

## 피부 부착성 메칠메타크릴레이트 - 부틸메타크릴레이트 공중합체 - 포비돈 필름으로부터의 질산에코나졸의 제어 방출

전인구<sup>†</sup> · 이지은

동덕여자대학교 약학대학

(1989년 8월 12일 접수)

### Controlled Release of Econazole Nitrate from Skin Adhesive Methyl Methacrylate-Butyl Methacrylate Copolymer-Povidone Films

In Koo Chun<sup>†</sup> and Ji Eun Lee

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

(Received August 12, 1989)

Methyl methacrylate-butyl methacrylate copolymer (MMBM)-povidone (PVP) films were investigated as a potential topical drug delivery system for the controlled release of econazole nitrate as a model drug. The effect of changes in film composition, drug concentration, film thickness, pH and temperature of release medium on the *in vitro* release of econazole nitrate were studied. The release rate constant was found to be increased with increasing povidone content in dry films. Drug release followed zero-order kinetics in the initial stage and then release rate increased gradually with time, especially in the films having larger proportions of PVP. The release rate was found to be dependent on drug content, film thickness, the pH and temperature of release medium. Antimicrobial test showed that microbial growth was inhibited markedly with increasing proportions of PVP in films. Also drug content and film thickness affected the antimicrobial activity.

**Keywords**—methyl methacrylate-butyl methacrylate copolymer, povidone, econazole nitrate, film, controlled release, antimicrobial activity

최근 생체 불활성인 왁스 또는 고분자 매트릭스 및 필름에 약물을 분산시켜 약물의 방출을 조절하는 제어방출 제제의 개발에 많은 관심이 집중되고 있다.<sup>1-5)</sup> 고분자 매트릭스 또는 필름으로 연구된 고분자물질로는 에칠셀룰로오스(EC)<sup>6,7)</sup>, 폴리염화비닐(PVC),<sup>8)</sup> 에칠렌비닐아세테이트<sup>2,3)</sup>, 라놀린 알코올<sup>9)</sup>-EC<sup>10)</sup>, PVC-EC<sup>11,12)</sup>, 실리콘 수지<sup>13-16)</sup> 등의 소수성 고분자와 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC)<sup>7,9)</sup>, 하이드로겔 등의 친수성 고분자와 친수성 및 소수성 고분자 물질을 함께 사용한 EC-HPMC<sup>9)</sup>, HPC-폴리비닐알코올<sup>1,2)</sup> 등이 여러 약물의 방출조절 및 특성을 연구하는 데 이용되었

다.

이들 고분자는 단독 사용시보다 여러 첨가제를 병용하는 경우 약물 방출성 및 피막의 성질이 크게 조절될 수 있다. EC의 필름에는 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000이 수용성 고분자로 첨가되어 함유율이 증가함에 따라 트리펠레나민의 방출이 증가되었으며 살리실산, 카페인 및 트리펠레나민도 확산매트릭스 모델에 따라 방출이 증가되었다<sup>17)</sup>. 또 카르나우바왁스 매트릭스로부터 염산트리펠레나민의 방출이 폴리옥시에틸렌 23라우릴에틸의 첨가로 현저히 증가되었고 영차속도로 방출되었으나 수불용성 계면활성제인 스테아린산글리세린은 전혀 영

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

향이 없었다.

또한 카르나우바 왁스 - 스테아릴알코올 매트릭스에서도 아크릴산이 첨가된 경우 용출시 이것이 용리되어 세공과 channel이 형성되어 이의 배합비율이 커짐에 따라 방출속도가 커졌다<sup>18)</sup>. 또 용융 왁스 매트릭스에 포비돈을 첨가시켜 응고시킨 것을 압축하여 만든 정제로부터 염산트리펠레나민의 방출이 포비돈의 증량으로 증가되었으며 channel의 형성이 방출속도 증가에 주된 기구로 보고 있다<sup>19)</sup>. EC 필름 중 HPMC의 함유율이 증가됨에 따라 amaranth의 막투과성이 증가된 것도 channel이나 세공의 형성과 HPMC의 수화 및 용리로 설명되었다<sup>5)</sup>. HPC의 조성비율이 클수록 막투과 속도가 zero-order에 따라 증가되었다<sup>2)</sup>. 한편 소수성 고분자 매트릭스에 소수성 가소제가 쓰인 예로는 EC에 프탈산디에칠이 가소제로 첨가된 경우 살리실산의 방출속도가 프탈산디에칠의 첨가비율의 증대와 함께 증가하였다<sup>7)</sup>.

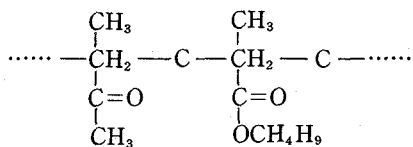
약물을 함유한 고분자 필름을 용액 또는 spray 형태로 피부에 적용하여 적용부위에 즉시 피막<sup>20)</sup>을 형성하고 폐쇄 밀봉효과가 얻어진다면 피부의 수분증산을 억제하고 피부의 온도를 높여 약제의 경피흡수가 용이해져 스테로이드, 항생제, 항균, 항진균 및 국소마취제와 같은 약제의 효과가 더욱 증대된다<sup>21)</sup>. 이러한 spray-on bandage<sup>22)</sup> 또는 spray-on dressing은 상처치유, 환부의 오염방지, 세균으로부터의 병소보호, 봉대재료로서의 응용에 이용되어 왔다<sup>23)</sup>.

피부 표면에 적용되는 필름형성제는 적용시 신속히 건조되며 자극이 없고 유연하며 수분 투과성이 적절하고 피부 부착성이 강한 동시에 건조 후 피막의 표면에는 점착성이 남지 않아야 한다. 이와 같은 물성을 부여하기 위하여 여러가지 필름형성제<sup>23-25)</sup> 또한 필름의 유연성, 탄성, 수증기 투과성 등을 조절하기 위하여 가소제 등<sup>20-23,24,25)</sup>이 이용되었다.

최근 Chun<sup>26)</sup>은 양호한 필름 형성능을 갖는 메틸메타크릴레이트 - 부틸메타크릴레이트 공중합체 (이하 MMBM으로 약함) 필름으로부터 니트로푸라존 방출에 미치는 약물방출에 관하여 검토하고 소수성 가소제로 수증 프탈산에스텔류 등의 가소

제 농도가 증가할수록 약물방출이 양호하였으며 이들 중 프탈산디부틸이 방출증대 효과가 가장 컸고 이의 첨가농도가 높을수록 항균효과가 증대되었음을 보고하였다.

본 연구에서는 이와 같이 소수성 고분자인 MMBM에 소수성 가소제가 첨가된 경우 약물방출이 증가되나 피부에 적용시 수분 투과성이 좋지 않다는 점을 고려하여 액제 또는 spray 형태로 적용이 가능하고 필름형성능이 강하며 피부자극이 없는 MMBM<sup>27)</sup>에 친수성 고분자인 포비돈을 첨가하고 난용성인 질산에코니졸을 함유한 필름을 제조하여 이로부터 방출특성을 고찰하였다. 질산에코니졸은 이미다졸 유도체로서 백선균, 효모, 진균 및 그람 양성균에 이르기까지 광범위한 항균작용을 갖는 약물이다<sup>28-30)</sup>. 또한 소수성 및 친수성 첨가제를 MMBM 필름에 첨가하여 약물방출속도에 미치는 첨가물의 영향과 첨가제의 농도, 약물의 함유량, 시험액의 pH 및 온도의 영향 등을 검토하고 미생물을 통한 항균시험을 행함으로써 포비돈의 첨가량과 항균력과의 관계를 비교 검토하였다.



methyl methacrylate-butyl methacrylate copolymer

### 실험방법

#### 재료 및 기기

재료로는 MMBM (Plastoid<sup>®</sup>B, 평균 분자량 : 200,000, Röhm Pharma GmbH), 질산에코니졸 (용점 161~163), 포비돈 (Kollidon 12, Kollidon 17, Kollidon VA25 및 Kollidon 30, BASF), 초산에칠 (b.p.74~79°C) 및 메탄올 (b.p.64~66°C) 등은 시판 특급시약을 사용하였고, 시험액으로는 pH 6.90 인산염 완충액을 주로 썼고 pH 1.42 및 pH 2.32 KCl-HCl 완충액, pH 5.03 인삼염완충액을 사용하였다. 또, 항균시험에는 nutrient agar

(pH 6.8 at 25°C, Difco Laboratories), malt extract(Difco Laboratories), peptone(石津 제약(주), 일본)을 썼다.

기기로는 흡광도 측정기(Sequoia-Turner model 330-047), 용출시험기(Fine Scientific Co., DST-300), pH 측정기(Nova model 303), 두께 측정기(Mitutoyo, 정밀도 0.01 mm) 등을 사용하였다.

#### 필름의 제조

Khan 등<sup>10)</sup>의 방법을 다소 수정하여 제조하였다. MMBM에 첨가제 및 약물 25.0mg을 메탄올 3.0ml에 녹인 액을 섞고 초산에칠을 넣어 10% 용액으로 조제하여 하룻밤 방치시켜 완전히 녹여 혼합시켜 25.0ml로 하였다. 이 액 10ml를 정확히 취하여 수평으로 놓은 페트리접시(면적 64 cm<sup>2</sup>)에 가만히 넣고 깔때기를 거꾸로 하여 덜고 실온에서 24시간 서서히 용매를 증발시켜 완전히 건조하였다. 필름을 입힌 페트리 접시는 실리카겔 데시케이터에서 24시간 보관하여 사용하였다.

#### 필름의 두께 측정

필름의 두께를 측정하기 위해 사용된 시료는 페트리접시(내경 9.0cm)에 수은을 수평으로 깔고, 필름의 10% 초산에칠 용액을 10, 15 및 20ml씩 각각 넣어 앞의 필름조제와 동일하게 조작하여 만들었다. 조제된 필름의 가장자리를 조심스럽게 칼로 베어 완전히 수은 표면으로부터 박리시키고 실리카겔 데시케이터에 넣어 24시간 방치한 후 6개 부위의 두께를 측정하여 그 평균값을 두께로 하였다.

#### 용해도 측정

질산에코나졸 일정 과량을 30ml 삼각플라스크에 넣고 물 및 여러 완충액(pH 1.42, 2.32, 5.03 및 6.90)을 각각 15ml씩 넣어 37°C에서 용해평형에 도달할 때까지 80시간 진탕하였다. 시료 채취된 진탕을 멈추고 과량의 약물을 가라앉힌 다음 0.45 μm filter(Millipore Millex®-HA)로 여과하였다. 처음 여액 5.0ml는 버리고 다음 여액을 각각의 완충액으로 적절히 희석하고 같은 완충액을 대조로 하여 파장 224nm에서 흡광도를 측정하여 따로 작성한 검량선으로부터 용해도를 산출하였다.

#### 방출속도 측정

질산에코나졸이 분산된 필름으로부터 약물방출 시험은 Lyer 등<sup>9,10)</sup>의 방법을 다음과 같이 준용하여 행하였다. 방출용기로는 1l 평저 비커를 사용하여 필름코팅한 페트리접시를 중앙에 방치한 다음 직경 7.50cm의 교반익을 페트리접시의 필름 윗면 12mm 위치에 놓이도록 고정시키고 37°C로 예열한 시험액 500ml를 넣고 37°C로 유지시키면서 25rpm으로 하여 시행하였다.

8시간에 걸쳐 일정 시간마다 5.0ml를 취하고, 즉시 시험액 5.0ml를 보충하여 용량을 일정하게 유지시켰다. 채취한 액은 같은 시험액을 대조로 하여 224nm에서 흡광도를 측정하고 검량선으로부터 방출량을 산출하였다. 방출량은 3회 이상 시험을 실시하여 얻은 평균값으로 하였다.

#### 항균시험

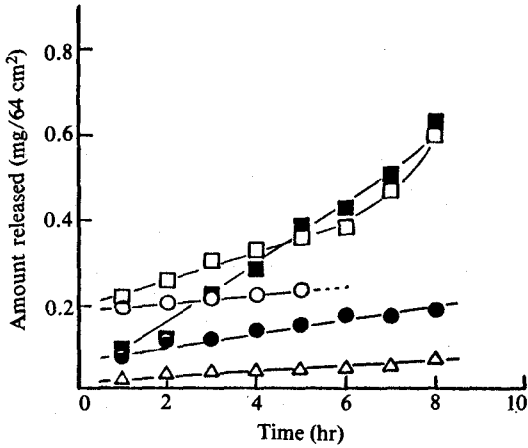
시험용 균으로 *Staphylococcus aureus* A25933, *Bacillus subtilis* A6633, *Candida albicans* Ifo 0583, *Candida pesudotropicalis*<sup>31,32)</sup> YuFF 1583를 사용하고 배지로는 nutrient agar와 bacto malt extract agar를 사용하여 페트리접시에 평판배지를 만들어 이것에 필름의 disk(직경 6.0mm)를 수평으로 6개씩 올려 놓고 같은 배지로 덮은 후 37°C에서 20시간 배양하고 disk 주변으로 억제된 환의 반경을 측정하였다.

### 실험결과 및 고찰

#### 수중 수용성 첨가제가 약물방출에 미치는 영향

MMBM에 첨가제로서 포비돈, 디메칠설펍시드, squalane, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000 및 요소를 각각 전체 필름 무게의 10%(w/w)가 되도록 함유시키고 질산에코나졸을 함유시킨 필름으로부터 pH 6.90 및 37°C에서 시행하였다.

그 결과 Fig.1과 같이 포비돈>디메칠설펍시드>요소>squalane의 순으로 방출량의 증가를 나타내었다. PEG 4000 및 PEG 6000의 경우는 방출시험 초기에는 방출량의 증가를 보이다가 4시간 이후부터는 오히려 방출속도가 감소되었다. 그 밖의 메칠메타크릴레이트의 첨가시 필름은 유연성



**Figure 1**—Effect of several hydrophilic additives on the release of econazole nitrate from MMBM-additive (9:1 w/w) films at pH 6.90 and 37°C.

Key: ●, MMBM film alone; △, squalane; ○, urea; ■, dimethyl sulfoxide and □, povidone K30

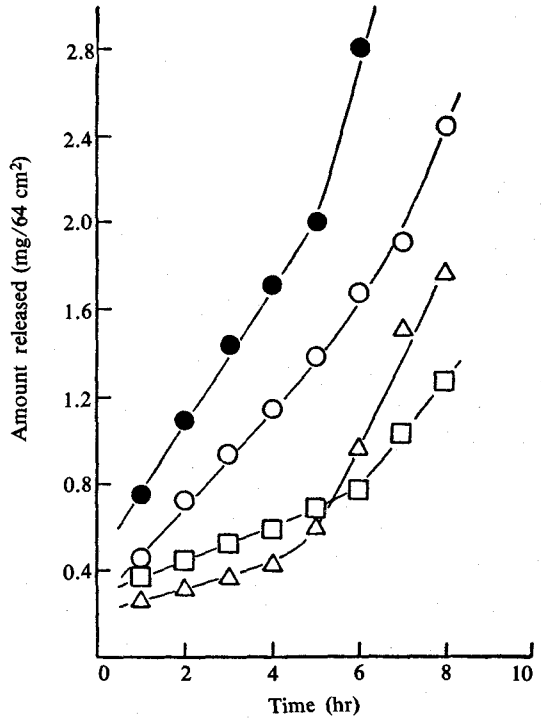
이 전혀 없고, 다공성과 굴곡이 심하게 나타났고 포비돈과 squalane 을 함께 사용한 경우는 방출량은 증가하였지만 부착성이 감소하여 방출도중 박리현상이 보였다. 요소의 경우도 완만한 방출증가를 보였으나 5시간 이후 박리현상이 나타났다. 이상의 결과로부터 가장 방출속도가 크고 MMBM 과의 상용성이 양호한 포비돈을 친수성 고분자로 선택하였다.

#### 포비돈의 분자량이 방출속도에 미치는 영향

본 방출시험을 행하기 전에 필름에 첨가된 포비돈의 분자량이 약물방출에 미치는 영향을 검토하였다. 그 결과 분자량이 가장 적은 K12(분자량 2,900)의 경우 MMBM 필름에의 분산성이 불량하였고 부착력이 약해 쉽게 박리하였으며 K17(9000), KVA25(29,000)인 경우는 K12보다 퍼짐성과 필름의 부착력이 다소 양호하였지만 필름의 균일성과 상태가 좋지 못하다. 그러므로 방출량의 증가는 Fig.2에서와 같이 K12>K17 K30>KVA25 순으로 나타났지만 K30의 경우 필름의 상태가 가장 균일하고 매끄럽고 부착성이 양호하여 이하의 모든 실험은 K30으로 행하였다.

#### 포비돈의 첨가량이 방출속도에 미치는 영향

포비돈이 질산에코나졸의 방출량을 증가시켰음을 착안하여 MMBM 필름 중에 질산에코나졸의

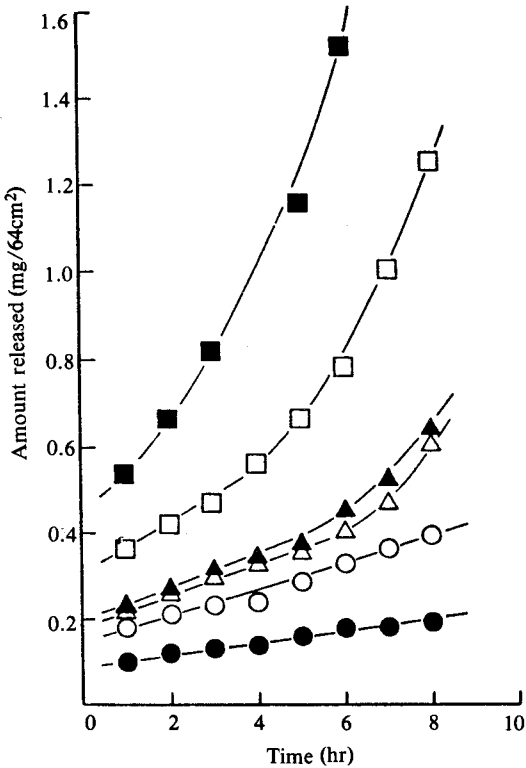


**Figure 2**—Effect of povidone K12, K17 KVA25 and K30 on the release of econazole nitrate from MMBM-povidone (8:2 w/w) films at pH 6.90 and 37°C.

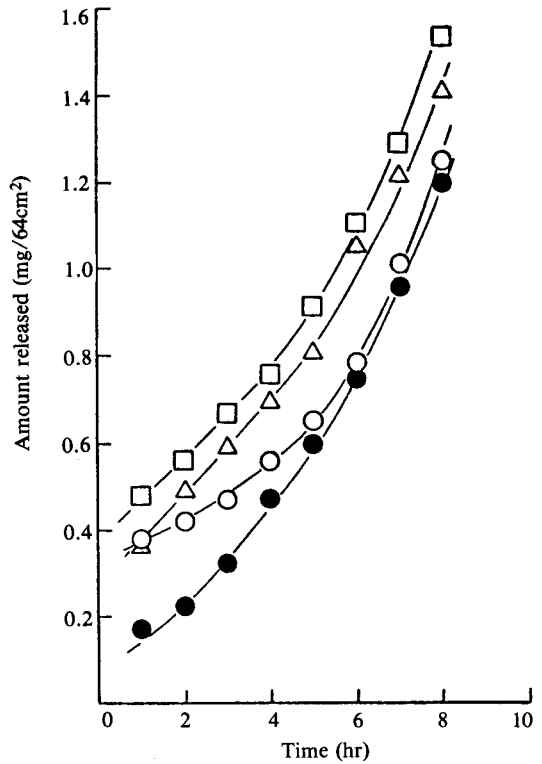
Key: △, KVA 25; □, K30; ○, K17 and ●, K12

농도를 1.0%로 일정하게 하고 포비돈의 농도를 0~30%로 변화시켜 각각의 필름을 제조하고 이로부터 약물방출속도를 측정하였다. 그 결과 Fig.3에서 보여 주는 바와 같이 포비돈의 증량에 따라 질산 에코나졸의 방출속도가 증가되었다. 또 초기의 약물방출은 zero-order에 따랐으며 이의 데이터를 최소 자승법으로 처리하여 구한 약물방출속도정수(k)와 상관계수를 Table I에 나타내었다. Fig.3에서 보는 바와 같이 포비돈의 함유율이 10%까지는 8시간에 걸쳐 직선적으로 방출이 증가되었으나 이보다 포비돈 함유율이 높아질수록 점차 약물의 방출이 가속적으로 진행되었다. 이러한 방출특성은 이미 보고된 많은 예에서 필름이나 매트릭스로부터의 방출이 zero-order<sup>18)</sup> 또는 시간에 따라 점차 감소되는 first-order<sup>20)</sup>나 matrix model<sup>2,26)</sup>에 따라 방출되는 것과는 달리 점차 가속적인 방출이 나타난다는 점이다.

또한 필름의 경우도 MMBM의 단독인 경우 필



**Figure 3**—Drug release into pH 6.90 phosphate buffer from films containing 1.0% (w/w) econazole nitrate at different content (% w/w) of povidone in dry films. Key; ●, 0%; ○, 5%; △, 10%; ▲, 15%; □, 20% and ■, 30%



**Figure 4**—Drug release into pH 6.0 phosphate buffer from MMBM-povidone (8:2 w/w) films at different concentrations of econazole nitrate in dry films. Key; ●, 0.5%, ○, 1.0%; △, 2.0% and □, 3.0%

**Table I**—Linearizations of Release Rate Data by Zero-Order Treatments of a 1.0% (w/w) Econazole Nitrate in MMBM-Povidone Films.

MMBM-Povidone ratio (w/w)	Rate constant (k)	Correlation coefficient (r)
10:0	0.0131	0.987
9.5:0.5	0.0294	0.988
9.0:1.0	0.0320	0.993
8.5:1.5	0.0370	0.992
8.0:2.0	0.0680	0.988
7.0:3.0	0.1400	0.997

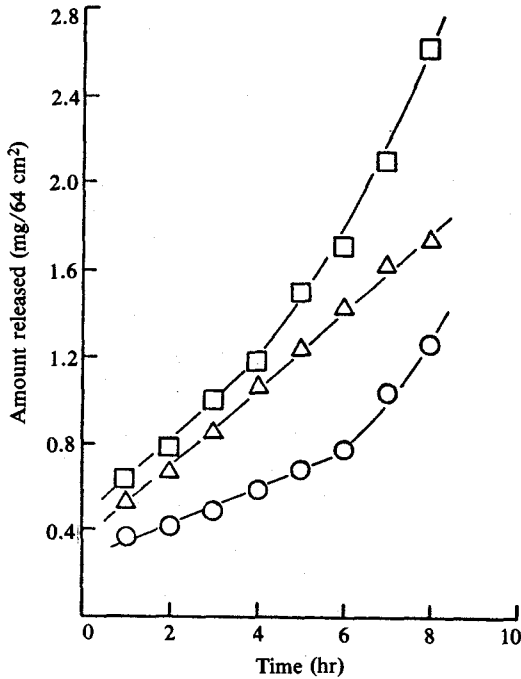
름의 가장자리에 약간의 박리현상이 나타났고, 유연성이 전혀 없고 부스러지기 쉬우며 투명한 상태이었지만 포비돈의 첨가로 필름의 유연성이 다소

증가되었다.

균일 매트릭스계에서 포비돈이 증가함에 따라 방출량이 증가하는 것은 포비돈이 monolithic film의 친수성을 증가시킴으로써 분산된 약물의 용해성과 확산을 증가시키고 포비돈의 용리로 인한 다공도의 증가도 방출을 증가시킨 원인으로 생각된다.<sup>2,5,19)</sup> 또 소수성 분자의 필름에 친수성 물질은 첨가시키는 것이 필름의 투과도를 증진시킨다는 사실과도 관련된다<sup>17)</sup>.

#### 약물의 첨가농도가 방출속도에 미치는 영향

필름 중에 질산에코나졸의 농도를 0.5, 1.0, 2.0 및 3.0%로 변화시켜 방출속도에 미치는 약물농도의 영향을 pH 6.9 완충액 및 37°C에서 행하였다. 그 결과 Fig. 4에서 같이 0.5에서 1.0%로 될 때 초기 방출량이 급격히 증가하고 농도가 증가함에 따라 완만한 증가를 보였다. 이것은 약물의 농도가 증가함에 따라 필름 중의 약물의 유효표면적이



**Figure 5**—Drug release into pH 6.90 phosphate buffer from MMBM-povidone (8:2 w/w) films containing 1.0% (w/w) econazole nitrate at different film thickness. Key: ○, 0.116 mm; △, 0.234 mm and □, 0.323 mm

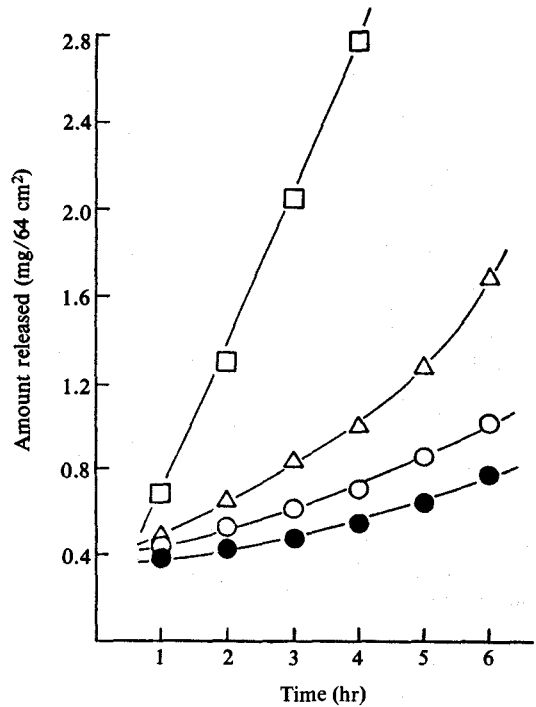
커져 시험액에의 용해성이 증가함으로써 방출량이 증가하는 것으로 생각된다. 또 Fig.1~4에 걸쳐 방출개시 1시간까지 방출속도가 높게 나타난 burst effect는 필름의 제조과정 중 필름의 표면에 노출된 약물이 시험액에 쉽게 용리되었기 때문으로 생각된다.

#### 필름 두께가 방출속도에 미치는 영향

포비돈과 MMBM의 비가 일정하고 1.0%의 약물의 분산된 필름용액을 10, 15 및 20 ml를 취하여 필름을 만들고 방출시험을 행하였다. 그 결과 Fig.5에서 같이 두께가 두꺼울수록 친수성 고분자의 팽윤과 용리로 환산 유효면적이 증가되고 확산보다 용이하여진 때문으로 생각된다.

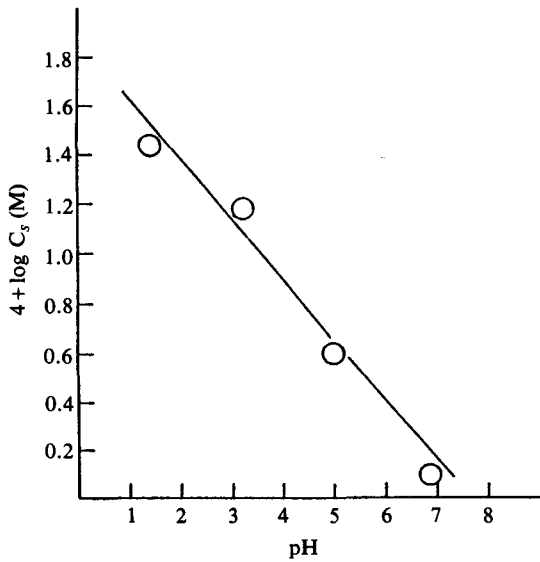
#### 시험액의 pH가 방출속도에 미치는 영향

MMBM-포비돈(8:2 w/w) 필름 중 질산에코나졸의 방출속도에 미치는 pH의 영향을 pH 1.42, 2.32, 5.07 및 6.90에서 각각 검토한 결과 Fig.6에서와 같이 pH가 감소함에 따라 질산에코나졸의 방출속도가 현저히 증가되었다.

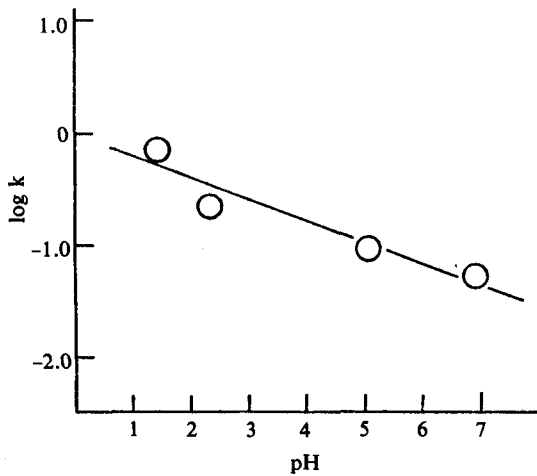


**Figure 6**—Drug release from MMBM-povidone (8:2 w/w) film containing 1.0% (w/w) econazole nitrate at different pHs. Key; ●, pH 6.90; ○, pH 5.03; △, pH 3.23 and □, pH 1.42

이러한 방출속도의 증가가 난용성 약물인 질산에코나졸의 액성에 따른 용해( $C_s$ )도 차이에서 기인하였는지를 검토하기 위하여 질산에코나졸의 용해도 37°C에서 측정하였다. 그 결과 pH 1.42, 3.23, 5.07 및 6.90 완충액에서 질산에코나졸의 용해도는 각각  $2.78 \times 10^{-3} M$ ,  $1.49 \times 10^{-3} M$ ,  $3.98 \times 10^{-4} M$  및  $1.24 \times 10^{-4} M$ 로 Fig.7에서와 같이 pH와 용해도( $\log C_s$ )와의 사이에는 직선관계( $r = -0.990$ )가 나타났다. 또 약물의 zero-order 방출속도 정수와 pH와의 관계도 Fig.8에서와 같이 직선적으로 나타났다( $r = -0.999$ ). 이로 볼 때 시험액의 pH가 낮아짐에 따른 질산에코나졸 방출속도의 증가는 pH가 낮아짐에 따른 용해도의 증가 때문으로 생각된다. 그리고 Fig.6에서 보는 바와 같이 pH 1.42에서의 방출이 직선적 zero-order에 따라 직선적으로 증가하는 것은 필름 내부의 약물이 pH 1.42에서 용이하게 녹아 포화상태를 유지하며



**Figure 7**—Relationship of solubility [ $\log C_s(M)$ ] of econazole nitrate to the pH for release medium at 37°C ( $r = -0.990$ ).

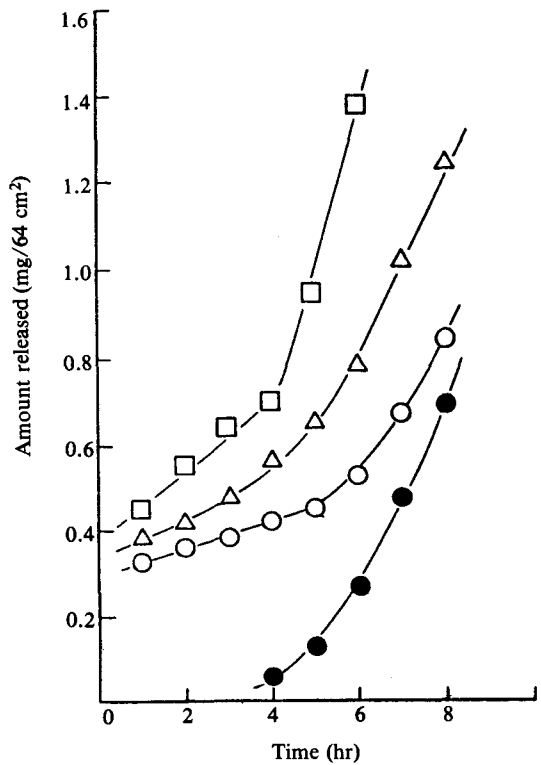


**Figure 8**—Relationship of  $\log k$  (release rate constant) to the pH of release medium at 37°C ( $r = -0.999$ ).

약물이 일정하게 확산되어 방출되었기 때문으로 생각된다.

#### 시험액의 온도가 방출속도에 미치는 영향

Fig. 9는 MMBM-포비돈(8:2w/w) 필름으로부터의 질산에코나졸 방출속도와 시험액의 온도와 의 관계를 검토한 것으로 24, 31, 37 및 44°C로 온도가 높아질수록 방출속도가 증가되었다. 이는 온도의 증가에 의해 포비돈의 팽윤 및 용리가 용이해



**Figure 9**—Drug release into pH 6.90 phosphate buffer at various temperature from MMBM-povidone (8:2 w/w) films containing 1.0% (w/w) econazole nitrate.  
Key: ●, 24°C; ○, 31°C, △, 37°C and □, 44°C

지고 필름구조의 유연성 및 약물의 용해성이 증가 되기 때문으로 생각된다. 시험액의 온도가 31°C 이상에서는 모두 burst effect와 함께 방출속도가 증가되었으나 24°C의 경우는 2시간 이상의 lag time을 나타내어 24°C 근처의 낮은 온도에서는 약물용해성의 온도 의존성이 크고 시험액의 필름으로의 침투속도가 완만하여 초기 약물방출에 현저한 영향을 미쳤다.

#### 포비돈의 첨가량이 항균효과에 미치는 영향

필름 중 포비돈의 함유량이 질산에코나졸의 항균효과에 미치는 영향을 검토하기 위하여 필름 중 질산에코나졸을 1.0%로 고정하고 포비돈을 0, 10, 20, 30%로 변화시킨 것과 필름 중 포비돈을 20%로 고정하고 질산에코나졸의 함유량을 0.5, 1.0, 2.0 및 3.0%로 변화시킨 필름을 punching하여 각각의 disk(직경 6.0 mm)를 만들었다. 각각의 필름으로부터 6개씩 취하여 실험하고 그 결과를 Table

**Table II**— Antimicrobial Activity of MMBM-Povidone Films Containing 1.0%(w/w) Econazole Nitrate of Some Microorganisms.

MMBM-PVP ratio	Semic-diameter of inhibitory zone (mm) <sup>a)</sup>			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida pseudotropicalis</i>
1.0:0	3.30 ± 0.24	3.20 ± 0.24	—	—
9.0:1.0	5.30 ± 0.17	4.13 ± 0.13	1.66 ± 0.17	1.83 ± 0.17
8.0 ± 2.0	6.75 ± 0.14	7.72 ± 0.17	3.17 ± 0.17	3.83 ± 0.17
7.0:3.0	8.75 ± 0.14	10.02 ± 0.24	4.75 ± 0.14	6.83 ± 0.44

<sup>a)</sup>Mean ± S.D.

**Table III**— Antimicrobial Activity with Different Concentrations of Econazole Nitrate in MMBM-Povidone (8:2 w/w) Films on *Staphylococcus aureus*.

Drug content (%)	Semi-diameter of inhibitory zone (mm)
0.5	0.30 ± 0.20
1.0	6.75 ± 0.14
2.0	8.70 ± 0.17
3.0	9.50 ± 0.02

**Table IV**— Antimicrobial Activity of MMBM-Povidone (8:2 w/w) Films Containing 1.0% (w/w) Econazole Nitrate with Different Thickness on *Staphylococcus aureus*.

Film thickness (mm)	Semi-diameter of inhibitory zone (mm) <sup>a)</sup>
0.116	6.75 ± 0.14
0.236	8.00 ± 0.35
0.323	9.34 ± 0.17

<sup>a)</sup>MeanS.D.

II에 나타내었다.

이에서 볼 때 포비돈의 첨가농도 증가에 따른 질산에코나졸의 방출증대 효과와 균의 증식억제간에 상관성이 나타났다. 또 약물의 농도가 높을수록 필름의 두께가 두꺼울수록 균의 저지반경이 증대하였다(Table III 및 IV).

이로 보아 포비돈의 첨가량, 약물농도 및 필름의 두께에 따른 항균효과의 변화는 실제 국소적용 제어 방출제 개발을 위한 기초적인 정보가 된다고

**Table V**— Antimicrobial Activity of MMBM-Povidone (PVP)-N,N-Diethyl-*m*-toluamide (DMT) Films of *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*.

MMBM-PVP-DMT ratio (w1w)	Semi-diameter of inhibitory zone (mm) <sup>a)</sup>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
8:0:2.0	—	—
8.5:1.0:0.5	3.17 ± 0.17	3.00 ± 0.17
8.0:1.0:1.0	5.80 ± 0.17	4.30 ± 0.17
7.5:1.0:1.5	5.70 ± 0.33	5.67 ± 0.17
7.0:1.0:2.0	5.17 ± 0.17	5.33 ± 0.17

<sup>a)</sup>MeanS.D.

생각한다.

또한 크림 및 연고제에 N,N-diethyl-*m*-toluamide가 배합될 경우 스테로이드, 국소마취제, 항생제 등의 경피흡수의 증진제로서 유용성이 있다고 보고된 바 있고<sup>33)</sup>, MMBM 필름에 대하여 가소성을 부여한 점<sup>26)</sup>을 고려하여 항균력시험에 N,N-diethyl-*m*-toluamide을 포비돈 함유 MMBM 필름에 첨가시켜 사용하였으나 포비돈만 첨가된 필름과 비교하였을 때 Table V에 나타낸 바와 같이 항균효과에 별다른 차이를 나타내지 않았다. 이는 N,N-diethyl-*m*-toluamide가 약물 자체의 방출을 증가시키는 것보다는 피부에 대한 약물의 투과성을 증가시키는 때문으로 생각된다<sup>33)</sup>.

## 결 론

포비돈의 첨가가 소수성 고분자 MMBM에 분



산된 질산에코나졸의 방출속도 및 항균력에 미치는 영향을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 약물방출에 미치는 첨가제의 영향은 포비돈 > 디메칠설폭시드 > 요소 > squalane 순으로 질산에코나졸의 방출속도를 증가시켰다. 또 포비돈 분자량이 방출속도에 미치는 영향은 K12 > K17 > K30 > KVA25 순이었으나 K30 만이 가장 균일하고 매끄러우며 부착성이 양호한 필름상태를 나타내었다.

2) 필름 중 포비돈 첨가량(0~30%)이 증가하고, 필름 중 약물의 농도(0.5~3.0%)가 높아짐에 따라, 그리고 필름의 두께(0.116~0.323 mm)가 두꺼워짐에 따라 필름으로부터의 약물방출속도가 증가하였다.

3) 필름 중 포비돈의 함유량이 많아지고, 약물의 농도가 높아지고, 필름의 두께가 두꺼워짐에 따라 방출이 증대되고 항균력이 증가하였다.

이상에서 친수성 고분자인 포비돈을 MMBM 필름에 첨가함으로써 난용성 약물인 질산에코나졸의 제어방출이 확인되었으며 MMBM-포비돈계 필름이 국소적용 제어방출계로서의 응용 가능성이 높은 것으로 사료된다.

## 문 헌

- 1) W.M. Hou, S. Miyazaki and M. Takada, Controlled release of pilocarpine hydrochloride from ethylene-vinyl alcohol copolymer matrices, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(3), 1242-1248 (1985)
- 2) S. Borodkin and F.E. Tucker, Drug release from hydroxypropylcellulose-polyvinyl acetate films, *J. Pharm. Sci.*, **63**(9), 1359-1363 (1974)
- 3) 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), 3770-3775 (1982)
- 4) S. Miyazaki, K. Ishi and T. Nodai Controlled release of prednisolone from ethylene vinyl acetate copolymer matrix, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**(9), 2714-2717 (1981)
- 5) N.B. Shah and B.B. Sheth, A. method of study of timed-release films, *J. Pharm. Sci.*, **6**(3), 412-416 (1972)
- 6) M. Donbrow and M. Friedman, Timed release from polymeric films containing drugs and kinetics of drug release, *ibid.*, **64**(1), 76-80 (1975)
- 7) 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), 169-177 (1984)
- 8) S.J. Desai, P. Singh, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices IV, Some studies involving the polyvinyl chloride matrix, *J. Pharm. Sci.*, **55**(11), 1235-1239 (1966)
- 9) B.V. Iyer and R.C. Vasavada, Evaluation of lanolin alcohol films and kinetics of triamcinolone acetonide release, *ibid.*, **68**(6), 782-787 (1979)
- 10) A.R. Khan, B.V. Iyer, R.A. Cirelli and R.C. Vasavada, *In vitro* release of salicylic acid from lanolin alcohol-ethylcellulose films, *ibid.*, **73**(3), 302-305 (1984)
- 11) P. Singh, S.J. Desai, A.P. Simonelli and W.I. Higuchi, Release rates of solid mixtures dispersed in inert matrices I: Noninteracting drug mixtures, *ibid.*, **56**(12), 1542-1547 (1967)
- 12) *Idem*, Release rates of solid drug mixtures dispersed in inert matrices II: Mutually interacting drug mixtures, *ibid.*, **56**(12), 1548-1555 (1967)
- 13) M. Nakano and N.K. Patel, Effect of molecular interaction on permeation through dimethyl polysiloxane membrane, *ibid.*, **59**(1), 77-81 (1970)
- 14) K. Juni, M. Nakano and T. Arita, Controlled release of butamben through silicone membrane by means complexation and micellar solubilization, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**(11), 2807-2811 (1977)
- 15) Y.W. Chien and H.J. Lambert, Controlled drug release from polymeric delivery devices II: Differentiation between partition-control-

- ed and matrix-controlled drug release mechanism, *J. Pharm. Sci.*, **63**(4), 515-519 (1974)
- 16) Y.W. Chien and E.P.K. Lau, Controlled drug release from polymeric delivery devices IV: *In vitro-in vitro* correlation of subcutaneous release of norgestomet from hydrophilic implants, *ibid.*, **65**(4), 488-492 (1976)
  - 17) Y. Samuelov, M. Donbrow and M. Friedman, Sustained release of drugs from ethylcellulose-polyethylene glycol films and kinetic of drug release, *ibid.*, **68**(3), 325-329 (1979)
  - 18) H. Emori, T.I. Shizaka ad M. Koishi, Effect of acrylic acid polymer and its arrangement on drug release from a wax matrix, *ibid.*, **73**(7), 910-915 (1984)
  - 19) A. Dakkuri, L.D. Butler and P.P. DeLuca, Subtained release from inert wax matrices III, Effect of povione on tripelenamine hydrochloride release, *ibid.*, **67**(3), 357-360 (1978)
  - 20) J.J. Sciarra and R.N. Gidwani, Evaluation of selected physical constants of polymeric films and proposed kinetics of drug release, *ibid.*, **61**(5), 754-761 (1972)
  - 21) M.J. Goves and J.N. Hague, Improvement in therapeutic compositions for topical application, *Brit. Patent* 1213295 (1970)
  - 22) F.E. Gould, Pinceton and T.H. Shephred, Preparation of spray on bandage, *U.S. Patents* 3,577,516 (1971)
  - 23) L. Brickmann, Plastics and polymers in surgical dressings and bandages, *A.C.S., Div. Org. Coating and Plastics Chem.*, **24**(2), 243-248 (1964)
  - 24) J.J. Sciarra and R. Gidwani, The release of various ingredients from aerosols containing selected film-forming agent, *J. Soc., Cosmet. Chem.*, **21**, 667-761 (1970)
  - 25) 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), 1376-1379 (1974)
  - 26) I.K. Chun, Evaluation of methyl methacrylate-butyl methacrylate copolymer films and kinetics on nitrofurazone release, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**(3), 111-126 (1987)
  - 27) Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt in West Germany, Toxicology of Plastoid® B information sheet (1979)
  - 28) V. Cavarini, A.M. Di Pietra and M.A. Raggi, High-pressure liquid chromatography analysis of imidazole antifungals in commercial dosage form, *Int. J. Pharm.*, **10**, 119-124 (1974)
  - 29) R. Stock, How effective are antimycotic drugs, *Pharm. Int.*, October, 232-236 (1981)
  - 30) J. Postel, Zur Frage der *In-vivo*-Testing von Hefen gegen antimykotische Substanzen, *Arzneim. Forsch.*, **32**, 1223-1226 (1982)
  - 31) D. Thienpont, J. Van Cutsen, J.M. Van Nueten, C.J.E. Niemegeers and R. Marsboom, Biological and toxicological properties of econazole, A broad spectrum antimycotic, *ibid.*, **25**(2), 224-231 (1975)
  - 32) H. Schaefer and G. Stuttgarten, Absolute concentrations of an antimycotic agent, econazole in the human skin after local applicaiton, *ibid.*, **26**(3), 432-435 (1976)
  - 33) 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 drug, *J. Pharm. Sci.*, **71**(2), 1211-1213 (1982)