

히드록시프로필셀룰로오스/카르보폴 고체분산체의 점막부착성과 팽윤 및 약물방출특성

김상헌 · 양수근 · 신동선 · 이민석 · 최영욱[†]

중앙대학교 약학대학

(1994년 7월 20일 접수)

Mucoadhesion, Swelling and Drug Release Characteristics of Hydroxypropylcellulose/Carbopol Solid Dispersions

Sang Heon Kim, Su Geun Yang, Dong Sun Shin, Min Suk Lee and Young Wook Choi[†]

College of Pharmacy, Chung-Ang University

(Received July 20, 1994)

Some mucoadhesive polymers such as hydroxypropylcellulose (HPC) and carbopol-934 (CP) have been employed for the preparation of mucoadhesive polymeric systems, and their physical properties including mucoadhesion, swelling, and drug release were evaluated. A new simple experimental technique that can quantitatively measure the bioadhesive properties of various polymeric systems has been developed by the methods of detachment force test. As the polymeric systems, the discs of freeze-dried HPC/CP solid dispersions were prepared. The mucosa used in these tests were upper, middle, and lower parts of small intestine of male rats weighing 300~350 g. Detachment forces were increased as the mole fraction of CP increased in discs of HPC/CP solid dispersions. In the points of intestinal site dependence of mucoadhesion, the solid dispersions revealed non-specific mucoadhesion to the intestine. Swelling and drug release characteristics of mucoadhesive polymeric systems were studied extensively to find out the feasibility for the oral controlled delivery systems. Swelling ratio, expressed as the final height/initial height, has been determined in various pH buffer solutions. Hydrochlorothiazide (HCT) was employed as a model drug for release study. Apparent swelling and drug release rate constants, K_s and K_r respectively, were obtained from the square-root time plot of either swelling ratio or released amount of drug, particularly for the time periods before reaching the equilibrium. As a result, the swelling ratio of HPC/CP solid dispersions was increased as the weight percentage of CP increased. Similarly, the release of HCT from the solid dispersions was dependent on pH changes and CP contents, resulted in the slower release of HCT with the increases of pH and CP contents.

Keywords—Hydroxypropylcellulose, Carbopol-934, Solid dispersion, Mucoadhesion, Swelling, Drug release, Detachment force.

방출제어형의 지속성제제는 경구로 투여하면 일정한 속도로 약물을 방출하면서 위장관으로부터 약물이 계속적으로 흡수되는 것이 이상적이나, 약물이 특정부위에서 선택적으로 흡수가 일어나는 경우에는 그 부위에서의 체류시간이 짧아 오히려 흡수에 지장을 초래하는 경우가 있다. 이와같은 문제점을

해결하기 위한 방법으로 생체점막부착성 고분자를 이용하여 위장관 통과시간을 지연시키고자 하는 노력이 끊임없이 제기되어왔다.¹⁻⁵⁾ Park⁶⁾은 생체조직으로 마우스 복강점막을 이용하고 실험재현성이 높은 adaptor를 개발하여 점막부착성 정제의 부착력 및 부착력과 관계있는 수분 흡수력을 측정하여

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

고분자의 생체점막부착성이 있음을 보고하였고, Harris등⁷⁾은 생체이용율이 낮은 히드로콜로로치아질의 흡수율을 높이는 방법으로 생체점막부착성이 있는 고분자를 사용하여 실험한 결과 25%까지 생체이용율을 증가시켰다고 보고하였다. Wilson,⁸⁾ Kellaway,⁹⁾ Doelker¹⁰⁾는 위장점막에 부착력을 가지는 국소치료용 제제를 만들기 위하여 생체점막부착성이 있는 고분자를 사용하는 것을 제시하였다. 또한 Ch'ng등²⁾은 흰쥐의 위 및 소장 을 이용하여 폴리카르보필과 친수성 아크릴고분자가 점막에 부착성을 가진다고 보고하였고, 역시 그들은 폴리카르보필과 알부민을 함유하는 서방성제제가 위장점막에서 효과적인 부착력을 나타낸다고 보고하면서 그 부착성의 메카니즘은 위장점막과 접촉할 때 빠른 수화에 기인한다고 주장하였다.⁴⁾

점막에 부착시켜 일정시간 약물을 방출시키는 제제는 국소이용률을 증대시킬 수 있고 적용 및 제거가 간편한 이점이 있는데,^{6-8, 11)} 이러한 점막부착성제제의 개발에서 그 부착력의 측정은 매우 중요한 평가요인이 된다. 기존의 점막부착성 평가방법은 정제를 플라스틱판에 부착시켜 측정하는 것인데, 이 경우 생체조직을 사용하지 않으므로 실험결과의 해석에 문제가 있었다. 그 후 생체조직을 직접 사용하는 방법들이 개발되었으나^{6-8, 12)} 생체조직을 고정시키는 방법에 따라서 그 재현성에 큰 차이가 있어서, 측정방법의 표준화를 위해 많은 연구결과가 보고되고 있다.¹³⁻¹⁸⁾ 점막 부착성 및 방출제어형 제제 개발을 위하여 사용된 점막부착성 고분자 물질의 예는 매우 많으나, 대표적인 예로는 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)와 카르보폴(CP),¹⁹⁻²¹⁾ 아크릴산계 고분자²²⁾ 등을 들 수 있다. 점막부착성 고분자시스템은 약물의 위장관 체류성을 개선코자함과 동시에 경구투여후 약물의 방출을 제어하므로써, 위장관으로부터의 약물의 흡수를 높이려는 것이 주된 목적이라고 할 수 있다. 같은 목적으로 투여후 유문보다 크게 팽윤함으로써 위내에 장시간 체류하면서 약물을 방출한 후, 소화액에 의하여 소화되거나 생분해되는 방식으로 위장관을 빠져나가도록 하는 고분자 시스템을 연구한 예들도 있다.²³⁾ 따라서 이러한 고분자시스템들의 경우는 위장관내 생리조건에서의 팽윤과 약물방출특성에 관한 연구가 보다 절실히 요구되고 있다. 고분자의 팽윤 성질을 이용하여 경구용 지속성 제제를

개발한 것으로는 하이드로겔을 들 수 있다. 하이드로겔이란 물에 용해되지 않으면서 물을 많이 흡수하여 팽윤할 수 있는 망상구조의 고분자를 말한다. Jachowicz^{24, 25)}는 고분자의 고체분산체로부터 난용성 약물의 방출특성을 관찰한 결과 용해도 및 방출속도가 현저히 증가되었다고 보고하였다. Song등²⁶⁾은 서방성제제에서 약물의 방출에 영향을 미치는 인자들을 분류하고 고분자 고체분산체로부터 방출특성을 연구하여 고체분산체를 지속성 제제에 응용할 수 있는 가능성을 검토하였다. 이외에도 친수성 고분자물질들은 생체적합성이 우수하며, 고분자의 조성, 가교도 등에 변화를 줌으로써 약물의 방출을 조절할 수 있기 때문에 방출제어형 제제에 많이 활용되고 있으며, 각 고분자시스템들의 팽윤과 약물방출특성에 관한 연구는 계속적으로 보고되고 있는 실정이다.^{27, 28)} 경구투여용 방출제어제제로서 실용화되고 있는 것중의 한 예로서는 확산에 의한 방출제어제제²⁹⁻³²⁾가 있으며, 특히 겔형성 고분자로서 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)등을 이용한 친수성 매트릭스정제가 대표적인 예이다. 이러한 제제는 위장관내에서 소화관액을 흡수하여 제제의 바깥부터 겔상태로 되고 내부의 약물은 겔층을 확산하여 외부로 방출된다. 소화관액에 의해 겔층을 형성한 고분자도 시간이 경과함에 따라 소화관 내용물과 접촉하여 표면으로부터 약물방출 또는 침식되어 간다. 이러한 제제에서는 형성된 겔층의 물리적 특성에 따라 약물의 방출속도가 조절되며, 따라서 점도가 다른 두 종류 이상의 고분자를 적절한 비율로 혼합하여 제조하면 방출속도를 조절할 수 있다고 알려져 있다.

본 연구에서는 이것을 기초로하여 점막부착성 고분자 시스템을 설계하고 이들의 생체점막에 대한 부착성과 pH 별로 팽윤도 및 방출특성을 관찰하여, 향후 위장관내체류시간을 연장시킬 수 있는 제형개발을 위한 기초로 삼고자 하였다. 히드록시프로필셀룰로오스와 카르보폴의 고체분산체로 만든 disc의 경우 점막부착력을 측정하는 방법으로 알려져있는 tensile, shear, peel 시험법중 tensile 시험법을 이용하여 detachment force²⁾를 측정하였고, 생체조직으로는 흰쥐의 소장을 상, 중, 하부로 구분하여 사용하였으며, detachment force는 표면장력계를 변형하여 측정하였다. 그리고 각 고분자시스템의 in

in vitro 팽윤특성을 관찰하였으며, 모델약물로는 소장 상부에서 주로 흡수⁴⁾되는 약물인 히드로클로로치아짓의 방출특성을 비교하였다.

실험 방법

재료 및 기기

점막부착성 고분자는 카르보폴-934 (Goodrich, USA : CP로 약함) 및 히드록시프로필셀룰로오스 (Dow Corning, USA : HPC로 약함)를 사용하였으며, 방출시험용 모델약물로서는 (주)유한양행에서 히드로클로로치아짓 (HCT로 약함)을 제공받아 그대로 사용하였다. pH 1.2 완충액은 K.P. VI의 붕해시험법의 제1액을 사용하였고, pH 3.0~7.4 완충액은 MacIlvaine법에 따라 조제하였다. 동결건조기는 일신 엔지니어링사 제품을 사용하였으며, 점막부착성 시험용 disc의 제조는 IR용 유압식 ring press (00~25, Research & Industrial Instrument Co., England)를 이용하였다. 고체분산체의 분산성을 확인하기위해 가열장치로 DSC 220, 본체 SSC/5200H 그리고 plotter는 SP-520으로 구성된 시차주사열량계 (SSC/5200 Thermal analysis system, Seiko Instruments Inc., Japan)를 사용하였다. 생체점막 부착성시험은 표면장력계 (CBVP-A3, Kyowa KaimeinKagaku Co. Ltd., Japan)를 변형하여 사용하였다. 약물방출 시험은 용출시험기 (Jasco DT-610, Japan)를 이용하였으며, 검출기로 Jasco Model 7800 UV/VIS Spectrophotometer를 부착하고 display로는 NEC PC-9800 series, printer로는 NEC PC-PR 201/80LA등으로 구성되어 있는 microcomputer를 사용하였다.

HPC/CP 고체분산체 및 시료의 제조

고체분산체는 일반적인 방법에 따라 일정비율의 HPC와 CP를 거의 녹을 정도로 분산시킨 용액을 동결건조하여 제조하였다.²⁵⁾ 즉, 증류수에 HPC와 CP 일정 비율을 가하고 자석교반기를 이용하여 24시간 동안 실온에서 교반하면서 완전히 분산시킨다. 이때 HPC/CP의 비율은 3 : 0, 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2, 0 : 3으로 하여 총 무게를 3g 으로 하였다. 이를 -50°C에서 10 mmHg로 동결건조시켜 백색분말인 고체분산체 (solid dispersion: SD로 약함)를 얻으며 각각 SD (3 : 0), SD (2 : 1), SD (1 : 1), SD (1 :

2), SD (0 : 3)으로 명명하였다. 이들 각 고체분산체는 DSC를 이용하여 분산성을 확인하였으며, 가열온도 범위는 40~300°C, 가열속도는 5°C/min, 질소 가스의 유입속도는 100 ml/min의 조건에서 측정하였다.

한편 얻어진 고체분산체는 그 상태가 솜처럼 부풀어 있는 모양이기 때문에 일정조건하에서 점막부착성을 비교하기 어려워, 일정 모양의 disc로 만들어 점막부착시험용 시료로 하였다. 즉, 각 고체분산체 200 mg을 취하여 IR용 유압식 압축기를 이용하여 3,000 kg/cm²의 압력으로 직경 13 mm인 원형 disc를 제조하였다. 방출시험용 시료로서는 HPC/CP고체분산체 제조시에 모델약물인 HCT 일정량을 가하여 얻은 시료를 그대로 사용하였다. 시료중의 HCT함량은 각 시료 10 mg을 정확히 취하여 시험관에 넣고 30% 메탄올용액 5 ml를 넣어 24시간이상 방치하여 HCT가 충분히 방출되도록 한 후 여과하여 흡수극대파장 274 nm에서 UV 정량한 결과 평균적으로 고체분산체 250 mg중 HCT 21.3 mg을 함유하였다.

실험동물

300~350 g 수컷 흰쥐를 사용하였으며 1주일 이상 실험실 조건에서 사육한 뒤 실험 시작전 하룻동안 절식시킨 후 복부를 절개하여 소장 각 부위를 취하였다. 소장은 상부, 중부, 하부로 구분하였는데 유문에서 15 cm떨어진 곳으로부터 약 20 cm를 절취하여 소장상부로 사용하였고, 다시 10 cm를 제거 후 20 cm를 절취하여 소장중부로 사용하였으며, 충수에서 10 cm떨어진곳으로부터 윗쪽으로 약 20 cm를 절취하여 소장하부로 사용하였다.

고체분산체 disc의 점막부착성 실험

흰쥐의 소장을 상부, 중부, 하부로 나누어서 일정한 크기로 자른다음 표면장력계를 변형시켜 detachment force를 측정 하였다. 가로 75 mm, 세로 25 mm 크기의 유리판에 소장 각 부분을 순간접착제로 고정시킨 다음 water-jacketed vessel에 일정량의 매질용액을 담은 용기를 넣고 그 속에 소장점막이 부착되어 있는 유리판을 담근다. 이때 매질용액은 pH 6.8 완충액을 사용하였으며, 유리판에 고정되어 있는 소장점막의 표면까지 잠기도록 한다. 미리 제조한 고체분산체 disc (직경 13 mm)를 양면접착 테이프를 이용하여 adaptor에 고정시킨 뒤 (Fig. 1), adaptor를 점막과 수직으로한 상태에서 약

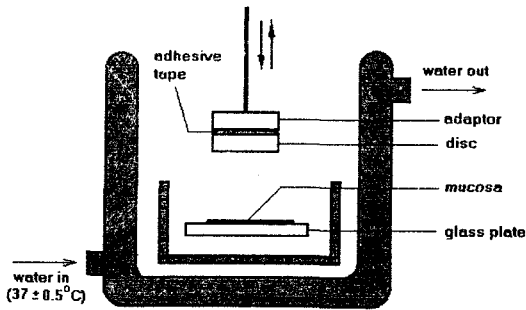


Figure 1—Apparatus for detachment force measurement of HPC/CP disc using intestinal mucosa of rat.

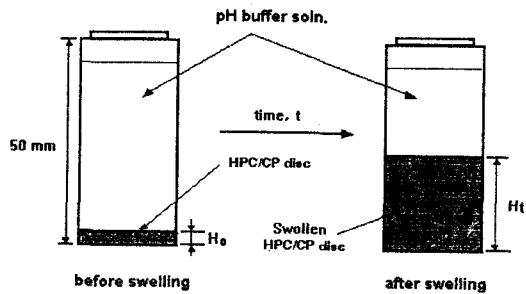


Figure 2—Swelling test of HPC/CP solid dispersion discs.

20 mm 높이에서 자유낙하 시키고 일정시간 점막과 부착된 상태로 팽윤시킨다. 그 후 adaptor를 일정한 속도로 당겨서 떨어질 때의 눈금을 읽어 그 수치를 점막부착력으로 하였다.

별도로, 대조실험으로서 SD (3 : 0) 시험용 disc를 가지고 점막이 없는 완충액에 대하여 같은 방법으로 부착력을 측정하였으며, 이 값을 기준치로 하고 그에 대한 각 고체분산체 disc의 점막부착력을 상대적 부착력 (%)으로서 표현하였다.

팽윤비 측정

팽윤시험용 시료로서 HPC/CP 고체분산체 disc를 가지고, Fig. 2에 도식한 바와같이 50 mm 눈금이 새겨진 바이알에 넣고 각 pH 완충액을 충분히 채운 다음 일정한 시간 간격으로 24시간동안 눈금의 높이를 읽어 다음과 같은 식(1)에 의하여 팽윤비 (swelling ratio)를 구하였다.

$$\text{Swelling ratio} = \frac{H_t}{H_0} \tag{1}$$

여기서 H_0 는 팽윤전 고체분산체 disc의 초기높이

를 나타내며, H_t 는 임의의 측정시간 t 에서 팽윤된 고체분산체 disc의 높이를 나타낸다.

약물방출시험

K.P.VI 용출시험법의 회전검체통법에 따라, 동결 건조된 각 고체분산체 일정량 (HCT로서 25 mg 해당량)을 정확하게 취하여 검체통에 넣은 다음 방출 시험을 하였다. 방출매질로서 각 pH 완충액 500 ml를 사용하여 UV 274 nm에서 흡광도를 측정하였으며, 3회이상 실시하여 평균치를 구하였다. 자동용출기의 조건은 spindle의 회전수 100 rpm, 매질 온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 하였고, flow system 으로 하였다.

결과 및 고찰

고체분산체의 DSC

동결건조된 고체분산체 시료 SD (3 : 0), SD (2 : 1), SD (1 : 1), SD (1 : 2), SD (0 : 3)의 DSC는 Fig. 3과 같다. 이들 고분자들은 일반적인 DSC곡선과는 다르게 곡선의 모양이 매우 폭넓게 나타났으며, 전반적으로 $60^\circ\text{C} \sim 80^\circ\text{C}$ 부근과 230°C 부근에서 흡열피이크를 나타내었다. 특히 SD (0 : 3) 즉, CP 단독의 경우 232.6°C 에서 큰 흡열피이크를 보였으며, HPC에 대한 CP의 비율이 작아질수록 그 강도가 점차 약해져서 HPC 단독의 경우에는 같은 온도에서 피이크를 볼 수 없었고, 193.6°C 에서 약간의 흡열피이크를 나타냈다. 이와는 대조적으로, HPC와 CP를 물리적으로 혼합하여 DSC를 측정한 결과 물리적 혼합물들은 고체분산체와 다르게 $95 \sim 105^\circ\text{C}$ 의 높은 온도에서 흡열 피이크를 보였으며, 200°C 이상의 온도영역에서도 그 혼합비율에 따라 매우 다른 양상을 나타내었다.

이상의 결과를 근거로 HPC와 CP의 물리적 혼합물과 고체분산체를 비교할 때, 물리적 혼합물의 경우는 혼합비에 따라서 일정한 특성을 나타내지 않았으나, 고체분산체는 혼합비에 따라서 흡열 피이크의 강도가 비례적으로 변화하였으며 그 온도 범위도 물리적 혼합물과는 다른것으로부터, 본 연구에서 제조한 고체분산체는 제조과정중 상호 반응에 의해 물리적 성질이 다른 새로운 고분자 시스템을 형성한 것으로 판단되었다.

점막부착성

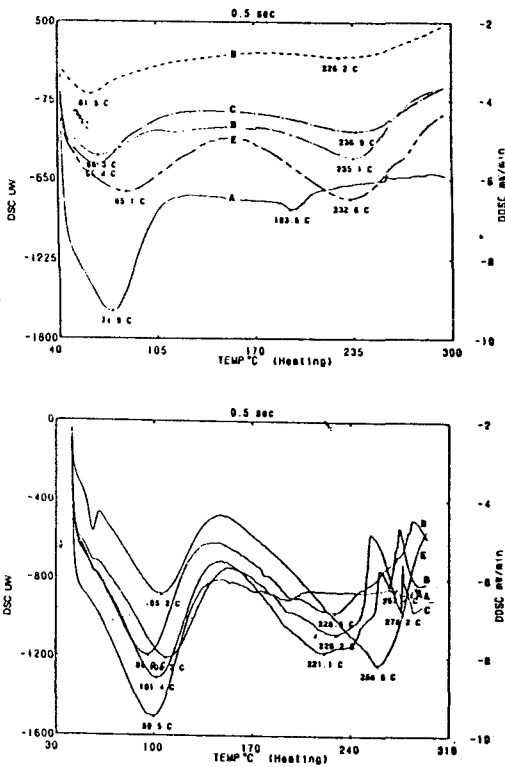


Figure 3—DSC thermograms of solid dispersions (Top) and physical mixtures (Bottom) of HPC and CP in different weight ratio.

Key : A, (3 : 0); B, (2 : 1); C, (1 : 1); D, (1 : 2); E, (0 : 3)

생체점막 부착력은 측정방법에 따라 그 값이 다르게 얻어진다. 즉, 접촉하는 시간, 접촉시킬 때의 압력, 생체조직의 경우 조직의 처리방법, 점막층을 적출할 때 점막의 손상여부등에 따라서 생체점막부착력이 달라질 수 있다.¹³⁾ 따라서 본 연구에서는 HPC disc의 완충액에 대한 부착력을 먼저 측정하고, 그 값을 기준으로 각 고체분산체 disc의 점막부착력을 상대적인 수치로 비교하였다. 즉 HPC만으로 제조된 SD (3 : 0) 고체분산체 disc의 완충액에 대한 부착력은 118.7 ± 2.2 (n=3-4) dyne/cm이었으며, 이 값을 기준으로 하여 구한 각 고체분산체의 소장부위별 상대적부착력(%)은 Table I과 같다. 각 고체분산체마다 소장부위에 다른 부착력에는 거의 차이가 없는 것으로 나타났으며, HPC에 대한 CP의 함량이 증가할수록 부착력이 점점 증가하여 SD (0 : 3)의 경우 HPC disc에 비하여 약 2배정도 증가하는 것으로 나타났다.

Table I—Mucoadhesive Forces (%) of HPC/CP Solid Dispersion (SD) Discs from Upper, Middle and Lower Parts of Rat's Small Intestine

| Solid dispersion | Small intestine | | |
|------------------|-----------------|-------------|-------------|
| | Upper | Middle | Lower |
| SD (3 : 0) | 139.9 ± 1.2 | 139.0 ± 3.6 | 140.2 ± 3.3 |
| SD (2 : 1) | 180.3 ± 1.8 | 191.0 ± 3.5 | 195.5 ± 3.0 |
| SD (1 : 1) | 191.6 ± 4.7 | 194.4 ± 1.1 | 191.0 ± 1.7 |
| SD (1 : 2) | 200.6 ± 2.1 | 207.3 ± 2.5 | 212.4 ± 2.1 |
| SD (0 : 3) | 256.2 ± 4.0 | 264.6 ± 1.8 | 274.7 ± 0.7 |

Data are expressed as Mean ± S.E. (n=3-4)

이것은 다른 연구결과^{6,10,33)}와 일치하는 것으로서, CP의 점막부착성이 HPC보다 큰 것에 기인한다고 생각되며, 각 점막부착성 고분자들의 특성이 변화되지 않고 고체분산체 내에서도 그대로 나타난 것으로 해석된다. 따라서, HPC와 CP의 비율을 조절하므로써, 점막부착력이 다른 고분자시스템을 제조할 수 있음을 알 수 있다.

팽윤특성

경시적 팽윤양상—증류수에서 시간의 변화에 따른 팽윤비를 측정된 결과, SD (3 : 0)의 팽윤이 가장 작았고 SD (0 : 3)이 가장 많이 팽윤되었다. 시료 SD (3 : 0), SD (2 : 1), SD (1 : 1), SD (1 : 2), SD (0 : 3)의 경우 약 4시간까지 비슷한 팽윤양상을 나타내다가, SD (3 : 0)은 거의 변화가 없는 반면에 CP가 혼합된 SD (2 : 1) 및 SD (1 : 2)는 계속적으로 팽윤비가 증가하였다. 반면 시료 SD (0 : 3)의 경우 약 1시간 정도까지는 빠른 속도로 팽윤비가 증가되다가 이후 8시간까지는 지속적인 팽윤을 보였으며, 그 뒤에는 거의 변화가 없었다(Fig. 4). 모든 시료의 경우 8시간 정도까지는 disc의 형태를 거의 유지하고 있었으나 시간이 경과하면서 점점 형체가 파괴되어 거의 풀어진 겔 상태를 나타내었다. 최종 팽윤도를 살펴볼 때 팽윤된 정도는 CP의 함량이 많아질수록 팽윤도가 증가함을 알 수 있었다.

Park 등³⁴⁾에 의하면 수용성 고분자인 친수성 고분자인 폴리카르보필의 경우 pH의 변화에 따른 부피의 변화로 평형팽윤도를 측정된 결과 pH가 증가할수록 평형팽윤도도 함께 증가한다고 보고하였는데, 본 연구결과도 이와 잘 일치하는 것으로 나타났다. pH 1.2 완충용액에서 모든 시료가 1시간정도까지 팽윤

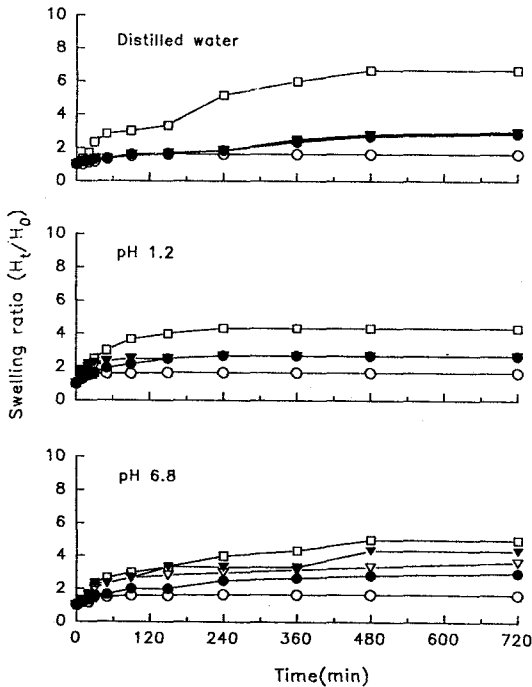


Figure 4—Swelling behaviors of HPC/CP solid dispersion discs in distilled water and different pH buffer solutions. Key : ○, SD (3 : 0); ●, SD (2 : 1); ▽, SD (1 : 1); ▼, SD (1 : 2); □, SD (0 : 3)

비가 빨리 증가하다가 약 4시간 정도에서 시료 SD (2 : 1), SD (1 : 1), SD (1 : 2), SD (0 : 3)은 거의 평형에 도달하였으나, 시료 SD (3 : 0)은 1시간 정도에서 거의 평형에 도달하였다. 약 12시간까지는 disc의 형태를 유지하였고 24시간 이후에는 형태가 모두 파괴되어 겔 상태를 나타내었다.

pH 6.8 완충액에서는 대부분 팽윤비가 지속적으로 증가하였으며 CP의 함량에 따라서 팽윤비의 차이가 크게 나타났다. SD (3 : 0)의 경우는 다른 pH 완충액에서와 거의 비슷한 반면에, SD (2 : 1) 및 SD (1 : 1)은 매우 유사한 팽윤현상을 보였고 SD (1 : 2)의 경우는 3시간까지 빠른 팽윤을 나타냈다. 그리고 SD (0 : 3)의 경우는 3시간까지 SD (1 : 2)와 비슷한 양상을 보였으나, 계속적으로 팽윤비가 증가하여 약 8시간에서 거의 평형에 도달하였다. Fig. 4에 나타내지는 않았지만, pH 3.0, 4.0, 5.6 및 7.4 완충액에서도 유사한 팽윤양상을 나타냈으며, HPC와 CP의 비율에 따라 팽윤 정도가 다르게 증가함을 알 수 있었다.

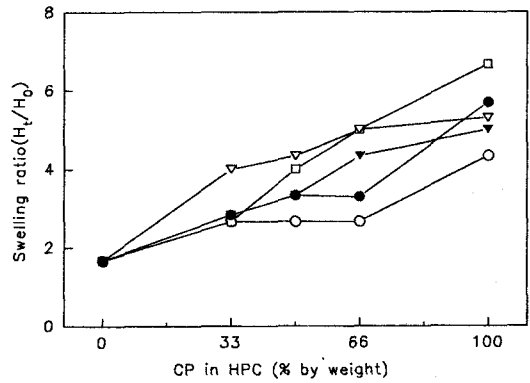


Figure 5—Swelling ratio diagram for HPC/CP solid dispersion discs in different pH buffer solutions after 8 hr. Key : ○, pH 1.2; ●, pH 4.0; ▽, pH 5.6; ▼, pH 6.8; □, pH 7.4

HPC에 대한 CP의 영향—각 고체분산체 disc의 각 pH 완충액에서 8시간후의 팽윤비를 Fig. 5에 도식하였다. SD (3 : 0)의 경우는 pH의 변화와 무관하게 팽윤비가 일정하였으나, SD (1 : 2) 즉 CP의 비율이 33%인 경우에는 pH에 따라 다소 차이를 보였으며, CP의 비율 50% 이상에서는 pH 의존성이 더 크게 나타났다. 따라서, HPC/CP 고체분산체의 팽윤은 CP의 함량에 따라 팽윤도가 좌우됨을 알 수 있었으며, 특히 50% 이상에서는 pH의 영향이 크게 관찰되었다.

팽윤의 속도론적 고찰—Klech 및 Pari³⁵⁾의 보고에 의하면, 젤라틴 매트릭스의 팽윤과정에는 온도의존성 비 Fick형 수분흡수과정이 관여한다고 한다. 즉, 고분자시스템이 수분을 흡수하는 데는 활성화에너지가 관여하며 고분자의 물리적 상태가 고무탄성체이거나 온도가 상전이 온도보다 높을 때는 수분흡수과정은 Fick식에 따라 확산이 일어나나, 고분자가 무정형이거나 또는 고분자가 수분과 접촉할 때 즉시 고분자사슬의 유동성이 증가하여 기계적 풀림이 일어나면 수분흡수과정은 비 Fick형 수분흡수과정이 일어난다고 설명하였다. 그리고 이러한 팽윤과정에는 2개의 특징적인 경계선이 존재한다고 하였으며 그 유동특성에 따라 내부 및 외부 유동경계(inner or outer moving boundary)로 구분하였다. 따라서 팽윤의 동적과정은 고분자 매트릭스 외곽에 존재하는 cross-linking 정도에 따라 지배되어 팽창하는 현상으로 설명할 수 있으며, 이 과정을 속도론적으로

해석하기 위해 구형의 건조 젤라틴입자를 모델로 하여 다음과 같은 식을 제안하였다.

$$r_t = r_0 + k_s t^{1/2} \quad (2)$$

여기서, r_0 는 최초의 건조입자의 반경이며, r_t 는 임의의 시간 t 에서의 팽윤된 외곽의 반경이며, k_s 는 팽윤속도상수이다. 양변을 r_0 로 나누면, 다음식이 얻어진다.

$$r_t/r_0 = 1 + (k_s/r_0)t^{1/2} \quad (3)$$

본 연구에서는 팽윤도를 비교하기위해 식 (B-1)에서와 같이 (H_t/H_0)의 비로서 팽윤비를 표현하였고, 비록 고분자시스템의 팽윤에 의한 직경의 변화를 측정하지 않은점에서 다르긴 하지만, 직경의 변화가 고분자시스템의 높이를 비례적으로 증가시킨다고 가정하면, 식 (3)은 다음과 같이 변형할 수 있다.

$$H_t/H_0 = 1 + K_s t^{1/2} \quad (4)$$

여기서, K_s 는 고분자시스템의 겉보기 팽윤속도상

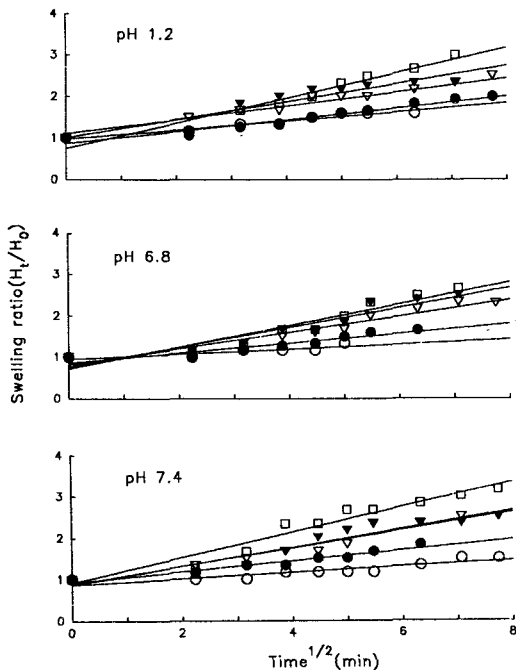


Figure 6—Square root time plot of swelling ratio for HPC/CP solid dispersion discs in different pH buffer solutions.

Key : ○, SD (3 : 0); ●, SD (2 : 1); ▽, SD (1 : 1); ▼, SD (1 : 2); □, SD (0 : 3)

수 (time^{-1})를 나타낸다.

각 고체분산체의 시간경과에 따른 팽윤비의 변화양상을 볼때, 대부분 초기에 빠른 팽윤증가를 보였다. 약 1시간까지의 팽윤비변화를 식(4)에 따라 시간의 제곱근에 대해 플롯하면 Fig. 6과 같다. 각 매질의 pH에 따라 30~60분까지 대체적으로 양호한 직선성을 확인할 수 있었으며, 이로부터 구한 pH별 각 고분자시스템의 겉보기 팽윤속도상수 (K_s, min^{-1})는 Table II에 정리하였다. pH에 따라 약간의 차이가 있긴하지만, 전체적으로 CP의 비율이 증가할수록 겉보기 팽윤속도가 증가함을 알 수 있다.

약물 방출특성

모델약물인 히드로클로로치아짓 (HCT) 분말자체는 pH의 변화에 크게 의존하지않고 대개 약 1시간 이내에 거의 플래토에 도달하였으며, 약 65~85%의 용출율을 나타내었다. 반면, 각 고체분산체들의 경우는 일반적으로 방출이 제어되는 양상을 나타내었는데, 방출매질의 pH 및 고체분산체의 종류에 따라서도 다른 방출양상을 보였다. 전반적으로 볼 때, pH의 증가에따라 각 고체분산체로부터의 약물방출율이 더 낮아지는 경향이 있었고, 12시간까지도 지속적인 방출을 나타내었다. 대표적으로 pH 6.8 완충액에서의 HCT 방출특성을 Fig. 7에 나타내었다. HPC단독의 경우는 비교적 방출이 빨라 3시간 이내에 50% 이상의 HCT 방출을 보인 반면 다른 고체분산체들은 지속적인 약물방출을 보이면서 12시간까지 50% 이하의 낮은 방출율을 나타내었다.

이러한 방출제어양상을 속도론적으로 비교하기 위해, 특히 초기 2시간이내의 약물방출율의 변화로부터 각 고체분산체들의 약물방출특성을 비교할 수 있으리라 판단되어, 초기 약물방출율의 변화를 여러 약물방출속도식에 적용시켜본 결과 다음의 식 (5)와

Table II—Apparent Swelling Rate Constants (K_s, min^{-1}) of HPC/CP Solid Dispersions (SD) Obtained by Eq. (4)

| Solid dispersion | pH | | | | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1.2 | 3.0 | 5.6 | 6.8 | 7.4 |
| SD (3 : 0) | 0.108 | 0.060 | 0.101 | 0.060 | 0.055 |
| SD (2 : 1) | 0.141 | 0.105 | 0.195 | 0.119 | 0.129 |
| SD (1 : 1) | 0.166 | 0.130 | 0.248 | 0.192 | 0.252 |
| SD (1 : 2) | 0.217 | 0.230 | 0.275 | 0.240 | 0.304 |
| SD (0 : 3) | 0.303 | 0.207 | 0.226 | 0.262 | 0.356 |

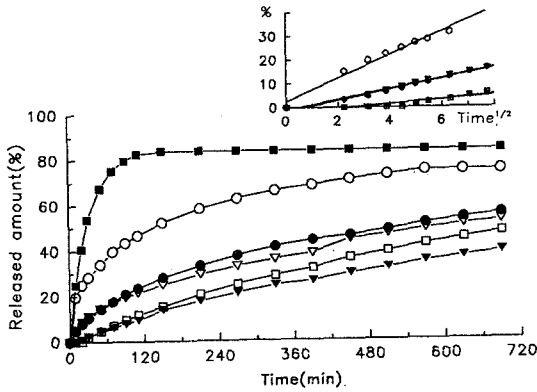


Figure 7—Drug release profiles from HPC/CP solid dispersions in pH 6.8 buffer solutions.
Key: ○, SD (3 : 0); ●, SD (2 : 1); ▽, SD (1 : 1); ▼, SD (1 : 2); □, SD (0 : 3); ■, HCT powder

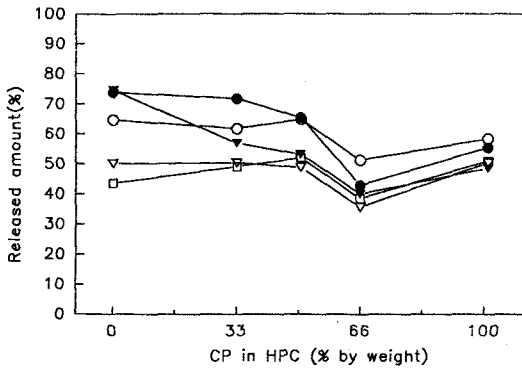


Figure 8—Drug release diagram for HPC/CP solid dispersions in different pH buffer solutions after 12 hr.
Key: ○, pH 1.2; ●, pH 3.0; ▽, pH 5.6; ▼, pH 6.8; □, pH 7.4

같이 시간의 제곱근에 비례하여 직선적으로 방출이 증가함을 알 수 있었다.

$$Q = K_r \times t^{1/2} \quad (5)$$

여기서 Q는 임의의 시간 t에서의 방출된 약물의 양이며, K_r 는 겔보기 용출속도상수로서 약물의 확산 및 고분자시스템에 대한 포화용해도등을 포함하는 상수이다. Fig. 7에 삽입된 그래프에서 볼 수 있듯이 모든 고체분산체들이 식 (5)에 따라 100분후까지 직선적인 관계를 나타냈으며, 이로부터 구한 각 고체분산체의 겔보기 약물방출속도상수 (K_r, min^{-1})는 Table III에 정리하였다. 이러한 양상은 pH 5.6 및

Table III—Apparent Release Rate Constants (K_r, min^{-1}) of HPC/CP Solid Dispersions (SD) Obtained by Eq. (5)

| Solid dispersion | pH | | | | |
|------------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|
| | 1.2 | 3.0 | 5.6 | 6.8 | 7.4 |
| SD (3 : 0) | 3.039 | 3.989 | 2.758 | 4.191 | 1.998 |
| SD (2 : 1) | — ^{a)} | — | 1.878 | 2.356 | 1.852 |
| SD (1 : 1) | — | — | 1.730 | 2.179 | 1.768 |
| SD (1 : 2) | 1.760 | 1.752 | 0.789 | 0.907 | 0.883 |
| SD (0 : 3) | 2.794 | 2.137 | 1.129 | 1.224 | 0.914 |

^{a)}not followed by Eq. (5).

7.4에서도 동일하게 적용되었으나, pH 1.2 및 3.0완충액에서 일부의 고체분산체에는 적용되지 않았다. 한편 HPC와 CP의 혼합비에 따른 약물방출특성을 비교하기 위해 각 pH 완충액에서의 약물방출율로부터 12시간에서의 HCT 방출율을 HPC/CP 혼합비에따라 다시 플롯하면 (Fig. 8), 전체적으로 pH의 영향이 비교적 크며, CP의 양이 증가할수록 pH의 영향이 점점 작아져 CP단독인 SD (0 : 3)의 경우에는 pH에 따른 차이가 거의 없음을 알 수 있었다. 또, CP의 함량 33~66%의 범위에서는 CP의 양이 증가할수록 방출율이 비례적으로 낮아짐을 알 수 있었으나, 66%의 경우와 100%의 경우를 비교하면 100%의 경우가 66%에 비하여 모든 pH 완충액에서 오히려 방출율이 약간 증가하였다.

팽윤과 약물방출의 상관성

고체분산체 disc의 팽윤시험결과 pH가 증가할수록 또 CP의 비율이 커질수록 전반적으로 팽윤속도가 커졌으나, 고체분산체로부터의 약물방출은 오히려 CP의 함량이 많아질수록 방출속도가 늦어졌다. 일반적으로 약물방출은 약물자체의 용해도뿐만 아니라 고분자시스템에서의 분배성, 시스템의 물리적 및 구조적 특성등에 의존하기 때문에 HPC/CP 고체분산체와 같은 친수성 고분자시스템의 경우는 수분흡수에 의한 시스템의 팽윤이 약물의 확산 및 방출과정에 영향을 줄 수 있다고 사료되어, 앞에서 얻은 팽윤결과와 방출결과를 토대로 그 상관성을 비교하고자 Fig. 9에 HPC/CP 혼합비에 따른 겔보기 팽윤속도상수 (K_s) 및 겔보기방출속도상수 (K_r)를 각각 플롯하였다.

전체적으로 CP의 비율이 증가할수록 팽윤속도가 증가하였으나, 방출속도는 CP의 양이 증가하면서

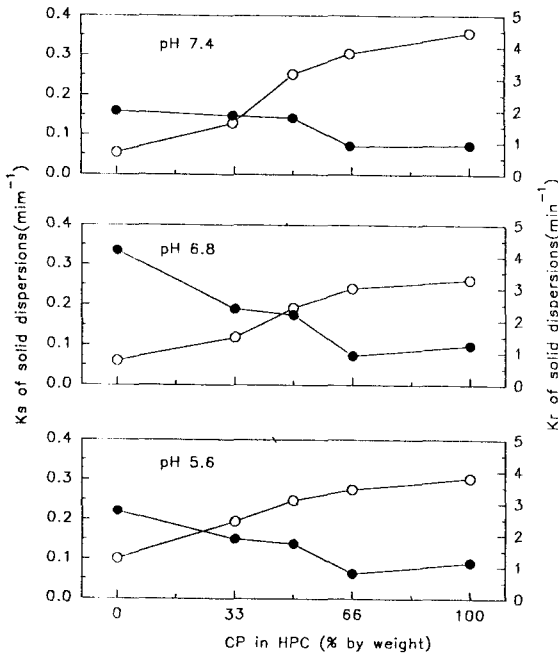


Figure 9—Correlations of swelling rate constant (K_s , ○) and drug release rate constant (K_r , ●) for HPC/CP solid dispersion in different pH buffer solutions

점차적으로 감소하다가 CP의 함량이 66% 이상이 되는 점부터는 다시 증가하는 경향을 보였다. 결과적으로 팽윤속도와 방출속도는 CP의 함량증가에 따라 서로 반비례적으로 변화하는 양상을 나타내었으며, 어느정도 이상으로 팽윤이 되면 다시 약물의 방출이 증가되는 것을 알 수 있었다. 이는 고체분산체가 팽윤함에 따라 약물이 방출되기위해 거쳐야 하는 확산거리도 같이 커지게 되어 약물방출속도가 감소되는 것으로 볼 수 있다. 즉 CP의 함량이 약 70% 이하에서는 고체분산체의 팽윤이 약물의 방출을 지연시킨다고 여겨진다. 그러나 CP의 함량 약 70% 이상에서는 충분히 팽윤되면서 팽윤막이 약물확산막으로서 작용을 하지 않게 되고, 그 결과 약물의 방출의 증가되는 것으로 사료된다.

결 론

HPC와 CP를 일정비율로 분산시킨 뒤 동결건조시켜 얻은 고체분산체를 가지고, 흰쥐의 소장점막에 대한 점막부착력과 팽윤 및 약물방출특성을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

감사의 말씀

본 연구는 1993년도 한국과학재단 핵심전문연구비 (과제번호 931-0700-037-2)에 의해 수행되었으며, 이에 감사드린다. 원료를 제공해주신 (주)유한양행과 시료의 열분석에 협조해주신 (주)대웅제약 중앙

1. DSC를 이용하여 각 고체분산체들의 열역학적 특성을 관찰한 결과, 동결건조된 고체분산체는 HPC와 CP의 물리적 혼합물과는 성질이 다른 새로운 고분자시스템임을 알 수 있었다.

2. 생체점막을 이용하여 tensile 시험법에 의해 detachment force를 측정할 수 있었으나, 실험조건 하 생체점막 손상여부 및 완전성 등에 대해서는 더 보완되어야 할 것으로 판단된다.

3. HPC/CP disc의 경우 HPC에대한 CP의 함량이 증가할 수록 점막부착력이 증가하였다. 즉 SD (3 : 0), SD (2 : 1), SD (1 : 1), SD (1 : 2), SD (0 : 3)의 순서로 CP의 함량 증가에 따라 점막부착력이 증가되었으며, SD (0 : 3)의 경우 SD (3 : 0)보다 약 2배 정도 증가되었다.

4. 소장부위별 점막부착력은 HPC/CP disc의 경우 각 부위에 따른 부착력의 차이가 관찰되지 않았다.

5. 고체분산체 disc의 팽윤은 중류수를 매질로하여 경시적 팽윤비를 측정할 결과, CP의 함량이 많아 질수록 팽윤도가 증가하였고, 각 pH 완충액에서의 팽윤양상은 전반적으로 pH가 증가할수록 팽윤도가 증가 하였다.

6. 팽윤속도의 경우 각 HPC/CP 고체분산체는 대부분 1시간까지 빠른 팽윤 증가를 보였으며, 시간의 제공근에 비례하여 직선적으로 증가하였다.

7. 고체분산체로부터의 약물방출은 pH 증가에 따라 더 낮아졌고, 특히 pH 7.4에서 약물의 방출이 가장 제어되었다. 초기 방출율의 변화는 시간의 제공근에 비례하여 직선적으로 방출이 증가하였다.

8. HPC와 CP의 혼합비에 따른 약물방출특성을 비교할때, CP의 함량 33~66%의 범위에서 CP의 양이 증가할수록 약물방출율이 비례적으로 낮아졌다.

9. 고체분산체의 팽윤속도와 방출속도는 CP의 함량증가에 따라 서로 반비례적으로 변화하는 양상을 나타내어, 팽윤된 겔층이 확산막으로 작용함을 알 수 있었다.

연구소에도 감사드리며, 본 논문은 김상현의 약학 박사학위논문(1994년 6월)의 일부로 제출되었음을 밝힌다.

문 헌

- 1) S. O'Reilly, C.G. Wilson and J.G. Hardy, The influence of food on the gastric emptying of multiparticulate dosage forms, *Int. J. Pharm.*, **34**, 213-216 (1987).
- 2) H.S. Ch'ng, H. Park, P. Kelly and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery II: Synthesis and evaluation of some swelling, water-insoluble bioadhesive polymers, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 399-405 (1985).
- 3) K. Park and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: Method to study bioadhesion, *Int. J. Pharm.*, **19**, 107-127 (1984).
- 4) M.A. Longer, H.S. Ch'ng and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III: Oral delivery of chlorothiazide using a bioadhesive polymer, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 406-411 (1985).
- 5) N.L. Krinick and J. Kopecek, Soluble polymers as targetable drug carriers, "*Handbook of Experimental Pharmacology*", Springer-Verlag, pp.105-180 (1991).
- 6) K.S. Park, B.H. Chung, B.J. Cha and J.W. Kwon, Evaluation of physical properties of mucosal adhesive tablets (I): Adhesive force, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 51-53 (1993).
- 7) D. Harris, J.T. Fell, D.C. Taylor, J. Lynch and H.L. Sharma, Oral availability of a poorly absorbed drug, hydrochlorothiazide, from a bioadhesive formulation in the rat, *Int. J. Pharm.*, **56**, 97-102 (1989).
- 8) C.G. Wilson and GB-Nottingham, *In vivo* testing of bioadhesion, "*Bioadhesion-Possibilities and Future Trends*", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 93-108 (1990).
- 9) J.W. Kellaway and GB-Cardiff, *In vivo* test methods for the measurement of mucoadhesion, "*Bioadhesion-Possibilities and Future Trends*", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 86-92 (1990).
- 10) E. Doelker, Water-swollen cellulose derivatives in pharmacy, "*Hydrogels in Medicine and Pharmacy*" Vol. II, CRC Press, 115-160 (1987).
- 11) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu and T. Nagai, New mucosal dosage forms of insulin, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810-816 (1981).
- 12) M. Ishida, N. Nambu and T. Nagai, Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropylcellulose and carbopol, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 980-984 (1982).
- 13) P.K. Gupta, S.S. Leung and J.R. Robinson, Bioadhesives/Mucoadhesives in drug delivery to the gastrointestinal tract, "*Bioadhesive Drug Delivery systems*", CRC Press, pp. 65-92 (1990).
- 14) J.D. Smart, I.W. Kellaway and H.E.C. Worthington, An *in vitro* investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 295-299 (1984).
- 15) F. Lejoyeux, G. Ponchel, D. Wouessidjewe, N.A. Peppas and D. Duchêne, Bioadhesive tablets influence of the testing medium composition on bioadhesion, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 2037-2048 (1989).
- 16) Y. Machida and T. Nakai, *In vitro* dissolution test and absorption study of a per oral controlled release dosage form containing pyridoxine hydrochloride of sodium riboflavin phosphate with hydroxypropylcellulose, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1082-1089 (1980).
- 17) Y. Machida, H. Masuda, N. Fujiyama, S. Ito, M. Iwata and T. Nagai, Preparation and phase II clinical examination of topical dosage forms for the treatment of *Carcinoma Colli* containing bleomycin with hydroxypropylcellulose, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 93-100 (1979).
- 18) F. Kaiho, T. Ishibashi and Y. Kato, Effects of water-soluble polymers on the crystalline conversion of prednisolone in oil-in-water type ointment bases, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 985-991 (1982).
- 19) Y. Machida, H. Masuda, N. Fujiyama, M. Iwata and T. Nagai, Preparation and phase II clinical

- examination of topical dosage forms for the treatment of carcinoma colli containing bleomycin, carboquone, or 5-fluorouracil with hydroxypropylcellulose, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1125-1130 (1980).
- 20) T. Kawaguchi, M. Nakano, K. Juni, S. Inoue and Y. Yoshida, Release profiles of 5-fluorouracil and its derivatives from polycarbonate matrices *in vitro*, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1517-1520 (1982).
- 21) H. Masuda, Y. Sumiyoshi, Y. Shiojima, T. Suda, T. Kikyo, M. Iwata, N. Fujiyama, Y. Machida and K. Nagai, Local therapy of carcinoma of the uterine cervix, *Cancer*, **48**, 1899-1906 (1981).
- 22) K. Park, A new approach to study mucoadhesion: colloidal gold staining, *Int. J. Pharm.*, **53**, 209-217 (1989).
- 23) C. Shim and J. Oh, Sustained absorption of drugs by extending gastrointestinal transit time, *Seoul Univ. J. Pharm. Sci.*, **18**, 37-58 (1993).
- 24) R. Jachowicz, Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems: II. Phenytoin, *Int. J. Pharm.*, **35**, 7-12 (1987).
- 25) R. Jachowicz, Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems: I. Prednisolone, *Int. J. Pharm.*, **35**, 1-5 (1987).
- 26) R. Song, S. Kim and S. Seo, Studies on dissolution rates of drugs (XVI): Sustained release of indomethacin from polymer solid dispersions, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **19**, 63-69 (1989).
- 27) C. Shim, Y. Lee and S. Yeo, Swelling and proxiphylline release kinetics of enzyme-digestible swelling hydrogel tablet, *Yakhak Hoeji*, **36**, 212-219 (1992).
- 28) S. Shin, I. Oh and I. Koh, Enhancement of dissolution properties of poorly soluble drugs (V): Enhanced dissolution of furosemide by cogrinding or coprecipitating with povidone, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 193-198 (1990).
- 29) J.D. Bonny and H. Leuenberger, Matrix type controlled release system.II. Percolation effects in non-swallowable matrices, *Pharma. Acta Helv.*, **68**, 25-33 (1993).
- 30) J.L. Ford, K. Mitchell, D. Sawh, S. Ramdour, D.J. Armstrong, P.N.C. Elliot, C. Rostron and J.E. Hogan, Hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing propranolol hydrochloride and sodium dodecyl sulphate, *Int. J. Pharm.*, **71**, 213-221 (1991).
- 31) J.L. Ford, K. Mitchell, P. Rowe, D.J. Armstrong, P.N.C. Elliot, C. Rostron and J.E. Hogan, Mathematical modelling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: Effect of temperature, *Int. J. Pharm.*, **71**, 95-104 (1991).
- 32) A. Gopferich and G. Lee, Measurement of drug diffusivity in stratum corneum membranes and a polyacrylate matrix, *Int. J. Pharm.*, **71**, 245-253 (1991).
- 33) C. Marriott, D.R.L. Hughes and GB-Brighton, Mucus physiology and pathology, "Bioadhesion-Possibilities and Future Trends", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 29-43 (1990).
- 34) H. Park and J.R. Robinson, Physico-chemical properties of water insoluble polymers important to mucin/epithelial adhesion, *J. Control. Rel.*, **2**, 47-57 (1985).
- 35) C.M. Klech and J.H. Pari, Temperature dependence of non-Fickian water transport and swelling in glassy gelatin matrices, *Pharm. Res.*, **6**, 564-570 (1989).