

## 국소치료용 구강점막파취의 제제설계 및 약제학적 특성

이계주<sup>#</sup> · 서현주 · 이덕근 · 박종범 · 신광현\* · 황성주

충남대학교 약학대학, \*(주)삼아약품 중앙연구소

(Received January 12, 1998)

### Formulation and Pharmaceutical Properties of Local Mucoadhesive-Patch Preparation

Gye Ju Rhee<sup>#</sup>, Hyun-Joo Suh, Duck Geun Lee, Jong Bum Park,  
Kwang Hyun Shin\* and Sung Joo Hwang

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

\*R&D Center, Sama Pharmaceutical Corp.

**Abstract**—In order to ameliorate disadvantages of buccal ointments and mucoadhesive tablets used for the treatment of aphthosis, a thin mucoadhesive patch containing triamcinolone acetonide was designed and evaluated for the pharmaceutical properties. The adhesive gel layer consisting of Noveon AA-1, hydroxypropylcellulose-M and ethylcellulose N 100, and the protective gel layer of ethylcellulose N 100, Eudragit RSPO and castor oil have been formulated and various properties such as viscosity of drug gel layer, thickness, *in vitro* adhesion time, adhesive strength, surface pH, content uniformity and drug release are tested. The mean viscosity of drug-containing gel layer was found to increase with increasing amount of Noveon<sup>®</sup> AA-1 or hydroxypropylcellulose-M. The optimum formulation showed the thickness of 171  $\mu\text{m}$ , surface pH of 4.6, *in vitro* adhesion time of 8 hours and adhesive strength of 272.7 g/sheet. The drug content of each patch was relatively homogeneous with the value of  $273 \pm 6.77$  g. Drug release study showed that compared to mucoadhesive tablet, the patch showed a faster drug release. Drug release was delayed by hydroxypropylcellulose-M, but not by ethylcellulose N 100. The patches prepared were nonirritant and the muco adhesion was better than the commercial product (Aftach<sup>®</sup>) on the market. Based on these results, this mucoadhesive patch is expected to be an effective dosage form for the treatment of aphthosis.

**Keywords** □ Triamcinolone acetonide, Mucoadhesive patch, Bioadhesive polymers, Aphthosis.

아프타성 구내염(aphthosis)은 구강점막에 발생하는 직경이 1 cm 이내인 원형의 회백색 발진으로서 동통이 심한 재발성 궤양이다. 원인은 아직 불분명하나 바이러스나 세균 감염, 감염된 세균에 대한 과민반응, 또는 정서적 긴장<sup>1)</sup> 등에 의한 것으로 생각되고 있다. 구강궤양은 통증과 함께 심한 작열감을 동반하고, 뜨겁거나 매운 식사를 하게되면 통증이 심해져 일상생활에 불편을 주게되며 시간이 흐름에 따라 크기와 모양이 커져서 지름이 3 cm가 되는 수도 있으며 재발할 경우에는 재발시

간 간격이 불규칙하고 짧아지게 된다.

약물의 구강점막투여<sup>2)</sup>는 스테로이드제나 propranolol 같은 난용성 약물의 경우 경구투여보다 흡수율이 높고 소량의 약물로 치료효과를 기대할 수 있기 때문에 전신 및 국소 치료제로서 연구가 많이 행해지고 있으며, 피부보다 약물의 흡수가 비교적 잘 되므로 전신순환을 기대하는 약물의 투여경로로도 적합하다. 외용제에 의한 국소치료는 병소에 화학적 및 물리적 작용을 가하여 효과를 얻는데, 물리적 작용은 습윤, 윤활, 연화, 냉각 작용 및 보호작용 등으로 병변이 빠르게 원상으로 회복

되도록 도움을 주며 증상을 경감시키는 역할을 한다. 따라서 구강점막질환에 대한 국소치료제로는 현재

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 042-821-5932 (팩스) 042-823-6566

연고제나 크림제가 가장 많이 사용되고 있으나 환부 적용시 타액이나 체온에 의하여 제제자체가 용해되거나 제거되는 점과 1회 투여량이 일정치 않은 문제점이 있으며, 급성 염증상태나 피부가 벗겨진 곳에 도포할 경우 자극을 일으키는 경향이 있다.

구강점막 부착형 정제<sup>3,4)</sup>는 이러한 연고제 및 크림제의 단점을 보완하여 1회 투여량 및 약효를 일정시간 지속하여 투여 횟수를 감소시킬 수 있으나, 제제가 견고하고 어느 정도 두께가 있기 때문에 이물감이 심하고 단시간에 손실되거나 음식물과 함께 삼킬 수 있어 장시간에 걸친 구강내 점막용제로는 적당하지 않다.

반면에 두께가 얇고 유연성과 점막 부착성이 우수한 필름 형태의 구강점막 패취는 이러한 단점을 보완하여 환자의 순응도를 향상시키면서 지속적인 치료효과를 기대할 수 있는 장점이 있다.

따라서 최근 수년동안 혀점막(buccal mucosa)을 통한 약물송달에 적합한 생체부착성(bioadhesive) 제형의 개발<sup>5)</sup>에 대한 관심이 크게 대두되어 왔다. 즉, 약물의 구강점막 흡수와 관련하여 Stefan 등은 hamster cheek pouch를 이용한 liposomal triamcinolone acetone의 흡수<sup>6)</sup>에 관하여 연구하였고 Kevin 등은 buccal absorption<sup>7)</sup>에 관한 보고에서 국소치료를 위한 구강점막 투여기전에 대하여 논한 바 있으며 Stefan 등은 구강점막 부착성 miconazole 서방정의 생체부착성에 대한 *in vitro/in vivo* 상관성에 관한 연구<sup>8)</sup>를 보고한 바 있다. Reibold 등<sup>9)</sup>의 연구를 비롯하여 최근 얇은 필름성 구강점막 패취에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔으나 구강점막에 대한 부착시간이 짧은 문제점이 있어서 이에 대한 개선이 요구되고 있다.

현재 국내에서 시판되고 있는 구강점막 부착형 연고제로는 오라메디<sup>®</sup>와 일본제품인 Aftach<sup>®</sup>정이 있고, 일본시장에서는 구강점막 패취제인 Taisho<sup>®</sup>-A<sup>10)</sup>가 시판되고 있으나 국내에서는 아직 구강점막 패취제품은 없는 실정이다.<sup>11)</sup>

따라서, 이 연구에서는 아프타성 구내염 치료에 사용되는 합성 glucocorticoid류의 항염증제인 트리암시놀론 아세트나이드<sup>12)</sup>를 함유하는 구강점막부착 패취제를 개발하고자 점막 부착성이 우수하여 외부 자극으로부터 환부를 보호하면서 지속적인 약효를 발휘하며 이물감이 적어 환자순응도가 높은 제제를 설계하고자, carbopol, polycarbophil, hydroxypropylcellulose-M 등의 생체부착성 고분자와 ethylcellulose<sup>13,14)</sup>, Eu-

dragit,<sup>®16)</sup> hydroxypropylmethylcellulosephthalate 등의 수불용성인 고분자를 여러가지로 조합하여 패취를 제제설계하고 물리적 및 약제학적 성질을 측정하여 대조품과 비교 평가하였다.

## 실험방법

**시약** - Triamcinolone acetone(화일약품(주)), Aftach<sup>®</sup>(帝人(株), Japan), Taisho<sup>®</sup>-A(大正製藥, Japan), polycarbophil(Noveon<sup>®</sup> AA-1 : BFGoodrich Co., USA, NV이라 약함), hydroxypropylcellulose-M(Nippon soda, Japan, HPC), carboxyvinyl polymer(Carbopol<sup>®</sup> 934P, 971P, 974P : BFGoodrich Co., USA., CP 934P, 971P, 974P), ethylcellulose N 100(Hayashi Pure Chemical Industries Ltd. Japan, EC), Eudragit<sup>®</sup> RSPO (Rhm Pharma. GMBH, Germany, ED), hydroxypropylmethylcellulosephthalate 50, 55, 55S (Shin-Etsu chemical Co. Ltd., Japan, HPMCP), celluloseacetophthalate(Eastman Chemical Company, USA, CAP), titanium dioxide(Kronos Inc., Canada, TD), citric acid monohydrate (Showa chemical Inc., Japan), polyethylene glycol 400(Duksan pure chemicals Co., Ltd., PEG 400), propylene glycol(Junsei chemical Co., Ltd., Japan, PG), diethyl phthalate(Junsei chemical Co., Ltd., Japan, DEP), castor oil(Dongyang chemicals Co.), HPLC용 메탄올, 에탄올 (Merck, Germany), 3차 중류수(0.45 μm membrane filter(Milipore, USA)로 여과하여 사용), 기타 시약은 특급 또는 일급의 시약을 사용하였다.

**기기** - Roto viscometer(Hakke RV 20, Germany), micrometer GMA-25 DM(Mitutoyo, Japan), high liquid chromatography system(Waters Co., USA), Modified Keshary and Chien(K-C) diffusion cell drive system(Sunjin Corp.), peristaltic pump, 기타 패취제조에 사용된 aluminum plate와 전연틀 및 점착강도 측정장치는 자체 제작.

**실험동물** - 점착강도 측정실험에 사용된 동물은 실험실 환경에 잘 적응된 것으로 응성 Sprague Dawley계 흰 쥐(400~450 g)를 사용하였다. 동물 사육조건은 온도 20~23°C, 상대습도 55±5%, 명암 교대시간

Table 1—Formulation sheet of drug-containing gel layer

Formula ingredients	Sample No./quantity per total weight (g)																				
	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	A-8	A-9	A-10	A-11	A-12	A-13	A-14	A-15	A-16	A-17	A-18	A-19	A-20	
CP 934P	3.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CP 971P	-	3.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CP 974P	-	-	3.3	2.7	2.5	2.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NV	-	-	-	-	-	-	2.6	5	4	2	5	5.5	4	4	4	4	4	4	4	4	4
HPC	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1.5	1	0.5	1	1	1	1	1
ED	-	-	-	-	0.1	0.6	0.6	-	-	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	0.05
PEG 400	-	-	-	0.7	0.7	0.8	0.8	-	-	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Citric Acid	1.3	1.3	1.3	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.5	0.55	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-	0.5
TiO <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03	0.1	0.2
EtOH	97	97	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Distilled water	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	104.6	104.6	104.6	103.4	103.3	104.0	104.0	105.0	105.0	104.7	105.6	106.1	104.6	106.1	105.6	105.1	105.1	105.1	105.1	105.2	105.8

12시간을 유지하였다. 실험중을 제외하고는 물과 먹이를 충분히 공급하였고 실험 전 24시간 동안 물만 공급하고 절식시켜 사용하였다.

**패취의 제조**

**약물 함유 부착층의 제조** - 처방(Table I)과 같이 A-1~20의 각각에 대하여 먼저 트리암시놀론 아세트나이드 13 mg을 에탄올 100 ml에 녹인 다음, 여러가지 고분자와 각종 첨가제 들을 차례로 가하면서 3시간 이상 저속 교반(50 rpm)하여 균질한 상태의 약물층 겔을 제조하였다. 이렇게 제조한 겔 각각을 두께 3 mm의 전연틀을 이용하여 실리콘 처리된 폴리에스터 필름 위에 전연하여 실온에서 18시간 이상 건조하고 다시 80°C 건조기에서 30 분간 건조하였다.

**보호층의 제조** - Table II의 처방에 대하여 에탄올 또는 아세톤 50 ml에 가소제를 녹인 다음 수불용성 고분자를 차례로 가해주면서 3시간 이상 교반하였다. 제조한 보호층 겔(B-1~9) 각각을 두께 0.5 mm의 전연틀로 약물층 필름위에 축층한 다음 80°C에서 1시간 동안 건조하여 필름상태를 확인하고 직경 10 mm의 원형 모양으로 제단하였다.

**약물층 겔의 점도 측정** - 약물층 필름제조의 작업성에 미치는 영향을 검토하기 위하여, 약물층 겔의 점도를 측정하여 고분자 종류와 양에 따른 유동학적 성질을 파악하였다. NV나 HPC의 양을 달리하여 제조한 시료 V-1~6(Table III)을 20°C에서 Roto viscometer로 전단속도(% D) 100, 전단시간 3분, sensor system SV1을 사용하여 점도를 측정하였다. 흐름곡선의 X축을 전단응력(Tau), Y축은 전단속도(D)로하여 각 구간

**Table III**—The Viscosity of various formulations which are used for drug containing layer

Formula Ingredients	Sample No./Quantity per formulation (g)					
	V-1	V-2	V-3	V-4	V-5	V-6
NV	4.5	5	5.5	6	4.5	4
HPC	-	-	-	-	0.5	1
EC	-	-	-	-	-	-
EtOH	50	50	50	50	50	50
EtOH anhydrous	5	50	50	50	50	50
$\epsilon_{mean}$ (Pas)	1.77	2.48	3.37	5.35	3.15	3.61

마다 점도를 계산(HAKKE : Rotovisco® software version 2.3)하여 최대값, 최소값 및 평균점도( $\epsilon_{mean}$ )를 산출하고 흐름곡선을 작성하였다.

**두께 측정** - 점착성이 우수하고 이물감을 최소화 할 수 있는 두께가 얇은 필름을 제조하고 약물층과 부착층의 조성에 따른 두께의 변화를 검토하기 위하여 부착층과 보호층 처방을 조합(Table IV)하여 제조한 패취 각 10매씩 마이크로미터로 두께를 측정하여 평균을 내었다.

**In vitro 점착시간 측정** - Table IV와 같이 제조한 필름을 직경 10 mm의 원형으로 절단한 것을 검체로하여 Mizobuch 등의 방법<sup>19)</sup>을 준용하여 대한약전 제 6 개정의 용출시험법 중 제 2 법을 응용하여 37±0.5°C에서 pH 6.8의 인산염 완충용액 900 ml를 사용하여 각 검체 6매씩을 즉시 점착되도록 일정량의 타액(saliva)으로 습윤시켜, 용출시험 용기의 밑으로부터 약 5, 7.5, 10 cm 높이의 기벽에 부착하고 8시간 동안 50 rpm으로 회전시키면서 일정시간마다 경시적으로 검체의 박

**Table II**— Formulation sheet of protective film layer

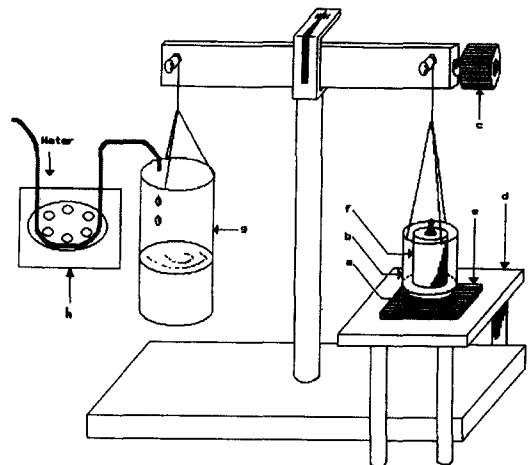
Ingredients	Sample No./Quantity per formulation (g)								
	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9
HPMCP 55S	4.5	-	-	-	-	-	-	-	-
HPMCP 55	-	4.5	-	-	-	-	-	-	-
HPMCP 50	-	-	4.5	-	-	-	-	-	-
CAP	-	-	-	4.3	-	-	-	-	-
EC	-	-	-	-	9	9	8	5	5
ED	1	1	1	-	-	-	2	5	5
PEG 400	1.5	1.5	1.5	2.5	-	-	-	-	-
Castor oil	-	-	-	-	2.3	2.3	2.5	-	3
DEP	-	-	-	-	-	-	-	3	-
EtOH	50	50	50	-	-	-	50	50	50
EtOH, anhydrous	-	-	-	-	-	50	-	-	-
Acetone	-	-	-	50	50	-	-	-	-
Total	57.0	57.0	57.0	56.8	61.3	61.3	62.5	63.0	63.0

**Table IV**—The thickness and adhesion time of patches prepared by the combination of various adhesive and protective layers

Sample No.	Adhesive layer	Protective layer	Total thickness (μm)	Adhesion time (min.)
I-1	A-1	B-7	113	540
I-2	A-2	B-7	151	540
I-3	A-3	B-7	143	420
I-4	A-4	B-6	120	240
I-5	A-5	B-6	133	100
I-6	A-6	B-1	145	60
I-7	A-6	B-2	113	50
I-8	A-6	B-3	93	50
I-9	A-7	B-1	145	60
I-10	A-8	B-9	195	-
I-11	A-9	B-9	230	300
I-12	A-10	B-7	146	300
I-13	A-11	B-8	152	380
I-14	A-12	B-9	240	450
I-15	A-13	B-9	155	450
I-16	A-14	B-9	259	120
I-17	A-15	B-9	180	510
I-18	A-16	B-9	205	240
I-19	A-17	B-9	171	560
I-20	A-18	B-9	173	180
I-21	A-19	B-9	189	120
I-22	A-20	B-9	120	120
Taisho <sup>®</sup> -A	-	-	90	≥480
Aftach <sup>®</sup>	-	-	B-9	≥480

리상태를 관찰하였다. 대조품으로 구강점막 부착제 Aftach<sup>®</sup>와 구강점막패취 Taisho<sup>®</sup>-A를 같은 방법으로 측정하였다.

**점착강도 측정** - 약물층 겔의 점도와 제조한 패취의 두께와 *in vitro*에서 부착강도를 측정된 결과, 패취 제조의 기술적인 측면이나 점착시간, 이물감의 측면에서 패취로서 가장 적합하다고 생각되는 처방 I-19(이하 시료)와 대조품 Taisho<sup>®</sup>-A에 대하여 흰 쥐의 소장점막을 구강점막 모델로 설정하고 점착강도 측정장치<sup>17)</sup>를 사용하여 이 점막으로부터 겹쳐 패취가 탈착될 때까지 가해진 물의 무게를 측정하여 패취의 점착강도를 비교 평가하였다(Fig. 1). 또한 패취의 두께를 다르게 제조하여 두께에 따른 점착강도의 변화를 검토하였다. 즉, 측정방법은 패취(a)를 시안화아크릴레이트 접착제를 이용하여 스테인레스 스틸 컵(b) 바닥에 고정시키고 양팔저울의 오른쪽 나사(c)를 움직여 평형상태가 되도록 조절해 준 다음 높이 조절이 가능한 스테인레스 강철판(d) 위에 가로, 세로 각각 15 mm로 절제한 소장점막(e)을 점막 안쪽이 위로 향하도록 부착시켰다. 컵에 붙인 패취를 5 μl의 인산염 완충액(pH 6.8)으로 습윤시킨 후 점막과 접촉되는 순간에 adhesion bonding을 형성할 수 있도록 100 g 짜리 분동(f)을 컵에 넣어 5분간 눌러주고



**Fig. 1**—Apparatus for assessing mucosa adhesion force. a: patch, b: stainless cup, c: screw, d: stainless steel plate, e: small intestine membrane, f: balance weight, g: plastic container.

분동을 제거한 후부터 패취가 소장점막으로부터 탈착될 때까지 peristaltic pump를 이용하여 8 ml/min의 속도로 왼쪽팔의 플라스틱용기(g)에 물을 낙하시켰다.

**패취표면의 pH 측정** - 시료 패취 5매를 인산염완충액(pH 6.8) 5 ml에서 한 시간 동안 방치한 후 패취의

표면을 pH-meter의 electrode와 접촉시켜 표면 pH를 측정하였으며 Taisho<sup>®</sup>-A를 대조로 각각 3회씩 측정하여 평균 pH를 구하였다.

**약물함량시험** - 인산염 완충액(pH 6.8)과 에탄올의 혼합액(3:2) 25 ml에 시료(직경 10 mm) 20매를 넣은 후, shaking incubator 상에서 100 rpm의 속도로 6시간 동안 교반하여 패취에 함유된 약물을 1차 용해시키고, 다시 새로운 혼합액 10 ml로 3시간, 5 ml의 혼합액으로 1시간 동안 교반용해하여 얻은 용액을 합하여 공경이 0.45 μm인 syringe filter로 여과한 후 HPLC로 정량하여 패취 1매당 함유된 평균 약물함량을 산출하였다.

**함량균일성 시험** - 시료 패취 15매에 대하여 약물함량시험과 같은 방법으로 약물함량을 측정하고 각 시료에 대한 편차를 구하였다.

**약물방출시험** - 보호층 처방을 B-9로 하고 약물층에 NV 4 g과 HPC 1 g 및 EC 0.05 g을 함유하는 처방 I-19와 이 처방에서 EC를 제외한 처방 I-11, 그리고 NV 5 g만을 함유하는 I-10으로 제조한 각 패취 및 대조품 Aftach<sup>®</sup>에 대하여 modified Keshary and Chien (K-C) diffusion cell(Fig. 5)을 사용하여 인산염 완충액(pH 6.8)과 에탄올의 혼합액(3:2) 13 ml를 receptor phase로하여 600 rpm으로 교반하면서 방출량을 측정하였다. 즉, 일정량의 타액으로 습윤시켜 셀룰로오스 막에 부착시킨 패취를 donor phase와 receptor phase 사이에 위치시키고 receptor phase는 water jacket을 통해 물을 순환시킴으로써 평형상태에 도달시킨 다음 일정 시간마다 취한 시험액을 공경 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과하여 HPLC로 분석하여 약물의 방출량을 산출하였다.

**결과 및 고찰**

**약물층 겔의 점도** - 약물층 겔의 점도가 적당하여야 필름의 전연상태가 양호하였다. 따라서, 고분자의 종류와 양이 약물층 필름 제조의 작업성에 미치는 영향을 검토하고자 점착력과 전연의 용이성간의 상관관계를 고찰하면, 시료 V-1~4(Table III)의 점착성을 좌우하는 주성분 NV의 양이 증가할수록 평균 점도값이 1.77, 2.48, 3.37, 5.35 Pas로 점차 증가하였고(Fig. 2), NV만으로 제조한 V-2와 비교해 볼 때 NV 소량(0.5 g) 대신에 HPC를 혼합한 V-5와 V-6(1 g)의 평균 점도값이 크게 나타났다(Fig. 3). 또한 모든 시료의 흐름곡

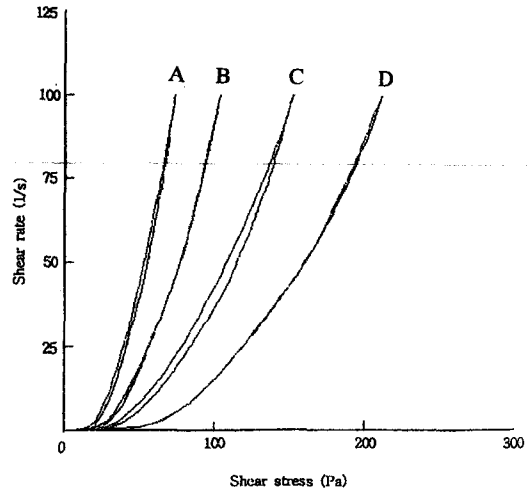


Fig. 2 - The effect of NV on the viscosity of gel layer containing triamcinolone acetonide. Key : A : V-1, B : V-2, C : V-3, D : V-4.

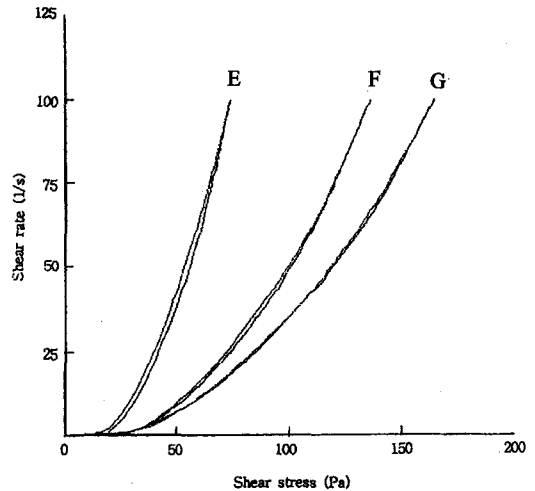


Fig. 3 - The effect of HPC on the viscosity of drug layer gel containing triamcinolone acetonide. Key. E : V-1, F : V-5, G : V-6.

선은 유사소성흐름의 양상을 나타내었으며 점도가 증가함에 따라 흐름곡선이 오른쪽으로 편재되어 점도가 증가하였다.

**두께 측정** - 구강점막패취의 두께는 전연칼로 자유로이 조절할수 있었으나 너무 얇으면 제조공정에 어려움이 있고 너무 두꺼우면(300 μm 이상) 이물감이 심해지므로 적절한 두께를 유지해야 된다.<sup>15)</sup> I-1~22의 처방으로 제조한 패취의 두께는 93~259 μm이었고 Taisho<sup>®</sup>-A의 두께는 평균 90 μm이었다. 패취 제조시 기술적인 측면을 고려하고 구강점막 부착시에 이물감

을 느끼지 않을 수 있는 제제의 두께범위는 30~200  $\mu\text{m}$ 라고 생각된다. 처방 Table IV의 I-11, 14, 16, 18 을 제외한 기타 처방은 구강점막 부착용 제제로서의 두께인 200  $\mu\text{m}$  이하에 적합하였고, 부착층은 CP 974를 주성분으로 하고 보호층은 HPMCP 50을 주성분으로 하여 ED를 소량씩 가한 I-8 조합으로 제조한 패취의 두께가 93  $\mu\text{m}$ 로 가장 얇았으며, NV와 HPC(8:3) 혼합 성분 부착층에 EC와 ED(1:1)를 보호층 처방으로하여 제조한 I-16 패취의 두께가 259  $\mu\text{m}$ 로 가장 두꺼웠다. 따라서 이들 시료 중에서 제조공정에 적합하고 부착성이 가장 우수하다고 여겨지는 I-19로 제조한 패취의 평균 두께는 171  $\mu\text{m}$ 로 구강점막 부착용 제제로서 가장 적합하였다(Table IV).

**In vitro 점착시간** - *In vitro*에서 부착시간을 측정된 결과 Table IV와 같다. 즉, CP를 부착층 고분자로 사용한 경우 CP 974(420 min) 보다는 CP 934나 971의 경우 점착시간이 540분으로 길었고(I-1~8) 전체적으로는 CP보다 NV를 사용한 경우의 점착시간이 좀더 길게 나타났다. HPMCP와 ED를 보호층 성분으로 하고 부착층은 CP 974를 사용하여 제조한 I-7과 I-8의 경우는 점착시간이 50분으로 가장 빨리 탈리되었고 대조품 정제 Aftach<sup>®</sup>나 패취 Taisho<sup>®</sup>-A의 부착시간은 모두 480분 이상이었다. NV와 HPC(4:1)를 혼합하고 EC 소량을 가한 부착층과 ED와 EC를 1:1로 제조한 보호층으로 구성된 처방 I-19 패취의 부착시간은 560분으로 대조품보다 긴 결과를 나타내었으며 동일한 처방에 구연산을 가한 I-17의 경우(510분)보다 약간 길었다(Table IV).

**점착강도 측정** - 시료 I-19의 처방으로 두께를 달리 하여 제조한 패취와 Taisho<sup>®</sup>-A 각 5매에 대하여, 앞의 측정장치를 이용하여 점착강도를 측정된 결과 시료 패취의 점착강도가 273 g/sheet로서 대조품 패취 163 g/sheet 보다 110 g/sheet 정도 더 커서 점착력에 있어서 매우 우수하였고(Table V), 두께별 점착강도를 보면 패취의 두께가 95, 171, 273  $\mu\text{m}$ 로 증가함에 따라 패취 탈착에 필요한 물의 무게는 187, 273, 751 g/sheet으로 두께가 증가함에 따라 비례적으로 점착강도가 커짐을 알 수 있었다.

**패취표면의 pH 측정** - 시료 패취가 점막에 대하여 자극성이 있는지의 여부를 평가하기 위하여 시료패취의 표면 pH를 측정된 결과 평균 pH 4.6 $\pm$ 0.2를 나타내었다. 이 값은 Bottenberg 등과 Pavodi 등의 보고<sup>17)</sup>와

**Table V**— *In vitro* bioadhesive strength of sample patches and Taisho-A<sup>®</sup>

Formula	Mean thickness ( $\mu$ )	n	Weight required for detachment (g/sheet)
			Mean $\pm$ S.E.
I-19	273	5	751 $\pm$ 49.9
	171	5	273 $\pm$ 6.77
	95	5	187 $\pm$ 17.6
Taisho <sup>®</sup> -A	90	5	163 $\pm$ 27.4

유사하였고 Taisho<sup>®</sup>-A의 표면 pH는 4.4 $\pm$ 0.6로 비슷한 값을 나타내었으며 시료 패취의 점막자극은 없었다.

**약물함량시험** - 처방 I-19의 시료 패취 20매에 대하여 함량을 분석한 결과, 패취 1매당(직경 10 mm) 함유하는 트리암시놀론 아세트나이드의 평균 함량은 21.3 $\pm$ 0.23(mean $\pm$ SE)  $\mu\text{g}$ /sheet 이었으며, 시료 15매에 대한 함량 편차범위는 0.000~0.902로 균일성이 매우 양호하였다(Table IV).

**약물방출시험** - 구강점막에 적용하는 패취는 구강내의 물리적인 힘과 다량의 타액분비에 영향을 받지 않고 일정속도로 약물을 방출해야 하므로 부착력과 함께 적절한 방출속도를 가져야 한다. 박 등의 연구<sup>18)</sup>에서는 약물방출에 대한 고분자 조성비에 의한 효과가 크기 때문에 고분자 종류와 그 조성비 등을 달리함으로써 패취 물성을 조절할 수 있음을 보고하였다. 약물층의 고분자의 종류를 달리한 처방 I-10, 11, 19와 Aftach<sup>®</sup> 정제의 방출 시험 결과는 Fig. 8과 같다. 즉, 부착층 필름의 주성분으로 NV를 사용하여 제조한 패취는 모두 비슷한 약물

**Table VI**—The content uniformity and variation of prepared patches

Sample	Content of drug ( $\mu\text{g}$ ) (mean)	Standard deviation
1	20.258	0.7262
2	21.285	0.0000
3	21.533	0.1754
4	21.887	0.4257
5	21.887	0.4257
6	21.108	0.1252
7	21.887	0.4257
8	21.462	0.0750
9	20.223	0.7509
10	21.391	0.0751
11	21.913	0.4441
12	20.010	0.9016
13	21.533	0.1754
14	22.099	0.5756
15	20.435	0.6010

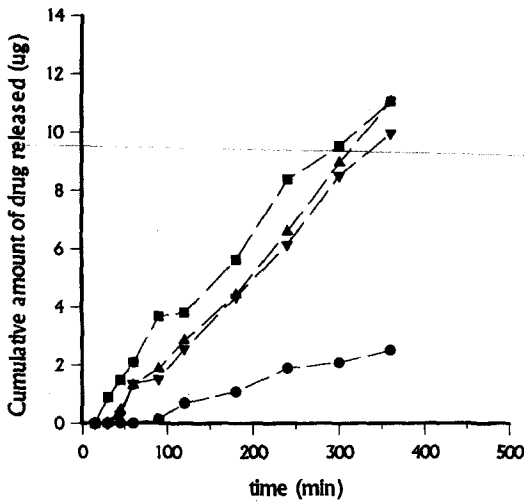


Fig. 4—Time course of triamcinolone acetonide release from patches prepared and tablet Aftach®.  
Key: —■—: I-10, —▲—: I-11, —▼—: I-19, —●—: Aftach®.

방출양상을 나타냈으며 Aftach® 정에 비하여 방출되는 시간이 빠르고 6시간까지 방출되는 약물량도 크게 나타났다. NV만으로 제조한 I-10의 방출이 가장 빠르고, HPC를 혼합한 I-11과 I-19의 방출은 짧은 lag time 후에 방출하기 시작하였다. 이것은 HPC를 첨가함으로써 방출속도가 지연된 것으로 사료되고 I-19에 함유된 EC는 아주 소량이기 때문에 방출에는 별 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

**결 론**

구내염증 치료용 패취를 NV, HPC 등의 점착성 고분자로 약물층을 만들고 EC, ED로 구성된 보호층을 축층하여 제조함에 있어서, 이중필름의 두께 및 *in vitro* 점착시간을 조절하면서 구강점막 부착형 패취 처방을 설계하고 약제학적 성질을 시험한 결과 아래와 같다.

1. 약물층 겔의 평균점도는 NV의 양에 비례하여 증가하였고 NV 단독을 사용한 경우보다는 HPC를 혼합한 경우가 더 컸으며, NV : HPC(4:1) 및 EC 소량을 함유하는 겔이 전연에 가장 적합한 유동성을 나타내었다.
2. ED와 EC를 1:1로 처방한 보호층이 부착층 필름으로부터 탈리되지 않으면서 평균두께 62 μm의 적절한 두께를 유지할 수 있었다.
3. NV와 HPC(4:1) 및 소량의 EC를 함유하는 약물

층과 EC와 ED를 1:1로 처방한 보호층으로 제조한 시료 패취의 두께는 평균 171 μm, 표면 pH 4.6, *in vitro* 평균 점착시간 8시간 이상이었으며, 점착강도는 대조품 Taisho®-A가 163±27.4(g/sheet)인 데 반하여 시료 패취는 273±6.77(g/sheet)로서 매우 강력하였다.

4. 시료의 평균 약물함량은 21.3±0.23 μg/sheet(직경 10 mm)이었고 함량편차는 0.00~0.90으로서 균일성이 매우 좋았다.

5. 시료 패취의 약물 방출시간은 대조품 Aftach®에 비하여 빠르고 지속적이며, 방출량도 약 34% 크게 나타났다. 처방 중의 고분자물질 HPC는 약물방출을 약간 지연시키며 EC는 별 영향을 미치지 않았다.

따라서, 설계된 트리암시놀론 아세토니드 구강점막 패취는 두께가 얇아 이물감과 자극이 없고 생체부착성이 우수하고 약물 방출이 빠르며 지속적이어서, 구강점막 내에 약물을 지속적으로 방출할 수 있는 아프트성 구내염 치료에 효과적인 제형으로 개발이 기대된다.

**감사의 말씀**

본 연구는 1997년도 통상산업부의 공업기반기술 개발사업 지원비에 의하여 수행되었기에 이에 감사의 말씀을 드립니다.

**문 헌**

- 1) 김수남, 방동식, 김규한, 이일수, 박장규, 임철환, 은희철, 허충립, 이광훈, 皮膚科學, 3rd. Ed., pp 489~491, 여문각, 서울 (1994).
- 2) 심창구, 정연복, 강영숙, 藥物送達學, 한림원 (1993).
- 3) Nakayama A., Oda M., Miyazaki S., and Takeda M. : Oral mucosal adhesive tablets of indomethacin using chitosan and sodium alginate. *Yakuzaigaku* 54(3), 185 (1994).
- 4) Saito S., Sadamoto K., Ishikawa Y., Machida Y., and Nagai T. : Preparation and evaluation of oral mucosal adhesive film. *Yakuzaigaku* 50(4), 347 (1990).
- 5) David H., Joseph R. R. : Drug delivery via the mucous membrane of the oral cavity., *J. Pharm. Sci.* 81(1), 1 (1992).
- 6) Stefan J. S., Michael M. : *In vitro* oral mucosal absorption of liposomal triamcinolone acetonide.



- Pharm. Res.* **9**(10), 1359 (1992).
- 7) Kevin W. G., Elizabeth M. T., Repta A. J. : Buccal absorption. III. simultaneous diffusion and metabolism of an aminopeptidase substrate in the hamster cheek pouch. *Pharm. Res.* **6**(11), 966 (1989).
  - 8) Stefan B., Romain A. L., Remon J. P. : *In vitro/ in vivo* correlation of the bioadhesive properties of a buccal bioadhesive miconazole slow-release tablet., *Pharm. Res.* **10**(6), 853 (1993).
  - 9) Reinhold A., Haus P. M. : Evaluation of laminated mucoadhesive patches for buccal drug delivery. *Int. J. Pharm.* **49**(3), 231 (1989).
  - 10) 日本醫藥品集, 新一般用醫藥品, 1996 (1993).
  - 11) Korea Index of Medical Specialities. *Medimedia* **9**(3), 328 (1995).
  - 12) David H. S. : Analytical profiles of drug substances. II. *Ameri. Pharm. Associ.* 615 (1982).
  - 13) Kent D. J. and Rowe R. C. : Solubility studies on ethylcellulose used in film coating. *J. Pharm. Pharmaceutical.* **30**, 808 (1978).
  - 14) Ortiz Labrador A. R. and Ghaly E. S. : Chlorpheniramine maleate controlled release spheres. I. effect of ethylcellulose and dibutylsebacate levels. *Controlled Release Society, Inc.* **20**, 338 (1993).
  - 15) Takayanagi H. and Sawai Y. : Medical adhesive tape for treatment of diseases of the mouth mucosa. *Jpn. Kokai Tokko Koho* **90**, 60644 (1986).
  - 16) R hm Pharma., Information sheet, "Eudragit RS and RL", Germany (1982).
  - 17) Pavodi B., Russo E., Cariglioli G., Cafaggi S., Bi-guardi G. : Development and characterization of a buccoadhesive dosage form of oxycodone hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**(5), 445 (1996).
  - 18) Park Y. H., Chung B. H., Cha B. J., Kwon J. W., Yang J. I., Min S. H. : Preparation and evaluation of sustained release oral adhesive type acyclovir tablets. *Yakhak Hoeji* **34**(3), 155 (1990).
  - 19) Mizobuchi T., Oji Y., Sako S., and Rokusa K. : Sheet-type buccal adhesive tapes for sustained drug delivery in oral cavity. *Jpn. Kokai Tokko Koho* **87**, 178513 (1986).