

메타크릴레이트 폴리머로 제조한 겔 제제로부터 케토프로펜의 제어 방출특성

한 건[†] · 박정숙 · 김낙서* · 정연복 · 차철희

충북대학교 약학대학, *구주대학 약학부
(1991년 1월 15일 접수)

Controlled Release Properties of Ketoprofen from Methacrylate Polymer Gels

Kun Han[†], Jeong-Sook Park, Nak-Seo Kim*, Youn-Bok Chung and Cheol-Hee Cha

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

*Dept. of Pharmaceutics, Kyushu University, Fukuoka, Japan

(Received January 15, 1991)

Hydrogels containing ketoprofen were prepared by adding NaOH or Ca(OH)₂ solution to Eudragit L, S and Eudispert hv at various concentration. And xerogels were prepared by drying hydrogels. On the other hand, organogels containing ketoprofen were prepared by mixing Eudragit L or S and propylene glycol. Effects of polymer content and base on drug release were investigated using KP V dissolution method. The release rate of ketoprofen from Eudragit L & S hydrogel decreased with increasing in polymer content. And the drug release rate from cal. hydroxide based gels were more decreased than that from sod. hydroxide based gels. At pH 7.2 dissolution medium, the release of ketoprofen from Edispert hv hydrogel followed apparent zero order kinetics. The release of ketoprofen from xerogel involved in simultaneous absorption of water and desorption of ketoprofen via a pH-dependant swelling controlled mechanism. The release of ketoprofen from Eudragit S organogels followed apparent zero order kinetics, providing strong evidence for a surface erosion mechanism.

Keywords—Hydrogel, xerogel, organogel, swelling, erosion, pH dependant, release mechanism, zero order release.

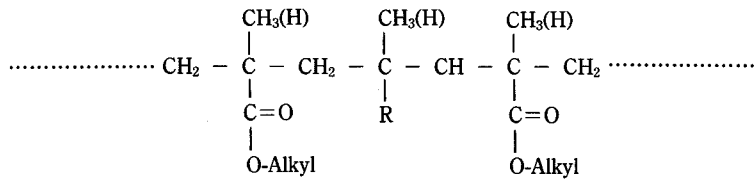
메타크릴레이트 폴리머로 Eudragit[®](유드라짓) 및 Eudispert[®](유디스펫)는 1950년대 후반부터 서독 Röhm Pharma사에서 개발된 아크릴계 고분자 피막소재로 현재 10종류의 제품이 시판되고 있으며 그 이용법에 관해서 각 방면으로부터 주목을 받고 있다.

유드라짓의 가장 큰 특징은 pH 의존형과 pH 비의존형으로 분류할 수 있다는 점이다. Table I에 나타낸 바와 같이 유드라짓 E, L, S 및 유디스펫 hv로 불리우는 것은 pH 의존형이고, 유드라짓 RS

및 RL은 pH 비의존형이다. 이런 성질을 이용해서 독특한 용도로 그 이용법이 개발되고 있는데, 유드라짓 E는 측쇄의 3급 아민이 산성용액 중에서 염을 형성해서 pH 5 이하에서 용해하므로 주로 불쾌한 맛이나 냄새를 가진 약물, 또는 습기에 예민한 약물의 코팅 등 위용성 피막소재로서 사용되고 있다.^{1,2)} 유드라짓 L, S 및 유디스펫 hv(고점도)는 메타크릴산과 메칠메타크릴레이트의 공중합체로 분자내 카르복실기를 갖고 있기 때문에 중성 또는 약알칼리성 수용액 중에서 용해한다. 유드라짓 L은 메타

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I—Chemical Structures and Physical Properties of Eudragit® and Eudispert®



| Products | R | Solubility or Permeability |
|-------------------------------------|--|---|
| Aminoalkyl methacrylate copolymers: | | |
| Eudragit E 100 | -COOCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ | soluble in gastric juice to pH 5 expandable and permeable above pH 5 |
| Methacrylic acid copolymers: | | |
| Eudragit L 100-55 | | soluble in intestinal juice above pH 5.5 |
| Eudragit L 100 | -COOH | soluble in intestinal juice above pH 6 |
| Eudragit S 100 | | soluble in intestinal juice above pH 7 |
| Eudispert hv | | soluble in intestinal juice |
| Aminoalkyl methacrylate copolymers: | | |
| Eudragit RL 100 | -COOCH ₂ CH ₂ | readily permeable |
| Eudragit RL PM | | readily permeable |
| Eudragit RS 100 | N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻ | poorly permeable |
| Eudragit RS PM | | poorly permeable |

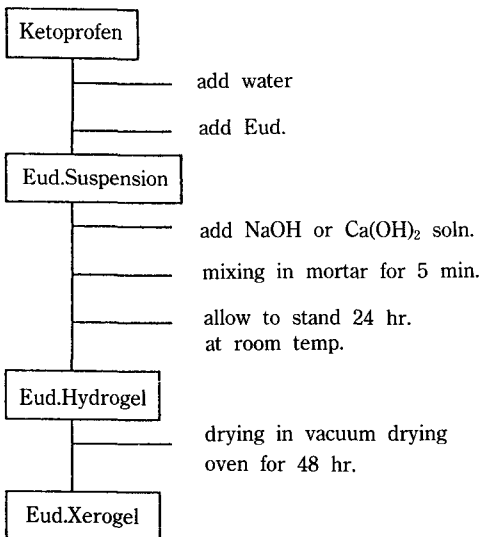
크릴산과 메틸메타크릴레이트의 함량비가 1 : 1이며 pH 6 이상에서 용해하는 반면, 유드라짓 S는 유드라짓 L에 비해서 메타크릴산의 함량이 낮기 때문에 (메타크릴산 : 메틸메타크릴레이트 = 1 : 2) pH 7 이상에서 용해한다. 또한 유디스퍼트 hv는 메타크릴산과 메틸메타크릴레이트의 함량비가 2 : 1로 하이드로겔 형성시 점도가 매우 높은 하이드로겔을 형성한다. 따라서 유드라짓 L 및 S는 십이지장, 공장, 회장 및 결장에서 약물의 용출 및 흡수를 필요로 하는 경우에 장용성 피막소재로서 이용되고 있다.³⁻⁵⁾

한편 유드라짓 RS 및 RL은 아크릴산 에틸과 메타크릴산 메틸 및 메타크릴산 염화 메틸 암모늄 에틸의 공중합체로, 유드라짓 RL은 친수성 4급 암모늄기를 많이 함유하기 때문에 물에 대해 높은 투과성을 나타내나, 유드라짓 RS는 친수성 4급 암모늄기의 함량이 유드라짓 RL에 비해 낮기 때문에 물에 대한 투과성이 낮다. 그러나 이들은 위장관 내에서 용해하지 않고 물을 흡수하여 팽윤하기 때문에 서방성제제의 고분자 피막소재로 주로 이용되고 있다.^{3,6)}

유드라짓을 이용한 서방성 제제의 실험에 관한 예는 Lehmann⁷⁾ 등이 보고한 코팅 정제에 관한 것이 압도적으로 많고, 매트릭스 정제⁸⁾에 관한 보고, 공침물⁹⁾에 관한 보고 등이 있다. EL-Sayed와 Fouli¹⁰⁾ 등은 coacervation 법에 의한 유드라짓 마이크로캡슐 제조에 관하여 보고하였으며, Kawata¹¹⁾ 등은 액중건조법에 의한 유드라짓 마이크로캡슐에 대하여 보고하였다.

또한 메타크릴레이트 폴리머를 이용한 하이드로겔에 관한 연구보고로 Bala¹²⁾ 등은 poly(acryloylchloride-co-lysine) 하이드로겔로부터의 secretin의 방출이 pH에 의존함을 보고하였고, Kost¹³⁾ 등은 poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-hydroxyethyl methacrylate)의 pH 의존성 팽윤도를 글루코스 농도에 대응한 인슐린 조절방출에 응용하였다.

Ishihara¹⁴⁾ 등은 poly(methyl methacrylate-co-4-carboxyanilide)에서 carboxyanilide의 방향성 카르복실기에 의해 pH 4-7의 범위에서 팽윤도가 급격히 증가하였으며, 이에 의존하여 약물투과도가 변함을 보고하였다.



Scheme 1—Preparation of Eud. (Eudragit L, Eudragit S and Eudispert hv) hydrogels and xerogels containing ketoprofen.

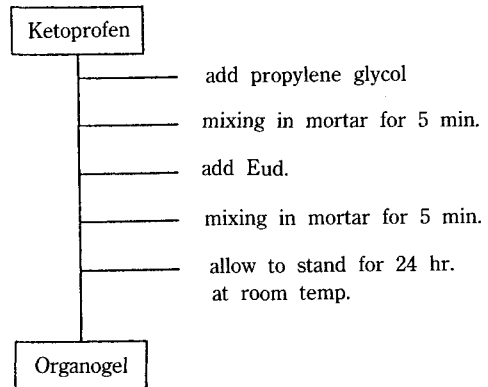
본 연구에서는 유드라짓 L 및 S와 유디스펫 hv에 염기의 첨가로 메타크릴산의 카르복실기의 H⁺가 Na⁺ 또는 Ca⁺⁺로 치환되어 하이드로겔을 형성하는 것을 이용하여 생체내 반감기가 짧아(t_{1/2}, 1-2 hr) 지속성 제제의 개발이 요구되는 케토프로펜을 함유한 유드라짓 L 및 S와 유디스펫 hv의 하이드로겔과 이 하이드로겔을 건조, 분쇄, 사과하여 제조한 망상 지지구조체만으로 이루어진 xerogel(지로겔) 및 유드라짓 L 및 S에 多價 알콜의 일종인 프로필렌글리콜을 첨가하여 만든 organogel(오가노겔)의 *in vitro* 방출특성 및 그 기전을 검토하였다.

실험 방법

시약 및 기기

사용한 시약으로 유드라짓 L, 유드라짓 S 및 유디스펫 hv는 Röhm Pharma사의 것을 사용하였고, 케토프로펜은 Hamari Chemicals사의 것을 사용하였으며, 프로필렌글리콜(Wako Pure Chemical Industries, LTD) 등은 특급 및 분석용 시약을 사용하였다.

기기로는 자외부·가시부 흡광도계(Cecil 590), 용출시험기(Prolabo N 63776 Type A), 감압건조기



Scheme 2—Preparation of Eudragit organogels containing ketoprofen.

(Gallenkamp, U.K) 등을 사용하였다.

겔의 조제

케토프로펜 함유 하이드로겔의 조제: 유발에 증류수 및 케토프로펜을 넣고 유봉으로 잘 혼합한 다음 유드라짓 L, 유드라짓 S 및 유디스펫 hv를 넣고 다시 유봉으로 잘 혼합하여 현탁액으로 만든 후 수산화나트륨 또는 수산화칼슘 용액을 가하고 5분 정도 급격히 혼합한 다음 실온에서 30분 정도 방치하였다. 다시 5분 정도 혼합하여 겔이 균일하게 되도록 한 다음 실온에서 24시간 동안 방치하였다.

케토프로펜 함유 지로겔의 조제: 조제한 하이드로겔을 48시간 동안 감압건조한 다음 분쇄, 사과하여 지로겔을 조제하였다.

케토프로펜 함유 오가노겔의 조제: 유발에 일정량의 프로필렌글리콜과 케토프로펜을 넣고 유봉으로 혼합하여 약물이 완전히 용해되도록 한 다음 유드라짓 L 및 S를 가하고 1분간 급격히 혼합하여 오가노겔을 조제하였다.

용출시험

하이드로겔 용출시험: 1% 케토프로펜을 함유하는 유드라짓 L 및 S와 유디스펫 hv로 조제한 하이드로겔 일정량을 원형 open disk(용량 2 ml, 직경 1.8 cm)에 채워 넣은 후 대한약전 제 5개정도의 용출시험규정(페들법)에 준하여 37±0.5°C, 100 rpm에서 실시하였다. 시험액은 pH 7.2 인산염완충액 900 ml를 사용하였으며 255 nm에서 흡광도를 측정하여 케토프로펜의 용출량을 산출하였다. 또한 유디스펫 hv의 하이드로겔은 Kawata 완충액¹¹⁾을 사용한 pH

변화에 따른 용출시험을 실시하였다. 즉 시험액으로 pH 2.3의 완충액 900 ml를 용출액으로 시작하여 시험 시작 후 2시간까지는 15분 간격으로 시험액 5 ml를 채취하고 pH 7.5 인산염완충액 5 ml를 즉시 보충하였으며 2시간 후부터는 15분 간격으로 시험액 5 ml를 채취한 후 pH 7.8의 인산염완충액 5 ml를 즉시 보충하였다.

지로겔 용출시험: 2.5% 케토프로펜을 함유하는 425-825 μm 의 입자크기를 가진 지로겔 일정량을 취하여 Kawata 완충액을 사용하여 pH 변화에 따른 용출시험을 실시하였다.

오가노겔 용출시험: 1% 케토프로펜을 함유하는 오가노겔의 용출시험은 하이드로겔 용출시험과 같은 조건에서 실시하였다.

용출기구의 검토

유드라짓 S 지로겔의 팽윤시험: 유드라짓 S 지로겔 0.5g을 투석 튜브(폭 32 mm, 직경 20 mm, 두께 0.0305 mm)에 충전 후, 유효길이가 50 mm가 되도록 양쪽 끝을 절찰하여 무게를 달아 W_1 으로 하고 용출 바스켓 내에 넣고 바로 시험을 개시하였다. 다음 경시적으로 투석 튜브를 꺼내 무게(W_2)를 달아 팽윤율을 산출하였으며 시험조건은 900 ml의 정제수를 시험액으로 하여 37°C, 100 rpm에서 시험하였다.

유드라짓 S 오가노겔로부터의 유드라짓 S의 침식(Erosion)시험: 전술한 용출시험법에 준해서 케토프로펜의 정량과 함께 침식한 유드라짓 S 자체의 정량을 다음 방법으로 하였다. 즉 용출시험 개시 후 경시적으로 시험액 20 ml를 채취하고 바로 시험액 20 ml를 보충하였다. 채취한 시험액 20 ml에 동량의 0.1N HCl을 가해 실온에서 24시간 방치하여 유드라짓 S를 석출시켜 멤브레인 필터(cellulose nitrate type, pore size 0.45 μm , 25mm ϕ)를 써서 흡인 여과 후, 다시 정제수 50 ml로 멤브레인 필터 위의 잔사를 씻어 프로필렌 글리콜을 완전히 제거한 후 60°C에서 항량이 될 때까지(4시간) 건조 후 중량을 측정하여 침식된 유드라짓 S의 양으로 하였다.

결과 및 고찰

유드라짓 L, 유드라짓 S 및 유디스펫 hv 하이드로겔의 제조 및 그 물리적 특성

Table II—Physical properties of Eudragit L S and Eudispert hv hydrogels containing 1% ketoprofen neutralized with sodium hydroxide or calcium hydroxide.

| Polymer Contents | | Base Concentrations | | Gel States |
|------------------|-----|---------------------|---------|------------|
| Eudragit L | 10% | NaOH | 3.5 mEq | Sol. |
| | | Ca(OH) ₂ | 5.5 mEq | P. |
| | 15% | NaOH | 4.5 mEq | Sol. |
| | | Ca(OH) ₂ | 7.5 mEq | P. |
| | 20% | NaOH | 5.0 mEq | P. |
| | | Ca(OH) ₂ | 7.0 mEq | P. |
| Eudragit S | 10% | NaOH | 3.25mEq | P. |
| | | Ca(OH) ₂ | 5.0 mEq | P. |
| | 15% | NaOH | 3.5 mEq | P. |
| | | Ca(OH) ₂ | 7.0 mEq | Sp. |
| | 20% | NaOH | 4.0 mEq | P. |
| | | Ca(OH) ₂ | 8.5 mEq | Sp. |
| Eudispert hv | 5% | NaOH | 5.0 mEq | P. |
| | | NaOH | 7.0 mEq | P. |
| | 10% | NaOH | 5.0 mEq | P. |
| | | NaOH | 7.0 mEq | P. |
| | 15% | NaOH | 5.0 mEq | P. |
| | | NaOH | 7.0 mEq | P. |

Sp.: Sponge P.: Paste Sol.: Solution

Table II에 유드라짓 L, 유드라짓 S 및 유디스펫 hv의 함량, 염기의 종류 및 농도를 달리하여 조제한 하이드로겔의 물리적 상태를 나타내었다.

유드라짓 L에 염기로 수산화나트륨을 가하여 제조한 하이드로겔은 유드라짓 함량이 증가함에 따라 점성이 점점 증가하였으며 반투명의 호상의 하이드로겔을 형성하였고, 염기로 수산화칼슘을 가하여 제조시 모두 호상의 하이드로겔을 형성하였다. 반면에 유드라짓 S에 염기로 수산화나트륨을 가하여 제조한 하이드로겔은 유드라짓 L 하이드로겔과는 달리 흰색의 점성이 있는 하이드로겔을 형성하였으며, 염기로 수산화칼슘을 가하여 제조시 유드라짓 함량이 증가함에 따라 점성이 거의 없고 유동성이 없는 흰색의 스펀지상의 하이드로겔을 형성하였다.

유디스펫 hv의 하이드로겔은 유디스펫의 함량이 증가함에 따라 유드라짓에 비해 훨씬 점성이 크고 유동성이 작은 균일한 하이드로겔이 형성되었다. 또한 수산화나트륨 농도를 5 mEq, 7 mEq로 하여 하이드로겔 조제시 수산화나트륨 농도가 7 mEq인 경우가 더 부드러운 겔이 형성되었다. 이것은 수산

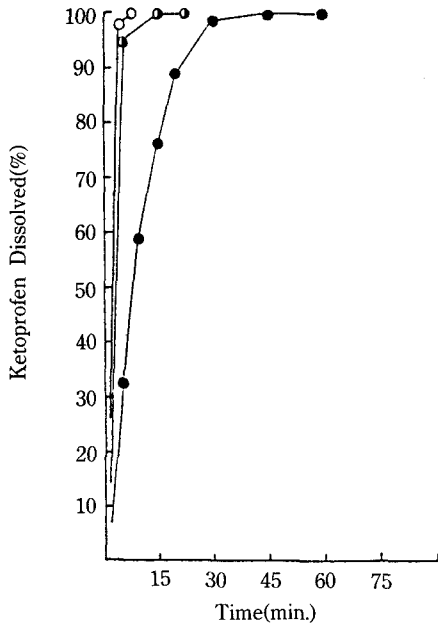


Figure 1—Dissolution curves of ketoprofen from Eudragit L hydrogels neutralized with sodium hydroxide containing 1% ketoprofen by paddle method at 37°C, 50 rpm, pH 7.2 phosphate buffer.

○ Eudragit L 10% NaOH 3.5 mEq, ● Eudragit L 15% NaOH 4.5 mEq, ● Eudragit L 20% NaOH 5.0 mEq

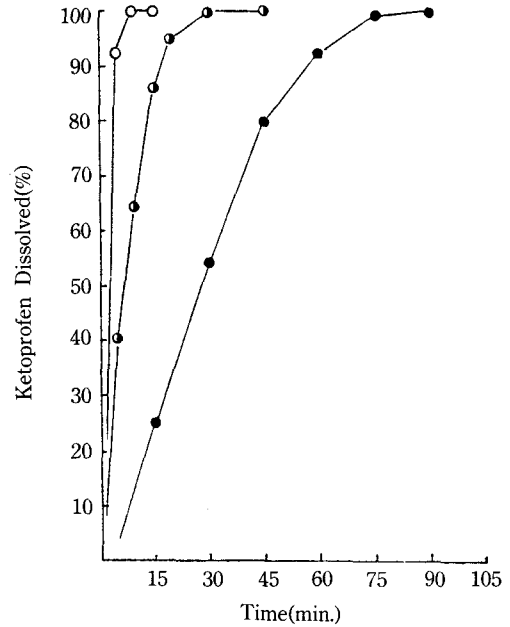


Figure 2—Dissolution curves of ketoprofen from Eudragit S hydrogels neutralized with sodium hydroxide containing 1% ketoprofen by paddle method at 37°C, 50 rpm, pH 7.2 phosphate buffer.

○ Eudragit S 10% NaOH 3.25 mEq, ● Eudragit S 15% NaOH 3.5 mEq, ● Eudragit S 20% NaOH 4.0 mEq

화나트륨 농도가 7 mEq인 경우 유디스펫 구조내의 카르복실기의 H⁺와 Na⁺가 더 많이 치환하게 되어 보다 더 많은 고분자의 관능기들이 하이드로겔 형성에 관여할 수 있기 때문이라고 생각된다.

유드라짓 L, 유드라짓 S 및 유디스펫 hv의 하이드로겔로부터 케토프로펜의 방출

Fig. 1은 유드라짓 L과 염기로 수산화나트륨을 사용하여 조제한 하이드로겔의 용출시험결과로 유드라짓 함량이 증가함에 따라 방출이 약간 지연되는 양상을 나타냈다.

Fig. 2는 유드라짓 S와 염기로 수산화나트륨을 사용하여 조제한 하이드로겔의 용출시험결과로 Fig. 1과 같은 양상을 나타냈으나 유드라짓 L 하이드로겔보다 유드라짓 S 하이드로겔의 방출이 더 지연되었다.

Fig. 3은 유드라짓 L과 염기로 수산화칼슘을 사용하여 조제한 하이드로겔의 용출시험결과로 Fig. 1에서 염기로 수산화나트륨을 사용한 경우보다 수산화칼슘을 사용한 경우가 훨씬 방출이 지연됨을 보

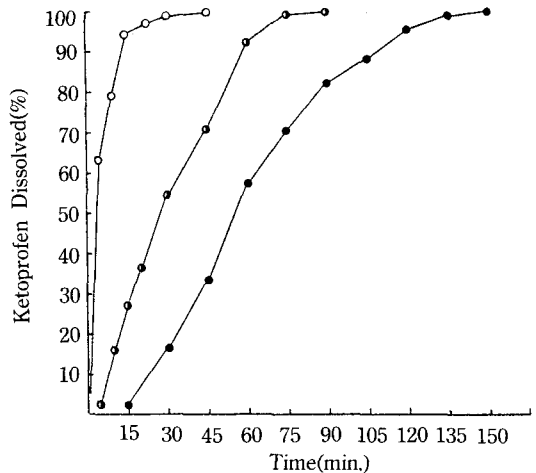


Figure 3—Dissolution curves of ketoprofen from Eudragit L hydrogels neutralized with calcium hydroxide containing 1% ketoprofen by paddle method at 37°C, 50 rpm, pH 7.2 phosphate buffer.

○ Eudragit L 10% Ca(OH)₂ 5.5 mEq, ● Eudragit L 15% Ca(OH)₂ 7.5 mEq, ● Eudragit L 20% Ca(OH)₂ 7.0 mEq

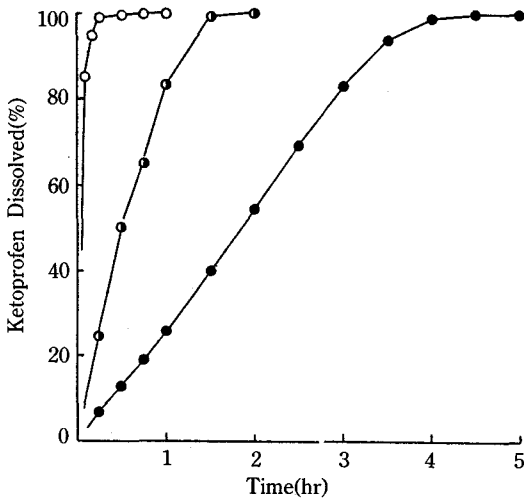


Figure 4—Dissolution curves of ketoprofen from Eudispert hv hydrogels neutralized with sodium hydroxide containing 1% ketoprofen by paddle method at 37°C, 100 rpm, pH 7.2 phosphate buffer.
○ Eudispert 5% NaOH 7.0 mEq, ◐ Eudispert 10% NaOH 7.0 mEq, ● Eudispert 15% NaOH 7.0 mEq

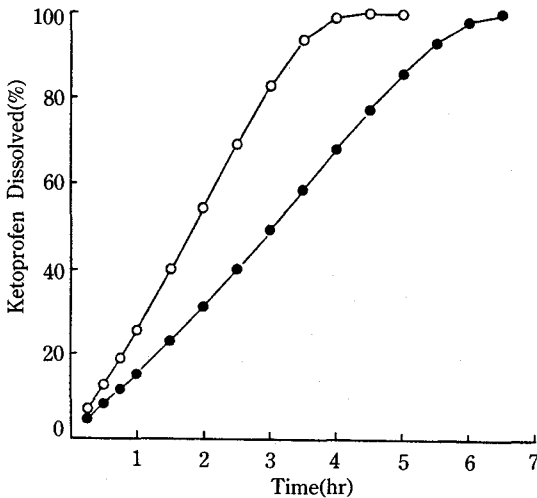


Figure 5—Dissolution curves of ketoprofen from Eudispert hv hydrogels neutralized with sodium hydroxide containing 1% ketoprofen by paddle method at 37°C, 100 rpm, pH 7.2 phosphate buffer.
○ Eudispert hv 15% NaOH 7.0 mEq, ● Eudispert hv 15% NaOH 5.0 mEq

여주고 있다. 이것은 하이드로겔의 형성기전이 유드라짓 구조 중 카르복실기의 H⁺와 Na⁺, Ca⁺⁺와의

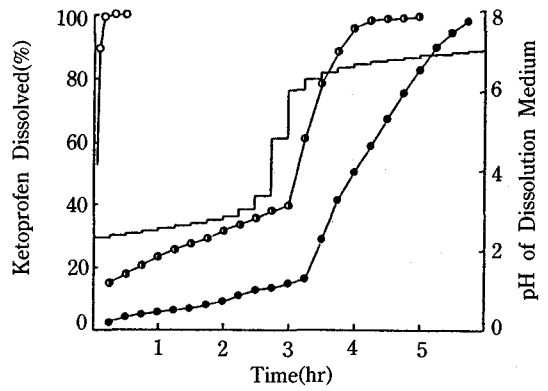


Figure 6—Dissolution curves of ketoprofen from Eudispert hv hydrogels containing 1% ketoprofen by pH shift test at 37°C, 100 rpm.
○ Eudispert hv 5% NaOH 7.0 mEq, ◐ Eudispert hv 10% NaOH 7.0 mEq, ● Eudispert hv 15% NaOH 7.0 mEq

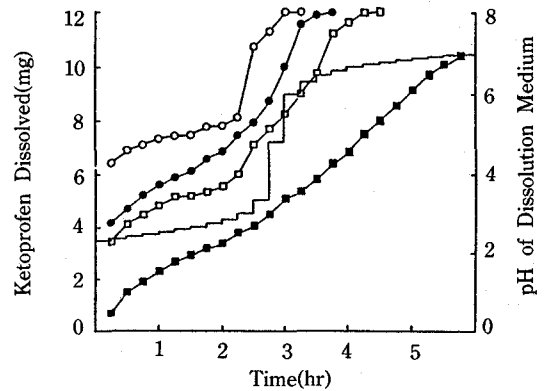


Figure 7—Dissolution curves of ketoprofen from 15% Eudragit L, S xerogel containing 2.5% ketoprofen by pH shift test at 37°C, 100 rpm.
○ Eudragit L 15% NaOH 4.5 mEq, ● Eudragit L 15% Ca(OH)₂ 7.5 mEq, ◐ Eudragit S 15% NaOH 3.5 mEq, ■ Eudragit S 15%·Ca(OH)₂ 7.0 mEq

치환이라고 볼 때 Ca⁺⁺가 2개의 카르복실기와 결합하여 더 치밀한 망상구조를 형성할 수 있는데 기인하는 것으로 보여진다.

Fig. 4는 케토프로펜함유 유디스펫 hv 하이드로겔의 유디스펫 함량에 따른 방출 양상을 본 것으로 유드라짓에서와 같이 유디스펫 함량증가에 따라 방출이 지연되었으며 그 제어능이 훨씬 크게 나타났다.

또한 Fig. 5는 유디스펫 hv 15%에 수산화나트륨

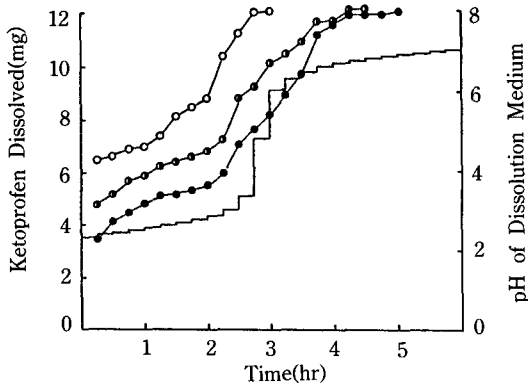


Figure 8—Dissolution curves of ketoprofen from Eudragit S xerogel neutralized with sodium hydroxide containing 2.5% ketoprofen by pH shift test at 37°C, 100 rpm. ○ Eudragit S 10% NaOH 3.25 mEq, ◐ Eudragit S 15% NaOH 3.5 mEq, ● Eudragit S 20% NaOH 4.0 mEq

5 mEq 혹은 7 mEq를 가하여 조제한 하이드로겔 용출시험결과로 수산화나트륨 농도가 5 mEq일 때 방출이 훨씬 지연되었다. 또한 두 경우 모두 0차 방출을 나타내었다.

Fig. 6은 유디스펫 hv 하이드로겔을 경구투여했을 때 위장관 pH의 변화에 따른 약물방출 양상을 예측하기 위해 Kawata 완충액을 사용하여 pH 변동 방법으로 용출시험을 한 결과로써 pH 변화가 급격한 3-3.25 hr에서 방출속도가 급격히 변화하는 pH의존성 방출양상을 나타냈다.

유드라짓 L 및 S 지로겔에서의 케토프로펜의 방출

Fig. 7은 하이드로겔 중의 수분을 감압건조하여 망상 지지구조체로 형성된 지로겔에서의 케토프로펜 방출양상을 유드라짓 L 및 S 지로겔(수산화나트륨 또는 수산화칼슘으로 중화된)에서 pH 변동 조건하에서 비교하였다.

전체적인 방출양상은 위액 pH 범위에서는 일정한 속도로 서서히 방출되다가 장액의 pH에서 급격한 방출이 일어나는 pH 의존성 방출양상을 나타내었다. 하이드로겔에서와 마찬가지로 유드라짓 L보다 유드라짓 S가 방출이 지연되었으며, 염기로 수산화나트륨을 사용한 경우보다 수산화칼슘을 사용한 경우가 방출이 지연되었고, 유드라짓의 함량이 증가함에 따라 방출이 지연되었다.

Fig. 8은 유드라짓 S와 염기로 수산화나트륨을

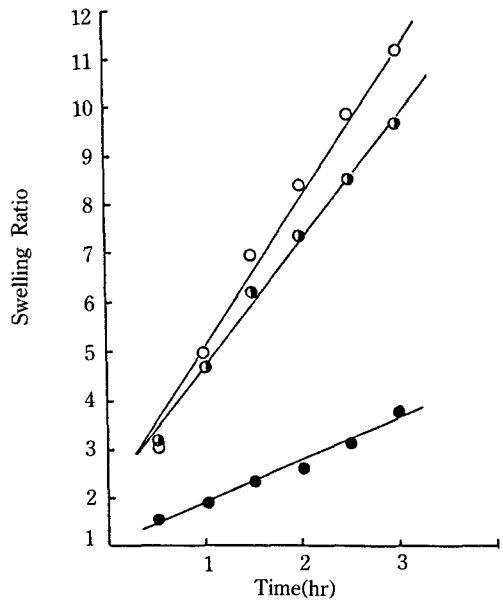


Figure 9—Effect of Eudragit S content on time course of swelling ratio for Eudragit S xerogels by basket method at 37°C, 100 rpm, purified water. ○ Eudragit S 10% NaOH 3.25 mEq, ◐ Eudragit S 15% NaOH 3.5 mEq, ● Eudragit S 20% NaOH 4.0 mEq

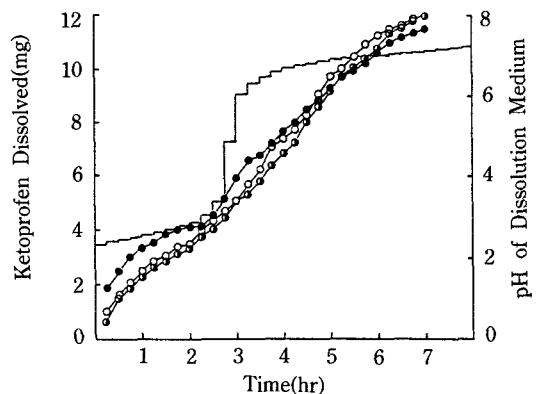


Figure 10—Dissolution curves of ketoprofen from Eudragit S xerogel neutralized with calcium hydroxide containing 2.5% ketoprofen by pH shift test at 37°C, 100 rpm. ○ Eudragit S 10% Ca(OH)₂ 5.5 mEq, ◐ Eudragit S 15% Ca(OH)₂ 7.0 mEq, ● Eudragit S 20% Ca(OH)₂ 8.5 mEq

사용하여 조제한 지로겔의 유드라짓 함량에 따른 용출시험결과를 나타낸 것으로 방출양상은 초기 급격한 방출에 이어 pH 의존성 방출양상을 나타내었

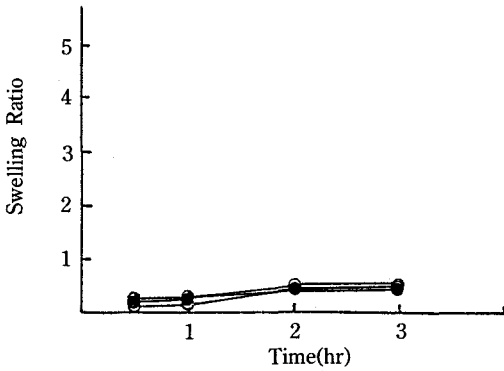


Figure 11—Effect of Eudragit S content on time course of swelling ratio for Eudragit S xerogels by basket method at 37°C, 100 rpm, purified water.
 ○ Eudragit S 10% Ca(OH)₂ 5.5 mEq, ● Eudragit S 15% Ca(OH)₂ 7.0 mEq, ● Eudragit S 20% Ca(OH)₂ 8.5 mEq

으며, 또한 하이드로겔에서와 마찬가지로 유드라짓 함량조절로 방출을 제어할 수 있었으며, Fig. 9에서와 같이 유드라짓 S 함량에 따른 팽윤율의 차가 관여 되는 것으로 생각된다.

Fig. 10은 Fig. 7에서 0차 방출양상을 나타낸 유드라짓 S(수산화칼슘으로 중화된) 지로겔 시스템에서 유드라짓 S 함량에 따른 방출양상을 나타내었다. 이 시스템은 유드라짓 함량이 10%, 15%, 20%일 때 모두 pH 변동에 따른 급격한 방출의 변화가 없이 거의 7시간 이상까지 0차 방출을 나타내어 경구투여 0차 방출 시스템으로 이용할 수 있을 것으로 생각된다.

또한 그 방출기전은 Fig. 11에서와 같이 유드라짓 함량에 따른 팽윤에 큰 차가 없고 팽윤율이 작은 반면, pH 변화에 따른 폴리머의 침식에 의해 약물이 방출되는 것으로 생각된다.

유드라짓 L 및 S 오가노겔에서의 케토프로펜의 방출

Fig. 12는 유드라짓 L 오가노겔로부터 케토프로펜의 방출양상을 나타낸 것으로 유드라짓의 함량변화로 방출을 조절할 수 있었으며 유드라짓 함량이 증가함에 따라 폴리머 망목상 구조로의 용출액의 확산은 Fickian 확산에서 Non Fickian 확산으로의 전환을 나타내어 유드라짓 함량이 40%인 경우 0차 방출양상을 나타내었다.

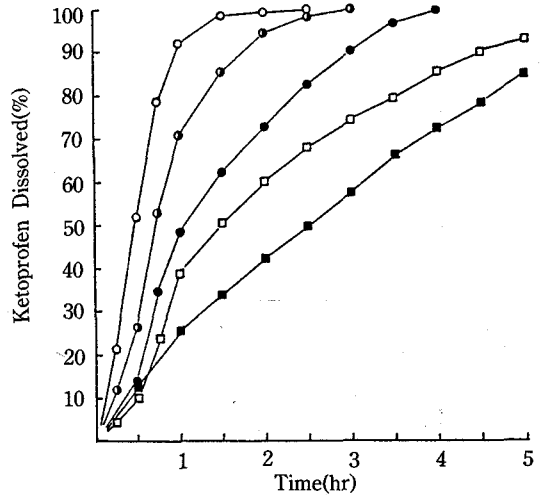


Figure 12—Dissolution curves of ketoprofen from Eudragit L organogels containing 1% ketoprofen by paddle method at 100 rpm, pH 7.2 phosphate buffer.
 ○ Eudragit L 20%, ● Eudragit L 25%, ● Eudragit L 30%, □ Eudragit L 35%, ■ Eudragit L 40%

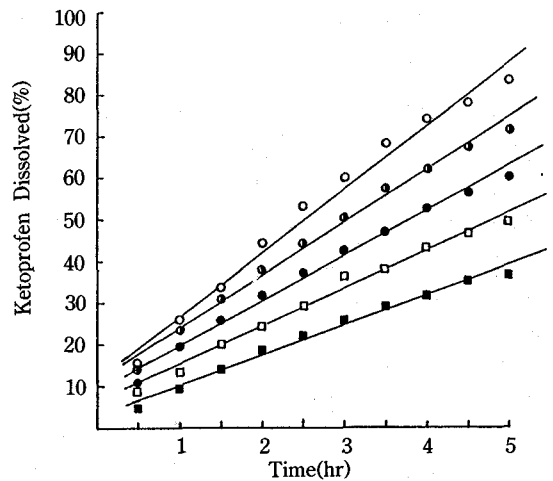


Figure 13—Dissolution curves of ketoprofen from Eudragit S organogels containing 1% ketoprofen by paddle method at 100 rpm, pH 7.2 phosphate buffer.
 ○ Eudragit S 20%, ● Eudragit S 25%, ● Eudragit S 30%, □ Eudragit S 35%, ■ Eudragit S 40%

Fig. 13은 유드라짓 S 오가노겔로부터 케토프로펜의 방출특성을 나타낸 것으로 유드라짓 함량에 관계없이 0차 방출을 나타내었다. 이것은 Fig. 14에서 유드라짓 S 오가노겔로부터 용출되는 케토프로펜과 침식된 유드라짓 S의 함량이 비례되는 직선관계에서

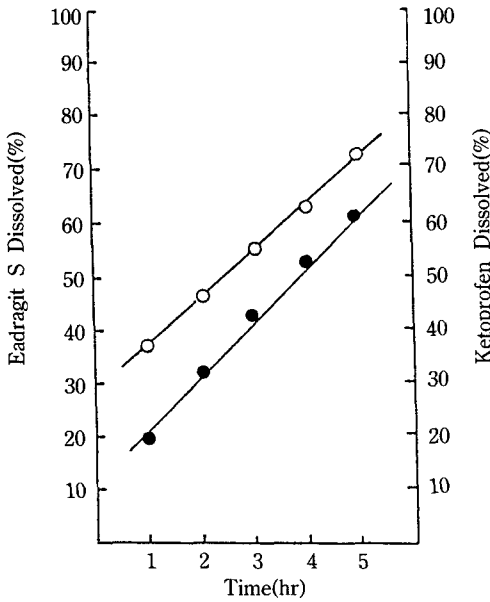


Figure 14—Dissolution curves of ketoprofen from 30% Eudragit S organogels containing 1% ketoprofen by paddle method at 100 rpm, pH 7.2 phosphate buffer. ○ Eudragit S dissolved(%), ● Ketoprofen dissolved(%)

그 방출기전은 일정속도의 고분자의 침식에 의해 약물이 용출되는 표면침식(surface erosion)¹⁵⁾ 기구에 기인하는 것으로 생각되며, 약물은 주변의 고분자 매트릭스가 침식될 때까지 거의 확산 방출되지 않고 확산과정에 의한 약물방출은 매트릭스 침식에 의한 약물방출에 비교해서 무시될 만큼 작은 것으로 생각된다.

결 론

1. 유드라짓 하이드로겔로부터 케토프로펜의 방출은 유드라짓 함량과 염기 농도변화로 조절이 가능하였으며, 15% 유디스펫 hv 하이드로겔(NaOH 5.0 mEq)의 경우 pH 7.2 인산염완충액에서 5시간에 걸쳐 0차 방출을 나타내었다.
2. 유드라짓 L 및 S 지로겔로부터 케토프로펜의 방출은 일정 pH 이하에서 용매의 흡수에 따른 지로겔의 팽윤 이후, pH 변동에 따른 침식에 의해 pH 의존성 방출을 나타내었다.
3. 유드라짓 L 오가노겔의 경우 Eudragit 함량이 증가함에 따라 Fickian 확산에서 Non Fickian 확

산으로의 전환을 거쳐 0차 방출에 접근하였으며, 유드라짓 S 오가노겔의 경우 유드라짓 함량에 관계없이 0차 방출을 나타내었고 그 방출기전은 표면침식기구에 의한 것으로 나타났다.

문 헌

- 1) Röhm Pharma. Information Sheet, "Eudragit E" (1982).
- 2) 厚生省薬務局審査第二課監修, "日本薬局方外醫藥品成分規格", 藥業時報社, 東京, 1183 (1986).
- 3) Röhm Parma. Information Sheet, "Eudragit L and S" (1982).
- 4) 厚生省薬務局審査第二課監修, "日本薬局方外醫藥品成分規格", 藥業時報社, 東京, 1288 (1986).
- 5) 厚生省薬務局審査第二課監修, "日本薬局方外醫藥品成分規格", 藥業時報社, 東京, 1292 (1986).
- 6) 厚生省薬務局審査第二課監修, "日本薬局方外醫藥品成分規格", 藥業時報社, 東京, 1185 (1986).
- 7) K. Lehmann: The application and processing of acrylic coatings in form of aqueous dispersions compared with organic solutions, *Acta Pharm. Fenn.*, **91**, 225-238 (1982).
- 8) F. Carli, G. Capone, I. Colombo, L. Margartto and A. Motta: Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices, *Int. J. Pharm.*, **21**, 217 (1984).
- 9) S.A. El-Fattah, N.N. Salib and M. El-Massik: A new approach for controlling the release rate of pheniramine aminosaliclylate via solid dispersion in different types of Eudragit, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **10**, 649 (1984).
- 10) A.A. El-Sayed, A.A. Baclawi and A.M. Fouli: Effect of solvent used in the preparation of solid dispersions and microcapsules on the dissolution of drugs. *Pharm. Acta Helv.*, **57**, 61 (1982).
- 11) M. Kawata, M. Nakamura, S. Goto and T. Aoyama: Preparation and dissolution pattern of Eudragit RS microcapsules containing ketoprofen, *Chem. Pharm. Bull.* **34**(6), 2618-2623

- (1986).
- 12) K. Bala and P. Vasudaran: PH-sensitive microcapsules for drug release, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 960 (1982).
- 13) J. Kost, T.A. Horbett, B.D. Ratner and M. Singh: Glucose-sensitive membrane containing glucose oxidase: Activity, swelling and permeability studies, *J. Biomed. Mater. Res.*, **19**, 1117 (1985).
- 14) K. Ishihara: Synthesis of stimuli responsive polymer and their biomedical applications, A thesis presented to Waseda University (1984).
- 15) J. Heller, R.W. Baker, R.M. Gale, J.O. Rodin: Controlled drug release by polymer dissolution, *J. Appl. Polym. Sci.*, **22**, 1991-2009 (1978).