

말산클레보프리트 서방성 제제의 제조 및 약물동태학적 평가

류해원 · 이주한 · 지용하 · 한양희 · 단현광[†] · 이규홍 · 김상린 · 전승윤* · 최영욱*

보령제약(주)중앙연구소, *중앙대학교 약학대학

(2000년 5월 19일 접수)

Formulation and Pharmacokinetic Evaluation of Sustained Release Preparation Containing Clebopride Malate

Hae Won Ryou, Joo Han Lee, Yong Ha Chi, Yang Hee Hahn, Hyun Kwang Tan[†],
Kyu Heung Lee, Sang Lin Kim, Seung Yoon Jeon* and Young Wook Choi*

Boryung Pharmaceutical Co., Ltd., Ansan 452-120, Korea

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

(Received May 19, 2000)

ABSTRACT—Clebopride malate(Cm) is a new benzamide drug which has a potent central antidopaminergic activity possessing antiemetic and anxiolytic properties. A purpose of this study was to assess the feasibility of formulating sustained release preparation by dispersing a drug in hydrophilic polymeric matrices and double layered tablets(DLT), using HPMC, carbopol, PEO, PVP/VA and other polymers as a rate controlling barrier. The matrix and DLT showed optimum dissolution pattern up to 8 hours and the contents of polymer were optimized at 30% level in this preparation. After an oral administration in beagle dog, Cm concentration was determined by use of GC-ECD and pharmacokinetic parameters were calculated by Vallner's method. The AUC of DLT showed similar results and the duration of action was increased 55% compared to that of regular release dosage form. The calculated absorption rate effectiveness(ARE) and controlled release effectiveness(CRE) for DLT increased 50% compared to that of matrix, the overall effectiveness(E) of this product appears to be about 70%. in vivo effectiveness test, DLT showed significant differences from control on antiemetic action of Cm. In consequence, it was possible to conclude that double layered tablet might be a good candidate for the sustained release dosage forms.

Keywords—Double layered tablets(DLT), Hydrophilic polymer, Clebopride malate, Vallner's method, Pharmacokinetic parameters

새로운 benzamide계 약물의 유도체로서 스페인의 Almirall Laboratories에서 개발된^{1,2)} 말산클레보프리트(clebopride malate, 이하 Cm)는 도파민 수용체에 대한 선택적인 차단 작용을 가지는 소화기능이상 질환치료제 겸 항구토제로서 위장질환에 기인된 구역, 구토, 위·십이지장궤양, 위장신경증, 위염, 소화불량증, 과민성 결장증후군과 더불어 공기연하증 및 고장에 수반하는 기능적 소화기계증상, 엑스선 촬영시 장내 가스제거에 사용되며 수술시 마취후의 항암, 화학요법제 투여로 인한 구역, 구토에 사용된다.^{3~6)}

부작용이 경미하여 유증 누출 현상 및 추체외로계 장애현상 발생빈도가 낮은 안전한 약물로 보고 되어 있다.⁷⁾ Cm의 부작용으로는 다른 benzamide계 약물과의 병용에 의해 내분비계 이상, 정신신경계 증상과 구강의 경직, 유연 및 경부의

근경직 등의 추체외로계의 이상과 가끔 S-GOT, S-GPT의 상승 등이 나타나는 경우가 있다. 이는 초기의 높은 혈액중의 약물농도에 기인하며 부작용의 경감을 위해서는 최고혈중농도를 낮추는 연구가 필요시 되어왔다.⁴⁾

기존의 일반정은 약효의 지속시간이 짧아 하루 3회 복용하는 번거로움이 문제점으로 지적되고 있으며 특히 야간에도 복용해야 한다면 환자에게 있어서 큰 부담이 아닐 수 없으므로, 이를 1내지 2회의 제제로 개발·투약하면 이런 환자들에게 심리적으로나 육체적으로 편리함이 될 것이다. 외국에서도 진토제, 항히스타민제 등의 제어방출성 연구가 활발히 진행되고 있고 특히 Cm은 항암제 치료중인 암환자의 구토방지 목적으로 경구제, 패취제로의 연구가 국내에서도 진행되고 있다.

본 연구에서는 최적의 방출양상을 가지면서 대량생산이 용이한 방법을 개발하기 위해 약물의 지속화 방법인 매트릭스정제, 코팅정제, 펠렛 등 여러 제형중에서 매트릭스형의 정

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 031)491-2273, E-mail : albano@orgio.net

제를 선택하였다. 아울러 위장관 운동을 촉진하는 약물은 제 제 자체도 장관배출을 촉진할 수 있기 때문에 약물이 충분히 방출되기 전에 배설될 가능성이 있어 위장관 점막에 부착력을 갖는 수용성 고분자를 도입함으로써 제제의 위장관 체류시간을 조절하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

Cleopride malate(Allmirall Lab., Spain), acetonitrile, methanol, hexanesulfonic acid sodium salt, dichloromethane (HPLC grade, J.T. Baker, U.S.A.), toluene (Junsei Chem. Co. LTD., Japan), heptafluorobutyric anhydride, metoclopramide (Sigma Chem. Co. LTD., U.S.A.), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, 15000cps, Dow Chem. Co. LTD., England), poly-N-vinyl pyrrolidone vinyl acetate copolymer (PVP/VA, ISP, U.S.A.), sodium hydroxide, citric acid, sodium bicarbonate (Yakuri pure Chem. Co. LTD., Japan), Carbopol 940 (B.F.Goodrich, U.S.A.), polyethylene oxide(PEO, Unioncarbide, U.S.A.), sodium lauryl sulfate (Pulver, Germany)를 사용하였으며, 이외의 일반 시약은 E.P. 급을 사용하였다.

분석 및 시료 제작기기로는 HPLC system ; pump : L-7100, UV detector : L-7400, autosampler : AS-2000, IFM : D-7000 (Hitachi, Japan), GC system ; main body : 5890 series II, ECD detector (Hewlett Packard, U.S.A.), hardness tester (Fujihara LTD., Japan), dissolution tester (Hanson Research, Co., U.S.A.), tablet machine (Korsch, Germany)을 사용하였다.

서방성 정제의 제조

매트릭스정제는 Cm 및 기타 부형제를 단순 혼합하여 표준망체 40호체로 사과한 후 직경 9 mm flat punch로서 경도 8~10 kg/cm²이 되도록 직타하였다.

이중정은 서방성 부분과 속방성 부분으로 나누어 진행하였다. 먼저 서방성 부분의 정해진 원료성분을 칭량하여 표준망체 40호체로 혼합·사과한다. 이 서방성 부분의 혼합물을 타정기로 직경 9 mm 크기의 정제를 제조하였으며, 경도는 3~5 kg/cm²이 되도록 하였다. 속방성 부분은 정해진 원료약품을 칭량하여 40호체로 혼합·사과한 후 1정에 해당하는 분량을 개별 칭량해 둔다. 미리 준비된 서방성 부분의 정제를 직경 9 mm 펀치다이에 넣고, 1정 분량의 속방성 부분을 그 위에 충전하여 타정하였다. Table I에 대표적인 몇 가지

처방을 나타내었다.

약물방출시험

정제로부터 Cm의 약물방출시험은 대한약전 용출시험법 제2법(paddle법)에 의하여 측정하였다. 시험액으로는 물, 제1액, 제2액 500 ml를 사용하였다. 시험액의 온도는 37±0.5 °C, 회전수는 100 rpm으로 유지하였다. 초기 2시간은 제1액, 이후 제2액으로 치환하여 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 시간에 시험액으로부터 2 ml를 시료를 취한 후 즉시 시험액과 같은 조건으로 제조한 동량의 시험액을 보충하였다. 시료는 멤브레인 필터(millipore filter, 0.45 µm)로 여과한 다음, 여액을 HPLC에 주입하여 Cm의 양을 정량하였으며 설정한 Cm의 HPLC 분석조건은 다음과 같다. 칼럼은 3.9×150 mm NOVA Pack C₁₈을 사용하였고, 온도는 실온으로, 이동상은 acetonitrile/water/PIC[®] B6 (350 ml/650 ml/900 mg)로, 유속은 0.7 ml/min.로 하였으며, 자외부 흡광광도계(313 nm)에서 감도는 0.01aufs로 하여 분석하였다.

약물동태학적 평가

실험동물 - 실험동물은 중앙 실험동물센터에서 구입한 10 마리 beagle dog의 검역을 실시하고 약 5주간의 순화기간을 통하여 일반 증상을 관찰하였다. 군 분리는 투여 개시 전 체중을 측정하여 각 군에 체중변화가 균등하도록 분배하였다. 시험에 사용한 beagle dog은 투약 전일 10시 이후부터 투약 후 4시간 동안 절식을 통하여 공복상태를 유지하도록 하였다. 투약시 30 ml의 물과 같이 강제 경구투여 하였고, 투약 2시간 후 물을 급여하고, 투약 4시간 이후 사료를 공급하였다.

약물의 경구투여 및 채혈 - 대조제제(Regular release type, conventional tablet ; 이하 RR로 약함)는 1 mg/마리를 8시간 간격으로 3회, 시험제제로는 서방성제제(Sustained release type ; 이하 SR로 약함) 2 mg/마리를 1회 투여하였으며, 이중정(이하 DLT로 약함)의 경우 2 mg/마리를 beagle dog에 1회 경구투여 하였다.

약물의 반감기를 고려하여 충분한 배출기간인 1주 간격으로 각각의 약물을 경구 교차 투약하여 교차시험을 시행하였다. 시험에 사용한 beagle dog은 투약 전일 10시 이후부터 투약후 4시간 동안 절식을 통하여 공복상태를 유지하도록 하였으며, 투약은 30 ml의 물과 같이 강제 경구투여 하였고, 투약 2시간후 물을 급여하고 투약 4시간 이후 사료를 공급하였다. 투약 직전 beagle dog의 상완정맥에서 대조혈액을 12 ml 채취하고 투약 직후부터 미리 정한 시간에 각 5 ml의 혈액을 채취하여 heparinized culture tube에 넣은 후 원심분리하여 (10000 g, 15 min) 혈장을 얻었다. 분석 전까지 -70

°C 냉동고에 보관한 후 분석조건과 혈액 처리 단계를 설정하였다.

혈장의 전처리 및 약물의 정량 - 서방성 제제의 체내 약물 동태를 시험하고자 beagle dog의 혈장을 이용한 시험에서 채취한 혈액을 가지고 Philip¹⁾ 등의 방법을 참조하여 다음과 같은 혈장처리 과정을 설정하였다.

-70°C 냉동고에 보관중인 대조혈액을 녹여 Cm 수용액으로 일정 농도의 standard plasma(0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 10, 20 ng/ml)를 제조하였다. Standard plasma와 sample을 녹여 plasma 1 ml에 1µg/ml metoclopramide용액을 40 µl씩 넣은 후 20초간 vortex mixing하였다. 0.3N NaOH용액 1 ml을 넣고 15초간 vortex mixing한후, HPLC용 dichloromethane 7 ml을 넣고 1분간 vortex mixing하여 완전히 용해시켰다. 유기용매와 혈장이 용해된 상태에서 -70°C 냉동고에 10분간 방치한 후 다시 녹였다. 5°C, 2500 rpm에서 20분간 원심분리한 후 수층인 상등액을 진공펌프를 이용하여 제거한다. 용해된 층이 남아있을 때에는 다시 10초간 vortex mixing하였다. 다시 -70°C 냉동고에 10분간 방치한 후 다시 녹였다. 5°C, 3000 rpm에서 20분간 원심분리 후 완전히 수분을 제거하기 위해 망초를 넣고 수층인 상등액을 진공펌프를 이용하여 완전히 제거하였다. Speed vacuum에서 60°C, 60분 동안

건조시켜 dichloromethane층을 제거하였다. 잔사에 toluene 100 µl를 넣고 30초간 vortex mixing후 HFBA를 10 µl을 넣고 밀봉하여 70°C에서 30분간 유도체화 반응을 시켰다. Speed vacuum에서 60°C, 60분 동안 건조시켜 용매를 완전히 제거하였다. 용매를 제거한 후 toluene 50 µl를 넣고 re-constitution한 후 injection하였다.

Philip 등의 방법에서는 gas chromatography-mass spectrometry를 이용하여 정량을 하였다.^{8~10)} 그러나 본 연구에서는 Cm과 HFBA가 결합 후 분자량이 800으로 거대분자화 되었고 GC-MS로는 분자량이 700을 상회하는 물질을 검출하기 어려움이 따라 GC-ECD를 사용하여 분석조건을 확립하였으며 분석조건은 다음과 같다.^{1,10~13)}

Carrier gas는 질소를 사용하였으며, 칼럼은 DB-5 (30 m × 0.25 mm I.D.) 오븐의 초기 온도는 250°C에서 7분간 유지하고 분당 2°C씩 증가시켜 260°C에서 1분간 유지, 다시 분당 30°C씩 증가시켜 300°C에서 20분간 유지시켰다. 주입구 온도는 300°C, 검출기온도는 300°C를 유지하였으며, 검출기는 ECD를 사용하였다.

Noncompartment model에 따른 체내동태 평가 - Cm을 함유한 일반정과 서방정을 beagle dog에 경구 투여한 후 얻은 혈장중 약물농도를 WinNonlin program V. 1.1을 이용하여

Table I—The Formulations of Clebopride Malate Matrices Made by Direct Compression

	Regular release	MT-1	MT -2	MT -3	MT -4	MT -5	MT -6	DLT-1		DLT-2	
								SR ^e	RR ^f	SR	RR
Clebopride malate ^a	0.68 ^g	68	68	68	68	34	34	34	17	34	17
HPMC ^b	-	62	62	62	62	40	40	40	-	40	-
PVP/VA S-630 ^c	-	30	30	30	30	20	20	20	-	20	-
Carbopol 940	-	30	30	30	30	-	-	-	-	-	-
PVP K 29/32 ^d	1.6	-	-	-	-	-	-	0	0.8	-	0.8
Aerosil	1.6	2	2	2	2	2	2	2	0.8	2	0.8
Citric acid	-	30	-	40	-	-	-	-	-	-	-
Sodium bicarbonate	-	30	-	40	-	-	-	-	-	-	-
Magnesium stearate	1.6	2	2	2	2	2	2	2	0.8	2	0.8
Lactose 100mesh	121.52	-	50	-	80	82	72	82	40.1	72	40.1
Avicel PH 102	24	-	-	-	-	-	-	-	12	-	12
Primojel	7	-	-	-	-	-	-	-	3.5	-	3.5
SLS	-	-	-	-	-	-	10	-	-	10	-
Starch	-	-	-	-	-	20	20	20	-	20	-
Total (mg)	158	254	244	274	274	200	200	275		275	

^a Diluted dispersing powder (1 in 50) was used

^b M.W. 15,000 grade

^c M.W. 58,000 E.P. grade

^d M.W. 58,000 U.S.P. grade

^e Sustained release portion

^f Regular release portion

^g As clebopride malate

여 noncompartment model에 적용시켜 각 체내동태 파라미터를 구하였다. 즉 C_{max} 및 T_{max} 는 실측치를 기준으로 하였으며, AUC는 사다리꼴 공식에 의하여 구하였다. 통상 절대적 생체이용률은 약물의 흡수정도와 제제화에 의한 흡수의 변화를 포함하며 정맥투여를 기준으로 하기 때문에 투여경로가 동일한 제제간의 생체이용률 비교에는 적합하지 않다. 따라서 각 제제의 생체이용률을 양적으로 비교할 수 있는 상대적 생체이용률(relative bioavailability, F_R)을 식(1)에 따라 산출하였다.^{14~16)}

$$F_R = \frac{AUC_{SR}/Dose_{SR}}{AUC_{RR}/Dose_{RR}} \quad (1)$$

Vallner등의 방법에 의한 서방성 평가^{14,16)} - RR을 8시간 간격으로 3회 투여하고 SR을 1회 투여한 후 각 제제들의 서방성 효과를 비교 평가하기 위해 Vallner등이 제시한 방법을 이용하였으며, 유효혈중농도 범위를 유지하는 시간에서의 AUC 및 유효혈중농도에 도달하는 데 걸리는 시간을 구하여 비교 하였다. 즉, 대조약인 RR을 반복투여시 제2회 투여 직전에 관찰되는 혈중약물농도를 C_{min} , 2회 투여후에 얻어지는 최고혈중농도를 C_{max} 라 할 때 그 사이의 농도가 유효혈중농도범위($\Delta C=C_{max}-C_{min}$)로 정의된다.

그리고 겉보기흡수속도(apparent absorption rate, 이하 R_{aa} 로 약함)는 다음 식(2)에 따라 산출하였다.

$$R_{aa} = \frac{C_{min}}{T_{RR}} \text{ or } \frac{C_{min}}{T_{SR}} \quad (2)$$

여기서 T는 시간으로, T_{RR} 은 일반제제, T_{SR} 은 서방성 제제에 있어서의 혈중농도가 C_{min} 에 도달하는 데 걸리는 시간을 각각 나타낸다. RR에 대한 SR의 겉보기흡수속도의 비율로 표현되는 흡수속도효율 (absorption rate effectiveness, 이하 ARE로 약함)은 다음 식(3)에 따라 계산하였다.

$$ARE = \frac{E_{aa,SR}}{R_{aa,RR}} = \frac{C_{min}/T_{SR}}{C_{min}/T_{RR}} = \frac{T_{RR}}{T_{SR}} \quad (3)$$

한편 치료가 기대되는 유효혈중 약물농도범위 내에서의 각 제제의 혈장약물농도곡선하면적($AUC_{\Delta C}$)을 측정하여 다음 식(4)에 따라 제어방출효율(controlled release effectiveness, 이하 CRE로 약함)을 계산하였다.

$$CRE = \frac{AUC_{\Delta C,SR}/Dose_{SR}}{AUC_{\Delta C,RR}/Dose_{RR}} \quad (4)$$

여기서, $AUC_{\Delta C,RR}$ 은 일반제제를 경구 투여한 후 얻어진 $AUC_{\Delta C}$, $AUC_{\Delta C,SR}$ 는 서방성제제를 경구투여 한 후 얻은

$AUC_{\Delta C}$ 를 각각 나타낸다.

투여된 제제가 일정한 혈중농도를 얼마나 지속적으로 유지할 수 있는가를 종합적으로 판단하기 위해서는 ARE와 CRE의 두 파라미터가 복합적으로 평가되는 것이 바람직하다. 따라서, overall effectiveness (weight factor를 감안한 ARE와 CRE의 합, 이하 E로 약함)는 다음 식(5)에 따라 계산하였다.

$$E = a(ARE) + b(CRE) \quad (5)$$

이때 $a+b=1$ 로서 표현되며 기본적으로는 a, b가 각각 0.5의 비중을 가진다고 할 수 있으나, 제제의 특성을 고려하여 흡수측면(a)이 강조될 수도 있고 또는 제어방출측면(b)에 더 높은 비중을 둘 수도 있다.

in vivo 약효시험

약물동태학적 연구로서 약물의 체내동태는 파악할 수 있으나, 실제로 서방화시에 C_m 이 약효를 나타내는 지를 검토하여야 한다. 따라서 약물동태학적평가에서 최종 선택된 제제를 대상으로 C_m 의 약효중 항구토작용을 기준으로 하여 약효시험을 진행하였다.

실험동물 - 실험동물은 중앙실험동물센터에서 구입한 16개 월령의 beagle dog 수컷을 4주간 순화사육기간을 통하여 일반증상을 관찰하고 정상적인 동물로 판정된 개체에 대하여 실험을 실시하였다.

실험방법 - 군분리는 시험개시전 체중을 측정하여 각군에 체중변화가 균등하도록 분배하였다. 본 시험은 온도 $25 \pm 2^\circ C$, 상대습도 $50\% \pm 10\%$, 조명시간(오전 7시-오후 7시) 및 조도 150-300 Lux로 설정된 중동물 실험실에서 실시하였다.

약물의 반감기를 고려하여 충분한 약물소실기간인 1주 간격으로 각각의 약물을 경구 교차 투약하였으며, 사용 beagle dog의 투약전일 20시간 동안 절식상태를 유지하도록 하였다. 대조군과 실험군 모두에게 saline 50 ml/로서 경구투여를 하였으며 투여 후 2, 6, 10시간에서 구토유발약물인 apomorphine(0.025 mg/kg)을 상완정맥내 주사하여 15분동안 관찰하여 구토회수와 protection %를 구하였다.

$$\text{The \% of protection} = \frac{\text{Emetic freq.(S)}^* - \text{Emetic freq.(D)}^{**}}{\text{Emetic freq.(S)}} \times 100$$

* : Saline처리군의 평균구토회수

** : 약물처리군의 평균구토회수

결과 및 고찰

매트릭스 정제의 약물방출 양상

HPMC의 영향 - HPMC를 이용한 경구용 서방성 제제를 설계하기 위하여 먼저 HPMC만을 매트릭스기제로 도입하여 기타 부형제, 활택제 등을 혼합하여 타정한 후 8시간 동안 팽윤과 붕해정도를 살펴보았다. 8시간 후에도 정제의 형태를 유지하였으며 부분적으로 팽윤되지 않은 부분이 있어 고분자의 양을 줄일 필요가 있다고 생각되었다. 일반적으로 20~30%의 HPMC를 첨가하여 적합한 서방성 제제를 얻을 수 있으리라 생각되어 각기 다른 함량(75%, 40%, 30%, 25%, 20%, 10%)을 설정하여 서방성 제제로의 가능성을 살펴보았다. Figure 1에서 나타난 바와 같이 10%의 HPMC가 포함되어 있을 경우 약 30분 정도까지는 gel층에 의해 약물의 유리가 억제되지만 1시간이후부터는 gel층이 파괴되면서 붕해가 되었다. 이후의 약물유리는 제어할 수 없었으며 낮은 HPMC 비율 때문에 높은 방출양상을 나타내었다. HPMC의 양을 20~30%로 증가하였을 경우 약 4시간까지 gel 층을 유지하였으며 약물의 유리가 억제되었고 큰 차이 없이 약물 방출이 이루어졌다. 40%, 75% HPMC의 경우 초기의 낮은 약물 방출양상을 보였고, 직선적이며 고점도의 고분자로 인해 매질의 침투능력이 다른 저점도의 고분자보다 팽윤gel층이 erosion되지 않았다. 팽윤되지 않은 부분이 있었으며 8시간까지도 약 54% 정도의 낮은 약물 방출양상을 나타내었다.

이중에서 서방성 제제에 적합하리라 생각되어지는 용출률을 보인 25%와 30% HPMC를 함유한 처방을 선택하여 각각 부형제의 비율을 달리하여 제조한 정제의 약물방출을 평가하였다. 이 경우 약 30%의 HPMC를 함유한 것보다 약 25%를 함유한 정제가 약 10%정도 높은 방출양상을 나타내었다. 또한 유당등과 같은 부형제와의 관계를 비교해 보기

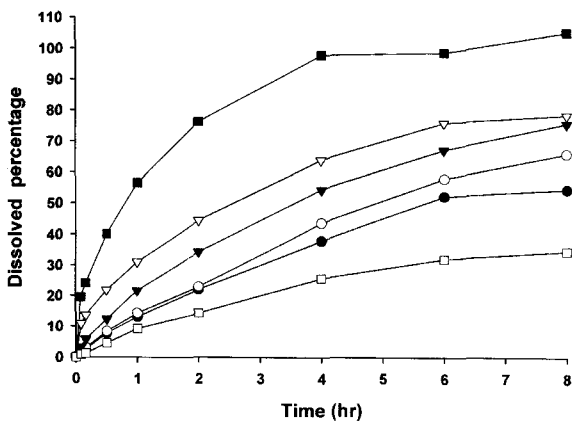


Figure 1—Effect of different HPMC ratio on drug release. Key : ■ ;10%, ▽; 20%, ▼; 25%, ○; 30%, ●; 40%, □; 70%.

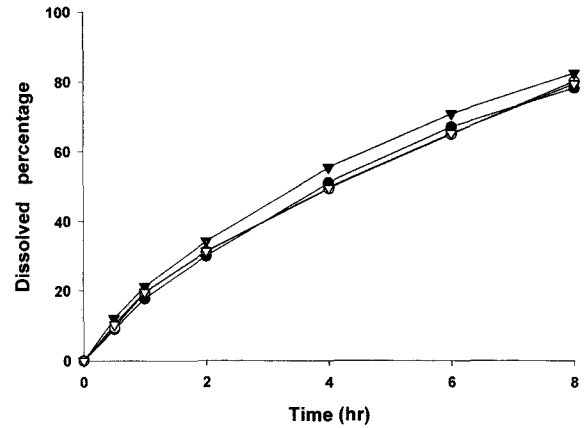


Figure 2—Dissolution profiles of different diluents ratio on drug release. Key : ●; MT-1, ○; MT-2, ▼; MT-3, ▽; MT-4.

위해 용출시험을 하였으나 약물의 방출에는 별다른 영향을 나타내지 않았다. Figure 2에서 부형제에 따른 약물의 방출 양상을 나타내었다.

고분자 종류에 의한 붕해 영향 - 친수성 고분자인 HPMC에 더하여, PEO, Carbopol®940, PVP/VA 등을 첨가하여 제조한 서방성 제제의 약물방출시험을 하였다. 고분자 총함량중 PEO를 24% 함유한 매트릭스정제의 경우 과립의 유동성과 타정성, 마손도는 우수하였으나 좋은 물성에도 불구하고 붕해시험 결과 물에서 약 2시간 만에 붕해 되었다. 또한 초기에 심한 burst를 나타내어 결합력이 약함을 알 수 있었다. PEO의 함유량을 두배로 증량한 결과 초기에 심한 팽윤으로 표면에서 많은 양이 붕해되어 초기 burst가 심한 것으로 생각되었고 높은 점도의 PEO를 도입하였으나 직타법에 의해서는 PEO가 부적당하다고 생각된다.

팽윤되는 정도가 크고 점막부착성도 우수하다고 알려진 Carbopol®940을 도입하여 팽윤성과 점막부착성이 많이 개선되었으나 매우 고운 입도를 가지고 있어 유동성이 좋지 않은 것으로 생각되며 또한 차지하는 비용적이 너무 높아 타정기에 충전되는 정도가 좋지 않음을 알 수 있었다. 따라서 유동성과 타정성을 더욱 개선하고 붕해도에 별다른 영향을 미치지 않는 정제를 제조하고자 PVP/VA만을 사용하였다. 고분자의 비율을 달리하여 붕해정도를 살펴본 결과 8시간 동안 붕해되지 않고 매트릭스정제의 형태를 유지하였으며 팽윤의 정도가 매우 양호하였다.

매트릭스 정제와 DLT의 약물 방출양상 - 초기의 낮은 혈중 농도와 ARE를 보인 매트릭스 정제의 문제점을 개선하기 위하여, 또한 초기에 나타나는 lag time을 방지하며 속방성 부분과 서방성 부분을 동시에 함유할 수 있는 이중적 구조를 가진 매트릭스시스템(DLT)을 도입하여 방출시험을 하였

다.¹⁷⁾ 일반적으로 경구투여 후 약물의 평균 위장관 통과 시간이 6~8시간인 점을 고려하여 적어도 80% 정도의 약물방출을 나타내는 적합한 DLT를 제조하기 위하여 속방성 부분은 이미 시판되어진 크레보릴 일반정 처방을 사용하였다. 또한 서방성 부분에 있어서는, HPMC 비율을 20%~30%로 정하고, 초기의 방출률과 방출속도효율을 높이고자 약 2~5%의 sodium lauryl sulfate를 사용하고, 11.6%~11.8%의 Carbopol®940 및 PVP/VA를 함유한 서방성 부분을 제조하여 방출시험을 하였다.

그 결과 Carbopol®940를 함유한 서방성 부분은 매우 낮은 약물방출양상을 나타내었다. 이는 Carbopol®940이 유동성이 좋지 않아 균일하게 고분자 분산이 이루어지지 않았으며 팽윤성이 상대적으로 높고, 총 고분자비율이 48%로서 비교적 높았기 때문이라 생각된다. 따라서 Carbopol®940을 함유하지 않으며 10%의 PVP/VA를 함유하고 총 고분자의 비율을 30%~40%로 감소시킨 서방성 부분을 제조하여 약물방출시험을 하였다. 그 결과, HPMC 20%를 함유한 서방성 부분의 약물방출양상이 30%를 함유한 것보다 20%~30%정도 높은 방출률을 보였다. 매트릭스 정제와 비교해 볼 때 낮은 비율의 고분자로 인해 발생할 수 있는 초기의 방출률의 변화에는 크게 영향을 미치지 않으면서 용출 개시 후 8시간에 약 80% 정도의 약물방출률을 나타냄에 따라, DLT에 적합한 서방성 부분의 고분자 비율을 설정할 수 있었다. 이를 근거로 DLT를 제조하여 매트릭스정제에서 야기되었던 초기의 낮은 방출률을 20~25%정도 높일 수 있었다. Figure 3에 일반 매트릭스정제와 DLT의 용출양상을 나타내었다.

서방성 매트릭스의 약물방출속도론

HPMC와 같은 수용성 고분자는 약물이 물에 접촉하였을 때 형성되는 gel층을 통한 확산에 의해 방출이 제어된다.

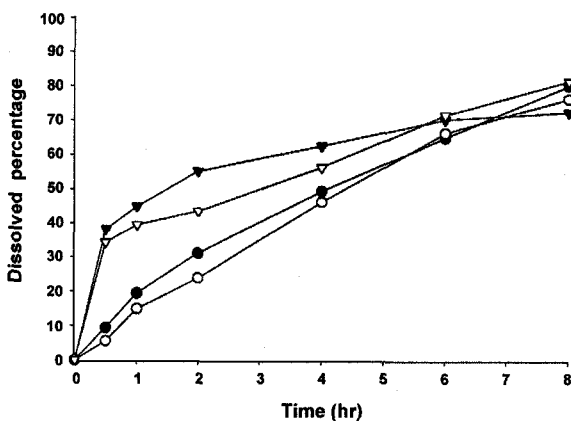


Figure 3—Dissolution profiles of matrix tablets and double layered tablets. Key : ●; MT-5, ○; MT-6, ▼; DLT-1, ▽; DLT-2.

Peppas, Lee, Conte 등은 팽윤과 용해관계에 따라 약물의 방출과정이 조절된다고 보고하였으며 매트릭스의 경우 매질과 접촉하게 되면 고분자는 이완과정을 거치며 침투면, 용해면이 형성되고 침투면은 이완되지 않는 고분자와 gel이 경계면을 이루며 고분자입자의 합일, 수화, 팽윤이 발생한다.^{18~21)} 반면 용해면은 gel과 매질이 경계면을 형성하며 고분자사슬의 분해와 수화된 매트릭스의 용해가 일어나며 gel의 두께는 침투면과 용해면사이의 거리와 더불어 약물의 확산경로를 결정하게 된다. 이러한 물리적인 양상에 의하여 팽윤과 용해에 따른 친수성 매트릭스의 약물방출은 gel층을 통한 약물의 확산과 고분자의 용해 또는 두 가지경우 모두에 영향을 줄 수 있다.

낮은 용해도를 지닌 약물의 경우 용해에 의해 약물의 방출이 이루어지며 용해되기 쉬운 약물의 경우 수화된 gel층을 통해 약물의 방출과 확산이 이루어짐을 알 수 있다.

일반적으로 용해도는 고분자 매트릭스의 약물방출양상에 영향을 미치며 다공성 매트릭스시스템의 약물 방출값은 Higuchi model로 평가될 수 있다. 만약 약물이 낮은 용해도로 인해 불완전한 용출양상을 나타낼 경우 식 (6), 높은 용해도를 가지며 완전한 용출양상을 나타낼 경우 식 (7)로 각각의 약물방출은 Higuchi에 의해 제안되었으며 다음과 같은 식으로 설명되어진다.²²⁾

$$\frac{W_t}{t^{1/2}} = S \left[D' \varepsilon C_s \left(\frac{2W_0}{V} - \varepsilon C_s \right) \right]^{1/2} \quad (6)$$

$$\frac{W_t}{t^{1/2}} = 2W_0 \left(\frac{S}{V} \right) \left(\frac{D'}{\pi} \right)^{1/2} \quad (7)$$

W_t 는 용해된 약물의 양, t 는 시간, W_0 는 약용량, S 는 유효확산면적, V 는 수화된 매트릭스의 유효체적, C_s 는 방출매질의 약물용해도, ε 는 수화된 매트릭스의 공극률, D' 는 수화된 매트릭스의 약물 확산 상수를 나타낸다.

일반적으로 약물 방출은 최적의 sink condition과 용해양은 처음 약용량의 30% 이하가 되어야 하며 S 와 V 는 용매에 의해 팽윤된 매트릭스의 값보다 커야한다. 식 (6), (7)은 절편이 0이 되어야 하나 시스템의 파괴로 인한 갑작스런 확산에 의해 부득이한 경우 음의 절편 값을 나타낼 수 있다.

용해성 매트릭스시스템의 경우 매질에 방출되는 고분자의 양에 의해 설명되어질 수 있다. 일반적으로 팽윤성 매트릭스 정제의 약물방출은 팽윤, 확산, 용해 측면을 고려해 볼 수 있으며 팽윤 및 제어방출시스템은 경구, 구강, 비강에 적절하게 적용될 수 있다.

팽윤성 매트릭스는 물 또는 biological fluids에 의해 팽윤

되는 동안 형성된 팽윤된 고분자층과 gel층의 두께가 일정 시간 지속적으로 유지된다면 약물의 방출을 제어할 수 있다. HPMC로 제조된 매트릭스처럼, 팽윤된 고분자의 용해보다 고분자의 팽윤이 약물방출을 제어하는 주된 요인이고 Fickian kinetic을 따른다. 매트릭스의 팽윤과정을 살펴보면, glassy polymer와 rubbery gel state경계면인 팽윤면, 겔층의 용해되지 않은 약물과 용해된 약물의 경계면인 확산면, 매트릭스와 매질사이의 용해면의 3가지 측면을 관찰할 수 있다.^{19,20)}

매트릭스 내부의 3가지 측면을 통해 약물방출 과정을 알 수 있으며 팽윤과 용해 과정의 세 가지 중요한 매개변수인 팽윤면의 위치에 따른 the rate of water uptake(rA), 확산면에 의존하는 the rate of drug dissolution(rB) 및 용해면의 위치에 의해 제어되는 the rate of matrix erosion(rC)을 산정하는데 이용되고 있다.¹⁸⁾

팽윤면과 용해면은 polarized microscopy, photomicrography, magnetic resonance imaging을 통해 관찰할 수 있지만 대부분의 수용성 약물인 경우 물의 농도와 제한적인 약물의 농도에 의해 고분자의 변화와 확산면의 소멸이 동시에 일어나기 때문에 수용성약물의 확산면에 대한 관찰은 매우 드물다. Buflomedil pyridoxalphosphate의 경우, 용해양상에 따라 약물의 색상이 변화되는 장점을 이용해 확산면을 관찰하는데 사용하였으며 팽윤성 고분자시스템에서는 다음의 식이 유용하게 사용되고 있다.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n$$

M_t/M_∞ 는 약물방출률, t 는 시간, k 는 방출속도상수, n 은 확산방출지수이다. n 이 0.5이면 Fickian release를 나타내며 $0.5 < n < 1.0$ 이면 anomalous release(non-Fickian release or coupled diffusion/relaxation), $n=1.0$ 인 경우는 Case II transport로서 0차 속도식에 따른 약물방출을 의미한다.^{18,20)}

확산면의 이동은 약물방출비율을 관찰하는데 주된 매개변수가 되며 약물의 용해도와 고분자의 종류에 의존한다. 즉 확산면의 빠른 이동은 약물의 용해도를 증가시키며 따라서 방출비율 또한 높아진다. 팽윤성 매트릭스의 약물방출을 분석하는데는 gel층의 두께보다는 약물이 녹아있는 gel층의 두께가 보다 더 중요하며 확산면과 약물이 녹아 있는 겔층의 두께는 팽윤성 매트릭스시스템의 약물방출영향을 관찰하는데 중요한 두 가지 매개변수로 작용한다. 용해되지 않은 약물에 의해 팽윤면에 가까운 곳은 안정이 억제되기 때문에 gel층을 통한 확산은 팽윤성 매트릭스시스템에서 팽윤보다 중요하다고 할 수 있다. 팽윤면과 용해면이 분기될 때까지

시간의 변화에 따라 약물의 방출비율은 높으며 용해면이 감소하기 시작하면 팽윤면 또한 동시에 감소하는 추세를 보이며 일정한 약물의 방출을 나타낸다.

이상의 친수성고분자를 이용한 매트릭스에서의 약물방출 기전이나 매질 침투와의 관계 등에 대해서도 많은 연구가 이루어졌으며, 이러한 특성을 고찰할 수 있는 여러 가지 방안들이 제시되고 있다.

약물동태학적 평가

혈장 시료중 Cm의 분석- 최종선택된 2종의 이중정인, DLT-1 및 DLT-2를 beagle dog에 경구투여하고 혈중농도분석을 통한 pharmacokinetic parameters를 구하여 약물동태학적 연구를 진행하였다.

본 연구에서는 Cm과 HFBA가 결합하면서 분자량이 약 800이상으로 거대 분자화 되었고 GC-MS로는 분자량이 700 이상인 물질을 검출하기 어렵다는 점을 감안하여 GC-ECD를 사용하여 분석하였다. 이때 검량선은 해당농도범위에서 Figure 4에서와 같이 직선성($y=1.2847x + 0.7311$)을 나타내면서 높은 상관계수($r^2=0.9991$)를 보이며, 검출한계는 0.5 ng/ml이었다.

Figure 5, 6에서와 같이 일반정, 반복경구투여 후 신속히 흡수되어 1시간후 6.61 ng/ml의 최대 혈중 약물농도(C_{max})가 관찰되었으며 8시간 후에는 1.83 ng/ml의 혈중농도를 나타내었고 그 후 계속적으로 감소되는 혈중 약물농도곡선을 나타내었다. 그러나, DLT의 경우 DLT-1 및 DLT-2가 각각 7.14 ng/ml, 7.46ng/ml의 비슷한 C_{max} 를 나타내어 일반정보보다 더 높은 최고혈중농도를 보이면서 12시간 이후까지도 2 ng/ml 이상의 혈중 농도를 유지하여 상대적으로 지속성 제제로서의 조건을 충족시키는 것으로 해석 되었다. 즉, 두 가지 DLT 모두 C_{max} 가 일반정에 비해 증가되었으며 전체적으로 비슷한

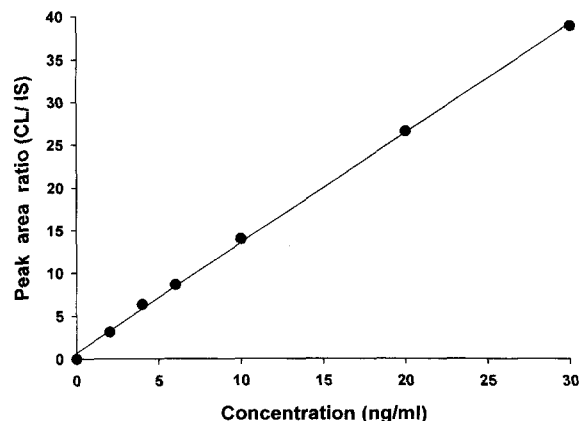


Figure 4-Calibration curve of Clebopride malate (CL/IS : Clebopride/Internal standard).

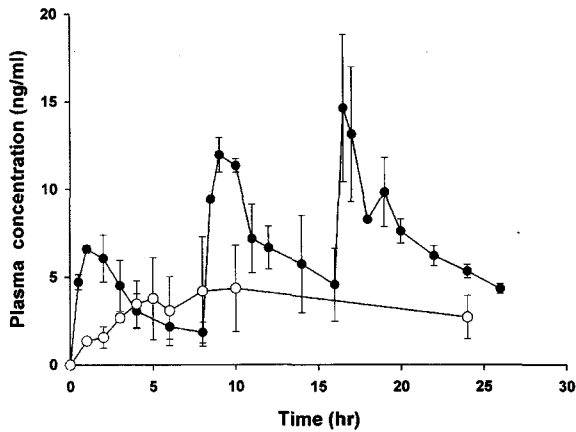


Figure 5—Plasma concentration versus time curve after oral administration of conventional tablet and matrix tablet in beagle dogs (mean \pm S.D., n=5). Key : ●; conventional tablet (repeated, every 8 hours), ○; matrix tablet (once a day).

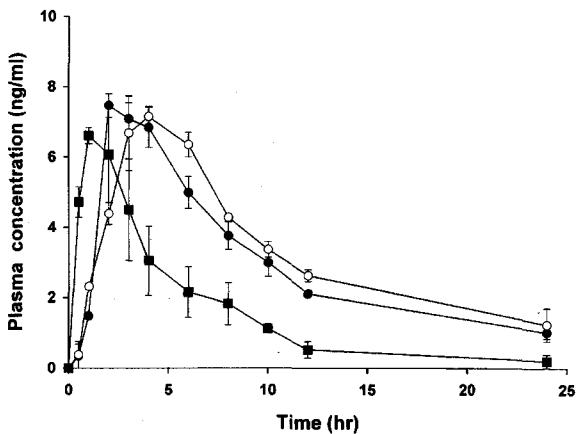


Figure 6—Plasma concentration versus time curve after a single oral administration of conventional tablet and DLTs in beagle dogs (mean \pm S.D., n=5). Key : ■; conventional tablet, ○; DLT-1, ●; DLT-2.

혈장농도 패턴을 보였으나, DLT-2가 DLT-1에 비해 더 신속히 흡수되는 경향을 나타내었다. 이것은 DLT-2 처방중에 함유된 sodium lauryl sulfate의 흡수촉진 작용에 기인하는 것으로 생각된다.

모델비의존적 해석에 의한 약물동태학 고찰 - 각 제제 투여 후의 체내동태는 WinNonlin program을 이용하여 non-compartment model에 적용시켜 모델 비의존적으로 해석하였으며, C_{max} 및 T_{max} 는 실측치를 기준으로 하였고 이외에도 AUC, K_{el} , $t_{1/2}$, 평균체류시간 등의 파라미터를 구하여 Table II에 나타내었다. 서방성 DLT는 일반정에 비해 모두 겉보기 소실속도정수(K_{el})가 작아서 반감기($t_{1/2}$)가 길게 나타났는데, 이는 서방성 제제로부터 서서히 방출되는 약물이 일정시간 후에도 지속적으로 흡수되면서 혈중농도를 상대적으로 연장

Table II—Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters of Conventional Tablet and Sustained Release Tablets in Beagle Dogs Obtained by WinNonlin (v.1.1) Program (n=5)

Parameters (unit)	Conventional tablet	Sustained Release Tablet	
		DLT-1	DLT-2
C_{max} (ng · ml ⁻¹)	6.609	7.144	7.464
T_{max} (hr)	1.0	4.0	2.0
K_{el} (hr ⁻¹) ^a	0.155	0.084	0.095
$t_{1/2}$ (hr)	4.473	8.280	7.304
AUC (ng · ml ⁻¹ · hr) ^b	37.54	77.52	70.45
MRT (hr) ^c	5.340	8.832	8.265
F_R ^d	-	1.377	1.251

^a Apparent elimination rate constant, obtained from terminal slope
^b Area under the plasma concentration versus time curve for the time period of 0 to 24 hr
^c Mean residence time
^d Relative bioavailability, calculated by Eq. (1)

시켰기 때문인 것으로 해석된다. 따라서 AUC의 경우도 일반정에 비해 훨씬 증가된 결과를 보였으며, 평균체류시간의 경우도 약 1.5배 이상 연장된 것으로 평가되었다.

한편 투여 용량을 감안하여 식 (1)에 따라 F_R 을 구했을 때 DLT-1, DLT-2는 일반정에 비해 각각 138% 및 125%의 높은 생체이용률을 나타내었다. 이것은 서방성 제제가 약물의 방출을 제어하여 위장관에서 지속적으로 흡수됨으로써 결과적으로 생체이용률을 크게 향상시킨 것으로 보인다.

서방성의 비교평가

경구용 제제의 서방성을 평가하는 데에는 여러 방법이 있으나 Vallner 등은 서로 다른 제제간의 생체이용률을 평가하는 방법으로 다음의 3가지 파라미터를 측정하는 방법을 제안하였다. 즉, 유효 혈중약물농도를 유지하는 시간 내에서의 혈장중 약물농도 곡선하면적의 비교를 나타내는 controlled release effectiveness(CRE)와 유효 혈중약물농도에 도달하는데 걸리는 속도를 비교하는 absorption rate effectiveness (ARE)를 말한다. 여기서 CRE는 서방성 제제의 약효를 기대할 수 없는 C_{min} 이하와 dose dumping의 지표로 할 수 있는 C_{max} 이상의 혈중 약물농도 곡선하면적을 제외한 것으로 C_{min} 과 C_{max} 사이의 농도를 나타내므로 앞에서 기술한 양적인 면만을 나타내는 AUC에 비해 보다 유용한 파라미터라고 볼 수 있다.^{14,16)}

서방성 제제는 일반제제와 동일한 속도로 유효 혈중 약물농도에 도달하는 것이 좋으며 ARE의 값이 1에 근접한 경우 서방성 제제의 single dose는 일반제제의 first dose의 속도와 동일한 유효 혈중 농도를 나타내게 된다. 또 CRE값이 1에 근접한 경우 서방성 제제의 single dose는 일반제제의

multiple dose와 동등한 효율을 나타낸다고 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 C_m 을 함유한 일반제제를 8시간 간격으로 3회, 서방성 제제를 1회 경구투여 한 후 혈중 약물농도를 측정하여 그에 따른 혈중농도곡선을 작성하였다. 이때 1일 총 투여량을 같게 하기 위해 일반정은 1일 3회, 서방성 DLT는 1일 2회 투여를 기준으로 하였으며, DLT의 경우 12시간 이후의 혈중농도는 C_m 이 선형 약물 속도론을 따른다는 가정하에 1회 투여시의 값을 기준으로 Figure 7과 같이 super-position법에 따라 구하였다. 나아가 이를 기준으로 식 (3) 및 (4)에 따라 ARE와 CRE를 계산하였으며 그 결과를 Table III에 나타내었다. 이때 C_{min} 은 1.83 ng/ml였으며, T_{min} 은 C_{min} 농도를 중심으로 전후의 3점 이상을 회귀분석하여 얻어진 직선의 식으로부터 계산된 값을 취하였다.

서방성 매트릭스정은 ARE가 0.101로서 극히 저조한 흡수 속도를 나타내었고, CRE는 0.35로서 역시 다소 낮은 값을 보였으나 T_{max} 가 약 10시간에 나타나면서 초기의 혈중농도가 매우 낮았던 점과 10시간 이후에는 24시간까지 혈중농도

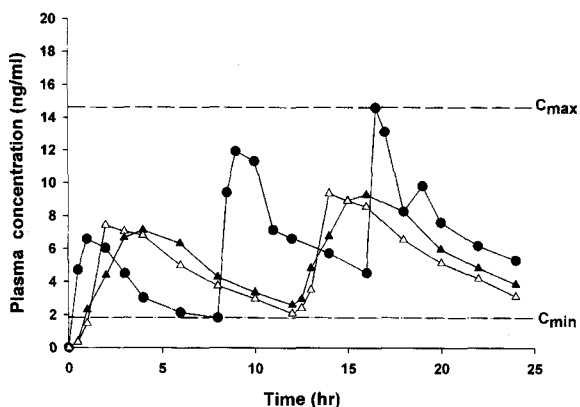


Figure 7—Presumption plasma concentration versus time curves of conventional tablet and DLTs. Key : ●; conventional tablet, ▲; DLT-1, △; DLT-2.

를 지속적으로 유지 했던 점을 고려할 때 방출제어적인 측면은 비교적 우수한 것으로 평가된다.

DLT-1, DLT-2의 ARE의 값은 0.213~0.225로서 비교적 낮은 흡수속도효율을 나타내었으나, CRE는 0.852와 0.778로서 상대적으로 우수한 제어방출효율을 나타내었다. 한편 overall effectiveness, E는 개발하고자 하는 서방성 제제의 weight factor를 감안한 ARE와 CRE의 합으로서 식 (5)에 따라 구하였다. DLT의 경우 비록 흡수가 느리긴 하였으나 모두 1시간 이내에 C_{min} 에 도달하였으며, 특히 반복 투여시에는 축적효과에 의해 C_{min} 이상의 혈중농도를 충분히 유지할 수 있기 때문에 초기에 나타나는 낮은 혈중농도는 문제시 되지 않는다고 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 개발하고자 하는 서방성 제제의 흡수속도효율보다는 제어방출효율에 더 가중치를 두고 E값을 평가하였다. 즉 $a+b=1$ 의 조건에서 서방성 제제의 경우 주로 방출제어적인 측면이 강조되어야 하며 반복 투여시는 흡수속도효율의 의미가 덜 중요하게 되므로, ARE의 비중을 20%로 하고 CRE의 비중을 80%로 설정하여 E를 구하여 평가 하였다. 그 결과 매트릭스제제의 경우 약 30%정도로 낮은 값을 나타내어 개발하고자 하는 서방성 제제에는 적합하지 않음을 알 수 있었으며, DLT-1의 경우는 E값이 0.72였고 DLT-2는 E값이 0.66으로서, 평균적으로 약 70% 정도의 E값을 나타내어 1일 2회 투여가 가능한 서방성 제제로 평가되었다.

in vivo 약효시험

Figure 8에서 나타난 바와 같이 apomorphine으로 구토를 유도한 대조군에 있어 구토회수는 44.2 ± 1.85 였으며, 본 연구의 최종 선택제제인 DLT-1 투여군은 투여후 2시간에 7.6 ± 1.28 (82.8% protection)로 구토유발을 전무하게 억제하지는 못하였으나 유의성 있는 결과를 나타내었으며, 6시간과 10시간에는 구토를 완전히 억제하였다. 그러나 이와는 달리

Table III—Comparison of Pharmacokinetic Parameters Calculated by Vallner's Method after Repeated Oral Administrations of Conventional Tablet and Sustained Release Tablets in Beagle Dogs (n=5)

Parameters (unit)	Conventional Tablet	Sustained Release		
		Matrix Tablet	DLT-1 ^a	DLT-2 ^a
T_{min} (min)	12.3	121.73	57.75	54.55
R_{aa} ^b (ng · ml ⁻¹ · min ⁻¹)	0.149	0.015	0.032	0.034
AUC_{AC} ^c (ng · ml ⁻¹ · hr)	108.9	38.15	92.76	84.75
ARE ^d	-	0.101	0.213	0.225
CRE ^e	-	0.35	0.852	0.778

^a Method of superposition was applied based on the plasma concentrations after the first dose

^b Apparent absorption rate

^c Area under the plasma concentration versus time curve for the time period of C_{min} to C_{max}

^d Absorption rate effectiveness

^e Controlled release effectiveness

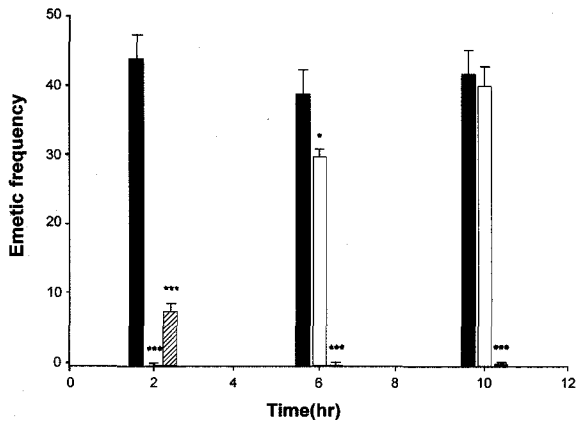


Figure 8—Antiemetic effects of conventional tablet and DLT-1 in beagle dogs (n=5). Key : ■ ; Control, □ ; Conventional tablet, ▨ ; DLT-1, ****; represent significant differences ($p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively) compared with control.

Cm 일반정인 RR 투여군에서는 투여후 2시간에 구토를 억제하였으나 6시간에는 30 ± 3.67 (23.1% protection), 10시간에는 40.2 ± 4.49 (4.29% protection) 로 구토작용을 억제하지 못하였다.

고찰

WinNonlin program을 이용하여 noncompartment model에 적용시켜 모델비의존적으로 해석한 결과 서방성 이중적 구조의 매트릭스정제(DLT-1, DLT2)는 일반정에 비해 반감기 및 체내 평균체류시간이 길게 나타났으며 상대적 생체이용률도 평균 130% 이상으로 향상 되었다. Vallner 등의 방법에 따라 서방성을 평가한 결과 DLT의 ARE는 낮은 반면 CRE는 상대적으로 우수 하였다. 특히 반복투여시에는 축적 효과에 의해 CRE의 인자가 더 중요하게 된다는 점에서 DLT는 1일 2회 투여로 적합한 경구용 제어방출성 제제로 평가 되었다. 아울러 *in vivo* 약효시험에서도 DLT-1이 control 및 conventional tablet에 비해 유의성 있는 차이로 효과가 있음이 증명되어, 실제 생체내에서도 서방출성 및 약효의 지속성을 나타냄을 알 수 있었다.

결 론

1. 말산 클레보프리드(Cm)의 서방성 제제에 적합한 HPMC의 함량은 제제의 형태에 따라 20~30%임을 알 수 있었고 작은 범위의 부형제 등의 변동은 약물 방출에 큰 영향을 나타내지 않았다.

2. Cm의 서방성 제제에 대한 적합한 전체 고분자의 비율은 서방성 부분의 30% 정도로 고분자의 함량이 감소할수록 빠른 용출속도를 나타내었으며 초기 낮은 혈중농도를 높이

며 2회 투여의 목적으로 제조된 이중정(DLT)의 경우 초기의 용출률이 서방성 매트릭스제제보다 약 20~25%로 증가하였다.

3. Cm을 함유한 일반정에 비해 이중정(DLT)은 약 130%의 향상된 상대적 생체이용률을 나타내었으며 C_{min} 이상의 작용지속시간은 일반정에 비해 약 10~14시간으로 증가되었다.

4. 이중정(DLT)의 경우 2회 경구투여시 1회 투여보다 다소 낮은 ARE를 예상할 수 있었으며 CRE는 약 2배 정도 증가됨을 예상 할 수 있었다.

5. 서방성 매트릭스제제는, 서방성 제제의 평가기준으로서 ARE, CRE와 E의 세 가지 파라메타를 볼 때, ARE, CRE에 각각 20%와 80%의 비중을 둔 E측면에서 30%라는 극히 저조한 결과를 나타내어 개발하고자 하는 서방성 제제에는 적합하지 않았다.

6. 한편 DLT의 경우 서방성 제제의 평가기준으로 볼 때, ARE면에서 낮은 결과를 나타내었지만 CRE와 overall effectiveness에서는 양호하여 하루 2회 용법에 적합하고 또 *in vivo* 약효시험에서 대조군과 비교해서 유의성있는 차이를 나타냄으로써, 유용한 서방성 제제로 평가되었으며 수회의 시험생산에 비추어 볼 때, 대량생산화에 큰 장애가 없는 제제로 판단된다.

결론적으로 ARE, CRE와 E 세가지 파라메타와 *in vivo* 약효시험을 근거로 서방성 제제를 평가할 때, 본 DLT는 초기의 급격한 혈중농도 상승으로 인한 부작용을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라, 실제 약효가 지속되는 유용한 서방성 제제라고 판단된다.

감사의 말씀

본 연구는 산업자원부 산업기반기술사업(971-33-03) 연구비지원으로 수행되었으며 이에 깊이 감사드립니다.

문 헌

- 1) P.R. Robinson, M.D. Jones, J. Maddock and L.W. Rees, Simultaneous determination of clebopride and a major metabolite N-desbenzylclebopride in plasma by the capillary gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry, *Journal of Chromatography*, **564**, 147-161 (1991).
- 2) P.R. Robinson, M.D. Jones, J. Maddock and L.W. Rees, Determination of clebopride in plasma by capillary gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry, *Journal of Chromatography*, **432**, 153-163 (1988).
- 3) J. Prieto, J. Moragues, R.G. Spickett, A. Vega and D.J. Ro-

- berts, Synthesis and pharmacological properties of a series of antidopaminergic piperidyl benzamides, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 147-152 (1977).
- 4) Medical index, Physicians' Desk Reference Prescription Information for Pharmaceutical and Biologicals, 6 Ed., -p.1474, pp.2443 (1991).
 - 5) J.O. Maryadele, B. Susan and P.E. Heckelman, The Merk Index, An Eyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 11 Ed., pp.2343 (1989).
 - 6) J. Segurat, I. Garcia, L. Borja, E. Tarrus and O.M. Bakke, The pharmacokinetics of a new benzamide drug, clebopride, in the rat and the dog, *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 214-218 (1981).
 - 7) J.K. Chivers, W. Gommeren, J.E. Leysen, P. Jenner and C.D. Marsden, Comparison of the *in vivo* receptor selectivity of substituted benzamide drugs for brain neurotransmitter receptors, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 415-421 (1988).
 - 8) A.C. Calpena, C. Blanes, J.R. Obach, and J.A. Domenech, Comparative *in vitro* study of transdermal absorption of antiemetics, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 29-33 (1994).
 - 9) N. Hashimoto, T. Aoyama and T. Shioiri, Quantitative analysis of clebopride and its metabolites in rat blood by acid decomposition, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1478-1480 (1981).
 - 10) Y.K. Tam and J.E. Axelson, Sensitive electron-capture GLC determination of metoclopramide in biological fluids, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1073-1077 (1978).
 - 11) G. Huizing and A.H. Beckett, Rapid thin-layer chromatographic photodensitometric method for the determination of metoclopramide and clebopride in the presence of some of the their metabolic products, *Journal of Chromatography*, **172**, 227-237 (1979).
 - 12) R. Venkatarmanan and J.E. Axelson, Electron-capture detector GLC technique for estimating tocanide in biological fluids, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 201-205 (1978).
 - 13) S.B. Matin and M. Rowland, Electron-capture sensitivity comparison of various derivatives of primary and secondary amines, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1235-1240 (1972).
 - 14) J.J. Vallner, I.L. Honigberg, J.A. Kotzan and J.T. Stewart, A proposed general protocol for testing bioequivalence of controlled-release drug products, *Int. J. Pharm.*, **16**, 47-55 (1983).
 - 15) J.H. Park, S.Y. Oh and Y.W. Choi, Bioavailability of polymeric matrix pellet containing cephalaxion, *Chung-Ang J. Pharm. Sci.*, **9**, 81-87 (1995).
 - 16) T. Uchida and S. Goto, Biopharmaceutical evaluation of sustained-release ethylcellulose microcapsules containing cefadroxil and cephadrine using beagle dogs, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2135-2144 (1988).
 - 17) U. Kaneto, M. Kazutaka, A. Kentaro, H. Yasuhide and S. Nobuo, Design and *in vitro* evaluation of slow release dosage form of piretanide, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 244-248 (1990).
 - 18) P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P.L. Catellani, P. Santi and N.A. Peppas, Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 991-997 (1995).
 - 19) R.W. Korsmeyer and N.A. Peppas, Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs, *J. Mem. Sci.*, **9**, 211-227 (1981).
 - 20) R.S. Harland, A. Gazzaniga, M.E. Sangalli and N.A. Peppas, Drug/polymer matrix swelling and dissolution, *Pharm. Res.*, **5**, 488-494 (1988).
 - 21) P.I. Lee and N.A. Peppas, Prediction of polymer dissolution in swellable controlled release system, *J. Contro. Res.*, **6**, 207-215 (1987).
 - 22) J.L. Ford, M.H. Rubinstein and J.E. Hogan, Formulation of sustained-release Promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropyl methylcellulose matrix, *Int J. Pharm.*, **24**, 327-338 (1985).
 - 23) I. Carrio, R.I. Notivol, E. Celdran, M. Alami and S. Subias, Interaction of clebopride and levodopa on gastric emptying evaluated using technetium-labeled meal in volunteer, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, **31**(Jan Suppl), S45-S52 (1982).
 - 24) M. Yano, K. Nakamichi, T. Yamaki and K. Ishikawa, Radioimmunoassay for clebopride, a new benzamide drug with antidopaminergic activity, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1491-1497 (1984).