

점막 부착정제의 물성평가(II): 용출속도

박광신[†] · 정비환 · 차봉진 · 권종원

동아제약 연구소

(1993년 3월 6일 접수)

Evaluation of Physical Properties of Mucosal Adhesive Tablets (II): Dissolution Rate

Kwang-Sin Park[†], Bee-Hwan Chung, Bong-Jin Cha and Jong-Won Kwon

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Kyunggi-do 449-900, Korea

(Received March 6, 1993)

Dissolution of mucosal adhesive tablets prepared with two polymers using hydroxypropylcellulose-H (HPC) and carbopol 934 (CP) was tested. Adhesive tablets containing HPC/CP and brilliant blue FCF (BB) were prepared from direct compression. Three factors of polymer ratio (HPC:CP), BB content and compression force were chosen as important factors of preparation and factorial analysis for these factors was carried out. Eight kinds of formulations from different combinations of three factors were prepared and dissolution test in pH 6.8 phosphate buffer solution was performed. Dissolution rate was significantly affected by HPC:CP ratio and BB content, but was not affected by compression force.

Keywords—Dissolution rate, Adhesive tablet, Hydroxypropylcellulose, Carbopol 934, Brilliant blue FCF.

구강점막 부착정제는 사용이 간편하고 간장초회 통과를 피할 수 있어 전신 및 국소용 치료제를 개발하고자 많은 연구가 되어 왔으며 실제 사용되고 있는 제품도 있다.¹⁻³⁾

본 실험에서는 모델 약물로 brilliant blue FCF (BB)를 사용하고 2종의 중합체로서 히드록시프로필 셀룰로오스-H(HPC), carbopol 934(CP)를 적절히 혼합하여 점막부착정제를 제조하고 정제의 중요한 물성인 용출을 시험하였다. HPC는 직타로 타정하기에 알맞은 첨가제이며 과량의 HPC는 봉해시 겔상의 층을 형성하여 정제가 쉽게 봉해되지 않는 특성을 가진다.⁴⁾ CP는 정제에 부착성을 부여하기 위한 중합체로서 HPC와 조합하여 우수한 부착성을 가진다.⁵⁾

중요한 제조영향인자인 중합체조성비, 주약함량 및 타정압의 변화에 따른 정제의 용출패턴의 변화를

고찰하고 그 결과를 factorial analysis로써 해석하여 적절한 정제의 용출을 위해 필요한 factor의 조합을 예측가능하게 하고 각 factor간의 상호작용을 규명하는 것을 목적으로 이 실험을 행하였다.

실험 방법

시료

Brilliant blue FCF(BB, Sigma Co.), 히드록시프로필셀룰로오스-H(HPC, Nippon Soda Co.), carbopol 934(CP, Goodrich Co.) 등을 사용하였다.

정제의 제조

중량 50 mg의 정제당 BB를 2.5 mg, 10 mg 함유 하도록 BB와 polymer를 적절히 혼합하여 hydraulic press(Carber Laboratory Press Model C, Fred S.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Carber Inc.)를 사용하여 중량 50 mg, 지름 7 mm, 두께 1.1 mm의 정제를 0.5 ton/cm², 1.0 ton/cm², 2.0 ton/cm²의 타정압으로 타정하였다.

용출시험

정제를 시료별로 4개씩 취하여 DT-600 용출시험기(Japan Spectroscopic Co.)를 사용하여 대한약전의 용출시험법 제 1법에 따라 조작하고, 회전축에서 검체통을 제거한 후 연결반의 밑부분에 정제를 압착하여 시험하는 방법을 취하였다. 타액의 pH는 보통 5~8 범위인 것으로 알려져 있어서 시험액으로는 37°C의 pH 6.8 인산염완충용액 900 ml를 사용하여 100 rpm에서 12시간 용출시험을 행하였다. 이때 60분 간격으로 용출액을 3 ml씩을 취하여 UVDEC 340 spectrophotometer(Japan Spectroscopic Co.)를 사용하여 파장 630 nm에서 흡광도를 측정하였다. 매 용출액 채취 후 즉시 시험액 3 ml을 넣어 용량을 일정하게 유지하였다.

결과 및 고찰

BB함량 10%, 타정압 1 ton/cm²으로 제조한 정제의 HPC와 CP의 비율의 따른 용출시험의 결과를 Fig. 1에 나타내었다. CP와 HPC의 배합비가 100 : 0

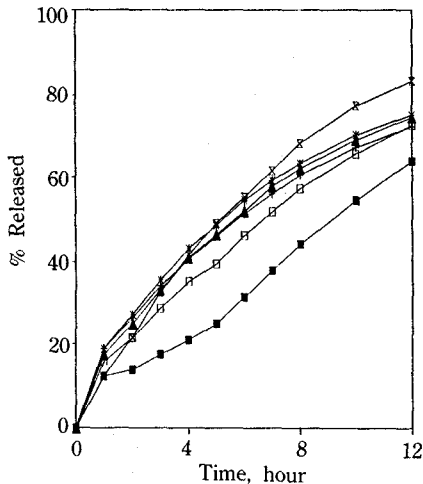


Figure 1—Effect of HPC: CP ratio in the tablets on the brilliant blue FCF release. (brilliant blue FCF 10%, 1 ton/cm²)
Key: ■—■; CP 0%, □—□; CP 1%, ▲—▲; CP 3%, *—*; CP 5%, +—+; CP 10%, ∇—∇; CP 100%.

일 경우는 12시간까지 80% 이상의 BB가 방출되었으며 반대로 CP와 HPC의 배합비가 0 : 100일 경우는 70% 이하의 BB가 방출되었다. 또한 큰 차이는 없었으나 CP의 양이 증가할수록 BB의 방출속도가 증가하는 경향을 나타내었다.

Fig. 2에는 HPC : CP=80 : 20, 타정압 1 ton/cm²으로 제조한 정제의 BB함량의 변화에 따른 용출시험의 결과를 나타내었다. BB의 함량이 증가할수록 방출속도가 증가하는 것을 알 수 있었다.

Fig. 1과 Fig. 2의 결과를 가지고 제조시 중요영향인자인 중합체 조성비, 주약의 함량, 타정압에 의한 용출의 영향과 각 factor간의 상호작용에 대해 알아보하고자 3가지 factor에 대해 각각 high level과 low level을 설정하여 factorial design⁶⁾ 기법에 따라 실험을 설계하여 3가지 factor에 대해 조합한 8가지 처방에 대해 용출을 시험하였다(Table D).

Fig. 3은 Table I의 8가지 조합에 대해 용출시험한 결과이다. 용출곡선은 크게 두 양상으로 나타났다. 위의 6개 곡선은 중합체 조성비가 95 : 5인 경우(ABC, AB, A, AC)이거나 BB함량이 20%인 경우(B, BC)인데 12시간까지 모두 65% 이상의 BB가 방출되었다. 아래의 2개 곡선은 중합체 조성비가 100 : 0이며 BB함량이 5%인 경우(1, C)인데 12시간까지 45% 미만의 BB가 방출되었다. 따라서 용출은 중

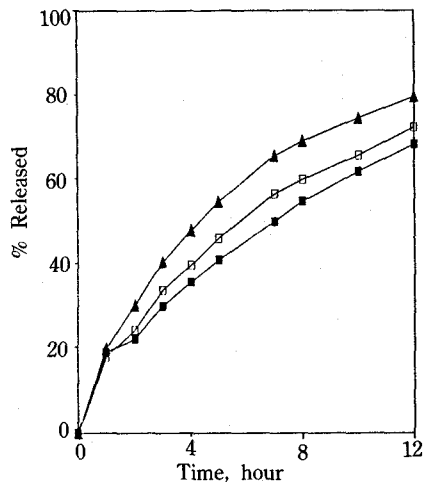


Figure 2—Effect of brilliant blue FCF content in the tablets on the brilliant blue FCF release. (HPC: CP=80 : 20, 1 ton/cm²)
Key: ■—■; BB 5%, □—□; BB 10%, ▲—▲; BB 20%.

Table I—Eight Experiments for a 2³ Factorial Design

Formulation	HPC:CP ratio	BB content	Compression force
1	—	—	—
A	+	—	—
B	—	+	—
AB	+	+	—
C	—	—	+
AC	+	—	+
BC	—	+	+
ABC	+	+	+

“+” means experimental condition of HPC : CP = 95 : 5, BB content = 20% and compression force = 2 ton/cm²
 “—” means experimental condition of HPC : CP = 100 : 0, BB content = 5% and compression force = 0.5 ton/cm²

합체 조성비가 BB함량에 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다.

용출시험한 결과를 Yates method⁶⁾에 따라 factorial analysis하였다. Table II는 용출 파라메타를 12 시간 동안 방출된 BB의 량(F12)으로 하여 factorial analysis한 표이다. 중합체 배합비와 BB함량에 의한 효과가 각각 A에서는 15.41, B에서는 26.91로 크게 나타났으며 F값이 각각 25.08(p<0.05), 76.51(p<0.01)로 유의성이 있었다. 타정압에 의한 효과는 C에서는 -3.53으로, CP가 첨가되지 않고 BB의 함량이 낮은 경우에는 타정압의 증가에 따라 용출이 약간 느려지는 것으로 나타났으며 F값은 1.32로 유의성이 없는 것으로 나타났다.

Table III는 용출 파라메타를 6시간 동안 방출된 BB의 량(F6)으로 하여 factorial analysis한 표이다.

Table II—Factorial Analysis of F12 by Yates Method

Combination	Value	(1)	(2)	(3)	Effect	Mean Sq	F value
1	42.13	104.63	259.00	503.88	—	—	
A	62.50	154.38	244.88	61.63	15.41	474.71	25.08*
B	75.13	93.50	24.50	107.63	26.91	1447.89	76.51**
AB	79.25	151.38	37.13	-32.63	-8.16	133.05	
C	33.38	20.38	49.75	-14.13	-3.53	24.94	1.32
AC	60.13	4.13	57.88	12.63	3.16	19.92	
BC	70.50	26.75	-16.25	8.13	2.03	8.25	
ABC	80.88	10.38	-16.38	-0.13	-0.03	0.00	
Error						18.92	

*p<0.05. **p<0.01

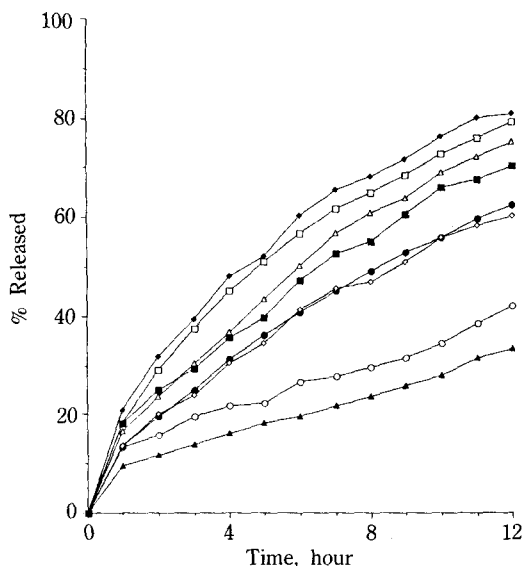


Figure 3—Release-time profiles of brilliant blue FCF from the tablets of various formulation.

Key: ○—○; 1, ●—●; A, △—△; B, ▲—▲; C, □—□; AB, ■—■; BC, ◇—◇; AC, ◆—◆; ABC

중합체 배합비와 BB함량에 의한 효과가 각각 A에서는 13.84, B에서는 21.72로 크게 나타났으며 F값이 각각 40.14, 98.79로 유의성이 있었다(p<0.01). 타정압에 의한 효과는 -1.47로 나타났으며 F값은 0.45로 유의성이 없는 것으로 나타났다.

Table IV는 용출 파라메타를 2시간 동안 방출된 BB의 량(F2)으로 하여 factorial analysis한 표이다. 중합체 배합비와 BB함량에 의한 효과가 각각 A에서는 6.06, B에서는 10.63으로 나타났으며 F값이 각각 13.39(p<0.05), 41.13(p<0.01)으로 유의성이

Table III—Factorial Analysis of F6 by Yates Method

Combination	Value	(1)	(2)	(3)	Effect	Mean Sq	F value
1	26.38	67.00	174.00	342.13	—	—	
A	40.63	107.00	168.13	55.38	13.84	383.30	40.14**
B	50.38	60.63	20.50	86.88	21.72	943.41	98.79**
AB	56.63	107.50	34.88	-16.88	-4.22	35.60	
C	19.38	14.25	40.00	-5.88	-1.47	4.31	0.45
AC	41.25	6.25	46.88	14.38	3.59	25.83	
BC	47.25	21.88	-8.00	6.88	1.72	5.91	
ABC	60.25	13.00	-8.88	0.88	-0.22	0.10	
Error						9.55	

**p<0.01

Table IV—Factorial Analysis of F2 by Yates Method

Combination	Value	(1)	(2)	(3)	Effect	Mean Sq	F value
1	15.63	35.25	88.13	176.50	—	—	
A	19.63	52.88	88.38	24.25	6.06	73.51	13.39*
B	23.75	31.75	9.38	42.50	10.63	225.78	41.13**
AB	29.13	56.63	14.88	-0.25	-0.06	0.01	
C	11.75	4.00	17.63	0.25	0.06	0.01	0.00
AC	20.00	5.38	24.88	5.50	1.38	3.78	
BC	25.00	8.25	1.38	7.25	1.81	6.57	
ABC	31.63	6.63	-1.63	-3.00	-0.75	1.13	
Error						5.49	

*p<0.05. **p<0.01

Table V—Factorial Analysis of D25 by Yates Method

Combination	Value	(1)	(2)	(3)	Effect	Mean Sq	F value
1	6.00	9.00	12.90	28.28	—	—	
A	3.00	3.90	15.37	-10.08	-2.52	12.69	18.96*
B	2.28	11.90	-3.65	-13.53	-3.38	22.87	34.18**
AB	1.63	3.48	-6.42	7.42	1.86	6.89	
C	8.83	-3.00	-5.10	2.47	0.62	0.77	1.14
AC	3.08	-0.65	-8.43	-2.77	-0.69	0.96	
BC	2.08	-5.75	2.35	-3.32	-0.83	1.38	
ABC	1.40	-0.68	5.08	2.72	0.68	0.93	
Error						0.67	

*p<0.05. **p<0.01

있었다. 타정압에 의한 효과는 C에서는 0.06으로 나타났으며 F값은 0.00으로 유의성이 없는 것으로 나타났다.

Table V는 BB가 25% 방출되는 데 소요되는 시간(D25)을 파라메타로 하여 factorial analysis한 표이다. 중합체 배합비와 BB함량에 의한 효과가 각각

A에서는 -2.52, B에서는 -3.38로 CP의 함량이 증가할수록, BB함량이 증가할수록 방출속도가 빨라지는 것으로 나타났으며 F값이 각각 18.96(p<0.05), 34.18(p<0.01)로 유의성이 있었다. 타정압에 의한 효과는 0.62로 나타났으며 F값은 1.14로 유의성이 없는 것으로 나타났다.

결 론

HPC와 CP로 만든 BB정제의 용출패턴에 미치는 3가지 factor의 영향을 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. HPC에 대한 CP의 조성비율이 높아질수록 정제의 용출속도가 빨라졌다.
2. 주약의 함량이 높아질수록 정제의 용출속도가 빨라졌다.
3. 타정압의 변화는 용출속도에 거의 영향을 주지 않았다.

이상의 실험을 통해 구강점막 부착정제 제조시 고분자물질의 조성비, 주약함량 등 제조영향인자를 적절히 조절함으로써 용출속도를 조절할 수 있음을 알았으며 앞으로 생물약제학적인 면에서의 연구가 필요하리라 생각된다.

문 헌

1) 山崎 顯, 田中美雄, 口腔・氣道投與製劑 とその

メカニズム, 藥局, **39**, 1273-1277 (1988).

2) Y.H. Park, B.H. Chung, B.J. Cha, J.W. Kwon, J.I. Yang and S.H. Min, Preparation and evaluation of sustained release oral adhesive type acyclovir tablet, *Yakhak Hoeji*, **34**, 155-160 (1990).

3) 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.

4) Y. Machida and T. Nakai, Application of hydroxypropyl cellulose to peroral controlled release dosage forms, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1652-1658 (1978).

5) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu and T. Nagai, New mucosal dosage form of insulin, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810-816 (1981).

6) S. Bolton, *Pharmaceutical Statistics, Practical and Clinical applications*, Marcel Dekker, Inc., New York, p.258-280 (1984).