


## 가용화 및 위 체류 시스템이 적용된 레바미피드 서방정에 대한 연구

문병관\*<sup>#</sup> · 김원경\*<sup>#</sup> · 손영준\*\* · 김승재\*\* · 박선재\*\* · 송정은\*\* · 강길선\*<sup>\*\*\*,†</sup> 

\*전북대학교 고분자나노공학과, \*\*전북대학교 바이오나노융합공학과,

\*\*\*전북대학교 고분자융합소재연구소

(2024년 7월 3일 접수, 2024년 9월 9일 수정, 2024년 9월 10일 채택)

## Research on Rebamipide Sustained-release Tablets Using Solubilization Technology and Gastric Retention System

Byungkwan Moon\*<sup>#</sup>, Won Kyung Kim\*<sup>#</sup>, Youngjun Son\*\*, Seung Jae Kim\*\*, Sunjae Park\*\*,  
Jeong Eun Song\*\*, and Gilson Khang\*<sup>\*\*\*,†</sup> 

\*Department of PolymerNano Science & Technology, Jeonbuk National University,  
567 Baekje-daero, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do 54896, Korea.

\*\*Department of Bionanotechnology and Bio-Convergence Engineering, Jeonbuk National University,  
567 Baekje-daero, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do 54896, Korea.

\*\*\*Polymer Materials Fusion Research Center, Jeonbuk National University,  
567 Baekje-daero, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do 54896, Korea.

(Received July 3, 2024; Revised September 9, 2024; Accepted September 10, 2024)

**초록:** 레바미피드는 장기간 치료가 필요한 위장 점막 병변 환자에게 널리 사용되는 약물로 소장 상부에서 흡수되는 좁은 흡수 영역을 가지고 있으며 낮은 pH에서 용해도가 저하되는 특징을 가지고 있다. 소장상부는 위장관의 영향으로 상대적으로 낮은 pH의 환경을 갖기 때문에 현재 레바미피드의 복용방법은 최적이지 않다. 따라서, 가용화 기술을 적용하여 낮은 pH에서의 용해도를 개선하고 위 체류 서방출 제형으로 만들어 주요흡수부위인 소장 상부에서 머무는 시간을 늘린 최적의 제형을 개발하는 것을 목표로 본 연구를 진행하였다. 이전의 연구에서 낮은 pH에서 용해도가 개선된 고체분산체를 제조하였고, 본 연구에서는 제조된 고체분산체에 탄산수소나트륨 및 서방화기체들을 조합하였다. 즉, 낮은 pH에서 용출이 개선되면서 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스와 카라기난 조합으로 서방출 패턴이 조절 가능한 위 체류 서방정을 개발하였다. 결론적으로 본 연구를 통해 레바미피드의 치료 효과를 최적화할 수 있는 새로운 제형의 잠재적 가치를 확인하였다.

**Abstract:** Rebamipide is a widely used drug for patients with gastrointestinal mucosal lesions that require long-term treatment. It has a narrow absorption zone in the upper small intestine and exhibits reduced solubility at low pH. Since the upper small intestine has a relatively low pH environment due to the influence of the gastrointestinal tract, the current method of administering rebamipide is not optimal. Therefore, this study aimed to develop an optimal formulation that improves solubility at low pH by applying solubilization technology and increases the retention time in the upper small intestine, the main absorption site, using a gastric-retentive sustained-release formulation. In previous research, a solid dispersion with improved solubility at low pH was prepared. In this study, the prepared solid dispersion was combined with sodium bicarbonate and sustained-release agents. Specifically, a gastric-retentive sustained-release tablet was developed that improves dissolution at low pH and allows for controlled sustained-release patterns through a combination of hydroxypropyl methylcellulose and carrageenan. In conclusion, this study confirmed the potential value of a new formulation that can optimize the therapeutic effect of rebamipide.

**Keywords:** rebamipide, sustained release, hydroxypropyl methylcellulose, carrageenan, floating system, gastric retention.

## 서 론

<sup>#</sup>These authors equally contributed to this work

<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.

gskhang@jbnu.ac.kr,  0000-0002-6452-5653

©2025 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

레바미피드(rebamipide, REB)는 점액 분비 촉진 작용을 통해 위장막을 보호하고 손상 세포의 이동 및 분화를 촉진하여 위장막의 재생에 도움을 주는 -2-퀴놀리논의 아미노산 유도체

이다.<sup>12</sup> REB는 다른 의약품인 프로톤 펌프 억제제, 칼륨 경쟁적 위산분비 억제제, H<sub>2</sub> 수용체 차단제, 제산제 및 위점막 보호제 등과 같이 위산 분비를 억제, 중화 및 보호하는 것이 아닌 점막 자체의 재생을 촉진하는 약효를 가지고 있어 장기간 치료가 필요한 위장점막 병변 환자에게 널리 사용된다.<sup>13</sup>

그러나 REB는 BCS class IV의 약물로 낮은 용해도 및 생체 이용률이 낮은 의약품이다.<sup>4</sup> 특히, 낮은 pH에서 용해도가 크게 낮아지는 경향을 나타낸다. REB의 주요 약물 흡수부위인 소장 상부는 위장관의 영향으로 낮은 pH를 나타내고 이로 인해 소장 상부에서 REB의 흡수율이 저하된다.<sup>5</sup> 따라서, 이전의 연구에서 고체분산체 기술을 통해 REB 고체분산체(REB-SD)를 제작하여 낮은 pH에서의 REB 용해도를 개선시켰다.<sup>4,6,7</sup>

그러나, REB-SD를 경구제로 개발하여 투여할 경우, 약물의 용해도가 증가하였으므로 흡수율은 증가될 수 있으나 주요 약물흡수부위인 소장 상부에서 약물이 오래 머무르는 않는다.<sup>8</sup> 따라서, 본 연구에서는 REB-SD를 활용한 위 체류 서방출 제형을 개발하여 REB의 복용을 최적화하고자 하였다.<sup>9</sup>

위장 내 부유 기술에 서방출 기술을 융합한 위 체류 서방출 시스템은 획기적으로 약물의 흡수 특성을 향상시키고 투약 빈도를 감소시키는 데 잠재력을 가지고 있어 큰 관심을 받고 있다.<sup>5</sup> 이에 따라 약물 방출에 부유 기술을 적용한 제형에 대한 다양한 연구가 보고되고 있다.<sup>10,11</sup> 위장 내 부유 기술은 약물을 위장관 상부에 유지시키는 원리를 기반으로, 이를 통해 약물이 위장관의 특정 부위에서 머무르는 시간이 증대되어 약물의 흡수가 촉진되고, 약물의 농도를 일정한 수준으로 유지하여 그 효과를 연장시킬 수 있다.<sup>12</sup> 즉, 주로 소장 상부에서 흡수되는 약물의 효능 최적화에 용이하다. 또한 투약 빈도의 감소로 인해 환자의 복용 순응도 및 편리함을 향상시킨다.<sup>13,14</sup>

부유 기술은 탄산수소나트륨(sodium bicarbonate, SBC)이 유체와 반응하여 이산화탄소를 생성함으로써 기포를 발생시켜 정제를 부유시키는 메커니즘으로 작동하기에 안전하고 효과적이므로 주로 사용된다.<sup>15,16</sup> 따라서 본 연구에서도 위 체류 제형에서 널리 사용되는 SBC를 사용하였다.

또한, 서방출 용출 패턴을 나타내는 제형 개발을 위해 수용성 고분자인 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)와 카라기난(carrageenan, CGN)을 사용하였다. HPMC는 친수성인 고분자로서 유체와 접촉 시 팽윤되어 매트릭스를 형성한 후 약물이 확산되어 서방출을 나타내기에 약물의 서방화에 적합한 고분자로 가장 널리 쓰이는 서방화기제이다.<sup>17</sup> 또한, 약물과의 호환성이 우수하고 등급에 따라 다양한 점도를 가진다.<sup>17,18</sup> CGN은 HPMC보다 점도가 낮고 열에 대한 안정성이 우수하며 형성된 매트릭스는 팽윤에 의한 확산과 침식 서방출 메커니즘을 동시에 가지므로 zero-order 방출을 달성하기에 적합하다.<sup>19,20</sup> 따라서 방출 메커니즘이 다른 HPMC와 CGN을 조합하여 약물 서방출을 제어하는데 시너지 효과를 낼 수 있다고 판단하여 HPMC와

CGN을 서방화기제로 선정하였다.<sup>21,22</sup>

또한, 제조된 REB-SD와 HPMC 및 CGN의 유동성을 향상시켜 원활한 타정을 하기 위해 습식과립법을 적용하였다. 습식과립의 원활한 과립화를 위하여 결합제인 저치환도-하이드록시 프로필 셀룰로오스(low-substituted hydroxypropyl cellulose, L-HPC)를 사용하였다. 또한 제조된 습식과립과 최종 분체의 흐름성 개선을 위해 활택제인 소듐스테아릴 푸마레이트(sodium stearyl fumarate, SSF)를 사용하였다.<sup>23,24</sup>

결론적으로 본 연구에서는 가용화가 적용되면서 동시에 서방출을 나타내는 REB-SD 위 체류 서방정의 개발을 위해,<sup>25,26</sup> 다음과 같이 실험을 진행하였다. 원료의 형태학적 평가를 위해 주사전자현미경(scanning electron microscope, SEM)으로 관찰하였고, 고체분산체의 습식과립화에 따른 물리화학적 변화 확인을 위해 FTIR 및 XRD로 습식과립물(wet granulate)을 평가하였다. 또한, 제조된 최종 분체(final blend)로 원활한 타정이 가능한지 평가하기 위해 부피밀도(bulk density, BD)/압축밀도(tapped density, TD) 시험을 통해 흐름성을 평가하였으며, 타정 후 경도, 부유에 걸리는 시간 및 부유 지속시간 등의 특성 평가를 진행하였다. 마지막으로 완성된 REB SD 위 체류 서방정과 대조약(무코스타 서방정 150 mg)을 평가하기 위해 용출 시험을 pH 6.8 및 pH 1.2에서 진행하였다.

## 실 험

**시약 및 재료.** 본 연구에서 사용한 REB는 한국의 이니스 트에스티로부터 제공받았다. HPMC(Methocel, 7cp 및 4000cp, colorcon, Korea)는 한국의 칼라콘으로부터, CGN(Gelacarin, 7cp, IFF, USA)와 SFF(Alubra, IFF, USA)는 한국의 파마라인으로부터 제공받았다. HPC-L과 SBC는 Sigma-aldrich에서 구입하였다. 실험에 사용된 모든 시약 및 재료는 약전 또는 HPLC 등급을 사용하였다.

**REB-SD 제조.** REB-SD는 선행 연구를 통해 개발한 방법에 따라 제조되었다.<sup>4</sup> 간단하게 말하자면, 먼저 Table 1의 REB, HPMC 및 계면활성제를 에탄올 용액(DW:EtOH=1:1)에 용해시킨 후 교반하여 수용액을 만든 뒤, 90 °C에서 2.5 mL/min의 유속으로 스프레이 건조기(SD-1000, Evela, Japan)를 통해 분무건조하였다. 분무건조 후 분말 형태로 수득하여 사용 전까지 데시케이터 안에 보관하였다.

**습식과립물 제조.** 분체의 유동성을 향상시켜 타정을 원활하게 하기 위해 분체를 습식과립화하였다. 습식과립물은 Table 1의 wet granule part와 같이 칭량한 후 30 mesh의 체에 걸러주고 잘 혼합하여 배치별로 연립액 적정량을 첨가해가며 제조하였다. 잔류 용매를 제거하기 위해 약 60 °C의 오븐에서 약 30분간 건조시킨 후 40 mesh의 체에 걸러 균일한 습식과립물을 수득하였다. 제조된 습식과립물은 사용하기 전까지 데시케이터에서 보관하였다.

**Table 1. Formulation of REB-SD Floating Tablet**

		Batch 1	Batch 2	Batch 3	Batch 4	Batch 5	Batch 6	Batch 7
REB-SD part	REB (mg)	150	150	150	150	150	150	150
	HPMC 7cp (mg)	450	450	450	450	450	450	450
	Poloxamer P407 (mg)	75	75	75	75	75	75	75
	NaOH (mg)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Sub-total (mg)	675.1	675.1	675.1	675.1	675.1	675.1	675.1
Wet granule part	REB-SD (mg)	675.1	675.1	675.1	675.1	675.1	675.1	675.1
	HPMC 4000cp (mg)	0	25	50	100	50	40	30675.1
	Carrageenan (mg)	0	0	0	0	30	40	50
	HPC-L (mg)	10	10	10	10	10	10	10
	Sub-total (mg)	685.1	710.1	735.1	785.1	765.1	765.1	765.1
Final blend part	Wet granule (mg)	685.1	710.1	735.1	785.1	765.1	765.1	765.1
	Sodium bicarbonate (mg)	20	20	20	20	20	20	20
	Sodium stearyl fumarate (mg)	5	5	5	5	5	5	5
	Total (mg)	710.1	735.1	760.1	810.1	790.1	790.1	790.1

**REB-SD, 습식과립물 및 원료의 형태학적 분석.** 원료, REB-SD 및 습식과립물은 주사전자현미경(S-3000N, Hitachi Co., Tokyo, 일본)을 사용하여 관찰하였다. 관찰을 위한 시료는 홀더에 탄소 테이프로 고정된 상태로 아르곤가스 환경 내에서 플라티넘-팔라듐 코팅을 진행하였다. 코팅 후 20 kV의 전압 조건에서 관찰하였다.

**REB-SD, 습식과립물 및 원료의 구조학적 분석.** REB-SD, 습식과립물 및 원료를 푸리에 변환 적외선 분광기(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR, GX, Perkin Elmer, Waltham, USA)로 분석하여 각 공정간 물리화학, 구조적인 변화가 발생했는지 확인하고자 ATR법으로 500-4000 cm<sup>-1</sup> 범위에서 측정하였다.

**REB-SD, 습식과립물 및 원료의 결정학적 분석.** REB-SD, 습식과립물 및 원료의 포접이 잘 이루어졌는지 확인하기 위해, X선 회절 분석기(X-ray diffractometer, XRD, MAX 2500, Japan)

로 결정성을 분석하였다. 선 회절은 0.3 mm의 투명한 유리 기관을 사용하였고, 샘플 적정량을 적정한 후 30 mA, 40KV의 조건으로 측정하였다.

**흐름성 평가.** 분체의 흐름성이 타정 공정에 적합한지 확인을 위해 최종 분체로 BD/TD 시험을 진행하였다. 각 배치별로 최종분체를 100 mL 매스실린더에 넣고 부피밀도(Bulk density, BD)를 측정한 후, 1250회 밀도시험기(COPLY Tapped Density Tester JV 200, UK)를 이용하여 압축밀도(Tapped density, TD)를 측정하였다. 측정한 BD와 TD로 흐름성 평가 지수인 카 지수(Carr's index) 및 하우스너 비율(Hausner ratio)를 계산하고, Table 2을 참고하여 각 배치별 흐름성을 평가하였다.

**REB-SD 위 체류 서방정 제조.** REB-SD 위 체류 서방정의 제조를 위해 RMB-SD 및 기타 부형제는 Table 3과 같이 각각 칭량한 후 타정하였다. REB-SD는 이전 연구에서 개발한 최적의 REB-SD를 사용하였다.<sup>7</sup>

REB-SD 위 체류 서방정 제조를 위해, Table 3과 같이 습식과립물과 SBC를 칭량 및 혼합 후 30 mesh에 체과하였다. 체과된 혼합물은 40 mesh에 체과된 SSF를 칭량한 후 충분히 혼합하여 활택하였다. 그 후 타정하여 REB-SD 위 체류 서방정을 제조하였다.

**REB-SD 위 체류 서방정 물성 평가.** REB-SD 위 체류 서방정의 타정성 확인을 위해 평균 경도, 최대 경도 및 타정압을 평가하였다. 또한 부유 능력의 평가를 위해 부유까지 걸리는 시간 및 총 부유 시간을 0.1 N HCl(pH 1.2) 용액 조건에서 평가하였다.

**REB-SD 위 체류 서방정 용출 평가.** REB-SD 위 체류 서방정의 서방출 평가를 위해 용출시험(USP, Apparatus 2, 패들

**Table 2. Carr's index & Hausner ratio. Carr's index = (Tapped density - Bulk density) / Tapped density × 100 & Hausner ratio = Tapped density / Bulk density**

Flow character	Carr's index	Hausner ratio
Excellent	≤ 10	1.00 - 1.11
Good	11 - 15	1.12 - 1.18
Fair	16 - 20	1.19 - 1.25
Passable	21 - 25	1.26 - 1.34
Poor	26 - 31	1.35 - 1.45
Very Poor	32 - 37	1.46 - 1.59
Very, very poor	≥ 38	≥ 1.60

**Table 3. BD/TD result and Mechanical properties of Batch 1~7**

	Batch 1	Batch 2	Batch 3	Batch 4	Batch 5	Batch 6	Batch 7	
Final-blend	Bulk Density	0.59	0.62	0.62	0.63	0.63	0.64	0.63
	Tapped Density	0.77	0.78	0.78	0.81	0.78	0.79	0.77
	Carr's index	23	21	20	22	19	19	18
	Hausner ratio	1.30	1.27	1.25	1.28	1.23	1.23	1.22
	CR	Passable	Passable	Fair	Passable	Fair	Fair	Fair
REB-SD floating tablet	Weight (mg)	710.09	735.09	760.09	810.09	790.09	790.09	790.09
	Tableting Force (kgf)	5.54 ± 0.2	5.25 ± 0.3	5.04 ± 0.3	4.81 ± 0.4	5.51 ± 0.4	5.72 ± 0.4	6.12 ± 0.5
	Hardness (N)	203 ± 5	205 ± 4	204 ± 2	204 ± 5	201 ± 7	204 ± 6	201 ± 10
	Max Hardness (N)	290	314	325	324	295	285	260
	Floating Lag Time (s)	42 ± 2	44 ± 1	44 ± 2	45 ± 2	52 ± 4	54 ± 4	54 ± 5
	Total Floating Time (h)	More than 12						10 ± 0.5

법을 진행하였다. 용출액은 0.1N HCl 용액(pH 1.2, 900 mL) 및 인산 완충 용액(pH 6.8, 900 mL)을 사용하였다. 온도와 패들 속도는 각각 37°C 및 100 rpm으로 유지하였고 시간별(1, 2, 4, 7, 10 및 12시간)로 시료를 채취하고 채취한 양과 동일한 양의 신선한 용출액을 채웠다. 그 후, 채취된 시료는 45µm 필터에 여과 및 희석 후 HPLC로 분석하였다. 적용한 용출률 계산식은 하기와 같다.

$$\text{용출률} = \{[(\text{측정값} - Y\text{절편})/\text{기울기}] \times \text{각 시점에 해당하는 용출액 부피}\} / (\text{유효성분 함량} \times 1000) \times 100 \times \text{희석배수}$$

**HPLC 분석.** 완성된 제형의 용출률을 계산하기 위해 HPLC 분석을 실시하였다. 희석된 시료는 HPLC 시스템(NS-4000 HPLC System, Futecs, Korea) 및 컬럼 오븐(AT-4000, Futecs, Korea)을 사용하여 분석하였다. 컬럼은 PRONTOSIL 120-5-C18 SH 컬럼(4.6 × 250 mm, 5, Bischoff Chromatography, Germany)이 사용되었다. HPLC의 세부 조건은 다음과 같다. 유속: 1.2 mL/min, 샘플 주입량: 20 µL, UV 검출 파장: 327 nm 및 컬럼 온도: 36.5 °C. 이동상 및 희석액은 물과 메탄올을 3:7 비율로 혼합하여 제작하였다.

## 결과 및 토론

**형태학적 관찰.** 원료의 형태는 분해 특성 및 타정성에 있어 매우 중요하다.<sup>17,18</sup> 예를 들면, 원료가 무정형 또는 결정형 구조를 갖는지, 입자 크기 또는 입자 분포도에 따라 정제의 형성에 영향을 끼친다. 또한 REB와 REB-SD를 비교하여 고체분산체가 잘 형성되었는지도 확인이 가능하다. 이러한 이유로 REB, REB-SD, HPMC, CGN 및 습식과립물은 SEM을 사용하여 관찰되었다. Figure 1에서 REB(a)는 막대형태의 결정성을 나타냈고 분무 건조하여 제조한 SD(b)는 무정형의 구

형태를 나타냈다. HPMC(c)와 CGN(d)은 모두 막대 형태를 가지고 있고 다양한 크기를 나타내어 높은 타정성을 나타낼 것으로 예상된다. 그리고, 제조된 습식과립물의 경우(Batch 1~7) 평균 입자 크기 200 µm로 잘 제조되었음을 확인하였으며, 포플레이션에 따라 과립의 형태가 달라짐을 확인하였다. Batch 1(e)의 경우 HPMC와 CGN없이 REB-SD로만 습식과립을 제조되어, 습식과립의 형태가 유지되지 않는 모습을 나타낸다. 일정한 모양의 REB-SD로 과립을 잡으려다 보니 제대로 형성이 되지 않는 것으로 보인다. Batch 2~4의 경우(f-h)HPMC를 혼합하여서인지 Batch 1(e)와 비교하여 보다 개선된 고체분산체를 형성하였다. Batch 5~7(i-k)의 경우 다른 형태의 CGN이 추가되어서인지, 보다더 조밀하고 밀집되어있는 과립을 형성하였다.

**구조학적 특성 분석.** 원료, 고체분산체 및 습식과립물의 구조학적 특성을 분석함으로써 물리 화학적인 상호작용 및 변화를 확인하였다. Figure 2의 FTIR 결과를 보면, REB의 특성 피크는 1728 cm<sup>-1</sup>(carboxyl groups의 C=O peak), 1642 cm<sup>-1</sup>(amide group의 C=O peak) 및 1388 cm<sup>-1</sup>(C-H peak)에서 나타났다. 고체분산체의 주요 물질인 HPMC의 주요 피크는 1050 cm<sup>-1</sup>에서 나타났다. 제조된 REB-SD에서도 해당 주요 피크들을 나타내었으며, Batch 1~7의 경우 REB-SD의 주요 피크가 변형되지 않았다. 이를 통해 REB-SD 제조 및 습식과립물 제조 과정 중 특이한 구조학적 변형이 없었음을 확인하였다.

**결정학적 특성 분석.** 고체분산체 기술은 약물의 결정성을 줄여 용해에 필요한 에너지를 낮춤으로써 약물의 용해도를 개선시킨다. 그렇기 때문에 원료 및 SD의 결정학적 특성 분석은 SD가 원활하게 제조되었는지를 평가하는데 용이하다. Figure 3과 같이 XRD 특성 평가 결과 REB-SD를 제조함에 따라 REB의 결정성이 낮아지는 경향을 나타냈으며, Batch

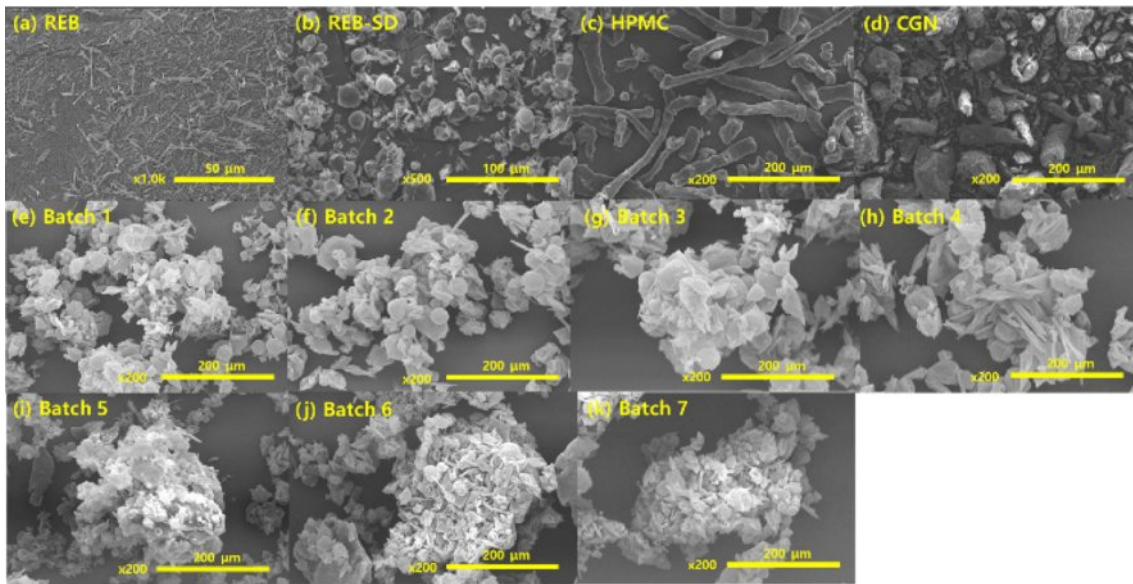


Figure 1. SEM image of (a) REB; (b) REB-SD; (c) HPMC; (d) CGN; all the Wet granulates of Batch 1-7 (e-k).

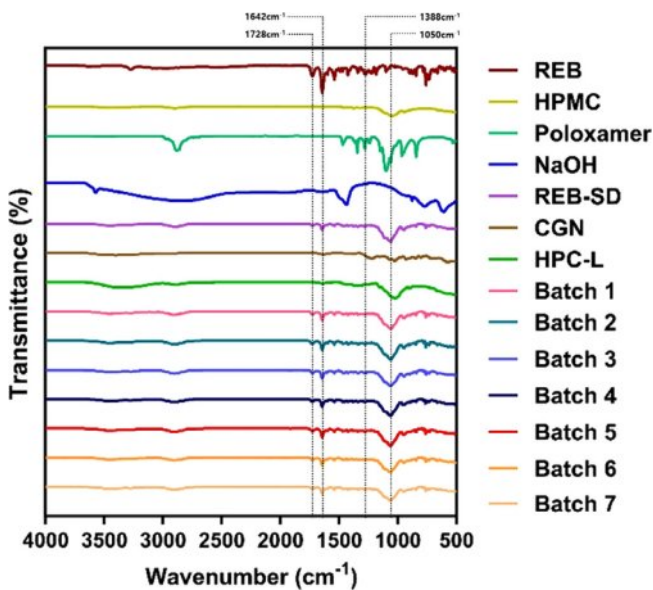


Figure 2. FTIR spectra of REB, HPMC, Poloxamer, NaOH, REB-SD, CGN, HPC-L and Batch 1~7.

1~7에서는 REB-SD의 패턴과 비교해보았을 때, 특이적인 결정 변화가 일어나지 않았음을 확인하였다.

**흐름성 평가.** BD/TD 시험을 통해 Batch 1~7의 최종 분체를 Table 3과 같이 평가하였다. 습식과립화가 제대로 되지 않은 Batch 1의 흐름성이 가장 좋지 않은 결과를 나타내었고, HPMC가 추가된 Batch 2~4에서 양호한 흐름성을 나타내었다. HPMC 및 CGN이 추가된 Batch 5~7의 경우 CGN의 영향으로, 습식과립이 양호하게 형성되어 더 우수한 흐름성을 나타내었다.

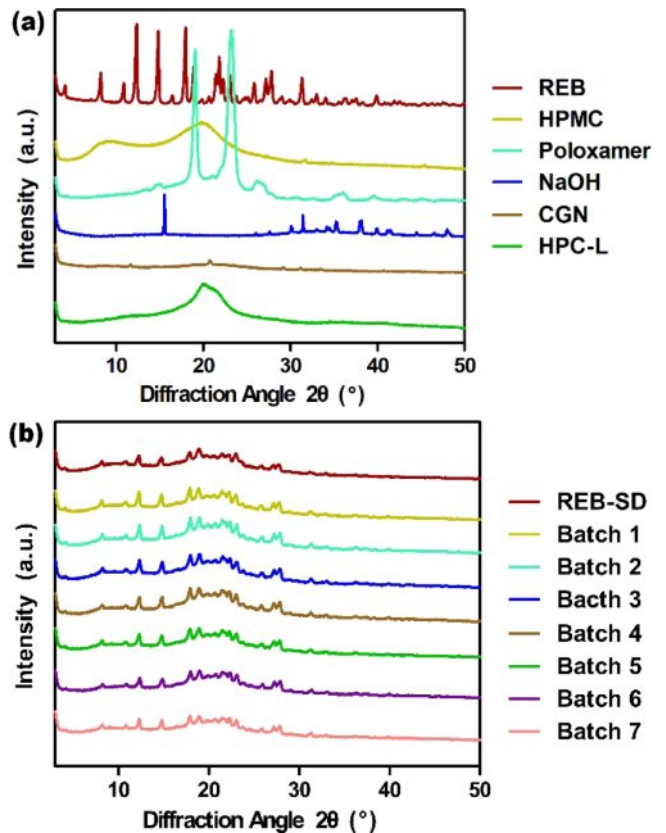


Figure 3. XRD analysis of (a) REB, HPMC, Poloxamer, NaOH, CGN, HPC-L; (b) REB-SD, Batch 1~7.

REB-SD 위 체류 서방정 제조 결과. REB-SD 위 체류 서방정(Batch 1~7)은 200N의 정도로 타정하였다. 타정 결과



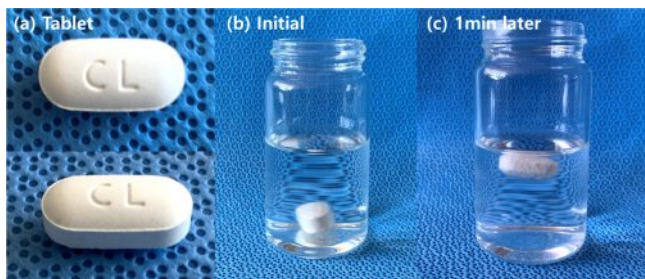
Table 3과 같이 200N을 타정하는데 약 4.8~6.1 kgf의 낮은 압력으로도 충분하였고, 최대 경도는 260~325N으로 좋은 타정성을 나타내었는데, 이는 주요 물질인 HPMC의 압축성이 뛰어나기 때문인 것으로 보인다.

또한, 제조된 REB 위 체류 서방정의 부유 능력 평가 결과 (Figure 4, Table 3), 초기에는 가라앉았으나 50초 내외의 시간이 지남에 따라 SBC가 이산화탄소를 생성하며 정제가 부유하였다. 부유한 REB-SD 위 체류 서방정의 대부분은 12시간 이상 부유 상태를 유지하였으며 Batch 7의 경우 평균 10시간 동안 부유상태를 유지하다가 그 이후에 정제 형태를 잃었다. 이는 Batch 7에 점도가 낮은 CGN의 비율이 높아 후반부에서 매트릭스를 유지하지 못하여 생기는 현상으로 사료된다.

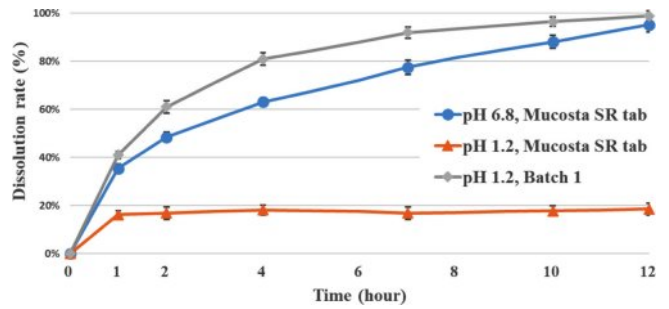
**REB 위 체류 서방정 용출 평가.** 본 연구에서는 용출 실험을 세차례로 나누어 진행하였다. 구체적으로 말하자면, (1) 대조약 및 시험약 비교(pH 6.8, pH 1.2), (2) HPMC screening (pH1.2) 및 (3) CGN screening(pH 1.2)의 용출 시험을 진행하였다.

**pH 6.8, pH 1.2 용출 시험(대조약 vs. 실험약 비교, Figure 5):** REB 위 체류 서방정의 필요성을 검증하고 평가하기 위해 Batch 1을 대조약(Mucosta SR Tab)과 pH 6.8 및 pH 1.2 조건에서 용출실험을 진행하였다. Figure 5를 보면, 대조약의 용출률은 pH 6.8에서는 정상적인 용출을 나타내지만, pH 1.2에서는 낮은 용출률을 나타내고 있다. 이는 REB의 용해도가 pH 1.2에서는 낮은 것으로부터 기인한다. 하지만, Batch 1에서는 pH 1.2에서도 용출률이 유지되는 모습을 나타내었는데, 이는 개선된 용해도를 가진 고체분산체가 용출률을 향상시킨 것으로 보인다. 또한, REB-SD는 저점도 HPMC를 matrix로 사용하였기 때문에 기본적으로 서방출을 나타내고 있음을 나타낸다.

**pH 1.2 용출 시험(HPMC 스크리닝, Figure 6):** REB 위 체류 서방정의 HPMC의 영향을 확인하고 적합한 분량을 선별하기 위해 REB 서방정의 용출 시험을 pH 1.2 조건에서 진행하였다. HPMC를 Batch 1에서 추가로 총 중량부 대비 3%, 6% 및 12%(Batch 2, 3, 4)씩 첨가하였다. Figure 6를 보면, 초반 용출속도가 빠르고 후반부로 갈수록 느려지는 전형적인 1차



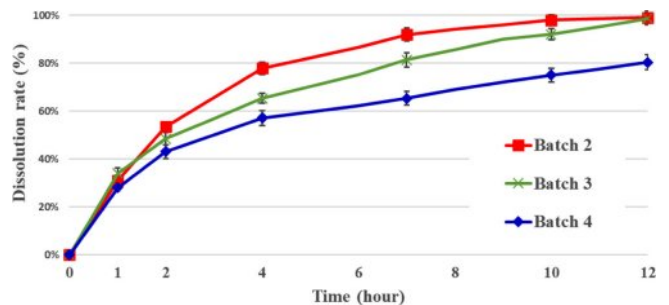
**Figure 4.** Floating test of Batch 1 (pH 1.2): (a) tablet; (b) initial; (c) 1min later.



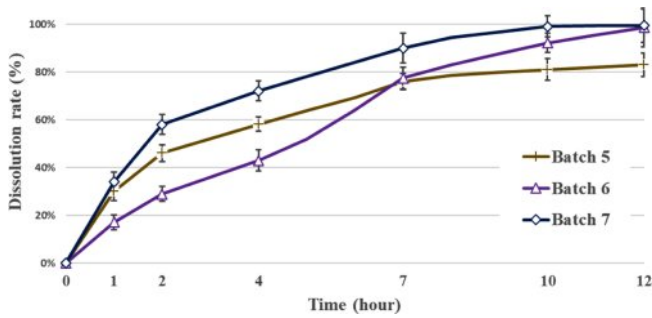
**Figure 5.** Dissolution test for Batch 1 and Mucosta SR tablet (Batch 1 & Mucosta comparison., pH 6.8 & pH 1.2).

용출을 나타냈고 HPMC의 양이 많을수록 용출이 느려지는 모습을 나타내었다. 용출 시험 초반에 정제에서 HPMC가 팽윤되기 전에 침식되며 빠른 용출률을 보이고, 중후반에는 HPMC가 충분히 팽윤되며 느린 용출률을 보인 것으로 사료된다. Batch 4(HPMC 12%)의 경우 최종 용출률이 낮아지므로 적합하지 않다고 판단하였고, Batch 2(HPMC 3%)는 충분한 서방출이 구현되지 않았다. Batch 3(HPMC 6%)이 가장 적합한 서방출을 나타내었으므로, Batch 3과 CGN을 조합하여 다양한 용출패턴을 확인하기 위한 추가 실험을 진행하였다.

**pH 1.2 용출 시험(CGN 스크리닝, Figure 7):** CGN(약 20~30cp)은 HPMC(약 4000cp)와 비교하여 상대적으로 적은 점도를 나타내며 이로 인해 정제에 매트릭스에 사용하였을 때 CGN이 상대적으로 낮은 서방성을 나타낸다. 따라서, Batch 3에 CGN을 적정량 추가하여 Batch 3과 Batch 4 사이의 용출 범위 내에서 다양한 용출 패턴을 기대하며 용출 실험을 추가로 진행하였다. 서방화 기체의 총량은 고정하고 HPMC:CGN 비율을 5:3, 4:4 및 3:5로 나누어 진행하였다(Figure 7). Batch 5(5:3)의 경우 HPMC에 CGN을 추가하자 서방기체의 양이 더 늘어서 그런지, 용출이 더 느려지며 최종 용출까지 같이 낮아지는 모습을 나타냈다. Batch 6(4:4)의 경우 초반부와 후반부 용출 속도가 비교적 비슷한 용출을 얻었다. 이는 CGN이 HPMC보다 상대적으로 팽윤 속도가 빨라 HPMC가 초반



**Figure 6.** Dissolution test for Batch 2, 3 and 4 (HPMC screening, pH 1.2).



**Figure 7.** Dissolution test for Batch 5, 6, and 7 (CGN screening, pH 1.2).

부에 침식되기 전에 CGN이 팽윤되며 HPMC의 침식을 막은 것으로 보인다. 중반부에서는 상대적으로 점도가 낮은 CGN에 의한 영향이 커 다른 Batch 5, 7과 비교하여 비교적 빠른 용출률을 나타내고 있는 것으로 보인다. 그리고 후반부로 갈수록 매트릭스가 HPMC에 의한 영향을 많이 받지만 CGN이 침식되며 미치는 영향 때문에, 약물의 방출 속도가 HPMC를 단독으로 사용했을 때처럼 느려지지 않고 비교적 빠른 속도로 약물이 서방출 되는 것을 확인하였다.<sup>18,19</sup> Batch 7(3:5)의 경우 상대적으로 점도가 낮은 CGN의 양이 많고 상대적으로 점도가 높은 HPMC의 양이 적어서인지 형성되는 매트릭스가 불안정한 것으로 보인다. 그렇기 때문에 용출 초반부에서 매트릭스가 버티지 못하고 붕괴된 것으로 보이고 그 이후에 샘플들간 편차가 큰 1차 방출 패턴을 나타내는 용출을 나타냈다.<sup>20</sup>

## 결론

이전 연구에서 개발한 REB-SD가 pH 1.2에서 약물 용해도를 크게 향상시켰다.<sup>4</sup> 이번 연구에서는 개발된 REB-SD를 위 체류 서방제형에 적용하고 추가로 최적화하기 위한 실험을 진행하였다. 기존의 REB-SD와 HPMC, CGN 및 SBC를 사용하여 REB-SD 위 체류 서방정을 개발하였고 개발된 REB-SD 위 체류 서방정은 부유된 채 약물을 서방출하며 pH 1.2에서도 높은 용출률을 유지하는 유의미한 결과를 나타내었다. 특히, 서방화기제인 HPMC와 CGN의 비율을 조절하여 Batch 6과 같이 12시간에 걸쳐 0차 방출에 가까운 용출 패턴을 얻어내었으며, 이를 통해 서방출의 용출조절에 용이한 제형임을 추가로 확인하였다. 현재 최적인 Batch 6과 같이 서방화기제인 HPMC와 CGN을 활용하면 해당 위 체류 서방출 제형뿐만 아니라 다양한 서방출 제형에서 방출 조절이 용이할 것으로 예상된다.

**감사의 글:** 본 연구는 산업통상자원부 재원으로 산업기술 평가관리원(KEIT)의 바이오산업핵심기술개발사업(20014222), 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단의 한-EU 공동

연구지원사업(2021K1A3A1A78097905), 및 교육부 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업(2023RIS-008)의 결과입니다.

**이해상충:** 저자(들)는 이해상충이 없음을 선언합니다.

## 참고 문헌

1. Yuji, N.; Toshikazu, Y. Rebamipide: A Gastrointestinal Protective Drug with Pleiotropic Activities. *Expert Reviews Gastroenterol.* **2010**, *4*, 261-270.
2. Arakawa, T.; Kobayashi, K. Rebamipide: Overview of Its Mechanisms of Action and Efficacy in Mucosal Protection and Ulcer Healing. *Dig. Dis. Sci.* **1998**, *43*, 5S-13S.
3. Qi, Z.; Jie, L.; Haixia, C.; Xiaoying, Z. Effect of Rebamipide on Quality of Peptic Ulcer Healing in Rat. *Dig. Dis. Sci.* **2009**, *54*, 1876-1883.
4. Moon, B.; Son, Y.; Kim, S. J.; Park, S.; Kim, W. K.; Song, J. E.; Formulation Design of pH Adjusted Rebamipide Solid Dispersions for Improved Solubility. *Polym. Korea.* **2024**, *48*, 299-304.
5. Das, S.; Kaur, S.; Rai, V. K. Gastro-retentive Drug Delivery Systems: A Recent Update on Clinical Pertinence and Drug Delivery. *Drug. Deliv. Transl. Res.* **2021**, *11*, 1849-1877.
6. Schittny, A.; Huwyler, J.; Puchkov, M. Mechanisms of Increased Bioavailability Through Amorphous Solid Dispersions: A Review. *Drug Deliv.* **2020**, *27*, 110-127.
7. Bhujbal, S.V.; Mitra, B.; Jain, U.; Gong, Y.; Agrawal, A.; Karki, S.; Taylor, L. S.; Kumar, S.; Zhou, Q. Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersion: A Review of Manufacturing Strategies. *Acta Pharm. Sin. B.* **2021**, *11*, 2505-2536.
8. Vinarov, Z.; Abdallah, M.; Aquendez, J. A. G.; Allegaert, K.; Basit, A. W. Braeckmans, M.; Ceulemans, J. Corsetti, M.; Griffin, B. T.; Grimm, M.; Keszthelyi, D.; Koziolk, M.; Madla, C. M.; Matthys, C.; McCoubrey, L. E.; Mitra, A. Reppas, C. Stappaerts, J.; Steenackers, N.; Trevaskis, N. L.; Vanuytsel, T.; Vertzoni, M.; Weitschies, W.; Wilson, C.; Augustijns, P. Impact of Gastrointestinal Tract Variability on Oral Drug Absorption and Pharmacokinetics: An UNGAP Review. *Europ. J. Pharm. Sci.* **2021**, *162*, 105812.
9. Huynh, D. T. M.; Tran, V. H.; Le, M. N. T.; Huynh, V. H.; Pham, D. T. Floating Tablets Incorporating Curcumin Solid Dispersion as a Potential Pharmaceutical Dosage form for Stomach Cancer Treatment. *CrossMark.* **2023**, *13*, 240-250.
10. Jigar, V.; Jai, M. Neha, P.; Kapil, D. Development and Optimization of Floating Tablets Containing Rebamipide. *Res. J. Pharm. Dosage Forms Tech.* **2020**, *12*, 7-12.
11. Ha, J. M.; Seo, J. W.; Kim, S. H.; Kim, J. Y.; Park, C. W.; Rhee, Y. S.; Park, E. S. Implementation of Quality by Design for Formulation of Rebamipide Gastro-retentive Tablet. *AAPS PharmSciTech.* **2017**, *18*, 3129-3139.
12. More, S., Gavali, K., Doke, O., Kasgawade, P. Gastroretentive Drug Delivery System. *J. Drug Delivery Therapeutics.* **2018**, *8*, 24-35.

13. Shin, B. S.; Kim, C. H.; Jun, Y. S.; Yoon, C. H.; Rho, J. I.; Lee, C. K.; Han, H. S.; Yoo, S. D. Oral Absorption and Pharmacokinetics of Rebamipide and Rebamipide Lysinate in Rats. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **2004**, 30, 869-876.
14. Tripathi, J.; Thapa, P.; Maharjan, R.; Jeong, S. H. Current State and Future Perspectives on Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* **2019**, 11, 119.
15. Das, S. R.; Panigrahi, B. B.; Pani, M. K. Formulation and Evaluation of Sucralfate and Metoprolol Succinate Bi-layer Floating Tablet as Gastro Retentive Drug Delivery System. *World J. Pharm. Medical Res.* **2019**, 5, 241-258.
16. Nepal, M. R.; Bhattarai, M.; Ranjit, S.; Pradhananga, B.; Maharjan, S.; Shah, S.; Shrestha, R.; Budhathoki, U. Design and Optimization of Bilayer Floating Gastroretentive Tablets of Metoprolol. *Indian J. Sci. Technol.* **2019**, 12, 42.
17. Nautyal, U., Gupta, D. Oral Sustained Release Tablets: An Overview with a Special Emphasis on Matrix Tablet. *Int. J. Health Biological Sci.* **2020**, 3, 06-13.
18. Rahul, K.; Nilkanth, B.; Nilesh, K.; A Review on Applications of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose and Natural Polymers for the Development of Modified Release Drug Delivery Systems. *Res. J. Pharm. Technol.* **2021**, 14, 1163-1170.
19. Gupta, V. K.; Hariharan, M.; Wheatley, T. A.; Price, J. C. Controlled-release Tablets from Carrageenans: Effect of Formulation, storage and Dissolution Factors. *Europ. J. Pharm. Biopharmaceutics.* **2001**, 51, 241-248.
20. Ainurofiq, A.; Choiri, S.; Drug Release Model and Kinetics of Natural Polymers-Based Sustained Release Tablet. *Latin Am. J. Pharm.* **2015**, 34, 1328-1337.
21. Nerurkar, J.; Jun, H.W.; Price, J. C.; Park, M. O.; Controlled-release Matrix Tablets of Ibuprofen Using Cellulose Ethers and Carrageenans: Effect of Formulation Factors on Dissolution Rates. *Europ. J. Pharm. Biopharmaceutics* **2005**, 61, 56-68.
22. Kim, S. G.; Weon, K. Y. Design of Swelling Gastroretentive Drug Delivery System for Sustained Release of Metformin. *J. Korea Academia-Industrial.* **2020**, 21, 215-222.
23. Airaksinen, S., Karjalainen, M., Kivikero, N., Westermarck, S., Shevchenko, A., Rantanen, J., Yliruusi, J. Excipient Selection Can Significantly Affect Solid-State Phase Transformation in Formulation During Wet Granulation. *AAPS PharmSciTech.* **2005**, 6, E311-E322.
24. Jennifer, W., Hong, W., Divyakant, D. Lubrication in Tablet Formulation. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* **2010**, 75, 1-15.
25. Patel, M. B.; Shaikh, F.; Patel, V.; Surti, N. I.; Controlled-Release Effervescent Floating Matrix Tablets of Metformin Using Combination of Polymers. *Int. J. Pharm. Pharmaceutical Sci.* **2016**, 8, 114-119.
26. Patel, M.; Shaikh, F.; Patel, V.; Surti, N.; Optimization of Glipizide Floating Matrix Tablet Using Simplex Lattice Design. *Indian J. Pharm. Sci.* **2021**, 83, 297-306.

**출판자 공지사항:** 한국고분자화학회는 게재된 논문 및 기관 소속의 관할권 주장과 관련하여 중립을 유지합니다.