

점막 부착정제의 물성평가(I): 부착력

박광신[†] · 정비환 · 차봉진 · 권종원

동아제약 연구소
(1993년 3월 6일 접수)

Evaluation of Physical Properties of Mucosal Adhesive Tablets (I): Adhesive Force

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)

Mucoadhesive tablets containing hydroxypropylcellulose-H (HPC) and carbopol 934 (CP) were prepared from direct compression. Their adhesive forces and water absorptions were investigated by using mouse peritoneal membrane and 1.5% agar plate, respectively. Adhesive force was significantly improved with increasing CP concentration, but was not affected by compression force and addition of disintegrants. And adhesive force to mouse peritoneal membrane was increased as fixing time increased. In conclusion, adequate adhesive force can be obtained by control of CP/HPC ratio and fixing time.

Keywords—Adhesive tablet, HPC, CP, Adhesive force, Water absorption, Compression force, Fixing time

점막에 부착시켜 일정시간 약물을 방출시키는 점막부착형 정제는 국소 이용률을 증대시킬 수 있고 적용 및 제거가 간편한 이점이 있다.^{1,2)} 이러한 정제의 개발에서 그 부착력의 측정은 가장 중요한 평가방법 중의 하나이다. 기존의 평가방법중 정제를 plastic plate에 부착시켜 측정하는 방법은 생체조직을 사용하지 않으므로 실험결과의 신뢰성에 문제가 있었다. 따라서 생체조직을 이용하는 방법들이 개발되어 사용되었으나³⁻⁵⁾ 생체조직을 고정시키는 adaptor에 따라서 그 재현성이 좌우되어 왔다.

본 실험에서는 생체조직으로 마우스복강점막을 이용하고 실험재현성이 높은 adaptor를 개발하여 점막부착정제의 부착력 및 부착력과 관계있는 수분흡수력⁶⁾을 측정하였다.

실험 방법

시료

본 실험에서는 히드록시프로필셀룰로오스-H(HPC, Nippon Soda Co.), carbopol 934(CP, Goodrich Co.), croscarmellose sodium(Ac-Di-Sol, FMC Co.), cross-linkedpolyvinylpyrrolidone(Kollidon CL, BASF), 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, Shin-Etsu Chemical Co.) 등을 사용하였다.

정제의 제조

HPC와 CP를 각 비율로 혼합한 후 hydraulic press(Carver Laboratory Press Model C, Fred S. Carver Inc.)를 사용하여 중량 300 mg, 지름 13 mm, 두께 1.1 mm의 정제를 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 ton/cm²의

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

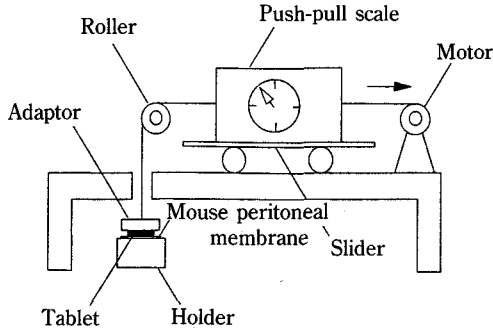


Figure 1—Schematic diagram of adhesion test system.

타정압으로 타정하였다.

수분흡수력 시험

직경 9 cm의 페트리 접시에 15 ml의 1.5% agar plate를 만든 다음, 정제를 올려 놓고 2, 4, 8, 12, 24시간제에 정제를 배지에서 분리하여 중량을 측정하여 흡수된 물의 양을 계산하였다.

Polymer 조성에 따른 부착력 시험

정제를 시료별로 6개씩 취하여 Fig. 1과 같이 holder위에 마우스복강점막을 고정시키고 여기에 생리 식염수를 0.5 ml 떨어뜨린 다음 30초 후에 닦아내었다. Adaptor에 정제의 한면을 접착제로 접촉시키고 나머지 한면을 membrane에 0.5 kg의 힘으로 4분간 압착한 다음 adaptor에 연결된 줄을 slider에 고정되어 있는 push-pull scale에 연결시켰다. Slider를 일정속도(6.3 mm/sec)로 진행시켜 정제가 떨어지는 순간의 장력을 push-pull scale로 측정하였다.

부착시간에 따른 부착력 시험

HPC와 CP의 배합비를 80 : 20으로 제조한 정제를 상기의 방법대로 부착력 시험을 하되 압착시간을 0, 5, 1, 2, 4, 6, 10, 20분으로 각각 달리하였다.

붕해제의 첨가에 따른 부착력 시험

HPC와 CP의 배합비를 80 : 20으로 한 대조군과 여기에 Ac-Di-Sol, Kollidon CL, L-HPC를 각각 20% 첨가한 정제를 제조하여 상기 방법대로 부착력 시험을 하였다.

결과 및 고찰

HPC와 CP를 써서 만든 정제가 agar plate상에서 24시간까지 매정당 흡수된 물의 g수를 Fig. 2에 나타내었다. 큰 차이는 없었으나 CP의 양이 증가할

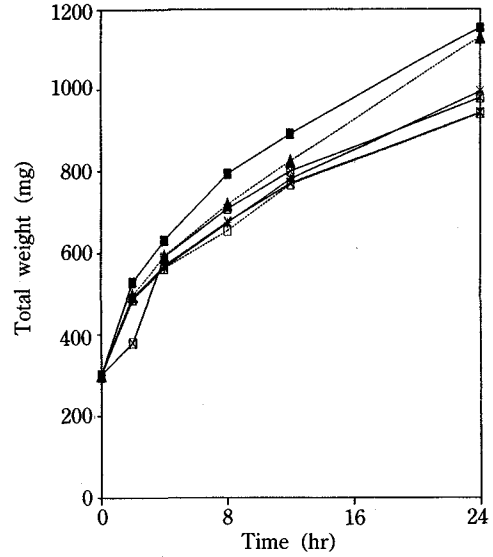


Figure 2—Water absorption-time profiles of adhesive tablets with different CP/HPC ratio.

key: ■—■; CP 0%, ▲—▲; CP 10%, *—*; CP 20%, □—□; CP 30%, X—X; CP 40%, ⊠—⊠; CP 50%.

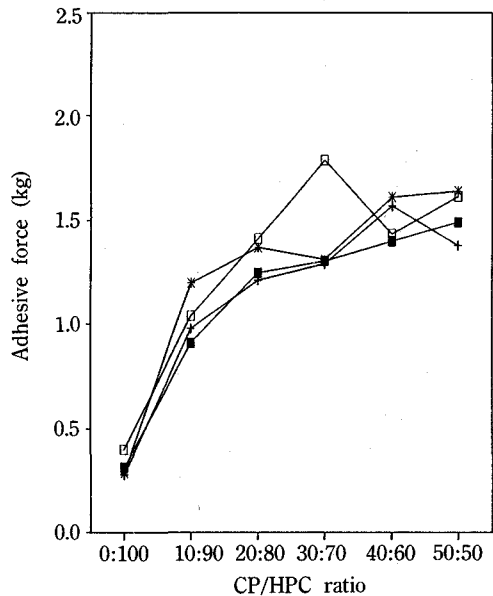


Figure 3—Adhesive force of adhesive tablets with different CP/HPC ratio and compression force.

key: ■—■; 2.0 ton, +—+; 1.0 ton, *—*; 0.5 ton, □—□; 0.2 ton.

수록 정제의 수분흡수속도가 느려지는 경향을 나타내었다.

Fig. 3에서는 HPC와 CP의 비율에 따른 정제의

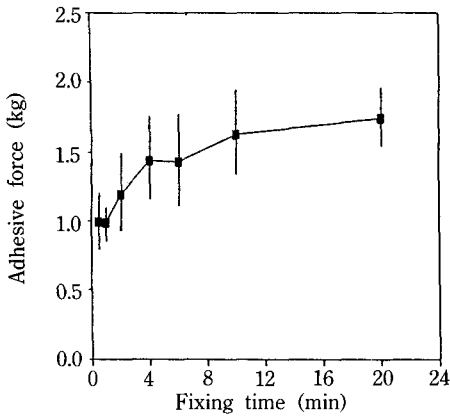


Figure 4—Adhesive force of mucosal adhesive tablets with different fixing time. (HPC: CP=80:20).

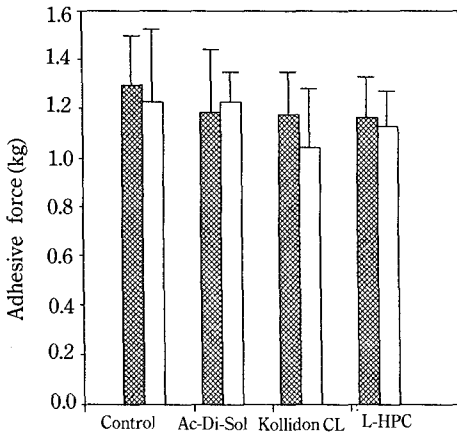


Figure 5—Influence of disintegrants on adhesive force at different fixing time. (HPC: CP=80:20).
key: ■; 2 min, □; 4 min.

부착력의 변화와 타정시의 압력에 따른 정제의 부착력의 변화를 동시에 나타내었다. CP의 비율이 높아짐에 따라 부착력이 증가하였으나 타정압에 의해서는 별 차이가 없는 것으로 나타났다.

정제를 점막에 압착하는 시간을 달리하였을 때 부착력에 미치는 영향을 Fig. 4에 나타내었다. 압착 시간을 길게 하면 그에 따라 부착력이 증가하는 결과를 나타냈는데, 30초부터 4분까지는 1.0 kg에서 1.4 kg까지 부착력이 증가하였으며 20분까지는 1.7 kg까지 부착력이 증가하였다.

정제에 사용할 수 있는 붕해제를 사용했을 때 부착력에 변화가 있는지 알기 위해 실험한 결과를 Fig. 5에 나타내었다. 압착시간을 2분과 4분으로 하여

각각 측정하였으나 붕해제의 첨가는 정제의 부착력에 도움을 주지 못하는 것으로 나타났다.

결론

이상의 결과로부터 HPC와 CP를 혼합하여 제조한 정제의 부착력에 미치는 영향인자를 고찰한 결과 다음과 같은 결론을 보였다.

1. HPC에 대한 CP의 조성비율이 높아질수록 정제의 부착력이 증가하였다.
2. 타정압의 변화는 정제의 부착력에 거의 영향을 주지 않았다.
3. 점막에 대한 정제의 부착시간을 증가시키에 따라 정제의 부착력이 증가하였다.
4. 붕해제의 첨가는 정제의 부착력에 차이를 주지 않았다.

이상의 실험을 통해 구강점막부착형 정제 제조시 중합체의 조성비율을 조절하면 타정압에 상관없이 일정한 부착력을 얻을 수 있는 정제를 개발할 수 있음을 알았다.

문헌

- 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) M. Ishida, N. Nambu and T. Nagai, Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and carbopol, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 980-984 (1982).
- 3) M. Ishida, Y. Machida, N. Nambu and T. Nagai, New mucosal dosage form of insulin, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 810-816 (1981).
- 4) D. Duchene, F. Touchard and N.A. Peppas: Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14**, 283-318 (1988).
- 5) 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).
- 6) T. Nagai, *Advances in Drug Delivery Systems*, Elsevier, New York, p.121-134 (1986).