

메칠메타크릴레이트-부틸메타크릴레이트 공중합체 필름의 평가 및 니트로푸라존 방출의 속도론적 연구

전 인 구

동덕여자대학 약학과
(1987년 6월 27일 접수)

Evaluation of Methyl Methacrylate-Butyl Methacrylate Copolymer Films and Kinetics of Nitrofurazone Release

In Koo Chun

Department of Pharmacy, Dongduck Women's University

(Received June 27, 1987)

Methyl methacrylate-butyl methacrylate copolymer (MMBM)-dibutyl phthalate (DBP) films were investigated as a potential topical drug delivery system for the controlled release of nitrofurazone. The kinetic analysis of release data indicated that drug release followed a diffusion-controlled granular matrix model, where the quantity released per unit area is proportional to the square root of time. DBP of several hydrophobic plasticizers selected was found to give the highest release of nitrofurazone. However, hydrophilic plasticizers such as propylene glycol and polyethylene glycol 400 had no controlled release properties and acceptable film formation. The effects of changes in film composition, drug concentration, film thickness, pH of release medium, and temperature on the *in vitro* release of nitrofurazone were analyzed both theoretically and experimentally. The release rate constant (k') was found to be proportional to DBP content, pH, and the temperature of release medium, but independent of film thickness, and drug concentration in a range of 0.1-0.4% by weight. The linear relationship was found to exist between the log k' and DBP content. The release of nitrofurazone from MMBM-DBP (8:2) films was found to be an energy-linked process. Two energy terms were calculated; the activation energy for matrix diffusion was 13.45 kcal/mole, and the heat of drug crystal solvation was 27.26-29.34 kcal/mole. Observation of scanning electron micrographs and microscopic photographs showed that the incorporation of DBP in films increased markedly the particle size of nitrofurazone dispersed in the film matrix, comparing with the fine dispersion of nitrofurazone in pure MMBM film alone.

약물을 생체 불활성인 왁스¹⁻⁷⁾ 또는 고분자 매트릭스에 분산시켜 약물의 방출을 조절하려는 연구가 많이 진행되어 왔다. 약물의 부작용을 경감시키고 안전성과 유효성을 높이기 위하여 약물의 최적 이용의 수단으로서 고분자를 이용한 지속성 제제의 개발에 많은 관심이 집중되어 경구용 지속성 정제⁸⁻¹⁰⁾, 국소적용¹¹⁾ 및 체내 이식용^{12,13)} 및眼前 치료 시스템¹⁴⁾으로서의 응용으로까지 전개되고

있다.

고분자 매트릭스로부터의 약물방출은 고분자 물질의 종류, 공중합체중 상호 비율, 매트릭스의 입체구조, 약물농도 등¹⁴⁻¹⁷⁾에 의하여 조절될 수 있으며 필름 코팅에 의한 지속성 제제에 있어서도 필름을 통한 약물의 방출속도가 필름의 조성, 두께, 건조조건 등¹⁸⁾에 의해서 영향을 받는다.

고분자 매트릭스 또는 필름으로부터의 약물방

출의 연구에 응용된 고분자 물질로는 polyethylene (PE)¹⁹⁻²¹⁾, polyvinyl chloride (PVC)²²⁾, PVC-PE^{23,24)}, methyl acrylate-methyl methacrylate^{10,25,26)}, ethylcellulose (EC)^{27,28)}, EC-polyethylene glycol (PEG)²⁹⁾, lanolin alcohol³⁰⁾-EC³¹⁾, silicone 수지^{11,12,32,33)}, ethylene-vinyl acetate^{15,16,34)} 등이 소수성 고분자 매트릭스로 응용되었고 친수성 고분자로서는 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)^{7,9)}와 hydrogel¹³⁾이, 친수성 및 소수성 고분자를 병용한 예로는 EC-HPMC¹⁸⁾, hydroxypropyl cellulose (HPC)-polyvinyl acetate (PVA)¹⁵⁾ 등이 여러 약물의 방출조절 및 방출 특성의 연구에 이용되어 왔다.

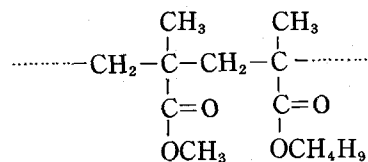
또한 이들 매트릭스로부터의 약물방출성 또는 피막의 물성 등을 조절하기 위하여 첨가제로서 EC에 PEG 4000²⁹⁾ 및 diethyl phthalate²⁸⁾ 등의 친수성 및 소수성 가소제가 검토되었고 lanolin alcohol-EC 필름에서도 propylene glycol (PG)과 cetanol³¹⁾을 첨가하여 필름의 경도와 탄성을 향상시키고 이로부터의 약물방출이 Higuchi의 확산식^{35,36)}에 따른다고 보고되었다. 왁스 매트릭스에서도 channeling agent로 계면활성제⁵⁾, povidone⁶⁾, acrylic acid⁷⁾ 등의 첨가로 방출 조절성이 인정되었다.

특히 피부를 통한 약물의 투과는 기체로부터의 약물방출 속도에 의존하여 기체가 고분자 필름인 경우에도 피부적용을 위한 치료 약제의 방출조절을 위한 시스템으로서의 응용이 가능하다³⁷⁾. 약물을 함유한 고분자 필름을 용액 또는 spray 형태로 피부에 적용하여 적용 부위에 즉시 피막을 형성하고 폐쇄 밀봉 효과가 얻어진다면 피부의 수분증산을 억제하고 피부의 온도를 높여 약제의 경피흡수가 용이해져 스테로이드, 항생제, 항균·항진균제 및 국소마취제와 같은 약제의 효과가 더욱 증대된다³⁸⁾. 이러한 spray-on bandage 또는 spray-on dressings은 상처치유, 환부의 오염방지, 세균으로부터의 병소보호, 붕대재료로서의 응용에 이용되어 왔다³⁹⁾.

피부 표면에 적용되는 필름 형성제는 적용시 신속히 건조되며 자극이 없고 유연하며 수분 투과성이 적절하고 피부 부착성이 강한 동시에 건조 후

피막 표면에는 점착성이 남지 않아야 한다⁴⁰⁾. 이와 같은 물성을 부여하기 위하여 PE, polyvinylidene chloride copolymer, cellulose acetate butyrate³⁹⁾, 아크릴계 수지⁴⁰⁾, polyamide 수지 및 EC^{41,42)} 등의 필름 형성제가 검토되었으며, 또한 필름의 유연성, 탄성, 수증기 투과성 등을 조절하기 위하여 multisterol mixture, tributyl citrate 및 hexadecyl alcohol 등^{37,41,42)}과 PG, PEG 200⁴⁰⁾ 및 프탈산알킬에스테르류³⁸⁾ 등이 응용된 바 있다.

본 연구에서는 이상과 같은 지견을 토대로 하여 새로운 약물 담체를 개발하기 위하여 경피치료 시스템 또는 국소적용 매트릭스로 별로 검토되지 않은 불활성 methyl methacrylate-butyl methacrylate copolymer⁴³⁾(이하 MMBM으로 약함)를 필름 형성제로 사용하였다. 이 물질은 필름 형성능이 강하고 피부 자극성이 없다⁴⁴⁾. 모델 약물로는 소수성인 니트로푸라존을 선택하여 약물이 분산된 필름을 제조하고 이의 고분자 필름으로부터의 약물방출 특성을 속도론적으로 고찰하였다. 또한 소수성 및 친수성 가소제를 MMBM 필름에 첨가하고 약물방출속도에 미치는 수증 가소제류의 영향과 가소제의 농도, 약물농도, 시험액의 pH 및 온도의 영향 등을 검토하였다.



MMBM

실험방법

재료 및 기기

재료로는 MMBM (Plastoid[®] B, 평균분자량 200,000, Rohm Pharma GmbH), 니트로푸라존 [U.S.P. XXI, 용점 238°(α형)⁴⁵⁾], dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP), dibutyl phthalate (DBP) 및 di-2-ethylhexyl phthalate (Junsei Chem. Co., Ltd., 특급), PG 및 PEG 400 (Wako Pure Chem. Ind. Co., Ltd., 일급), N,N-diethyl-

m-toluamide(Tokyo Kasei Co., Ltd., 특급) 등을 사용하였으며 시험액으로 pH 6.90 인산염 완충액, pH 1.41 KCl-HCl 완충액 및 pH 2.55, pH 4.0 McIlvaine 완충액을 사용하였고 기타 시약은 시판 일급품 또는 특급품을 썼다.

기기로는 spectrophotometer (Sequoia-Turner, model 330-047), 항온진탕수욕장치 (Karl Kolb, model 171-100, 정밀도 0.25°C), 디지털 교반기 (IKA, model RW 20 DZM), pH 미터 (Nova model 303) 및 두께 측정기 (Mitutoyo, 정밀도 0.01mm) 등을 사용하였다.

필름의 제조

Khan 등³¹⁾의 방법을 다소 수정하여 준용하였다. MMBM, 가소제 및 니트로푸라존을 일정비율로 하고 10% 용액이 되도록 하여 초산에칠에 넣어 하룻밤 방치하여 녹였다. 이 액 10ml를 정확히 취하여 미리 무게를 달아 수평으로 놓은 페트리접시(면적 64cm²)에 가만히 넣고 깔대기를 거꾸러 하여 덮고 실온에서 24시간 서서히 용매를 증발시켜 완전히 건조하였다. 건조의 완결은 항량으로 건조하여 확인하였다. 필름 코팅한 페트리접시는 실리카겔 데시케이터에서 24시간 보관하여 사용하였다.

필름의 두께 측정

필름의 두께 측정에 사용한 시료는 페트리접시(내경 9.0cm)에 수은을 넣고 수은 표면에 필름의 10% 초산에칠용액을 5, 10, 15 및 20ml씩 각각 넣어 앞의 필름의 제조와 같게 조작하여 만들었다. 필름을 수은 표면으로부터 조심스럽게 박리시키고 실리카겔 데시케이터에 넣어 24시간 방치한 다음 6개 부위의 두께를 측정하여 그 평균 값을 두께로 하였다.

용해도 측정

니트로푸라존 일정 과량을 30ml 삼각플라스크에 넣고 물 및 완충액(pH 1.41, 2.55, 4.0 및 6.90)을 각각 15ml씩 넣고 37°C에서 용해평형에 도달할 때까지 72시간 이상 진탕하였다. 시료 채취전 진탕을 멈추고 과량의 약물을 가라앉힌 다음 미리 37°C에서 24시간 이상 방치한 0.45 μm filter (Millex® -HA)로 여과하였다. 여과지에의 약물흡착으로 인한 용해도 값의 감소를 피하기 위하여 처음 여액 5ml는 버리고 다음 여액을 취하

였다. 이 액을 pH 6.9 인산염 완충액으로 적절히 희석하고 같은 완충액을 대조로 하여 파장 375nm⁴⁵⁾에서 흡광도를 측정하고 따로 작성한 검량선으로부터 용해도를 산출하였다.

필름중 용해성 시험^{12,30)}

필름의 건조 무게에 대하여 DBP를 0, 10, 20 및 30% 함유시킨 MMBM-DBP의 10% 초산에칠용액을 각각 2.0ml씩 미리 무게를 단 30ml 평저 삼각플라스크의 기저에 넣고 마개를 비스듬히 하여 24시간 건조시키고 실리카겔 데시케이터에서 24시간 방치한 후 무게를 달아 필름의 무게를 구한 다음 니트로푸라존의 pH 6.90 인산염 완충액 용액(10 μg/ml)을 각각 10ml씩 정확히 넣고 마개를 밀친 다음 37°C에서 72시간 분배 평형에 도달할 때까지 진탕하였다. 다음 수층의 흡광도를 375nm에서 측정하였다. 또 수층을 완전히 제거한 다음 필름에 초산에칠 10ml를 정확히 넣어 녹이고 초산에칠을 대조로 하여 흡광도를 측정하고 필름 중의 니트로푸라존의 용해도를 Iyer 등의 식³⁰⁾에 따라 구하였다.

방출속도 측정

니트로푸라존이 분산된 필름으로부터의 약물방출 시험은 Iyer 등^{30,31)}의 방법을 다음과 같이 준용하여 행하였다. 방출용기로는 1l 평저 비이커를 사용하여 필름 코팅한 페트리접시를 방출용기의 중앙에 장치한 다음 직경 5.0cm의 프로펠라 교반익이 페트리접시의 필름 윗면 10mm 위치에 놓이도록 고정시켰다. 37°C로 예열한 시험액 250ml를 넣고 37°C를 유지시키면서 100±1rpm으로 교반하였다. 이 기간중 수분의 증산을 막기 위하여 방출용기를 알루미늄포일로 밀폐하였다²⁹⁾. 일정 시간마다 8시간에 걸쳐 5.0ml를 취하고 즉시 시험액 5.0ml를 보충하여 용량을 일정하게 유지시켰다. 채취한 액에 대하여 시험액을 대조로 하여 파장 375nm에서 흡광도를 측정하고 검량선으로부터 방출량을 산출하였다. 이 파장에서 가소제류에 의한 흡광도 영향은 전혀 없었다. 방출량은 3회 이상 시험을 실시하여 얻은 평균 값으로 하였다.

주사형 전자현미경 및 광학현미경 관찰

제조된 필름의 표면 및 약물분산 상태를 검토하기 위하여 약물방출 전후의 필름을 시료로 하여 주사형 전자현미경 사진을 촬영하였다. 시료를 금증

착기 (Eiko Engineering Ioncoater, IB-3)에 넣고 진공도 0.15 Torr, 이온전류 7mA의 조건에서 7분간 필름 표면을 순금으로 피복하여 촬영용 시료로 하였다. 이것을 주사형 전자현미경 본체 (Hitachi S-510형) 내에 장착하고 가속전압 15 kV에서 촬영하였다.

필름의 현미경 관찰은 카메라가 부착된 현미경 (Olympus FHA 211357)을 써서 200배 배율로 필름중 약물 입자의 분산 상태를 관찰하였다.

실험결과 및 고찰

고분자 매트릭스로부터의 약물방출 기구

얇은 필름에 분산된 약물의 방출은 고분자 매트릭스의 diffusion-controlled transport에 관한 Higuchi의 식으로 처리될 수 있다. 평평한 균질계에 있어서는 다음의 (1)식으로 나타낼 수 있다³⁵⁾

$$Q = [D(2A - C_s) C_s t]^{1/2} \quad (1)$$

이 식에서 Q는 t시간 후 노출된 단위 면적당 방출된 약물량, D, A 및 C_s는 각각 약물의 확산계수, 매트릭스 중 초기 약물농도 및 매트릭스 중 약물의 용해도이다. 한편 과립형 매트릭스이고 약물이 모세망목을 통하여 필름의 평면으로부터 시험액으로 방출해 나간다면 시간 t에 있어서 매트릭스의 단위 표면적당 방출된 약물량 Q는 다음의 (2)식으로 표시할 수 있다³⁶⁾

$$Q = \left[\frac{\epsilon}{\tau} D (2A - \epsilon C_s) C_s t \right]^{1/2} \quad (2)$$

여기서 C_s 및 D는 각각 방출시험액 중 약물의 용해도 및 확산계수이며 ε 및 τ는 각각 매트릭스의 다공도 (porosity) 및 屈曲度 (tortuosity)를 나타낸다.

균질계에 있어서는 약물의 방출이 시간의 제곱근에 정비례하므로 (1)식은 (3)식으로 간략화 될 수 있다.

$$Q' = k' t^{1/2} \quad (3)$$

Q'가 필름의 표면적 S로부터 방출된 약물량이라고 하면 Q'=QS가 되며 k'=kS가 된다. 단 k는 다음의 (4)식으로 표시되는 방출속도정수이다.

$$k = [D(2A - C_s) C_s]^{1/2} \quad (4)$$

또 (3)식은 방출 과정을 통하여 k값이 일정하면 과립형 매트릭스인 경우에도 적용되어 (5)식으로 표시된다.

$$k = \left[\frac{\epsilon}{\tau} D (2A - \epsilon C_s) C_s \right]^{1/2} \quad (5)$$

(3)식에서 k'는 필름의 표면적 S로부터 방출된 약물의 방출속도 정수이며 이 식으로부터 t^{1/2}에 대하여 Q'를 plot하여 직선관계를 얻을 수 있고 기울기로부터 바로 k'값을 구할 수 있다.

한편 매트릭스로부터의 약물방출 양식은 (6)식과 같은 1차식에 따른다고도 보고되었다^{37,41)}

$$\log A' = \log A_0 - \frac{Kt}{2.303} \quad (6)$$

단 A'는 t시간 후 매트릭스 중에 남아 있는 약물량 (A'=A₀-Q')이며 A₀는 초기의 약물량을 나타낸다.

Borodkin 등¹⁵⁾, Samuelov 등²⁹⁾, Lee 등²⁸⁾ 및 Iyer 등³⁰⁾은 고분자 매트릭스형 필름을 만들고 이로부터의 약물방출 데이터를 (3)식과 (6)식에 각각 적용시켜 직선성의 상관계수를 구하고 이를 비교하여 약물방출 양식이 확산에 따른다고 보고

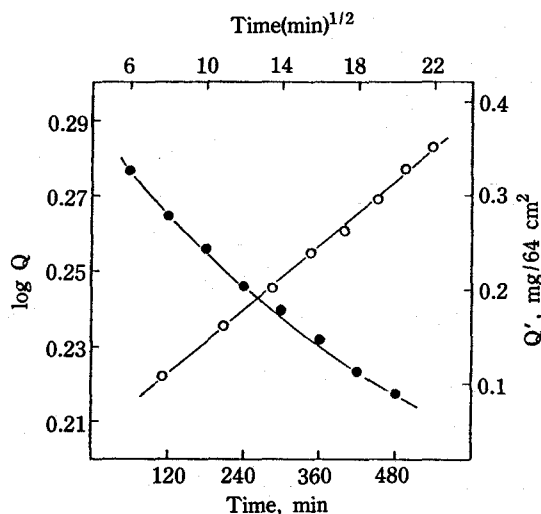


Figure 1—Comparison between first-order release treatment and Q' versus t^{1/2} treatment of data from a film containing 0.2% nitrofurazone at a 8:2 ratio of MMBM-DBP.

Key: ●, log Q' versus t and ○, Q' versus t^{1/2}

Table I—Comparison between Linearizations of Release Rate Data by First-Order and Diffusion Treatments for a 0.2% (w/w) Nitrofurazone in MMBM-DBP Films.

MMBM-DBP ratio, w/w	First-order			Diffusion control		
	$K \times 10^4, \text{min}^{-1}$	t_{lag}, min	Correlation coefficient	$k' \times 10^2, \text{mg}/64\text{cm}^2\text{min}^{1/2}$	t_{lag}, min	Correlation coefficient
10:0	0.207	-660.5	-0.9098	0.223	-183.3	0.9104
9.5:0.5	0.645	-232.0	-0.9854	0.374	-1.422	0.9704
9.0:1.0	1.281	-273.4	-0.9853	0.738	-5.673	0.9940
8.5:1.5	2.396	-260.5	-0.9905	1.295	-6.692	0.9978
8.0:2.0	2.776	-200.8	-0.9903	1.665	1.187	0.9989
7.0:3.0	7.228	-159.6	-0.9925	3.310	-13.180	0.9993

하였다. 본 연구에서는 니트로푸라존의 방출양식을 규명하기 위하여 DBP를 20% (w/w) 함유하는 MMBM-DBP 필름 (표면적 64 cm^2) 으로부터 방출된 약물량을 가지고 (3)식과 (6)식에 따라 plot 한 결과 Fig. 1과 같은 profile을 얻었다. 각 각을 최소자승법으로 처리하여 구한 상관계수 (r) 는 (3)식에 의한 것이 0.9989 이었으며 (6)식에 의한 것은 -0.9903으로 나타나 Higuchi의 확산식에 더 잘 적용되는 것으로 보였다. 또 DBP를 여러 농도로 첨가하여 만든 MMBM 필름에 대해서도 니트로푸라존의 방출 데이터를 각각 (3)식과 (6)식에 적용하여 plot 하고 최소 자승법으로 처리하여 구한 상관계수는 Table I에서와 같이 확산식에서는 0.9104~0.9993으로 1차식에 의한 -0.9098~-0.9925보다 높은 값을 보여 주었다. 두 식의 직선관계로부터 얻은 lag time도 확산식 모델에서는 MMBM 필름 단독을 제외하고는 모두 14 분 이내의 짧은 값을 보여 주었으나 1차식 모델에서는 매우 불합리하고 큰 음의 값을 나타내었다. 이로 볼 때 MMBM-DBP 필름으로부터의 니트로푸라존 방출은 Higuchi의 확산식에 따른다고 볼 수 있으나 상관계수가 -0.980 이상을 보인 1차식도 무시할 수 없으므로 두 식의 미분형을 이용하여 다시 더 확인하였다.^{2,29)}

(3)식을 미분하면 확산이 율속인 경우 방출속도 (dQ'/dt)는 Q' 의 역수에 비례하는 (7)식이 얻어진다.

$$\frac{dQ'}{dt} = \frac{k'}{2Q'} \quad (7)$$

여기서 Q' 는 t 시간 동안 방출된 총 약물량이다. 또 1차식인 (6)식 미분하면 dQ'/dt 는 Q' 에 비례하는 (8)식이 얻어진다.

$$\frac{dQ'}{dt} = KA - KQ' \quad (8)$$

dQ'/dt 는 Q' - t plot의 기울기를 측정하여 구하였으며 Fig. 1의 데이터를 가지고 각각 $1/Q'$ [(7)식] 및 Q' [(8)식]에 대하여 dQ'/dt 를 plot한 것이 Fig. 2이다. 각각의 최소자승법에 의한 직선의 상

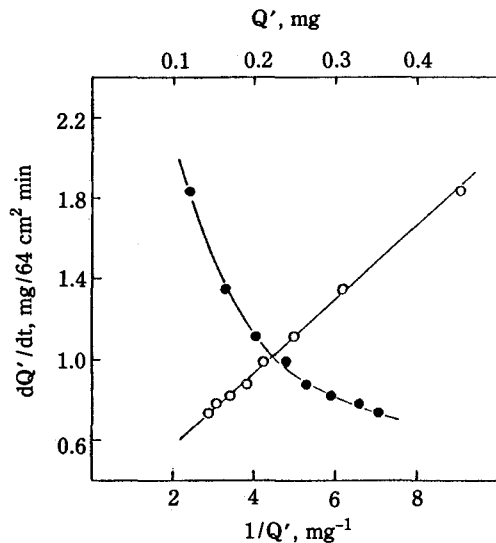


Figure 2—Plots of release rate into pH 6.90 buffer of 0.2% (w/w) nitrofurazone from MMBM-DBP (8:2) film against the amount of drug release (Q') and the reciprocal of the amount of drug release ($1/Q'$).

Key: ●, dQ'/dt versus Q' and ○, dQ'/dt versus $1/Q'$

Table II—Comparison of Parameters of Linearity Obtained from Plots of Release Rate against the Reciprocal Amount ($1/Q'$) and the Amount (Q') of Nitrofurazone^a Released.

MMBM-DBP ratio, w/w	Correlation coefficient	
	Rate versus	Rate versus
	Q'	$1/Q'$
10:0	-0.7220	0.7569
9.5:0.5	-0.8305	0.9490
9.0:1.0	-0.9120	0.9552
8.5:1.5	-0.9400	0.9946
8.0:2.0	-0.9455	0.9989
7.0:3.0	-0.9684	0.9965

^aNitrofurazone was incorporated into films in 0.2% by weight.

관계수는 (7)식에 의한 것이 0.9988로 (8)식에 의한 -0.9455보다 훨씬 컸다. 또한 DBP의 함유량이 다른 6종의 필름으로부터 얻은 니트로푸라존의 방출데이터를 가지고 각각의 dQ'/dt 의 값을 $1/Q'$ 및 Q' 에 대하여 최소자승법으로 fitting하였을 때의 상관계수를 Table II에 표시하였다. 이에서 보면 (7)식에 의한 상관계수가 (8)식에 의한 상관계수보다 훨씬 크게 나타나 DBP를 15% 이상 함유하는 MMBM-DBP 필름으로부터의 니트로푸라존의 방출양식은 Higuchi의 확산식에 더 잘 맞음을 확인할 수 있었다. 한편 DBP를 10% 이하로 함유하는 경우 (7)식과 (8)식에 관계없이 상관계수가 다소 떨어지는 것은 초기약물량 (2mg)에 대하여 8시간 방출 후 9% 이하 밖에 방출되지 않

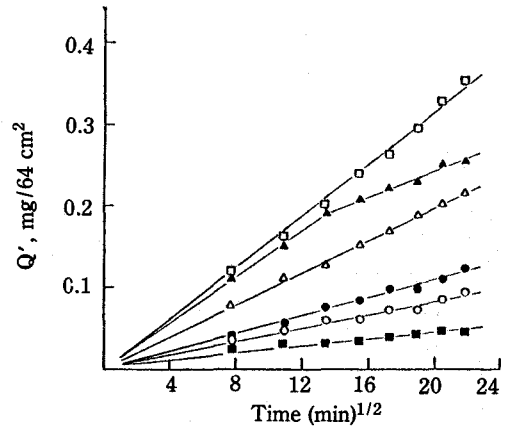


Figure 3—Effect of several plasticizers on the release of nitrofurazone from MMBM-plasticizer (8:2) films at pH 6.90 and 37°C.

Key: ■, MMBM film alone; ○, dimethyl phthalate; ●, diethyl phthalate, △, N,N-diethyl-*m*-toluamide; ▲, di-2-ethylhexyl phthalate, and □, dibutyl phthalate.

아 흡광도 값이 작고 방출속도가 다소 불균일하였기 때문으로 생각된다.

약물방출에 미치는 수종 가소제류의 영향

MMBM에 소수성 가소제로서 DMP, DEP, DBP, di-2-ethylhexyl phthalate 및 diethyl-*m*-toluamide를 각각 전체 필름무게의 20% (w/w)를 함유시키고 니트로푸라존을 0.2% (w/w) 함유시킨 필름으로부터 pH 6.90 및 37°C에서 8시간에 걸쳐 방출시험을 행하였다. 니트로푸라존의 방출량을 $t^{1/2}$ 에 대하여 plot하여 비교한 결과 Fig. 3에서 보는 바와 같이 DBP > di-2-ethylhexyl phthalate > N, N-diethyl-*m*-toluamide >

Table III—Effect of Several Plasticizers^a on the Release Rate Constants ($Q'/t^{1/2}$) for MMBM Films containing 0.2% (w/w) Nitrofurazone at pH 6.90 and 37°C.

Plasticizer ^a	$k' \times 10^2$, mg/64cm ² min ^{1/2}	t_{lag} , min	Correlation coefficient
No plasticizer	0.223	-183.3	0.9104
Dimethyl phthalate	0.417	-1.15	0.9806
Diethyl phthalate	0.546	0.19	0.9926
Dibutyl phthalate	1.665	1.19	0.9989
Di-2-ethylhexyl phthalate	1.383	-0.02	0.9954
N,N-Diethyl- <i>m</i> -toluamide	0.975	-0.02	0.9980

^aPlasticizer concentrations were all 20% (w/w) of dry film weight.

DEP>DMP>MMBM 단독의 순으로 니트로푸라존의 방출량을 증가시켰다. 또 Fig. 3의 regression line으로부터 방출속도정수($\text{mg}/64 \text{ cm}^2 \text{ min}^{1/2}$), lag time 및 상관계수를 구하였으며 그 결과는 Table III과 같다. 이에서 보면 MMBM 단독을 제외하면 모두 상관계수가 컸으며 lag time이 2분 이내로 수증 가스제류의 첨가시에도 확산식에 잘 맞았다. MMBM 단독인 경우는 k' 값이 $0.00223 \text{ mg}/64 \text{ cm}^2 \text{ min}^{1/2}$ 으로 매우 작고 상관성이 감소된 반면 가스제류 20% 함유시킨 경우는 모두 k' 값을 증가시켰다. 그중 DBP가 약물방출증대효과가 가장 커서 니트로푸라존의 방출속도를 MMBM 단독에 비하여 7.47배 증가시켰다.

한편 DEP²⁸⁾는 EC 필름에 응용되어 살리실산의 방출속도를 증가시켰다고 보고되었으나 MMBM 필름에서의 니트로푸라존의 방출은 프탈산알킬에스테ルの 알킬기가 클수록 방출속도를 증대시키는 경향을 나타내었다. di-2-ethylhexyl phthalate는 18분 이후부터 負의 편차를 보였는데 이는 매트릭스 구조의 변화에 의한 것으로 생각된다²⁵⁾. 또 N, N-diethyl-*m*-toluamide⁴⁶⁾는 크림 및 연고제에 배합될 경우 스테로이드, 국소마취제, 항생제 등의 경피흡수 증진제로서의 유용성이 있다고 보고되었다. MMBM 필름에 있어서도 니트로푸라존의 방출을 4.37배 증가시켰으나 시간이 경과함에 따라 필름에 담홍색이 나타나 N, N-diethyl-*m*-toluamide와 니트로푸라존 간의 어떤 상호작용이 예상되었다. 또한 lanolin wax(Lanfrax®, Emery)와 lanolin oil(Lantrol®, Emery)도 가스제로 MMBM 필름에 적용하여 보았으나 상용성이 매우 불량하여 응용성이 없었다.

소수성 가스제가 20% 첨가된 경우 모두 방출시험 8시간까지 전혀 페트리접시로부터의 박리현상이 관찰되지 않았고 필름의 부착성과 유연성이 높았으나 MMBM 단독인 경우는 필름 가장자리에 약간의 틈이 보였고 필름도 유연성이 없었다.

한편 MMBM에 친수성 가스제로서 PG와 PEG 400을 각각 20%씩 첨가하고 니트로푸라존을 0.2%로 함유시킨 필름의 제조시 초산에철이 휘산된 후 필름에는 크고 작은 기공이 수없이 형성되었고 불균일하였다. 이를 가지고 방출시험을 행한 경우 교반 1~2시간 후부터는 모두 페트리접시의 밑면

으로부터 박리되었으며 약물방출량도 2시간대에 PG를 첨가한 경우는 초기량의 약 22%가, PEG 400의 첨가시는 약 60%가 방출되고 이후부터는 거의 방출량의 증가를 보여 주지 않았다. 이로 볼 때 MMBM 필름에 PG나 PEG 400과 같은 친수성 가스제를 응용하는 것은 MMBM과의 상용성, 피부 부착성 및 약물방출의 조절성 면에서 바람직하지 않다고 생각된다.

방출속도에 미치는 DBP 농도의 영향

DBP가 니트로푸라존의 방출속도를 가장 크게 증가시켰음에 착안하여 MMBM-DBP 필름중 니트로푸라존의 농도를 0.2%로 일정하게 하고 DBP의 농도를 0~30% (w/w)로 변화시켜 필름을 제조하고 이로부터 약물방출속도를 측정하였다. 그 결과 Table I 및 Fig. 4와 같이 DBP의 함량이 증가됨에 따라 니트로푸라존의 방출속도가 현저히 증대하였다.

이러한 방출속도의 증가가 DBP의 증량으로 인한 니트로푸라존의 시험액으로의 분배가 커진 것에 기인하였는지를 검토하기 위하여 DBP를 0, 10, 20 및 30% 되게 MMBM-DBP 필름을 제조하고 이것으로의 니트로푸라존의 분배 정도를 측정하였으나 DBP의 첨가량에 관계없이 필름중에는 니트로푸라존이 거의 검출되지 않았다 ($\ll 0.$

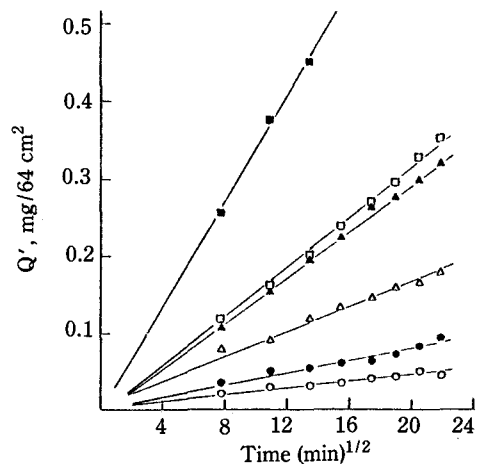


Figure 4—Drug release into pH 6.90 phosphate buffer from films containing 0.2% (w/w) nitrofurazone at different concentrations (% (w/w) of dibutyl phthalate in dry films.

Key: ○, 0%; ●, 5%; △, 10%; ▲, 15%; □, 20% and ■, 30%

0228 mg/g). 이로 볼 때 니트로푸라존은 필름중에 거의 전량이 분산되어 있어 diffusion-controlled granular matrix model^{12,30)}에 따름을 알 수 있었다.

고분자 필름중 DBP의 fraction에 대하여 방출속도정수를 plot한 결과 正의 굴곡을 보여주었으나 방출속도정수의 대수값을 plot한 경우는 DBP fraction이 0.15까지는 Borodkin과 Turker의 (9)식¹⁵⁾에 따라 양호한 직선성 ($r=0.9990$)을 나타내었다 (Fig. 5).

$$\log k' = k_D f_{DBP} + \log k_{MMBM} \quad (9)$$

여기에서 k_D 는 약물, 고분자 및 약물농도에 대한 고유한 정수이고 f_{DBP} 는 DBP의 필름중 fraction이며 k_{MMBM} 은 MMBM 필름으로부터의 약물방출속도정수이다.

(4)식의 균일 매트릭스계에서는 DBP의 증가에 따라 k' 가 커지는 것은 DBP의 첨가로 친수성이 커진 매트릭스 내에서의 약물의 용해도 C_s 가 커진 것으로 설명할 수 있으나 DBP가 증가되도 니트로푸라존의 매트릭스에서의 용해와 분배가 거의 일어나지 않았으므로 (4)식의 관계로는 설명할 수

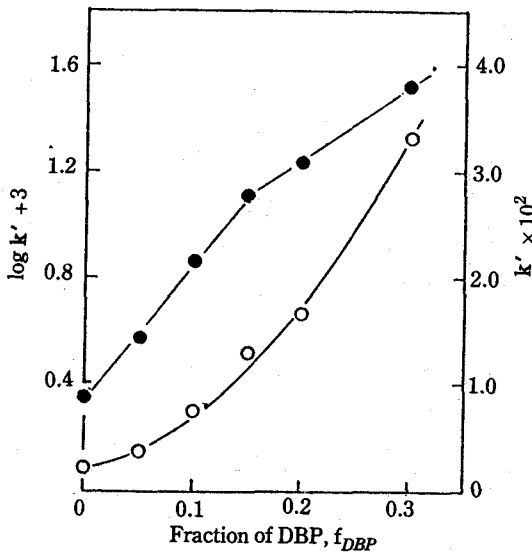


Figure 5—Relationship of $\log k'$ to the fraction of dibutyl phthalate (DBP) in films. Drug release was into pH 6.90 phosphate buffer.

Key: ○, $k' - f_{DBP}$ plot and ●, $\log k' - f_{DBP}$ plot

없다. 그러나 이와 같은 결과는 (5)식을 이용하면 DBP의 증가로 매트릭스 내의 다공도가 증가하고 굴곡도가 감소하여 필름의 수화현상을 증가시키므로 k' 가 커진 것으로 생각되며¹⁵⁾ MMBM-DBP 필름은 과립형 매트릭스임이 확인되었다. 이와 같은 관계는 HPMC-PVA¹⁵⁾, EC-PEG 4000²⁹⁾ 및 EC-DEP²⁸⁾ 필름에서도 관찰되었다.

한편 DBP의 fraction이 0.15를 넘는 경우에는 負의 굴곡을 보여 주었는데 이는 DBP의 양이 15%를 넘으면서부터 고분자 필름중 다공도가 점차 감소된 때문으로 생각된다. 또한 DBP의 fraction이 0.15까지 증가될 때까지는 필름 표면의 점착성이 거의 인정되지 않았으나 그 이상 0.3까지 증량해 감에 따라 표면 점착성이 현저히 높아져 갔던 점도 이같은 사실을 뒷받침한다.

주사형 전자현미경 및 광학현미경 관찰

DBP를 0 및 20% 함유하는 MMBM 필름에

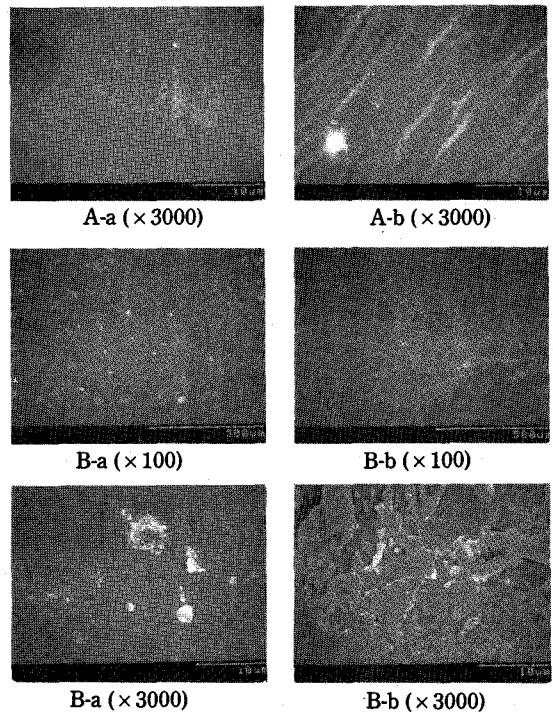


Figure 6—Scanning electron micrographs of films.

Key: A, pure MMBM film before drug release (a) and pure MMBM film after drug release for 8 hours (b); B, 8:2 MMBM-DBP films before drug release (a) and after drug release for 8 hours (b)

대하여 약물방출시험 전후에 있어서 필름 표면을 주사형 전자현미경으로 관찰한 결과는 Fig. 6과 같다. DBP를 함유하지 않는 MMBM 단독 필름에서는 방출 시험전에는 표면이 치밀하여 표면의 약물 입자도 3000×에서 0.7 μm 이하의 미세한 입자로 관찰되었다. 방출시험 후에도 필름은 치밀하였고 세공이 관찰되지 않았으나 단지 시험액의 수화에 의하여 표면의 굴곡이 현저히 증대된 것을 볼 수 있었다. 한편 DBP를 20% 함유하는 필름에서는 방출시험전 표면에 7 μm 전후의 약물입자가 많이 응집 또는 분산되어 있음을 볼 수 있었고 방출 후에는 표면에 수화현상과 세공을 볼 수 있었다. 이로 볼 때 DBP가 없는 경우 니트로푸라존이 콜로이드상태 또는 미세입자로 분산된 필름이 얻어지나 DBP가 증가되면 니트로푸라존이 용매의 휘산에 따라 결정화가 일어나며 이것이 서로 응집하여 다공도를 증가시키고 시험액의 침투 및 수화³⁷⁾를 용이하게 하여 약물방출속도를 증가시켰다고 생각된다⁴⁷⁾.

Fig. 7의 광학현미경 사진에서도 앞의 결과를 뒷받침한다. 다만 방출시험 후에는 DBP 함유에 관계없이 응집된 약물입자가 다시 균등하게 분산되었다. 이는 방출시험중 수화현상에 의하여 응집입자가 재분산된 것으로 소수성 상호작용에 의해서 니트로푸라존이 소수성 매트릭스와의 친화성보다는 수화된 매트릭스에 친화성이 더 큰 때문으로 설명할 수 있다.

방출속도에 미치는 보존기간의 영향

MMBM-DBP (8:2) 필름을 제조하여 24시간 실리카겔 데시케이터에 보존한 다음 일정 시간마다 방출시험을 행하고 니트로푸라존의 방출속도정수를 구하였다. Table IV에서 보는 바와 같이 보존시간이 길어짐에 따라 방출속도정수가 약간 감

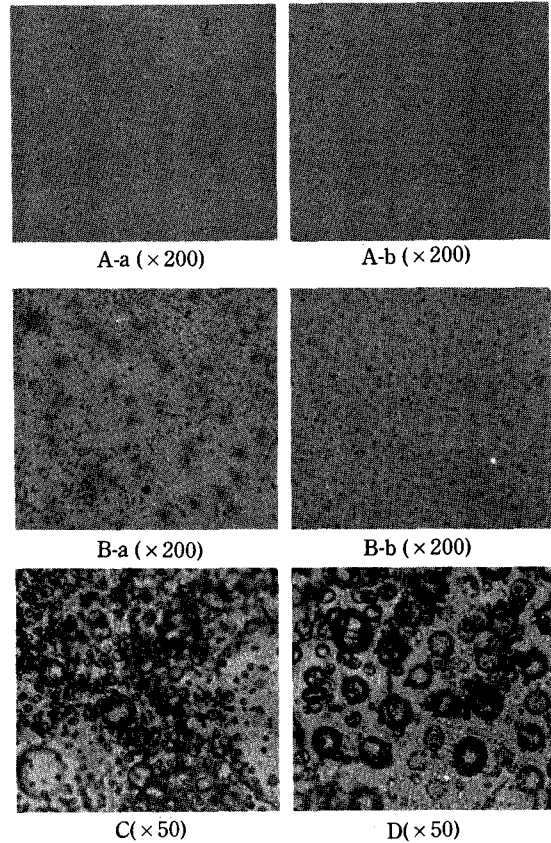


Figure 7—Microscopic photographs of MMBM films containing 0.2% nitrofurazone.

Key: A; pure MMBM film before drug release(a) and after drug release for 8 hours (b); B; 8:2 MMBM-DBP film before drug release (a) and after drug release for 8 hours (b); C, 8:2 MMBM-PG film after drug release for 8 hours and D, 8:2 MMBM-PEG 400 film after drug release for 8 hours

소되는 경향을 보였으나 비교적 안정된 고분자 매트릭스를 이루고 있음을 알 수 있다.

Table IV—Effect of Storage Period on Nitrofurazone Release from MMBM-DBP (8:2) Films at pH 6.90 and 37°C.

Storage period, hr	$k' \times 10^2$, mg/64 cm ² min ^{1/2}	t_{lag} , min	Correlation coefficient
15	1.678	-0.067	0.9981
43	1.665	1.187	0.9989
87	1.650	5.610	0.9983
158	1.526	0.140	0.9991

Table V—Relationship of $k'(Q'/t^{1/2})^a$ to the Initial Nitrofurazone Concentration in MMBM-DBP(8:2) Films.

Drug conc., ^{b)} % (w/w)	pH 6.90 Phosphate buffer ^{c)}			Water ^{c)}		
	$k' \times 10^2$	t_{lag} min	Correlation coefficient	$k' \times 10^2$	t_{lag} min	Correlation coefficient
^{a)} 0.05	0.850	0.076	0.9993	0.818	0.004	0.9966
0.1	1.565	-0.033	0.9981	1.359	-2.900	0.9968
0.2	1.665	1.187	0.9989	1.309	0.405	0.9974
0.3	1.700	-10.357	0.9927	1.549	5.914	0.9957
0.4	1.635	1.572	0.9993	1.485	-7.290	0.9947

^{a)}All the release rate constants (mg/64 cm²min^{1/2}) and correlation coefficients were computed from the linear regression analysis. ^{b)} Drug concentration by weight in dry film. ^{c)} Release into pH 6.90 phosphate buffer and water at 37°C.

방출속도에 미치는 약물농도의 영향

MMBM-DBP (8 : 2) 필름중 니트로푸라존의 농도를 0.05, 0.1, 0.2, 0.3 및 0.4%로 변화시켜 방출속도에 미치는 약물농도의 영향을 37°C에서 pH 6.90 인산염완충액 및 물을 시험액으로 하여 검토하였다. $Q' - t^{1/2}$ profile은 모두 양호한 직선성을 보여 주어 Higuchi의 확산식에 잘 적용되었으며 k' 는 시험액에 관계없이 약물농도가 0.05%에서 0.1%로 증가할 때까지는 현저히 증가하였으나 그 이상의 약물농도에서는 k' 가 거의 일정하였다 (Table V). (4)식과 (5)식은 k 값과 $A^{1/2}$ 간에 직선관계가 있음을 보여 주고 있다. 그러나 $k-A$ plot가 $k-A^{1/2}$ plot보다 더 직선성이 있다면 가소제를 함유할 때와 같이 다공도가 매우 낮은 경우 과립형 매트릭스계만으로도 이러한 결과를 설명할 수 있다. Higuchi³⁶⁾는 초기의 다공도가 매우 작거나 약물이 점유한 매트릭스용적의 fraction이 상대적으로 커지면 $\epsilon \cong KA$ 의 관계가 성립되어

(5)식은 (10)식으로 간략화된다.

$$k = A \left[\frac{DK}{\tau} (2 - KC_s) C_s \right]^{1/2} \quad (10)$$

여기에서 K 는 A 가 g/ml의 단위일 때 약물의 비용적과 같다.

따라서 k 와 약물농도 (A) 간의 직선관계는 HPC-methapyrilene¹⁵⁾, EC-tripelenamine²⁹⁾, lanolin alcohol-EC-PG-triamcinolone acetamide³⁰⁾ 및 EC-살리실산²⁸⁾ 등에서 잘 반영되었다.

그러나 본 연구에서 검토된 MMBM-DBP 필름에서는 k 와 니트로푸라존의 농도간에서는 이러한 직선관계가 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 약물농도가 증가함에 따라 MMBM-DBP 필름중에서 약물입자의 결정화와 응집현상이 증대하여 다공도가 높아지는 반면 입자도가 커지고 표면적이 감소하여 난용성 약물인 니트로푸라존의 용해속도가 상대적으로 낮아졌기 때문으로 생각된다.

Table VI—Effect of Film Thickness on Nitrofurazone Release Rate Constants and Half-Life for MMBM-DBP (8:2) Films Containing: 0.2% Nitrofurazone at pH 6.90 and 37°C.

Wet film thickness setting, mm	Dry film thickness, ^{a)} μm	$k' \times 10^2$, mg/64 cm ² min ^{1/2}	$t_{1/2}$, min		Correlation coefficient
			Calculated ^{b)}	Measured ^{c)}	
0.79	68±1.6	1.521	962	807	0.9847
1.57	145±2.1	1.665	3,666	3,739	0.9989
2.36	218±2.6	1.396	11,787	11,966	0.9992
3.15	288±3.4	1.417	19,944	19,819	0.9990

^{a)} Thickness was the mean \pm standard deviation of six measurements. ^{b)} Calculated according to Eq. 14. ^{c)} Measured from $Q'/t^{1/2}$ graphs at the point corresponding to the exact 50% release of initial drug content of the film.

방출속도에 미치는 필름 두께의 영향

(1)식과 (2)식은 (11)식으로 간략화할 수 있다.

$$Q = kt^{1/2} \tag{11}$$

여기에서 k는 mg/cm²min^{1/2}의 단위를 갖으므로 (11)식으로부터 알 수 있는 바와 같이 필름의 두께와는 무관하다. 본 연구에서도 Table VI에서와 같이 필름의 두께를 4종으로 달리 하여 측정된 k'값은 거의 일정하여 필름의 두께는 방출속도정수에 영향을 미치지 않았다. 그러나 필름의 두께는 약물 방출기간을 결정하므로 (11)식으로부터 필름 중 약물의 일정 fraction (F)이 방출되는 데에 요하는 시간 (t_F)은 (12)식으로 표시할 수 있다¹⁵⁾.

$$t_F = \left[\frac{Q_\infty F}{k} \right]^2 \tag{12}$$

여기에서 Q_∞는 단위면적당 무한히 방출된 약물량이다. 필름중 초기 약물량은 Q_∞×S이며 이는 약물농도 (A)×필름의 용적 (V)와 같다. 즉 Q_∞×S=A×V이며 양변을 S로 나누어 주면 (13)식이 된다.

$$Q_\infty = \frac{AV}{S} = Ah \tag{13}$$

여기에서 h는 필름의 두께이다. (13)식에서 Q_∞를 (12)식에 대입하여 정리하면 (14)식이 얻어진다.

$$t_F = \left[\frac{AF}{k} \right]^2 h^2 \tag{14}$$

(14)식을 이용하여 니트로푸라존이 초기량의 50%가 방출되는 데에 요하는 시간 (t_{1/2})을 산출하여 Table VI에 표시하였다. t_{1/2}의 산출에는 A는 mg/ml, h는 cm, k는 mg/cm²min^{1/2}의 단위를 사용하였다. 또 A의 값은 MMBM-DBP (8:2) 필름의 비중 (1.0857)과 단위 중량당 약물량 (2

mg/g)으로부터 2,1713mg/ml로 산출되었다. 한편 Q/t^{1/2} profile의 직선식으로부터 측정된 t_{1/2} 값도 Table VI에 표시하였는데 이들 값과 (14)식으로 구한 t_{1/2} 값이 서로 잘 일치되었다.

방출속도에 미치는 pH의 영향

MMBM-DBP (8:2) 필름중 니트로푸라존의 방출속도에 미치는 pH의 영향을 pH 1.41, 2.55, 4.00 및 6.90에서 각각 검토한 결과 Table VII과 같이 pH가 커짐에 따라 니트로푸라존의 방출속도도 현저히 증가되었다. 이러한 방출속도의 증가가 난용성 약물인 니트로푸라존의 액성에 따른 용해도 차이에 기인하였는지를 규명하기 위하여 니트로푸라존의 용해도를 37°C에서 측정하였다. 그 결과 물, pH 1.41, 2.55, 4.00 및 6.90 완충액에서 각각 0.380, 0.375, 0.410, 0.371 및 0.365mg/ml로 비교적 일정하게 나타났다. 이로 볼 때 pH의 증대에 따른 방출속도의 증가는 니트로푸라존의 용해도와는 관련성이 없었다.

한편 Samuelov 등²⁹⁾은 EC-PEG 4000 필름중 살리실산과 트리펠레나민의 방출속도가 pH에 의하여 영향을 받았던 이유를 PEG 4000의 용리로 인한 다공도의 증가와 함께 pH에 따른 약산성 및 약염기성 약물의 해리나 염의 형성이 유리한 조건에서는 방출속도가 높고 비해리형 만이 존재하는 액성에서는 방출속도가 낮기 때문인 것으로 설명하였다. 반면 EC 필름 단독에서는 균질형 매트릭스로 작용하여 약물의 방출이 EC를 통한 투과가 율속단계로 작용하여 pH 비의존적인 방출을 보여 주었다고 하였다. 또 Lee 등²⁸⁾도 DEP를 첨가한 EC 필름으로부터의 살리실산 방출이 pH에 의하여 영향을 받지 않았다고 하였다.

본 연구에서는 니트로푸라존이 액성에 따라 용

Table VII—Effect of pH on the Drug Release Rate Constants from MMBM-DBP (8:2) Films Containing 0.2% (w/w) Nitrofurazone.

pH	k' × 10 ² , mg/64 cm ² min ^{1/2}	t _{lag} , min	Correlation coefficient
1.41	0.291	4.645	0.9424
2.55	1.010	0.008	0.9942
4.00	1.350	2.979	0.9946
6.90	1.665	1.187	0.9989

해도에 차이가 별로 없었고 방출속도도 용해도에 의존하지 않았던 점과 MMBM-DBP 필름으로의 니트로푸라존의 분배가 거의 일어나지 않았던 점으로 보아 partition control이 아닌 matrix control에만 의존한다는 점¹²⁾을 고려할 때 pH 증가에 따른 방출속도의 증가는 분배나 용해도의 증가가 아닌 매트릭스 내부성질의 변화, 즉 pH 변화에 따른 MMBM-DBP 필름의 수화현상의 차이에 기인된 것으로 추정되나 이의 규명에 관한 연구는 더욱 수행되어야 할 것이다.

방출속도에 미치는 온도의 영향

MMBM-DBP (8 : 2) 필름으로부터의 니트로푸라존 방출속도의 온도 의존성을 Fig.8에 나타내었다. 온도가 높아짐에 따라 약물 방출속도 ($Q/t^{1/2}$)가 커져 22, 30 및 37°C에서의 방출속도정수는 각각 0.6083×10^{-2} , 1.09×10^{-2} 및 1.665×10^{-2} mg/64 cm² min^{1/2}이었다. 이러한 결과는 명백히 필름으로부터의 니트로푸라존의 방출이 에너지와 관련된 과정임을 의미한다. (4)식을 고찰하면 필름에 함유된 약물량 (2A항)이 일정할 때 $Q/t^{1/2}$ 값은 두 개의 에너지 의존 parameter인 C_s 와 D의 곱의 제곱근에 직접 비례한다. 또 (5)식에서는 D, τ , ϵ 및 C_s 가 관여되며 고분자 매트릭스중 겔 분기 확산계수 D'는 D/τ 와 같으므로⁷⁾ 과립형 매트릭스인 소수성 MMBM-DBP 계에서도 시험은

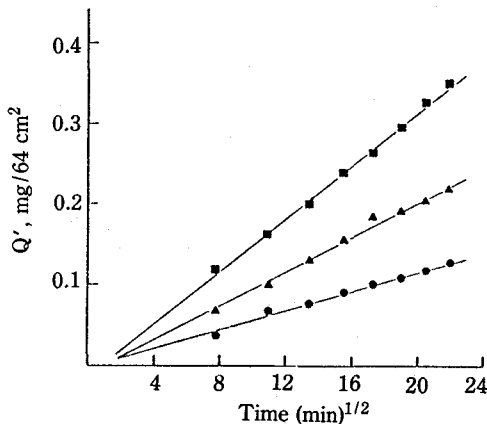


Figure 8—Linear $Q'-t^{1/2}$ relationship at various temperatures. The $Q'/t^{1/2}$ of drug release at 22, 30 and 37°C was calculated from linear regression analysis to be 6.083×10^{-3} , 10.9×10^{-3} and 16.65×10^{-3} mg/64 cm²min^{1/2}, respectively.

Key: ●, 22°C; ▲, 30°C and ■, 37°C

도범위에서 친수성 매트릭스와는 달리 τ 와 ϵ 가 온도의 영향을 거의 받지 않는다고 하면 결국 D와 C_s 의 곱의 제곱근에 비례하게 되어 (4)식에 준하여 고찰할 수 있다.

(4)식은 다음의 (15)식과 같이 표시할 수 있다.

$$\log (Q/t^{1/2}) = \frac{1}{2} \log (\text{constant}) + \frac{1}{2} \log D + \frac{1}{2} \log C_s \tag{15}$$

$$\log D = \log D_0 - \frac{E_a}{2.303RT} \tag{16}^{48)}$$

단 E_a 는 매트릭스 확산을 위한 활성화 에너지이다.

$$\log C_s = - \frac{\Delta H_f}{2.303RT} \left(\frac{T_m - T}{T_m} \right) \tag{17}^{49)}$$

단 ΔH_f 는 약물결정의 분자간 거리를 증가시켜 약물분자가 결정격자로부터 해리되어 분자확산이 일어나기 전에 고분자 구조속으로 용해하여 들어가는 데에 요하는 에너지이다. T_m 및 T는 각각 결정의 용점과 시험액의 온도이다. (15)식의 D와 C_s 항에 대하여 각각 (16)식과 (17)식으로 치환시키면 (18)식이 얻어진다.

$$\log (Q/t^{1/2}) = \Sigma \log (\text{constant}) - \left[\frac{E_a}{4.606R} + \frac{\Delta H_f}{4.606R} \left(\frac{T_m - T}{T_m} \right) \right] \frac{1}{T} \tag{18}$$

본 연구에서 검토된 좁은 온도범위 ($T=295.15-318.15^\circ \text{K}$)에서는 일정한 값으로 간주된다. 따라서 $\log(Q/t^{1/2})$ 와 $1/T$ 간에는 직선관계가 성립되어야 한다. Fig.9은 이러한 직선성 ($r=-0.9998$)을 뒷받침하고 있으며 $E_a + \Delta H_f \cdot [(T_m - T)/T_m]$ 의 값이 기울기로부터 24.98 kcal/mole로 산출되었다. 이 에너지는 매트릭스 확산을 위한 활성화 에너지와 주어진 온도차이 $[(T_m - T)/T_m]$ 에 있어서의 결정의 용매화열의 합이다.

Q-t profile에서 초기에 높은 약물방출을 보여 주어 burst effect를 나타내었는데 이는 필름 표면에 축적된 약물 (Fig.6)의 방출에 의한 것이다¹¹⁾. 각 온도에 있어서 lag time을 Q-t plot의 초기 단계에서 음의 시간축과 절편으로부터 구하였다¹³⁾. 그 결과는 22, 30 및 37°C에서 각각 234, 126 및 79.2분으로 나타났다.

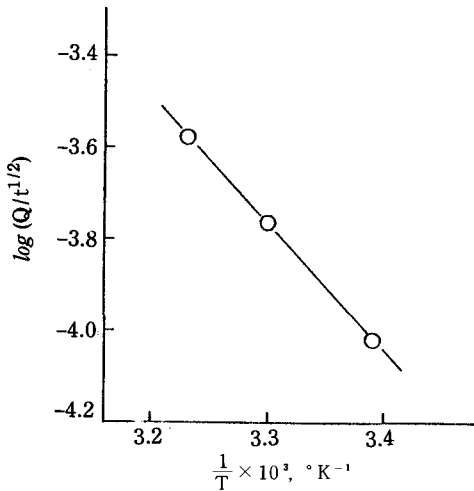


Figure 9—Linear relationship between the logarithm of the drug release rate constant ($Q/t^{1/2}$) and the reciprocal of temperature (T^{-1}) following Eq. 18. From the slope of line [$y = -2.737 \times 10^{-3}x - 5.258$ ($r = 0.9998$)], a value of 24.98 kcal/mole was obtained for the sum of E_a and $\Delta H_f(T_m - T)/T_m$.

$$t_{lag} = \frac{\delta^2}{3D} \quad (19)$$

단 δ 는 확산층의 유효두께이다. (19)식을 (16)식의 D항에 대하여 치환시키면 (20)식이 얻어진다.

$$\log(t_{lag}) = -\log(\text{constant}) + \frac{E_a}{2.303RT} \quad (20)$$

(20)식은 $\log(t_{lag})$ 와 $1/T$ 간에 기울기가 양의 값인 직선관계가 있음을 나타내며 이 기울기로부터 E_a 값을 구할 수 있다. Fig.10은 양호한 직선성 ($r = 0.9999$)을 보여 주며 기울기로부터 E_a 값을 13.45 kcal/mole로 산출하였다. 이 값을 가지고 (15)식의 기울기 값과 관련지어 여러 $(T_m - T)/T_m$ 의 값에서 ΔH_f 값을 산출하였으며 Table VIII에서와 같이 22-37°C의 범위에서 27.26-29.34 kcal/mole 이었다. 이 온도범위에서 ΔH_f 값과 $(T_m - T)/T_m$ 값의 변동은 매우 작았다.

항균효과에 미치는 DBP의 첨가량의 영향

필름중 DBP의 함유량이 항균효과에 미치는 영향을 검토하기 위하여 0, 10 또는 20%의 DBP와 0.2% 니트로푸라존을 함유하는 필름으로부터 각각 disk (직경 6 mm, 두께 0.145 mm)를 만들었다. 이를 각각 6개씩 취하여 시험용 균으로 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538을 사용하고

Table VIII—Calculation of the Heat of Crystal Solvation (ΔH_f) at Various Temperatures.

Temperature, °C	$(T_m - T)/T_m^a$	ΔH_f^b , kcal/mole
22	0.423	27.26
30	0.407	28.33
37	0.393	29.34

^{a)} $T_m = 511.15^\circ\text{K}$. ^{b)} ΔH_f was calculated from:

$$\Delta H_f = \frac{24.98 - E_a}{(T_m - T)/T_m} = \frac{11.53}{(T_m - T)/T_m}, \text{ since } E_a = 13.45 \text{ kcal/mole.}$$

배지로는 antibiotic medium No.1 (Difco)을 사용하여 페트리접시에 평판배지를 만들고 이것에 disk 6개씩을 수평으로 놓고 같은 배지로 덮은 다음 32-35°C에서 18시간 배양하였다. 그 결과 DBP가 함유되지 않은 필름에서는 전혀 항균력이 나타나지 않았으나(-) DBP를 10% 함유하는 경우는 항균효과가 약간 인지되었으며(+) DBP를 20% 함유하는 경우는 명확히 균의 증식을 억제시켰다(+++). 이와 같은 사실은 DBP의 농도증가에 따른 니트로푸라존의 방출증대 효과와 균의 증식억제력 증가 간에 상관성이 있는 것으로

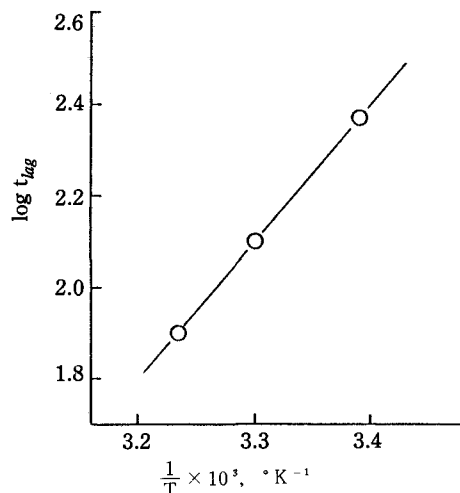


Figure 10—Linear relationship between the logarithm of lag time (t_{lag}) and the reciprocal of temperature (T^{-1}) following Eq. 20. From the slope of line [$y = 2939.9x - 7.599$ ($r = 0.9999$)], the activation energy (E_a) for matrix diffusion was calculated to be 13.45 kcal/mole.

spray-on bandage⁴²⁾로서의 실제 응용성이 있을
을 의미한다.

결 론

불활성 methyl methacrylate-butyl methacrylate copolymer (MMBM)를 필름 형성제로 하고 가소제를 첨가하여 모델 약물로 니트로푸라존이 분산된 필름을 제조하였다. 이로부터 니트로푸라존의 방출특성을 속도론적으로 고찰하고 방출 속도정수(k')에 미치는 여러가지 인자의 영향을 검토한 결과는 다음과 같았다.

1. 니트로푸라존의 방출은 Higuchi의 확산식에 따랐으며 필름은 과립형 매트릭스로 매트릭스가 울속으로 작용하는 방출양식을 보여 주었다.

2. 소수성 가소제가 약물방출에 미치는 영향으로 dibutyl-phthalate > di-2-ethylhexyl phthalate > N,N-diethyl - m - toluamide > diethyl phthalate > dimethyl phthalate의 순으로 니트로푸라존의 방출속도를 증가시켰으며 친수성 가소제로 propylene glycol 및 polyethylene glycol 400은 방출속도를 현저히 증가시켰으나 피막에 많은 기공을 형성시켰고 피막제와의 상용성, 약물방출조절성, 부착성 면에서 불량하였다.

3. 필름중 dibutyl phthalate의 함유량이 많을수록 또 시험액의 pH 값이 클수록 k' 값을 증대시켰으며 dibutyl phthalate의 농도와 $\log k'$ 간에는 직선관계가 성립하였다. 반면에 함유약물의 농도 (0.1~0.4%)와 필름의 두께는 k' 에 영향을 미치지 않았다.

4. k' 에는 온도 의존성이 있었으며 열역학적 파라메타로 매트릭스내의 약물확산을 위한 활성화 에너지 (E_a)는 13.45 kcal/mole이었고 22, 30 및 37°C에서 약물 결정의 용매화열 (ΔH_s)은 각각 27.26, 28.33 및 29.34 kcal/mole이었다.

5. 이상에서 소수성 가소제로 dibutyl phthalate를 MMBM 필름에 첨가함으로써 난용성 약물인 니트로푸라존의 방출조절성이 확인되었으며 MMBM-DBP계 필름이 국소적용 또는 경피치료 시스템의 素材로서 그 응용 가능성이 매우 높다고 사료되었다.

감사의 말씀

이 논문은 1986년도 태평양장학문화재단의 학술 연구 조성비 지원에 의하여 이루어졌음을 밝히며 이에 감사드리는 바입니다.

문 헌

- 1) J. Lazarus, M. Pagliery and L. Lachman, Factors influencing the release of a drug from a prolonged-action matrix, *J. Pharm. Sci.*, **53**(7), 798 (1964)
- 2) J.B. Schwartz, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Drug release from wax matrix I: Analysis of data with first-order kinetics and with the diffusion-controlled model, *ibid.*, **57**(2), 274 (1968)
- 3) *Idem*, Drug release from wax matrix II: Application of a mixture theory to the sulfanilamide-wax system, *ibid.*, **57**(2), 278 (1968)
- 4) E.B. Draper and C.H. Becker, Some wax formulations of sulfaethylthiadiazole produced by aqueous dispersion for prolonged release medication, *ibid.*, **55**(4), 376 (1966)
- 5) A. Dakkuri, H.G. Schroeder and P.P. DeLuca, Sustained release from inert wax matrices II: Effect of surfactants on tripelenamine hydrochloride release, *ibid.*, **67**(3), 354 (1978)
- 6) A. Dakkuri, L.D. Butler and P.P. DeLuca, Sustained release from inert wax matrices III: Effect of povidone on tripelenamine hydrochloride release, *ibid.*, **67**(3), 357 (1978)
- 7) H. Emori, T.I. Shizaka and M. Koishi, Effect of acrylic acid polymer and its arrangement on drug release from a wax matrix, *ibid.*, **73**(7), 910 (1984)
- 8) H. Lapidus and N.G. Lordi, Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix, *ibid.*, **55**(8), 840 (1966)
- 9) H. Lapidus and N.G. Lordi, Drug release from compressed hydrophilic matrices, *ibid.*, **57**(8), 1292 (1968)

- 10) C.J. Endicott and W. Harbor, Method of prolonging release of drug from a precompressed solid carrier, *U.S. patent* 3,087,860 (1963)
- 11) Y.W. Chien, H.J. Lambert and D.E. Grant, Controlled drug release from polymeric devices I: Technique for rapid *in vitro* release studies, *J. Pharm. Sci.*, **63**(3), 365 (1974)
- 12) Y.W. Chien and H.J. Lambert, Controlled drug release from polymeric delivery devices II: Differentiation between partition-controlled and matrix-controlled drug release mechanism, *ibid.*, **63**(4), 515 (1974)
- 13) Y.W. Chien and E.P.k. Lau, Controlled drug release from polymeric delivery devices IV: *In vitro-in vivo* correlation of subcutaneous release of norgestomet from hydrophilic implants, *ibid.*, **65**(4), 488 (1976)
- 14) W.M. Hou, S. Miyazaki and M. Takada, Controlled release of pilocarpine hydrochloride from ethylene-vinyl alcohol copolymer matrices, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(3), 1242 (1985)
- 15) S. Borodkin and F.E. Tucker, Drug release from hydroxypropyl cellulose-polyvinyl acetate films, *J. Pharm. Sci.*, **63**(9), 1359 (1974)
- 16) S. Miyazaki, K. Ishi and T. Nadai, Controlled release of prednisolone from ethylene-vinyl acetate copolymer matrix, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**(9), 2714 (1981)
- 17) S. Miyazaki, K. Ishi, K. Sugibayashi, Y. Morimoto and M. Takada, Antitumor effect of ethylene-vinyl acetate copolymer matrices containing 5-fluorouracil on Ehrlich Ascites carcinoma in mice, *ibid.*, **30**(10), 3770 (1982)
- 18) N.B. Shah and B.B. Sheth, A method for study of timed-release films, *J. Pharm. Sci.*, **61**(3), 413 (1972)
- 19) S.J. Desai, P. Singh, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, *ibid.*, **54**, 1459 (1965)
- 20) *Idem.*, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices II, Quantitation of procedures, *ibid.*, **55**(11), 1224 (1966)
- 21) *Idem.*, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices III, Quantitative studies involving the polyethylene plastic matrix, *ibid.*, **55**(11), 1230 (1966)
- 22) *Idem.*, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices IV, Some studies involving the polyvinyl chloride matrix, *ibid.*, **55**(11), 1235 (1966)
- 23) P. Singh, S.J. Desai, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Release rates of solid drug mixtures dispersed in inert matrices I: Noninteracting drug mixtures, *ibid.*, **56**(12), 1542 (1967)
- 24) *Idem.*, Release rates of solid drug mixtures dispersed in inert matrices II: Mutually interacting drug mixtures, *ibid.*, **56**(12), 1548 (1967)
- 25) B. Farhadieh, S. Borodkin and J.D. Budenhagen, Drug release from methylacrylate-methyl methacrylate copolymer matrix I: Kinetics of release, *ibid.*, **60**(2), 209 (1971)
- 26) *Idem.*, Drug release from methylacrylate-methyl methacrylate copolymer matrix II: Control of release rate by exposure to acetone vapor, *ibid.*, **60**(2), 212 (1971)
- 27) M. Donbrow and M. Friedman, Timed release from polymeric films containing drugs and kinetics of drug release, *ibid.*, **64**(1), 76 (1975)
- 28) S.Y. Lee, S.C. Shin, M.H. Lee and C.K. Shim, Effect of diethyl phthalate on the release of salicylic acid from ethyl cellulose films, *Yakhak Hoeji*, **29**(3), 169 (1984)
- 29) Y. Samuelov, M. Donbrow and M. Friedman, Sustained release of drugs from ethylcellulose-polyethylene glycol films and kinetics of drug release, *J. Pharm. Sci.*, **68**(3), 325 (1979)
- 30) B.V. Iyer and R.C. Vasavada, Evaluation of lanolin alcohol films and kinetics of triamcinolone acetate release, *ibid.*, **68**(6), 782 (1979)
- 31) A.R. Khan, B.V. Iyer, R.A. Cirelli and R.C. Vasavada, *In vitro* release of salicylic acid from lanolin alcohols-ethylcellulose films, *ibid.*, **73**(3), 302 (1984)
- 32) M. Nakano and N.K. Patel, Effect of molecular interaction on permeation through dimethyl polysiloxane membrane, *ibid.*, **59**(1), 77 (1970)

- 33) K. Juni, M. Nakano and T. Arita, Controlled release of butamben through silicone membrane by means of complexation and micellar solubilization, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**(11), 2807 (1977)
- 34) S. Miyazaki, S. Takeuchi, M. Takada and K. Ishi, Factors affecting the release patterns of 5-fluorouracil from ethylene-vinyl acetate copolymer matrices, *ibid.*, **32**(4), 1633 (1984)
- 35) T. Higuchi, Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.*, **50**(10), 874 (1961)
- 36) T. Higuchi, Mechanism of sustained-action medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, *ibid.*, **52**(12), 1145 (1963)
- 37) J.J. Sciarra and R.N. Gidwani, Evaluation of selected physical constants of polymeric films and proposed kinetics of drug release, *ibid.*, **61**(5), 754 (1972)
- 38) M.J. Groves and J.N. Hague, Improvement in therapeutic compositions for topical application, *Brit. patent* 1213295 (1970)
- 39) L. Brickmann, Plastics and polymers in surgical dressings and bandages, *A.C.S., Div. Org. Coatings and Plastics Chem.*, **24**(2), 243 (1964)
- 40) F.E. Gould, Pinceton and T.H. Shepherd, Preparation of spray on bandage, *U.S. patent* 3,577,516 (1971)
- 41) J.J. Sciarra and R. Gidwani, The release of various ingredients from aerosols containing selected film-forming agent, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **21**, 667 (1970)
- 42) M. Luongo, J.J. Sciarra and C.O. Ward, *In vivo* method for determining effectiveness of spray-on bandages containing anti-infectives, *J. Pharm. Sci.*, **63**(9), 1376 (1974)
- 43) Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt in West Germany, Plastoid® B in Information sheet (1979)
- 44) Röhm Pharm GmbH, Weiterstadt in West Germany, Toxicology of Plastoid® B in Information sheet (1979)
- 45) 日本公定書協会, 日本薬局方解説, 第八改定, 廣川書店, 1971, p.C-1263
- 46) J.J. Windhauser, J.L. Haslam, L. Caldwell and R.D. Shaffer, The use of N,N-diethyl-m-toluamide to enhance dermal and transdermal delivery of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **71**(2), 1211 (1982)
- 47) M. Donbrow and M. Friedman, Enhancement of permeability of ethyl cellulose films for drug penetration, *J. Pharm. Pharmac.*, **27**, 633 (1975)
- 48) Y.W. Chien, H.J. Lambert and T.K. Lin, Solution-solubility dependency of controlled release of drug from polymer matrix: Mathematical analysis, *J. Pharm. Sci.*, **64**(10), 1643 (1975)
- 49) J. Crank and G.S. Park, Diffusion in Polymers, Academic Press, New York, N.Y., 1968, chaps. 2, 3
- 50) A. Martin, J. Swarbrick and A. Cammarata, Physical Pharmacy, 3rd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1983, chap. 15