junsei Chemical Co., Japan).

서방출성 플루르비프로펜의 혈중농도-시간곡선의 simulation—약물을 경구 투여한 후의 체내 동태를 나타내는 식은 아래와 같이 표현할 수 있다.

$$C = \frac{F \times X_0 \times K_a}{V \times (K_a - K)} \times (e^{-k \times t} - e^{-k_a \times t}) \dots \dots \dots (\text{식 } 1)$$

여기서, C는 혈장내의 약물의 농도($\mu\text{g/ml}$), F는 생체 이용률, X_0 는 투여량(mg), K_a 는 약물의 흡수속도(hr^{-1}), V는 분포용적(L), K는 약물의 소실속도(hr^{-1}), t는 시간(hr)이다.

약물을 경구투여하여 얻어지는 혈중농도대 시간의 곡선은 1차식으로 표현되는 흡수과정과 소실과정의 조합으로 생각할 수 있다. 플루르비프로펜을 포함하여

Table 1—Formulation of flurbiprofen matrix tablets

Ingredients	Content(mg/tablet)
Flurbiprofen	150
Eudragit RS or RL	20~60
Pluronic F-68 or F-108 or F-127	0~12
Colloidal silicon dioxide	4
Lactose ^a or anhydrous lactose ^b	q.s.
Total	400

^afor wet granulation method

^bfor direct compression method

대개의 경우 약물의 흡수속도가 소실속도에 비해 매우 빠르기 때문에 약물이 체내에 머무는 시간은 소실속도에 좌우되게 된다. 그러나 제형으로부터 약물의 용출속도를 느리게 서방출성 제형으로 설계하여 경구로 투여하게 되면, 약물의 흡수속도는 제형으로부터의 용출속도와 같게되고 이는 약물의 소실속도보다 느리게 되기 때문에 약물이 체내에 머무는 시간을 약물의 용출 속도로서 조절할 수가 있다.

플루르비프로펜 매트릭스 정제의 처방—실험에 사용된 플루르비프로펜 매트릭스 정제의 처방은 Table I에 나타낸 바와 같다. 기존의 플루르비프로펜 제제는 하루에 50 mg을 3회 또는 4회로 경구 투여하는 정제 또는 캡셀제로서 판매되고 있다. 기존의 플루르비프로펜 제제를 경구투여하였을 때의 약물 동력학적 파라메타들을 가지고 1일 1회 투여하기 위한 플루르비프로펜의 양을 정제당 150 mg으로 정하였다.

Eudragit RL, RS는 약물의 방출을 지속시키기 위한 retardant로서 사용하였으며 여기에 플루로닉을 매트릭스 정제로부터의 약물 방출을 조절하기 위한 channeling agent로서 사용하였다. 실리카는 활택제로서 1%의 농도로 사용하고 유당 또는 무수유당은 총량을 맞추거나 직타하기 위해 사용하였다.

약물방출 실험—매트릭스 정제으로부터 플루르비프로펜 방출은 대한약전 제2법(paddle법)에 따라 측정하였다. 6구 용출시험기(화인기계, Model DST-600)를 사용하여 측정하였으며 0.2N 인산염완충액(pH 6.8) 900 ml의 용출액에 폴리소르베이트 80을 0.02%의 농도로 미리 가하여 정제의 표면을 가볍게 습윤시켜 정제의 표면에 기포가 달라붙는 것을 미리 방지한 후 방출실험을 실행하였다.

정제 여섯개의 무게를 각각 쟀 후 용기의 바닥에 하나씩 놓고 paddle을 100 rpm으로 회전시켰다. 실험개시 후 0.167, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12시간째에 5 ml의

용출액을 채취하고 0.45 μm 멤브레인 필터를 사용하여 여과하였다. 시료채취 직후 따로 제조하여 놓은 같은 조성의 용출액으로 동량 보충하여 주었다. 시료내의 플루르비프로펜의 농도는 UV 흡광도측정기(Shimadzu, Model UV-240)를 이용하여 파장 254 nm에서 정량하였다.

제조된 매트릭스 정제로부터 방출된 플루르비프로펜의 양을 얻어 방출되지 않은 약물 %를 계산하여 시간의 함수로써 그래프에 플롯하였다. 이 그래프로부터 약물이 50% 방출되는데 걸리는 시간($T_{50\%}$)을 산출하여 비교하였다.

또한 매트릭스 정제로부터 약물이 방출되는 기전을 알아보기 위하여 다음과 같이 3가지의 용출모델을 이용하여 fitting하여 보고 각 모델의 상관관계 계수를 비교하여 가장 잘 fitting되는 모델을 알아 보았다.

- ① Zero order kinetics: $m_0 - m = k_0 \times t$
- ② Cube root law: $m_0^{1/3} - m^{1/3} = k_{1/3} \times t$
- ③ Higuchi 모델: $m_0 - m = k_{1/2} \times t^{1/2}$

여기서, m_0 는 플루르비프로펜 1정당 약물의 함량(mg), m 은 일정시간 후 방출되지 않은 약물의 함량(mg), k_0 , $k_{1/3}$, $k_{1/2}$ 은 각 모델의 용출속도 상수, t 는 용출시간(hr)이다.

매트릭스 정제로부터 플루르비프로펜이 방출될 때 정제로부터 약물의 방출이 팽창에 의해서 조절될 경우에는 zero-order kinetics에 적합할 것이고, 용출액의 침투로 그 약물의 용해에 의한 것이라면 cube-root law를 따를 것이고, 용출액의 다공성 침투에 의한 것이라면 Higuchi 모델을 따를 것이기 때문에¹²⁾ 각 처방으로 이루어진 매트릭스 정제로부터 플루르비프로펜이 방출되는 기전을 알 수 있다.

정제의 제조방법에 따른 영향—플루르비프로펜 매트릭스 정제는 다음과 같이 습식과립압축법과 직타법의 두가지 방법으로 제조하였다.

직타법—플루로닉을 ball mill을 사용하여 분쇄한 후 500 mesh체로 사과하였다. 플루르비프로펜, Eudragit, 무수유당을 따로 100 mesh체로 사과한 후 플루로닉과 잘 혼합하였다. 이 혼합물에 100 mesh체로 사과한 실리카를 가하고 2분간 혼합한 후 상기 혼합물을 10 mm flat punch로 단발타정기(Erweka, Germany, Model EKO)를 이용하여 타정하였다. 이때 정제의 경도는 Monsanto 경도계로 측정하였을 때 7

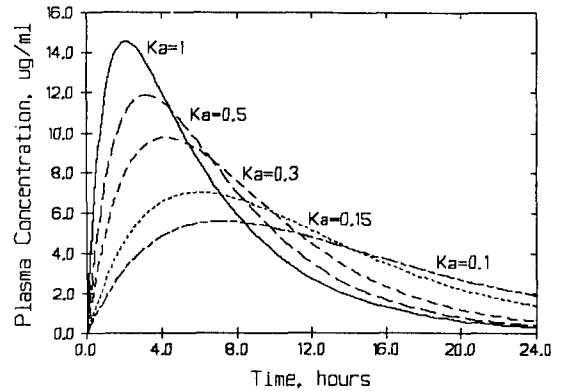


Fig. 1—Simulated plasma concentration-time profiles of flurbiprofen after oral administration of its matrix tablets as a function of absorption rate constant.

~9 kg으로 유지하였다.

습식과립압축법—플루로닉을 ball mill을 사용하여 분쇄한 후 50 mesh체로 사과하였다. 플루르비프로펜, 유당, 실리카를 따로 100 mesh체로 사과한 후 플루르비프로펜을 유당과 고루 혼합하고 Eudragit의 디클로로메탄(0.2 g/ml) 용액을 제조하여 그 용액을 위의 혼합물에 가하고 연합한 후 20 mesh체로 과립화하였다. 이 과립을 건열건조기(Jeio Tech, Model FOG-2)에 넣고 50°C에서 2시간동안 건조하였다. 건조된 과립을 다시 20 mesh체로 사과하고 플루로닉을 과립에 가하여 잘 혼합한 후 실리카를 가하고 2분간 혼합하였다. 이 혼합물을 직타법에서와 같은 방법으로 타정하였다.

실험결과 및 고찰

서방출성 플루르비프로펜의 혈중농도-시간 곡선의 simulation—식 (1)에 약물의 흡수속도외의 다른 파라메타들을 기존의 문헌에 보고되어져 있는 값으로 고정시키고 플루르비프로펜을 매트릭스 정제로서 설계하여 약물의 용출속도 즉 흡수속도만을 변화시켜가면서 플루르비프로펜의 유효혈중농도를 24시간동안 지속시킬 수 있는 약물 방출속도를 구하였다.

플루르비프로펜의 생체 이용률은 거의 완전하다(≈1)고 보고되어져 있다. 또한 플루르비프로펜의 체내 분포용적은 0.1 L/kg이고 플루르비프로펜의 1일 1회 투여량을 150 mg으로 하였다. 그리고 체내에서

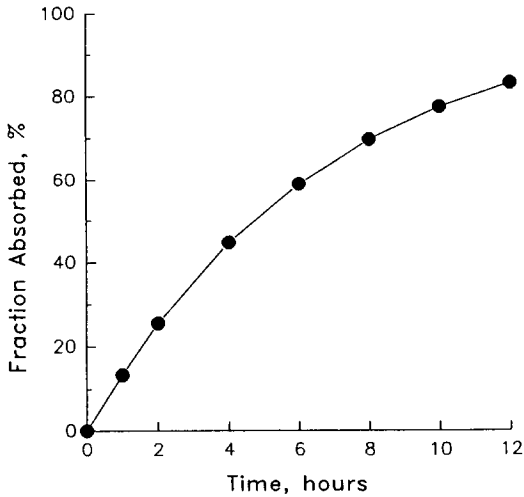


Fig. 2—Fraction absorbed vs. time simulated with Wagner-Nelson method to obtain a flurbiprofen matrix tablet which gives the therapeutic concentration of the drug for 24 hours($K_a=0.15 \text{ hr}^{-1}$)

약물의 소실속도는 문헌에 나타난 평균치가 0.18857 hr^{-1} 로 보고되어져 있다.^{4,5,13-15} 이들을 식 (1)에 대입하여 약물의 용출속도 즉 흡수속도를 조절함으로써 Fig. 1과 같이 약물의 혈중농도대 시간의 양상을 예측할 수가 있었다. 이로부터 유효 약물 혈중농도를 24시간 지속시킬 수 있는 약물 용출속도를 구하였다. 기존의 플루르비프로펜의 혈중농도 및 약효를 기준으로 구한 유효 혈중농도를 $1\sim 10 \mu\text{g/ml}$ 으로 할때 24시간 약효를 유지시키면서 부작용을 나타내지 않는 모델로서 흡수속도를 0.15 hr^{-1} 로 simulation한 것을 선정하였다.

선정된 simulation 곡선에 적합한 약물용출 양상을 찾기 위해서 Wagner-Nelson법¹⁶⁾을 이용하여 시간에 따른 흡수된 약물량을 나타내는 곡선을 그려본 결과 Fig. 2와 같다. 이 Fig. 2의 용출양상과 각종 매트릭스 정제 처방으로부터의 방출양상들을 비교하여 본 실험에서 목적으로 하는 용출양상과 일치하는 처방을 선택하였다.

Tablet의 제조방법 및 Eudragit의 종류에 따른 영향—같은 처방의 정제라도 제조방법에 따라 다른 방출양상을 나타내는 수가 있기 때문에 플루르비프로펜 매트릭스 정제의 제조법을 습식과립압축법과 직타법으로 제조하여 비교하였다. 또한 Eudragit의 종류가

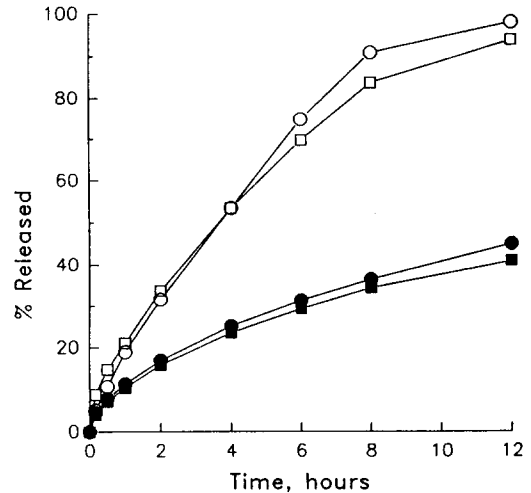


Fig. 3—Effect of Eudragit type on flurbiprofen release from matrix tablets prepared with two different methods. Key; ■, RS 10%, ●, RL 10%(wet granulation), □, RS 10%, ○, RL 10%(direct compression).

플루르비프로펜의 방출에 미치는 영향을 함께 검토하기 위해 플루르비프로펜을 150 mg, 유당 또는 무수 유당 206 mg, 실리카 4 mg의 기본처방에 Eudragit RL 또는 RS를 각각 40 mg(10%에 해당)씩 함유하도록 제조하였다.

Eudragit RL과 Eudragit RS는 매트릭스 정제나 마이크로캡셀과 같은 서방출성 제제의 기제로서 많이 사용되어져 온 retardant 성분이다.¹⁷⁻¹⁹ Eudragit는 분해되지 않는 acrylic resin으로서 위장관의 pH변화에 영향을 받지 않는데 일반적으로 Eudragit RL이 Eudragit RS보다 친수성기가 많아서 수분의 침투가 더 용이하다고 알려져 있다.⁸⁾ 이 특성때문에 정제의 성분중 Eudragit의 함량을 조절함으로써 매트릭스 정제로부터 약물의 방출을 증감시킬 수가 있으므로^{9,17-19} 본 연구에서는 Eudragit RL 또는 RS의 양을 적절히 변화시켜 가면서 플루르비프로펜 매트릭스 정제로부터 약물의 방출에 미치는 Eudragit의 영향을 검토하였다.

두가지 제조방법을 이용하고 Eudragit RL과 RS를 사용하여 제조한 매트릭스 정제로부터의 플루르비프로펜 방출양상은 Fig. 3에 나타난 바와 같다. 습식과립압축법으로 제조한 정제에서 직타법으로 제조한 정제보다 약물방출이 큰 차이로 지연됨을 알 수 있다.

Table I—Formulation of flurbiprofen matrix tablets

Ingredients	Content(mg/tablet)
Flurbiprofen	150
Eudragit RS or RL	20~60
Pluronic F-68 or F-108 or F-127	0~12
Colloidal silicon dioxide	4
Lactose ^a or anhydrous lactose ^b	q.s.
Total	400

습식과립압축법으로 Eudragit RL과 RS로 제조한 정제로부터 방출된 플루르비프로펜의 $T_{50\%}$ 은 각각 20.1과 15.5시간인 반면 직타법으로 Eudragit RL과 RS로 제조한 정제로부터 방출된 플루르비프로펜의 $T_{50\%}$ 은 각각 3.6과 3.3시간으로서 습식과립압축법으로 제조한 정제보다 직타법으로 제조한 정제로부터 플루르비프로펜이 빠른 방출양상을 나타내었다. 직타법으로 제조한 정제에서는 Eudragit의 골격에 플루르비프로펜이 붙어 있는 형태를 가지고 있다. 그러나, 습식과립압축법으로 제조한 정제에서는 제조시 Eudragit를 용액상태로 가했기 때문에 플루르비프로펜이 Eudragit의 막에 둘러싸여 있는 형태를 가지고 있다. 약물이 골격에 달라붙어 있는 상태가 막에 둘러싸여 약물이 막을 투과해야 하는 경우보다 약물의 방출이 더 용이하므로 직타법으로 제조한 정제에서 습식과립압축법으로 제조한 정제보다 약물이 더 빨리 방출된 것으로 사료된다.

또한 Eudragit의 종류에 의한 영향을 알아보기 위해 Eudragit RS와 RL을 각각 직타법과 습식과립압축법으로 제조한 결과, 두 종류의 Eudragit를 함유한 정제의 $T_{50\%}$ 에 있어서 유의성있는 차이를 나타내지 않았다. Eudragit RL이 RS에 비해 친수성이 많아 물의 침투가 더 용이하다는 것은 잘 알려져 있으나 본 실험에서와 같이 친수성이 큰 유당이 다량 함유된 제제에서 이들이 소량 사용될 경우 친수성의 차이가 플루르비프로펜의 방출에 큰 영향을 미치지 못한 것으로 사료된다.

매트릭스 정제로부터 플루르비프로펜 약물 방출양식을 3가지 모델에 fitting시켜 그때의 상관계수를 구하여 본 결과 습식과립압축법으로 제조한 매트릭스 정제로부터의 약물방출은 Higuchi 모델에 가장 잘 적용되었으나 세 모델간에 큰 차이가 없었다. 그러나, 직타법으로 제조한 매트릭스 정제로부터의 약물 방출은 세 모델중 cube-root law를 따랐다.

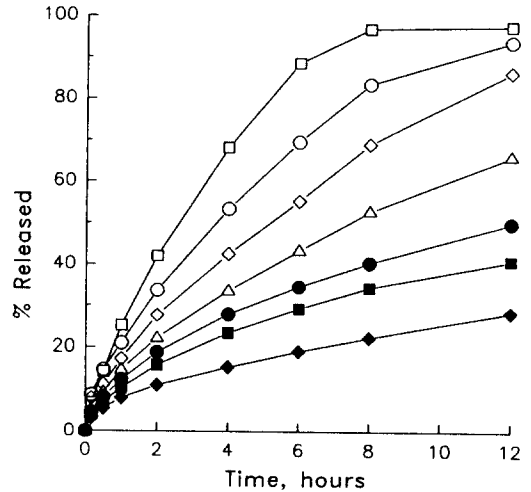


Fig. 4—Effect of Eudragit content on flurbiprofen release from matrix tablets prepared with two different methods. Key: ●; 5%, ■; 10%, ◆; 15%(wet granulation), □; 5%, ○; 10%, ◇; 10%, △; 20%(direct compression)

Eudragit의 함량에 따른 영향—Table I의 처방중에서 Eudragit RS의 함량만을 변화시켜 가면서 플루르비프로펜 매트릭스 정제를 제조하고 정제로부터의 약물 방출을 측정하여 Eudragit 함량에 의한 영향을 검토하였다. 이때 Eudragit RS의 가감으로 생기는 분량은 유당 또는 무수유당의 양으로부터 빼거나 더해 주었다. 습식과립압축법의 경우에는 Eudragit RS를 20, 40, 60 mg(5~15%에 해당) 사용하였고 직타법의 경우에는 20, 40, 60, 80 mg(5~20%에 해당) 사용하였다.

이들 정제로부터 시간에 따른 플루르비프로펜의 방출을 Fig. 4에 나타내었다. Eudragit RS의 함량이 늘어남에 따라 제조법에 상관없이 약물 방출속도가 줄어드는 것을 알 수 있었다. Eudragit RS가 정제의 표면에서 약물이 용출액과 접하는 면을 차지하고 또 그 골격을 유지하고 있기 때문에 약물의 방출을 억제시키는데 그 양이 늘어남에 따라 약물이 용출액과 접하는 면이 줄어들기 때문에 약물의 방출이 점점 더 줄어들었다고 사료된다. 특히 습식과립압축법으로 제조한 정제가 더 크게 약물의 방출을 감소시켰다.

습식과립압축법의 경우 Eudragit RS 5, 10, 15%를 사용한 정제의 $T_{50\%}$ 은 각각 12.5, 20.1, 39.6시간이었고, 직타법의 경우 Eudragit RS 5, 10, 15, 20%를 사용한

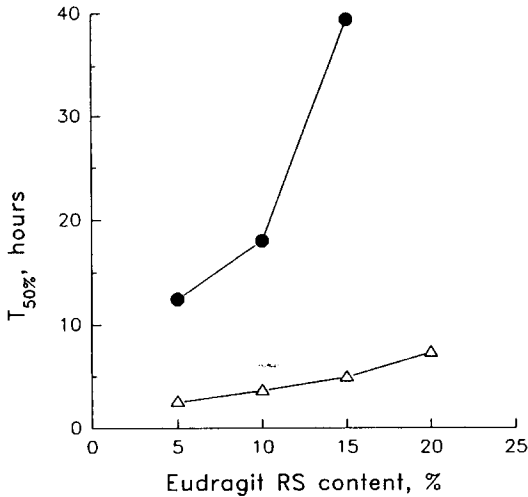


Fig. 5—Effect of Eudragit RS content on the 50% release time of flurbiprofen. Key; ●; wet granulation, △; direct compression.

정제의 $T_{50\%}$ 은 각각 2.5, 3.6, 5.0, 7.4시간이었다. Eudragit RS의 함량과 $T_{50\%}$ 와의 관계를 Fig. 5에 나타내었다. 직타법으로 제조한 정제보다 습식과립압축법으로 제조한 정제에서 Eudragit의 양의 증가에 따른 $T_{50\%}$ 의 증가가 더 현저한 양상을 나타내었다.

플루로닉의 종류 및 함량에 따른 영향—Eudragit를 사용하여 습식과립압축법으로 제조한 매트릭스 정제의 경우 약물의 방출이 크게 지연되기 때문에 본 연구에서는 channeling agent로서 플루로닉을 가하여 약물의 방출을 조절하였다. 먼저 플루로닉의 종류에 의한 영향을 검토하기 위해 플루로닉의 유도체인 플루로닉 F-68, F-108, F-127을 각각 4 mg(1%에 해당)씩 사용하여 습식과립압축법으로 제조한 정제로부터 약물의 방출양상을 비교하였다. 이때 플루르비프로펜은 150 mg, Eudragit RS는 40 mg, 유당은 202 mg, 실리카는 4 mg으로 고정하여 다른 성분의 변화에 의한 영향없이 플루로닉의 영향만 볼 수 있도록 하였다.

플루로닉 F-127, F-108, F-68을 각각 함유한 정제로부터 시간에 따른 플루르비프로펜의 방출양상은 Fig. 6에 나타난 바와 같으며 모든 경우에서 정제로부터 약물의 방출이 크게 증가하였는데 플루로닉 F-68, F-108, F-127의 순으로 약물방출을 촉진하였으며 이들 정제들의 $T_{50\%}$ 은 각각 2.1, 4.5, 5.4시간으로서 플루로닉 F-68이 가장 크게 약물방출을 촉진하였다.

Efentakis 등⁸⁾과 Buckton 등²⁰⁾은 매트릭스 정제에

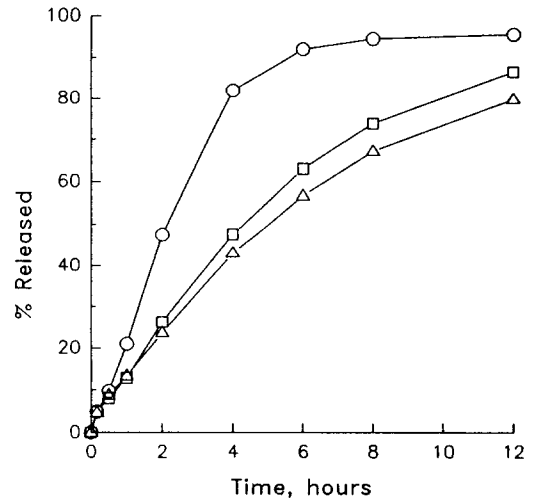


Fig. 6—Effect of Pluronic type on flurbiprofen release from matrix tablets prepared with wet granulation. Key; ○; F-168 1%, □; F-108 1%, △; F-127 1%.

대한 channeling agent의 영향에 대한 실험을 통해서 습윤, 가용화, 매트릭스의 붕괴 등의 세가지 기전을 설명하였는데 그중 매트릭스의 붕괴가 가장 큰 인자라고 지적하였다. 본 연구의 플루르비프로펜 매트릭스 정제에서는 플루로닉이 용출액에 의해 쉽게 녹아서 생긴 통로로 약물이 방출되었거나 플루로닉이 녹아서 생긴 플루로닉 용액이 습윤된 정제 내부에서 입자간의 흡착력을 줄여주는 것도 약물의 방출을 촉진하는 것으로 생각된다. 그러나 그보다 이렇게 약물의 방출이 크게 증가된 것은 매트릭스 정제가 붕괴되는 30분에서 1시간 이후에 급격히 약물의 방출이 증가하는 양상을 보여주었기 때문에 플루로닉의 용해에 의해 정제의 골격이 깨어진 것이 주원인인 것으로 생각된다. 플루로닉 유도체중에서 F-68이 F-108이나 F-127보다 2.1~2.5배 가량 플루르비프로펜을 빠르게 용출시킨 것으로 나타났다. 플루로닉 F-68, F-108, F-127의 hydrophilic-lipophilic balance(HLB) 값은 각각 29, 27, 22이며 플루로닉 F-68은 플루로닉 F-108이나 F-127보다 높은 물에 대한 용해도를 가지고 있다.¹¹⁾ 플루로닉 F-68이 물에 잘 용해되는 성질이 정제를 빨리 붕괴시켜 플루로닉 F-68을 함유하는 정제로부터의 약물방출이 다른 플루로닉을 함유하는 정제에서보다 더 빠른 것으로 추정된다.

매트릭스 정제로부터 플루르비프로펜의 방출양상

을 앞에서와 같이 세 모델에 fitting시켜 그때의 상관계수를 구하여 본 결과 모두 cube-root law에 가장 잘 적용되었다.

다음 플루로닉의 함량에 따른 영향을 검토하기 위해 플루로닉의 양만을 변화시켜 가면서 플루르비프로펜의 방출양상을 비교하였다. 그런데 상기 실험에서 플루로닉 F-68이 매트릭스 정제에서 약물의 방출을 촉진시키는 영향이 플루로닉 F-108이나 F-127보다 컸으나 플루로닉 F-68은 미량으로서 약물의 방출을 크게 촉진하여 약물의 방출을 원하는 양상으로 조절하기가 어렵기 때문에 보다 조절이 용이한 플루로닉 F-127을 선택하였다. 습식과립압축법에 의해 제조한 정제는 플루로닉 F-127을 0, 2, 4, 8, 12 mg(0~3%에 해당), 직타법으로 제조한 정제는 플루로닉 F-127을 0, 1, 2, 4 mg(0~1%에 해당)로 조절하여 약물방출을 조금씩 변화시킬 수 있도록 하였다. 이때 플루로닉의 가감으로 생기는 분량은 유당 또는 무수유당의 양으로부터 빼거나 더해 주었다.

이들 정제로부터의 시간에 따른 플루르비프로펜의 방출양상은 Fig. 7, 8에 나타난 바와 같이 플루로닉 F-127의 함량이 증가함에 따라 제조법에 상관없이 플루르비프로펜의 방출속도도 증가함을 알 수 있었다. 플루로닉의 증가에 따라 매트릭스 정제의 붕괴가 촉진됨으로써 약물의 방출이 더 용이해졌음을 알 수 있었다. 플루로닉 F-127을 0, 0.5, 1, 2, 3% 함유하며 습식과립압축법으로 제조한 정제의 $T_{50\%}$ 는 각각 20.1, 14.5, 5.4, 1.8, 1.5시간이었고 플루로닉 F-127을 0, 0.25, 0.5, 1% 함유하며 직타법으로 제조한 정제의 $T_{50\%}$ 는 각각 3.6, 2.2, 1.2, 0.9시간이었다.

매트릭스 정제로부터 플루르비프로펜의 약물 방출 양식을 세 모델에 fitting시켜 그 때의 상관계수를 구하여 본 결과 습식과립압축법으로 제조하였을 때 플루로닉 F-127을 낮은 함량(0~0.5%)으로 함유하였을 경우에는 Higuchi 모델에 잘 적용되었으나 1% 이상으로 함유한 경우에는 cube-root law를 따랐다. 반면 직타법으로 제조하였을 때에는 플루로닉 F-127을 함유하지 않았을 경우에는 cube-root law에 잘 적용되었으나 0.25~1%의 플루로닉 F-127을 함유하였을 경우에는 zero-order kinetics를 따랐다.

최적 처방의 플루르비프로펜 매트릭스 정제의 설정 - 상기와 같이 여러가지 처방으로 된 플루르비프로펜 매트릭스 정제의 방출양상들을 인체의 약물동

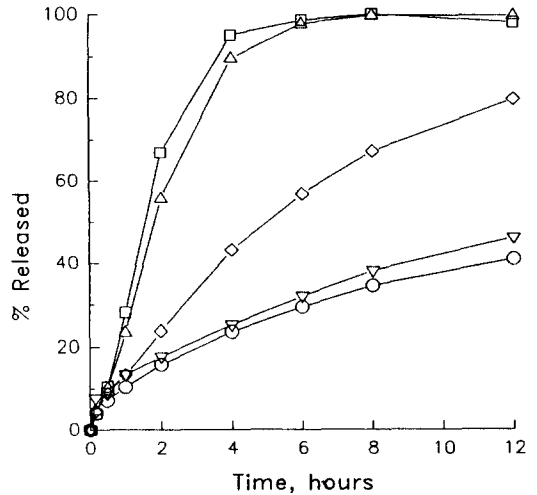


Fig. 7 - Effect of Pluronic F-127 content on flurbiprofen release from matrix tablets prepared with wet granulation. Key; ○; 0%, ▽; 0.5%, □; 1%, △; 2%, ◻; 3%.

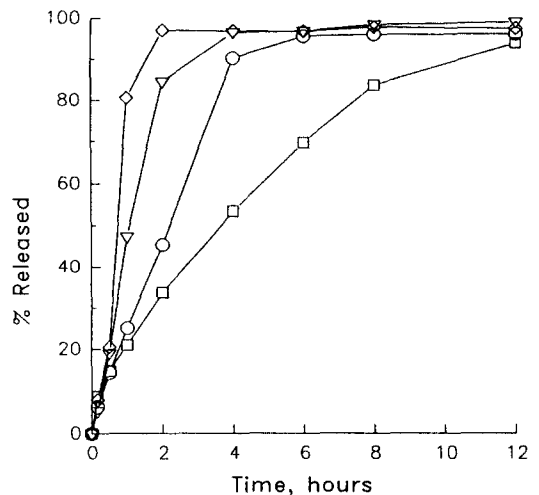


Fig. 8 - Effect of Pluronic F-127 content on flurbiprofen release from matrix tablets prepared with direct compression. Key; ◻; 0%, ○; 0.25%, ▽; 0.5%, ◇; 1%.

력학적 파라메타들을 가지고 simulation하여 얻은 용출 양상과 비교하여 본 연구에서 목적으로 하는 방출양상을 나타내는 매트릭스 정제로서 Eudragit RS 10%를 사용하고 플루로닉 F-127을 1% 첨가하여 습식과립압축법으로 제조된 정제가 simulation하여 얻은 용출양상과 가장 근사한 방출양상을 나타내었다.

또한 본 연구 결과로부터 Eudragit 및 플루로닉의 종류 및 양을 조절하므로써 다른 혈중농도대 시간의 양상을 나타내는 플루르비프로펜 매트릭스 정제를 설계할 수도 있다.

감사의 말씀

이 논문은 1993년도 수당장학회의 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Marcolongo, R., Giordano, N., Fioravanti, A., Benvenuti, C. and Longoni, A.: Flurbiprofen in rheumatoid arthritis: A long-term experience. *Curr. Ther. Res.* **33**, 423 (1983).
- 2) Benvenuti, C. and Longoni, L.: Multicentre study on effectiveness and safety of flurbiprofen versus alternative therapy in 738 rheumatic patients. *Curr. Ther. Res.* **34**, 30 (1983).
- 3) Lomen, P. L., Turner, L. F., Lamborn, K. R. and Brinn, E. L.: Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis: A comparison with indomethacin. *Am. J. Med.* **80(Suppl 3A)**, 127 (1986).
- 4) Benvenuti, C., Gambaro, V., Lodi, E., Scaroni, C., Bandi, G. and Valenti, M.: Single-dose pharmacokinetics of flurbiprofen granules and tablets in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **27**, 334 (1989).
- 5) Kaiser, D. G., Brooks, C. D. and Lomen, P. L.: Pharmacokinetics of flurbiprofen. *Am. J. Med.* **80(Suppl 3A)**, 10 (1986).
- 6) Vasconcelos-Teixeira, A., Pocas, L. and Serrao, D.: Study of the gastric mucosa in rheumatic patients before and after the administration of flurbiprofen. *Br. J. Clin. Pract. (Suppl 9)*, 222 (1980).
- 7) Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. and Avery, G. S., Flurbiprofen: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses in rheumatic diseases. *Drugs* **18**, 417 (1979).
- 8) Efentakis, M., Al-Hmoud, H. and Choulis, N.: Effects of additives on flurbiprofen controlled release preparations. *Acta Pharm. Technol.* **36**, 237 (1990).
- 9) Efentakis, M., Al-Hmoud, H., Buckton, G. and Rajan, Z.: The influence of surfactants on drug release from a hydrophobic matrix. *Int. J. Pharm.* **70**, 153 (1991).
- 10) Efentakis, M.: Release kinetics of flurbiprofen from hydrophobic heterogeneous matrices containing surfactants. *Int. J. Pharm.* **85**, R1 (1992).
- 11) BASF Wyandotte Corp., *Technical Data on Pluronic Polyols*, Germany (1992).
- 12) Carli, F., Capone, G., Colombo, I., Magarotto, L. and Motta, A.: Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices. *Int. J. Pharm.* **21**, 317 (1984).
- 13) Jamali, F., Berry, B. W., Tehrani, M. R. and Russell, A. S.: Stereoselective pharmacokinetics of flurbiprofen in humans and rats. *J. Pharm. Sci.* **77**, 666 (1988).
- 14) Scaroni, C., Mazzoni, P. L., Amico, E. D., Benvenuti, C. and Hind I. D.: Pharmacokinetics of oral and rectal flurbiprofen in children. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **27**, 367 (1984).
- 15) Szpunar, G. J., Albert, K. S., Bole, G. G., Dreyfus, J. N., Lockwood, G. F. and Wagner, J. G.: Pharmacokinetics of flurbiprofen in man I. Area/dose relationships, *Biopharm. Drug Dispos.* **8**, 273 (1987).
- 16) Gibaldi, M. and Perrier, D.: *Pharmacokinetics* 2nd Ed., New York p. 130 (1982).
- 17) Barkai, A., Pathak, Y. V. and Benita, S.: Polyacrylate (Eudragit retard) microspheres for oral controlled release of nifedipine. I. Formulation design and process optimization. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **16**, 2 057 (1990).
- 18) El-Fattah, S. A., Salib, N. N. and El-Massik, M.: A new approach for controlling the release rate of pheniramine aminosaliclylate via solid dispersion in different types of Eudragit. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **10**, 649 (1984).
- 19) EL-Said, Y. and Hashem, F.: In-vitro evaluation of sustained-release dyphylline tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **17**, 281 (1991).
- 20) Buckton, G., Efentakis, M., Al-Hmoud, H. and Rajan, Z.: The influence of surfactants on drug release from acrylic matrices. *Int. J. Pharm.* **74**, 169 (1991).