

유드라짓과 알긴산 나트륨 매트릭스를 이용한 4-Aminopyridine의 서방성 제제설계

김정수 · 김동우 · 이계원* · 지용길

충남대학교 약학대학, *건양대학교 제약공학과
(2005년 9월 26일 접수 · 2005년 10월 14일 승인)

Formulation Design of Sustained-Release Matrix Tablets Containing 4-Aminopyridine

Jeong-Soo Kim, Dong-Woo Kim, Gye-Won Lee* and Ung-Kil Jee

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea
*Dept. of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan 320-711, Korea

(Received September 26, 2005 · Accepted October 14, 2005)

ABSTRACT—4-Aminopyridine (AP) is a potassium channel blocker used in the treatment of neurological disorders such as multiple sclerosis and Alzheimer disease. AP's window of therapeutic effect appears to correlate with its plasma half-life (3.5 hours). It demonstrates pH-dependent solubility because of a weakly basic drug. In addition, the resulting release from conventional matrix tablets decreases with increasing pH-milieu of the gastrointestinal tract. The aim of this study is to design sustained release matrix tablet containing AP, overcoming this problem. Eudragit® L 100 (EuL) and sodium alginate were used in an effort to achieve pH independent drug release. The effect of sodium alginate and EuL on drug release from matrix tablet was investigated. The drug release behavior from the different tablets was analyzed by $t_{20\%}$, $t_{40\%}$, $t_{60\%}$. The exponential diffusion coefficient n , kinetic constant K were calculated according to the Korsmeyer-Peppas equation. The drug release from matrix tablets prepared with sodium alginate was decreased with increasing the content of sodium alginate in pH 7.4 while there is no significant difference in pH 1.2. The exponent n values were determined to be approximately 0.5 and 0.8 respectively, in both pH 1.2 and 7.4. These values indicate diffusion-based anomalous mechanism and erosion-based anomalous mechanism, respectively. The drug release from sodium alginate matrix tablets prepared with solid dispersion of EuL containing drug showed a slow drug release in an acidic medium and a more fast drug release in phosphate medium, compared with sodium alginate matrix tablets prepared with physical mixture. These results may be attributed to the gel forming ability of sodium alginate and pH dependent solubility of EuL. Therefore, sustained-release AP matrix tablets using sodium alginate and EuL were successfully prepared.

Key words—4-Aminopyridine (AP), Sustained release, Sodium alginate, Eudragit® L 100 (EuL)

4-Aminopyridine(이하 AP로 약함)은 약 염기성이면서 수용성 약물로 미엘린(myeline)이 손상된 신경세포에서 칼륨 채널을 차단하여 신경의 전도 작용을 복원함으로써 다발성 경화증(multiple sclerosis), 알츠하이머병(Alzheimer disease) 그리고 척수손상(spinal cord injury) 과 같은 신경계 질환의 치료에 사용되는 약물이다.¹⁻³⁾ 혈장반감기는 약 3.5시간으로 알려져 있으며,^{4,5)} 속방정(immediate release tablet)으로 투여할 경우, 치료효과가 4-7시간 지속되기 때문에 충분한 치료효과를 나타내기 위해서는 1일 4회 복용이 필요한 것으로 보고되었다.^{2,6)} 따라서, 환자의 복용순응도 개선 및 복용횟수를 감소시키기 위하여 AP의 서방정(sustained release

tablet)의 제제 설계가 필요하다.

약물을 고분자 매트릭스에 균일하게 분산시킨 형태의 제형이 서방정의 제조에 가장 많이 이용되고 있으나,⁷⁻⁹⁾ 친수성 고분자 매트릭스로부터의 수용성 약물 방출은 주로 확산(diffusion)에 의존하여 일어나며 이러한 약물의 방출과정은 약물의 용해도에 영향을 받는다는 결과가 보고되어 있다.¹⁰⁾ 일반적으로 약 염기성 약물은 용매의 pH가 증가할수록 약물의 용해도가 감소하는 양상을 보이기 때문에 확산(diffusion)에 의존하여 약 염기성 약물인 AP를 서방화하는 매트릭스 정제의 경우 위장관내에서 pH가 증가할수록 약물의 방출 속도가 낮아질 것으로 예상된다.

따라서 이 연구에서는 위에서 언급한 문제점을 해결하기 위하여 약물을 Eudragit® L 100(EuL)과 함께 분무건조하여 고체분산체를 제조한 후, 이를 매트릭스를 형성하기 위한 고

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 041)730-5460, E-mail : pckmon@konyang.ac.kr

분자 기체인 알긴산나트륨과 함께 타정하여 더 효과적으로 약물의 방출을 제어할 수 있는 서방정을 설계하고자 하였다. 고체분산체 제조에 사용한 고분자인 EuL은 메타크릴산과 메칠메타크릴레이트의 공중합체(1:1)이며 분자내에 카르복실기를 가지고 있기 때문에 pH 6이상의 용액에서 용해되며, 알긴산나트륨은 알긴산의 나트륨염으로 다양한 해조류로부터 얻어지며 α -L-guluronic acid와 β -D-mannuronic acid의 1-4 glycosidic 결합으로 구성되어 있다. 알긴산나트륨을 구성하는 mannuronic acid와 guluronic acid의 pKa는 각각 3.38과 3.65로 알긴산 나트륨의 종류에 따라 약간씩 차이가 있지만 대부분의 알긴산 나트륨은 산성 pH에서는 용해하지 않고 팽윤(swelling)되며 중성이상의 pH에서는 점성의 겔을 형성하며 용해된다. 따라서 약 염기성 약물인 AP를 EuL과 분무건조하여 얻어진 고체분산체를 알긴산 나트륨과 혼합하여 매트릭스 정제를 제조하여, 산성 pH에서는 AP의 방출속도를 제어하고 중성이상의 pH에서 방출속도를 증가시킬 뿐만 아니라, 알긴산 나트륨의 용해 특성을 이용하여 외부의 pH 변화에 따라서 정제의 약물방출기전을 변화시킴으로써 위장관내의 pH가 증가하여도 AP의 방출속도가 지연되지 않는 서방정을 설계하고자 하였다.

본 연구에서는 약 염기성 약물인 AP의 서방정을 설계하기 위하여 약물을 Eudragit® L 100과 함께 분무건조하여 고체분산체를 제조하고 이를 알긴산나트륨 매트릭스에 분산시켜 알긴산 나트륨 매트릭스 정제를 제조하였다. 또한 알긴산나트륨의 함량을 변화시키며 매트릭스로부터 약물 방출 양상에 미치는 영향을 알아보았으며, 분무건조로 얻어진 고체분산체 대신 물리적 혼합물을 사용하여 고체분산체의 사용이 매트릭스 정제로부터 약물의 방출에 어떠한 영향을 주는 지 검토하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약으로 4-aminopyridine은 Sigma Chemical Co.(Louis, USA)에서 구입하였다. Eudragit® L 100은 Röhm Pharm. Co.(Kirschenalee, Germany)에서 공급받았으며, 알긴산 나트륨은 Junsei Chemical Co.(Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 스테아린산 마그네슘(Junsei Chemical Co., Tokyo, Japan), 미세결정셀룰로오스(Avicel PH102, Mingtai, Taiwan)를 사용하였고, 그 외의 용매와 시약은 특급을 사용하였다.

기기로는 분무 건조기(SD-1000, Eyela, Japan)를 이용하여 고체분산체를 제조하였고, 제조된 고체분산체와 물리적 혼합물은 scanning electron microscope(S-2350, Hitachi,

Japan), differential scanning calorimeter(DSC PLUS, Rheometric Science, United States), X-ray powder diffractometer(Rigaku D/Max-IIB, Rigaku Co., Japan)를 이용하여 평가하였다. 또한 tableting machine(Type EKO, Erweka, Germany)을 사용하여 알긴산 나트륨 매트릭스 정제를 제조하였고, hardness tester(TBH28, Erweka, Germany), thickness analyzer(vernier calipers, Mitutoyo, Japan)를 사용하여 매트릭스 정제의 경도 및 두께를 측정하였다. 약물의 정량에는 UV/Vis spectrophotometer(Mini 1240, Shimadzu, Japan)를 이용하였으며, 용출시험은 dissolution tester(AT7, SOTAX, Switzerland)를 이용하여 수행하였다.

AP의 고체분산체 및 물리적 혼합물의 제조

EuL과 AP의 고체분산체를 제조하기 위하여 50 g의 EuL을 에탄올 700 ml와 아세톤 100 ml의 혼합액에 완전히 용해시킨 후 이를 AP 10 g을 증류수 200 ml에 용해시킨 용액과 혼합하였다. 이 혼합용액을 교반하면서 유입공기온도 138°C, 유출공기온도 85~90°C, 유동공기량 0.25 m³/min, 분사공기압력 80 kPa, 송액유량 2.5~3.0 ml/min의 운전조건으로 분무건조하여 고체분산체를 제조하였다. 물리적 혼합물은 분쇄하여 100호 체를 통과한 AP와 EuL을 고체분산체 제조에 사용한 조성도와 동일한 약을 칭량하여 유봉과 유발로 잘 혼합하여 제조하였다.

AP의 고체분산체 및 물리적 혼합물의 평가

SEM-AP, EuL, 고체분산체 및 물리적 혼합물의 모폴로지를 SEM을 이용하여 관찰하였다. SEM 사진 촬영을 위해 시료를 금속판 위에 고정시킨 후, 비활성 기체인 아르곤 가스를 충전하면서 백금증착기 플라즈마스퍼터를 이용하여 30초간 백금코팅을 실시하였다. 백금 코팅이 완료된 후 주사전 차현미경을 이용(ACC voltage 15 kv)하여 관찰하였다.

시차열량분석(Differential Scanning Calorimetry)- AP, EuL, 고체분산체 및 물리적 혼합물의 녹는점 혹은 유리전이 온도 등과 같은 열적 특성의 분석에는 DSC를 이용하였다. DSC는 표준 시료인 인듐과 아연을 사용하여 보정하였고, 충전가로서 질소를 사용하였다. 알루미늄 팬에 약 3-4 mg의 시료를 넣고, 40°C에서 200°C의 온도범위에서 승온속도는 10°C/min으로 하여 측정하였다.

X선 회절분석- AP, EuL, 고체분산체 및 물리적 혼합물의 결정학적 구조는 X선 회절분석기를 사용하여 분석하였다. X선은 40 mA, 40 kV에서 monochrometer를 사용하여 Cu K α radiation으로 발생시켰다. X선 회절유형은 0.3 mm 투명한 유리 기판에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발

Table I—Composition of Sustained-Release Sodium Alginate Matrix Tablets Containing 4-Aminopyridine

Component	Formulations (mg)					
	A1	A2	A3	B1	B2	B3
SD ^a	-	-	-	120	120	120
4-Aminopyridine	20	20	20	-	-	-
Eudragit® L 100	100	100	100	-	-	-
Sodium alginate	150	250	350	150	250	350
Avicel PH102	227	127	27	227	127	27
Mg. Stearate	3	3	3	3	3	3

^aSolid dispersion with 4-aminopyridine and Eudragit® L 100 (1:5, w/w%)

생하지 않도록 주의하여 고정된 후 측정범위 5~50°에서 0.5° 간격으로 측정하였다.

서방성 매트릭스 정제의 제조 및 평가

매트릭스 정제는 제조된 고체분산체 혹은 물리적 혼합물을 매트릭스를 구성하는 알긴산 나트륨과 미세결정셀룰로오스 그리고 활택제로 스테아린산 마그네슘을 혼합하여 직접 분말압축법으로 제조하였다. 이때 매트릭스를 구성하는 고분자인 알긴산 나트륨의 함량 변화가 AP의 용출거동에 미치는 영향을 알아보기 위하여 알긴산 나트륨의 양을 달리하여 타정하였다(Table I). 또한 제조한 정제들의 함량, 경도, 두께 및 중량을 측정하였다.

서방성 매트릭스 정제의 용출시험 및 방출메카니즘

대한약전 제 8개정 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 실험하였다. 37±0.5°C 온도에서 pH 1.2 용출액(대한약전 제 8개정 붕해도 시험액 제 1액)과 pH 7.4 인산염완충액(대한약전 제 8개정) 900 ml에 매트릭스 정제를 넣고 패들을 100 rpm으로 회전시켜 시험하였다. 시험액을 정해진 시간에 각각 5 ml씩 채취한 후 시험액으로 5배 희석한 후 0.45 µm PTFE membrane filter로 여과하여 파장 261 nm에서 흡광도를 측정하여 용출률을 계산하였다. 시험액 채취 후에는 미리 37±0.5°C로 조절된 새로운 시험액 5 ml을 보충하였다.

용출시험으로부터 얻어진 각각의 데이터는 Korsmeyer-Peppas model을 이용하여 알긴산 나트륨 매트릭스 정제로부터의 4-AP의 방출 메커니즘을 평가하였다. Korsmeyer-Peppas model은 일반적으로 팽윤성(swellable) 매트릭스로부터의 약물의 용출 데이터를 해석하는데 사용되며,^{8,11-12} lag time이나 burst effect의 도입여부에 따라 많은 변형 모델들이 있지만¹³ 이 연구에서는 아래와 같이 가장 단순한 형태의 식을 적용하였다.

$$M_t/M_\infty = Kt^n$$

이 식에서 M_t 는 시간 t 에서 방출된 약물의 양, M_∞ 은 매트릭스에 함유되어 있는 약물의 양, K 는 속도상수(kinetic constant), n 은 약물 방출 mechanism과 관련된 exponent이다. 이의 관련성은 제형의 기하학적 형태에 따라서 조금씩 차이가 있지만 실린더(cylinder) 형태의 경우에는 $n=0.45$ 인 경우 Fickian diffusion을 $n=0.89$ 인 경우 case II transport (zero order)를 따른다고 정의하고 있고 $0.45 < n < 0.89$ 인 경우 anomalous transport(diffusion과 relaxation이 함께 작용)를 따른다고 정의하고 있다.¹⁴⁻¹⁵ 또 각 매트릭스 정제의 약물 방출 양상을 비교하기 위하여 설정된 model로부터 $t_{20\%}$, $t_{40\%}$, $t_{60\%}$ 를 산출하여, 약물의 방출 속도를 평가하였다.

결과 및 고찰

고체분산체 및 물리적 혼합물의 평가

SEM을 이용한 모폴로지 관찰 - SEM을 이용하여 AP, EuL, 고체분산체 및 물리적 혼합물의 모폴로지는 Figure 1에 나타내었다. Figure 1에 나타난 바와 같이, 분무건조기를 이용하여 제조된 AP와 EuL의 고체분산체는 단일한 구형의 입자가 형성된 반면, 물리적 혼합물은 AP와 EuL의 입자가 단 순히 혼합되어 있는 형태로 존재한다는 것을 관찰 할 수 있었다.

DSC를 이용한 열분석 - Figure 2에 AP, EuL, 고체분산체와 물리적 혼합물의 DSC 측정 결과를 나타내었다. AP는 용점 부근인 163.11°C에서 흡열 피크가 강하게 나타나는 특징을 보였지만, 고체분산체와 물리적 혼합물에서는 약물의 흡열피크가 소실된 것을 관찰할 수 있었다. 또한 AP와 EuL의 중량비를 1:1로 제조한 물리적 혼합물 역시 약물의 흡열피크가 관찰되지 않았다. 이 결과를 통하여 제조된 고체분산체와 물리적 혼합물 모두에서 약물이 비정형으로 존재한다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서, EuL을 이용하여 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조함으로써 약물의 결정구조에 변화를 일으켜 결정에너지를 감소시킨 것으로 생각된다.

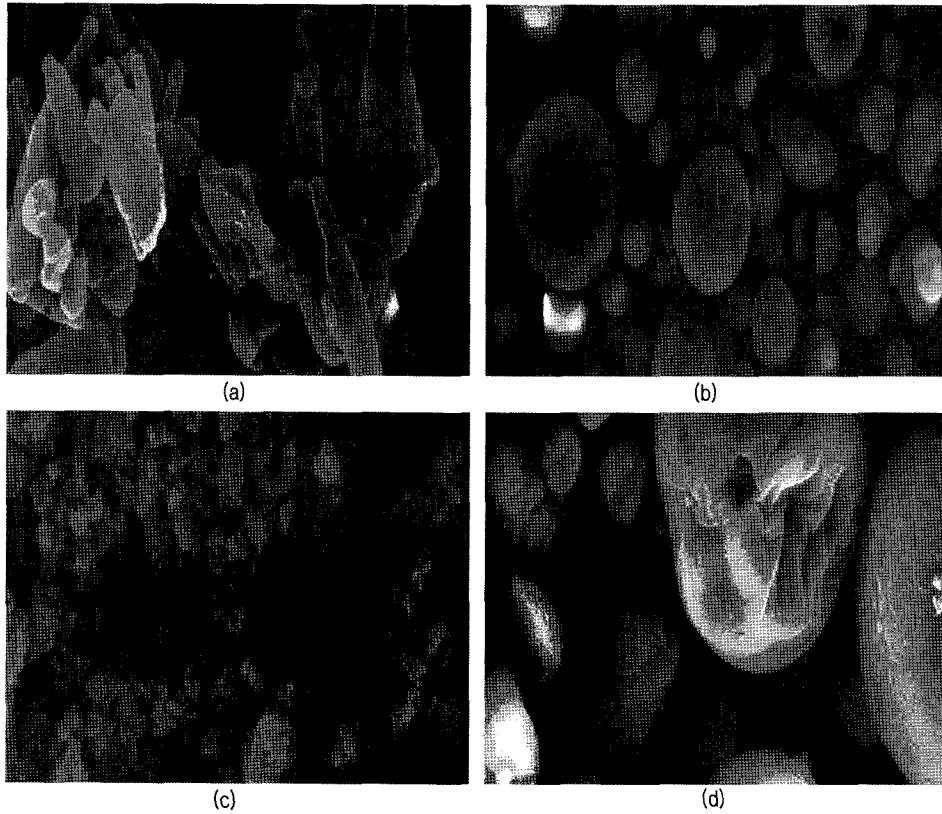


Figure 1—Scanning electron microphotographs of AP, EuL, solid dispersion and physical mixture. Key : (a) AP, (b) EuL, (c) Physical mixture (1:5), (d) Solid dispersion (1:5).

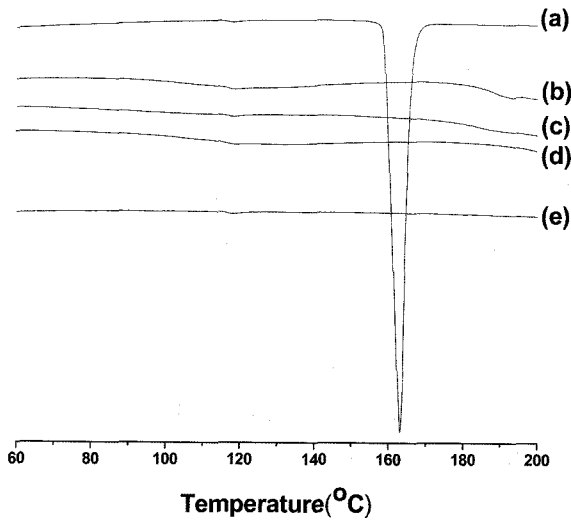


Figure 2—DSC thermograms of AP, EuL, solid dispersion and physical mixture. Key : (a) AP, (b) Solid dispersion (1:5), (c) Physical mixture (1:1), (d) Physical mixture (1:5), (e) EuL.

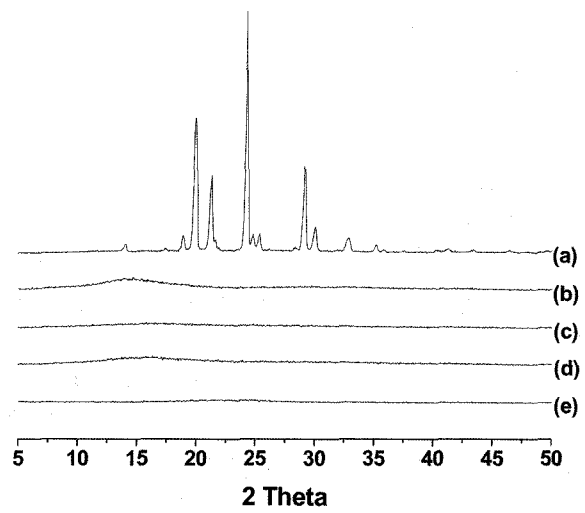


Figure 3—X-ray diffraction patterns of AP, EuL, solid dispersion and physical mixture. Key : (a) AP, (b) Solid dispersion (1:5), (c) Physical mixture (1:1), (d) Physical mixture (1:5), (e) EuL.

X선 회절분석을 이용한 결정학적 특성 관찰- 순수한 AP, EuL, 고체분산체 및 물리적 혼합물의 결정학적 특성을 Figure 3에 나타내었다. AP의 경우 2θ값이 19.95, 21.30, 24.30과

29.15°에서 고유한 결정성에 따른 회절패턴을 나타낸 반면에, 고체분산체와 물리적 혼합물 모두에서 약물의 고유한 결정 패턴이 소실된 것을 관찰할 수 있었다. 또한 AP와 EuL

Table II—Physical Characterization of 4-Aminopyridine Matrix Tablets (Mean±S.D.)

Formulation	Weight (mg, n=20)	Hardness (N, n=5)	Thickness (mm, n=10)	Drug content (mg/tab, n=3)
A1	508.3±7.29	158±2.65	6.27±0.03	20.68±0.14
A2	512.5±11.43	148±2.08	6.23±0.03	20.21±0.18
A3	515.7±2.36	145±5.51	5.90±0.04	19.42±0.07
B1	506.5±5.68	163±3.51	7.18±0.03	19.18±0.11
B2	504.6±4.39	160±4.58	6.79±0.04	19.88±0.15
B3	514.0±8.29	131±3.61	6.32±0.03	19.54±0.06

의 중량비가 1:1이 되도록 조제한 물리적 혼합물에서도 약물 고유의 결정성을 나타내지 않았다. 따라서, DSC 열분석 결과와 마찬가지로 고체분산체와 물리적 혼합물 모두에서 약물이 비정형으로 존재한다는 것을 확인할 수 있었다.

서방성 매트릭스 정제의 평가

제조된 알긴산 나트륨 매트릭스 정제의 함량, 경도, 두께 및 중량편차를 Table II에 나타내었다. 제조된 매트릭스 정제의 중량은 모든 처방에서 상대표준편차가 5% 이내인 것으로 나타났고, 정제의경도 역시 140~160 N 사이의 값을 유지하였다. 약물의 함량은 정제당 약 20 mg정도로 균일하였다. 또한 매트릭스 정제의 두께의 차이는 각 처방별로 첨가물의 조성이 변화하였기 때문이라고 생각된다. 다시 말해서, 각각 다른 밀도를 가지는 첨가물을 혼합하여 타정하였기 때문에 각 첨가물의 조성이 변화함에 따라 혼합물의 밀도가 변화하기 때문에 매트릭스 정제의 두께의 차이가 나타난 것으로 생각된다.

서방성 매트릭스 정제의 용출거동

Table I의 조성에 따라 제조된 AP을 함유하는 알긴산 나트륨 매트릭스 정제의 용출곡선을 Figure 4에 나타내었고, 각각의 용출곡선으로부터 산출된 용출과라미터들을 Table III과 IV에 나타내었다. 용출액의 pH가 1.2인 경우 처방 A1, A2 및 A3의 T_{60%}이 186, 200 및 200분 그리고 처방 B1, B2 및 B3의 T_{60%}이 244, 240 및 238분으로 나타나, 알긴산 나트륨의 함량이 증가하여도 약물 방출속도가 감소되지 않는 것을 알 수 있었지만, 용출액의 pH가 7.4인 경우 처방 A1, A2 및 A3의 T_{60%}이 204, 225 및 278분 그리고 처방 B1, B2 및 B3의 T_{60%}이 145, 173 및 210분으로 나타나, 알긴산 나트륨의 함량이 증가할수록 약물의 방출이 감소되는 것을 알 수 있었다. 이러한 현상은 알긴산 나트륨이 산성용액에서는 점성의 겔을 형성하지 않지만 중성이상의 pH를 가지는 용액에서는 점성의 겔을 형성하며 용해되기 때문에¹⁶⁾ 용출액의 pH가 7.4인 경우에는 매트릭스를 구성하는 데

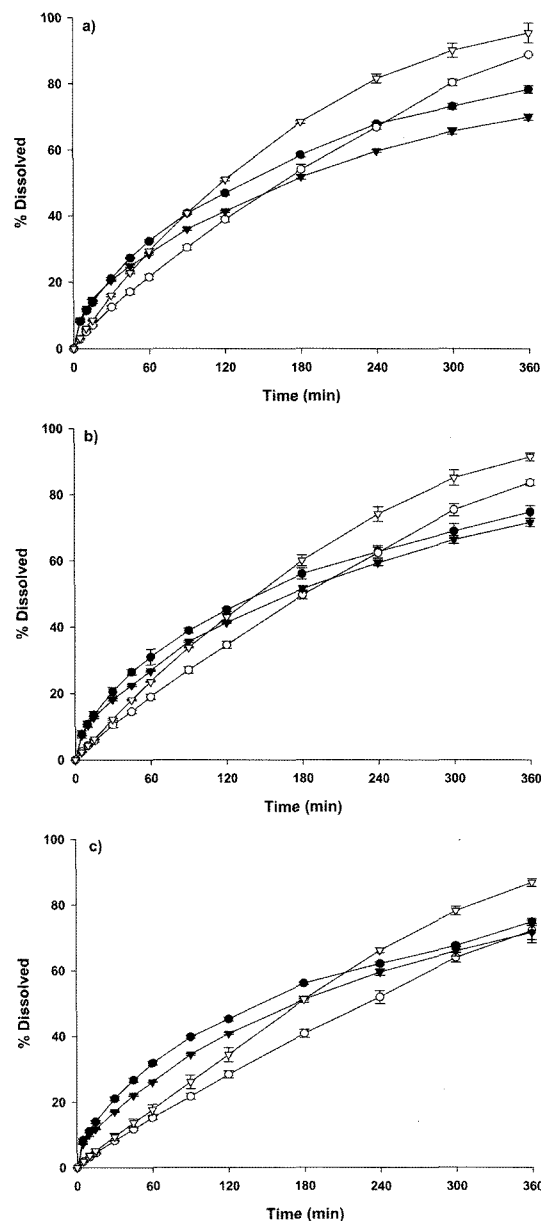


Figure 4—Dissolution profiles from sodium alginate matrix tablets in pH 1.2 (black) and 7.4 (white) medium (n=3). Key : a) circle (○,●) : A1, triangle (▼,▽) : B1; b) circle (○,●) : A2, triangle (▼,▽) : B2 ; c) circle (○,●) : A3, triangle (▼,▽) : B3.

Table III—Release Rates and Diffusional Constants for the Release of 4-Aminopyridine from Sodium Alginate Matrix Tablets Using Korsmeyer-Peppas Model (pH 1.2)

Formulations	Parameters			Tx% ^b (min)		
	k	n	R ² _{adjusted} ^a	T _{20%} (min)	T _{40%} (min)	T _{60%} (min)
A1	0.0319	0.5617	0.9984	26	90	186
A2	0.0309	0.5599	0.9941	28	97	200
A3	0.0334	0.5452	0.9978	27	95	200
B1	0.0353	0.5154	0.9991	29	111	244
B2	0.0272	0.5646	0.9978	34	117	240
B3	0.0242	0.5865	0.9983	37	119	238

^aR²_{adjusted}=1-(n-1)/(n-p)×(1-R²), where n is the number of data, p is the number of estimated parameter, R² is the correlation coefficient.

^bT_{x%} is the time for x% release (t_{x%}) from sodium alginate matrix tablet containing 4-aminopyridine.

Table IV—Release Rates and Diffusional Constants for the Release of 4-Aminopyridine from Sodium Alginate Matrix Tablets Using Korsmeyer-Peppas Model (pH 7.4)

Formulations	Parameters			Tx% ^b (min)		
	k	n	R ² _{adjusted} ^a	T _{20%} (min)	T _{40%} (min)	T _{60%} (min)
A1	0.0074	0.8266	0.9971	54	125	204
A2	0.0052	0.8767	0.9963	64	142	225
A3	0.0041	0.8858	0.9538	81	176	278
B1	0.0100	0.8231	0.9988	38	88	145
B2	0.0061	0.8903	0.9983	50	110	173
B3	0.0035	0.9621	0.9894	67	138	210

^aR²_{adjusted}=1-(n-1)/(nvp)×(1-R²), where n is the number of data, p is the number of estimated parameter, R² is the correlation coefficient.

^bT_{x%} is the time for x% release (t_{x%}) from sodium alginate matrix tablet containing 4-aminopyridine.

이용된 알긴산 나트륨의 양이 증가할 수록 형성되는 겔층의 두께가 두꺼워져 약물의 방출속도가 감소한 것으로 생각된다.

Table III에 나타난 바와 같이, AP을 함유하는 알긴산 나트륨 매트릭스 정제의 exponent n값은 각각 용출액의 pH가 1.2인 경우에는 약 0.5, pH가 7.4인 경우에는 약 0.8로 나타났다. 따라서 용출액의 pH에 따라 알긴산 나트륨 매트릭스로부터 약물이 방출되는 기전이 다르다는 것을 알 수 있었다. 이러한 n값의 변화는 앞에서 언급한 알긴산 나트륨의 성질과 관계가 있는 것으로 생각되며, 알긴산 나트륨 매트릭스 정제가 pH 1.2 용출액에서는 확산(diffusion)에 의해 약물이 방출되고, pH 7.4 용출액에서는 침식(erosion)에 의해 약물을 방출한다는 것을 의미한다. AP와 같은 약 염기성 및 수용성 약물인 경우, 친수성 매트릭스 정제로부터의 약물 방출은 주로 확산(diffusion)에 의존하며, 외부의 pH에 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 그러므로 정제가 소장내 도달하게 되면 소장이 중성에 가까운 pH를 가지기 때문에 약물의 방출속도가 현저하게 감소할 수 있다.¹⁰⁾ 그러나, 알긴산 나트륨 매트릭스 정제의 경우 산성 용액에서는 확산(diffusion), 염기성 용액에서는 매트릭스의 침식(erosion)에 의해 약물이 방출되기 때문에 정제가 소장내 도달하더라도 약물의 방출

속도가 감소하는 현상이 나타나지 않을 것으로 예상된다.

또한 pH 1.2 용출액에서 처방 A2와 B2의 T_{60%}은 200, 240분으로 나타났지만 7.4 용출액에서는 각각 225, 173분으로 나타나 pH 1.2 용출액에서는 분무건조를 이용하여 제조된 고체분산체를 함유한 알긴산 매트릭스 정제가 물리적 혼합물을 함유한 매트릭스 정제보다 약물의 방출이 지연되었지만, pH 7.4 용출액에서는 물리적 혼합물을 함유한 매트릭스 정제보다 약물의 방출속도를 증가시키는 것으로 나타났다. 이는 매트릭스 정제 내부에서의 EuL과 AP의 존재상태의 차이 때문인 것으로 생각된다. 다시 말해서, Figure 1에서 나타난 바와 같이 고체분산체의 경우 AP가 EuL의 물리적인 격자 사이에 분자상태로 분산되어 단일 입자를 형성하여 알긴산 나트륨 매트릭스내에 존재하므로 EuL의 pH 의존적인 용해특성이 약물의 방출에 영향을 주었지만, 물리적 혼합물을 사용한 매트릭스 정제의 경우 정제의 제조과정에서 사용된 다른 부형제들에 의해 AP와 EuL이 서로 분리되어 고체분산체에서와 같은 효과가 나타나지 않은 것으로 보인다.

앞서 언급한 pH에 따른 알긴산 나트륨 매트릭스의 약물 방출기전 변화와 고체분산체의 사용이 정제로부터의 약물 방출에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 초기 3시간은 pH 1.2

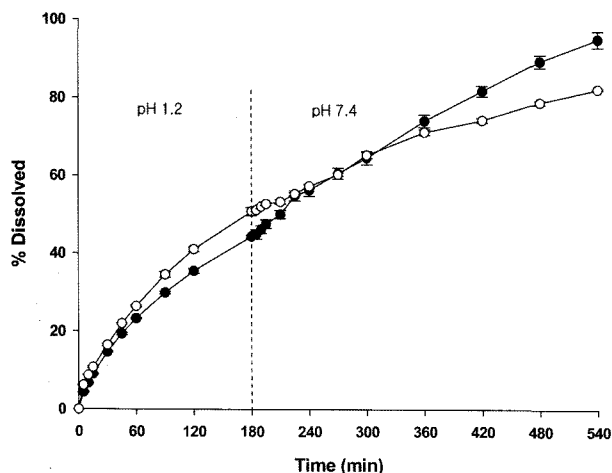


Figure 5—Dissolution profiles of AP from A2 (○) and B2 (●). Matrices that dissolve first 3 hours in pH 1.2 medium and thereafter in pH 7.4 medium (n=3).

용출액, 그 후 pH 7.4 용출액으로 교체하고 용출시험을 하여 AP의 방출 양상을 관찰하였다(Figure 5). 이 때, 다른 조건들은 앞의 실험과정과 동일하며, 검체로는 처방 A2와 B2를 사용하였다. 이 결과로부터 알긴산 나트륨을 사용한 두 처방 모두에서 용출액의 pH가 증가하여도 AP의 방출속도가 감소하지 않음을 알 수 있었으며, 고체분산체를 사용한 정제(처방 B2)의 경우, 용출액의 pH가 1.2에서 7.4로 변화하여도 AP의 방출속도가 거의 감소하지 않는 양상을 나타내었다.

따라서 AP의 서방성 정제 설계에서 EuL과 고체분산체를 제조하고 이를 정제로 타정하는 것이 pH 1.2에서 약물의 방출을 더 지연시키고 pH 7.4에서 약물의 방출을 속도를 지연시키는 경향이 나타나지 않는다는 측면에서 AP의 서방성 설계에 더 효과적인 방법인 것으로 생각된다.

결 론

약 염기성 약물인 AP의 서방성 제제의 설계를 위하여 AP를 EuL과 함께 분무건조하여 고체분산체를 제조하고 이를 매트릭스에 분산시켜 알긴산 나트륨 매트릭스 정제를 제조하였다. 분무건조로 제조된 EuL과의 고체분산체를 사용함으로써 산성 pH에서는 AP의 방출속도를 제어하고 중성이상의 pH에서 방출속도를 증가시킬 뿐만 아니라 알긴산 나트륨을 매트릭스 기제로 사용함으로써 약물의 방출기전을 확산(diffusion)에서 침식(erosion)으로 변화시켜 위장관 pH가 증가하여도 약물의 방출속도가 감소하지 않는 제제를 설계할 수 있었다.

참고문헌

- 1) M. Davidson, Z. Zemishlany, R.C. Mohs, T.B. Horvath, P. Powchik, J.P. Blass and K.L. Davis, 4-Aminopyridine in the treatment of Alzheimer's disease, *Biol. Psychiatry*, **23**, 485-490 (1988).
- 2) F.A. Davis, D. Stefoski and J. Rush, Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis, *Ann. Neurol.*, **27**, 186-192 (1990).
- 3) J.L. Segal and S.R. Brunnemann, 4-Aminopyridine improves pulmonary function in quadriplegic humans with long-standing spinal cord injury, *Pharmacotherapy*, **17**, 415-423 (1997).
- 4) J. Evenhuis, S. Agoston, P.J. Salt, A.R. de Lange, W. Wouthuyzen and W. Erdmann, Pharmacokinetics of 4-aminopyridine in human volunteers. A preliminary study using a new GLC method for its estimation, *Br. J. Anaesth.*, **53**, 567-570 (1981).
- 5) K.C. Hayes, M.A. Katz, J.G. Devane, J.T.C. Hsieh, D.L. Wolfe, P.J. Potter and A. R. Blight, Pharmacokinetics of an immediate-release oral formulation of fampridine (4-Aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury, *J. Clin. Pharmacol.*, **43**, 379-385 (2003).
- 6) K.C. Hayes, P.J. Potter, J.T. Hsieh, M.A. Katz, A.R. Blight and R. Cohen, Pharmacokinetics and safety of multiple oral doses of sustained-release 4-aminopyridine (fampridine-sr) in subjects with chronic, incomplete spinal cord injury, *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, **85**, 29-34 (2004).
- 7) Y. Qiu, K. Flood, K. Marsh, S. Carroll, J. Trivedi, S.P. Arneric and S.L. Krill, Design of sustained-release matrix systems for a highly water-soluble compound, ABT-089, *Int. J. Pharm.*, **157**, 43-52 (1997).
- 8) N.K. Ebube and A.B. Jones, Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers, *Int. J. Pharm.*, **272**, 19-27 (2004).
- 9) E.Y. Yi, S.Y. Park, U.K. Jee and D.C. Kim, Pharmaceutical formulation and evaluation of sustained-release hydrophilic matrix tablet of cefatrizine propyleneglycol using polyethylene oxide, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **31**, 37-41 (2001).
- 10) C. Van der Veen, H. Buitendijk and C.F. Lerk, The effect of acidic excipients on the release of weakly basic drugs from the programmed release megaloporous system, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **37**, 238-242 (1991).
- 11) H. Juárez, G. Rico and L. Villafuerte, Influence of admixed carboxymethylcellulose on release of 4-aminopyridine from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets, *Int. J. Pharm.*, **216**, 115-125 (2001).
- 12) M.M. Talukdar and R. Kinget, Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets, *Int. J. Pharm.*, **120**, 63-72 (1995).
- 13) P. Costa and J.M. Sausa Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **13**, 123-133 (2001).

- 14) J. Siepmann and N.A. Peppas, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose(HPMC), *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **48**, 139-157 (2001).
- 15) P.L. Ritger and N.A. Peppas, A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices, *J. Controll. Rel.*, **5**, 37-42 (1987).
- 16) C. Alison, C. Hodsdon, J.R. Mitchell, M.C. Davies and C.D. Melia, Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 3. The influence of pH on the sustained-release performance and internal gel structure of sodium alginate matrices, *J. Controll. Rel.*, **33**, 143-152 (1995).