

약학석사학위논문

모사프리드 매트릭스 정제의 제조 및
방출 평가

Preparation and evaluation of
mosapride matrix tablet for
sustained release

2014 년 2 월

서울대학교 대학원

약학과 약제과학 전공

김 건

모사프리드 매트릭스 정제의 제조 및 방출 평가

지도교수 김대덕

이 논문을 약학석사학위논문으로 제출함

2014년 2월

서울대학교 대학원

약학과 약제과학 전공

김 건

김건의 석사학위논문을 인준함

2014년 2월

위 원 장 _____ (인)

부 위 원 장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

Abstract

모사프리드 매트릭스 정제의 제조 및 방출 평가

Goen Kim

Dept. of Pharmaceutics, College of Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

모사프리드는 위장관운동 조절제로 위장관 운동성을 높이는 역할을 하며, 하루에 세 번, 5 mg씩 복용하는 것을 용법으로 한다. 적응증은 '기능성소화불량으로 인한 소화기증상(속쓰림, 구역, 구토)' 으로, 주로 다른 약물에 의해 유발된 위장관 증상을 완화시키기 위해 처방된다. 하지만 하루 세 번의 빈번한 복용법은 환자의 복약순응도를 낮출 가능성이 있기 때문에 하루 한 번과 같이 복용법을 바꾸는 제형이 필요하

다. 이를 위해 복약순응도를 높일 수 있는 모사프리드의 이상적인 용출 양상을 '1시간에 33% 이상, 6시간에 약 66%, 9시간에 80% 이상'으로 설정하였다. 매트릭스 정제의 무게는 311.19 mg, 경도는 약 80 N으로 맞추어 단발 타정기로 타정하였다. 정제는 지름 11 mm의 원형이었다. 이후 용출기를 사용하여 정제의 용출을 관찰하였다. 모사프리드의 용출 샘플은 HPLC를 사용하여 분석하였다. 처방 조성은 이전 처방의 용출 결과에 따라 바뀌었다. 최종적으로 처방 F17에서 이상적인 용출과 유사한 용출양상을 관찰할 수 있었으며, in vitro 상에서 모사프리드의 지연 방출은 성공적으로 시행되었다.

Keywords : mosapride; sustained-release; matrix tablet; hydrophilic polymer; compliance.

Student Number : 2012-21563

Contents

Abstract	I
List of Tables	IV
List of Figures	V
1. Introduction	1
2. Materials and Methods.....	6
2.1. Materials	6
2.2. Preparation of mosapride sustained–release tablets.....	6
2.3. <i>In vitro</i> dissolution test.....	8
2.4. HPLC analysis and validation	8
3. Results and Discussion	10
3.1. Preparation of mosapride sustained–release tablets.....	10
3.2. Validation of analytical methods	10
3.3. <i>In vitro</i> dissolution test of mosapride sustained–release tablets.....	11
4. Conclusion.....	14
References	16
영문초록.....	42

List of Tables

Table 1 Composition of formulation 1, 2, 3 (All of the unit formula in tables is mg)

Table 2 Composition of formulation 4, 5, 6

Table 3 Composition of formulation 6, 7, 8

Table 4 Composition of formulation 9, 10, 11, 12

Table 5 Composition of formulation 13, 14, 15

Table 6 Composition of formulation 7, 16, 17

Table 7 Result of HPLC analysis validation

List of Figures

- Figure 1** MoA of 5-HT₄ agonist.
- Figure 2** Schematic design of mosapride matrix tablet for sustained-release.
- Figure 3** Sustained-release principle of hydrophilic polymer-containing tablet.
- Figure 4** Ideal dissolution profile of mosapride matrix tablet for sustained-release.
- Figure 5** Chemical structure of mosapride citrate dihydrate.
- Figure 6** Manufacturing process of mosapride matrix tablet for sustained-release.
- Figure 7** Calibration curve of mosapride citrate dihydrate. Regression equation is $y = 26339x - 3529.7$ and correlation coefficient (R^2) was 0.999.
- Figure 8** Dissolution profiles of gasmotin.
- Figure 9** Dissolution profiles of F1, F2, F3.
- Figure 10** Dissolution profiles of F4, F5, F6.

Figure 11 Dissolution profiles of F6, F7, F8.

Figure 12 Dissolution profiles of F9, F10, F11, F12.

Figure 13 Dissolution profiles of F13, F14, F15.

Figure 14 Dissolution profiles of F7, F16, F17.

1. Introduction

모사프리드는 위장관 운동력을 높여주는 위장운동조절제이다. 이 약은 하루 세 번 5 mg씩 복용하는 것을 용법으로 하며, 5-HT₄ agonist로 작용하는 것이 위장관운동조절제로 쓰이는 기전이다 [1]. 구체적으로 위장관을 통해 흡수된 모사프리드는 위장관 근 내의 myenteric plexus nerve의 5-HT₄ 수용체를 자극하는데, 콜린성 신경인 myenteric plexus nerve가 자극을 받으면 이 신경 말단에서 아세틸콜린이 분비된다. 분비된 아세틸콜린은 연쇄적으로 위장관 평활근 세포를 자극하고, 자극을 받은 평활근 세포에서 위장관 운동이 일어나 위장관운동조절제의 역할을 하게 된다 (Figure 1) [2, 3].

모사프리드 자체의 분자량은 421.89 g/mol이며 보통 쓰이는 모사프리드 시트르산염이수화물의 분자량은 650.05 g/mol이다. Double-distilled water (DDW)에서의 모사프리드의 용해도는 약 0.525 mg/ml로, USP 기준에 따르면 ‘very slightly soluble’ 에 해당한다. 이는 모사프리드의 용해도가 굉장히 낮음을 의미하나 미국 FDA에서 BCS class의 등급 판단 기준 중 solubility항에 언급된 ‘the highest dose strength is soluble in ≤250 mL aqueous buffer over pH range of at 37°C’ 에 따르면 상기의 용해도는 모사프리드 최대 상용량인 5 mg을 DDW 250 mL

에 녹이기 충분하므로 BCS classification에서의 모사프리드는 ‘high solubility’ 를 가지고 있다고 할 수 있다 [4]. 또한, 모사프리드의 위장관 흡수율은 93%로, 역시 미국 FDA BCS classification의 permeability 향에 언급된 ‘extent of absorption in humans is determined to be $\geq 90\%$ ’ 에 따라 모사프리드는 ‘high permeability’ 를 가지고 있다고 할 수 있다. 따라서 모사프리드는 BCS class I에 해당하는 약물이라 판단할 수 있고, 용출실험을 통해 제형의 적합성을 판단할 수 있을 것이라 생각된다 [5].

모사프리드의 oral bioavailability (BA)는 7-47% (rat)이고, 반감기는 약 2.0 시간 (human)이며, AUC_t 와 C_{max} 는 각각 67 ng·h/ml, 30.7 ng/ml이다 (human) [6]. 모사프리드의 BA가 낮은 것은 이 약물의 주로 CYP 3A에 의해 빠르게 대사되기 때문이라 생각된다. 그 근거는 CYP 3A 억제제인 ketoconazole을 처리하였을 때 혈중에서 모사프리드의 농도가 증가하였으므로 판단 가능하다 [7]. 그럼에도 불구하고 앞에서 기술하였다시피 약효는 위장관에서 흡수된 직후 myenteric plexus nerve에서 나타나는 것이기 때문에, BA가 낮더라도 높은 위장관 흡수율이 약효를 제대로 발현시키는데 큰 역할을 한다고 할 수 있다. 이뿐만 아니라 모사프리드가 대사된 대사체 M1, M2 자체가 위장관 수축 효과를 나타내기 때문에 모사프리드의 BA가 낮아 약물 혈중 농도가 낮을지라도 혈중에 일정 농도로 존재하는 대사체 때문에 약물 복용으로 기대되

는 위장관수축운동은 상당하다고 할 수 있다 [8].

모사프리드의 적응증으로는 ‘기능성 소화불량에 관련된 위장관 증상인 속쓰림, 오심/구토 개선’ 이 허가되었으며 단독으로 처방되기 보다는 다른 약이 처방될 때 함께 처방된다 [9]. 특히 비스테로이드성 소염진통제 (NSAID) 처방 시 이들로 인해 유발되는 위장장애를 줄여주기 위해 모사프리드가 함께 처방되는 경우가 빈번하고 위염에 omeprazole과 같은 proton pump inhibitor가 처방될 때 함께 처방되기도 하며, 역류성식도염/위궤양에 rebamipide와 같은 위보호제가 처방될 때 모사프리드가 함께 처방된다 [10, 11]. 이렇게 모사프리드가 단독이 아닌 다른 약물과 함께 처방되는 특성상, 함께 처방되는 약물의 복용스케줄과 모사프리드의 복용스케줄이 유사한 것이 환자들의 복약순응도를 높이는데 도움이 된다. 예컨대 1일 1회 복용이 용법인 멜록시캄과 같은 약물이 처방될 때 사용되는 위장운동조절제로 기존 1일 3회 복용이 용법인 모사프리드는 처방되기 어려운 점이 있다. 따라서 만약 모사프리드의 서방화가 성공하여 1일 1회 용법이 가능해 진다면 다른 약물과 함께 처방되기 수월해지며, 아예 타 약물과 모사프리드를 합친 복합제로 개발될 가능성을 보일 수 있다고 생각한다.

이러한 모사프리드의 서방화를 이루기 위한 연구들이 활발하게 진행되었다. 국제특허 WO 2011111818 에서는 다양한 방법으로 모사프리드

의 서방형 약학 조성물을 제조하여 *in vitro*, *in vivo* 평가를 하였다 [12]. 구체적으로 상기 특허의 청구항에서는 모사프리드 즉방형 부와 서방형 부가 분말, 펠렛, 캡슐, 정제, 코팅정제 또는 이들의 조합의 투여 형태인 것을 특징으로 하는 약학 조성물을 언급하고 있으며, 즉방형 부와 서방형 부의 이중 정제, 또는 지연 방출 코팅 펠렛을 매트릭스 내에 포함하는 정제를 독립된 청구항에서 언급하고 있다. 국내 공개특허 10-2011-0055448 에서는 모사프리드에 폴리비닐피롤리돈 (PVP)과 서방성 기제를 포함하여 서방성 제제를 제조 및 *in vitro* 평가를 하였다 [13]. 이 특허에선 모사프리드와 폴리비닐피롤리돈, 그리고 서방성 고분자를 고체분산체 형태로 제조하여 용출실험을 진행하였다. 그 결과 사용된 서방성 고분자의 종류나 양의 조절을 통해 방출형태를 조절할 수 있었고, 고체분산체의 형성을 통해 난용성 약물인 모사프리드의 용출 향상 및 생체이용을 증가를 볼 수 있었다. 이 부분에 대해서는 추가적으로 *in vivo* test가 필요하다고 할 수 있다.

본 실험에서는 기존에 공개된 특허와는 달리 서방성 기제로 구성된 단일 매트릭스 제제를 설계하고 mosapride의 방출을 평가하였다. 제제는 서방기제를 포함하는 서방형 과립과 모사프리드와 붕해제를 혼합하여 제조하였다. 제제의 모식도는 Figure 2에 있다. 이는 국제특허 WO 2011111818에서 언급하는 ‘즉방형 부와 서방형 부’ 를 제조하지 않고 단일 매트릭스로 서방효과를 보이는 것을 특징으로 한다. 서방형 기

제로는 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)를 사용하였다 [14]. HPMC는 친수성고분자로 media에서 물을 잘 흡수하는 성질이 있다. 친수성고분자와 약물 및 기타 부형제로 이루어진 정제가 물을 만나면 고분자가 수화되어 팽윤면을 형성하는 동시에, dry core 상태이던 정제에서 친수성고분자가 glassy layer를 형성한다. 이후 시간이 흐르면서 이 층은 gel layer가 되어 diffusion layer을 형성하고, 이 diffusion layer을 통해 약물 분자가 외부 media로 서서히 방출된다. 더 시간이 지나면 정제는 장의 연동운동과 같은 외부의 자극에 의해 정제의 표면에 침식이 일어나는 침식면이 형성된다 (Figure 3) [15]. 이 때 정제를 구성하는 약물이 수용성이라면 형성된 친수성고분자층을 따라 자연 방출되게 되고, 약물이 불수용성 이라면 정제의 침식에 의해 지연방출현상을 보이므로 어느 경우이든지 서방출 효과를 보이게 된다 [16, 17].

혈압약과 같이 일정 혈중 농도를 유지해야 약효를 내는 약물과는 달리 모사프리트와 같은 위장관운동조절제는 복용 즉시 약효를 내는 것이 매우 중요하다. 따라서 모사프리트 서방정을 복용하였을 때 빠른 시간내에 기존 제형 1회 분량에 해당하는 양 (5 mg)의 약물이 방출되어야 한다. 따라서 이 기준에 따라 복용 1시간 이내에 기존 제제 1회 분량의 약물이 용출되어야 한다. 또한, 서방성 제제 복용 6~8시간 경과 후 기존 제제의 2회 분량에 해당하는 양의 약물이 용출되어야 하며, 이후 정제 내의 모든 약물이 용출되어야 한다. 따라서 본 실험에서는 서방성 제제 복

용 1시간 경과 후 용출률이 33%, 6~8시간 경과 후 용출률이 66%, 9시간 경과 후 용출률이 80% 이상이 되게끔 목표 용출률을 설정하였다 (Figure 4).

2. Materials and Methods

2.1. Materials

모사프리드의 시판품인 가스모틴정은 대웅제약 (서울, 대한민국)의 제품을 기준으로 하였다. 모사프리드시트르산염이수화물 (Figure 5)은 대희화학 (시흥, 대한민국)에서 구입하였다. 무수유당, HPMC K4M, HPMC K100M, Polyox coagulant, 미결정 셀룰로오스, 마그네슘 스테아르산은 화원약품 (화성, 대한민국)에서 구입하였다. 무수에틸알코올 (99.9%, guaranteed)은 대정화금 (시흥, 대한민국)에서 구입하였다.

2.2. Preparation of mosapride sustained-release tablets

본 실험에서는 처방 F1~F17을 시도하였으며, 각 조성은 Table 1~6과 같았다. 처방 F1~F3에서는 직타법을 사용하여 정제를 성형하였고, F4~F17에서는 습식과립압축법을 사용하여 정제를 만들었다. 처방 F1~F3에서는 우선 마그네슘 스테아르산을 제외한 부형제들을 5분동안 손으로 균일하게 섞은 뒤 마그네슘 스테아르산을 첨가하여 동일한 방법으로 섞고 타정하였다. 처방 F4~F17에서는 모사프리트, 서방기제와 무수유당을 위와 같은 방법으로 5분동안 섞은 후 과립반죽이 형성될 때까지 무수에틸알코올 (99.9%, guaranteed)을 첨가하였다. 형성된 과립반죽을 45호체 위에 놓고 거른 후 받은 과립반죽을 70°C 오븐에서 18시간동안 건조시켰다. 이렇게 생성된 과립을 25호체에 걸렀다. 걸러진 과립 중 미분말을 제하기 위해 45호체에 쳐서 체의 상부에 남아있는 과립을 회수하였다. 그 결과 얻어진 모사프리트 서방과립에 나머지 부형제를 후혼합하여 습식과립법으로 타정하였다. 상기의 모든 처방은 경도계 (Tablet hardness tester EH-01, Electrolab, Mumbai, India)를 사용하여 일정한 경도를 유지하도록 성형하였으며, 단발타정기 (Tablet press EP-1, ERWEKA GmbH, Heusenstamm, Germany)를 사용해 지름 11 mm 의 원형 정제로 성형하였다. 최종 처방의 제조과정 모식도는 Figure 6 에 있다.

2.3. *In vitro* dissolution test

용출시험은 정제수 900 mL을 용출액으로 사용하여 USP XXIII의 제 2 법 (paddle법)으로 시험하였다 [18]. 패들의 회전 속도는 50 rpm 이었고, 용출액의 온도는 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 설정하였다. 용출 샘플은 용출 시작 후 5분, 10분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 9시간, 12시간, 18시간에 채취하였다. 용출 샘플은 0.45 μm 의 polyethylene cannula filter를 통해 7 ml을 채취하였고, 초반에 채취한 2 ml는 버리고 5 ml을 샘플 바이알에 저장하였다. 샘플링 후 용출 jar에는 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 의 신선한 DDW 7 ml을 보충하였다. 용출시험은 가스모틴정 및 처방 F1~F17에 대하여 n수는 3으로 진행하였다.

2.4. HPLC analysis and validation

HPLC를 통해 2.3. *In vitro* dissolution test 에서 채취된 샘플을 분석하였다. HPLC 분석 조건은 기존의 HPLC 분석 조건을 참고하여 약간 변형시켜 사용하였다 [19]. HPLC 시스템으로는 펌프 (isocratic HPLC pump 1515, Waters, Massachusetts, USA), autosampler (717plus autosampler, Waters), ultraviolet detector (Dual wavelength absorbance detector 2487, Waters), 컬럼오븐 (WAT038040,

Waters)을 사용하였다. 분석컬럼은 C18컬럼 (Gemini-NX 5 u, 110 Å, 250*4.60 mm, phenomenex, California, USA)을 사용하였다. 이동상은 acetonitrile과 0.3% formic acid buffer solution (30:70, v/v)로 구성하였다. 샘플은 용출 바이알에 저장된 용액 중 20 μl 을 취하여 flow rate 1.0 mL/min으로 파장 274 nm에서 관찰하였다.

분석의 검량선은 100 $\mu\text{g/ml}$, 30 $\mu\text{g/ml}$, 20 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$, 5 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 총 8개 지점에 대해 그렸으며, 각 지점에 대한 n수는 3이었다.

분석에 대한 밸리데이션은 US FDA와 ICH 가이드라인을 참고하여 설정하였다 [20, 21]. 밸리데이션을 높은 농도 (HQC), 중간 농도 (MQC), 낮은 농도 (LQC), 최저정량한계 (LOQ)의 총 네 가지 농도를 사용하여 inter-day, intra-day에 대해 시행하였다. LOQ를 제외한 농도에 대한 precision의 기준은 %CV의 15% 이내여야 하며, accuracy의 기준은 $\pm 15\%$ 이내여야 함을 기준으로 판단하였다. LOQ의 경우 signal to noise ratio가 10 이상이며, precision의 %CV가 20%이하, accuracy가 $\pm 20\%$ 이내여야 함을 기준으로 판단하였다. inter-day validation에 대한 n수는 5였으며, intra-day validation에 대한 n수는 3이었다.

3. Results and Discussion

3.1. Preparation of mosapride sustained-release tablets

모사프리드시트르산염이수화물 15.87 mg (모사프리드시트르산염 무수물로서 15 mg)을 포함한 각각의 처방을 Table 1~6과 같은 조성으로 준비하였다. 각 조성의 정제는 2.2. Preparation of mosapride sustained-release tablets의 설명에 따라 F1~F3은 직타법, F4~F17은 습식과립압축법으로 성형되었다. 서방기제로는 HPMC K4M, HPMC K100M, Polyox coagulant가 사용되었고, 붕해제로는 미결정셀룰로오스, crospovidone이, 필러로는 무수유당, 그리고 활택제로는 마그네슘 스테아르산이 사용되었다. 모든 처방의 결과 정제는 총 중량 311.19 mg이 되도록 타정되었고 $\pm 3\%$ 이내의 중량편차를 갖도록 타정되었다. 칭량과정 이후 경도를 측정하여 80 ± 5 N의 경도를 유지하는 배치의 정제들을 선별하였다. 이후 이 정제들로 용출실험을 하였다.

3.2. Validation of analytical methods

용출된 모사프리드 샘플의 분석은 2.4. HPLC analysis and validation 에 기술된 HPLC 조건으로 분석하였다. 분석결과, 모사프리드 약물 피크 는 약 3.4 분에 관찰되었다.

HPLC 분석결과 모사프리드의 검량식은 $y = 26339x - 3529.7$ ($R^2=0.999$) 이었으며, y 는 피크면적, x 는 약물의 농도를 의미한다 (Figure 7).

정제 하나에 포함된 모사프리드시트르산염이수화물의 양이 15.87 mg 이고, 용출 jar의 용량이 900 ml인 것을 고려하면 약물의 최대 용해 농도는 $17.63 \mu\text{g/ml}$ ($=15.87 \text{ mg} / 900 \text{ ml}$)이다. 또한 HQC, MQC, LQC, LOQ가 검량선 농도 범위 안에 들어야 함에 따라서 HQC를 $20 \mu\text{g/ml}$ 로 설정하고 그에 맞게 MQC, LQC를 각각 $10 \mu\text{g/ml}$, $5 \mu\text{g/ml}$ 으로 설정하였다. LOQ의 후보로는 $1 \mu\text{g/ml}$, $0.5 \mu\text{g/ml}$ 를 설정하였으나, $0.5 \mu\text{g/ml}$ 에서의 accuracy가 intra-day, inter-day 모두 $\pm 20\%$ 을 넘어서 LOQ로 쓰기 부적합했다. 따라서 signal to noise ratio가 10을 넘으며, precision, accuracy의 기준 모두를 만족시키는 농도 $1 \mu\text{g/ml}$ 을 LOQ 로 설정하였다. 밸리데이션 결과는 Table 7에 정리하였다.

3.3. *In vitro* dissolution test of mosapride sustained-

release tablets

우선 모사프리드 시판품인 가스모틴정에 대해 용출실험을 하였다 (Figure 8). 그 결과 용출시작 10분만에 가스모틴정 내부의 모사프리드 함량 100%에 대한 용출이 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이는 환자가 가스모틴정을 복용한 직후 1회 분량에 해당하는 모사프리드가 모두 방출되는 것을 의미하며, 오리지날약에서는 서방 효과를 거의 기대할 수 없다고 볼 수 있었다.

모사프리드의 서방화에 사용할 서방기제를 선택하기 위해서 Table 1의 구성에 따라 각기 다른 서방기제를 사용한 F1~F3를 타정해 용출시켜보았다 (Figure 9). 그 결과 서방효과는 HPMC K100M, Polyox coagulant, HPMC K4M 순으로 컸으며, 가장 효과적인 서방화를 보이는 고분자인 HPMC K100M을 서방기제로 선택하였다. 이 결과는 점도 등급이 높을수록 정제에 형성되는 겔층의 점도가 높아 서방화가 잘 일어난다는 기존의 연구 결과에서 예상되는 바와 일치했다 [22]. 이후 처방에서는 서방기제의 서방효과를 극대화 시키기 위해 직타법 대신 서방기제와 약물을 함유한 과립을 잡은 후 과립압축법으로 타정하는 방식으로 용출평가를 하였다. 구체적으로 서방기제와 모사프리드, 무수유당을 습식과립법으로 과립을 잡은 뒤 후혼합으로 추가적인 모사프리드, 무수유당, 활택제를 첨가하여 타정원료를 구성하였다. Table 2의 구성에 따라 형성

된 F4~F6은 후혼합되는 주성분의 비율에 따른 초기 시간대 용출률을 비교하기 위해 타정 및 용출되었다 (Figure 10). 후혼합 비율이 높아지면 초기 시간대 용출률이 증가할 것이라는 예상대로 후혼합 비율이 높은 F6가 나머지 F4, F5에 비해 증가된 용출률을 보였다. 하지만 용출 그래프의 기울기로부터 판단하였을 때, 목표로 설정한 이상적인 용출 패턴에 비해 F6의 용출속도는 약간 더 빨랐기 때문에 서방기제의 양을 늘린 F7, F8 조성 제제를 준비하여 용출시켜보았다 (Figure 11). 예상대로 서방기제가 많이 들어갈수록 서방화는 더 잘 일어났으며, 원래 설정한 목표 용출 패턴이 F6과 F7 사이에 위치하는 것을 알 수 있었다. 따라서 정제 하나 당 들어가는 HPMC K100M의 양을 25~50 mg에 맞추고 붕해제를 첨가하여 초기 용출률을 끌어 올리는 전략을 생각하였다. 구체적인 붕해제로는 F9~F15에선 crospovidone을, F16, F17에서는 좀 더 강력한 붕해제인 미결정셀룰로오스를 사용하였다. 우선 F9, F10, F11, F12에서는 초기 용출률을 높이기 위해 붕해제인 crospovidone을 순차적으로 증량하면서 적용해보았다 (Figure 12). Crospovidone의 양이 늘어남에 따라 용출률도 증가할 것이라는 예상과 달리 crospovidone의 양에 따른 용출률의 경향성은 발견되지 않았다. F10에서는 전반적인 용출률은 높아졌지만 HPMC의 서방효과가 나타나지 않고 용출곡선이 F7에서의 용출곡선과 같은 형태로 나타나는 결과가 관찰되었다. F9, F11, F12에서 18시간대 용출률이 100%가 되지 않는 것이 HPMC 양이 과

다하기 때문이라 판단하여 F13, F14, F15에서는 HPMC양을 줄이고 crospovidone의 양을 늘리는 식으로 조성 비율을 조절하였다 (Figure 13). 그 결과 1정당 HPMC양이 20 mg가 되었을 때 (F15) 비로소 18 시간대 용출률이 100%에 도달했으나 4시간대부터 80% 이상의 너무 빠른 용출을 보여 원하는 목표 용출 양상으로 보기엔 힘들었다. 따라서 F16, F17에서는 좀 더 강력한 붕해제인 미결정셀룰로오스를 붕해제로 사용하여 HPMC양과 함께 변화시켜 보았다 (Figure 14). 결과적으로 1정당 HPMC를 20 mg, 미결정셀룰로오스를 30 mg 사용한 F17에서 6~7시간대 66%, 9시간대 80% 이상의 용출률에 도달하였다.

4. Conclusion

최종적으로 정제당 주 약물인 모사프리드 5.29 mg, 필러인 무수유당 221.71 mg, 서방기제인 HPMC K100M 20 mg으로 형성된 과립에다 후 혼합으로 모사프리드 10.58 mg, 붕해제인 미결정셀룰로오스 30 mg, 필러인 무수유당 20.61 mg, 활택제인 마그네슘 스테아르산 3 mg을 혼합한 정제 처방 F17을 모사프리드 서방형 정제로 확정하였다. 이 처방에서 나타나는 용출패턴은 실험 전 설정한 이상적인 용출패턴과 비교했을

때 후반부 용출률은 비슷하나 초반부 용출률이 많이 낮은 것을 알 수 있다. 이는 이중층 정제를 생산하면 쉽게 해결할 수 있는 문제이나, 기존의 특허를 피하여 매트릭스 정제를 생산하다 보니 완벽하게 해결할 수 없는 부분이 있었다. 하지만 낮은 pH 환경에서는 모사프리드의 용해도가 높기 때문에 복용 후 처음 도달하게 되는 위에서의 용해/용출은 현재 DDW에서 평가한 결과보다 더 높을 것이라 예상된다. 더 정확하게는 본 실험에서 얻어진 용출 양상만으로는 체내에서의 약물 서방화까지 담보할 수 없으므로 비글견과 같은 생체에 정제를 투여 및 *in vivo* 평가를 하는 추가 실험이 필요할 것으로 생각된다.

References

1. Kazutaka Aoki, Hiroshi Kamiyama, Kiyomi Masuda, Yu Togashi, Yasuo Terauchi. Mosapride citrate, a 5-HT₄ receptor agonist, increased the plasma active and total glucagon-like peptide-1 levels in non-diabetic men. *Endocr J.*, 2013, 60(4): 493-499.
2. Yasuko Sakurai-Yamashita, Kohei Takada, Keiko Takemura, Kimihiro Yamashita, Akihito Enjoji, Takashi Kanematsu, Kohtaro Taniyama. Ability of Mosapride to Bind to 5-HT₄ Receptor in the Human Stomach. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 1999, 79(4): 493-496.
3. Arbab Sikander, Satya Vati Rana, Kaushal Kishor Prasad. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 2009, 403(1): 47-55.
4. U.S. FDA, Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000, 1-2.
5. Jack Cook, William Addicks, Yunhui Henry Wu. Application of

- the biopharmaceutical classification system in clinical drug development—an industrial view. *The AAPS Journal*, 2008, 10(2): 306–310.
6. Motoko Sakashita, Yamaguma Mizuki, Takanori Hashizume, Toshikazu Yamaguchi, Hisashi Miyazaki, Yutaka Sekine. Pharmacokinetics of the gastrokinetic agent mosapride citrate after intravenous and oral administrations in rats. *Arzneimittel-Forschung*, 1993, 43(8): 859–863.
 7. Taisei Mushiroda, Rika Douya, Eiji Takahara, Osamu Nagata. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug metabolism and disposition*, 2000, 28(10): 1231–1237.
 8. Naoyuki Yoshida, Hiroko Omoya, Shiro Kato, Tsugutaka Ito. Pharmacological effects of the new gastroprokinetic agent mosapride citrate and its metabolites in experimental animals. *Arzneimittel-Forschung*, 1993, 43(10): 1078–1083.
 9. Monique Curran, Dean Robinson. Mosapride. *Drugs*, 2008, 68.7:

981–991.

10. Masahiko Fujisawa, Takahisa Murata, Masatoshi Hori, Hiroshi Ozaki. The 5-HT₄ receptor agonist mosapride attenuates NSAID-induced gastric mucosal damage. *Journal of Gastroenterology*, 2010, 45(2): 179–186.
11. Seiji Futagami, Katsuhiko Iwakiri, Tomotaka Shindo, Tetsuro Kawagoe, Akane Horie, Mayumi Shimpuku, Yuriko Tanaka, Noriyuki Kawami, Katya Gudis, Choitsu Sakamoto. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *Journal of Gastroenterology*, 2010, 45(4): 413–421.
12. Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. *Sustained release type pharmaceutical composition containing mosapride or salt thereof*. WO2011111818 A1. 2011.
13. 풍림무약주식회사, 모사프라이드를 유효성분으로 함유하는 서방성 제제, KR 1020110055448, 2011.
14. Koichiro Tahara, Ken Yamamoto, Toshiaki Nishihata. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets

- prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. *Journal of Controlled Release*, 1995, 35(1): 59–66.
15. Lucy Cheong Wan, Paul Wan Sia Heng, Lee Fun Wong.
Relationship between swelling and drug release in a hydrophilic matrix. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993, 19(10): 1201–1210.
16. Ramona Konrad, Andreas Christ, Gerhard Zessin, Ulrich Cobet.
The use of ultrasound and penetrometer to characterize the advancement of swelling and eroding fronts in HPMC matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 163(1): 123–131.
17. Paolo Colombo, Ruggero Bettini, Patrizia Santia, Nikolaos Peppas. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel–layer behavior, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2000, 3(6): 198–204.
18. XXIII, US Pharmacopeia. The United States Pharmacopeia.
In: *Twentieth Revision, United States Pharmacopeia Convention, Rockville, MD*. 1995.

19. Nirogi Ramakrishna, Kandikere Vishwottam, Shukla Manoj, Mudigonda Koteswar, Joshi Chidambara, Praveen Varma. Validation and application of a high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for mosapride in human plasma. *Biomedical Chromatography*, 2005, 19(7): 539–548.
20. U.S. FDA, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2001, 4–6.
21. International Conference on Harmonisation, Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1), 2005, 9–13.
22. Lucy Wan Sai Cheong, Paul Wan Sia Heng, Lee Fun Wong. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system. *Pharmaceutical Research*, 1992, 9(11): 1510–1514.

Table 1 Composition of formulation 1, 2, 3 (All of the unit formula in tables is mg)

Formulation	F1	F2	F3
Mosapride citrate dihydrate	15.87	15.87	15.87
Lactose Anhydrous	262.32	262.32	262.32
HPMC K4M	30	–	–
HPMC K100M	–	30	–
Polyox	–	–	30
Mg. stearate	3	3	3
Total	311.19	311.19	311.19

Table 2 Composition of formulation 4, 5, 6

Formulation	F4	F5	F6
Mosapride citrate dihydrate	10.58	8.728	5.29
Lactose Anhydrous	241.42	243.27	246.71
HPMC K100M	25	25	25
Mosapride citrate dihydrate	5.29	7.142	10.58
Lactose Anhydrous	25.9	24.05	20.61
Mg. stearate	3	3	3
Total	311.19	311.19	311.19

Table 3 Composition of formulation 6, 7, 8

Formulation	F6	F7	F8
Mosapride citrate dihydrate	5.29	5.29	5.29
Lactose Anhydrous	246.71	221.71	196.71
HPMC K100M	25	50	75
Mosapride citrate dihydrate	10.58	10.58	10.58
Lactose Anhydrous	20.61	20.61	20.61
Mg. stearate	3	3	3
Total	311.19	311.19	311.19

Table 4 Composition of formulation 9, 10, 11, 12

Formulation	F9	F10	F11	F12
Mosapride citrate dihydrate	5.29	5.29	5.29	5.29
Lactose Anhydrous	221.71	221.71	221.71	221.71
HPMC K100M	50	50	50	50
Mosapride citrate dihydrate	10.58	10.58	10.58	10.58
Crospovidone	3.11	6.22	15.56	18.67
Lactose Anhydrous	17.5	14.39	5.05	1.94
Mg. stearate	3	3	3	3
Total	311.19	311.19	311.19	311.19

Table 5 Composition of formulation 13, 14, 15

Formulation	F13	F14	F15
Mosapride citrate dihydrate	5.29	5.29	5.29
Lactose Anhydrous	221.71	221.71	221.71
HPMC K100M	40	30	20
Mosapride citrate dihydrate	10.58	10.58	10.58
Crospovidone	16.22	26.22	36.22
Lactose Anhydrous	14.39	14.39	14.39
Mg. stearate	3	3	3
Total	311.19	311.19	311.19

Table 6 Composition of formulation 7, 16, 17

Formulation	F7	F16	F17
Mosapride citrate dihydrate	5.29	5.29	5.29
Lactose Anhydrous	221.71	221.71	221.71
HPMC K100M	50	35	20
Mosapride citrate dihydrate	10.58	10.58	10.58
MCC	–	15	30
Lactose Anhydrous	20.61	20.61	20.61
Mg. stearate	3	3	3
Total	311.19	311.19	311.19

Table 7 Result of HPLC analysis validation

Theoretical Conc. (μ g/ml)	Intra-assay (n=5)			Inter-assay (n=3)		
	Found Conc. (μ g/ml)	Precisio n (%, CV)	Accurac y (%)	Found Conc. (μ g/ml)	Precisio n (%, CV)	Accurac y (%)
20	22.11 \pm 0.03	0.15	110.57	20.64 \pm 1.20	5.80	103.22
10	10.97 \pm 0.02	0.18	109.66	10.25 \pm 0.55	5.32	102.53
5	5.46 \pm 0.01	0.09	109.11	5.15 \pm 0.25	4.77	103.00
1	1.18 \pm 0.01	0.50	118.14	1.12 \pm 0.05	4.40	111.50
0.5	0.65	0.35	129.33	0.62 \pm 0.02	3.44	124.19

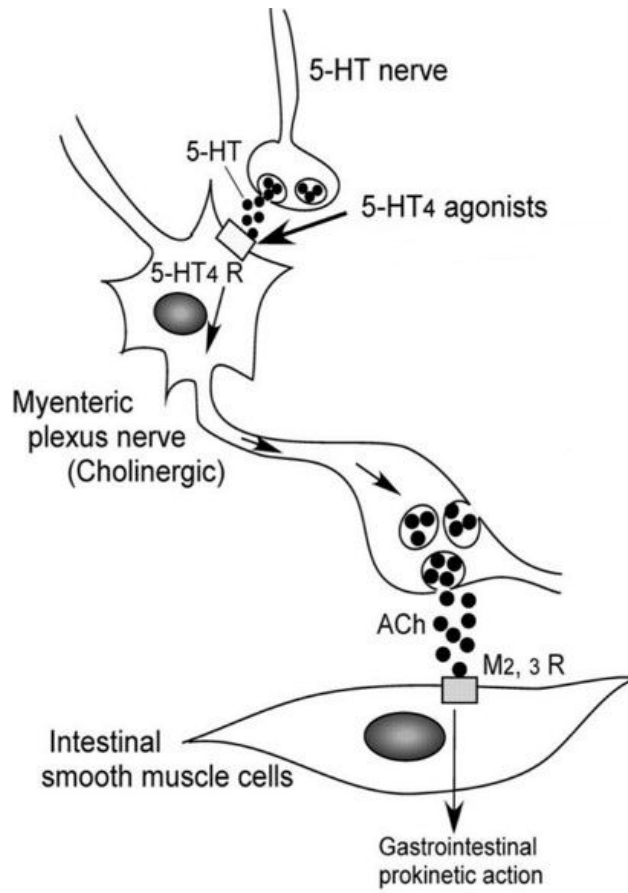


Figure 1 MoA of 5-HT₄ agonist.

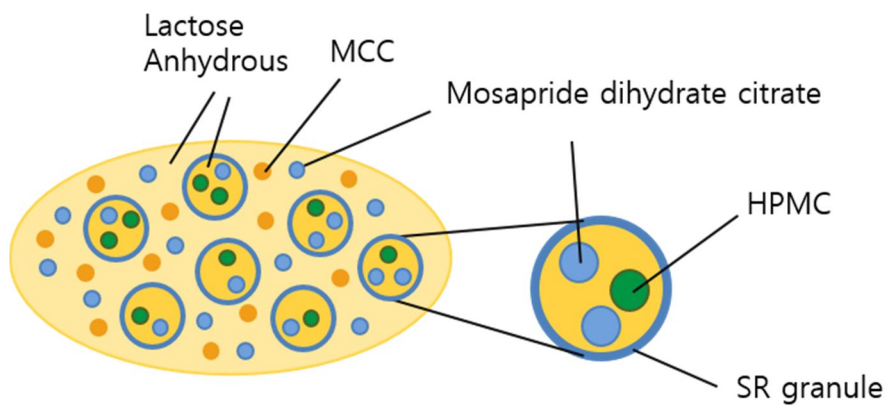


Figure 2 Schematic design of mosapride matrix tablet for sustained-release.

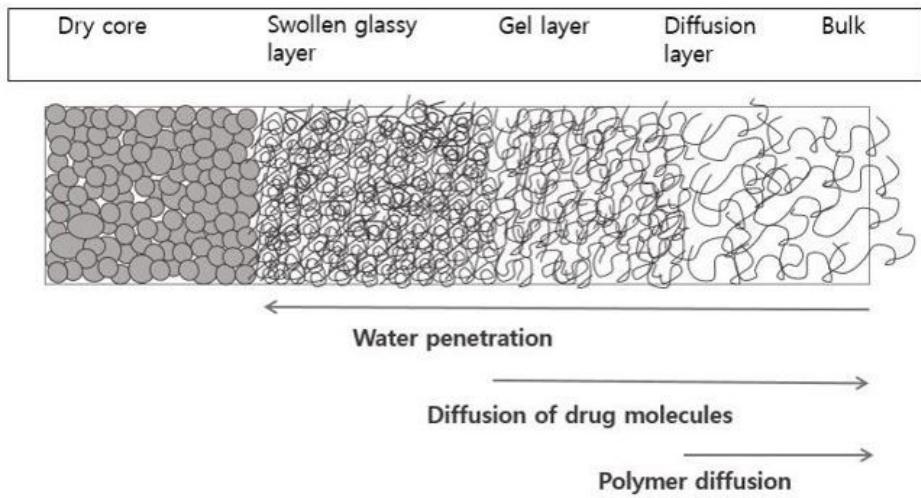


Figure 3 Sustained-release principle of hydrophilic polymer-containing tablet.

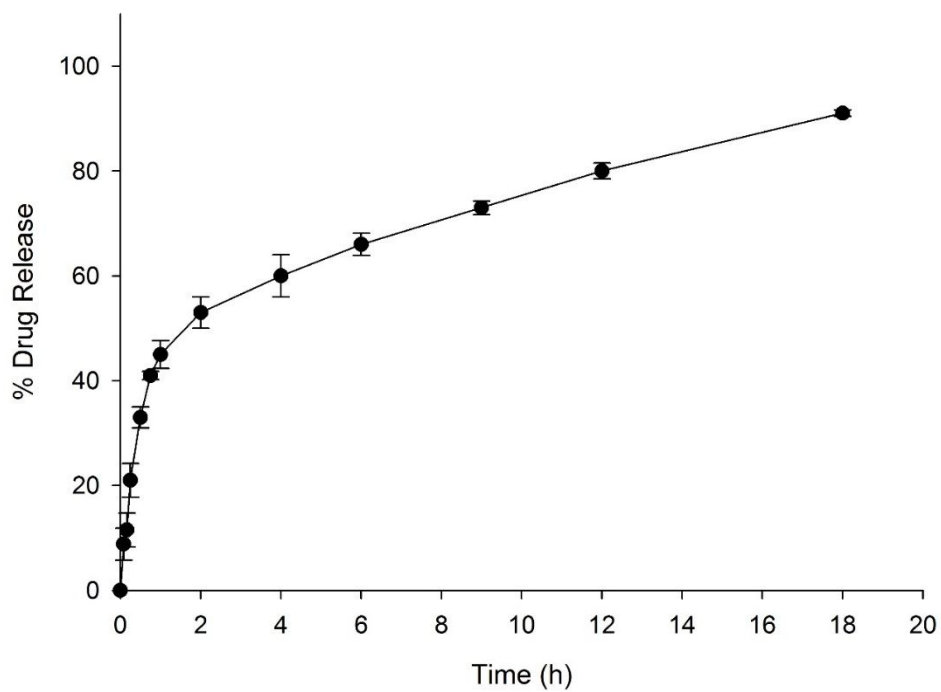


Figure 4 Ideal dissolution profile of mosapride matrix tablet for sustained-release.

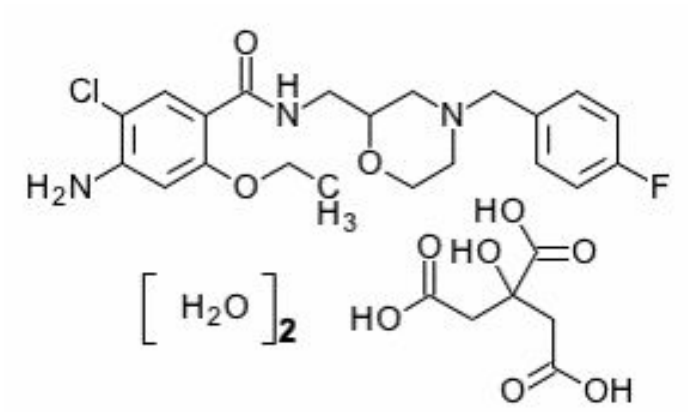


Figure 5 Chemical structure of Mosapride citrate dihydrate.

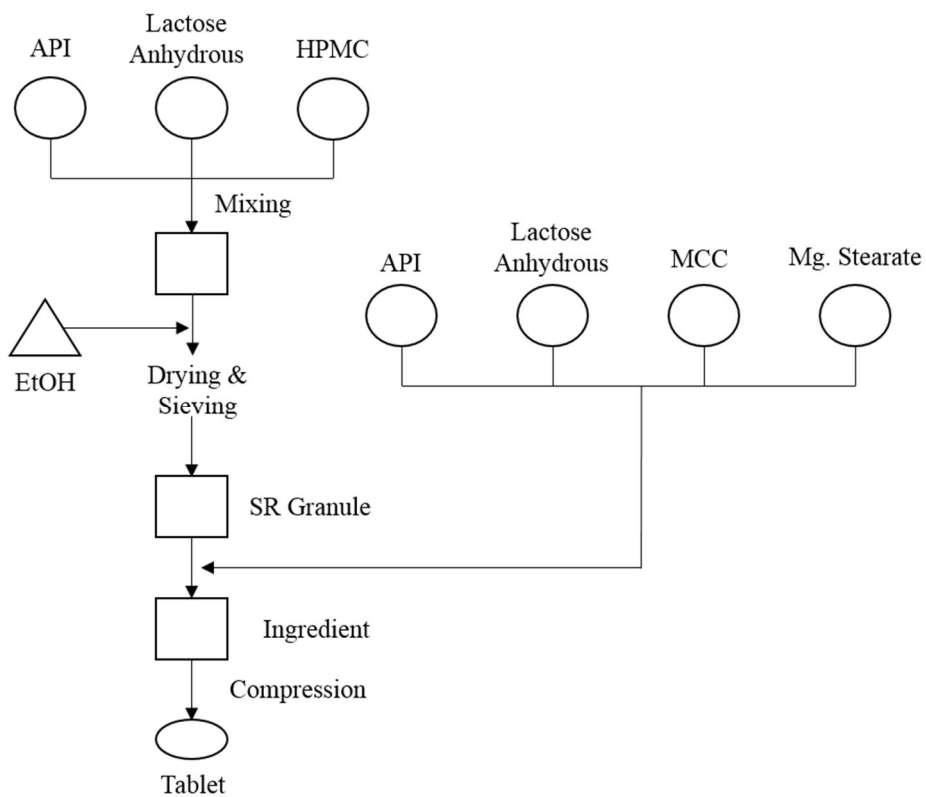


Figure 6 Manufacturing process of Mosapride matrix tablet for sustained-release.

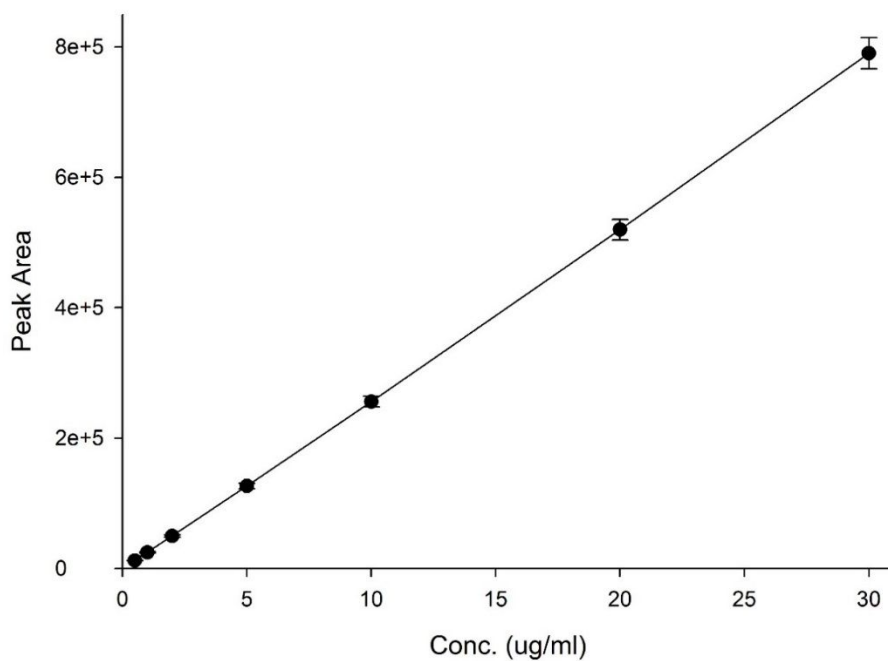


Figure 7 Calibration curve of Mosapride citrate dihydrate.

Regression equation is $y = 26339x - 3529.7$ and correlation coefficient (R^2) was 0.999.

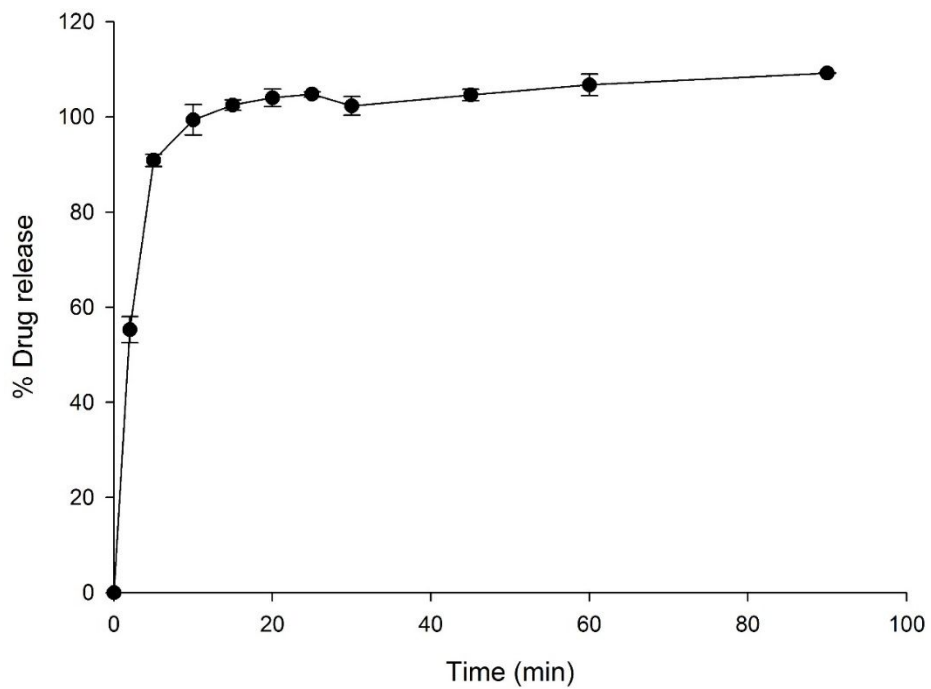


Figure 8 Dissolution profile of Gasmotin.

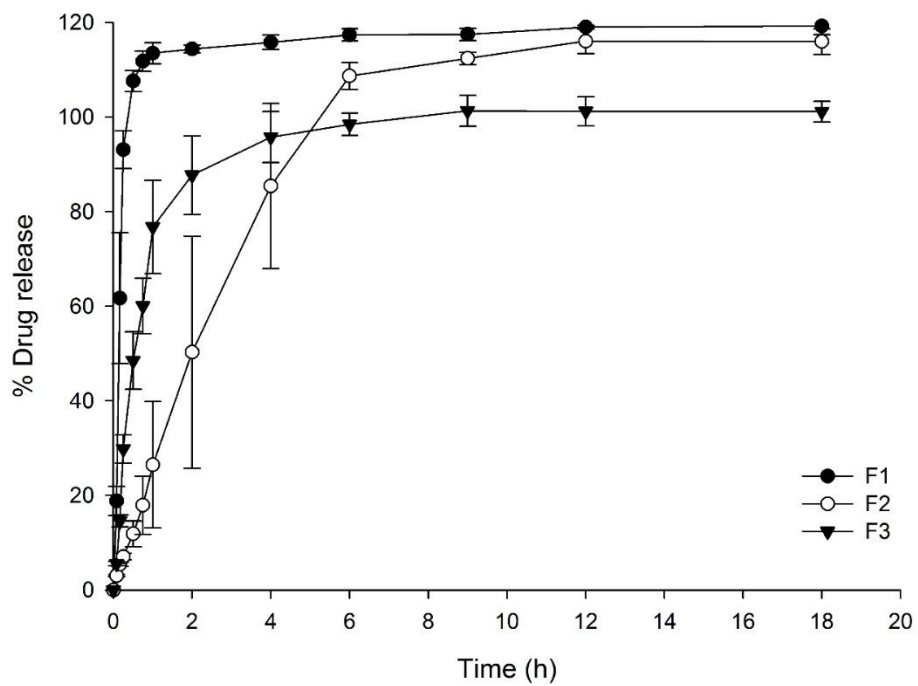


Figure 9 Dissolution profile of F1, F2, F3.

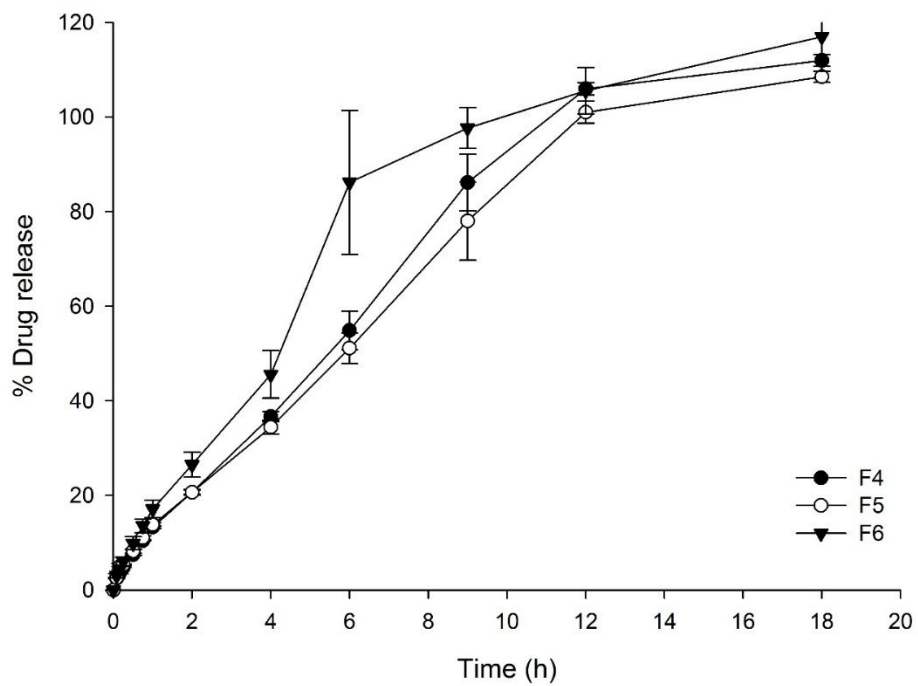


Figure 10 Dissolution profile of F4, F5, F6.

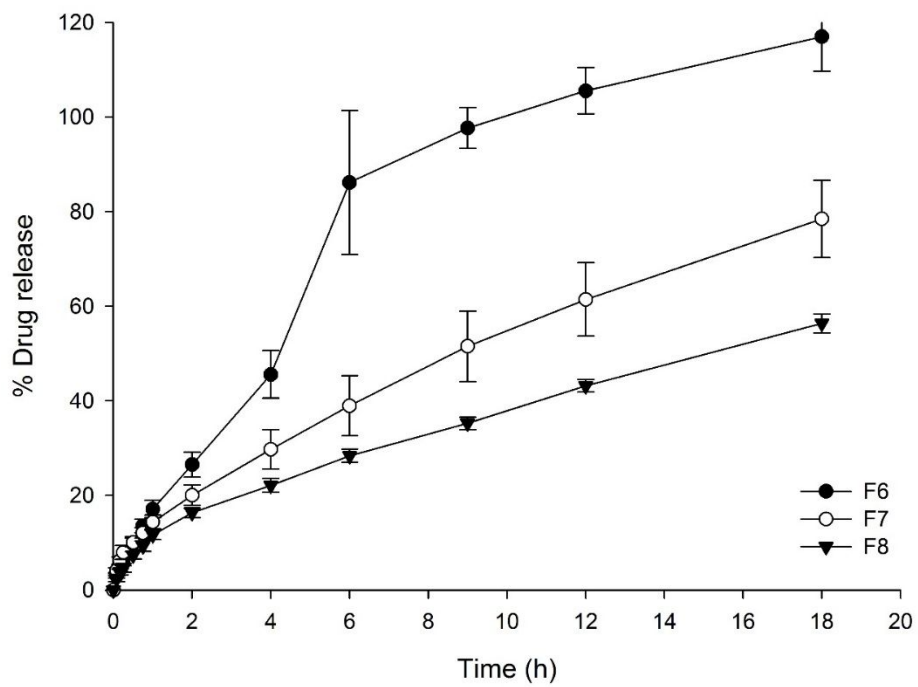


Figure 11 Dissolution profile of F6, F7, F8.

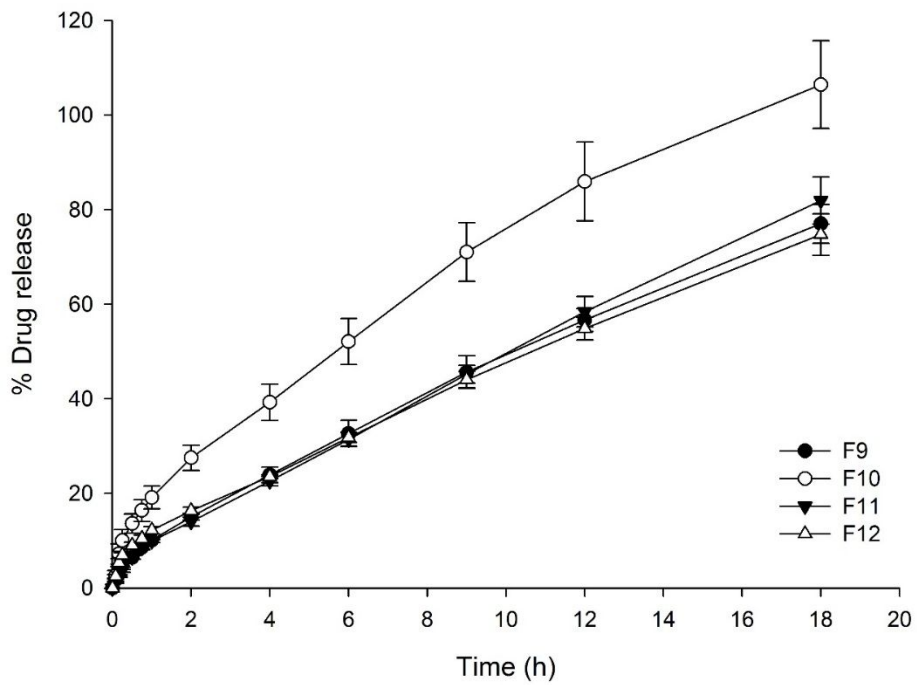


Figure 12 Dissolution profile of F9, F10, F11, F12.

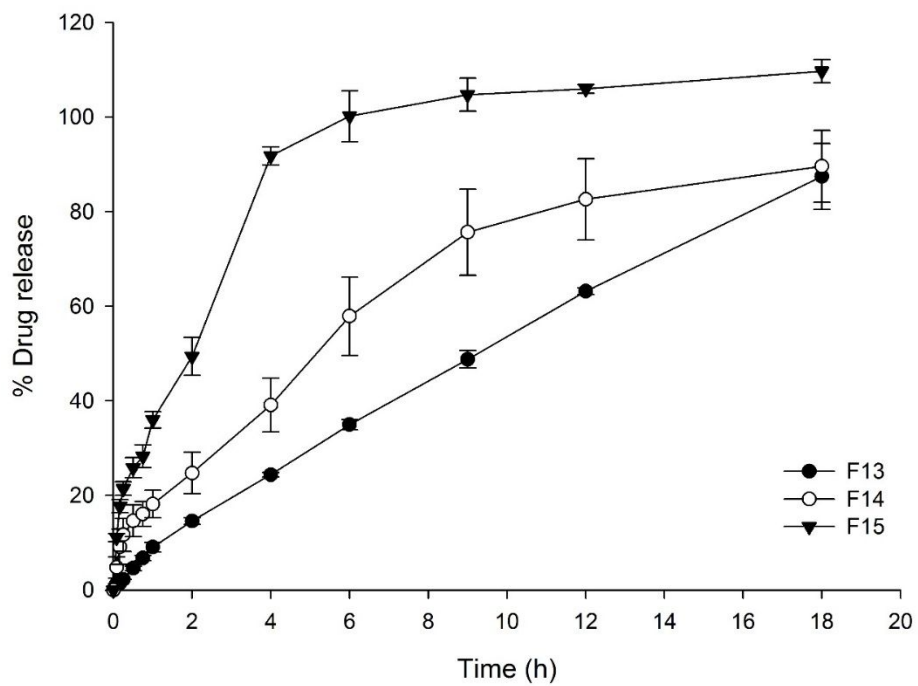


Figure 13 Dissolution profile of F13, F14, F15.

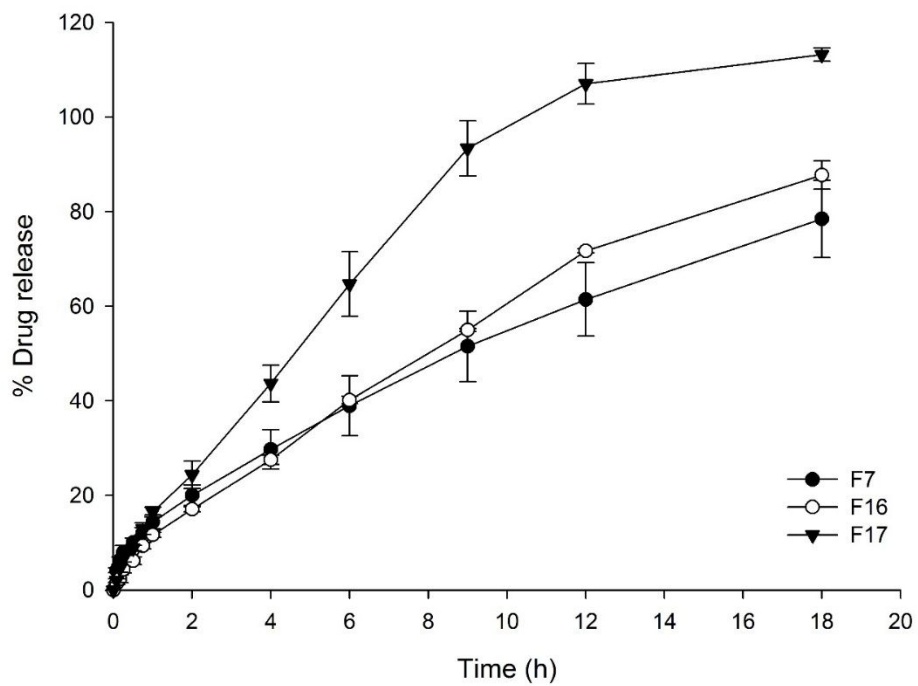


Figure 14 Dissolution profile of F7, F16, F17.

영문초록

Preparation and evaluation of mosapride matrix tablet for sustained release

Goen Kim

Dept. of Pharmaceutics, College of Pharmacy

The Graduate School

Seoul National University

Mosapride is a gastroprokinetic agent enhancing gastrointestinal motility. The usual oral dose is 5 mg, three times a day. As the indication of mosapride is 'GI symptoms associated with functional dyspepsia', it is usually prescribed to alleviate gastrointestinal disorder caused by other drugs. However, the frequent dosing schedule of mosapride can lower patient compliance. Thus, the

formulation that can last longer is needed, to change the dosing to once a day. The ideal dissolution profile of controlled-release mosapride was established. The ideal dissolution profile was set to 'above 33% at 1 hour, about 66% at 6 hours, above 80% at 9 hours'. Matrix-type tablets were prepared with a single station tablet machine. The weight was controlled to be 311.19 mg and hardness was about 80 N force. Shape was circular and diameter was 11 mm. The tablet dissolution test was conducted using a dissolution tester. Mosapride dissolution sample were analyzed using HPLC. Formulation composition was changed according to the result of the former formulation dissolution test. The most ideal profile was achieved from formulation 17. In vitro release of mosapride was successfully delayed.

Keywords : mosapride; sustained-release; matrix tablet; hydrophilic polymer; compliance.

Student Number : 2012-21563