

폴리에틸렌옥사이드를 이용한 세파트리진프로필렌글리콜 서방성매트릭스 정제의 제조 및 평가

이언형 · 박선영 · 지용길 · 김동출[†]

충남대학교 약학대학
(2001년 2월 5일 접수)

Pharmaceutical Formulation and Evaluation of Sustained - Release Hydrophilic Matrix Tablet of Cefatrizine Propyleneglycol Using Polyethylene Oxide

Eon-Hyoung Yi, Sun-Young Park, Ung-Kil Jee and Dong-Chool Kim[†]

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Received February 5, 2001)

ABSTRACT—Various characteristics of polyethylene oxide (PEO) are useful for drug delivery systems. In this study, PEO was used as a sustained release matrix system containing cefatrizine propyleneglycol (Cefa-PG) which is a new semi-synthetic broad-spectrum and orally active cephalosporin. Five kinds of sustained release matrix tablets were formulated with various content of PEO and other ingredients. And three types of matrix tablets were formulated of which compositions were the same but the hardness was different. It was found that PEO content influenced drug release rate. Increasing PEO content, the drug release rate from matrix tablets was decreased. In addition, Avicel, one of the ingredients of matrix components, changed the drug release from the sustained release PEO matrix tablets. With increasing Avicel content, the rate of drug release was increased. For the effect of hardness of matrix tablets, the rate of drug release is decreased with increasing hardness. In comparison of bioavailability parameters after oral administration of Cefa-PG PEO matrix tablets and general Cefa-PG capsule in beagle dog, the sustained release PEO matrix tablets is more useful than a general dosage form. AUC⁰⁻¹² of the sustained release PEO matrix tablet and the general dosage form was 1.16 and 0.644 respectively.

Keywords—Cefatrizine propyleneglycol, Polyethylene oxide, Matrix tablet, Formulation, Sustained release

세파트리진프로필렌글리콜(이하 Cefa-PG)는 적용범위가 넓고 강력한 항균력으로 인해 많이 사용되는 세파계항생제이다.^{1,2)} 그러나 Cefa-PG의 T_{max}는 100분이고 반감기는 86분으로^{3,4)} 일회 250 mg씩 6시간 마다 복용해야하는 번거로움이 있어 복용량과 복용회수개선을 위해 지속성제제를 고안하게 되었다. 많은 지속성 제제중 약물이 균일하게 분산되고 제작이 용이한 매트릭스제형을⁵⁾ 선택하였고 약물의 vehicle로는 혼합성이 좋고 직접 결합제로 작용하며 독특한 용해성을 갖는 폴리머인 폴리에틸렌옥사이드(이하 PEO)를⁶⁻⁸⁾ 사용하여 친수성매트릭스정제를 제조하였다. PEO는 수용성 고분자 물질로서 백색의 유동성 분말이며 다양한 분자량을 갖는 하전되지 않은 폴리에테르이다. PEO의 다양한 특성에 따라 약제학적으로 점막부착제, 정제의 결합제, 활택제, 코팅제 등에 이용되며 경피흡수제제와 경구용 약물의 방출조절,

상처치료 등에도 이용된다. 이처럼 PEO는 의약품제제에 널리 이용되었고 최근 약물방출조절제로의 적용에 많은 관심이 모아졌다. 이러한 예 중 친수성 매트릭스정제로의 적용은 제조가 용이하고 주약이 폴리머 매트릭스내에 균일하게 분포되므로 효과적인 서방성제제로서 매우 유용하다. 정제의 습윤에 따라 정제표면의 폴리머는 수화되어 겔층을 형성하며 이 표면의 겔층으로부터 약물이 방출되고 겔층은 시간이 지남에 따라 정제의 안쪽으로 확장되어 약물이 방출 된다.^{9,10)} PEO는 약물 방출시 빠르게 수화되어 정제표면에 겔층을 형성하므로 수용성 약물은 매트릭스 정제로부터 확산에 의해 방출되고 난용성 약물의 경우는 확산-침식기전에 의해 방출된다. 빠른 수화에 의해 겔층은 빨리 형성되지만 침식은 빨리 일어나지 않기 때문에 난용성 약물의 이상적인 담체로 사용된다.

실험방법

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5936, E-mail : dongchk@cnu.ac.kr

시약 및 기기

Cefa-PG(Youngjin Pharm Co.), microcrystalline cellulose (Avicel, Mingtai), Magnesium stearate(NF grade), polyethylene oxide M.W. 5,000,000 ("sentry" "Polyox" WSR Coagulator - NF Grade), lactose(Lacto France)를 사용하였고 acetonitrile, methanol은 Fisher HPLC용을, 그 이외의 시약은 일급시약을 사용하였다.

Erweka AR400 타정기(Germany)를 사용하여 매트릭스정을 제조하였고, 경도측정 및 flow through cell method 용출은 동회사의 TBH28 경도측정기와 DFZ6 용출기를 각각 사용하였다. 회전검체통법에 의한 용출은 Sotax AT7 용출기(Switzerland)를 사용하였으며 분석기기로 UV-2101PC(Shimadzu, Japan)와 HPLC(Waters 510 Pump, Waters 460 Detector, USP)를 사용하였다.

실험동물

체중 10.4~14 kg의 웅성 비글견 5마리를 시험대상으로 선정하여 먹이는 사료를 일정하게 먹였고 시험전 하룻밤 동안 절식시킨 후 약물을 투여하였다.

서방성 매트릭스정제의 제조

주약의 함량은 250 mg으로 고정하고 PEO의 함량을 25 mg, 50 mg으로 달리하여 제조하였으며 부형제의 영향을 평가하기 위해 Cefa-PG 250 mg, PEO 25 mg 조성에 Avicel 25 mg, Avicel 15 mg와 lactose 10 mg, lactose 25 mg 3종의 정제를 제조하였다. 또한 경도에 의한 영향을 평가하기 위해 lactose 25 mg을 함유한 정제의 경도를 4, 8, 12 kp로 달리하여 제조하였다. 이 때 정제는 모두 습식과립 정제법에 따라 제조하였다.

용출시험

용출시험은 USP 24개정 drug release항의 flow through cell법을 사용하였고 경도에 따른 용출을 비교는 K.P 7개정 용출시험법의 회전검체통법을 사용하였다. Flow through cell법의 경우 위·장관내 이동에 따른 pH의 변화를 고려하여 유속 250 ml로 pH1.5 완충액 1시간, pH4.5 완충액 1시간, pH6.9 완충액 4시간, pH7.2 완충액 2시간, pH7.5 완충액 4시간의 순서로 용출실험을 행하였다. 1시간 간격으로 따로 수기에 받은 용출액에 대해 270 nm에서의 흡광도를 측정하여 미리작성된 검량선으로부터 용출된 약물량을 구하였다. 회전검체통법의 경우 초기 2시간의 용출은 제 1액을 사용하였고 이후 12시간까지는 제 2액을 사용하였다. 용출액의 채취시간은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 시간이었으며 초기 6시간동안은 5 ml 씩을 취하고 그 때

다 새로만든 용출액 5 ml를 가하였다. 6시간 이후는 2 ml씩을 취하고 같은 방법으로 새로만든 용출액 2 ml를 추가하였다. 초기 6시간까지는 용출액을 그대로 사용하였고 6시간 이후의 용출액은 5배희석하여 측정하였다. 용출량의 측정은 flow through cell법과 동일한 방법으로 측정하였다.

비글견에 대한 Cefa-PG 서방성 매트릭스정의 경구투여

실험에 사용된 비글견은 식사에 대한 영향을 배제하기 위하여 12시간동안 절식 시켰으며 2마리와 3마리 2군으로 나누어 2마리(대조군)에 대해 일반캡셀제(Cefa-PG로서 300 mg 함유)를 6시간 간격으로 2회 경구투여 하였으며, 3마리(시험군)에 대해 PEO 10%를 함유하고 경도 12 kp인 서방성 매트릭스정(Cefa-PG로서 233 mg함유)을 1회 경구투여 하였다. 대조군의 경우 일반 캡셀제를 경구투여후 10분, 30분, 50분, 80분, 2시간, 4시간, 5.9시간에 슬와정맥으로부터 1.5 ml씩 채혈하였으며 6시간째에 일반캡셀제를 다시 투여하고 같은 시간 간격으로 12시간까지 채혈하였다. 시험군에 대하여는 서방성 매트릭스정을 투여후 10분, 30분, 50분, 80분, 2시간, 5시간, 8시간, 12시간후에 대조군과 같은 방법으로 채혈하였다. 채혈된 혈액은 헤파린 처리된 원심분리용 시험관에 넣고 잘 흔들어 준 다음 5,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장을 얻었으며 분석할 때까지 냉동보관하였다.

표준혈장용액과 검액조제 및 혈중약물농도측정

Cefa-PG 50 mg을 정확히 취하여 pH 4.5인산염완충액 100 ml에 녹여 표준원액을 조제한 다음 메탄올로 희석하여 50, 100, 150, 200, 250 µg/ml의 표준용액을 조제하였다. 이 용액 25 µl씩을 정확히 취하고 여기에 혈장 150 µl, 내부표준물질 25 µl, 메탄올 250 µl을 각각 가한 후 1분간 vortexing하고 1,500 rpm으로 15분간 원심분리하여 표준혈장용액을 조제하였다. 검액은 채혈하여 얻은 각각의 혈장 200 µl에 내부표준물질 25 µl, 메탄올 225 µl를 가하여 표준혈장용액과 같은 방법으로 vortexing과 원심분리하여 조제하였다. 표준혈장용액을 HPLC로 분석하여 검량선을 작성하고 이로부터 HPLC 분석에 따른 검액의 약물농도를 측정하였다. 이때 사용된 HPLC 분석조건은 다음과 같다.

칼럼은 Shiseido C18 (4.6 mmΦ×250 mm) particle size 5 µm을 사용하였고, 이동상은 CH₃CN, methanol과 0.02 M Phosphate buffer(pH4.5)를 7:6:87로 제조하여 유속을 1.2 ml/min로 하였다. 검출기의 파장은 270 nm였으며 injection volume은 50 µl로 하였으며 내부표준물질로는 cephaloridine (50 µg/ml)을 사용하였다.

생체이용률 측정

경구투여 및 정맥 주사후의 혈중 약물농도대 시간의 곡선을 그리고 trapezoidal rule에 따라 0에서 12시간 까지의 면적을 계산하여 각각 AUC^{0-12} 를 구하였다. 투여된 각 제제의 약물양이 다르므로 계산된 AUC^{0-12} 를 투여량(대조군 : 300 mg × 2, 시험군 : 233 mg)로 나누어 보정하였으며, 투여량으로 보정한 AUC^{0-12} 에 대한 t-test는 Sigma Stat program을 이용하였다. C_{max} 와 T_{max} 또한 혈중약물농도대 시간의 곡선으로부터 관찰된 값을 투여량으로 나누어 보정하였다.

결과 및 고찰

PEO함량에 따른 용출비교

PEO에 따른 용출의 영향을 평가하기 위하여 주약인 Cefa-PG 를 250 mg으로하고 PEO의 양을 25, 50 mg으로 달리하여 정제 A, B를 제조하였다. 이는 주성분에 대해 PEO함량 10, 20%를 각각 함유하게되며 flow through cell 법에 따라 용출률을 측정된 결과 PEO함량이 증가할수록 각 시간별 용출률이 감소되었다. PEO 10%를 함유한 정제 A는 4시간후에 약 50%의 용출률을 나타내었고 PEO 20%를 함유한 정제 B는 8시간후에 50%이상의 용출률을 나타내었다. 또한 PEO 10% 함유 정제 A는 10시간후에 100%용출된 반면 PEO 20% 함유 정제 B는 75.22%로 나타났다. 이와 같이 PEO함량이 증가함에 따라 용출이 지연되었으며 각 시간별 용출률은 Figure 1과 같다.

Avicel 함량에 따른 용출비교

정제 제조시 첨가되는 부형제들의 영향을 평가하기 위하여 주성분인 Cefa-PG와 PEO의 함량을 250 mg과 25 mg으로 각각 고정하고 직타시 결합제로 사용되는 Avicel의 용량을 10 mg과 25 mg으로 달리하여 정제 C, D를 제조하였다. Flow through cell법에 따라 이들의 용출률을 측정된 결과 초기 2시간까지는 차이를 보이지 않았지만 4, 5시간째에 Avicel 25 mg을 함유한 정제 D의 용출률이 Avicel 10 mg을 함유한 정제 C의 용출률보다 20%이상 크게 나타났다. 또 정제 D가 6시간후에 거의 100%의 용출률을 나타낸 반면 정제 C는 8시간후에 100%의 용출률을 나타내었다. 즉 Avicel이 15 mg 더 첨가된 정제 D가 빠르게 용출됨을 알 수 있다(Figure 2).

경도에 따른 용출률비교

서방성 매트릭스정제에서 경도가 용출률에 미치는 영향을 평가하기위하여 Cefa-PG 250 mg, PEO 25 mg, lactose 25 mg으

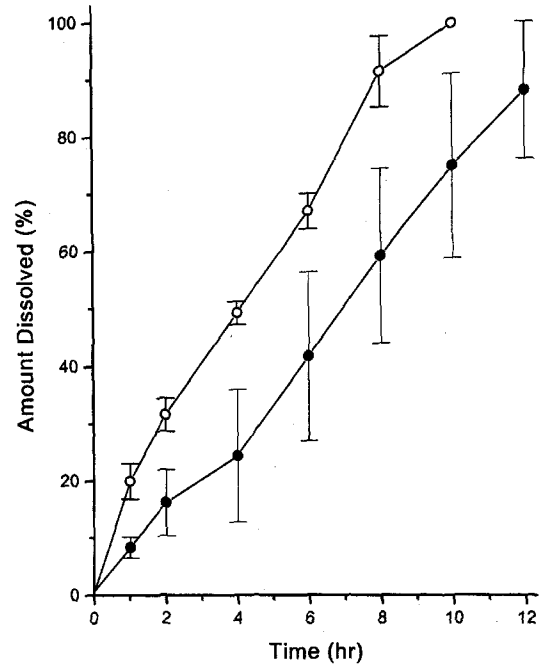


Figure 1-Time profile of dissolved amount of sustained release matrix tablets with PEO. Key: ○; 10% PEO, ●; 20% PEO.

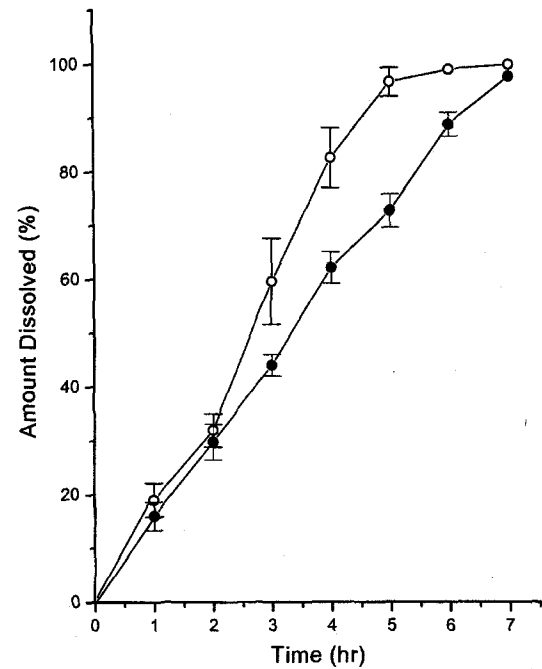


Figure 2-Time profile of dissolved amount of PEO matrix tablets as a function of Avicel contents. Key: ○; Avicel 10 mg, ●; Avicel 25 mg.

로 조성을 동일하게하고 경도를 4, 8, 12 kp로 달리하여 정제를 제조하였다. 회전검체통법에 따라 용출률을 측정된 결과 경도가 2, 3배로 증가할수록 용출률이 약 10%씩 감소되

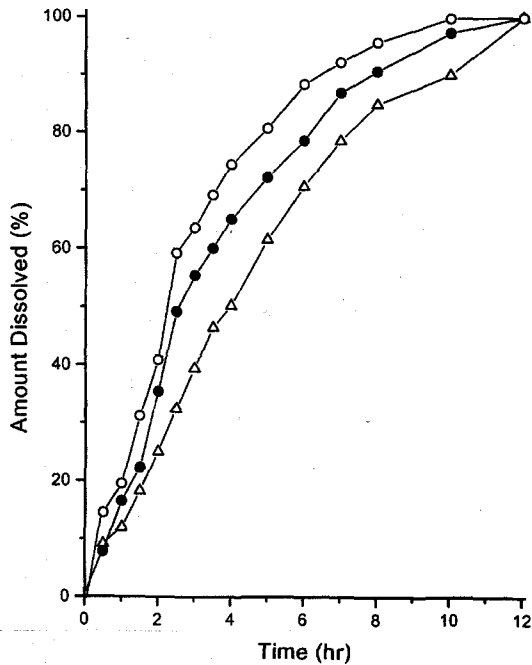


Figure 3—Time profile of dissolved amount of sustained release matrix tablets with various hardness. Key: ○; 4 kp, ●; 8 kp, △; 12 kp.

있으며 경도 4 kp의 정제는 2시간, 경도 8 kp의 정제는 3시간, 경도 12 kp의 정제는 5시간후에 각각 50%정도의 용출률을 나타내었고 12시간후의 용출률은 4, 8, 12 kp에 대해 각각 100, 97, 90%였다(Figure 3).

비글견의 혈중약물농도

시험동물인 비글견을 대조군과 시험군으로 나누어 대조군에 대해 일반캡셀제를 시험군에 대해 서방성매트릭스정제를 각각 경구투여하고 일정시간 간격으로 혈액을 채취하여 혈장중 약물농도를 측정하고 일반캡셀제의 경우 2시간후에 최고혈중농도를 나타냈으며 최고혈중농도는 초회투여시 50.3 µg/ml였고 2회투여시 56.9 µg/ml였다. 또한 서방성 매트릭스정제의 경우 5시간후에 최고혈중농도를 나타냈으며 최고혈중농도는 35.1 µg/ml였다. 이것을 투여량으로 보정하면 일반캡셀제는 0.168, 0.190 µg/ml이고 서방성 매트릭스정제는 0.151 µg/ml로 나타났다. 투여량으로 보정한 각 시간별 혈중 약물농도의 그래프는 Figure 4와 같다.

생체이용률 파라미터

혈중농도곡선으로부터 Trapezoidal rule에 따라 0에서 12시간까지의 면적을 계산하여 AUC⁰⁻¹²를 구하였고 이를 투여된 총약물량으로 나누어 일반제제와 서방성매트릭스정제의 AUC⁰⁻¹²를 보정한 결과 일반제제의 AUC⁰⁻¹²는 0.644이고 서

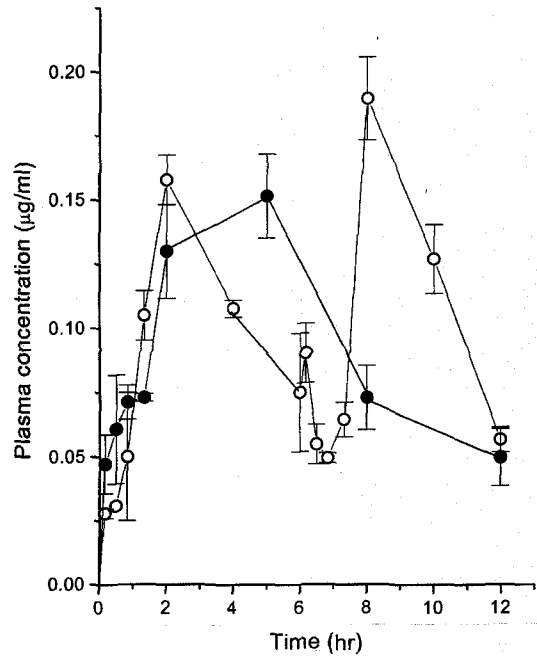


Figure 4—Time profile of plasma concentration of cefatrizine-PG following oral administration of conventional capsules and sustained release PEO matrix tablets in beagle dog. Key: ○; conventional capsule (300 mg cefatrizine-PG twice at 6 hour interval), ●; PEO matrix tablet (233 mg cefatrizine-PG, single dose).

Table I—Summary of Bioavailability Parameters Following Oral Administration of Conventional and Sustained Release PEO Matrix Tablets(Mean±S.D, Contol n=2, PEO matrix n=3)

	Conventional capsule	PEO Matrix
C _{max} (µg/ml) ^a	10.1676	0.1508
T _{max} (hr)	2	5
AUC ⁰⁻¹² (µg · hr/ml) ^b	0.64±0.021	1.16±0.12

^aC_{max} of the first administration, C_{max} of the second administration was 0.1896 µg/ml.

^bDose normalized value of AUC⁰⁻¹²hr.

방성매트릭스정제의 AUC⁰⁻¹²는 1.16으로 일반제제의 AUC⁰⁻¹²보다 1.8배 높게 나타났다. 이 두 값에 대한 t-test결과 α는 0.05에서 p=0.0104로서 두 제제간의 AUC가 유의성있는 차이를 나타냄을 알 수 있었다. 투여량(control 300 mg×2, PEO matrix 233 mg)으로 나누어 보정된 AUC⁰⁻¹², C_{max}값과 혈중 농도곡선으로부터 산출한 T_{max}는 Table I에 표시한바와 같다.

결 론

1. PEO 10%를 함유한 정제는 10시간후 100% 용출된 반면 PEO 20%를 함유한 정제는 72.5%로 매트릭스정제에 함유된 PEO량의 증가에 따라 약물의 용출이 지연되었다.

2. 부형제의 조성중 Avicel 10 mg을 함유한 정제와 25 mg을 함유한 정제의 100% 용출 완료시간은 각각 7시간과 6시간으로 Avicel 양의 증가에 따라 용출율이 증가되었다.

3. 경도가 4 kp, 8 kp, 12 kp 각기 다른 정제를 제조하여 용출율을 측정 한 결과 경도 4 kp와 8 kp인 정제의 경우 각각 10시간, 12시간에 용출율 100%을 나타내었고 12 kp인 정제의 용출율은 12시간후 90.2%로 경도 증가에 따라 용출이 지연되었다.

4. 비글견에 대해 일반캡셀제와 서방성매트릭스정제를 경구투여하고 혈중농도를 측정 한 결과 일반캡셀제의 T_{max} 는 2시간이고 투여량으로 보정한 C_{max} 는 $0.168 \mu\text{g}/\text{ml}$ 인 데 비해 서방성 PEO 매트릭스정의 T_{max} 는 5시간 이었고 투여량으로 보정한 C_{max} 는 $0.151 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 생체이용율의 지표로서 사용되는 AUC^{0-12} 값 계산결과 일반캡 셀제는 0.644이고 서방성 매트릭스정은 1.16으로 서방성 매트릭스정이 일반캡셀의 1.8배로서 생체이용률이 더 높은 것으로 확인되었다.

문 헌

- 1) P. Actor, D. H. Pitkin, G. Lucyszyn, J. A. Weisbach and J. L. Bran, Cefatrizine, a new oral cephalosporin: serum levels and urinary recovery in humans after oral or intramuscular administration. A comparative study with cephalexin and cefazolin. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **9**, 800-809 (1975).
- 2) F. Leitner, R. E. Buck, M. Misiak, T. A. Pursiano and K. E. Price, BL-S640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties in vitro, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **7**, 298-305 (1975).
- 3) E. Crombez, G. Van Der Weken, W. Van Den Bossche and P. De Moerloose, Determination of cefatrizine in serum and urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J. Chromatog.*, **173**, 165-173 (1979).
- 4) Santella P. J. and Tanrisever B., Cefatrizine: A clinical overview, *Drugs Exptl. Clin. Res.* **11**, 441-446 (1985).
- 5) Hua-Pin Huang, Surendra C. Metha, Gallen W. Radebaugh and M. B. Fawzi, Mechanism of drug release from an acrylic polymer-wax matrix tablet, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 795-797 (1994).
- 6) D. M. YU, G. L. Amidon, N. D. Weiner and A. H. Goldberg, Viscoelastic properties of poly(ethylene oxide) solution. *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1443-1449 (1994).
- 7) Bottenberg P, Development and testing bioadhesive. *J. Pharm. Sci.* **43**, 457-464 (1991).
- 8) S. W. Shalaby, A. S. Hoffman, B. D. Ratner. and T. A. Horbett, *Polymers as biomaterials*, Plenum Press, New York, U.S.A. (1985).
- 9) P. I. Lee, W. R. Good, *Controlled-release technology pharmaceutical applications*, American Chemical Society, Washington DC, U.S.A., pp. 71-83 (1987).
- 10) 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).