

## 서방정으로부터의 약물 용출에 대한 고분자-약물 상호작용의 영향

김행자 · 이승진<sup>1</sup>

이화여자대학교 약학대학  
(1996년 5월 13일 접수)

### Effects of Polymer-Drug Interactions on Drug Release from Sustained Release Tablets.

Haeng Ja Kim and Seung Jin Lee<sup>1</sup>

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul, 120-750, Korea

(Received May 13, 1996)

To develop oral controlled release dosage forms, ionic interactions between polymers and drugs were evaluated. Hydroxypropylmethyl cellulose and carboxymethylene were used as model non-ionic and ionic polymers, respectively. 5-fluorouracil, propranolol-HCl and sodium salicylate were selected as model nonionic, cationic and anionic, respectively. Polymer-drug mixtures were compressed into tablets and drug release kinetics from these tablets were determined. Drug release from the tablets made of the nonionic polymer was not affected by the charge of drugs, rather, was regulated by the solubility of drugs in different pH releasing media. However, drug release kinetics were significantly affected when drug-polymer ionic interactions exist. Enhanced drug release was observed from anionic drug-anionic polymer tablets due to ionic repulsion, whereas drug release was retarded in cationic drug-anionic polymer tablets owing to ionic attractive force. Therefore, the results suggested that the polymer-drug interactions are important factors in designing controlled release dosage forms.

**Keywords**—Polymer-drug interaction, Sustained release, Hydroxypropylmethyl cellulose, Carboxymethylene

지속성 제제의 설계에 있어서 친수성 매트릭스는 30여년 동안 연구되어져 왔으며 따라서 그 약물 방출의 기전 및 약물 방출에 미치는 여러 요인들에 대하여 광범위하게 연구되어져 왔다.<sup>1)</sup> 특히 경구투여용 서방성 제제의 설계에 있어서 친수성 매트릭스의 제조는 비교적 제조방법이 간단하고 아울러 생산원가가 저렴하며, 많은 약의 약물처방이 가능할 뿐 아니라 넓은 범위의 약물 용출패턴을 다양하게 설계할 수 있다는 장점을 가지고 있다.<sup>2)</sup>

친수성 매트릭스로부터의 약물 방출조절은 고분자의 용출액 내에서의 매트릭스의 팽윤 또는 용해속도에 의존하게 된다. 이 과정은 우선 그 매트릭스가 용출액과 접촉하여 약물이 확산되어 나오는 경로를 제공한다. 그 겔층은 서서히 용해되고 새로운 표면이 용출액과 접촉하여 연속적으로 새로운 겔층을 형성하게

된다.<sup>3)</sup> 결국 수용성 약물은 매트릭스로의 확산(diffusion)과 침식(erosion)의 복합과정을 통하여 유리된다고 볼 수 있으며 난용성 약물의 용출속도는 약물의 용해속도가 확산속도보다 낮기 때문에 전자와는 다르게 매트릭스의 침식속도에만 주로 의존하는 것으로 보고되고 있다.<sup>4)</sup>

친수성 매트릭스의 설계시 기계로서는 polysaccharide류와 합성 고분자인 아크릴산 유도체류가 주로 사용된다. 매트릭스의 설계시 고려되어야 하는 인자로서 고분자의 수화속도, 약물과 고분자의 배합비율, 약물의 용해성, 고분자 겔층의 표면 침식속도 등을 들 수 있고 특히 사용되는 고분자와 약물간의 상호작용은 약물의 용출특성을 결정짓는 중요한 요인이 될 수 있으며,<sup>1,5,6)</sup> 이것은 설계된 고분자 매트릭스로부터의 약물 방출특성이 사용된 약물의 물성에 의존하

<sup>1</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

여 변화할 수 있음을 의미한다. 본 연구에서는 hydroxypropylmethylcellulose(HPMC) 및 carboxypolymethylene을 이용하여 친수성 매트릭스를 제조하고 고분자의 물성에 따른 용출 특성 및 고분자-약물간의 상호작용에 근거한 용출특성을 조사하였다. 또한 이러한 고분자와 약물간의 상호작용이 제제설계시 고려되어야 할 중요한 요인이 될 수 있음을 다음의 실험을 통해 관찰하였다.

- Case I : 비이온성/친수성 고분자와 비이온성 약물의 상호작용  
 II : 비이온성/친수성 고분자와 이온성 약물의 상호작용  
 III : 음이온성/친수성 고분자와 비이온성 약물의 상호작용  
 IV : 음이온성/친수성 고분자와 이온성 약물의 상호작용

HPMC는 경구투여용 조절방출을 위한 친수성 매트릭스의 대표적인 고분자로서 오래전부터 연구되어져 왔다.<sup>7-9)</sup> 이 고분자는 물에서 수화되어 매트릭스 표면에 겔층을 형성함으로써 약물은 매트릭스로부터의 확산과 표면의 겔층의 침식의 복합작용에 의해 용출되는 것이다. HPMC는 매트릭스로의 직접 타정이 가능하며 규격을 다양하게 하여 물성을 조절함으로써 원하는 용출패턴을 얻을 수 있다.

또한 친수성 매트릭스의 설계시 사용되어지는 많은 고분자 중 잘 알려진 아크릴산 유도체로서 carboxypolymethylene(carbomer)을 들 수 있다.<sup>10-12)</sup> 이것은 Carbopol<sup>®</sup> 이라는 상품명으로 알려져 있으며 제약 분야에서 널리 사용되고 있는데 정제제조에 있어서 결합제로서 유용하며 체내에서 흡수되지 않고 그대로 배설되는 장점을 가지고 있다. 최근 몇 년간에 걸쳐 계속 많은 연구가 진행되어 그 활용성은 계속적으로 조사되고 있으며 최근에는 HPMC와 혼합했을 때의 방출조절에 대한 연구도 보고된 바 있다. 그러나 현재까지 carbomer를 이용한 제제설계에 영향을 미치는 중요한 요인들에 대한 기술적 자료들은 미비한 실정이다. 본 실험에서는 비이온성인 HPMC와 음이온성 고분자인 carbomer를 제제설계시 매트릭스 소재로 이용하였고 이온성 및 비이온성 고분자로부터 약물의 용출특성을 비교하여 고분자의 성질이 약물의 방출에 미치는 영향을 연구하였다.

## 실험방법

### 재료, 시약 및 기구

고분자로는 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC2910, Shin-Estu), carboxypolymethylene (Carbomer 934, NF, Escuder) 이 사용되었으며 약물로는 5-fluorouracil(5-FU) (중의계약), propranolol-HCl(Sigma Co. Ltd), sodium salicylate가 각각 중성, 양이온성, 음이온성 약물로 각각 사용되어졌다. 활택제로 magnesium stearate (Junsei Chemical Co.)가 사용되었다. 기타 시약들은 특급을 사용하였다.

실험에 사용한 주요 기기로는 laboratory press (FRED S. CARVER Inc.), UV-spectrophotometer(Beckman Instruments, Inc.), dissolution tester(Hanson Research Corp.), pH meter(Orion), magnetic stirrer(Lab-line Instruments, Inc.), vortex mixer(Fisher scientific) 등이다.

### 매트릭스 정제의 제조

약물을 HPMC 또는 Carbomer와 1:1 중량비율로 혼합한 후 compressor를 사용하여 직타법으로 정제를 제조하였다. 정제는 직경 13 mm, 두께  $1.20 \pm 0.2$  mm, 중량  $201 \pm 2$  mg으로 조정하였다. Magnesium stearate가 활택제로서 0.5% 첨가되었으며 타정 압력은 13,000 lbs로 조정되었다.

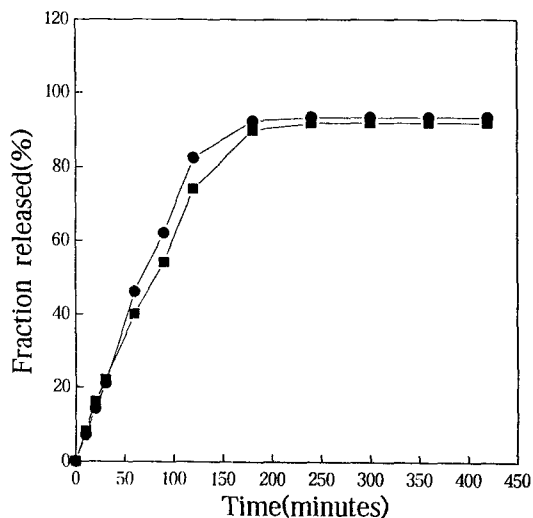
### 약물 방출 실험

약물 방출 실험은 USP XXII의 제 2 법(paddle method)에 의해 실시되었으며, 온도는  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 로, 교반조건은  $150 \pm 10$  rpm으로 조정되었다. 용출액은 500 ml씩 사용하였으며 pH 1.2 및 7.4 buffer를 USP에 따라 제조하였다. 방출된 약물의 양은 UV-spectrophotometer를 이용하여 sodium salicylate는 296 nm에서, propranolol-HCl은 290 nm에서, 5-fluorouracil은 270 nm에서 각각 측정하였다.

## 결과 및 고찰

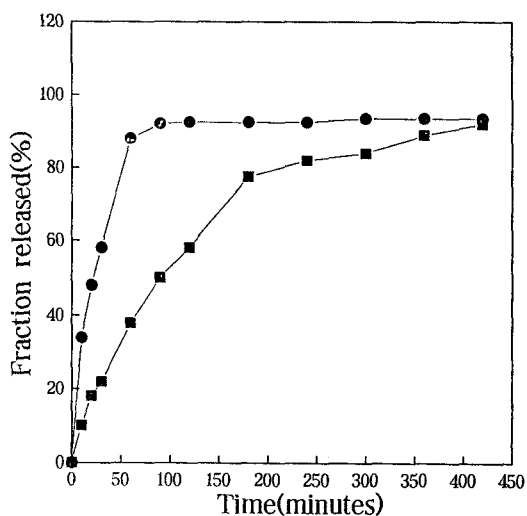
### 비이온성/친수성 고분자 매트릭스로부터의 약물 조절 방출

비이온성/친수성 고분자인 HPMC 매트릭스로부터의 비이온성, 이온성 약물들의 용출양상을 Fig.1-3에 나타내었다. HPMC로부터의 방출은 약물의 물성에



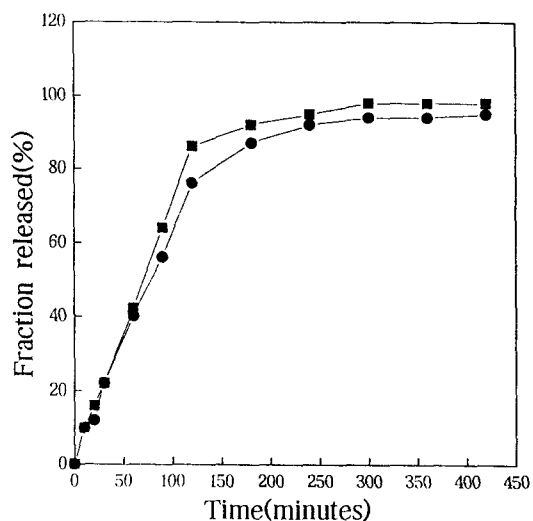
**Figure 1**—Release profile of 5-FU from HPMC matrix tablets

■ pH 1.2 ● pH 7.4



**Figure 3**—Release profile of sodium salicylate from HPMC tablets

■ pH 1.2 ● pH 7.4



**Figure 2**—Release profile of propranolol HCl from HPMC matrix tablets

■ pH 1.2 ● pH 7.4

관계없이 모두 유사한 first order release profile을 나타내고 있는데 HPMC는 비이온성 고분자이므로 약물-고분자간의 이온성 상호작용은 존재하지 않는다고 사료된다. Fig.1은 비이온성 약물인 5-FU의 약물 방출 특성결과이다. pH 1.2 및 pH 7.4 용출액에서 동일한 용출양상을 보이고 있음을 알 수 있다. HPMC는 비이온성이므로 pH에 상관없이 불성이 변화하지 않

므로 이 경우 약물의 용출은 약물의 용해도가 주로 영향을 미쳤다고 사료된다. 양이온성 약물인 propranolol-HCl의 약물 방출을 Fig. 2에 나타내었다. 비이온성 약물의 결과와 마찬가지로 pH 1.2 및 pH 7.4 용출액에서 동일한 용출 양상을 보여주고 있다. Fig. 3에 음이온성 약물인 sodium salicylate의 약물 방출을 나타내었다. pH 1.2에서의 방출지연을 관찰할 수 있었으나 이것은 sodium salicylate가 산성에서 그 용해도가 감소하는 것에 기인한다고 사료된다. 이상의 결과에서 HPMC로부터의 약물 방출은 이온성 약물 및 비이온성 약물에서 유의적인 차이를 보이지 않았다. 즉 약물의 전하 및 용출액의 pH에 영향을 받지 않는다는 것을 알 수 있었다. HPMC매트릭스로부터의 약물 방출에 영향을 주는 요인으로서 사용된 HPMC의 분자량, 점도, 입도, hydroxypropyl과 methoxy기의 함량, 타정압의 변화 등이 보고되었으며<sup>8)</sup> 이러한 조건이 동일할 경우 본 연구에서 가정한 바와 같이 약물의 전하에 의한 영향은 받지 않을 것으로 사료된다. 이와 같은 HPMC 매트릭스로부터의 약물 방출 특성에 대비하여 이온성 고분자인 carbomer 매트릭스로부터의 약물방출 특성을 조사하였다.

**음이온성/천수성 고분자 매트릭스로부터의 약물 조절 방출**

Fig. 4-6에 이온성/천수성 고분자인 carbomer 매트릭스로부터의 약물 방출 특성을 나타내었다. Fig. 4는 5-

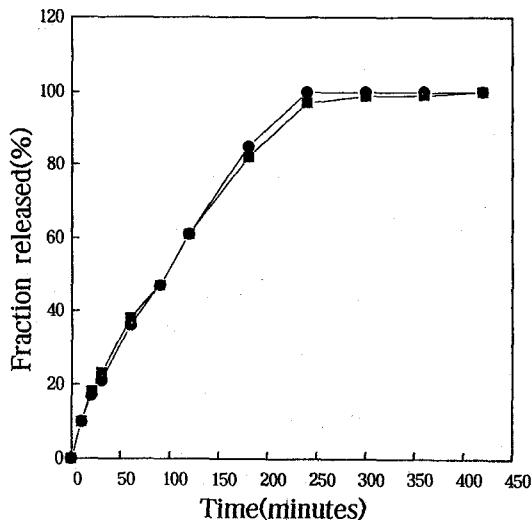


Figure 4—Release profile of 5-FU from Carbomer matrix tablets  
 ■ pH 1.2 ● pH 7.4

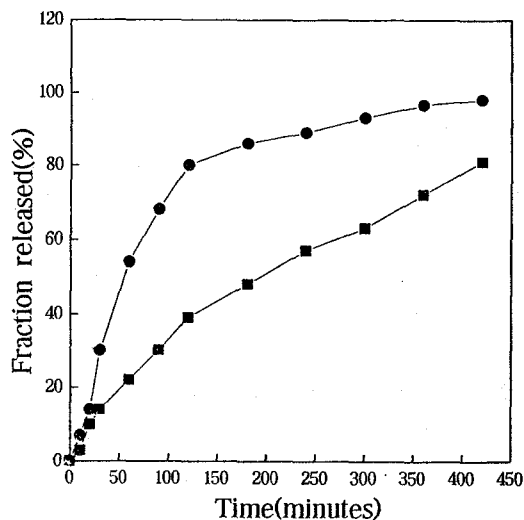


Figure 6—Release profile of sodium salicylate from Carbomer matrix tablets  
 ■ pH 1.2 ● pH 7.4

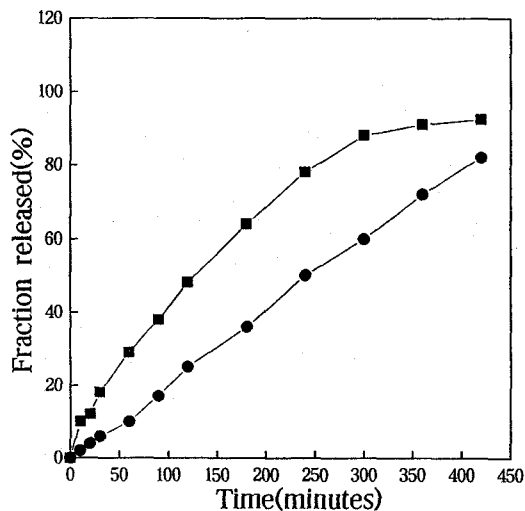


Figure 5—Release profile of propranolol HCl from Carbomer matrix tablets  
 ■ pH 1.2 ● pH 7.4

5-FU의 약물 방출 결과인데 비이온성 고분자인 HPMC를 사용한 경우(Fig.1)와 같이 pH 1.2 및 pH 7.4 용출액에서의 약물 방출에 있어서 유의적인 차이를 보이지 않았으나 동일한 양으로 제조된 HPMC 매트릭스에 비해서는 초기의 약물 방출이 지연됨을 알 수 있었다.

양이온성 약물인 propranolol-HCl의 약물 방출을 Fig. 5에 나타내었다. pH 1.2 용출액에서는 고분자인

carbomer가 전하를 가지지 않으므로 비이온성 고분자인 HPMC와 유사한 방출 양상을 보여주고 있으나 pH 7.4의 용출액에서의 약물 방출은 pH 1.2에 비해 현저히 지연됨을 알 수 있었다. 동일 약물을 사용한 HPMC 매트릭스로부터의 약물 방출(Fig.2)과 대비되는 결과이다. 이는 pH 7.4 용출액에서 그 약물의 양이온이 고분자의 음이온기와 상호작용하여 나타난 결과로 사료되며<sup>13)</sup> 또한 pH 7.4 용출액에서는 그 erosion 속도도 pH 1.2에 비해 늦어짐이 관찰되는 것으로 보아 음이온성 고분자인 carbomer와 양이온성 약물 사이에는 이온 결합에 의한 상호작용이 존재함을 알 수 있었다. 이 매트릭스의 경우 특히 zero order release양상이 관찰되었다. 일반적으로 약물 확산은 gel erosion보다 빠르고 square root time release profile을 얻는 것으로 알려져 있다. 그러나 이 경우 약물과 고분자간의 상호작용에 의한 결합은 약물의 확산을 저해하고 결합되어 있던 고분자와 약물간의 해리가 확산을 조절하게 된다는데 기인하며 zero order release profile은 매트릭스의 표면적이 급격히 변화되지 않고 gel erosion이 일정하게 일어남으로써 관찰된다고 사료된다.

약물 방출에 미치는 이온성 상호작용의 영향을 재확인할 목적으로 Fig. 6에 음이온성 약물인 sodium salicylate의 약물 방출을 나타내었다. 약물 및 고분자가 모두 음이온으로 이온화하는 pH 7.4에서의 약물 방출은 동일 고분자를 사용한 중성 약물의 방출과 비

교시 burst effect를 관찰할 수 있었다. 이것은 고분자의 음이온과 약물의 음이온 사이의 반발력에 의한 방출 속도의 증가로 설명할 수 있으며 약물 방출에 이온성 상호작용이 관여했음을 알 수 있다. Carbomer 매트릭스로부터의 sodium salicylate의 약물방출은 pH 1.2용출액에서는 지연되어 zero order에 가까운 방출 양상을 보이고 있는데 이것은 pH 1.2 용출액에서는 고분자 및 약물이 모두 전하를 가지지 않지만 수소 결합이 존재할 수 있으므로 이 결합에 의한 상호작용으로 사료된다. 친수성 매트릭스 서방성 제제에 있어서 수소 결합에 의한 상호작용은 약물의 용출에 영향을 미침이 보고된 바 있다.<sup>14)</sup>

이상의 결과에 의해 음이온성/친수성 고분자는 약물의 전하에 따라 그 매트릭스로부터 약물의 방출이 영향을 받음을 알 수 있었다. 특히 반대 전하를 갖는 고분자와 약물의 방출은 상당히 지연되었으며 zero order release profile을 나타내었다. 같은 전하끼리의 반발 작용에 의한 약물 방출 증가도 관찰되었다.

## 결 론

비이온성/친수성 고분자 모델로서 hydroxypropylmethylcellulose를 사용한 매트릭스 정제로부터의 약물 방출은 그 약물의 전하에 영향을 받지 않고 거의 유사한 first order의 방출 양상을 나타내었다. 또한 음이온성/친수성 고분자 모델로서 carbomer를 사용한 매트릭스 정제로부터의 약물 방출은 그 약물의 이온성에 영향을 받았으며 그 이온 결합 또는 반발 작용에 의해 방출속도 지연 또는 증가를 나타내었다. 이상에서 연구된 친수성 매트릭스의 설계를 이용하여 서방성 제제에 있어서 다양한 약물방출패턴을 얻을 수 있으리라 기대되었다.

## 감사의 글

본 연구는 1994년도 이화여자대학교 교내 연구비 지원에 의해 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

1) Bonferoni, M. C., Cramella, C. : Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices. *J. controlled release*, **18**, 205 (1992).

- 2) Belen Perez-Marcos, Covadonga Gutierrez : Usefulness of certain varieties of Carbomer in the formulation of hydrophilic furosemide matrices. *Int. J. Pharm.*, **67**, 113 (1991).
- 3) Choulis, N. H., Papadopoulos, H. : Timed-Release Tablets Containing Quinine Sulfate. *J. Pharm.*, **64**, 1033 (1975).
- 4) Ford, J. L., Rubinstein, M. H., McCaul, F. : Importance drug type, Tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablet. *Int. J. Pharm.*, **40**, 223 (1987).
- 5) Morimoto, Y., Kokubo, T., Sugibayashi, K. : Diffusion of drug in acrylic-type pressure-sensitive adhesive matrix. II. Influence of interaction. *J. Controlled Release*, **18**, 113 (1992).
- 6) Jambhekar, D. S., Cobby, J. : pH and flow-rate-independent Release of Drug from Uncoated Slow-Release Tablets. *J. Pharm. Sci.*, **74**, 991 (1985).
- 7) Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N. A. : Mechanisms of Potassium Chloride Release from Compressed, Hydrophilic, Polymeric Matrices : Effect of Entrapped Air. *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1189 (1983).
- 8) Dahl, T. C., Calderwood, T., Bormeth, A., Trimble, K. : Influence of Physico-Chemical Properties of Hydroxypropylmethylcellulose on Naproxen Release from Sustained Matrix Tablets. *J. Controlled Release*, **14**, 1 (1990).
- 9) Nakano, M., Ohmori, N., Ogata, A., Sugimoto, K., Tabino, Y., Iwaoku, R., Juni, K. : Sustained release of theophylline from hydroxypropylmethylcellulose tablets. *J. Pharm. Sci.*, **4**, 378 (1983).
- 10) Malley, I., Bardon, J., Rollet, M., Trverdet, J. L., Vergraud, J. M. : Modelling of controlled drug-release in case of Carbopol-Sodium salicylate matrix in gastric liquid. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **13**, 67 (1987).
- 11) Agabeyoglu, I. T. : Studies on sustained release IV : Inert matrix tablets of sulfamethazole, employing polyvinyl chloride and carboxypolyethylene. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **12**, 569 (1983).
- 12) Perez, B., Iglesias, R., Gomez-Amoza, J. L., Martinez-Pacheco, R., Soulo, C., Concherino, A. : Mechanical and drug-release properties of atenolol-Carbomer hydrophilic matrix tablets. *J. Controlled Release*, **17**, 267 (1991).
- 13) Feely, L. C., Davis, S. S. : The influence of

- polymeric excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Int. J. Pharm.* **16**, 449 (1990).
- 14) Baveja, S. K., Ranga Rao, K. V., Devi, K. P. : Zero-order release hydrophilic matrix tablets of  $\alpha$ -adrenergic blockers. *Int. J. Pharm.* **39**, 39 (1987).