

구내염증 치료용 구강점막 필름제의 제제설계와 약제학적 성질

이계주[†] · 이덕근 · 신광현 · 박종범

충남대학교 약학대학
(1999년 5월 8일 접수)

Formulation and Pharmaceutical Properties of Mucoadhesive Film Containing Dipotassium Glycyrrhizate

Gye Ju Rhee[†], Duk Keun Lee, Kwang Hyun Sin and Chong Bum Park

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received May 8, 1999)

ABSTRACT—In order to eliminate demerits of conventional dosage forms, dipotassium glycyrrhizate was formulated as a slim mucoadhesive film type dosage form. The mucoadhesive drug layer gel containing dipotassium glycyrrhizate was prepared using Noveon[®] AA-1, hydroxypropylcellulose-M, ethylcellulose N 100 and citric acid, and the protective layer gel by using ethylcellulose N 100, Eudragit[®] RS and castor oil. The viscosity of drug layer gel of mucoadhesive film was enhanced as the increased amount of Noveon[®] AA-1 or hydroxypropyl cellulose-M. The drug content was uniformly $1160 \pm 14.6 \mu\text{g}$, and was varied within 3.5%. The optimum film dosage form showed a good fluidity and malleability of drug layer, with 179 g of thickness, pH 5.7, 411 min of *in vitro* adhesion time and 172 g in gravity adhesive strength. The release time of drug from the mucoadhesive film was significantly shorter but was delayed when polymers such as ethylcellulose was added. From these results, the new mucoadhesive film may be effective for the treatment of aphthous stomatitis.

Keywords—Dipotassium glycyrrhizate, Film dosage form, Malleability, Adhesion time, Adhesive strength, Drug release

구내염은 협점막, 구순점막, 구개, 혀 및 잇몸 등에 생기는 구강점막의 염증을 말하는 것으로 재발성 아프타성 구내염, 급성 궤양성 구내염 및 만성 궤양성 구내염으로 나눌 수 있으며, 재발성 아프타성 구내염에서 나타나는 궤양은 원판상 혹은 타원 판상이며 황적색 궤사성 기저부위를 염증 점막이 둘러싸고 있다. 원인으로는 심리적, 알러지성, 미생물, 외상성, 내분비성, 자가면역 기전 등의 설¹⁾이 있고 기계적 외상이 원인²⁾이라고 하나 아직 정확히 밝혀지지 않았다.

급성 궤양성 구내염의 원인은 기계적, 화학적, 열에 의한 것이 있으며 혀나 구순전정, 치은, 구개에서 가장 많이 나타나고, 혀에서 나타나는 궤양은 수주간 지속되기도 하고, 이들의 경계부위는 융기되고 적색이며 기저부는 황색의 궤사 표면으로서 쉽게 제거되며 매독이나 결핵 등의 질환에 의해 나타나기도 한다.

구강점막용 제형으로는 연고, 구강정, 패취 등이 사용되

고 있으나, 연고제는 적용 후 곧 바로 약물이 소실되며 1회 투여량이 일정하지 않은 단점이 있으며, 구강정은 약물 방출은 오래 지속되나 구강 내에서 이물감을 주는 단점이 있어서, 이물감이 적고 오랜 시간 약물이 방출되도록 제조한 패취가 가장 발달된 제형이다. 경피흡수 제제(TTS)는 약효가 발휘되는 작용에 따라 전신 및 국소 작용으로 나눌 수 있다.¹¹⁻¹⁷⁾ 전신 작용을 나타내는 TTS는 소화액, 장액, 간장 등에서 효소의 공격을 피할 수 있고 약물 투여량을 최소화하여 부작용을 줄이고 장기간에 걸쳐 약효를 발현시킬 수 있는 장점이 있다.¹⁸⁻²¹⁾ 구강점막 경로를 통한 약물 수송은 일반 피부보다 약물 투과가 양호하고^{22,23)} 자가 투여가 간편하므로 환자 순응도가 높고 치료를 중지하여야 할 경우 약물 수송체의 제거가 용이하며 다른 점막에 비하여 자극 및 손상에 덜 민감²⁴⁻²⁶⁾하다. 그러나 소장, 직장, 질 등의 다른 투여 경로에 비하여 상대적으로 적은 투과율을 나타내며 맛이 중요한 제한 요인이 된다.

구강 점막 투여 제제 중 패취는 그 형태에 따라, 부착성 고분자 자체가 약물 운반체로 작용하는 것, 약물 저장층과 점막 사이의 부착교제로 작용하는 것, 약물을 포함하는 디스

[†]이본 논문에 관한 연락은 이 저자에게로
Tel : 042)821-5932, E-mail : gjrhee@hanbat.chungnam.ac.kr

크가 부착부위에 의하여 고정되는 것으로 분류된다. 또한 약물 방출의 방향에 따라 쌍 방향과 단일 방향으로 분류할 수 있다.²⁷⁻³²⁾

약물의 구강점막 투과기전은 단순확산, 운반체 의존확산, 능동수송 등으로 단순한 Fick의 확산에 의하여 구강을 투과하는 것으로 판명되었다. Beckett 등³³⁾은 구강에서 약물의 투과는 pH 분배설에 따른 비이온화 형태의 단순확산에 기인한 것이라고 보고하였다. 구강점막 투과의 경로는 크게 비극성과 극성경로로 나눌 수 있다. 비극성 경로에는 점막의 지방 성분이 관여하여 약물을 세포질 막의 지질 이중막 사이로 분배시키거나 세포 간극에 존재하는 지방 사이로 분배시켜 약물을 투과시키며, 극성 물질은 상피세포들이 세포막에 존재하는 수용성 세공으로 투과하거나 상피층의 세포 간극에 있는 이온 채널로 투과한다.

연고제, 크림제 및 구강정 등은 환부에 적용시 타액과 음식물 섭취로 소실속도가 빠르고 1회 적용량이 일정치 않으며, 구강 부착성의 경우에는 구강내 이물감이 심하다. 이러한 문제점을 개선하기 위한 구강 부착 패취에 대한 연구가 진행되고 있으나 부착 시간이 길지 않은 단점이 문제점으로 대두되고 있다.

이에 본 연구에서는 아프타성 구내염의 치료 약물로 글리시리진산이칼륨을 선택하여 부착시간, 점막 자극 및 이물감을 개선하고 적절한 약물 방출속도를 갖는 구내염증 치료용 필름제의 개발을 모색하고자, 각종 폴리머를 사용하여 단방향 방출 laminated film제를 설계하여 개발의 가능성을 제시하고자 하였다.

실험방법

시약

폴리카보폴(Noveon[®] AA-1: B F Goodrich Co., USA, 이하 NV), 히드록시프로필셀룰로스-M(Nippon soda, Japan, 이하 HPC), 에칠셀룰로스 N 100(Hayashi Pure Chemical Co. Ltd., Japan, 이하 EC), dipotassium glycyrrhizate(Sigma), Eudragit RS 100(R hm pharma. GMBH, Germany, 이하 ED), castor oil(Dongyang Chemical Co.), Taisho[®]-A: shikonin-glycyrrhizin 패취(大正製藥, Japan), Pattel[®]: glycyrrhizin tablet(帝人株式會社, Japan), 폴리에칠렌글리콜 400(Duksan Pure Chemicals Co. Ltd., 이하 PEG)을 사용하였고 기타 시약은 일급 및 특급 시약을 사용하였다.

기기

Dissolution tester DST-200(Fine Scientific Instruments, Korea), diffusion cell drive system(DST-S30, Fine Scientific

Instruments, Korea), Franz diffusion cell(Fine Corp., Korea), DMC-121(Daeil Eng.), HPLC: pump (Waters[™] 600 controller), Rheodyne 7725 injector, UV/vis detector(Waters[™] 486 tunable absorbance detector), Nova-Pak[®] C18 column(Waters Co., USA), autochro data module(Youngin, Korea), pH meter (DP135, DMS, Korea), 고점도용 교반기(PS-940Y motor, Japan, Misung Scientific Instruments, Korea), casting frame (thickness: 0.5, 1.5, 3.0, 3.5 mm, Daeyou Co.), 절단기 (diameter: 10 mm), 마이크로메타 GMA-25DM(Mitutoyo, Japan), Roto viscometer(Hakke RV20, Germany), 미세정수 펌프(1303P2 Vision scientific Co., Ltd., Korea), 셀룰로스 막(0.45 μ m, Sigma Co.), 막여과기(Nylon 7404 004, Whatman), siliconized polyester film(3M Co., USA)

실험 동물

점착강도 측정 실험에 사용한 동물은 실험실 환경에 잘 적응된 것으로서 웅성 Sprague Dowley계 랫트(400~450 g)를 사용하였다. 사육 조건은 온도 20~23°C, 상대습도 55±5%, 명암 교대시간은 12시간을 유지하였다. 실험중을 제외하고는 물과 먹이를 충분히 공급하였으며 사료는 항생제 무첨가 용을 사용하였고, 실험 전 12시간 동안 물만을 공급하여 주고 절식시켜 사용하였다.

점막부착성 필름의 제조

Table I과 같은 각 처방에 따라 점착성의 고분자 NV와 글리시리진산이칼륨을 50 ml의 무수 에탄올에 넣고 1시간 동안 교반한다. 그 외의 폴리머와 첨가제를 따로 에탄올 46 ml와 물 4 ml에 완전히 녹인다. 두 용액을 잘 혼합하고 저속 교반기로 2시간 동안 교반하여 균일한 약물층 겔을 제조 하였다. 이 겔을 감압 데시케이터에서 1시간 감압하여 겔 속의 기포를 제거한 다음 3 mm의 전연틀로 한면이 실리콘 처리된 폴리에스터 필름에 전연하고, 실온에서 18시간 이상 건조한 다음 60°C에서 30분간 건조하여 필름에 남아있는 에탄올을 완전히 제거하였다(Scheme I).

보호층의 제조

따로 가소제(castor oil) 3 g과 에탄올 50 ml에서 수용성 ED RS 100 5 g을 완전히 녹인 다음, 다른 물 불용성 EC 5 g를 저점도용 저속 교반기를 사용하여 완전히 용해하여 두께 0.5 mm의 전연틀을 사용하여 앞서 제조한 약물층 위에 전연하여 60°C의 건조기에 넣고 약 1시간 동안 건조시켜 잔존하는 에탄올을 완전히 증발시킨 뒤에 직경 10 mm로 절단하여 원형 필름제를 제조하였다.

Table I—The formulation compositions(g) of mucoadhesive film containing dipotassium glycyrrhizate

Ingredient	Amount(g)																					
	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	P-6	P-7	P-8	P-9	P-10	P-11	P-12	P-13	P-14	P-15	g-1	g-2	g-3	g-4	g-5	g-6	
NV	5	4	2	5	5.5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3.5	4	4.5	5	4	3.5	
HPC	-	1	-	-	-	-	1.5	1	0.5	1	1	1	1	1	0.5	-	-	-	-	1	1.5	
ED	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
EC	-	-	1.6	0.3	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	-	0.5	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
PEG400	-	-	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Citric acid	-	-	-	0.3	0.5	0.05	0.5	0.5	0.5	-	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	
TiO ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03	0.1	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	
EtOH(ab)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	-	-	50	50	50	50	50	50	
EtOH	46	46	47	46	48	46	46	46	46	46	46	46	46	-	-	46	46	46	46	46	46	
water	4	4	3	4	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Drug #	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	
Viscosity*																3.68	1.57	3.35	4.69	6.37	7.63	7.21
Area**																11350	4751	9817	13680	17810	24690	18100

NV : Noveon AA-1(Polycarbophil), HPC : hydroxypropylcellulose, ED : Eudragit RS 100, EC : ethylcellulose, PEG400 : polyethyleneglycol 400.
 # Dipotassium glycyrrhizate, * Viscosity_{mean} (Pa), **Hysteresis loop area.

약물층 겔의 유동성

점착성 고분자인 NV와 HPC의 양을 달리하여 제조한 시료와 처방 P-9의 약물층 겔을 컵의 표시선까지 채워 흘러 넘치지 않게 한후, 온도를 20°C로 유지시키면서 SV1 sensor system을 사용하여 전단 시간 3분, 전단 속도(D) 100으로 하여 점도를 측정하고 아래식에 따라 데이터를 구하고 X축은 전단응력(τ), Y축은 전단속도(D) 값으로 하여 각 구간마다 각 점도를 계산하여 흐름곡선을 작성하고 평균점도와 요변성을 측정하였다.

$$\eta = \tau / D [\text{Pa} \cdot \text{s}] : \eta; \text{viscosity, } \tau; \text{shear stress, } D; \text{shear rates (s}^{-1}\text{)}$$

$$D = M \cdot \%_D \cdot S_D [s^{-1}] : S_D; \text{scale value, } M; \text{shear rate factor, } \%_D; \text{preset shear rate value at RV20, } \tau = A \cdot \%_\tau \cdot S_\tau [\text{Pa}] : S_\tau; \text{scale value, } A; \text{shear stress factor, } \%_\tau; \text{preset shear stress value at RV20}$$

두께 측정

Table I의 처방에 따라 제조한 시료 각 10매에 대하여 패취의 두께를 켈리퍼스를 사용하여 측정하였다.

In-vitro 부착시간 측정

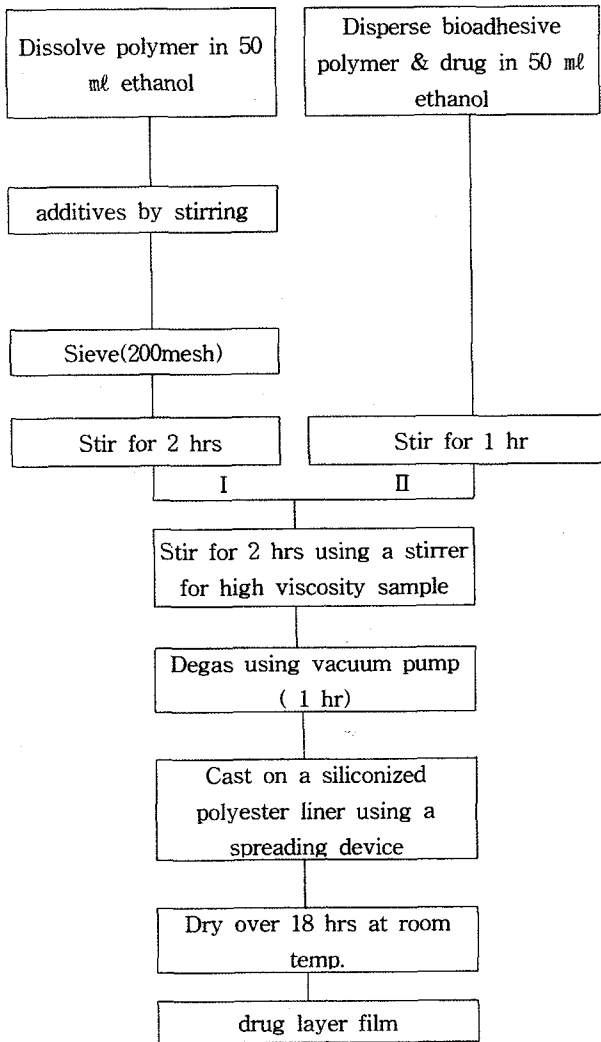
Table I의 처방으로 제조한 필름 각 10매를 Mizobuchi와 Danjo 등^{43,44}의 방법을 준용하여 대한약전 6개정의 용출시험법 중 제 2법을 활용하여 부착시간을 측정하였다. 즉, 검체를 용기의 바닥으로부터 6 cm, 12 cm 높이의 내벽에 부

착하고 pH 6.8의 인산염완충액 900 ml를 시험액으로 하여 패취 회전수를 50 rpm으로 회전시킬 때, 필름의 탈락되는 시간을 관찰하였다.

점착 강도 측정

각 시료 패취의 두께 및 부착시간 실험 결과 가장 적합하다고 생각되는 패취처방 P-9의 두께를 달리한 시료와 대조품 Taisho®-A에 대하여 랫트의 소장 점막을 구강내 점막 모델로 설정하여 Parodi 등⁴⁵의 방법을 응용하여 자체 제작한 점착강도 측정용 기기(Figure 1)를 사용하여 필름제가 소장 점막으로부터 완전히 탈락되는 시점까지 가해진 물의 무게를 측정하여 패취의 점착 강도를 비교 측정하였다. 즉, 필름(a)을 시안화아크릴레이트 접착제로 스테인레스 스틸컵(b)에 붙이고 양팔저울의 오른쪽 나사(c)를 조절하여 평형을 맞춰준 후 가로 세로 각 15 mm로 절단한 랫트의 소장점막(e)을 높이 조절이 가능한 스테인레스 스틸 판(d)위에 시안화아크릴레이트를 사용해 접착시킨다. 컵에 붙인 필름은 pH 6.8 인산염 완충액 5 μl로 약 30초간 습윤시켜 점막과 접착시킨 후에는 다시 100 g의 분동(f)을 5분간 컵에 넣어 bioadhesion을 형성할 수 있게 놓아 두었다. 분동을 제거한 후 peristaltic pump를 사용하여 4 ml/min의 속도로 물을 떨어 뜨려 패취가 소장 점막으로부터 완전히 탈락되는 순간까지 가해진 무게(물)를 구하였다.

필름 표면의 pH



Scheme I—Preparation of mucoadhesive films containing dipotassium glycyrrhizate.

시료 필름(P-9) 6매를 pH 6.8 인산염 완충액 5 ml에서 한시간 동안 팽윤시킨 후 pH 메타의 전극과 접촉시켜 필름 표면의 pH를 측정하였다.

약물 분석법

HPLC(column; μ -Bondapak[®] C-18, mobile phase; MeOH: H₂O: acetic acid=78:19:3,⁴⁶⁾ flow rate: 1.0 ml/min, injection volume: 20 μ l, detector: 254nm)로 측정하고자, dipotassium glycyrrhizate를 pH 6.8 인산염 완충액에 녹이고 희석하여 농도와 피크 높이로 검량선을 작성한 결과 다음의 식을 얻을 수 있었다.

$$Y(\text{peak height}) = 0.654X(\text{concentration}) + 0.29 \quad (r^2 = 0.9999)$$

약물 함량측정 및 함량 균일성 시험

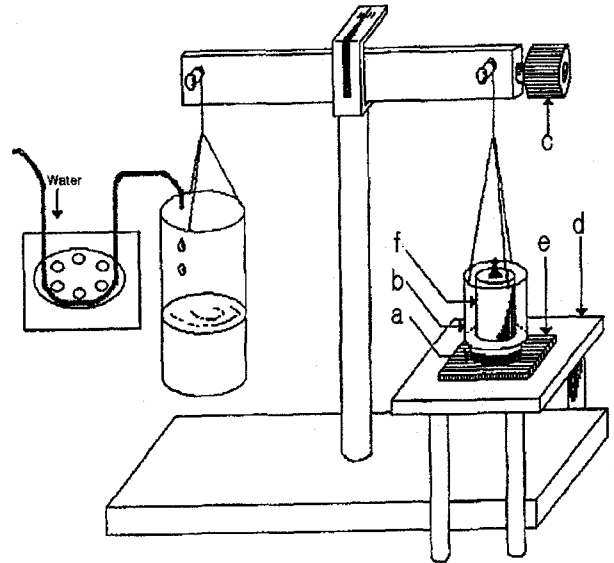


Figure 1—Apparatus for assessing mucosa adhesion force. a ; film form, b ; stainless cup, c ; screw, d ; stainless steel plate, e ; small intestine membrane, f ; balance weight, g ; plastic container.

pH 6.8 인산염 완충액 50 ml에 시료 필름(P-9) 20매를 넣고 100 rpm으로 3시간 교반 추출하고 다시 같은 용액 30 ml, 20 ml로 2회 추출하여 합한 용액을 HPLC로 분석하여 평균 약물 함량과 편차를 구하였다.

In-vitro 약물 방출 시험

Table I과 같은 처방에 따라 제조한 시료와 Pattel[®]정 및 제조 필름 중에서 필름의 부착시간이 길고 이물감을 느끼지 않을 정도의 두께를 가진 필름 P-6, P-9, P-13를 modified Franz cell을 사용하여 receptor phase(pH 6.8 인산 완충액) 중에서 방출되는 약물을 측정 하였다. 즉, 직경 10 mm의 필름을 셀룰로오스막에 부착시키고 cell cap과 cell body 사이에 고정시키고, 교반 속도는 600 rpm, receptor phase의 온도 37 \pm 0.2 $^{\circ}$ C를 유지하면서 필름으로부터 셀룰로오스막을 투과한 약물량을 일정 시간마다 채취하여 분석하고 같은량의 완충액을 보충하고, 다음의 보정식을 활용하였다.

$$C_n = C_{n1} + \frac{0.2}{14} \sum_{s=1}^{s=n-1} C_s$$

C_n ; corrected concentration at n-th sampling

C_{n1} ; concentration at (n-1)-th sampling

C_s ; concentration of before sample

점막 자극 시험

CTFA safety testing guidelines⁵¹⁾에 따라서 21~25세의

신체 건강한 성인 남녀 각각 7인 (14명)을 선정하여 구강 점막 안쪽에 아침 5시에 시료를 부착하고 8, 13, 18 및 23 시, 다음날 8, 13 및 18시에 구강점막의 이상 유무를 육안으로 관찰하고 판정하였다.

결과 및 고찰

필름제의 제조

점막부착성 제제에는 약물 저장층이 보통 알루미늄으로 도포된 플라스틱과 같은 불투과성 막과 투과속도를 조절하는 고분자 방출 조절막으로 완전히 둘러 쌓여 있는 막조절계(membrane-controlled system)와, 이를 간소화한 형태로 약물 저장층을 완전히 둘러 싸는 대신 약물을 직접 고무계, 아크릴계 또는 실리콘계 등의 접착체에 분산시키고 불투과성 지지층에 solvent casting 또는 hot melt 법을 이용하여 단층 또는 다층으로 도포하는 접착분산형계(adhesive dispersion-type system), 약물을 친수성 또는 친유성 고분자 matrix에 분산시켜 약물 저장층을 만들고 불투과성 플라스틱으로 만들어진 device 안에 반대 방향으로의 확산을 방지하기 위하여 들어 있는 occlusive base plate에 부착시켜 제조하는 matrix 확산 조절계(matrix diffusion controlled system)가 있고, 막조절계와 접착분산형계의 복합형으로 된 제형 즉, 약물을 수용성 고분자의 수용액에 현탁시킨 다음 약물 현탁액을 지용성 고분자에 높은 전단력으로 유리되지 않는 미세한 약물저장층에 입자를 분산시키는 미세 저장 용해조절계(microreservoir dissolution controlled system)로 분류된다.

이 실험에서 제조한 필름형은 접착분산형으로 제조가 간단하고 약물방출이 빠르며, 때에 따라서는 막을 조절할 수 있어서 경피 또는 국소 침투용으로 적절한 제형으로 생각되며, 특히 두께가 얇아서 구강점막에 적용하였을 때에 이물감이 없는 것이 특징이다. 또한 구강점막 제제는 약물이 점막쪽으로 이동하는 것 이외에도 타액에 의해 손실되는 것을 방지하기 위하여 약물 저장층으로부터 약물이 다른 외부로 방출되지 않도록 약물투과를 억제하는 보호층을 필요로 한다.

유동학적 성질

겔을 형성하는 반고체 물질은 뉴턴의 점성법칙에 따르지 않는 유동곡선을 보이는 비뉴턴성 흐름을 나타내며, 대부분의 비뉴턴유체는 유사소성흐름을 나타낸다.

실험에서 폴리머 매트릭스의 약물층 겔의 점도가 너무 높거나 낮으면 전연 작업이 불가능하였으며, 탄성에 비하여 점성이 너무 강할 경우에는 필름의 표면상태가 좋지 않았다.

각 인자가 약물층 겔의 점도에 미치는 영향을 파악하고자 폴리머의 조성을 달리하여 설계하고 측정된 각각의 점도와 유동학적 성질의 변화는 Table I 및 Figure 2, 3과 같다.

즉, 점착성 폴리머 NV와 HPC의 양을 달리하면서 유동성을 측정한 결과, 유동성이 모두 유사소성 흐름을 나타냈으며 NV의 양이 많아질수록(gel-1~4) 평균점도가 증가하였고 특히 NV와 HPC를 혼합하였을 때는 gel-5~6과 같이 평균점도가 크게 나타나서 시료의 점착성을 좌우하는 폴리머

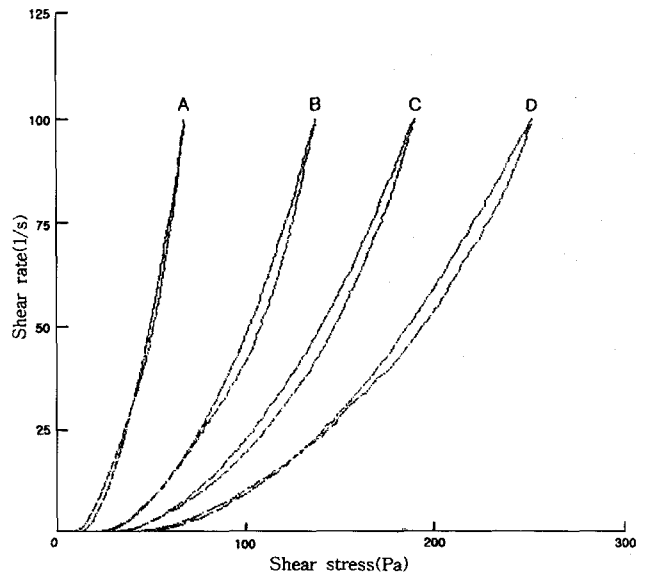


Figure 2—The effect of NV amounts on the viscosity of drug layer gel. Key : A ; gel-1, B ; gel-2, C ; gel-3, D ; gel-4.

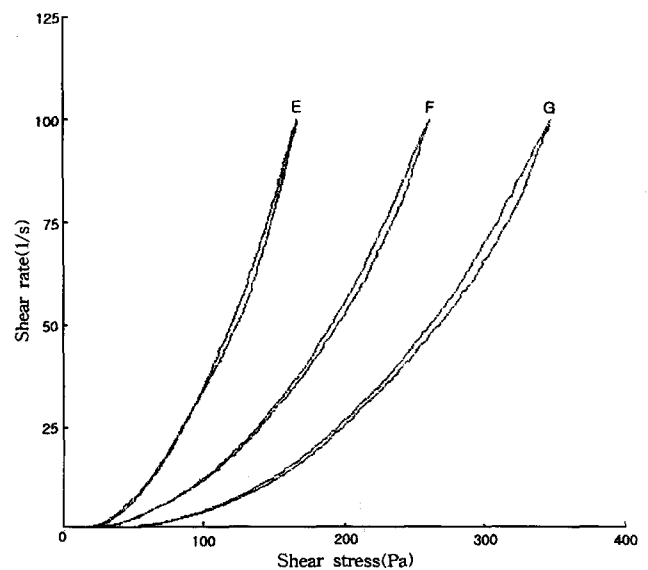


Figure 3—The effect of HPC amounts on the viscosity of drug layer gel. Key : E ; P-9, F ; gel-6, G ; gel-5.

는 NV와 HPC 임을 알 수 있었다. 또한 시료 gel-1은 NV 양이 작고 HPC가 첨가되지 않은 시료로서 이력현상이 작았다.

이와 같은 결과로부터 전연에 적합한 처방(P-9)으로 제조한 필름제의 경우에 전연시키기에 알맞은 흐름을 갖었으며 평균점도는 3.68 Pa이고 이력현상 면적은 11,350 (Pa/s)이었다.

두께

Table I과 같이 각 처방으로 제조한 시료의 두께를 측정하고 결과 Figure 4와 같다. 즉, 시료의 두께는 시료 p-10 < 13 < 12 < 4 < 6 < 2 < 1 < 3 < 5의 순서로 두꺼우며, 처방 P-5를 제외하고는 모두 100~200 μm의 범위내에 있었다. 조성이 필름의 두께에 미치는 영향은 일반적으로 폴리머(NV, HPC)의 첨가량이 증가할수록 두께가 두꺼워진다. 한편 P-9 처방에 대한 효과는 Table II에 나타내었다. 즉, 두께가 증가할수록 점막 부착강도는 증가되었다. 그러나 구강점막 부착용 정제는 구강용 연고제나 액제 등과 비교하여 장시간 구강점막에 부착되어 약물 방출을 하고 있으나 두께로 인한 이물감 때문에 제거하고 싶은 충동감이 생기는 사용상의 문제점이 있다. 이러한 정제의 단점을 보완하기 위한 제제가 구강점막 필름제이기 때문에, 이러한 문제로 인하여 필름 제조시 두께가 대단히 중요하며 두께는 대략 200 μm 이하가 되면 이물감을 느끼지 않는다고 한다.⁴⁷⁾ 따라서 필름의 두께를 얇게 조절하는 것은 기술적인 어려운 문제이다.

In vitro 부착시간

In vitro에서의 부착 시간을 측정한 결과, Figure 5와 같

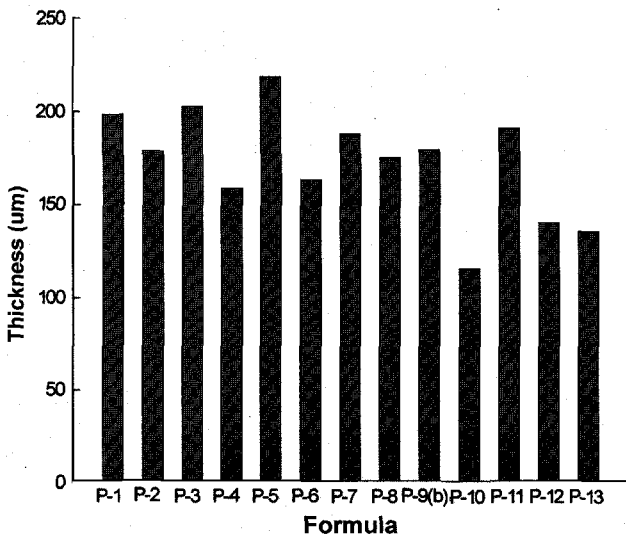


Figure 4—The thickness of mucoadhesive films containing dipotassium glycyrrhizate.

Table II—Effect of mean thickness of the films on the bioadhesive strength in gram by lever type tester

Formula	Thickness, mean (μm)	Weight required for detachment(g)
		Mean ± S.E.
P-9	127	77.2 ± 10.2
	179	172 ± 11.5
	215	254 ± 5.81
Taisho®-A	90	163 ± 27.4

mean ± SE(n=5).

이 NV와 HPC가 부착시간을 결정하는 중요인자 임을 알 수 있었고, NV 단독으로 사용되었을 때의 P-1~6보다는 NV와 HPC가 함께 사용된 P-6~15번이 부착시간이 길게 나타났다. 즉, 처방 P-9, P-6, P-13이 부착시간 400분 이상으로 가장 길었고, 다음은 P-12, P-11, P-2, P-8 및 P-1이 좋았고, 폴리머가 가해지지 않은 시료 P-3과 P-5가 부착시간 300 분 이하로 제일 짧았다. 또한 필름의 두께가 두꺼울수록 부착시간이 짧아짐을 알 수 있었다.

이 실험에 사용된 폴리머로는 Noveon® AA-1, HPC-M, EC N 100과 ED RS 100 등이다. Noveon® AA-1은 물에 팽윤되는 고분자 cross-linked 아크릴산과 copolymer로 이루어진 점착성 고분자^{37,38)}로 rheological modifiers, tablet binder와 bioadhesive로 사용된다. Bioadhesive로 사용될 때는 pH가 중요한데 pH가 증가할수록 결합의 수가 줄어들어 부착 시간이 줄어들었다.

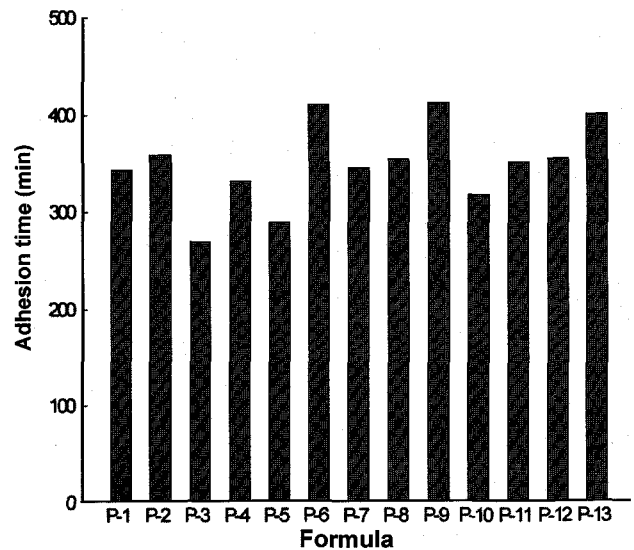


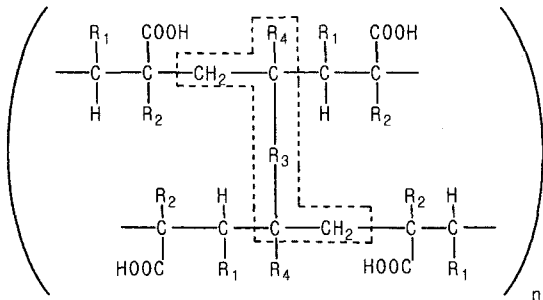
Figure 5—in vitro adhesion time of mucoadhesive films containing dipotassium glycyrrhizate.

HPC-M은 40°C 이하의 물과 위장관액, 여러 극성 유기 용매에 용해되며 용액계로부터 건조되면서 친수성 매트릭스를 형성하며 강한 접착력을 가지게 된다.³⁹⁾ 그리고 타액이 침투되면 필름 표면으로부터 형성된 gel 층을 통하여 약물이 구강 점착면으로 확산되어 방출된다. 이러한 HPC-M의 혼합량을 달리하면 약물 방출속도의 조절이 가능하며 유연한 필름을 만들지만 단독으로는 사용되지 않고 필름 성질을 개선하기 위하여 P-7~P-15 및 G-5~6과 같이 다른 고분자와 같이 사용하는 것이 좋다.

Figure 6에서 보인 ED는 메타크릴산 폴리마로서 크게 pH 의존형과 pH 비의존형으로 나눌 수 있다. ED E, L 및 S는 pH 의존형이고 ED RS 및 RL은 pH 비의존형으로 본 실험에 사용된 ED RS 100은 pH 비의존형이며 아크릴산에 철과 메타크릴산 메칠 및 메타크릴산 염화메칠 암모늄에철의 공중합체로 친수성 4급 암모늄기가 적기 때문에 물에 대한 투과성이 낮다.⁴⁰⁾

접착 강도

처방 P-9의 두께를 127, 179 및 215 μm로 달리하여 제조한 필름제의 접착 강도를 측정된 결과 Table IV와 같이 탈착 중량이 77.2±10.2 g에서 254.±5.81 g으로 필름의 두께가 커질수록 접착강도가 비례하여 커짐을 알 수 있었고, 대조품 Taisho®-A의 탈착 강도는 163±27.4 g으로서 접착강도가 아주 우수 하였다.



Polymer	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1 ^a	H	H	-CHOHCHOH-	H
2	H	H	(ρ)--C ₆ H ₄	H
3	H	CH ₃	-CHOHCHOH-	H
4	H	CH ₃	(ρ)--C ₆ H ₄	H
5	H	-CH ₂ COOH	-CHOHCHOH-	H
6	COOH	H	-CHOHCHOH-	H
7	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃
8	H	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃

^aNoveon® AA-1

Figure 6-Chemical structure of polycarbophil.

표면 pH

필름의 표면 pH는 구강 점막에 대하여 자극을 유발한다. 처방 P-9로 설계하여 제조한 필름표면의 pH를 측정된 결과 필름 6매의 평균 pH는 5.7±0.14(S.E)로써 Bottenberg 등과 Parodi 등의 연구^{48,49)}에서 측정된 값보다 타액의 pH에 가까워서 구강점막에 대한 자극성은 없었으며 대조품 Taisho®-A도 유사한 값을 나타내었다.

함량 시험 및 함량 균일성

처방 P-9로 제조한 직경 10 mm의 시료 20매에 대하여 각 필름의 약물 함량을 분석한 결과를 Table III에 나타내었다. 즉, 평균함량은 1160.2±14.6 μg/매(mean±S.E)이었고, 대한약전 일반시험법 중 함량균일성 시험법에 따라 시험하였을 때, 상대 표준편차가 3.5%로 USP의 함량균일성시험 기준 6% 이내에 들어서 적합하였으며 통계적 유의성은 없었다.

약물 방출시험

구강점막에 적용하는 필름형은 구강내의 기계적 자극이나 타액에 영향을 받지 않고 일정한 속도로 약물을 방출하여야 하는데 이러한 약물 방출속도는 약물층의 고분자와 조성을 달리하여 약물 방출속도를 조절할 수 있다.⁵⁰⁾

생체 부착성 고분자의 선택은 구강점막 부착성 필름의 제조시 약물의 방출율, 접착성, 독성, 약물과의 반응성을 고려하여 신중하게 선택되어야 한다. 이온성 혹은 비이온성의 수용성과 불용성 hydrocolloid 고분자 들을 포함하여 여러 가지의 고분자가 점막부착성 고분자로서 사용될 수 있는데, 일반적으로 고분자의 극성이 크면 접착력이 크고, 분자 유동도가 커야 interdiffusion이 증가하여 밀착이 잘 된다고 알려

Table III-Content uniformity of mocoadhesive films containing dipotassium glycyrrhizate

Sample No.	Content of drug (mg)	Arithmetic variation (μg)	Sample No.	Content of drug (mg)	Arithmetic variation (μg)
1	1.133	-27	11	1.167	7
2	1.176	16	12	1.148	-12
3	1.138	-22	13	1.141	-19
4	1.158	2	14	1.146	-14
5	1.165	5	15	1.162	2
6	1.152	-8	16	1.176	16
7	1.179	19	17	1.164	4
8	1.178	18	18	1.150	-10
9	1.160	0	19	1.175	15
10	1.175	15	20	1.157	-3

져 있다. 점막부착성의 중요한 물리 화학적 성질로는 수소결합을 할 수 있는 많은 친수성 분자를 가져야 하며 또한 카보닐기가 많아서 음이온 상태가 되어야 하며, 점막과 조직 표면을 습윤할 수 있을 정도의 표면 장력이 있어야 하며, 일반적으로 분자량은 100,000 이상이 되어야 하고,^{34,35)} mucus network나 tissue device를 투과하기에 충분한 flexibility를 가져야 한다. 분자가 빠른 시간 내에 hydration이 되면 약물의 방출은 증가하나 느리게 hydration 된다면 부착시간은 증가하게 된다.³⁶⁾

EC^{41,42)}는 물에는 난용이나 각종 유기용매에 녹으며 무독, 무색, 무취, 무미이며 대개의 외부조건에서 매우 안정하나 가소화 되지 않은 EC 필름은 부서지기 쉬우며 적당한 필름 조성물을 얻으려면 필름 modifier가 필요하다.

이 실험에서 약물의 방출에 미치는 폴리머의 영향을 파악하고자, NV, HPC, EC, 구연산을 새로운 조성비로 섞어 약물층의 고분자 조성을 달리하여 제조한 시료의 약물 방출시험 결과를 Figure 7에 나타내었다. 즉, HPC가 1 g과 EC가 0.5 g 배합된 P-14가 방출이 제일 빠르고, HPC 양을 0.5 g으로 줄이고 EC를 0.5 g 배합한 P-15가 방출이 지연된 것을 알 수 있다. 즉, HPC의 조성비가 많을수록 방출이 지연되었다. 반면에 HPC 양을 달리하고 EC의 양을 0.05 g으로 동일하게 조합하였을 때의 방출은 Figure 8과 같이 대조품 Pattel[®]에 비하여 빠른 방출을 나타내었다. 이때의 방출은 HPC의 양 보다는 P-13에 배합된 TiO₂의 영향이 크게 나타나서 방출이 제일 늦고, TiO₂가 첨가되지 않은 P-9의 방출이 가장 빨랐으며 lag time도 빠르게 나타났다. 이는 TiO₂가 첨가되지 않아서 이로 인한 약물 방출의 지연을 피할 수 있기 때문으로 생각된다.

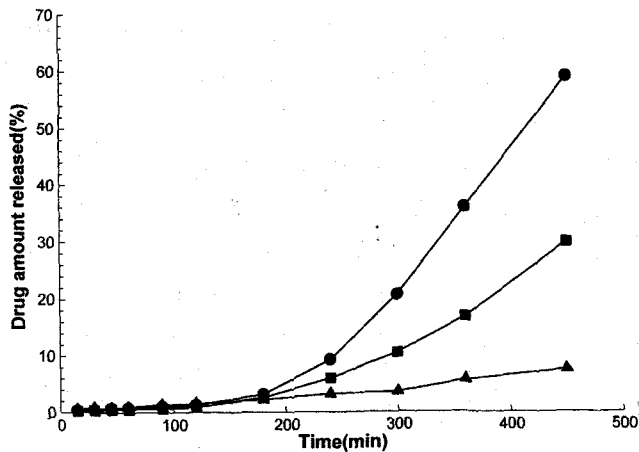


Figure 7-Release profiles of mucoadhesive films containing dipotassium glycyrrhizate and Pattel[®]. Key : -●- ; P-14, -■- ; P-15, -▲- ; Pattel[®].

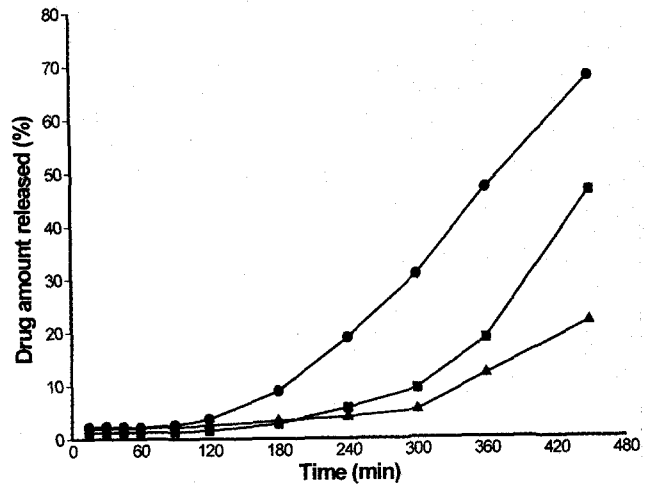


Figure 8-Release profiles of mucoadhesive films containing dipotassium glycyrrhizate. Key : -●- ; P-9, -■- ; P-6, -▲- ; P-13.

점막 자극

점막은 피부와 달리 각질층이 부족하여 외부로부터의 직·간접 자극에 대하여 방어력이 약하므로 필름에 의하여 자극이 일어나기가 쉽다. 따라서 필름제를 점막에 부착하고, 구강의 자극 유무를 CTFA safety testing guidelines⁵¹⁾의 판정 기준에 따라 관찰하였을 때 ① negative, 20 ② discoloration, slight sloughing, 0 ③ sloughing in several areas, 0 및 ④ ulceration, 0으로 시료 필름제의 구강 점막에 대한 자극은 없는 것으로 판정되었다.

결 론

부착성을 가진 고분자 Noveon[®] 및 HPC를 적정 비율로 조절하여 글리시리진산이칼륨과 함께 혼합하여 매트릭스를 제조하고, 그 위에 보호층을 전연하여 필름제를 만들 때, 필름의 두께 및 *in vitro* 부착시간 등을 감안하여 필름의 처방을 설계하고 pH, 유동성, 약물함량시험 및 방출시험 등을 실시한 결과 약제학적 성질은 다음과 같다.

1. 약물층 겔의 평균점도는 NV의 양에 비례하여 증가하였고 NV 단독으로 사용했을 경우보다는 HPC와 혼합하여 사용하였을 때의 점도가 더욱 크게 나타났다. 평균점도 3.68 Pa의 처방 P-9가 약물층 겔의 전연에 적합한 유동성을 나타내었다.

2. 필름의 전연 상태와 유연성 및 두께, *in vitro* 점착 시간을 고려해 볼 때 처방 P-6, P-9 및 P-13가 평균 두께 163, 179, 135 μm이며, 평균 점착시간 410분, 411분, 399분이었다. 또한 필름 표면의 pH는 5.7±0.14로 점막반응시험에 적합하였으며, 점착 강도는 172±11.51 g으로서 양호

하며 이는 필름의 두께에 비례하였다.

3. 필름 1매 당 평균 약물 함량은 $1160 \pm 14.6 \mu\text{g}$ 이고, 함량 균일성은 $\pm 3.5\%$ 로 USP 규격에 적합하였다.

4. 필름의 약물 방출양상은 Pattel정[®]에 비하여 방출이 빠르고 방출량도 많았으며, 폴리머는 HPC보다 에칠셀룰로스가 약물 방출을 지연시켰다.

따라서 실험에서 설계한 필름제형은 두께가 얇고 이물감과 점막 자극이 없고 생체부착성이 우수하며 지속적으로 약물의 방출을 조절할 수 있어서 아프타성 구내염의 국소치료에 적합한 제형으로 개발이 가능하다고 생각된다.

감사의 말씀

이 논문은 통상산업부 1998년도 공업기반기술 개발사업 지원비에 의하여 이루어 졌으며 이에 감사의 말씀을 드립니다.

문헌

- 1) H.R. Stanley, Management of patients with persistent recurrent aphthous stomatitis and Sutton's disease, *Oral Surg.*, **35**, 174-179 (1973).
- 2) D. Wray, E.A. Graykowski and A.L. Notkins, Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis, *Br. Med. J.*, **283**, 1569-1570 (1981).
- 3) S. Sotomatsu, Y. Takaishi, J. Hiroi, A. Namikata and N. Okano, *Skin Urology*, **21**, 138-144 (1959).
- 4) T. Ichikawa, S. Ishida, Y. Sakiya, Y. Sawada and M. Hanano, Biliary excretion and enterohepatic cycling of glycyrrhizin in rats, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 672-675 (1986).
- 5) R. Tschesche, G. Wulff, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 30*, W. Herz, H. Griesbach, G.W. Kirby, (Eds.), Springer, Wein, 461-471 (1973).
- 6) R. Takeda, S. Morimoto, K. Uchida, T. Nakai, M. Miyamoto, T. Hashiba, K. Yoshimitsu, K.S. Kim and U. Miwa, Prolonged pseudoaldosteronism induced by glycyrrhizin, *Endocrinol. Jpn.*, **26**, 541-547 (1979).
- 7) Y. Kiso, M. Tohkin, H. Hikino, M. Hattori, T. Sukamoto, T. Namba, Mechanism of antihepatotoxic activity of glycyrrhizin I, Effect free radical generation and lipid peroxidation, *Planta Medica*, **50**, 298-302 (1984).
- 8) H. Hikino, Antihepatotoxic activity of crude drugs, *Yakugaku Zasshi*, **105**, 109-118 (1985).
- 9) J. Kawakami, Y. Yamamura, T. Santa, H. Kotaki, K. Uchino, Y. Sawada and T. Iga, Kinetic analysis of glycyrrhetic acid, an active metabolite of glycyrrhizin in rats : Role of enterohepatic circulation, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 301-305 (1993).
- 10) R. Segal, S. Pisanty, R. Wormser, M. N. Sela, Anticariogenic activity of licorice and glycyrrhizine I, Inhibition of *in vitro* plaque formation by *streptococcus mutans*, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 79-81 (1985).
- 11) T.S. Gaginella, P.G. Welling and P. Bass, Nicotin base permeation through silicone elastomers : Comparison of dimethylpolysiloxane and trifluoropropyl methylpolysiloxane systems, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1849-1853 (1974).
- 12) A.M. Kligman, A biological brief on percutaneous absorption, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 521-560 (1983).
- 13) Y.W. Chien, Logics of transdermal controlled drug administration, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 497-520 (1983).
- 14) S.K. Chandrasekaran, Controlled release of scopolamine for prophylaxis of motion sickness, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 627-646 (1983).
- 15) H.S. Shah, K. Tojo and Y.W. Chien, Transdermal controlled delivery of verapamil, Determination of *in vivo/in vitro* relationship, *J. Control. Rel.*, **22**, 133-140 (1992).
- 16) Y.C. Huang, P.R. Keshary and Y.W. Chien, Improvement in transdermal bioavailability of nitroglycerin by formulation design, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**, 1255-1270 (1985).
- 17) Y.W. Chien, Advanced in transdermal systemic medication : *In Transdermal Controlled Systemic Medications*, Y. W. Chien (Ed.), Marcel Dekker, Inc., pp. 1-22 (1987).
- 18) V.M. Knepp, F.C. Szoka and R.H. Guy, Controlled drug release from a novel liposomal delivery system. II. Transdermal delivery characteristics, *J. Control. Rel.*, **12**, 25-30 (1990).
- 19) K.K.H. Chan, H.D. Ross, B. Berner, A.J. Piraino and V.A. John, Pharmacokinetics of a single transdermal dose of nicotine in healthy smokers, *J. Control. Rel.*, **14**, 145-151 (1990).
- 20) S.K. Jain, S.P. Vyas and V.K. Dixit, Effective and controlled transdermal delivery of ephedrine, *J. Control. Rel.*, **12**, 257-263 (1990).
- 21) I. Nozawa, Y. Suzuki and S. Sato, Application of a thermo responsive membrane to the transdermal delivery of non-steroidal antiinflammatory drugs and antipyretic drugs, *J. Control. Rel.*, **15**, 29-37 (1991).
- 22) F.D. Malkinson, Permeability of the stratum corneum : *In The Epidermis*, W. Montana and W.C. Lobiz (Eds.), Academic Press, New York, U.S.A., pp. 435 (1964).
- 23) R.K.J. Winkelmann, The relationship of the structure of the epidermis to percutaneous absorption, *Br. J. Dermatol.*, **81**, 12-19 (1969).
- 24) K.J. Ryan and M. Mezel, *In vivo* method for monitoring polysorbate 85 effect on epidermal permeability, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 671-673 (1975).
- 25) T. Yotsuyanagi, A. Molokhia, S. Hwang, N.F. Ho, G.L. Flynn and W.I. Higuchi, Systems approach to vaginal delivery of drugs I, development of *in situ* vaginal drug absorption procedure, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 71-76 (1975).
- 26) M. Yamaguchi, K. Tanno, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Disintegration test to measure lot-to-lot variations of vaginal tablets, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2314-2316 (1990).
- 27) E.G. Lovering, D.B. Black and M.L. Rowe, Drug permeation

- through membranes IV: Effect of excipients and various additives on permeation of chlordiazepoxide through poly-methylsiloxane membranes, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1224-1229 (1974).
- 28) Y.W. Chien and H.J. Lambert, Controlled drug release form polymeric delivery devices II: Differentiation between partition controlled and matrix-controlled drug release mechanisms, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 515-519 (1974).
 - 29) A.D. Keith, Polymer matrix considerations for transdermal devices, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 605-625 (1983).
 - 30) C. Benzera, Structure-activity relationships of skin haptens with a closer look at compounds used in transdermal devices, *J. Control. Rel.*, **15**, 267-270 (1991).
 - 31) T. Nagai and Y. Machida, Advanced in drug delivery: Mucosal adhesive dosage form, *Pharmacy International.*, pp. 196-200 (1990).
 - 32) A.H. Beckett and R.D. Hossie, Buccal absorption of drug: In *Handbook of Experimental Pharmacology*, B.B. Brodie and J.J. Gillette (Eds.), Springer, New York, U.S.A., pp. 25-29 (1971).
 - 33) T. Nagai and R. Konishi, Buccal/gingival drug delivery systems, *J. Control. Rel.*, **6**, 353-360 (1987).
 - 34) N.A. Peppas and P.A. Buri, Surface interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissue, *J. Control. Rel.*, **2**, 257-261 (1985).
 - 35) G. Hunt, P. Kearney and I.W. Kellaway, *Drug Delivery System (Fundamentals and Techniques)*, P. Johnson and J.G. Lloyd-Jones (Eds.), Ellis Horwood, Chichester, pp. 180 (1985).
 - 36) H. Park and J.R. Robinson, Physico-chemical properties of water insoluble polymers important to mucin/epithelial adhesion, *J. Control. Rel.*, **2**, 47-52 (1985).
 - 37) J.M. Gu, J.R. Robinson and S.H. Leurg, Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surface; structure-property relationships, *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst.*, **5**, 21-67 (1988).
 - 38) C.M. Lehr, J.A. Bouwstra, W. Kok, A.G. De Boer, J.J. Tukker, J.C. Verhoef, D.D. Breimer and H.E. Jurginger, Effects of the mucoadhesive polymer polycarboxiphil on the intestinal absorption of a peptide drug in the rats, *J. pharm. pharmacol.*, **44**, 402-407 (1992).
 - 39) L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig, *The theory and practice of industrial pharmacy*, LEA & FEBIGER, Philadelphia, U.S.A., pp. 365-369 (1986).
 - 40) Röhm Pharma., Information sheet, "Eudragit RS and RL", Germany (1982).
 - 41) D.J. Kent and R.C. Rowe, Solubility studies on ethylcellulose used in film coating, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 808-810 (1978).
 - 42) A.R. Ortiz Labrador and E.S. Ghaly, Chlorpheniramine maleate controlled release spheres, effect of ethylcellulose and dibutylsebacate level, *J. Control. Rel.*, **20**, 338-339 (1993).
 - 43) T. Mizobuchi, Y. Oji, S. Sako and K. Rokusa, Sheet-type buccal adhesive tapes for sustained drug delivery in oral cavity, *Jpn. Kokai Tokko Koho(A)*, 昭 **62**, 178513 (1987).
 - 44) K. Danjo, Y. Miyagawa, Y. Kitamura and A. Otsuka, Release of sodium guaiazulene-3-sulfonate from polymer film dosage form, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 3340-3342 (1992).
 - 45) B. Parodi, E. Russo, G. Caviglioli, S. Cafaggi and G. Bignardi, Development and characterization of a buccoadhesive dosage form of oxycodon hydrochloride, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **22**, 445-450 (1996).
 - 46) K.J. Choi, S.R. Ko and B.S. Jeon, Identification and quantitative determination of index component of Glycyrrhizae Radix from crude drug preparation containing Bupleuri Radix, *Kor. J. Pharmacogn.*, **20**, 227-232 (1989).
 - 47) H. Takayanagi, Y. Sawai, Medical adhesive tape for treatment of disease of the mouth mucosa, *Jpn. Kokai Tokko Koho*, 年 **2**, 60644 (1990).
 - 48) P. Bottenberg, R. Cleymaet, C. De Muynck, J.P. Remon, D. Coomans, Y. Michotte and D. Slop, Development and testing of bioadhesive, fluoride-containing slow release tablets for oral use, *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 457-463 (1991).
 - 49) A. Reinhold and P.M. Hans, Evaluation of laminated mucoadhesive patches for buccal drug delivery, *Int. J. Pharm.*, **49**, 231-240 (1989).
 - 50) 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 tablets, *Yakhak Hoeji*, **34**, 155-166 (1990).
 - 51) The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, *Technical guidelines, safety testing guidelines (Guidelines for evaluating mucous membrane irritation)*, The cosmetic, toiletry and fragrance Association, Inc., Washington D.C., U.S.A., pp. 1-6 (1981).