

## 파모티딘-양이온 교환수지 복합체의 약물방출 특성 및 흰쥐에서의 체내동태

신동선\* · 송우현 · 최영욱†

중앙대학교 약학대학  
(1997년 11월 21일 접수)

### Drug Release Characteristics of Famotidine-Cationic Exchange Resin Complexes and Their Pharmacokinetics in Rats

Dong Sun Shin, Woo Heon Song and Young Wook Choi

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received November 21, 1997)

Ion exchange resin complexes of famotidine have been prepared by the reaction of famotidine solution with activated ion exchange resins. Complex formation efficiency between famotidine and ion exchange resin was about 80~90% in average, calculated by HPLC determination. Drug release characteristics from the resin complexes were evaluated by the modified percolation method. Famotidine release was dependent on the type of ion exchange resins. In the case of weakly acidic resin complexes, the cumulative released amount of famotidine was more than 90% for 1hr in pH 1.2 buffer solution. However, in the case of strongly acidic resin complexes, it was less than 5% for 3hr in the same medium. Strongly acidic resins revealed some advantages over weakly acidic resins for overcoming instability of famotidine in gastric juice. In addition, strongly acidic resin complexes showed controlled release of famotidine in pH 6.8 buffer solution, showing the result of about 60 to 70% of drug release for 5hr. After oral administrations of famotidine-resin complexes to rats as dose of 40 mg equivalent/kg, the pharmacokinetic parameters of famotidine were obtained by model independent analysis and compared with those of famotidine solution or suspension.  $C_{max}$  of famotidine-resin complex was lower than that of famotidine solution or suspension. MRT, MAT, and MDT of the complexes were greater than those of famotidine solution or suspension. From these results, it was expected that famotidine was released slowly from the complexes and absorbed continuously into systemic circulation. It was recognized that drug release from the complexes was the rate-limiting step in drug absorption, since there were close correlations between *in vitro* drug release and *in vivo* pharmacokinetic parameters.

**Keywords**—Famotidine, Ion exchange resins, Resin complex, Drug release, Oral administration, Pharmacokinetics, Correlations

이온 교환수지는 Adams와 Holmes에 의해 1935년 최초로 개발된 이래로 많은 분야에서 응용되어 왔으며, 혼합물의 분리 및 제거, 비전해질과 전해질의 분리 뿐만 아니라 물의 정제, 더 나아가 양이온 및 음이온성 약물의 수송체 등에 이르기까지 광범위하게 이용되고 있다.<sup>1-4)</sup> 교차결합된 고분자 시스템으로서의 이온성 중합체가 약물 수송체로서 현재에도 많이 사용되고 있

며, 특히 이온성 거대분자들 중에서도 이온교환수지들이 매우 활발하게 개발되고 있다.<sup>5-7)</sup> 약물의 방출 특성 면에서 비록 0차 속도에 따르는 방출패턴이 완전히 달성된 것은 아니지만, 방출제어 제제의 개발에서 약물 수송체로서 이온성 중합체의 연구는 앞으로도 계속될 것으로 전망된다. 이온교환수지는 전하를 띠는 약물과 복합체를 형성하여 불용성의 수지산염을 형성하고, 이러한 수지산염 제제설계는 대부분 경구투여를 목적으로 하고 있다.

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

경구투여된 이온교환 수지는 pH 1.2정도의 위장에서 약 2시간 동안 머문 뒤, 이어 약염기성과 0.1N-NaCl의 이온강도를 가진 소장에서 약 6시간 정도 머물게 된다. 이때 위장관액에 존재하는 여러 이온들과의 교환으로 약물이 서서히 방출된다. 수지산염의 제제설계를 위해서는 약물이 갖추어야 할 조건이 몇가지 있다. 화학 구조상 산성 또는 염기성기를 가지고 있어야 하며, 반감기는 2~6시간 정도가 적당하고, 1회 복용량이 너무 많은 약물(100mg 이상)은 곤란하다. 또한 그 약물이 위장관 전체에 걸쳐 흡수될 수 있어야 하며, 어느 한정된 흡수구역을 가진 약물은 곤란하다.<sup>2)</sup>

Chaudhry와 Saundar<sup>3)</sup>는 ephedrine과 dexamphetamine sulfate의 이온교환수지 복합체를 개발하였으며, Brudney<sup>4)</sup>는 이온교환수지와 여러 약물의 결합특성을 보고한 바 있다. 이 연구에서 vitamin B<sub>2</sub>는 효과적으로 맛이 차폐되었고, vitamin B<sub>12</sub>는 안정성이 개선되었다. Smith 등<sup>5)</sup>은 항히스타민제인 methapyrilene의 서방성액제에 관한 연구에서 숄폰산형 수지가 더 양호한 서방성 효과가 있음을 보고하였다. Schlichting<sup>6)</sup>은 polystyrene, polyacrylic acid, polymethacrylic acid 중합체로 된 양이온 교환수지와 carbinoxamine 복합체를 개발하였다. 여기서 pKa가 5.2보다 작은 이온교환수지가 위장관에서 서방성 효과를 나타내었으며, 교차결합이 클수록 약물의 결합이 감소되었고, 그 결과 약물 방출도 감소했다고 보고하였다. Berg와 Ostrup<sup>6)</sup>은 수지산염 제제설계의 응용에 관하여 많은 연구를 하였으며, 특히 *in vivo*에서의 지속성에 대한 많은 응용 가치를 밝힌 바 있다.

Pennwalt사의 Pennkinetic<sup>®</sup> system 은 수지 복합체의 대표적인 성과라 할 수 있다.<sup>9)</sup> 이것은 dextromethorphan을 강산성 양이온교환수지인 Amberlite IRP-69에 결합시켜 복합체를 제조하고 polyethylene glycol 4000(PEG 4000)과 같은 침윤제로 처리하여 물에 의한 팽윤속도를 감소시켰으며, 이것에 물투과성 중합체막인 에틸셀룰로오스를 air-suspension 기술로 코팅하여 40-150  $\mu$ m의 과립으로 제조한 것이다. 위장관내에서 이온이 ethyl cellulose membrane을 통해 확산되고 약물-수지 복합체와 반응하여 이온교환된 약물이 지속적으로 방출되는 특성을 가지고 있다. Pennwalt사의 또 다른 수지복합체로는 amphetamine, hydrocodone, phenyltoloxamine, phentermine 등의 약물이 있다. I.R. Wilding 등<sup>7)</sup>은 경구용 현탁액으로 제조된 수지 복합체의 위장관 통과에 관한

연구를 시행하였는데, 현탁액의 수성과 유성의 성질, 부형제의 물리화학적 성질들이 수지복합체의 체내동태에 많은 영향을 미치고 있음을 밝혔다.

파모티딘은 pKa가 6.76인 약염기성 약물로서 물에 대한 용해도가 낮고 산·염기 촉매 가수분해되어 위액의 강산성에서는 불안정하다. 또한, 그 분해산물은 H<sub>2</sub> 수용체 길항약의 효능을 거의 잃게 된다.<sup>10-15)</sup> 따라서, 투여된 파모티딘이 일시에 위액과 접하게 되면 분해에 따른 약효감소는 더욱 커지게 된다. 이러한 난용성과 낮은 지용성, 산성용액에서의 불안정성때문에, 간초회 통과 효과를 비교적 적게 받음에도 불구하고 경구투여 시 생체이용률이 비교적 낮고 20~60%로 편차가 심한 것으로 사료된다.<sup>16-18)</sup>

본 연구에서는 이러한 점에 착안하여 polystyrene과 divinylbenzene의 혼성중합체를 기본구조로 하는 양이온교환수지를 선택하고 파모티딘을 이온교환수지와 결합시킨 복합체를 형성하여 지속성 제제를 개발하고자 하였다. 이 복합체를 경구투여하면 위장관에 존재하는 이온들에 의해 교환되어 파모티딘을 서서히 방출하므로써, 파모티딘의 위액에 대한 불안정성이 개선되는 효과를 가져오며, 주흡수부위인 소장에서의 지속적인 약물흡수로 파모티딘의 생체이용률을 높일 수 있리라 기대된다. 이때 위장관의 이온세기는 비교적 일정하므로 이온교환수지 복합체로부터의 약물방출은 지속적인 것으로 사료되었으며, 이상의 연구로부터 다소의 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

## 실험방법

### 재료 및 기기

시료 및 시약으로는 Famotidine(Samjin Pharm. Co., Korea), Amberlite IRP-69(Sigma Chem. Co., U.S.A.), Amberlite IRP-88(Sigma Chem. Co., U.S.A.), Amberlite CG-50(Sigma Chem. Co., U.S.A.), Dowex 50X8-200(Aldrich Chem. Co., U.S.A.), Sodium acetate(E.P., Duksan Pharm. Co., Korea), Methanol(HPLC grade, J.T. Baker, U.S.A.)을 사용하였고, 이외의 일반 시약은 E.P.급을 사용하였다.

기기 및 기구로는 Vortex mixer(Model M37614, Hanil, Korea), pH meter(Mettler Delta 320, England), Hot plate stirrer (Corning PC-351, U.S.A.), Thermo controller(Kyowa Interface Science Co.,

Japan), UV spectrophotometer (Shimadzu UV 240, Japan), HPLC(Hitachi system, Japan: pump : L-7100, UV detector : L-4200H, integrator : D-2500), Rotary vacuum evaporator(Eyela, Tokyo Rikakikai Co., Japan), Electronic balance (Sartorius, Handy, Germany), Microcentrifuge (Type HA-12, Hanil, Korea) 등을 사용하였다.

### 파모티딘의 안정성 평가

먼저 파모티딘이 위액에서 얼마나 불안정한가를 평가하기 위해 pH 1.2 완충액에 파모티딘을 용해시켜 파모티딘의 안정성 시험을 하면서 파모티딘과 그 분해산물들의 고유피크를 확인하였다. 이때, 분해산물이 파모티딘의 분석에 간섭효과를 미치지 않는 분석조건을 확립하였다. HPLC는 Hitachi사의 제품을 사용하였으며 분석조건으로서 컬럼은 Inertsil ODS-2, 이동상은 water : methanol : 0.05M monobasic sodium phosphate(74 : 10 : 16), 유속은 1.0 ml/min, 감도는 0.01 AUFs, 검출기는 UV 254 nm, 주입량은 20  $\mu$ l 이었다.

### 이온교환수지의 전처리

양이온 교환수지는 일반적으로 pKa값이 6인 carboxylic acid type의 약산성 양이온교환수지와 pKa값이 1~2인 sulfonic acid type의 강산성 양이온교환수지로 분류할 수 있다. 본 연구에서는 sulfonic acid type으로는 Amberlite IRP-69(이하 IRP-69로 약함)와 Dowex 50X8-200(이하 Dowex로 약함)을 사용하고, carboxylic acid type으로는 Amberlite IRP-88(이하 IRP-88로 약함)과 Amberlite CG-50(이하 CG-50로 약함)을 사용하였다.

활성화 방법은 column에 이온교환 수지를 넣고 처리용액을 조금씩 흘려보내는 column method를 이용하였으며, 이온교환수지는 대개 불순물로서 여러 금속 이온을 함유하고 있으므로 네 종류의 이온교환수지 3g씩을 각각 에탄올 100 ml로 세척하고 여과한 후, 다시 탈이온증류수 100 ml로 세척하였다. 이어서 IRP-69는 1N-HCl, 1N-NaCl, 1N-NaOH로 처리하였고, Dowex와 CG-50는 1N-HCl, 1N-NaOH, 1N-HCl로 처리하였으며, IRP-88는 1N-HCl, 1N-KCl, 1N-KOH로 각각 100 ml씩 순서대로 처리하였다. 위 과정 중 각 이온교환수지가 자신의 이온형을 나타내도록 해당 이온을 가지고 있는 용액으로 최종처리하였으며, 이러한 과정을 여러번 실시한 후, 탈이온증류수로 반복하여 세척하고 여과하여 최종적으로 그 여액이 중성을 나타낼 때까지 반복하였다.

### 파모티딘-양이온교환수지 복합체의 제조

미리 전처리하여 활성화시킨 IRP-69, IPR-88, Dowex, CG-50 수지 각 1g씩을 파모티딘 용액 100 ml에 가하고 25°C, 40°C, 50°C에서 교반하면서 파모티딘-이온교환수지 복합체를 제조하였다. 이때 파모티딘 용액은 용해도와 pH에 따른 안정성을 고려하여 pH 5.0~5.5의 완충액에 녹여 5 mg/ml의 농도로 제조하였다. 반응중에 1시간 간격으로 반응용액을 분취하여 용액중의 파모티딘의 농도를 HPLC로 정량하였으며, 더이상 파모티딘의 농도가 감소하지 않을 때까지 반응시켜 감소한 파모티딘의 양이 복합체 형성에 관여한 것으로 간주하고 이온교환수지에 결합된 파모티딘의 양을 산출하였다.

### 수지 복합체로부터 파모티딘의 방출

Percolation법의 원리를 이용하여 수지복합체로부터의 파모티딘 방출을 관찰하였다. 간략히 기술하면, simulated glass disk를 가지고 있는 glass reservoir에 파모티딘 양으로서 100 mg이 되는 수지복합체를 넣고, 25 ml의 매질에 수지복합체가 항상 잠기도록 유지하면서 나머지 매질을 시간당 50 ml의 속도로 적가하여 percolation할 수 있도록 하였다. 대한약전 제 6개정 용출시험법 제1액(pH 1.2)을 매질로 사용하여 이 조작을 연속으로 3회 실시하고, 1시간마다 각각의 분획을 수집하여 HPLC법에 따라 정량하였다. 다시 제2액(pH 6.8)을 사용하여 같은 방법으로 percolation하고, 1시간마다 각각의 분획을 수집하여 HPLC법에 따라 정량하여 방출되는 파모티딘의 양을 산출하였다. 또한, 같은 방법으로 이온교환수지 복합체의 특성에 따라 다양한 pH 완충액을 percolation시켜 파모티딘의 방출특성을 관찰하였다.

### 흰쥐에서 파모티딘의 체내동태 실험

실험 동물로서 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐를 불과 사료를 자유로이 공급하면서 3일 이상 실험실 조건에서 사육한 후, 외견상 건강한 흰쥐로 체중 300~350g 범위의 것을 선별하여 3~4마리를 한 군으로 하여 실험하였다. 실험동물은 실험 하루 전부터 절식시켰고, 체혈을 위해서 좌경 정맥에 폴리에틸렌 삽관(i.d. 0.58 mm, o.d. 0.965 mm, Intramedic, Clay Adams)을 삽입하였다.

정맥주사는 파모티딘 용액을 투여하였는데, 파모티딘이 주사용 증류수에 대한 용해도가 매우 낮기 때문에 가용화제로서 L-aspartic acid 및 mannitol을 첨가하여 동결건조한 시판 파모티딘 주사제(가스터®, 동

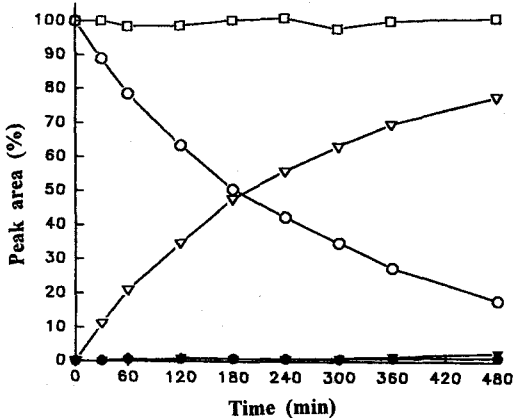
아제약 주식회사)를 주사용 증류수 1 ml에 용해시켜 사용하였다. 투여량은 파모티딘으로서 20 mg/kg으로 정하여 좌경 정맥에 삽입된 삽관을 통해 급속 주사하였고, 약물투여후 정해진 시간마다 헤파린으로 처리한 주사기를 사용하여 혈액 0.2 ml씩을 취하였다. 취한 혈액을 원심분리하여 혈장을 취하고 이것에 메탄올을 가하여 제단백하고, 0.45 µm 멤브레인필터로 여과한 뒤 파모티딘의 농도를 HPLC로 정량하였다.

경구투여는 표준제제로서 시판 가스터®를 증류수에 용해시켜 투약하였으며, 경구투여량은 40 mg/2 ml/kg으로 정하였다. 별도로 파모티딘 분말 40 mg을 증류수 2 ml에 현탁시켜 표준제제의 방법과 동일하게 투여하였으며, 수지 복합체의 경우도 파모티딘으로서 40 mg에 대응하는 수지복합체를 증류수 2 ml에 현탁시켜 같은 방법으로 투여하였다. 경구투여는 경구용 존대를 이용하였으며, 약물투여후에는 정맥주사시와 동일한 방법으로 채혈 및 전처리를 하여 파모티딘의 농도를 HPLC로 정량하였다.

**결과 및 고찰**

**파모티딘의 안정성**

파모티딘은 산·염기 촉매 가수분해에 의하여 분해되며 분해산물들은 세가지로 알려져 있는데<sup>10)</sup>, 이들 분해산물들은 H<sub>2</sub>수용체 길항약의 기능을 거의 상실하게

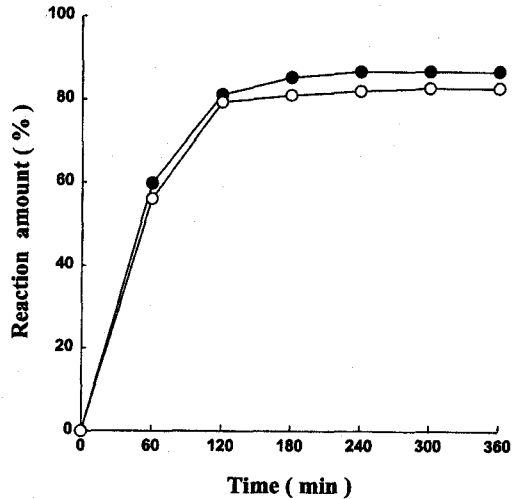


**Figure 1**—Famotidine degradation in pH 1.2 buffer solution at 37°C. Famotidine and its degradation products were assayed by HPLC, showing the results that summation of each peak area was equivalent to 100%. ○, Famotidine(FMT); ●, Degradation product (F-1); ▽, Degradation product (F-2); ▼, Degradation product (F-3); □, Total amount of FMT and degradation products (F-1,2,3).

된다. HPLC 크로마토그램상에서 분해산물 각각의 고유피크를 확인할 수 있었으며, 경시적으로 파모티딘의 농도는 감소되었으나 분해산물의 농도는 반비례하여 증가되었다. 이때 파모티딘의 분해산물들과 분해되지 않고 남아있는 파모티딘의 peak area합이 파모티딘 원래 peak area값과 같게 나타났다(Figure 1). 따라서, 안정성 실험과 약물방출 실험도중 생기는 분해산물은 파모티딘의 양으로 간주하여 보정하였다.

**파모티딘-양이온교환수지 복합체의 제조**

25°C의 파모티딘 용액중에서 IRP-69 및 Dowex의 시간별 반응 양상을 보면(Figure 2), 시간 경과에 따라 반응하는 파모티딘의 양은 증가하였고 6시간의 반응으로 수지 복합체의 형성이 완료되었으며, 다른 이온교환수지의 경우에도 동일하였다. 여러 온도에서의 각 이온교환수지 1g에 대한 파모티딘 결합량은 Table I과 같다. 강산성 이온교환수지의 경우 25°C보다 40°C에서 결합량이 약간 증가되었으나, 50°C에서는 복합체 형성 과정중 파모티딘의 분해산물이 검출되



**Figure 2**—Reaction rate at 25°C between famotidine solution(5 mg/ml) and resins. ○, Amberlite IRP-69; ●, Dowex 50×8-200.

**Table I**—Reaction Amount of Famotidine to Various Cationic Ion Exchange Resins at Different Temperature.

Resins	25°C	40°C	50°C
IRP-69	414.65	419.80	415.22
Dowex	431.03	451.59	433.12
IRP-88	399.89	386.21	362.18
CG-50	401.87	389.74	376.28

Data are expressed as mg of famotidine/1g of resins.

었고 따라서 결합량이 다소 감소된 것으로 판단되었다. 약산성 이온교환수지의 경우 25°C에서 가장 결합률이 높았고, 온도가 상승함에 따라 결합률이 약간 감소되었다. 그러나, 전체적으로 고려할 때 온도변화는 수지복합체의 반응률에 거의 영향을 미치지 않은 것으로 사료되었다.

한편, 각 이온교환수지간의 반응률을 비교해 보면, 강산성 이온교환수지의 경우 H<sup>+</sup>형인 Dowex가 Na<sup>+</sup>형인 IRP-69보다 반응률이 높았고, 약산성 이온교환수지의 경우에도 H<sup>+</sup>형인 CG-50이 K<sup>+</sup>형인 IRP-88보다 반응률이 높았다. 이것은 각 이온들의 이온교환수지에 대한 친화력이 H<sup>+</sup> < Na<sup>+</sup> < K<sup>+</sup> 순이고, 이온크기가 커지면 팽윤된 이온교환수지의 부피가 커지고 그에 따라 물의 흡수가 감소하기 때문에 그 반응률이 감소하는 것으로 사료된다.

**수지 복합체로부터 파모티딘의 방출**

종래에 보고<sup>19)</sup>되었던 batch elution법은 약물의 방출이 쉽게 평형에 도달하여 위장관내의 환경을 시물레이션하기에 부적합하므로 이를 개선하고자 생리조건에 좀더 적합한 percolation법에 따라 수지복합체로부터의 파모티딘 방출을 관찰하였다. 약산성 이온교환수지의 경우, 제1액에서 1시간 동안 방출된 파모티딘의 양은 모두 90%이상이었으며, pH 4.8 완충액과 제2액에서 3시간 동안 나머지가 모두 방출되었다(Figure 3). 반면에, 강산성 이온교환수지의 경우에는 제1액에서 3시간 동안 방출된 파모티딘의 양은 모두 4%미만이었으

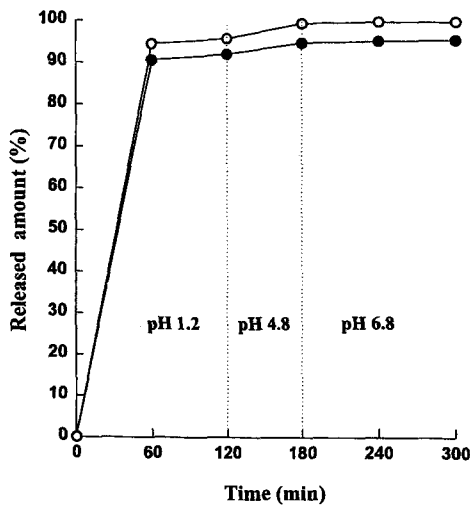


Figure 3—Released amount(%) of famotidine from weakly acidic resin complexes in different pH buffer solutions. ○, Amberlite IRP-88; ●, Amberlite CG-50.

나, 제2액에서는 5시간동안 지속적으로 IRP-69는 60~70%, Dowex는 50~60%의 방출을 나타내었다(Figure 4). 또한, 강산성 이온교환수지 복합체는 pH 1.2에서 파모티딘이 거의 방출되지 않았으므로 보다 다양한 pH 완충액을 사용하여 파모티딘의 방출양상을 관찰하였다. pH 3.0 완충액과 pH 4.6 완충액에서는 제1액의 경우와 같이 거의 방출되지 않았으며, pH 5.6 완충액과 제2액에서는 파모티딘 방출이 지속적으로 증가되었다(Figure 5).

제1액에서의 방출을 좀더 자세히 관찰하기 위하여

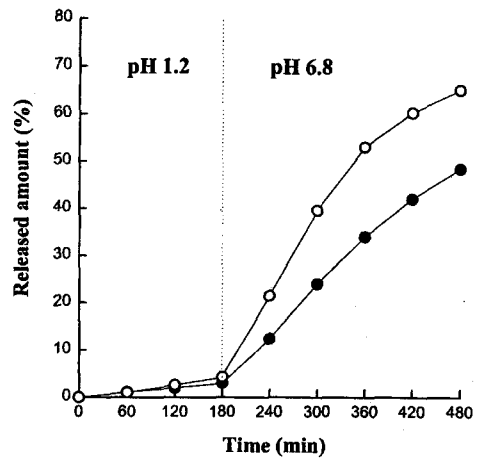


Figure 4—Released amount(%) of famotidine from strongly acidic resin complexes in pH 1.2 and pH 6.8 buffer solutions. ○, Amberlite IRP-69; ●, Dowex 50x8-200.

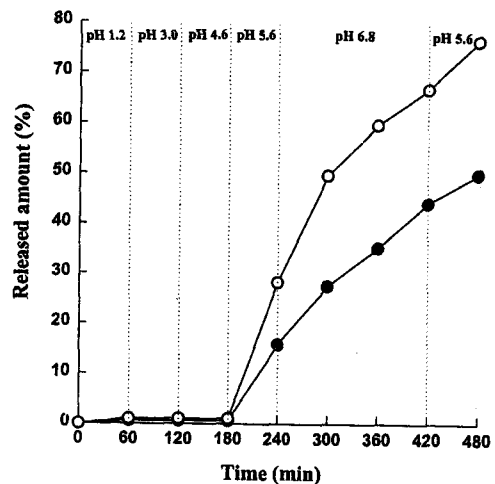


Figure 5—Released amount(%) of famotidine from strongly acidic resin complexes in different pH buffer solutions. ○, Amberlite IRP-69; ●, Dowex 50x8-200.

처음 1시간동안 방출되는 파모티딘의 양을 조사하였다. 강산성 이온교환수지 복합체에서는 거의 방출이 없었고, 약산성 이온교환수지 복합체는 처음 10분만에 50~60%이상의 방출을 나타내었다(Figure 6). 다음으로 앞의 경우와 달리 제1액에서 2~3시간동안의 방출과정을 거치지 않고, 직접 제2액에서 방출실험을 실시하였는데(Figure 7), 강산성 및 약산성 이온교환수

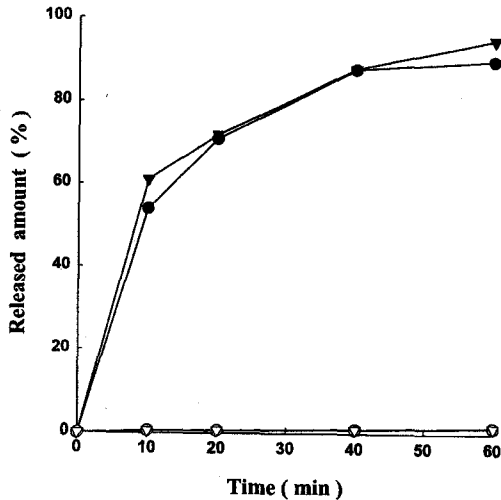


Figure 6—Released amount(%) of famotidine from strongly and weakly acidic resin complexes in pH 1.2 buffer solution for 1 hr. ○, Amberlite IRP-69; ▽, Dowex 50×8-200; ●, Amberlite IRP-88; ▼, Amberlite CG-50.

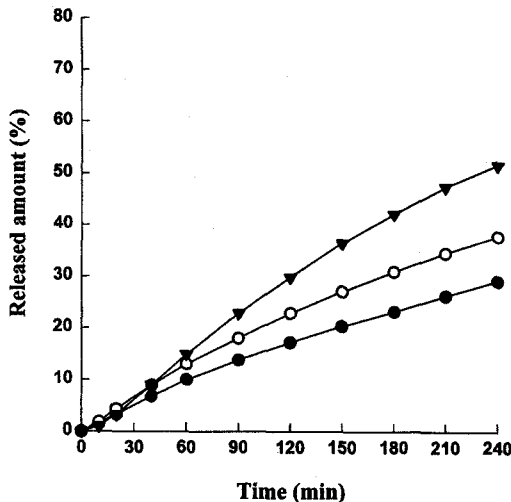


Figure 7—Released amount(%) of famotidine from strongly and weakly acidic resin complexes in pH 6.8 buffer solution without pretreatment in pH 1.2 buffer solution. ○, Amberlite IRP-69; ●, Dowex 50×8-200; ▼, Amberlite CG-50.

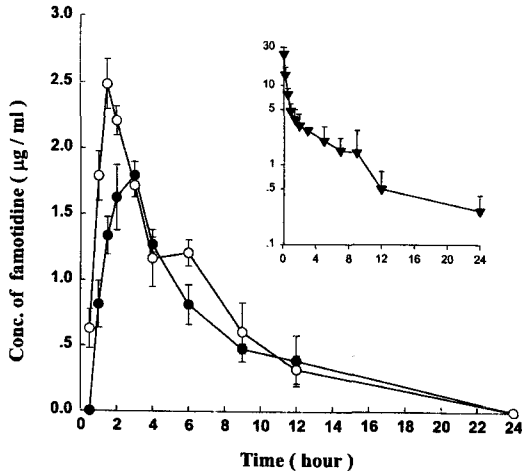
지 모두 서서히 방출되었으나, 제1액으로 먼저 처리한 경우보다 4시간동안의 방출량이 20%이상 감소되었다. 이것은 이온교환이 일어나기 위해서는 이온교환수지의 팽윤과정이 필요한데, 팽윤시간이 충분하지 못하여 같은 조건에서도 방출량이 감소하였기 때문인 것으로 사료된다.

이상의 결과들은 일반적으로 carboxylic acidic resin (약산성 이온교환수지)보다 sulfonic acidic resin (강산성 이온교환수지)이 생체내에서 좀더 지속적인 방출을 보인다는 보고<sup>36)</sup>들과 일치하였다. 이것은 강산성 이온교환수지의 경우 이온교환능을 나타내는 pH 범위가 0~14인 반면에, 약산성 이온교환수지는 그 범위가 5~14이어서, 그 범위보다 낮은 pH에서는 방출제어적인 교환능을 상실하게 되기 때문에 일시에 파모티딘이 방출되는 것으로 사료된다. 반면에, 강산성 이온교환수지의 경우에는 파모티딘이 산 촉매 가수분해되는 위액에서는 거의 방출되지 않고, 소장에서 서서히 지속적으로 방출될 수 있을 것으로 판단된다. 따라서, 파모티딘의 산 촉매 가수분해를 극복하고, 소장에서 서서히 방출되어 생체이용률을 높이는 지속성 제제를 개발하기 위해서는 강산성 이온교환수지가 적당한 것으로 나타났다. 또한, 이러한 수지복합체를 이용하여 고흡제제로서 지속적인 파모티딘 제제를 개발할 수 있으리라 기대되었다.

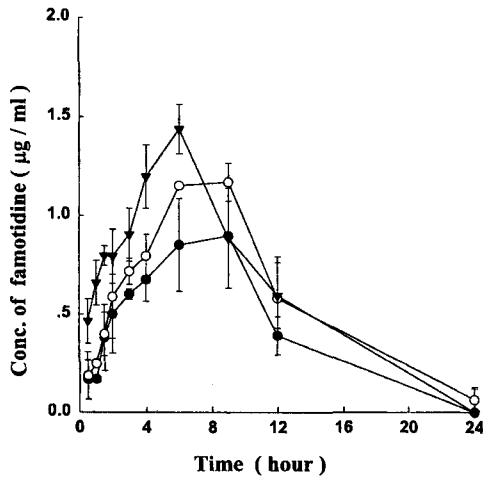
#### 파모티딘제제 투여시의 체내 동태

투여경로 및 제제에 따른 체내동태의 차이를 관찰하기 위해 파모티딘 용액을 정맥주사한 경우를 기준으로 파모티딘 용액 및 현탁액 그리고 수지복합체 현탁액을 경구투여 했을때의 생체이용률 및 각 약물속도론적 파라미터를 비교하였다. 파모티딘을 정맥내 급속주사한 후 시간에 따른 파모티딘의 혈장농도는 Figure 8의 삽입된 그래프에 나타내었으며, 파모티딘 용액 및 파모티딘 현탁액 투여시의 혈장농도 변화는 Figure 8에 도시하였다. 정맥주사시 파모티딘의 혈장농도 변화는 초기에 급격한 분포상과 후기에 완만한 소실상을 보였으며, 경구투여시에는 초기에 비교적 빠른 흡수를 보인 후 서서히 감소되는 패턴을 나타내었다. 또 파모티딘-이온교환수지 복합체를 경구투여한 후 24시간까지 혈장중의 파모티딘 농도를 측정하였으며, 그 결과는 Figure 9에 나타내었다.

표준 제제로 사용한 파모티딘 용액과 증류수에 현탁시킨 파모티딘 현탁액의 경우에는 모두 1.5~3시간내에 최고혈장농도에 도달하였고, 그 이후 급격하게 혈장농도가 감소되었다. 반면에, 이온교환수지 복합체의



**Figure 8**—Plasma concentration of famotidine after oral administration to rats as dose of 40 mg/kg. Inset graph represents the plasma concentration of famotidine after i.v. injection to rats as dose of 20 mg/kg. ○, Famotidine solution(p.o.); ●, Famotidine suspension(p.o.); ▼, Famotidine solution(i.v.)



**Figure 9**—Plasma concentration of famotidine after oral administration of famotidine-resin complexes to rats as dose equivalent to 40 mg/kg of famotidine. ○, Amberlite IRP-69; ●, Dowex 50×8-200; ▽, Amberlite CG-50.

경우에는 서서히 혈장농도가 증가하여 최고혈중농도를 나타내는 시간이 6~9시간대로 지연되었고, 최고혈중농도도 앞의 제제에 비해 낮게 나타났고 비교적 느린 흡수 곡선을 보이고 있다. 또한, 그 이후에도 일정 시간동안 일정한 수준의 혈장농도를 계속 유지하였는데, 이것은 수지 복합체로부터 파모티딘이 서서히 방출되면서 흡수되었기 때문인 것으로 사료된다. 수지복합체의 약물방출양상에서 약산성 이온교환수지인 CG-

50의 경우 제1액에서 1시간내에 90%이상이 방출되었기 때문에, 그 혈장농도양상이 표준제형의 양상을 따를 것이라고 예상되었으나, 실제적으로는 강산성 이온교환수지의 경우와 동일하게 서서히 증가하는 양상을 나타내었다. 이것은 경구투여후 수지 복합체가 위에 머무르지 못하고 빠른 시간내에 소장으로 이행되어 소장액에 의해 서서히 약물의 방출이 이루어졌기 때문이며, 특히 투여전 하루동안의 절식과정을 거쳤으므로 위내용물 배출시간이 감소되어 더 빨리 소장부로 이행된 것으로 사료된다.

한편, 파모티딘의 혈장농도-시간 곡선을 이용하여 모델 비의존적 분석방법에 의해 약물속도론적 파라미터를 산출하였다(Table II). MRT, MAT, MDT를 비교해보면 이온교환수지 복합체의 경우가 표준제형이나 현탁액보다 크게 나타났고, 최고혈중농도는 수지 복합체의 경우가 낮았으며 최고혈중농도에 도달하는 시간이 표준제형이나 현탁액의 경우보다 연장되었다. 따라서, 수지 복합체로부터 파모티딘이 소장부에서 서서히 방출되어 지속적으로 흡수되고 있음을 알 수 있었다. 그러나, 수지 복합체의 AUC와 그에 따른 절대적 생체이용률이 표준제제보다 낮게 나타났고, 혈장농도도 비교적 낮게 나타났다. 이것은 수지 복합체가 원위의 위장관 생리조건에 비해 과량으로 투여되어 수지 복합체로부터 파모티딘이 완전히 방출되지 못하였고, *in vitro* 약물방출시험에서 나타난 것처럼 수지 복합체가 위장에서 신속하게 소장으로 이행되어 충분히 팽윤되지 못해 그 방출량이 감소되었기 때문인 것으로 사료된다.

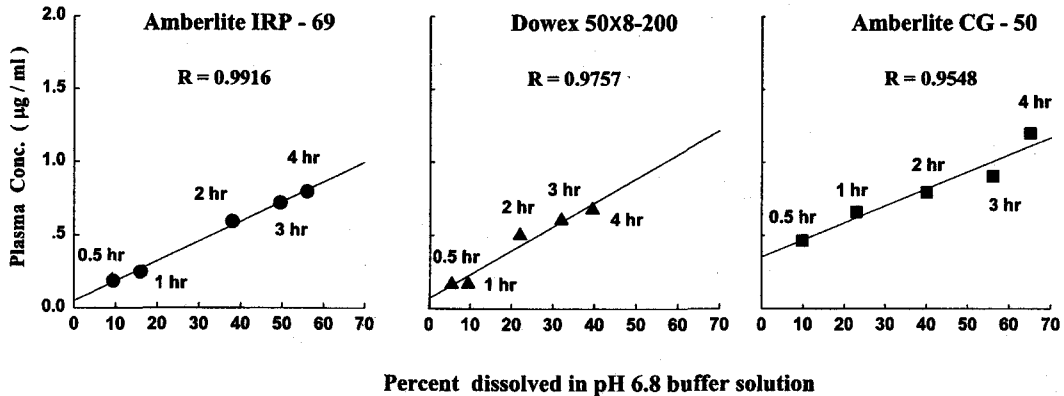
**In Vitro와 In Vivo의 상관성**

원위에서의 체내동태를 평가한 결과 수지복합체로부터의 약물방출이 위장관내 약물의 흡수와 밀접한 관계가 있을 것으로 판단되어, *in vitro* 약물방출특성과 *in vivo* 혈장농도의 상관성을 검토하였다. 먼저 수지 복합체의 용출률과 혈장농도의 상관성을 평가하였는데, 시간에 따른 용출이 증가함에 따라 혈장농도 역시 증가하였으며, 모든 수지 복합체에서 양호한 직선성을 나타내었다(Figure 10). 따라서 약물의 방출이 혈장농도 유지에 상당한 영향을 미치는 것으로 판단되었다. 또한, 용출률과 최고혈중농도, 혈장농도 곡선하 면적의 상관성을 평가하였는데, 용출률이 큰 수지 복합체의 경우가 최고혈중농도와 혈장농도 곡선하 면적 역시 높은 것으로 나타났으며 이 경우에도 양호한 직선성을 나타내었다(Figure 11). 이상의 결과에서 수지 복합체로부터의 약물방출이 약물흡수의 율속단계임을 알 수 있었다.

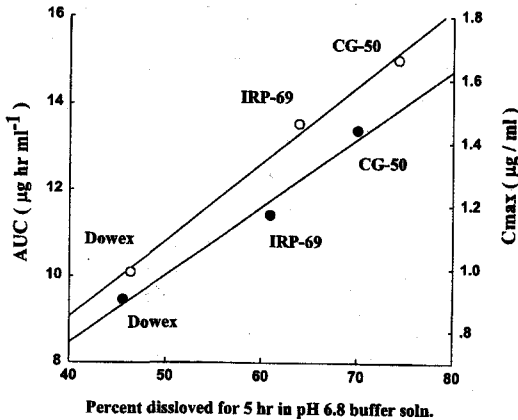
**Table II**—Pharmacokinetic Parameter of Famotidine Based on Model Independent Analysis.

Parameter (unit)	I. V.	Standrd	Suspension	IRP-69	Dowex	CG-50
AUC <sub>(0-12)</sub> (μg · hr · ml <sup>-1</sup> )	31.80	12.98	10.05	10.04	7.746	11.42
AUMC <sub>(0-12)</sub> (μg · hr <sup>2</sup> · ml <sup>-1</sup> )	107.90	58.46	49.00	67.66	51.18	68.451
MRT (hr)	3.394	4.534	4.878	6.742	6.607	5.996
MAT (hr)	—	1.140	1.484	3.348	3.213	2.602
MDT (hr)	—	—	0.344	2.208	2.073	1.462
C <sub>max</sub> (μg/ml)	24.62	2.485	1.792	1.171	0.900	1.440
F <sup>a)</sup> (%)	—	20.27	15.80	16.17	12.10	17.95
R · B · A <sup>b)</sup> (%)	—	—	77.91	77.83	60.07	88.55

a) Absolute bioavailability, calculated by  $Dose_{i.v} \cdot AUC_{p.o} / Dose_{p.o} \cdot AUC_{i.v} \times 100(\%)$   
 b) Relative bioavailability, calculated by  $AUC_{test} / AUC_{standard} \times 100(\%)$



**Figure 10**—Linear regression plot of the percent dissolved of famotidine from resin complexes in pH 6.8 buffer solution vs. plasma concentration of famotidine.



**Figure 11**—*In vitro/in vivo* correlations between the percent dissolved of famotidine from resin complexes in pH 6.8 buffer solution and AUC and C<sub>max</sub>.

**결론**

파모티딘-양이온 교환수지 복합체의 제조시 반응액의 pH가 수지 복합체의 반응률에 영향을 미쳤으며, 파

모티딘의 용해도와 안정성을 고려할 때 pH 5.5가 가장 적당하였다. 이때 반응 완료시간은 IRP-69, Dowex, IRP-88, CG-50에서 6시간경도였다. 또한, 강산성 이온교환수지가 약산성 이온교환수지에 비해 7.5~10% 정도 높은 반응률을 나타냈으며, 온도변화는 수지 복합체의 반응률에 거의 영향을 나타내지 않았다. 강산성 이온교환수지의 경우 파모티딘이 산 촉매 가수분해되는 위액에서는 파모티딘을 거의 방출하지 않다가 소장에서 서서히 방출하여 파모티딘의 생체이용률을 개선할 수 있고, 지속성 제제의 개발에 이용될 수 있을 것으로 기대되었다. 흰쥐에서의 약물속도론적 파라메터를 살펴보면, 이온 교환수지 복합체의 경우가 파모티딘 용액 및 현탁액에 비해 최고혈중농도는 낮은 반면, MRT, MAT, MDT는 증가하였다. 따라서, 수지 복합체로부터 서서히 방출된 파모티딘이 위장관으로부터 지속적으로 흡수되고 있음을 알 수 있었다. 또 *in vitro* 약물방출특성과 *in vivo* 혈중농도의 상관성을 조사한 결과, 수지 복합체로부터의 약물방출이 약물흡수의 유효속단계를 알 수 있었다.



이상의 결론을 종합하여 볼때, 파모티딘-강산성 이온교환수지 복합체의 경우 위에서 파모티딘의 방출이 억제된 반면 소장에서는 서서히 방출되었으며, *in vitro*와 *in vivo*의 상관성에서 수지 복합체로부터의 약물 방출이 약물흡수에 중요한 인자라는 것을 알 수 있었다. 따라서, 수지 복합체를 이용한 지속성 경구용제제의 개발이 가능하리라 기대된다.

### 감사의 글

본 연구는 1996학년도 중앙대학교 학술연구비의 일부 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사 드린다.

### 문헌

- 1) L. Saunders and R. Srivastava, The absorption of quinine by a carboxylic acid ion exchange resin, *J. Chem. Soc.*, **2915** (1950).
- 2) Vasant V. Ranade, Drug delivery systems: 3B. Role of polymers in drug delivery, *J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 107-120 (1990).
- 3) N.C. Chaudhry and L. Saunders, Sustained release of drugs from ion exchange resins, *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 975-986 (1956).
- 4) N. Brudney, Ion exchange resin complexes in oral therapy, *Can. Pharm. J.*, **45**, 245-248 (1959).
- 5) H.A. Smith, R.V. Evanson and G.J. Sperandio, The development of a liquid antihistaminic preparation with sustained release properties, *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **49**, 94-97 (1960).
- 6) P.R. Berg and P. Ostrup, Ion exchange resins as carriers for oral medications in order to achieve sustained release: Part I and II, *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **40**, 33.55. (1966).
- 7) I.R. Wilding, S.S. Davis, K.P. Steed, R.A. Sparrow, J. Westrupand, J.M. Hempenstall, Gastrointestinal transit of a drug-resinate administered as an oral suspension, *Int. J. Pharm.*, **101**, 263-268 (1994).
- 8) D.A. Schlichting, Ion exchange resin salts for oral therapy I. carbinoxamine, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 134-136 (1962).
- 9) Y. Raghunathan, U.S. Patent 4,221,778 (Sep. 9, 1980)
- 10) M.S. Islam and M.M. Narurkar, Solubility, stability and ionization behaviour of famotidine, *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**, 682-686 (1993).
- 11) R.A. Quercia, G.T. Gay, C. Fan and M.S.S. Chow, Stability of famotidine in an extemporaneously prepared oral liquid, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **50**, 691-693 (1993).
- 12) L.S. Bullock, J.F. Fitzgerald and M.R. Glick, Stability of famotidine in minibags refrigerated and/or frozen, *DICP Ann. Pharmacother.*, **23**, 132-135 (1989).
- 13) L.S. Bullock, J.F. Fitzgerald and M.R. Glick, Stability of famotidine 20 and 50 mg/l in total nutrient admixtures, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **46**, 2326-2329 (1989).
- 14) B.F. Shea and P.F. Souney, Stability of famotidine in a 3-in-1 total nutrient admixtures, *DICP Ann. Pharmacother.*, **24**, 232-235 (1990).
- 15) X. Keyi, N. Gagnon, C. Bisson, M. Desmarais and M. LeBel, Stability of famotidine in polyvinyl chloride minibags and polypropylene syringes and compatibility of famotidine with selected drugs, *DICP Ann. Pharmacother.*, **27**, 422-426 (1993).
- 16) N. Barzaghi, Impaired bioavailability of famotidine given concurrently with a potent antacid, *J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 670-672 (1989).
- 17) D.M. Campoli-Richares and S.P. Clissold, Famotidine: Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome, *Drugs*, **32**, 197-221 (1986).
- 18) H.D. Langtry, S.M. Grant and K.L. Goa, Famotidine: An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases, *Drugs*, **38**, 551-590 (1989).
- 19) D.S. Shin and Y.W. Choi, Sustained release suspension formulations of famotidine by cationic ion exchange resin complexation, *Chung-Ang J. Pharm. Sci.*, **10**, 173-182 (1996).