

## 지속성 구강점막 부착형 Acyclovir 정제의 제조 및 평가

박양환·정비환·차봉진·권종원·양중익·민신희

동아제약(주)연구소

(Received January 12, 1990)

### Preparation and Evaluation of Sustained Release Oral Adhesive Type Acyclovir Tablet

Yang Hwan Park, Bee Hwan Chung, Bong Jin Cha, Jong Won Kwon, Junnick Yang and Shin Hong Min

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., 47-1 Sanggal-ri, Kiheung-up, Yongin-gun, Kyunggi-do, Korea

**Abstract**— An oral adhesive tablet of acyclovir [9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine] for herpetic stomatitis was prepared and its physical properties were evaluated. 300 mg weighed tablets containing 30 mg of acyclovir were prepared with six kinds of polymers from direct compression, and the stickiness, fracture resistance and dissolution in pH 6.8 buffer solution were tested. HPMC and MC showed good stickiness and fracture resistance, and their dissolution rates were significantly different from each other. Three factors-HPMC:MC ratio, acyclovir content, compression force-were chosen as an important factor of manufacture and factorial analyses for these three factors were carried out. Eight kinds of formulations from different combination of three factors were prepared and tested in stickiness, fracture resistance and dissolution in pH 6.8 buffer solution. Dissolution rate was significantly affected by polymer ratio, fracture resistance was affected by compression force, and stickiness was not significantly affected by acyclovir content and polymer ratio.

**Keywords** □ Acyclovir, Matrix tablet, Stickiness, Fracture resistance, Dissolution, Factorial design

Acyclovir[9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine]는 항 virus 제로 herpes simplex virus( $ED_{50}=0.1\sim 1.0\mu M$ ) 및 varicella zoster virus( $ED_{50}=1.26\sim 2.5\mu M$ )에 대해 선택적이며 강력한 항 virus 작용을 나타낸다.<sup>1-4)</sup> 이 약물은 경구 및 정맥주사로 투여되며 국소적으로 피부와 눈에 적용된다.

Herpes virus에 감염되었을 때 주증상 부위는 구강, 입술 및 눈 등으로 포진과 함께 심한 가려움과 동통을 수반하는데, 이 중 구강내에 발생하는 herpes성 구내염에는 약물을 환부에 직접 작용시키기 가 곤란하다. 따라서 국소적으로 사용하여 치료효과를 높일 수 있는 제형이 요망된다.

구강점막부착형 정제는 사용이 간편하며 방출속도의 조절이 용이하여 이 목적에 적합하다고 사료된다. 구강점막부착 정제에 대해서는 전신 및 국소용

으로 사용하고자 다방면의 연구가 진척되었으며 이미 제품화되어 있는 것도 있다.<sup>5-6)</sup>

본 실험에서는 점착성이 있는 6종의 polymer를 사용하여 구강점막부착형 acyclovir 정제를 제조하여 정제의 중요한 물성인 경도, 부착력 및 용출을 시험하고 중요한 제조영향인자인 polymer 조성비, 주약함량 및 타정압의 변화에 따른 정제물성의 변화를 고찰하고, 그 결과를 factorial analysis로써 해석하여 바람직한 정제의 물성을 가지기 위해 필요한 factor의 조합을 예측가능케 하고 각 factor간의 interaction을 규명하는 것을 목적으로 이 실험을 행하였다.

#### 실험방법

**시료**—본 실험에서는 주약으로 acyclovir(Well-

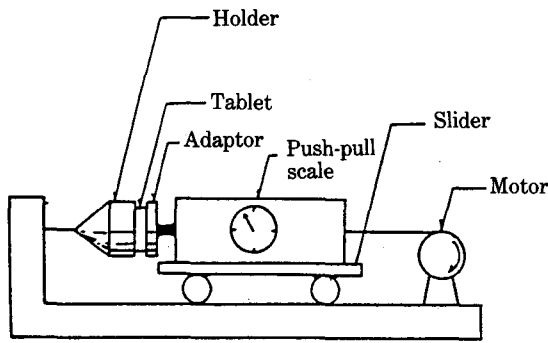


Fig. 1—Stickiness test system used in this study.

come Co.)를 사용하였으며 Polymer는 hydroxypropylmethylcellulose(HPMC, Aqualon Co.), methylcellulose(MC, Marker Co.), carbopol 934(CP, Goodrich Co.), hydroxypropylcellulose-M(HPC-M, Aqualon Co.), hydroxypropylcellulose-H(HPC-H, Aqualon Co.), pectin(Sigma Co.) 등을 사용하였다.

정제의 제조—중량 300mg의 정제당 acyclovir를 30mg, 60mg 함유하도록 acyclovir와 polymer를 적절히 혼합하여 hydraulic press(지름 13mm, Carver Laboratory Press Model C Fred S, Carver Inc.)를 사용하여 376.7, 3767 kg/cm<sup>2</sup>의 타정압으로 타정하였다.

용출시험—정제를 시료별로 2~3개씩 취하여 대한 약전 용출시험법 1법에 따라 Japan Spectroscopic Co.의 DT-600 용출시험기를 사용하여 37°C의 pH 6.8 인산염 완충용액 900ml에서 100rpm으로 18시간 용출시험을 행하였다. 검출은 flow system으로 일정시간마다 용출액 10ml씩을 취해 UV 287nm에서 흡광도를 측정하였으며, 흡광도 측정에 쓰인 용출액은 다시 시험액에 채워 용량을 일정하게 유지하였다.

부착력시험—정제를 시료별로 5개씩 취하여 Fig. 1과 같이 줄로 고정되어 있는 holder에 정제의 한 면을 접착제로 붙이고 adaptor에 50μl의 물을 떨어뜨리고 정제의 다른 한 면을 adaptor에 376.7g/cm<sup>2</sup>의 힘으로 15초간 압착하여 15분간 방치한 후, slider를 일정속도(6.3mm/sec)로 진행시켜 정제가 떨어지는 순간의 장력을 slide 위에 고정시킨 push-pull scale로 측정하였다.

경도측정—정제를 시료별로 3개씩 취하여 Fig. 2

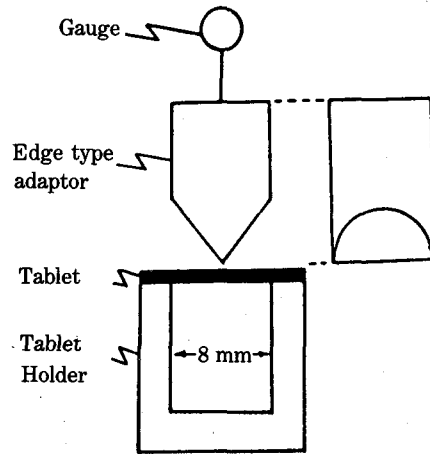


Fig. 2—Fracture resistance test system used in this study.

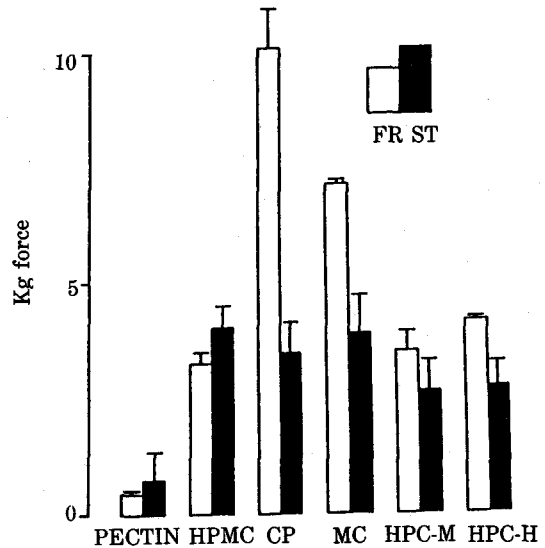


Fig. 3—Fracture resistance (FR) and stickiness force (ST) of tablets prepared by six polymers. For abbreviations, see text.

와 같이 간격이 8mm인 holder 위에 정제를 올려 놓고 edge type adaptor를 장착한 push-pull scale을 slide 위에 고정하고 정제에 대해 일정속도로 진행시켜 정제가 파쇄될 때의 힘을 측정하였다.

결과 및 고찰

Fig. 3에 6가지 polymer를 사용하여 주약함량 10%, 타정압 3767kg/cm<sup>2</sup>로 제조한 정제의 부착

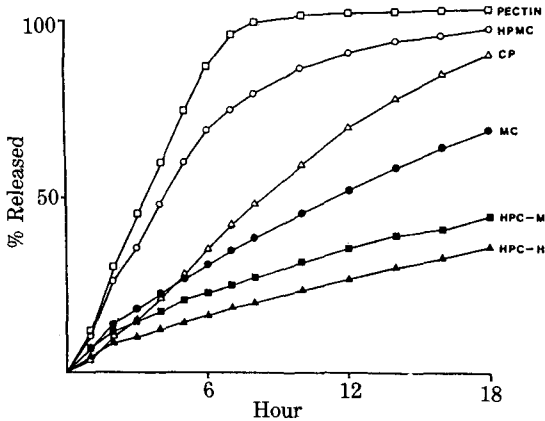


Fig. 4—Effect of polymer character on acyclovir release. For abbreviations, see text.

력과 경도를 나타내었으며, 또한 이 정제에 대해 pH 6.8 완충액에서 용출시험한 결과를 Fig. 4에 나타내었다.

경도에 있어서는 carbopol 934가 가장 우수하였고 MC, HPMC, HPC 등의 순이었다. 부착력은 HPMC, MC가 우수하였다. 용출속도는 pectin, HPMC는 12시간까지 90% 이상의 약물이 방출되었으며, MC, HPC는 12시간까지 50% 이하가 방출되었다. 구강점막에 적용하는 정제는 구강내의 물리적 힘과 다량의 타액분비에 영향을 받지 않고 일정속도로 약물을 방출하여야 하므로 부착력과 경도가 매우 중요하며 적절한 용출속도를 가져야 한다.<sup>7-8)</sup> 이런 점에서 부착력이 뛰어나며 경도가 양호한 HPMC와 MC가 적합하다고 생각된다.

또한 두 polymer의 용출속도가 상이하므로 이 두 polymer를 섞어서 타정할 때 조성비 변화에 따른 용출속도의 조절이 가능하리라 생각하여 HPMC와 MC의 중량비를 2:1, 1:1 및 1:2로 변화시키고 주약함량 10%, 타정압 3767 kg/cm<sup>2</sup>로 제조한 정제에 대해 용출을 시험하였다.

Fig. 5에 HPMC와 MC 중량비 변화에 따른 용출시험의 결과를 나타내었다. 용출속도는 HPMC와 MC 중량비 2:1에서 가장 빨랐으며, 조성비 1:1과 1:2에서의 용출속도의 차이는 크지 않음을 알 수 있었다.

이상의 결과를 가지고 제조시 중요영향인자의 polymer 조성비, 주약함량, 타정압에 의한 정제물성의 영향과 각 인자간의 상호작용에 대해 알아보고

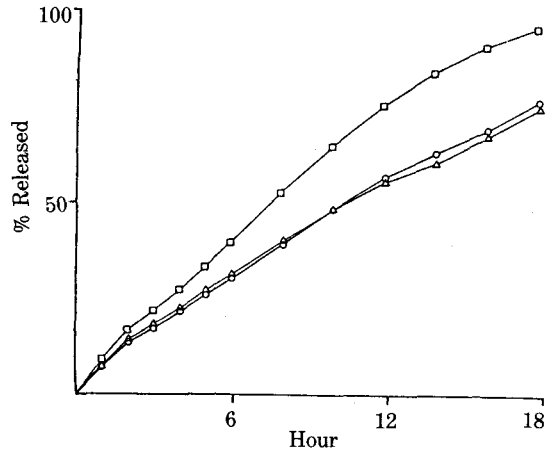


Fig. 5—Effect of HPMC : MC ratio in the tablet on the acyclovir release. compression force = 3767 kg/cm<sup>2</sup>, drug content = 10%  
Key symbols: (□) HPMC : MC = 2 : 1, (○) HPMC : MC = 1 : 1, (△) HPMC : MC = 1 : 2.

Table I—Eight experiment for a 2<sup>3</sup> factorial design

| Formulation | Polymer ratio | Drug | Compression force |
|-------------|---------------|------|-------------------|
| I           | -             | -    | -                 |
| A           | +             | -    | -                 |
| B           | -             | +    | -                 |
| AB          | +             | +    | -                 |
| C           | -             | -    | +                 |
| AC          | +             | -    | +                 |
| BC          | -             | +    | +                 |
| ABC         | +             | +    | +                 |

“+” means the experimental condition of HPMC : MC = 2 : 1, drug content = 20% and compressional force = 3767 kg/cm<sup>2</sup>, while “-” means that of HPMC : MC = 1 : 1, drug content = 10% and compressional force = 376.7 kg/cm<sup>2</sup>.

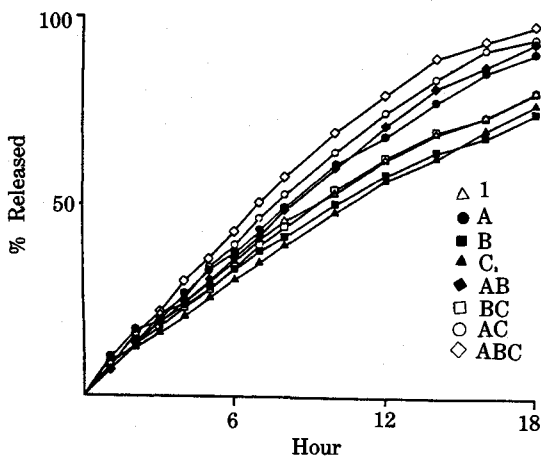
자 Table I과 같이 3가지 factor에 대해 각각 high level과 low level을 설정하여 factorial design 기법을 따라 실험을 설계하여 3가지 factor에 대해 조합한 8가지 처방(Table I)에 대해 부착력, 경도 및 용출을 시험하였다.

Fig. 6은 Table I의 8가지 조합에 대해 용출시험한 결과이다. 용출곡선은 2개의 group으로 나뉘어 있는데, 위의 4개의 곡선은 polymer ratio 2:1인 경우이며 아래의 4개의 곡선은 polymer ratio 1:

**Table II—Factorial analysis of D<sub>12</sub> (dissolution for 12 hours) by Yates method<sup>9)</sup>**

| Combination        | Value  |        | Sum    | (1)    | (2)    | (3)     | Effect | Variance | F. value |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|----------|----------|
|                    | Exp. 1 | Exp. 2 |        |        |        |         |        |          |          |
| 1                  | 64.51  | 60.02  | 124.53 | 262.02 | 521.74 | 1072.48 | -      |          |          |
| A                  | 65.55  | 71.94  | 137.49 | 259.72 | 550.74 | 111.48  | 13.94  | 776.74   | 50.08*   |
| B                  | 57.38  | 58.56  | 115.94 | 264.73 | 40.80  | 18.98   | 2.37   | 22.52    | 1.45     |
| AB                 | 72.98  | 70.80  | 143.78 | 286.01 | 70.68  | 11.66   | 1.46   | 8.50     | 0.55     |
| C                  | 54.91  | 58.98  | 113.89 | 12.96  | -2.30  | 29.00   | 3.63   | 52.66    | 3.39     |
| AC                 | 67.75  | 61.09  | 150.84 | 27.84  | 21.28  | 29.88   | 3.74   | 55.80    | 3.60     |
| BC                 | 65.68  | 60.46  | 126.14 | 36.95  | 14.88  | 23.58   | 2.95   | 34.75    | 2.24     |
| ABC                | 76.46  | 81.41  | 159.67 | 33.73  | -3.22  | -18.10  | -2.26  | 20.47    | 1.32     |
| Experimental error |        |        |        |        |        |         |        | 15.51    |          |

\* p<0.01



**Fig. 6—Release profile of acyclovir from the tablets of various formulations.**

For abbreviations, see Table I.

1로 했을 때이다. 따라서 polymer 조성비가 1:1에서 2:1로 변할 때 용출속도가 대체로 증가하는 것을 알 수 있었다.

용출실험의 결과를 Yates Method<sup>9)</sup>에 따라 factorial analysis 하였다. Table II는 용출 parameter를 12시간 동안 방출된 약물량(D<sub>12</sub>)로 하여 factorial analysis한 표이다. 조성비에 의한 effect가 13.94로 크게 나타났으며 F값이 50.08로 유의성 있었다(p<0.01). 주약함량과 타정압에 의한 effect는 각각 2.37, 3.63으로 미약했으며 F값은 1.45 및 3.39로 유의성이 없는 것으로 나타났

**Table III—Stickness and fracture resistance (kg force)**

|     | Stickiness   | fracture Resistance |
|-----|--------------|---------------------|
| 1   | 2.51 (0.31)* | 1.63 (0.14)         |
| A   | 1.37 (0.29)  | 1.35 (0.18)         |
| B   | 1.77 (0.36)  | 1.32 (0.23)         |
| AB  | 2.18 (0.48)  | 1.17 (0.22)         |
| C   | 4.49 (0.80)  | 4.52 (0.37)         |
| AC  | 4.18 (0.69)  | 3.62 (0.53)         |
| BC  | 4.44 (0.69)  | 3.52 (0.25)         |
| ABC | 4.63 (0.41)  | 3.52 (0.40)         |

\*means values (S.D.)

다.

경도 및 부착력에 대해 실험한 결과를 Table III에 나타내었다. 경도와 부착력은 타정압의 변화에 크게 영향받는 것으로 나타났다.

경도에 대해 factorial analysis했을 때 (Table IV) 타정압에 의한 effect가 2.42로 매우 크며 F값 273.08로 유의성 있었다(p<10<sup>-6</sup>). 또한 주약함량 증가에 의한 effect는 -0.39로 주약함량 증가에 따라 경도는 약간 감소하는 것으로 나타났으며 F값 7.42로 유의성 있었다(p<0.05).

부착력에 대해 factorial analysis하였을 때 (Table V) 부착력은 주약함량과 Polymer 조성비에 영향을 받지않는 것으로 나타났다. 타정압에 의한 effect는 22.80으로 크게 나타났으며 F값 231.

**Table IV**—Factorial analysis of fracture resistance by Yates method<sup>9)</sup>

| Combination        | Value  |        | Sum  | (1)   | (2)   | (3)   | Effect | Variance | F. value |
|--------------------|--------|--------|------|-------|-------|-------|--------|----------|----------|
|                    | Exp. 1 | Exp. 2 |      |       |       |       |        |          |          |
| 1                  | 1.56   | 1.71   | 3.26 | 5.95  | 10.92 | 42.25 | -      | -        | -        |
| A                  | 1.56   | 1.71   | 3.26 | 5.95  | 10.92 | 42.25 | -      | 0.45     | 5.22     |
| B                  | 1.30   | 1.34   | 2.64 | 16.27 | -0.88 | -3.19 | -0.39  | 0.64     | 7.42*    |
| AB                 | 1.30   | 1.03   | 2.33 | 14.06 | -1.81 | 2.07  | 0.25   | 0.26     | 3.01     |
| C                  | 4.73   | 4.31   | 9.04 | -0.57 | -0.98 | 19.41 | 2.42   | 23.54    | 273.08** |
| AC                 | 4.00   | 3.23   | 7.23 | -0.31 | -2.21 | -0.93 | -0.11  | 0.05     | 0.58     |
| BC                 | 3.73   | 3.30   | 7.03 | -0.81 | 0.26  | -1.23 | 0.15   | 0.09     | 1.04     |
| ABC                | 3.80   | 3.23   | 7.03 | 0.00  | 1.81  | 1.55  | 0.19   | 0.15     | 1.74     |
| Experimental error |        |        |      |       |       |       |        | 0.0862   |          |

\*p&lt;0.05

\*\*p<10<sup>-6</sup>**Table V**—Factorial analysis of stickiness force by Yates method<sup>9)</sup>

| Combination        | Value  |        | Sum  | (1)   | (2)   | (3)   | Effect | Variance | F. value |
|--------------------|--------|--------|------|-------|-------|-------|--------|----------|----------|
|                    | Exp. 1 | Exp. 2 |      |       |       |       |        |          |          |
| 1                  | 2.54   | 2.48   | 5.02 | 8.48  | 16.38 | 51.86 | -      | -        | -        |
| A                  | 1.82   | 1.64   | 3.46 | 7.90  | 35.48 | -0.98 | 0.12   | 0.06     | 0.61     |
| B                  | 1.56   | 1.98   | 3.54 | 17.34 | -0.74 | 0.22  | 0.03   | 0.00     | 0.00     |
| AB                 | 1.90   | 2.46   | 4.36 | 18.14 | -0.24 | 3.38  | 0.42   | 0.71     | 7.20     |
| C                  | 4.46   | 4.52   | 8.98 | -1.56 | -0.58 | 19.10 | 2.39   | 22.80    | 231.2*   |
| AC                 | 4.32   | 4.04   | 8.36 | 0.82  | 0.80  | 0.50  | 0.06   | 0.01     | 0.10     |
| BC                 | 3.96   | 4.92   | 8.88 | -0.62 | 2.38  | 1.38  | 0.17   | 0.12     | 1.21     |
| ABC                | 4.74   | 4.52   | 9.26 | 0.38  | 1.00  | -1.38 | -0.17  | 0.12     | 1.21     |
| Experimental error |        |        |      |       |       |       |        | 0.0986   |          |

\*p<10<sup>-6</sup>

23으로 통계적으로 유의성이 있었으나, 저타정압으로 제조한 정제의 경우 경도시험 중 lamination 등이 발견되었으므로 부착력만을 반영한 결과로 보기에 어려움이 있었다.

## 결 론

이상의 결과로부터 HPMC와 MC를 써서 제조한 acyclovir 정제의 물성에 미치는 3가지 factor의 영향을 고찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용출속도는 polymer 조성비에 크게 영향을 받으며 타정압, 주약함량에 의한 영향은 거의 없었다.

2. 정제의 경도는 타정압의 증가에 따라 증가하며 주약함량 증가에 따라 감소한다.

3. 부착력은 polymer 조성비와 주약함량에 영향 받지 않는다.

이상의 실험을 통해 구강점막부착형 acyclovir 정제의 제조시 제조영향인자를 조절함으로써 정제물성을 조절할 수 있음을 알았으며 생물약제학적 측면에서의 연구가 필요하리라 생각된다.

## 문 헌

- 1) Miranda, P.D., Kransy, J.C., Page, D.A. and Elion, G.B.: The disposition of Acyclovir in different

- species, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **219**, 309 (1981).
- 2) Gnann, J.W., Barton, N.H. and Whitley, R.J., Acyclovir: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Safety and Clinical Applications, *Pharmacotherapy*, **3**, 275 (1983).
  - 3) Laskin, O.L.: Clinical Pharmacokinetics of Acyclovir, *Clin. Pharmacokinet.*, **8**, 187 (1983).
  - 4) Rogers, H.J. and Fowle, A.S.E.: The Clinical Pharmacology of Acyclovir, *J. Clin. Hosp. Pharm.*, **8**, 89 (1983).
  - 5) Nagai, T.: *Advances in Drug Delivery systems*, Elsevier, New York, p. 121-134 (1986).
  - 6) Ishida, M., Machida, Y., Nambu, N. and Nagai, T.: New Mucosal Dosage Form of Insulin. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810 (1981).
  - 7) Lejoyeux, F., Ponchel, G., Wouessidjewe, D. PEPAS, N.A. and Puchene, D.: Bioadhesive tablets influence of the testing medium composition on bioadhesive tablets influence of the testing medium composition on bioadhesion, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 2037 (1989).
  - 8) Chung, B.H., Cha, B.J., Kwon, J.W., Yang, J.I. and Min, S.H.: Effect of Gums on Physical Properties of Oral adhesive tablets, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 5 (1988).
  - 9) Bolton, S.: *Pharmaceutical statistics, Practical and Clinical Applications*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 258-280 (1984).