

## 경피흡수제형의 *in vitro* 약물방출실험을 위한 연속확산 장치의 개발

변영로·최영권·정서영·김영하  
한국과학기술연구원 고분자화학연구소  
(Received March 13, 1990)

### Development of Automated Diffusion Cell for Determining *In Vitro* Drug Release from Transdermal Device

Young Rho Byun, Young Kweon Choi, Seo Young Jeong and Young Ha Kim

Polymer Chemistry Lab., Division of Polymer Science & Technology, Korea  
Institute of Science & Technology, P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul, Korea

**Abstract**— An automated, simple, and reliable method was developed for determining *in vitro* drug release rate from transdermal delivery dosage forms. The patch is held in position in the heating block by sandwiching it between the middle plate and the bottom plate of diffusion cell. The dissolution profile of the commercially available transdermal scopolamine patch was determined over a 72-h period, and the results were compared with those obtained with other methods; paddle-over-disk method, reciprocating method, and diffusion cell method. It was demonstrated that the flow-through method is equivalent in terms of release rate profile and accumulated released drug amount over the lifetime of the dosage form tested. Also this method is simple, reliable and reproducible. Therefore, this technique can be used in a quality control for assuring product uniformity.

**Keywords** □ Transdermal delivery dosage form, dissolution testing, flow-through method, scopolamine.

최근 제제학적 분야에서는 피부를 통해 일정기간 동안 일정한 속도로 약물을 체내에 투여하는 경피흡수제형에 관한 연구개발이 활발히 이루어지고 있으며 몇 가지 약물의 경우는 이미 개발되어 시판이 되고 있다. 경피흡수제형의 장점은 첫째 간의 초회 통과 효과(first-pass effect)를 우회하므로써 약물의 생체내 이용률(bioavailability)을 증진시킬 수 있고 치료계수가 적은 약물의 경우도 심각한 부작용의 우려없이 일정한 속도로 장기간 투여가 가능하며 위장관에서의 대사를 피할 수 있다는 점 등이다.

이러한 경피흡수제형은 대부분 고형제제로 분류되며 따라서 기존의 정제나 캡슐제와 같거나 유사한 시험법을 통해 약물방출실험을 실시하고 있으며, 아직 경피흡수제형에 알맞는 방출시험법이나 장치가

표준화되어 있지 않은 실정이다. 미국 약전에서는 'paddle-over-disk' method<sup>2)</sup>를 모든 경피흡수제형의 표준방출시험법으로 제정하려고 하고 있으며 'reciprocating disk' method<sup>3,4)</sup>는 clonidine 과 scopolamine patch의 제조회사에서 자체 품질관리를 위해 사용하고 있는 방법이다. 이외에 'diffusion cell' method는 여타 제약산업분야의 연구소나 대학연구소에서 상용하고 있는 실험방법이다.

근본적으로 상기와 같은 batch system은 빈번이 sampling을 해야 한다는 번거로움을 가지고 있으며 sink condition을 유지하기 위해 dissolution medium의 용적을 충분히 크게 할 경우 약물농도의 저하로 인해서 대부분의 경우 적은 약물방출량을 나타내는 경피흡수제형은 농도분석에 어려움이 뒤따

른다.

본 연구에서 제시하는 'flow-through' method는 경피흡수제형의 경우 약물방출 속도를 측정하는 새로운 방법이다.

방법과 기구는 Cooper 등의 경피흡수실험<sup>5,6)</sup>을 참조하여 고안되었으며, 연속흐름성 확산장치와 자동모집기로 구성되어 있다. 확산장치는 용적대비 방출면적의 비율을 최대로 하여 방출량이 적은 제형의 경우도 농도분석이 용이하고, 유속을 조절할 수 있게 되어 있어 약물의 용해도나 방출속도에 따라 sink condition을 유지하도록 조건을 조절할 수 있게 되어 있다.

또한 장치내에 발생한 기포가 쉽게 제거되도록 고안되었으며 유체의 국소적 정지현상이나 boundary layer effect를 최소화하였다.

**실험방법**

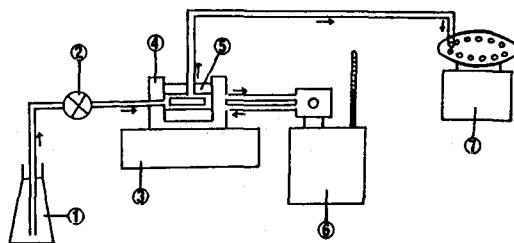
**시약 및 기기**—flow-through method를 다른 test method<sup>9)</sup>와 비교하기 위해 현재 미국 등지에서 시판되고 있는 scopolamine patch(Transderm-Scop<sup>®</sup>, Ciba-Geigy Co., Summit, NJ)를 사용하였다. scopolamine 농도분석은 Spectra-Physics<sup>®</sup> Co.의 HPLC로 하였다.

**Flow-through method system**—본 연구에서 개발한 방법은 diffusion cell과 multi-channel peristaltic pump, multichannel fraction collector, water jacket, water circulator로 구성되어 있다(Fig. 1).

Diffusion cell(Fig. 2)은 polyacrylate로 제작되었으며 전체가 투명하여 내부의 magnetic bar의 회전을 확인할 수 있게 되어있다.

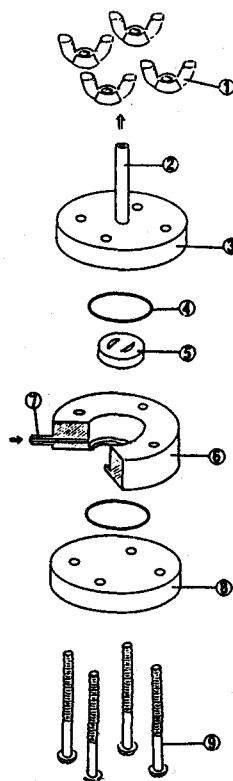
경피흡수제형은 middle plate(Fig. 2-6)와 bottom plate(Fig. 2-8) 사이에 위치하며 cell 내부의 medium 용적은 0.5 ml, patch의 노출면적은 2 cm<sup>2</sup>가 되도록 설계되어 있다.

dissolution medium은 peristaltic pump에 의해 입구(Fig. 2-7)를 통해 들어간 후 출구(Fig. 2-2)로 나와서 fraction collector에 있는 tube에 모아지게 된다. medium의 flow rate는 sink condition을 유지하기에 적절한 속도로 조절될 수



**Fig. 1**—A Schematic representation of the flow-through method system.

- 1) dissolution medium bottle 2) peristaltic pump
- 3) magnetic stirrer 4) water jacket
- 5) diffusion cell 6) water circulator
- 7) fraction collector



**Fig. 2**—Structure of diffusion cell.

- 1) nut 2) outlet 3) upper plate
- 4) o-ring 5) magnetic stir bar 6) middle plate
- 7) inlet 8) bottom plate 9) bolt

있으며 실험도중 발생할 수 있는 cell 내부의 기포는 출구가 시작되는 upper plate 부분에 작은 공간을 뚫어냄으로써 출구를 통해 신속히 제거되도록 하였으

며 잘 빠져나가지 않는 작은 기포라 할지라도, patch를 bottom plate에 부착시키므로써 약물방출 표면에는 영향을 주지 않도록 하였다. 또한 cell 내부 medium의 turbulent flow를 증진시키고 boundary layer effect를 제거하기 위해 cylindrical magnetic stirring bar를 제작 사용하였다. 완전조립 후 cell은 높이 3cm, 지름 5cm의 dimension을 갖는 원통형이다.

이 cell은 같은 dimension의 원통형흡이 파진 heating block에 삽입되어 약물방출실험 동안 일정한 온도를 유지하도록 되어있다. fraction collector는 sampling 시간 간격을 자유로이 조절할 수 있게 되어 있으며 diffusion cell과 함께 5 set를 동시에 실험할 수 있게 되어있다.

**약물방출실험**—patch를 diffusion cell의 bottom plate 중앙에 위치시킨 후 나사를 죄어 전체를 조립하고  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 온도가 유지된 heating block에 끼워 넣는다. cell의 온도가  $32^\circ\text{C}$ 로 일정하게 유지된 후 magnetic bar를 돌리면서 dissolution medium을 흐르게 한다. 실험에서 사용한 dissolution medium은 증류수였으며 flow rate는  $1.6\text{ ml/hr}$ , fraction collector의 collecting interval은 1.5시간이었다.

**Scopolamine 농도분석**<sup>8)</sup>—농도분석은  $10\ \mu\text{l}$  loop injector, variable wavelength UV detector, integrator, autosampler가 부착된 Spectra-Physics Co.의 HPLC로 하였으며 조건은 다음과 같다.

column:  $\mu$  Bondapack C-18(Waters).

mobile phase: 0.05 M tetramethylammonium phosphate buffer(525 ml)과 methanol(250 ml) 혼합용액.

flow rate:  $0.7\text{ ml/min}$ .

UV detector wavelength: 220 nm

attenuation: 0.02 a. u. f. s

0.05 M tetramethylammonium phosphate buffer는 증류수 500 ml이 들어있는 1 l volumetric flask에 conc. phosphoric acid 10 ml, tetramethylammonium hydroxide(25% methanol 용액) 18.4 ml을 가하고 mixing한 후 다시 증류수로 표선까지 맞춰 조제했다.

## 결과 및 고찰

본 연구에서 개발한 'Flow-through' system을 continuous flow system으로 만들기 위하여 cell volume을  $500\ \mu\text{l}$ 로 극소화시켰다. 따라서 sink condition이 유지될 수 있도록 dissolution medium의 flow rate가 조절되어야 한다. medium의 flow rate는 여러 가지로 실험하여 medium flow rate 변화가 경피흡수제형으로부터의 약물방출속도에 영향을 주지 않는 범위내에서 설정되어야 한다. 또한 경피흡수제형의 약물방출은, 대부분 신속하게 유효혈중농도에 이르게 하기 위하여 초기의 약물과량 방출 이후 steady-state에 도달하므로 burst 현상을 지나면서 한 차례의 medium flow rate를 수정하는 것이 바람직하였다. scopolamine patch의 경우 burst phase에서는  $10\text{ ml/hr}$ , steady-state phase에서는  $0.5\text{ ml/hr}$  이상이면 sink condition이 적절히 유지되었다. 그러나 flow rate가 지나치게 높아도 농도분석에 불편을 주므로 본 연구에서는 초기 12시간 동안은  $16\text{ ml/hr}$ , 그 이후로는  $1.6\text{ ml/hr}$ 의 flow rate를 유지하였다. 이 flow rate에서 sink condition을 유지함과 동시에  $1\text{--}10\ \mu\text{g/ml}$ 의 농도를 나타냄으로써 HPLC 조건에 부합되었다.

Fig. 3은 flow-through method에 의한 scopolamine patch의 *in vitro* 약물방출실험을 이미 보고된 방법에 의한 결과와 비교한 것이다. flow-through method를 제외한 나머지 실험결과는 Shah 등<sup>9)</sup>에 의해 시행된 것이다. 이들 3가지 방법들은 모두 batch 또는 batch-to-batch system으로 약물의 cumulative released amount가 구해진다. 반면에 flow through method는 continuous flow system으로서, 실험결과가 약물의 release rate로 직접 산출되므로 이들 결과를 서로 비교하기 위하여 flow-through method에 의한 결과를 시간으로 적분하여 cumulative released amount로 환산하였다.

네 가지 방법에 따른 약물방출곡선은 거의 동일한 방출양상을 나타냈다. scopolamine의 burst는 10시간 정도에서 종결되었으며 이 때의 각 실험방법에 따른 차이는 약 25% 정도였다. 한편 steady-state

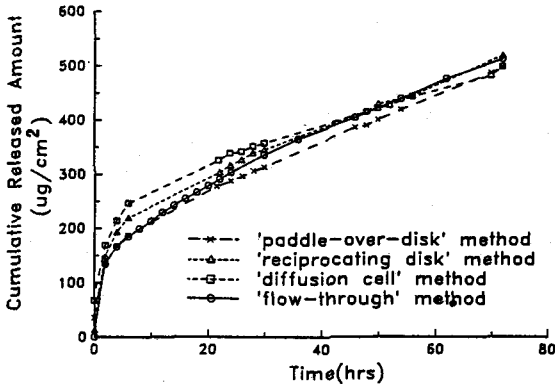


Fig. 3—Comparative cumulative released amount data of four dissolution test methods.

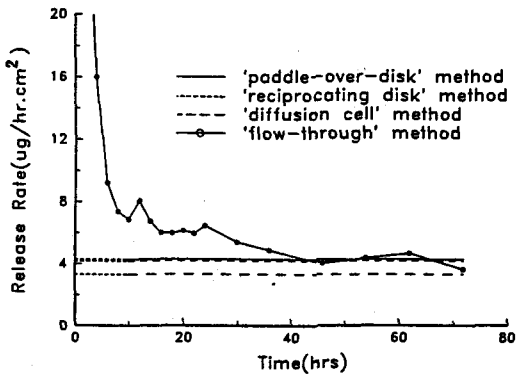


Fig. 4—Comparative release rate data of four dissolution test methods.

에서 방출된 양은 거의 동일한 양을 나타내었다. 경피흡수제형과 같은 지속성 제제는 실험결과가 cumulative released amount로 산출되는 것보다 release rate로 직접 산출되는 것이 제형설계와 약물방출양상 이해에 더 유리하며 오차를 줄일 수 있다. 즉, 대부분의 경피흡수제형은 약물방출속도가 매우 낮은 반면 batch system의 medium 용적은 매우 크기 때문에 큰 오차를 유발할 수 있으나 flow-through method는 적은 양의 medium을 사용하므로 오차가 적고, 약물방출기간 동안 번거로운 sampling 조작이 생략되므로 더 정확한 실험결과를 효율적으로 얻을 수 있었다.

Shah 등<sup>3)</sup>은 Fig. 3의 세 가지 batch system에서 구한 cumulative released amount로부터 steady-state에서의 flux를 구하였다.

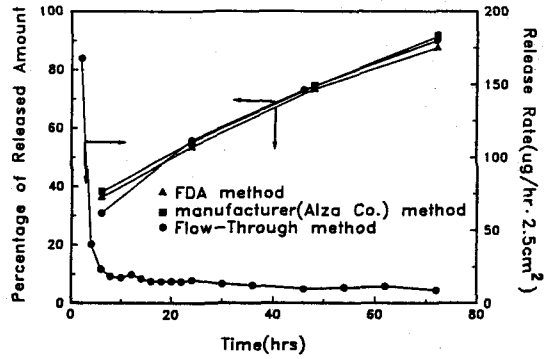


Fig. 5—Comparative data of the flow-through method, FDA method and manufacturer's method.

그 결과와 본 연구에서 시험한 flow-through method로써 직접 구한 scopolamine patch의 release rate를 Fig. 4에 나타내었다. scopolamine patch의 release rate는 정확한 zero-order rate를 나타내지는 않았다. 10시간까지는 급격한 release rate의 감소로 burst 현상을 나타내었으며 40시간까지는 서서히 감소하였으며 40시간 이후로는 거의 일정한 방출속도를 보였다. paddle-over-disk method, reciprocating disk method에 의한 결과는 거의 일치하였으나 diffusion cell method만이 이들과 비교적 큰 편차(25%)를 보였는데 Shah 등<sup>3)</sup>의 보고에 따르면 이는 patch와 dissolution medium의 interface에 형성된 unstirred boundary layer에 기인하는 것으로 해석되고 있다. flow-through method에 의한 결과는 paddle-over-disk method와 유사한 결과를 보여 boundary layer effect에 의한 방출속도 오차가 없음을 시사하였다.

Fig. 5는 FDA 및 Alza Co.에서 시험한 방법과 flow-through method에 의한 결과를 비교한 것이다. Fig. 3과 마찬가지로 scopolamine의 cumulative released amount는 모두 동일하게 나타났다. 결론적으로 본 연구에서 개발한 flow-through method는 실험 정확도에 있어서는 기존의 batch system과 동일하나 약물방출속도가 직접 산출되므로 burst effect와 시간에 따른 release rate의 변화를 정확히 분석할 수 있는 특징이 있다. 또한 여타 batch system에서 우려되는 제형으로부터의 edge leakage 문제나 boundary layer effect 문

제, 번거로운 **sampling** 조작의 단점을 극복하면서 장기간 실험할 수 있는 장점을 갖고 있다.

이 방법은 경피흡수제형 이외에도 경고제, 연고제, 파스타제, 카타플라스마제, 치과용제제, 방출 조절성제제 등에도 적용이 가능하다.

## 문 헌

- 1) V.P. Shah, N.W. Tymes, N.A. Yamamoto and J.P. Skelly, *In vitro* dissolution profile of transdermal nitroglycerin patches using paddle method, *International Journal of Pharmaceutics*, **32**, 243 (1986).
- 2) The United States Pharmacopeia, 21st Revision, pp. 1243-1244, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).
- 3) V.P. Shah, N.W. Tymes and J.P. Skelly. *In vitro* release profiles of clonidine transdermal therapeutic systems and scopolamine transdermal patches, *Pharmaceutical Research*, **6**, 346 (1989).
- 4) D.J. Mazzo, E.K. Fong and S.E. Biffar. A comparison of test methods forms, *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, **4**(5): 601-607 (1986).
- 5) E.R. Cooper. Increased skin permeability for lipophilic molecules, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **73**, 1153 (1984).
- 6) S.A. Akhter, S.L. Bennett, I.L. Waller and B.W. Barry. An automated diffusion apparatus for studying skin penetration. *International Journal of Pharmaceutics*, **21**, 17 (1984).
- 7) L.J. Pennington and W.F. Schmidt. Belladonna alkaloids and phenobarbital combination pharmaceuticals analysis I: High-performance liquid chromatographic determinations of hyosyamine-atropine and scopolamine, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **71**, 951 (1982).