

히드록시프로필셀룰로오스와 카르보폴을 이용한 부유성 히드로겔 매트릭스의 제조 및 in Vitro 평가

김상현 · 이민석 · 최영욱¹

중앙대학교 약학대학
(1996년 5월 27일 접수)

Preparation and in vitro Evaluation of a Buoyant Hydrogel Matrix with Hydroxypropylcellulose and Carbopol

Sang Hun Kim, Min Suk Lee and Young Wook Choi¹

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea
(Received May 27, 1996)

The study was carried out for the preparation and evaluation of a buoyant hydrogel matrix (BHM), which is buoyant in a neutral or in pH 2.0 buffer solution, by the aspects of buoyancy, swelling, and drug release. Physical mixtures of HPC and CP in various molar ratio were employed as a mucoadhesive polymer which swells and controls the rate of drug release. Anhydrous citric acid and sodium bicarbonate in the molar ratio of 1:3 were employed as effervescing agents which provide a buoyancy for the mucoadhesive polymeric matrix. The buoyancy in vitro was expressed as both floating time(T_f) and surfing time(T_{sf}), which are the time required for floating from the bottom to the surface of the medium and the time to keep the floated state at the surface of medium during release studies, respectively. A close relationship was observed between the buoyancy and the amount of effervescing agent added. T_f of the buoyant hydrogel matrices were decreased to about 10 seconds linearly with increasing the amount of effervescing agent in the range of 5 to 15%. T_{sf} of the buoyant hydrogel matrices were varied from 1 to 3 hr depending on the amount of effervescing agent. The swelling was observed by changes in diameter of the buoyant hydrogel matrices in distilled water or acidic buffer solution, resulted in dependences on pH and the amount of effervescing agents. The release of hydrochlorothiazide from the buoyant hydrogel matrices were followed by apparent zero-order kinetics, while the buoyant hydrogel matrices were floated at the surface and maintaining their swollen shapes.

Keywords—Buoyancy, Hydrogel, Matrix, Hydroxypropylcellulose, Carbopol, Swelling, Drug release

약물의 생체이용률에 영향을 주는 요소들은 매우 다양하다.¹⁾ 그 중에서 경구용 DDS를 설계하는데 있어서 중요한 요소중 하나는 위장관내 체류시간이라고 할 수 있다.²⁻⁵⁾ 특히 위 또는 소장 상부에서 잘 흡수되는 성질이 있거나 소장내 특정 부위에 흡수창(absorption window)을 가지고 있는 약물들은 경구 투여후 흡수부위에서 충분히 체류하지 못한채 통과될 경우 생체이용률이 낮은 것으로 알려져 있다. 이러한 현상은 방출 제어형 제제에서는 그 문제가 심각해지고 따라서 위장관에 오래 머무를 수 있도록 제제화⁶⁾한다면 생체이용률을 증가시킬 수 있으리라 기대된다. 위장관내 체류시

간을 연장하기 위한 많은 연구 결과들이 최근 많이 보고되어 왔고,⁷⁻⁹⁾ 한 예로서 위내 체류시간을 연장할 수 있는 부유시스템(floating system)에 관한 보고도 있다.^{1,10)} Watanabe등^{11,12)}은 히드로겔을 형성하는 히드록시프로필셀룰로오스와 위내 안정성이 있는 식물섬유를 사용하여 위내 부유성 정제를 제조하여 위암환자를 대상으로 연구하였다. 이들은 무수구연산과 중탄산나트륨을 발포제로 사용하여 히드록시프로필셀룰로오스에 물리적으로 혼합하는 방법으로 정제를 제조하였고, 일정 범위에서 발포제의 함량이 증가함에 따라서 부유정제의 부유성도 함께 증가한다고 보고 한 바 있다.

¹본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

약물의 위내 체류시간을 연장하면서 동시에 약물을 서서히 방출시키는 제제는 위장에 국소적으로 나타나는 질병을 치료하는데 보다 효과적인 것으로 평가된다. 예를 들면 위염이나 위궤양 치료제인 제산제, H₂ 차단제, 항choline제등^{13,14}을 위장점막에 부착력이 있는 고분자물질¹⁵에 분산시켜 만든 제제로서 투약한다면 국소 치료제로서의 가능성을 높일 수 있다고 생각된다. 점막부착성 고분자¹⁶⁻¹⁸는 위장관내에서 수분을 흡수하여 팽윤되면서 히드로겔¹⁹을 형성하게 되고, 팽윤된 고분자막을 통해 약물이 확산하는 특징을 가지고 있다.²⁰ 이러한 성질은 일반적인 정제가 위장관에서 신속히 분해되는 것과는 대조를 이루며, 이 과정에서 어느 정도 팽윤²¹되어 히드로겔의 표면이 유동성을 띠기 전에는 그 점막부착력을 나타내기가 쉽지 않다. 따라서, 팽윤과정중 위내에서 부유하면서 약물을 방출하는 특성을 가지다가 어느정도 팽윤되었을 때 본래의 점막부착력을 나타낼 수 있는 고분자시스템의 개발은 위장관에서의 체류시간을 연장시켜 준다는 점에서 충분한 가치가 있을 것으로 사료된다.²²⁻²⁴

본 연구에서는 점막부착성 고분자를 이용하여 부유성 히드로겔 매트릭스 (Buoyant Hydrogel Matrix: 이하 BHM 또는 매트릭스로 약함)를 만들어 특정부위의 질병치료²⁵와 흡수부위 특이성이 있는 약물의 생체이용률을 높이고자 하는 것이 주된 목적으로서, 팽윤성 및 점막부착성이 좋은 카르보폴을 히드록시프로필셀룰로오스와 자기 다른 비율로 혼합하여 이상적인 매트릭스 시스템을 제조하였으며, 별도로 발포제의 종류 및 함량을 다르게 할 때의 부유특성도 관찰하였다. 즉, 중탄산나트륨과 구연산을 동시에 함유하는 BHM은 위장관의 pH와 무관하게 발포할 수 있는 특성이 있으므로 pH 비의존성 BHM로 하였으며, 중탄산나트륨만을 함유하는 매트릭스는 위액의 pH에 따라 발포력이 달라지는 pH 의존성 BHM로 구분하였으며, 각 매트릭스에 대해 증류수 및 산성 pH 완충액을 매질로 하여 부유성 및 팽윤특성을 관찰하고, 나아가 약물의 방출 특성을 평가하였다.

실 험

재료 및 기기

모델약물로는 히드로클로로치아짓 (유한양행, HCT로 약함)을 사용하였으며, 점막부착성 및 팽윤성이 있는 고분자로는 히드록시프로필셀룰로오스

(Dow Corning, U.S.A., HPC로 약함)와 카르보폴-934P (Goodrich, U.S.A., CP로 약함)를 사용하였고, 위내부유성을 부여하기 위한 발포제로는 E.P.급의 중탄산나트륨과 무수구연산을 사용하였다. 매트릭스의 제조는 IR용 유압식 Ring press (Research & Industrial Instrument Co., England)를 이용하였으며, 약물방출 시험은 Freund-Jasco DT-610 용출시험기에 검출기로 UV/VIS 스펙트로포토메타 (Jasco Model 7800)를 부착시켜 사용하였다. 또한 데이터 검출은 NEC PC-9800 시리즈, 프린터로는 NEC PC-PR 201/80LA등으로 구성되어 있는 마이크로컴퓨터를 부착시켜 일정시간마다 약물 방출에 따른 흡광도를 측정하였다. 그 밖에 pH 측정기 (TOA HM-713, Japan), 가열교반기 (Advantec, SR 350), 전자저울 (Sartorius, Handy), 볼텍스 믹서 (Model C-17F, 제일이화학기기)등의 기기를 사용하였다. 매트릭스의 부유성시험은 water-jacketed beaker에 thermo controller (4V, Kyowa Interface Science Co., Japan)를 연결하여 실험중 온도를 일정하게 유지하였다.

부유성 히드로겔 매트릭스의 제조

고분자 물질로서 HPC 및 CP를 이용하여 여기에 발포제로서 중탄산나트륨 및 구연산을 0~25%가하여 발포제 함량이 다른 매트릭스를 제조하였으며, 이때 pH 비의존성 매트릭스는 중탄산나트륨 및 구연산을 모두 가하였고 pH 의존성 매트릭스는 중탄산나트륨만을 가하였다. 발포제의 함량은 매트릭스의 총 무게에 대해 각각 0, 3, 5, 7.5, 10, 15, 17.5, 20, 25%로 하였으며, Watanabe등¹¹과 Shangraw²⁶에 의하면 주석산이 흡수성의 측면에서는 구연산보다 좋으나 혼합량에 비하여 산도가 작고 값도 비싸기 때문에 대량 사용할 경우 구연산이 더 좋은 것으로 보고하였기에 이를 근거로 하여 발포제로서 중탄산나트륨과 구연산의 비율을 3:1 몰비로 하여 pH 비의존성 매트릭스를 제조하였고, pH 의존성 매트릭스의 경우는 구연산을 가지 않고 중탄산나트륨만으로서 발포제 함량을 조절하였다. 한편 HPC/CP의 몰비가 1:1인 경우에 대하여, 발포제의 함량을 각각 달리하여 pH 비의존성 및 pH 의존성 매트릭스를 제조하였다. 즉, Table I의 처방에 따라 각 성분을 100호체로 통과시킨 후 필요한 양을 취하여 유발, 유봉으로 혼합하고, 혼합물 300 mg을 취하여 타정압 2,000 kg/cm²으로 30초동안 IR용 유압식 프레스(직경 13 mm)를 사용하여 직접압축법에 따라 제조하였다. 별도로 CP의 함량에 따른 특성을 관찰하

Table I—Formulas of Buoyant Hydrogel Matrices (BHM) with Different Contents of Effervescent Agents.

Materials	BHM								
	#0	#3	#5	#8	#10	#15	#18	#20	#25 ^a
pH-independent BHM									
HPC/CP(1:1)	300	291	285	277.5	270	255	247.5	240	225
Sodium bicarbonate	0	5.1	8.5	12.8	17.0	25.5	29.8	34.0	42.6
Anhydrous citric acid	0	3.9	6.5	9.7	13.0	19.5	22.7	26.0	32.4
pH-dependent BHM									
HPC/CP(1:1)	300	291	285	277.5	270	255	247.5	240	225
Sodium bicarbonate	0	9	15	22.5	30	45	52.5	60	75
Total (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300

^a numbers(#) represent the total contents(%) of effervescent agents.

고자 발포제의 함량을 15%로 고정하였을 때 HPC 및 CP의 물비에 따른 각 매트릭스 (CP의 물분율로서 0, 9, 17, 33, 50, 67, 83, 91, 100%)를 제조하였다.

부유성 시험

비이커에 800 ml의 매질을 넣은 후 37±0.5°C를 유지하면서 매트릭스를 투입한 다음, 자석 교반기를 100 rpm으로 회전시키면서 육안적인 관찰을 하고, 액면에 완전히 부상하는데 걸리는 시간 (floating time, T_f)을 측정하였으며, 3회이상 실시하여 그 평균치를 구하였다. 별도로, 약물방출실험을 하는 동안 매트릭스가 방출매질액면에 떠 머무르는 시간 (surfing time, T_s)을 측정하였으며, 3회이상의 평균치를 구하였다.

팽윤비 측정

바닥에 50 mm의 눈금이 있는 페트리접시를 사용하여 적당한 매질을 일정량씩 넣고 매트릭스를 눈금에 맞추어서 놓은 다음 일정시간 간격으로 팽윤된 매트릭스의 직경을 눈금으로 읽어서 측정하였으며, 초기 매트릭스의 직경(D₀)과 시간 t에서의 팽윤된 매트릭스의 직경(D_t)으로부터 팽윤비 (swelling ratio = D_t/D₀)를 구하였다. 이때 실험온도는 실온으로 하였으며, 측정매질로서는 pH 비의존성 매트릭스의 경우는 증류수를 사용하였고, pH 의존성 매트릭스의 경우는 pH 2.0 완충액을 사용하였다.

약물방출 실험

처방을 다르게 제조한 매트릭스들 중 부유성시험 결과를 근거로 하여 가장 적당한 처방을 선택하여 기본처방으로 하고, 모델약물로 HCT 50 mg을 가하여 매트릭스를 제조하였으며 각각의 방출특성을 비교하였다. 약물방출실험은 KP VI의 용출시험법 중 패들법(제2법)에 따랐으며, 시험액은 정제수 및 pH 2.0 완충액 각각 800

ml를 사용하였고 시험액의 온도는 37±0.5°C를 유지하고, 패들의 회전수는 100 rpm으로 하였다. 마이크로컴퓨터가 장착되어 있는 자동용출기를 이용하여 일정시간 간격으로 용출액 10 ml씩 취하고, 부착된 필터를 통과시켜 여과한 후 흡수극대파장 274 nm에서 UV정량하여 미리 작성한 검량선식(Y=0.072149X+0.029865, r=0.9999)으로부터 약물의 농도를 구하였으며, 3회이상 실시하여 평균치를 구하였다.

결과 및 고찰

경시적 부유양상

Desai와 Bolton¹⁾은 위내 부유성 제제의 부유기전에 대해 제제가 매질에 투입되면 매질과 반응하여 기포가 발생하고 발생한 기포는 제제의 겔 그물망에 그대로 부착되어 있으면서 제제의 비중을 감소시켜 결국 제제가 떠오르게 된다고 설명하였다. pH 의존성 및 pH 비의존성 매트릭스의 경시적인 변화를 관찰한 바 발포제의 함량이 증가할 수록 빨리 떠오르는 양상을 보였으며, 이는 BHM이 매질용액과 접촉하면서 즉시 표면에서 기포가 발생하기 시작하여 BHM의 표면에 기포가 부착되면서 위의 기전에 따라 떠오르기 시작하는 것으로 사료된다. 이때 BHM 표면에 전체적으로 기포가 조밀하게 붙어 있는 것을 육안으로 관찰할 수 있었으며, 발포제의 함량에 따라서 기포발생 정도가 다르게 나타났다.

발포제 함량에 따른 부유특성

각 매트릭스의 발포제 함량에 따른 부유시험 결과는 Fig. 1과 같다. 전체적으로 볼 때, 발포제 함량 10%까지는 급격한 T_f의 감소를 보였으나 그 이상의 함량에

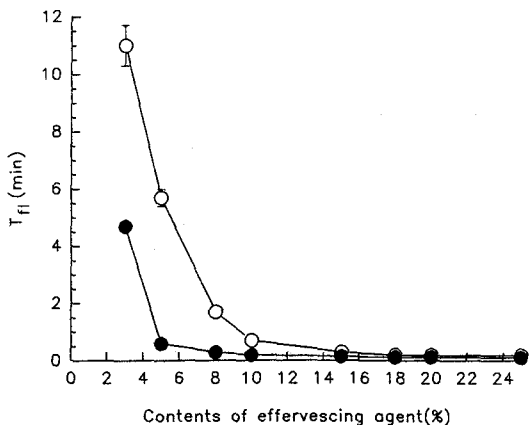


Figure 1—Floating time (T_{fi}) behaviors of buoyant hydrogel matrices(BHM) against effervescent agent contents: ○, pH-independent BHM in distilled water; ●, pH-dependent BHM in pH 2.0 buffer solution.

서는 거의 차이를 나타내지 않았다. 또 pH 의존성 매트릭스는 pH 비의존성 매트릭스보다 훨씬 빨리 부유되었고 5%를 경계로 급격한 변화를 관찰할 수 있었으나, pH 비의존성 매트릭스의 경우에는 약 10%를 경계로 감소된 T_{fi} 을 보였다. 이것은 시험매질의 차이 및 기포발생에 필요한 수분의 매트릭스내 침투정도의 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 즉, pH 의존성의 경우는 산성매질이 매트릭스와 접촉하면서 순간적으로 표면으로부터 충분한 기포를 발생할 수 있지만, pH 비의존성의 경우는 일단 수분이 매트릭스내로 침투한 후에야 이를 매개로 기포발생이 가능해 지기 때문인 것으로 해석할 수 있다. 따라서, pH 비의존성 매트릭스의 경우 발포제가 표면에 충분히 존재해야만 부유가 가능해 질 것이며, 그러기 위해서는 일정량 이상의 발포제를 필요로 한다고 할 수 있다. Watanabe등^{11,12)}은 부유성 HPC 정제의 경우 발포제 함량 5% 이하에서는 정제가 부상하는데 30분 이상이 걸렸으나 5-15% 범위에서는 직선적인 감소를 보였고, 20% 이상에서는 더 이상의 차이를 보이지 않았다고 보고하였는데, 본 연구의 결과도 이와 잘 일치하는 양상을 나타내었다.

카르보폴의 혼합비에 따른 부유특성

위의 내용을 근거로 할 때 각 BHM중의 발포제 함량은 10-20%범위로 하는 것이 가장 적당한 것으로 판단되었으며 HPC에 CP를 혼합했을 때 T_{fi} 이 감소하였으므로 최적의 CP 혼합비율을 찾기 위해, 발포제의 함량을 15%로 일정하게 하고, HPC에 대한 CP의 혼합비율을 변화시킬 때의 T_{fi} 을 관찰하였다. 점막부착성이 있고

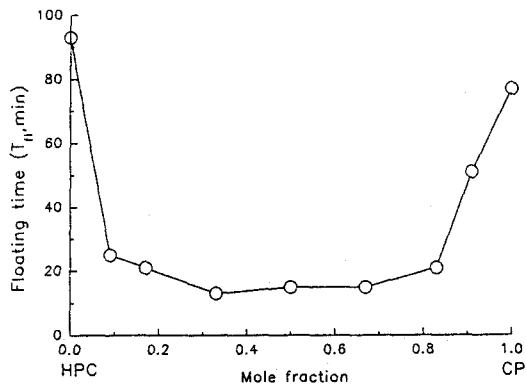


Figure 2—Effect of Carbopol-934P mole fraction on floating time(T_{fi}) of pH-independent BHM #15 prepared with different mole fraction of HPC/CP.

젤 형성능이 우수한 CP를 HPC와 여러 비율로 혼합하면서 발포제를 함유시켰을 때 HPC나 CP 단독보다 부유성이 개선되는 것을 알 수 있었다 (Fig. 2). 즉 발포제의 함량을 15%로 일정하게 하였을 때, HPC 단독의 경우 93초, HPC에 대한 CP의 비율이 9%의 경우 25초, 17%의 경우 21초, 33-67%의 경우 각각 13-15초, 83%의 경우 21초이었으나, 그 이상에서는 다시 길어지기 시작하여 91%는 51초이었으며, CP 단독의 경우에는 77초로 나타났다. 이 결과로 볼 때 HPC나 CP쪽으로 배합비율이 높아질 수록 부유시간이 길어짐을 알 수 있었으며, HPC에 대한 CP의 비율이 33-67%의 범위가 가장 이상적인 것으로 판단 되어 본 연구에서는 HPC/CP의 비율을 1:1로 정하여 실험하였다. 또한 히드로젤 매트릭스의 형태는 8시간 이상 유지하였으며 24시간까지 겔 상태를 나타내었다. HPC의 배합비율이 감소할 수록 HPC에 의하여 형성되는 겔 매트릭스의 강도도 감소하는 현상이 나타났으며, 이것은 매트릭스를 일정 시간 동안 부유시킨 상태로 방치하면서 겔 형성 시간을 관찰함으로써 알 수 있었다.

팽윤 및 물리적 변화

발포제 함량에 따른 pH 비의존성 BHM의 경시적 팽윤양상은 Fig. 3에 나타내었다. 전반적으로 시간 경과에 따라 팽윤비도 증가하는 양상이었으나, 1시간 이내에서는 빠른 속도로 팽윤하다가 그후 6시간까지는 서서히 비례적인 증가를 나타내었으며 발포제의 함량이 증가 할 수록 팽윤비도 증가하는 것으로 나타났다. 이들 BHM들의 물리적 변화를 비교하기 위해, 발포제 함량 15%인 pH 비의존성 매트릭스의 증류수에서 팽윤되는 모습을 Fig. 4에 사진으로 나타냈으며, 시간이

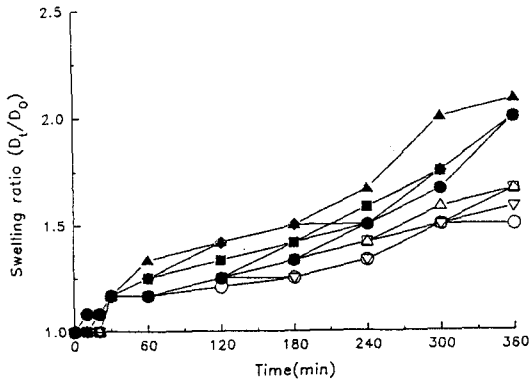


Figure 3—Swelling ratio profiles of various pH-independent BHM as a function of time: ○, #0; ▽, #3; □, #5; △, #8; ◇, #10; ●, #15; ▼, #18; ■, #20; ▲, #25.

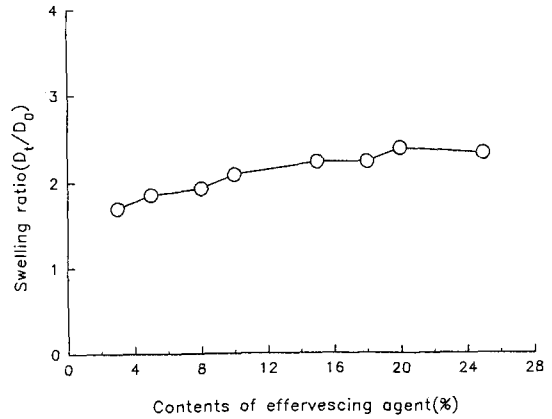


Figure 5—Swelling ratio profiles of pH-dependent BHM against effervescing agent contents in pH 2.0 buffer solution after 6 hr.

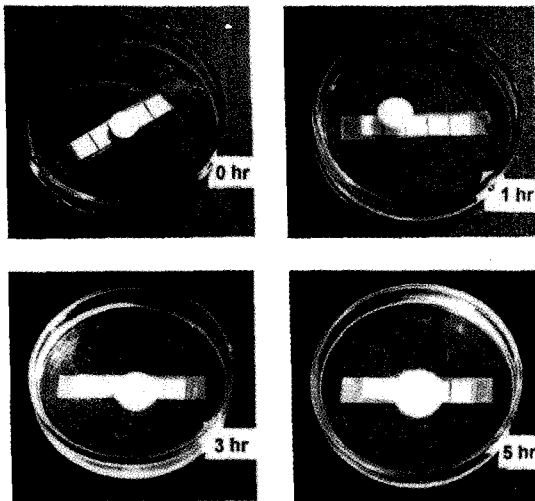


Figure 4—Photographs of pH-independent BHM #15 in distilled water at different time intervals.

경과할수록 또 발포제의 함량이 증가할수록 더 팽윤됨을 알 수 있고 보다 많은 기포가 발생되어 있음을 관찰할 수 있다.

pH의존성 BHM의 부유시험 과정중의 물리적 변화를 기술하면, 발포제 함량 10-25%인 매트릭스는 산성 완충액에서 부유 후 30분부터 매트릭스 가장자리부터 팽윤되어 풀어지면서 기포를 머금고 있는 것을 관찰할 수 있었으며, 2시간 후 팽윤되는 정도는 발포제의 함량이 많을수록 크게 나타났고 24시간이상 매트릭스의 형태를 유지하였다. 즉, 발포제의 함량을 달리한 BHM의 팽윤을 관찰하기 위해, pH 2.0 완충액에서 6시간후

비교한 팽윤비는 Fig. 5와 같다. 대체적으로 팽윤비에는 큰 차이가 없었는데, 이것은 팽윤되기에 충분한 시간이 경과되었기 때문인 것으로 추측된다. 또 팽윤과 정중 BHM의 형태는 충분히 팽윤된 상태로서 둥근 원형을 유지하였다.

약물방출 특성

각 BHM으로부터의 약물방출 실험은 방출시험도중 히드로겔 매트릭스의 형태가 유지되는 시간까지를 약물방출 시간으로 하여 데이터 처리를 하였다. 먼저 pH 의존성 BHM의 경우를 비교하면, 발포제가 없는 BHM #0은 가라앉은 상태에서 지속적인 약물방출을 나타내었으며, BHM #3 및 #5는 부유된지 약 1시간 경과 후 다시 가라앉기 시작하여 그 상태를 유지하면서 지속적인 방출을 보였다. BHM #8 및 #10의 경우 시료 투입후 부유한 상태에서 지속적 방출을 보였으며 약 2시간 후에 모두 급격히 풀어지면서 방출량도 증가하는 현상을 나타내었다. 이때의 약물방출을 보면, 시간에 비례하여 방출량이 증가하는 0차 속도식에 가까운 방출특성을 나타냈다 (Fig. 6).

pH 비의존성 BHM 역시 증류수에서 HCT의 방출을 관찰한 결과, 모든 발포제의 함량 범위에서 0차 속도식에 가까운 약물방출특성을 나타냈다 (Fig. 7). 각 BHM의 약물방출속도 상수를 비교해 보면, #3부터 #10까지는 약물방출속도 상수가 0.08에서 0.18까지 증가하다가 #10 이후부터는 서서히 감소하여 #25에서는 0.12까지 감소하였다. 즉, 약물방출속도 상수를 비교할 때 발포제의 함량 10%에서 가장 빠른 약물방출속도를 나타내었다. 이것은 발포제의 함량이 10%까지 증가할

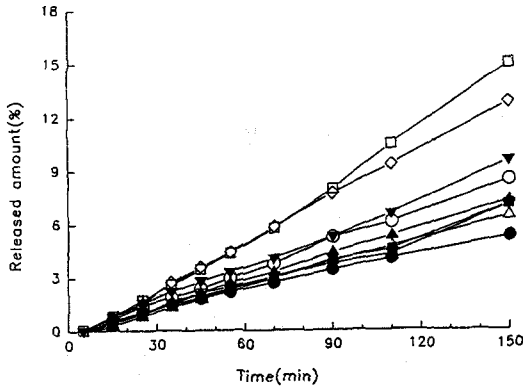


Figure 6—Drug release profiles from pH-dependent BHM containing different effervescing agent contents in pH 2.0 buffer solution: ○, #0; ●, #3; ▽, #5; ▼, #8; □, #10; ■, #15; △, #18; ▲, #20; ◇, #25.

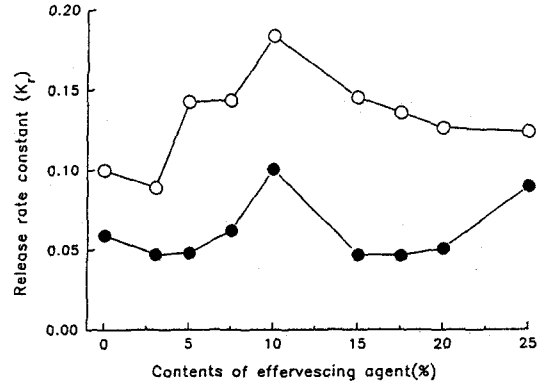


Figure 8—Effects of effervescing agent contents on drug release rate of pH-independent and pH-dependent BHM in distilled water (○) and pH 2.0 buffer solution (●), respectively.

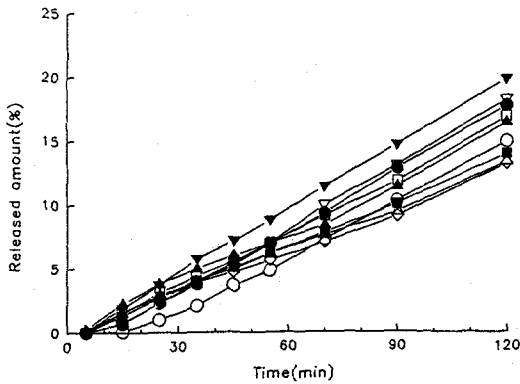


Figure 7—Drug release profiles from pH-independent BHM containing different effervescing agent contents in distilled water: ○, #0; ●, #3; ▽, #5; ▼, #8; □, #10; ■, #15; △, #18; ▲, #20; ◇, #25.

수록 기포발생 정도가 커지면서 팽윤정도가 증가하여 확산통로가 넓어지고 동시에 매트릭스 속으로 수분의 침투가 쉽게 되면서 방출속도가 증가한 반면에, 발포제 함량이 10%이상으로 증가하면 과도한 기포발생과 함께 매트릭스가 팽윤되면서 팽윤층이 오히려 확산막²⁷⁾으로 작용하게 되어 확산통로의 길이가 길어짐으로써 약물의 방출이 방해를 받은 것으로 사료된다.

약물방출과 발포제 함량의 상관성

pH 의존성 및 pH 비의존성 BHM들의 발포제 함량에 따른 약물방출속도상수를 플롯한 결과, 이미 설명한 바와 같이 10%함량에서 모두 약물방출속도상수가 가장 컸으며, 0-10%범위에선 대체적으로 약물방출 속도상수가 약간씩 증가하였으나 10%이상에선 다시 감소하는

경향을 나타내었다 (Fig. 8). pH 의존성 BHM은 비의존성 BHM에 비하여 그 값이 작게 나타났으며, 대체적으로 비슷한 양상을 보이다가, 20%이상에서는 오히려 다시 증가하는 경향을 나타냈다. 따라서 BHM 제조시 약물방출속도를 효과적으로 제어하기 위해서는 발포제의 함량을 10%보다 적게 처방(3-8%)하거나 그보다 더 많이 처방(15-20%)하는 것이 유리할 것으로 판단된다. 여기에 부유성의 결과를 함께 고려한다면, 가장 이상적인 발포제 함량은 15-20% 범위일 것으로 사료된다.

부유지속성

약물방출 실험중 매트릭스가 매질위에 떠 있는 상태를 관찰했을 때, pH 의존성 BHM중 #3-#20의 경우 부유한 후 약 1-3시간에서 각각 가라앉기 시작하였으며, 특히 #15와 #18의 경우 두 시료 모두 2시간 정도에서 가라앉기 시작하였으나, #25의 경우 약물방출실험이 끝날 때까지 계속 부유한 상태를 유지하였다. 즉, 부유지속시간($T_{부유}$)은 발포제의 함량에 비례하여 증가하였다 (Fig. 9). pH 비의존성 BHM #3 및 #5의 경우 부유지속시간이 약 2시간이었으나, 함량이 증가할수록 오히려 부유지속시간이 짧아지는 경향을 나타내어 #20, #25일 때 약 1.5시간이었으며, 발포제의 함량이 증가할수록 $T_{부유}$ 는 감소하면서 pH 의존성 BHM의 경우와는 반대의 양상을 나타내었다.

이것은 pH 의존성 BHM의 경우 방출매질로 사용한 산성의 완충액이 BHM 내부로 침투함에 따라 기포발생이 지속적으로 이루어졌고 발포제의 함량이 증가하면서 비례적으로 그 기포발생 지속시간도 길어졌기 때문인 것으로 사료된다. 그러나, pH 비의존성 매트릭스

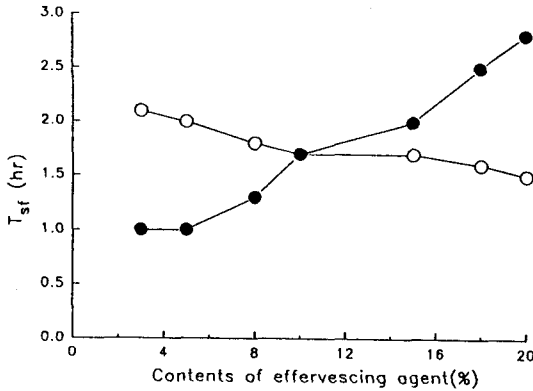


Figure 9—Surfing time(T_{st}) behaviors of pH-independent and pH-dependent BHM in distilled water (○) and pH 2.0 buffer solution (●) containing different effervescent agent contents, respectively.

는 방출매질인 증류수가 매트릭스내부로 침투함에 따라 구연산과 중탄산나트륨이 수분을 촉매로 반응하면서 기포를 발생하게 되고, 이때 동시에 생성되는 물분자로 인하여 구연산과 중탄산나트륨의 반응이 더욱 촉진됨으로써 기포발생이 일시에 나타나 부유시간을 연장시킬 수 있을 만큼 충분히 기포를 유지하지 못했을 것으로 사료되며, 이러한 현상은 발포제의 함량이 증가할수록 더욱 그 가능성이 커져 일시에 발생하는 기포가 팽윤된 매트릭스의 겔 구조내에 충분히 잔류할 수 없었을 것으로 판단된다.

결 론

1. 경시적 부유양상을 관찰한 결과 부유성 히드로겔 매트릭스(BHM)가 부유하는 기전은 발생한 기포가 겔 그물망에 부착되면서 매트릭스의 밀도가 작아지고, 기포로 인하여 부력이 증가되어 떠오르는 것으로 사료되었다.
2. 매트릭스의 부유특성을 관찰했을 때, HPC나 CP 단독보다 상호 혼합 시에 부유성이 더욱 좋았으며 HPC에 대한 CP의 함량은 33-67%범위가 가장 적합한 비율인 것으로 나타났다.
3. pH 의존성 BHM의 부유시간은 발포제의 함량 5-25%에서 발포제의 양이 증가할수록 부유시간이 짧아졌다.
4. pH 의존성 BHM의 경우 산성원충액에서 전반적으로 pH 비의존성 BHM와 유사한 부유양상이었으나, 발포제 함량이 10%이상일 때 pH 비의존성의 경우

10-42초의 부유시간을 나타낸 반면, pH 의존성의 경우 6-14초를 나타내어 pH 의존성 BHM이 전반적으로 빨리 떠올랐다.

5. 발포제의 함량이 증가할수록 BHM의 팽윤비도 증가하였으며, 대부분 팽윤된 히드로겔 상태를 충분한 간동안 유지하였다.

6. pH 의존성 BHM의 약물방출은 발포제의 함량이 약 10%까지는 증가하는 양상을 나타내었으나 그 이상의 함량에서는 오히려 줄어드는 현상을 나타내었다. 이때 부유지속시간은 발포제의 함량이 증가함에 따라 길어져서 1시간에서 2.8시간 정도의 분포를 나타내었다.

7. pH 비의존성 BHM의 약물방출양상도 pH 의존성 BHM와 비슷한 양상이었으나, 부유지속시간은 발포제의 함량이 증가할 수록 오히려 짧아져서 2.1시간에서 1.5시간정도로 관찰되었다.

감사의 말씀

본 연구는 1994년도 의약중간핵심기술개발과제지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) S. Desai and S. Bolton, A floating controlled release drug delivery system: *In vitro-in vivo evaluation*, *Pharm. Res.*, **10**, 1321-1325 (1993).
- 2) B. Helle and L. Karin, Distribution of pellets in the gastrointestinal tract : The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 690-692 (1978).
- 3) C. Shim and J. Oh, Sustained absorption of drugs by extending gastrointestinal transit time, Seoul Univ. *J. Pharm. Sci.*, **18**, 37-58 (1993).
- 4) P.K. Gupta and J.R. Robinson, Gastric emptying of liquids in the fasted dog, *Int. J. Pharm.*, **43**, 45-52 (1988).
- 5) S. O'Reilly, C.G. Wilson and J.G. Hardy, The influence of flood on the gastric emptying of multiparticulate dosage forms, *Int. J. Pharm.*, **34**, 213-216 (1987).
- 6) S.H. Kim, S.G. Yang, D.S. Shin, M.S. Lee and Y.W. Choi, Mucoadhesion, swelling and drug release characteristics of hydroxypropylcellulose/Carbopol solid dispersions, *J.*

- Kor. Pharm. Sci.*, **24**(3), 155-165 (1994).
- 7) A.K. Hilton and P.B. Deasy, Use of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in an enteric polymer matrix to design controlled release tablets of amoxicillin trihydrate, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 737-743 (1993).
 - 8) 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).
 - 9) S.S. Davis, The design and evaluation of controlled release system for the gastrointestinal tract, *J. Control. Rel.*, **2**, 27-38(1985).
 - 10) H.M. Ingani, J. Timmermans and A.J. Moes, Conception and in vivo investigation of peroral sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit, *Int. J. Pharm.*, **35**, 157-164 (1987).
 - 11) K. Watanabe, Y. Machida, K. Takayama, M. Iwata, T. Imada, A. Matsumoto and T. Nagai, Preparation and evaluation of intragastric buoyant tablet having pH-independent buoyancy and sustained release property, *Yakuzaigaku*, **53**, 1-7 (1993).
 - 12) K. Watanabe, Y. Machida, K. Takayama, M. Iwata, Y. Noguchi, A. Matsumoto and T. Nagai, Application of dietary fibers to intragastric buoyant tablets, *Yakuzaigaku*, **53**, 8-14 (1993).
 - 13) R. Nagashima, Y. Hinohara and T. Hirano, Y. Tohira, and H. Kamiyama, Selective binding of ulcer lesion, II: Experiments in rats with gastric ulcer receiving 14C-sucralfate or potassium 14C-sucrose sulfate, *Drug Res.*, **30**, 84 (1980).
 - 14) R. Nagashima, Y. Hinohara and T. Hirano, Selective binding of ulcer lesion, III: Experiments in rats with duodenal ulcer receiving 14C-sucralfate, *Drug Res.*, **30**, 88 (1980).
 - 15) V.V. Ranade, Drug Delivery Systems: 3A. Role of polymers in drug delivery, *J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 10-23 (1990).
 - 16) C.H. Kim, C.K. Shim, M.H. Lee and S.K. Kim, Preparation of furosemide retard tablets using hydroxyethylcellulose as matrix forming material, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**(2), 47-53 (1987).
 - 17) Y. Machida and T. Nakai, In vitro dissolution test and absorption study of a peroral controlled release dosage form containing pyridoxine hydrochloride of sodium riboflavin phosphate with hydroxypropylcellulose, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1082-1089 (1980).
 - 18) M. Ishida, N. Nambu and T. Nagai, Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropylcellulose and carbapol, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 980-984 (1982).
 - 19) E. Doelker, Water-swollen cellulose derivatives in pharmacy, "Hydrogels in Medicine and Pharmacy" Vol. II, CRC Press, pp.115-160 (1987).
 - 20) C. Shim, Y. Lee and S. Yeo, Swelling and proxyphylline release kinetics of enzyme-digestible swelling hydrogel tablet, *Yakhak Hoeji*, **36**, 212-219 (1992).
 - 21) C.M. Klech and J.H. Pari, Temperature dependence of non-Fickian water transport and swelling in glassy gelatin matrices, *Pharm. Res.*, **6**(7), 564-570 (1989).
 - 22) D.A. Pecosky and J.R. Robinson, Bioadhesive polymers and drug delivery, "Polymers for Controlled Drug Delivery", CRC Press, pp.99-125 (1991).
 - 23) 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).
 - 24) 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).
 - 25) 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).
 - 26) R.F. Shangraw, Specialty tablets and capsules, "Modern Pharmaceutics", 2nd ed., Marcel Dekker, Inc., pp 427-439 (1990).
 - 27) Y.R. Byun, Y.K. Choi, S.Y. Jeong and Y.H. Kim, A model for diffusion and dissolution controlled drug release from dispersed polymeric matrix, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**, 79-88 (1990).