

Gum 종류에 따른 구강점막 부착정제의 물성 비교

정비환·차봉진·권종원·양중익·민신희

동아제약 연구소

(1988년 2월 22일 접수)

Effects of Gums on Physical Properties of Oral Adhesive Tablets

Bee Hwan Chung, Bong Jin Cha, Jong Won Kwon, Joong Ik Yang and Shin Hong Min

Dong-A Pharm. Co., Ltd., Research Laboratories

(Received February 22, 1988)

Physical properties of oral adhesive tablets prepared with four kinds of gums for topical or systemic drug delivery were investigated. Oral adhesive tablets containing 5mg of brilliant blue (BB) were prepared from direct compression. Viscosity of 2% gum solutions, water absorption, fracture resistance, stickiness of tablets, and dissolution of BB in pH 6.8 dissolution medium were tested. Acacia showed good stickiness and fracture resistance, and tragacanth showed good retarding effect on the release of BB from tablets. Therefore, tablets with varying ratios of acacia and tragacanth were prepared and their physical properties were examined. In conclusion, it was possible to obtain some adequate properties by compounding acacia and tragacanth.

구강점막은 간장초회통과 효과를 피할 수 있기 때문에 경구로 흡수가 불안정한 약물에 대하여 구강점막을 통한 투여가 시도되어 왔다¹⁾. 또한 아프 타성 구내염 등 구강내 질환에도 국소적인 방법으로 구강점막투여가 시도되었다^{2,3)}.

그러나 구강점막투여는 타액의 다량분비와 저작 운동 때문에 장시간 적용이 어렵다⁴⁾. 따라서 본 연구에서는 국소 및 전신작용을 목적으로 여러가지 gum을 이용하여 구강에 쉽게 적용할 수 있는 정제를 제조하고 이의 수분 흡수력, 경도 및 부착력 등을 측정하였다. 또한 지표물질로 brilliant blue(BB)를 사용하여 용출시험을 실시하였고 gum류의 조성을 변화시켜 적절한 정제 물성을 얻을 수 있는가를 실험하였다.

실험방법

시 료

본 실험에서는 acacia(K. P.), karaya(Meer

Corp. USA), xanthan(U. S. P.) 및 tragacanth(K. P.) 분말을 사용하였다.

정제의 제조

중량 300mg의 정제당 BB(Sigma Co.)를 5mg 함유하도록 BB를 각 gum과 적절히 혼합하여 hydraulic press(지름 13mm, Carver Laboratory Press Model C, Fred S. Carver Inc.)로 6000 kg/cm²의 압력으로 타정하였다.

점도 측정

4가지 gum에 대하여 각 2% 수용액을 만들고 기포를 제거한 후 20°C에서 점도계(portable viscotester VT-04, Rion Co.)로서 점도를 측정하였다.

수분 흡수력시험

제조한 정제에 대하여 직경 9cm의 페트리 접시에 0.5cm의 두께로 1% agar plate를 만든 다음, 정제를 올려 놓고 24시간까지 일정시간 간격으로 정제를 배지에서 제거하여 중량을 측정하여 흡수된 물의 양을 계산하였다.

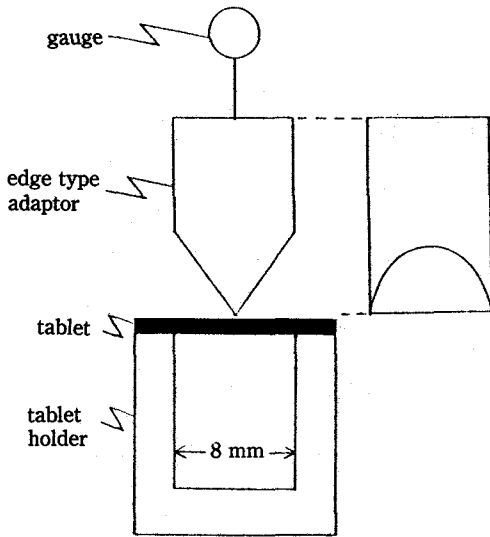


Figure 1—Fracture resistance test system used in this study.

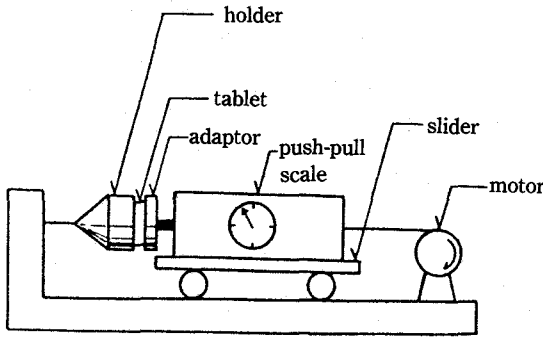


Figure 2—Stickiness test system used in this study.

경도측정

정제를 시료별로 3-5개씩 취하여 Fig. 1과 같이 8 mm의 간격이 있는 holder위에 정제를 수평으로 올려 놓고 push-pull scale(Imada Co.)로 정제가 파쇄될 때의 압력을 측정하였다.

부착력시험

정제를 시료별로 3개씩 취하여 Fig. 2와 같이 줄로 고정되어 있는 holder에 정제의 한면을 접착제로 부착시키고 push-pull scale의 adaptor 부위에 물을 0.5 ml씩 떨어뜨리고 미리 holder에 고정된 정제의 부착되지 않은 면을 adaptor에 0.5 kg의 압력으로 10초간 압착한 뒤 10분간 방치하였다. 다음 push-pull scale을 slider에 고정시켜 전원을 넣어 slider가 일정속도(6.3 mm/sec)로 움

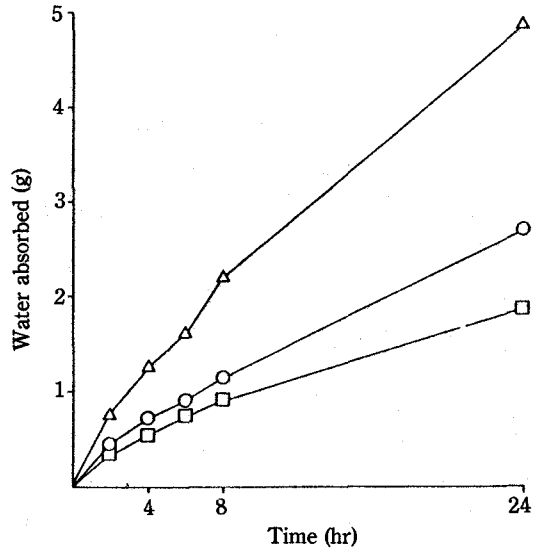


Figure 3—Water absorption profiles of oral adhesive tablets with different gums.

Key: △, xanthan; ○, karaya; □, tragacanth

직하게 하여 정제가 떨어지는 순간의 장력을 push-pull scale로 측정하였다.

용출시험

정제를 시료별로 3개씩 취하여 대한약전 용출시험법 제 1법에 따라 시험하였다. 용출시험기는 Japan Spectroscopic Co.의 Dt-600을 사용하였다. 회전축에서 검체통을 제거하고 난 뒤 연결반의 밑 부분에 물을 0.5 ml씩 떨어뜨리고 정제를 0.5 kg의 힘으로 10초간 압착한 다음 37°C의 pH 6.8 완충액 900 ml에 넣고 100 rpm에서 18시간 용출시험을 행하였다. 이 때 일정시간 간격으로 용출액을 3 ml씩 취하여 파장 630 nm에서 흡광도를 측정하였다. 매 용출액 채취후 즉시 시험액 3 ml를 넣어 용량을 일정하게 유지하였다.

실험결과 및 고찰

acacia, xanthan, karaya 및 tragacanth의 2% 수용액의 점도는 각각 2, 570, 650 및 1,100 cps로 나타났다. xanthan, karaya 및 tragacanth를 써서 만든 정제가 agar plate 상에서 24시간까지 매정당 흡수된 물의 g수를 Fig. 3에 나타내었다. 이 두 가지 실험에서 acacia는 물에

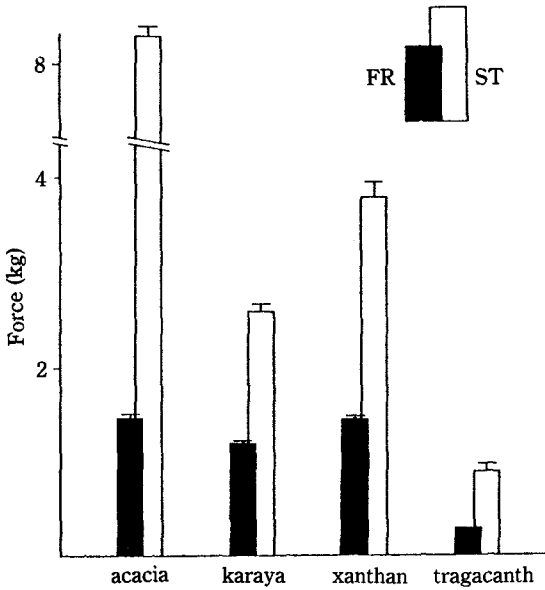


Figure 4—Fracture resistance (FR) and stickiness force (ST) of oral adhesive tablets with different gums.

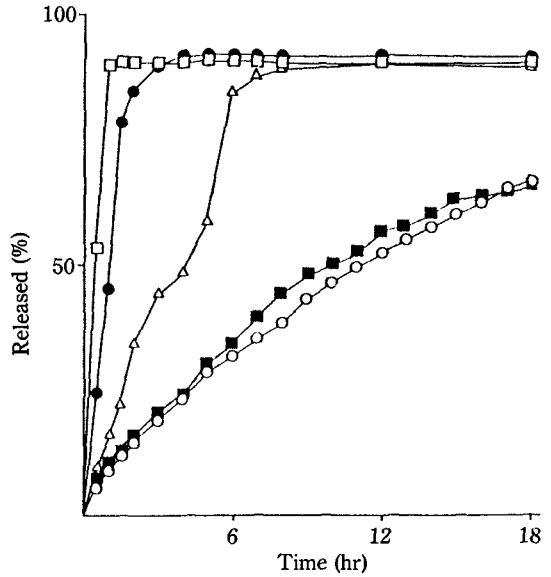


Figure 6—Release profiles of brilliant blue from oral adhesive tablets with varying ratios of acacia to tragacanth in pH 6.8 dissolution medium.

Key: □, 1:0; ●, 3:1; △, 1:1; ◇, 1:3; ○, 0:1

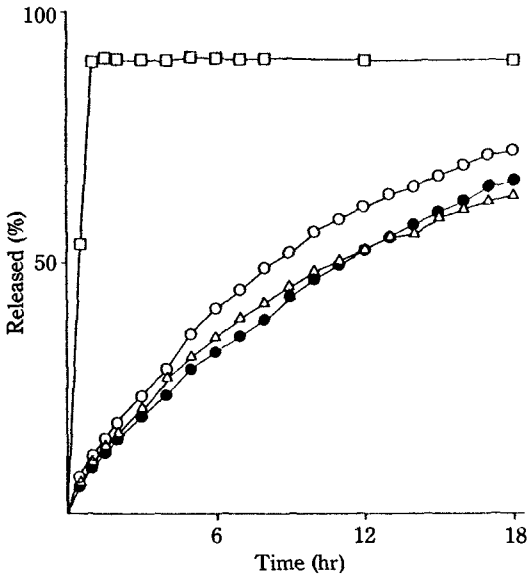


Figure 5—Release profiles of brilliant blue from oral adhesive tablets with different gums in pH 6.8 dissolution medium.

Key: □, acacia; ○, karaya; ●, tragacanth; △, xanthan

녹아서 매우 점도가 낮은 용액을 형성하므로 흡수력 시험은 할 수 없었고 acacia 만으로는 구강점막 부착형 정제의 제조가 불가능할 것으로 판단되었다.

Fig. 4에는 4가지 gum으로 제조한 정제의 경도 및 부착력을 나타내었다. 국소 및 전신작용을 목적으로 한 구강점막 부착형 정제는 구강내에서 물리적인 힘을 많이 받게 되므로 일정시간 일정한 양상으로 약물을 방출하기 위해서는 정제의 경도 및 부착력이 중요하며 흡수력은 점착력과 관계되므로 구강점막 부착형 정제에는 acacia와 xanthan이 양호할 것으로 생각되었다.

Fig. 5에는 1정당 BB를 5mg 함유하는 정제에 대하여 pH 6.8 완충액에서 용출시험을 행한 결과를 나타내었다. acacia를 써서 만든 정제는 1시간 내에 90% 정도가 용출되었고 tragacanth를 써서 만든 정제는 xanthan을 써서 만든 정제와 비슷한 용출거동을 보여 주었으나 tragacanth를 사용한 쪽이 더 일정한 속도로 용출되었다. 타액의 pH는 5-8의 범위에서 변하는 것으로 알려져 있어서 시험액으로는 용출시험에서 많이 쓰이는 pH 6.8 완충액을 사용하였다.

이상의 실험에서 구강점막 부착형 정제의 중요한 조건으로 생각되는 3가지 물성에 있어서 경도 및 부착력은 acacia가, BB의 용출시연 효과는 tragacanth가 우수하였으므로 적절한 정제의 물성

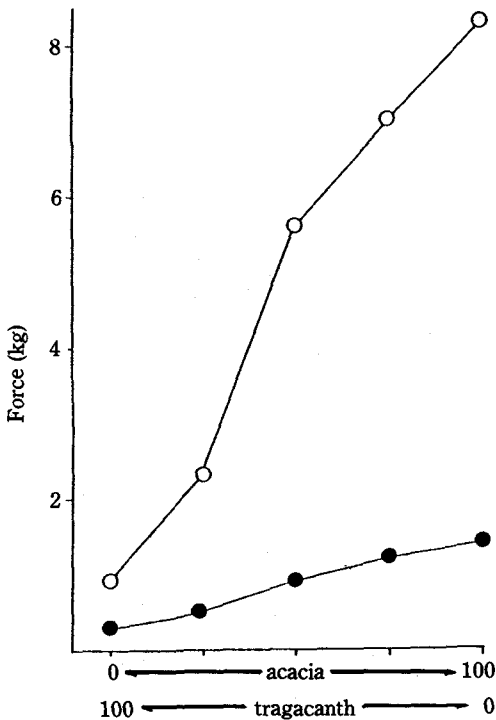


Figure 7—Fracture resistance and stickiness profiles of oral adhesive tablets with varying ratios of acacia and tragacanth.

Key: ○, stickiness; ●, fracture resistance

을 얻고자 acacia와 tragacanth의 중량비를 1:3, 1:1 및 3:1로 변화시키고 BB를 5mg 함유하는 정제를 제조하여 용출시험, 경도, 부착력 시험을 행하였다.

Fig. 6은 acacia 및 tragacanth의 중량비의 변화에 따라서 BB의 용출 양상이 변화되는 것을 나타낸다. Fig. 7은 acacia 및 tragacanth의 중량비의 변화에 따른 정제의 경도 및 부착력을 나타낸 것으로서 acacia의 중량비가 증가함에 따라 경도 및 부착력이 증가하는 것을 나타낸다.

이상의 실험으로 acacia와 tragacanth를 적절히 혼합함으로써 구강점막 부착형 정제의 물성을 조절할 수 있음을 알았으며 생물약제학적인 면에서 좀 더 연구가 필요하다고 생각된다.

문 헌

- 1) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu and T. Nagai, New mucosal dosage form of insulin, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810 (1981)
- 2) T. Nagai, Y. Machida, Y. Suzuki and H. Ikura, Method and preparation for administration to the mucosa of the oral or nasal cavity, *Japanese Patent* 1,177,734, May 13, 1983
- 3) Y. Suzuki, H. Ikura, G. Yamashita and T. Nagai, A method for treating an injured part on an oral mucosa and covering material for use thereof, *Japanese Patent* 1,138,989, March 11, 1983
- 4) K.D. Brenecker, H. Stempel and G. Klein, Novel concept for a mucosal adhesive ointment, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 548 (1984)
- 5) T. Nagai, *Advances in Drug Delivery Systems*, Elsevier, New York, 1986, p.121-134