

## 효소 소화성 하이드로겔 정제의 팽윤 및 프록시필린 방출 특성

심창구\* · 이영미 · 여소현

서울대학교 약학대학

(Received May 1, 1992)

### Swelling and Proxiphylline Release Kinetics of Enzyme-Digestible Swelling Hydrogel Tablet

Chang-Koo Shim\*, Young-Mee Lee and So-Hyeon Yeo  
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

**Abstract**—Although oral route is the most convenient route for drug administration, the short and variable transit of drug through GI tract restricts the sustained drug absorption after oral administration. Thus, for sustained absorption of drugs, it is desirable to prolong the GI transit time by retaining the dosage forms in the stomach. In this study, the enzyme-digestible swelling hydrogel was synthesized by heating the mixed solution of N-vinyl-2-pyrrolidone[monomer], acrylated albumin[crosslinking agent] and proxiphylline[drug] at 65°C for 10 hours in the cylindrical test tube. The resultant hydrogel tablet (diameter; 0.77 cm, thickness; 0.47 cm) was designed to swell in the gastric fluid after oral administration to such a size that passing through the pylorus could be inhibited during the drug release. After releasing drug, the hydrogel was expected to be degraded by pepsin, an enzyme in the stomach, and eventually solubilized. Actually, the hydrogel synthesized in the study swelled to a size larger than the diameter of the pylorus ( $1.3 \pm 0.7$  cm) and slowly digested in the presence of pepsin. Drug release from the hydrogel was prolonged up to about 12 hours. The swelling kinetics was dependent on albumin acrylation time, drug content and gel thickness. Particularly the gel thickness was the most important factor that influences on drug release. By adjusting these factors, the albumin-crosslinked hydrogel was expected to be retained in the stomach for up to 60 hours and used as a potential platform of drugs for long-term GI absorption.

**Keywords** □ Hydrogel, enzyme-digestible, PVP, swelling, release, proxiphylline, acrylation, albumin, pepsin, gastric emptying.

경구투여는 일반적으로 가장 간편한 투약 방법이  
지만 투여된 제제가 위장관에 머물러 있는 시간이  
비교적 짧고 개체간 또는 개체내 변화가 크기 때문에,  
1회 투여에 의해서<sup>1)</sup> 지속적인 재현성 있는 흡수를  
기대하기가 어렵다는 단점이 있다. 어떤 음식이나  
제제가 입에서 맹장까지 내려가는데 걸리는 시간은  
3~7시간, 전장관에 대해서는 22~120시간으로<sup>1)</sup> 편  
차가 매우 심하며, 특히 주 흡수부위인 소장을 통과

하는 시간은 3~5시간에 불과한 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup>

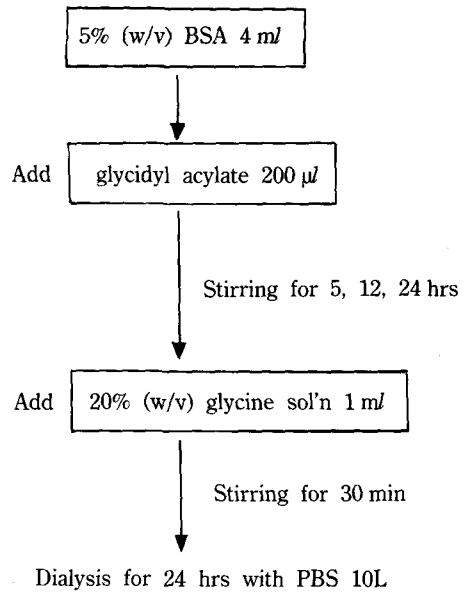
따라서 약물의 100% 방출시간이 8시간 이상인 지  
속성 제제를 경구투여하면 약물이 다 방출되기도 전에  
소화관의 흡수부위를 통과해 버리기 때문에 생체내  
이용률이 낮아질 우려가 있다. 이런 이유로 대장에  
이르기 전의 소장 부위에서만 흡수되는 약물을 12시간  
이상 지속적으로 흡수되는 경구제제로 만드는 일은  
매우 어려운 과제이며, 이러한 딜렘마를 해결하기  
위하여 제제의 위내 체류시간을 연장시킴으로써 약  
물이 서서히 제제로부터 방출되어 오랜시간에 걸쳐서

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

위장관의 흡수부위를 통과하도록 하는 방법들이 연구되어 왔다. Longer 등<sup>3)</sup>은 소장 상부에서 흡수되는 약물인 클로르치아자이드와 생체 점착성 폴리머인 폴리카보필의 혼합물을 캡셀에 충전하여 경구투여하면, 위내 체류시간이 길어져 흡수가 지속되고 생체내 이용률도 향상됨을 보고하였다. 또한 Sheth와 Tossounian<sup>4)</sup>은 위액에서 부유할 수 있는 정제를 만들어서 위 배출속도를 지연시켰으며, 그 외에도 제제의 밀도나 크기를 변화시켜 위내 체류시간을 연장시킴으로써 흡수의 지속화를 달성하려는 연구들이 있었다.<sup>5-7)</sup>

그러나 생체 점착성 폴리머를 사용하는 경우에는 폴리머에 의한 위점막 자극이 우려되고, 위액에 뜨는 제제를 포함하여 밀도나 크기를 증가시키는 방법의 효과에 대해서는 다소 상반된 평가들이 보고되고 있다. 그래서 일정시간 동안만 위내에 머무를 수 있는 제제를 만드는 방법들이 연구되어 왔는데, 제제가 위액을 흡수하여 유문의 크기(직경  $1.3 \pm 0.7$  cm)<sup>1)</sup> 이상으로 팽윤하게 하거나<sup>8)</sup> 제제의 retention arms이 위내에서 풀어져 유문을 통과하지 못하게 하는 방법 등<sup>9)</sup>이 그것이다.

본 연구에서는 경구투여시 장기간에 걸쳐 약물의 흡수가 일어날 수 있는 DDS를 개발하고자, 투여 후 위의 유문보다 크게 팽윤함으로써 위내에 장시간 체류하여 약물을 방출한 후, 펩신에 의해 소화되어 위장관을 통과할 수 있는 효소 소화성 알부민-PVP 하이드로겔 정제를 제조하고 그 유용성을 검토하였다. 하이드로겔이란 물에 용해되지는 않으나 대신 많은 양의 물을 흡수하여 팽윤할 수 있는 망상구조의 폴리머를 말하는데, 다른 합성품에 비해 생체조직과 물리적 성질이 비슷하고 체액 단백질과의 상호작용이 적으며 비교적 생체적합성이 우수한 것으로 알려져 있다.<sup>10)</sup> 여러 하이드로겔 중에서 PVP는 povidone이라는 이름으로 대용 혈장으로 쓰이고 있으며 경구투여시 위장관에서 거의 흡수되지 않고 안전한 것으로 보고된 바<sup>11)</sup> 있어 선택하였다. 또한 이러한 하이드로겔은 약물을 방출한 후에는 위에서 제거될 수 있어야 하므로, 위내의 단백 분해효소인 펩신에 의해 소화되는 알부민을 가교제로서 공중합시켜 생체내에서 분해되는 성질을 부여하였다. 모델 약물로는 몰과 PVP 모두에 용해성이 좋은 프록시필린을 사용하였으며, 이를 함유한 알부민-PVP 겔이 팽윤에 의해 위내에 체류하면서 서서히 약물을 방출할 수 있는가를



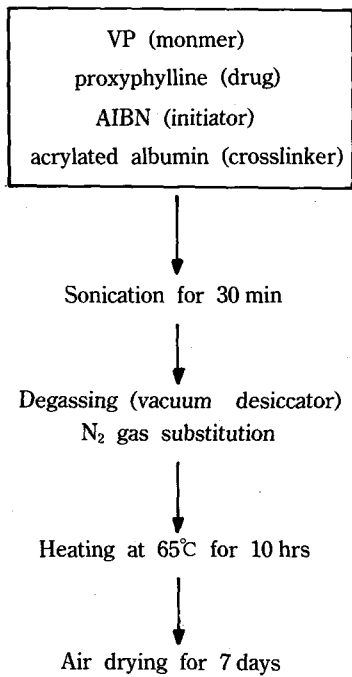
Scheme 1—Acrylation of albumin with glycidyl acrylate

다. 이 용액 4 ml에 glycidyl acrylate를 200 μl 가한 후 상온에서 저어주다가 5시간, 또는 12시간, 24시간 알아보고자 하였다. 이를 위해 알부민-PVP 겔의 팽윤성, 펩신에 의한 소화성, 그리고 프록시필린 방출 특성을 *in vitro*에서 살펴보았으며 특히 겔의 크기와 가교 정도, 약물의 함량이 이들 성질에 미치는 영향에 대해 조사하였다.

실험방법

시약 및 기기—N-vinyl-2-pyrrolidone[VP]과 glycidyl acrylate는 Aldrich 제품을 사용하였고, 소혈청알부민(Fraction V), 펩신, 프록시필린[PP]은 Sigma 제품을 사용하였다. 2,2'-azobisisobutyronitrile[AI-BN]은 Tokoy Kasei 사로부터 구입하였으며 그 외의 시약들은 모두 특급을 사용하였다. 또 용출시험기(Fine Scientific Instrument), 반투막(Spectropor®, M.W. Cut off: 12000~14000), 진공 데시케이터, Sartstedt 튜브(직경 0.85 cm) 등을 사용하였다.

알부민의 아크릴화—펩신에 의해 소화되는 알부민 분자에 가교 능력이 뛰어난 아크릴기를 Scheme 1과 같이 도입하였다. 생리 인산염완충액(PBS, 0.5 M pH 7.2)을 용매로 하여 5%(w/v) 알부민 용액을 만들었



**Scheme 2**—Preparation of enzyme-digestible swelling PVP hydrogel tablets.

다. 이 용액 4 ml에 glycidyl acrylate를 200  $\mu$ l 가한 후 상온에서 저어주다가 5시간, 또는 12시간, 24시간 후에 20% glycine 용액(PBS) 1 ml를 가해 아크릴화 반응을 중지시켰다. 이 액을 반투막에 넣고 약 10l의 PBS로 실온에서 투석하여 미반응의 glycidyl acrylate를 제거하였다. 투석은 반투막 내용물에서 glycidyl acrylate의 악취가 나지 않을 때까지 약 24시간 지속하였다.

**약물을 함유한 알부민-PVP 하이드로겔 정제의 제조**—N-vinyl-2-pyrrolidone[VP]을 모노머로, AIBN을 중합개시제로, 아크릴화 알부민을 가교제로 하여 free radical 중합반응에 의해 Scheme 2와 같은 방법으로 정제모양의 하이드로겔을 합성하였다. 직경 0.85 cm의 Sarstedt tube에 VP 0.25 ml, AIBN과 아크릴화 알부민을 각각 모노머에 대해서 0.5 및 5%(w/v)가 되도록 가하였으며, PP는 0, 2.5, 10, 25 mg씩 가하였다. 2분간 vortexing한 다음에 진공 데시케이터에서 기포를 제거한 후 튜브의 상층 빈 공간을 질소로 치환하고, 파라필름으로 밀봉하여 65°C에서 10시간 반응시켰다. 합성된 하이드로겔을 튜브에서 꺼낸 후 표

면을 증류수로 가볍게 세척한 다음 항량이 될 때까지 상온에서 7일간 건조시켰다.

**하이드로겔 정제의 팽윤 및 소화 특성 시험**—건조된 하이드로겔을 인공위액(pH 1.2 염산완충액, 37°C)에 담가 48~96시간까지 팽윤시키면서 시간에 따른 팽윤비(Q)의 변화를 측정하였다. 펩신을 함유하지 않은 인공위액 및 펩신농도를 50, 250, 500 U/ml로 변화시킨 인공 위액 중에서의 팽윤비 Q는 다음 식으로부터 산출하였다.

$$Q = W^*/W$$

여기에서 W는 팽윤시키기 전 건조된 하이드로겔의 무게이며, W\*는 팽윤하는 도중에 하이드로겔을 액으로부터 꺼내어 표면의 물기를 제거한 뒤 잔 무게이다.

**하이드로겔 정제로부터 PP의 방출시험**—KP V 용출시험기의 각 용출조에 인공위액을 100 ml씩 채우고 온도를 37±0.5°C가 되도록 한 후 하이드로겔을 한 개씩 넣었다. 패들을 100 rpm으로 회전시키면서 30분 후부터 24시간까지 적당 시간 간격으로 용출액을 1 ml씩 취하고 즉시 동량의 인공 위액을 보충하여 전체 용출액의 양을 일정하게 유지시켰다. 용출액은 펩신의 영향을 보기 위하여 펩신을 함유한 것과 함유하지 않은 것 두 가지를 사용하였다. 취한 검액을 인공위액으로 3배 희석한 후에 273 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 방출된 PP를 정량하였다.

### 실험결과 및 고찰

**알부민-PVP 하이드로겔 정제의 제조**—선형 PVP에  $\gamma$ -선을 조사하면 겔화가 일어난다. 그러나 이렇게 만들어진 가교 PVP는 가교형성 정도가 낮아 기계적인 강도가 매우 약하다는 문제점이 있다.<sup>12)</sup> 따라서, 가교밀도가 보다 높으며 경구투여되었을 때에도 80~100 mmHg에 달하는 위내의 압력에<sup>13)</sup> 견딜 수 있는 강도를 갖게하기 위해서는 모노머 VP를 한 분자내에 불포화기가 다수인 물질, 일반적으로 반응 관능기가 4이상인 화합물과 공중합시켜야 한다.<sup>14)</sup> 본 실험에서 이러한 가교제로 쓰인 알부민은 자체로서는 모노머와의 반응성이 없는 것으로 현재까지 생각되고 있다. 그런 이유로 알부민의 아민기를 glycidyl acrylate로 치환하여 알부민에 불포화기를 도입하였다. 또한 VP

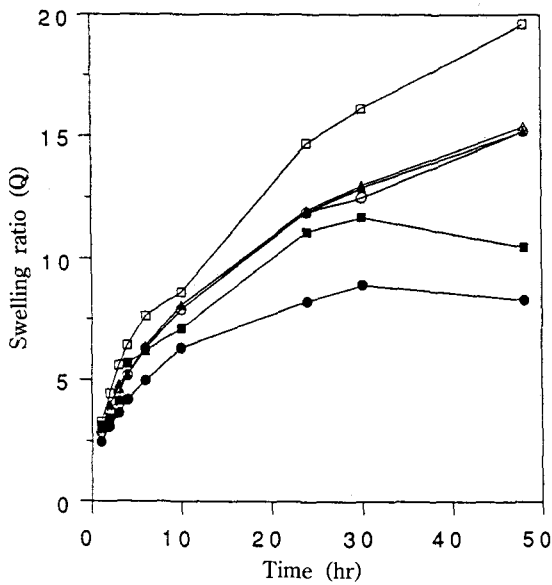


Fig. 1—Effect of albumin acrylation time on the swelling behavior of albumin crosslinked PVP hydrogel in simulated gastric fluid with (●) or without (○) pepsin at 37°C.  
(□ ■) 5 hr, (○ ●) 12 hr, (△ ▲) 24 hr, n=3

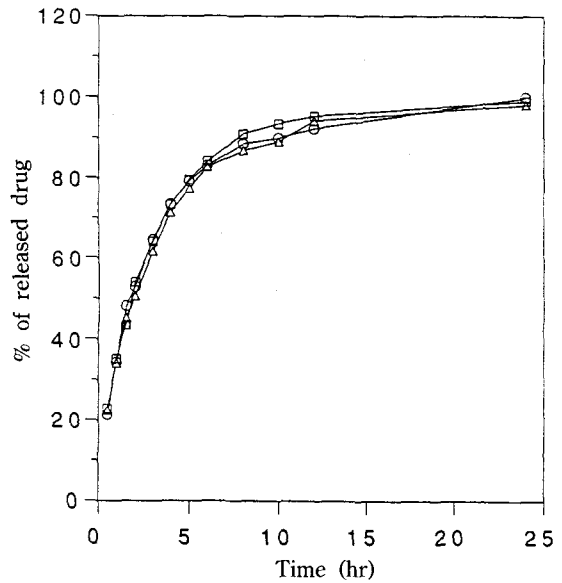


Fig. 2—Effect of albumin acrylation time on the release of PP from albumin crosslinked hydrogel into simulated gastric fluid with pepsin 250 U/ml at 37°C.  
(○) 5 hr, (□) 12 hr, (△) 24 hr, n=3

와 같은 친수성 모노머를 유리시험관에서 합성시키는 경우에는, 겔이 유리 표면에 강하게 점착되어 합성이 끝난 후 시험관에서 폴리머를 꺼내기가 매우 어렵기 때문에<sup>15)</sup> 본 실험에서는 소수성 재질인 Sarstedt 튜브를 사용하여 합성하였다. 이렇게 얻어진 하이드로겔의 최종 건조 크기는 직경이  $0.77 \pm 0.02$  cm이었으며 두께가  $0.47 \pm 0.02$  cm이었다.

**알부민 아크릴화 반응시간이 하이드로겔의 물성에 미치는 영향**—알부민의 아크릴화 정도는 glycidyl acrylate와의 반응시간에 비례하는 것으로 알려져 있다. Park<sup>14)</sup>에 의하면 본 실험에서와 같은 반응조건으로 5시간 반응시켰을 때 아크릴화된 아민기는 전체 아민기 중의 15%, 24시간 반응시킨 경우엔 70%에 달한다고 한다. 5, 12 및 24시간 아크릴화시킨 알부민을 써서 합성한 하이드로겔 정제의 인공위액 중에서의 팽윤특성은 Fig. 1과 같다. 펩신이 없는 인공위액 중에서는 3가지 정제 모두가 계속해서 팽윤하였으나, 펩신 첨가시 5시간, 12시간 아크릴화시킨 알부민을 써서 만든 정제는 30시간 이후부터 팽윤비가 감소하였다. 이는 펩신에 의해 알부민이 소화되면서 PVP 사슬간의 가교가 풀어지는데 기인하는 것으로 추정

되며, 5시간-하이드로겔이 12시간-하이드로겔보다 팽윤비가 큰 것으로부터 5시간-하이드로겔의 가교밀도가 더 낮음을 알았다. 그러나 펩신에 의해 소화되는 양상과 정도는 두 겔이 비슷하였다. 반면 24시간-하이드로겔은 펩신에 의해서는 48시간까지도 팽윤비가 증가할 뿐 감소하지 않았는데, 팽윤시간을 48시간 이상으로 연장하였다면 이 하이드로겔도 펩신에 의해 팽윤비가 줄어들었을 것으로 예상된다. 알부민에서 아크릴화되는 아미노산은 유리 아미노기를 가지고 있는 lysine, arginine, glutamine 등이며 펩신은 주로 tyrosine, phenylalanine, tryptophan, 그 밖에 leucine, glutamine, glutamic acid 등의 펩타이드 결합에 특이적으로 작용한다.<sup>16)</sup> 따라서, 아크릴화 정도에 따라 펩신이 알부민을 소화시키는 능력이 크게 변화하리라 예상되지는 않는다. 그러나 본 실험에서는 아크릴화 반응시간이 긴 알부민을 써서 만든 하이드로겔일수록 오랜시간이 지나야 펩신에 의해 팽윤비가 감소하였다. 이는 아크릴화 정도가 커질수록 가교 밀도가 높아져 하이드로겔의 팽윤이 느려지고 따라서 인공 위액 중의 펩신이 하이드로겔내로 침투하여 알부민 분자와 만나는 것이 어려워지기 때문인 것으로

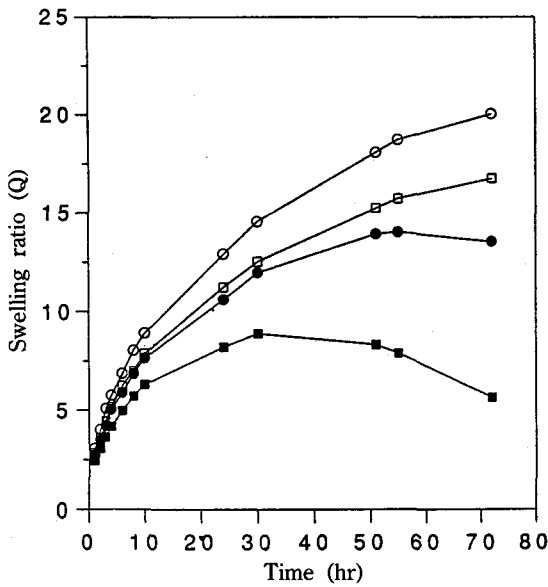


Fig. 3—Effect of PP content on the swelling behavior of albumin (5 hr) crosslinked PVP hydrogel in simulated gastric fluid with (●) or without (○) pepsin 250 U/ml at 37°C.  
(○ ●) 2.5 mg, (□ ■) 25 mg, n=3

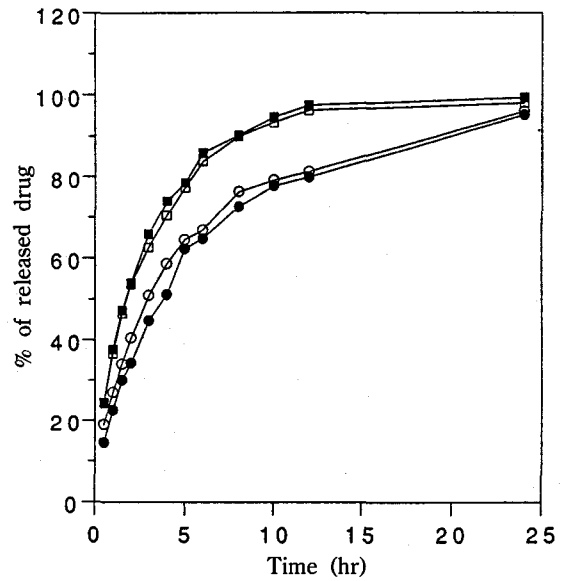


Fig. 4—Effect of PP content on the release of PP from albumin (5 hr) crosslinked PVP hydrogel into simulated gastric fluid with (○) or without (●) pepsin 250 U/ml at 37°C.  
(○ ●) 2.5 mg, (□ ■) 25 mg, n=3

생각된다. 또한 펩신 존재하에서 팽윤시킨 것이 펩신이 없을 때에 비해 전 시간 범위에 걸쳐서 팽윤비가 작았는데, 이는 하이드로겔 내부의 알부민이 소화되기에 앞서 표면에서부터 알부민이 소화되면서 폴리머 사슬을 하나씩 잃게 되어 하이드로겔의 크기가 작아지는 때문으로 추정된다.

팽윤성과는 달리 약물방출 특성은 아크릴화 시간에 크게 영향받지 않았다(Fig. 2). 즉 PP가 80% 방출되는 데에는 모두 5~7시간이 걸렸으며 펩신이 없는 매질에서도 거의 같은 결과가 나왔다. 이와 같이 팽윤 특성과 약물방출 특성이 일치하지 않는 것은 하이드로겔의 팽윤 초기에 약물방출의 대부분이 완료되어 버림으로 해서 그 이후의 팽윤성 변화는 실질적으로 약물의 방출특성에 별 영향을 미치지 못하기 때문이라고 생각된다. 이처럼 하이드로겔이 오랜시간 동안 그 크기를 일정하게 유지하고 있는데 반해 약물방출은 비교적 단시간 내에 완료되는 점은 앞으로 위내 체류형 하이드로겔을 이용해 지속성 제제를 개발하려고 할 때 반드시 극복해야 할 과제라고 생각된다.

**약물함량의 영향**—Fig. 3은 PP의 양을 2.5 mg와 25

mg로 달리하였을 때 하이드로겔 정체의 팽윤과 소화특성의 변화를 보여주고 있다. 약물량이 적을 때 팽윤속도가 더 컸으며 약물량을 증가시키면 팽윤속도가 감소하고 펩신에 의한 소화도 빨라졌다.

또한 Fig. 4에서 보듯이 약물방출 속도도 PP양에 의해 큰 변화가 있었다. 25 mg-하이드로겔의 경우 PP의 80%가 방출되는데 6시간이 걸렸으나, 2.5 mg-하이드로겔은 2배인 12시간으로 매우 서서히 약물이 방출되었다. PP처럼 작은 분자의 겔내 확산은 겔의 구조에 크게 의존하며, 특히 가교밀도가 확산속도에 직접 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 가교밀도가 증가하면 겔의 구조가 치밀해지기 때문에 폴리머 사슬의 운동이 제한되어 겔의 팽윤속도와 용질의 겔내 확산이 느려지게 된다.<sup>17)</sup> 그러나 본 실험에서는 PP의 양이 많았을 때 팽윤비가 감소하였음에도 불구하고 방출속도는 오히려 증가하였다. 만약 PP 함량이 많을 때 팽윤속도가 작은 것이 높은 가교밀도 때문이었다면 PP의 방출속도도 당연히 느려져야 할 것이다. 따라서 이 경우 팽윤이 덜 일어나는 것은 VP로부터 PVP로의 폴리머화 반응 자체가 PP

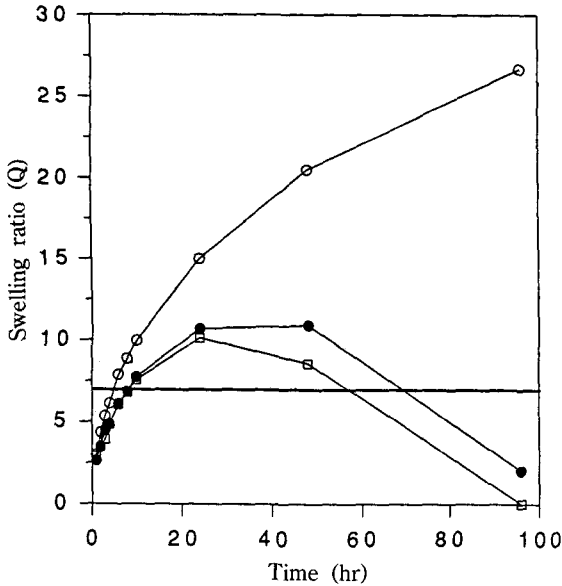


Fig. 5—Effect of pepsin concentration on the swelling behavior of albumin (5 hr) crosslinked hydrogel in simulated gastric fluid at 37°C. (○) pepsin free, (●) 250 U/ml, (□) 500 U/ml, n=3

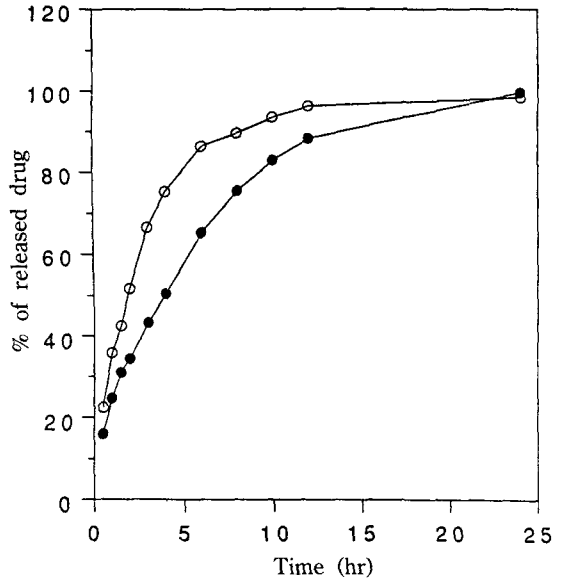


Fig. 6—Effect of hydrogel thickness on the release of PP from albumin (5 hr) crosslinked hydrogel into the simulated gastric fluid at 37°C. (○) 0.47 cm, (●) 0.94 cm, n=3

혼입에 의해서 방해받기 때문이며, 하이드로겔 내에 PP로 인한 pore가 많이 생겨 PP의 방출이 빨라지는 것으로 추정되었다. 아세트아미노펜을 함유시킨 PVP 하이드로겔도 약물 농도가 높을수록 팽윤이 느리고 약물 방출속도가 빨라지는 약물 농도 의존성을 나타냈던 사실<sup>18)</sup> 이같은 추론을 뒷받침 한다고 생각된다.

**소화효소 농도의 영향**—하이드로겔의 소화성이 펩신의 농도에 의존하는가를 알아보기 위하여 알부민(5시간)-PVP겔을 펩신 농도 250, 500 U/ml의 인공 위액 중에서 팽윤시킨 결과는 Fig. 5와 같다. 30시간 이후부터 팽윤비가 서서히 감소하였으며 96시간 이후에는 거의 완전히 소화되어 0에 가까워졌다. 250과 500 U/ml이라는 펩신 농도에 따른 소화속도의 차이는 크지 않은 것으로 나타났으나, 다른 보고에 의하면 125 U/ml 이하에서는 펩신 농도가 낮을수록 소화속도가 느려지고 있다.<sup>18)</sup> 따라서 생리적인 펩신 농도(18.9~28.8 U/24 hrs)<sup>19)</sup>에서 이 하이드로겔의 소화속도는 Fig. 5보다 느려질 것으로 예상된다.

**팽윤-소화특성과 하이드로겔 정제의 위내 체류시간**—지금까지 계산된 팽윤비는 무게를 바탕으로 한

것이나 하이드로겔의 위내 체류성을 추정하기 위해서는 크기를 측정할 필요가 있었다. 알부민(5시간)-PVP 하이드로겔 정제를 인공위액에 넣고 시간에 따라 무게와 지름을 동시에 측정해 본 결과 팽윤비가 7일 때 지름이 1.9±0.2 cm 정도였으며 최대 팽윤했을 때는 지름이 2.8±0.2 cm에 이르러 처음보다 직경이 약 3.6배로 커졌다. 유문의 지름이 1.3±0.7 cm이므로 팽윤비가 7 이상인 시점(본 실험조건에서는 약 6시간 후)부터 하이드로겔이 유문의 크기 이상으로 팽윤됨을 알았다. Fig. 5에서 점선은 팽윤비가 7 이상으로 유지되어 정제가 위내에 머무르리라 기대되는 시간을 나타낸 것이다. 이로부터 이 하이드로겔은 최소한 24시간 이상 위내에서 머무를 것으로 예상되었다. 복용 후 6시간까지는 하이드로겔의 크기가 유문보다 작아 하이드로겔이 유문을 통과해 내려갈 우려가 있는데, 이 문제는 최초의 하이드로겔 정제를 유문의 직경에 가까운 크기로 만들어 줌으로써 해결할 수 있을 것으로 예상된다. 또한 위내 체류시간은 알부민의 아크릴화 정도, 약물함량, 하이드로겔의 처음 크기(후술) 등을 변화시킴으로써 조절할 수 있으리라 생각된다.

### 하이드로겔의 두께가 약물방출에 미치는 영향—

Fig. 6은 하이드로겔 합성시 두께를  $0.47 \pm 0.02$  cm (size 1)와  $0.94 \pm 0.03$  cm (size 2)로 다르게 하여 하이드로겔의 두께에 따른 약물방출 특성을 조사한 결과이다. 이때 PP를 제외한 반응액의 양을 두배로 함으로써 size 2의 정제를 만들었다. 그림에서 보듯 두꺼울수록 약물방출이 지연되고 유문의 직경보다 커지는데 소요되는 시간이 짧아지는 특성을 보였다.

### 결 론

이상의 실험결과로부터 다음과 같은 사실들을 알 수 있었다. 첫째, 알부민-PVP 하이드로겔 정제는 팽윤 시작 6시간 이후부터 60시간까지 직경  $1.9 \pm 0.2$  cm 이상의 크기를 유지하며 약 12시간에 걸쳐 PP를 방출하였다. 이후에는 팽윤에 의해 분해되면서 크기가 작아지고 쉽게 부서져 최종적으로는 육안으로 관찰되지 않았다. 즉 경구투여 6시간 후부터 60시간까지 위내에 체류하면서 PP를 방출시킨 후 팽윤에 의해 소화되어 위에서 소실될 것으로 기대되었다. 둘째, 하이드로겔의 팽윤 특성은 알부민의 아크릴화 반응 시간, 약물 함량, 하이드로겔의 두께에 크게 의존하였으며 이들을 잘 조절하면 바람직한 위내 체류특성을 갖는 하이드로겔을 얻을 수 있을 것으로 기대되었다. 셋째, PP의 방출 특성은 알부민의 아크릴화 정도, 인공위액 중의 팽윤 농도에는 큰 영향을 받지 않았으나 하이드로겔 중의 PP농도가 높을수록, 그리고 하이드로겔의 두께가 얇을수록 빨리 방출되었다. 끝으로 *in vivo* 실험을 통해 정제의 장기간 위내 체류가 확인된다면 이 하이드로겔을 하루 이상 위내에 머무르면서 서서히 약물을 방출하는 1일 1회 투여용 경구제제의 platform으로 응용할 수 있으리라 기대된다.

### 감사의 말씀

이 연구는 1991년도 신의약품 개발 연구센터(RC-NDD)의 연구비 지원에 의해 수행되었음을 감사드린다.

### 문 헌

1) Park, K.: Enzyme-digestible swelling/mucoadhesive hydrogels as "platforms" for oral controlled

release drug delivery systems. '89 국내외 한국과학기술자 학술회의 추계 workshop 약제분과 pre-prints, 한국과학기술단체총연합회.

- 2) Davis, S.S., Borchardt, I.R., Repta, A. and Stella, V.(eds.): *Directed Drug Delivery*, Humana Press, Clifton, N.J. p.319 (1985).
- 3) Longer, M.A., Ch'ng, H.S. and Robinson, J.R.: Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery III: Oral delivery of chlorthiazide using a bioadhesive polymer. *J. Pharm. Sci.*, **74**, 406 (1985).
- 4) Sheth, P.R. and Tossounian, J.L.: Sustained release tablet formulation. *U.S. Pat. No.4,140,755*.
- 5) Bechgaard, H. and Ladefoged, K.: Distribution of pellets in the gastrointestinal tract: The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets. *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 690 (1978).
- 6) Newton, J.M. and Devereux, J.E.: Pharmaceutical formulations. *U.S. Pat. No.4,938,967*.
- 7) Bechgaard, H., Christensen, F.N., Davis, S.S., Hardy, J.G., Taylors, M.J., Whally, D.R. and Wilson, C.G.: Gastrointestinal transit of pellets systems in ileostomy subject and the effect of density. *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 718 (1985).
- 8) Shalaby, W.S.W., Blevins, W.E. and Park, K.N.: Enzyme-digestible properties associated with albumin-crosslinked hydrogels for oral drug delivery. *Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **17**, 134 (1990).
- 9) Curatolo, W.J. and Lo, J.: Gastric retention system for controlled drug release. *Eur. Pat. Appl. No.0 344 939 A2*.
- 10) Andrade, J.D.(ed.): *Hydrogels for Medical and Related Applications*. ACS Symp. Ser. 31, American Chemical Society, Washington, D.C. p.1 (1976).
- 11) Davidson, R.L.(ed.): *Handbook of Water-Soluble Gum and Resins*, McGraw-Hill, Inc., Seattle, p.21/5 (1982).
- 12) Haaf, F., Sanner, A. and Straub, F.: Polymer of N-vinylpyrrolidone: Synthesis, characterization and uses. *Polymer J.*, **17**, 143 (1985).
- 13) Shalaby, W.S.W., Blevins, W.E. and Park, K.: Enzyme-digestible properties associated with albumin-crosslinked hydrogels for long-term oral drug de-

- livery. *Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **17**, 135 (1990).
- 14) Park, K.: Enzyme-digestible swelling hydrogels as platforms for long-term oral drug delivery: Synthesis and characterization. *Biomaterials* **9**, 435 (1988).
  - 15) Huglin, M.B. and Zakaria, M.B.: Some practical aspects of preparing polymeric hydrogels via  $\gamma$ -irradiation. *J. Appl. Poly. Sci.*, **28**, 2451 (1983).
  - 16) Lehninger, A.L.: *Principles of Biochemistry*, Worth Publishers, Inc., New York, p.688 (1982).
  - 17) Peppas, N.A.(ed.): *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, Vol.1, CRC Press, Boca Raton, FL., p.63 (1986).
  - 18) Shim, C.K. and Park, K.: Examination of drug release from enzyme-digestible swelling hydrogels. *Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **16**, 219 (1989).
  - 19) Krowczynski, L.: *Extended-Release Dosage Forms*, CRC Press, Boca Raton, FL., p.97 (1987).